



FACULTAD DE FARMACIA
Universidad de Sevilla



*Repercusiones del consumo agudo de alcohol en la
adolescencia sobre el músculo esquelético*

Sol Sánchez-Ibargüen del Río



FACULTAD DE FARMACIA

Universidad de Sevilla

Departamento de Fisiología

Grado en Farmacia

Repercusiones del consumo agudo de alcohol en la adolescencia sobre el músculo esquelético

Trabajo de Fin de Grado

Revisión Bibliográfica

SOL SÁNCHEZ-IBARGÜEN DEL RÍO

Tutora: María Luisa Ojeda Murillo

Sevilla, Junio 2022

Resumen

El *binge-drinking* (BD) es el patrón de consumo agudo de alcohol preferido por los adolescentes. Permite que se alcancen concentraciones elevadas de etanol en sangre en poco tiempo y se relaciona con el daño neurotóxico que genera el alcohol en el cerebro de los adolescentes. Recientemente también se ha descrito que causa daño hepático, renal, cardiaco y metabólico, además de un efecto negativo sobre el músculo esquelético. Este daño sistémico podría ser clave para generar futuros problemas cardiometabólicos en el adulto.

A nivel del músculo esquelético, el consumo agudo de alcohol durante la edad adulta altera las vías catabólicas y anabólicas produciendo una disminución en la síntesis de proteínas, un aumento en la degradación proteica y una mayor autofagia celular. Todo ello conlleva una atrofia muscular acompañada de pérdida de masa y fuerza muscular. Además, el exceso de etanol en sangre provoca una disfunción mitocondrial y un aumento en la fuga de especies reactivas de oxígeno (EROS) que ocasionan daños en el músculo esquelético.

Asimismo, el músculo esquelético es un órgano endocrino capaz de liberar miokinas como la IL-6, IL-8, IL-15, irisina y BDNF entre otras muchas, para regular sus demandas energéticas y metabólicas contribuyendo a generar un efecto protector frente al desarrollo de patologías crónicas metabólicas. Hasta la fecha no hay ningún trabajo que analice el estado de estas miokinas y el consumo de alcohol de forma holística.

Así, durante la adolescencia, periodo de intenso crecimiento muscular, cambios endocrinos e iniciación del consumo de alcohol, apenas existen estudios sobre los efectos del consumo agudo de alcohol en el desarrollo muscular y la liberación de miokinas. Los que existen demuestran que se está abriendo un campo nuevo de estudio.

El tema presenta interés para la prevención del consumo de alcohol en esta etapa, pues en ella existe un especial culto al cuerpo y desarrollo de la musculatura. Pero también en la prevención frente a futuras patologías crónicas metabólicas, al estar el músculo esquelético implicado en la regulación endocrina a través de las miokinas.

Palabras clave: binge-drinking, consumo agudo de alcohol, adolescentes, músculo esquelético, atrofia muscular, miokinas.

Índice

	Páginas
1. Introducción	1
1.a. La adolescencia	1
1.b. El consumo de alcohol en la adolescencia	2
1.b.a. Causas	3
1.b.b. Efectos	4
1.b.c. Metabolismo del alcohol	5
1.c. El músculo esquelético	7
1.c.a. Metabolismo del alcohol en el músculo	8
1.c.b. El músculo en el adolescente	9
1.c.c. Efectos del consumo de alcohol en el músculo	10
2. Objetivos de la revisión	11
3. Metodología	12
4. Resultados y discusión	13
4.a. Puntos de deterioro inducido por el alcohol en el metabolismo de proteínas, repercusiones contráctiles	14
4.a.a. Vía mTOR	14
4.a.b Vía FoxO3a	16
4.a.c. Miostatina y proteínas Smad	18
4.a.d. Estrés oxidativo y disfunción mitocondrial	19
4.b. Puntos de deterioro inducido por el alcohol en el metabolismo de proteínas, repercusiones metabólicas.	21
5. Conclusiones	25
6. Bibliografía	26

1. Introducción

1.a. La adolescencia

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la adolescencia es el periodo de crecimiento que se produce tras la niñez y antes de la adultez, entre el rango de edad de los 10 a los 19 años (OMS, 2021). Durante este periodo, se pueden diferenciar tres etapas, la adolescencia temprana (10-13 años), la adolescencia media (14-16 años) y la adolescencia tardía (17 hasta los 19 años) (Mendoza Tascón et al., 2016).

Este concepto es relativamente nuevo ya que empezó a considerarse como una fase definida del ciclo de vida humana a partir de la segunda mitad del siglo XX. Al principio los componentes de este grupo fueron tratados como “niños grandes” por los pediatras o como “adultos pequeños” por otros especialistas (Pineda Pérez & Aliño Santiago, 2013).

Cronológicamente, la adolescencia comienza con la aparición de grandes cambios físicos, psicológicos y sociales. Entre las características más destacables de este periodo de vida cabría mencionar (Hidalgo Vicario & González-Fierro, 2014):

1. Aumento de la velocidad de crecimiento corporal lo que también es conocido comúnmente como “estirón puberal”.
2. Un claro aumento tanto de la masa como de la fuerza muscular, más notable en varón. Dicho cambio está regulado en parte, por una de las principales hormonas de la pubertad, la testosterona, como se analizará posteriormente.
3. Existencia de una torpeza motora, insomnio, fatiga como resultado de una incoordinación entre el crecimiento corporal con los procesos endocrinos y metabólicos desarrollados durante la adolescencia.
4. Aparición de los caracteres sexuales secundarios, así como de la capacidad reproductiva.
5. Cambios psicosociales característicos de esta etapa, por ejemplo: necesidad de independencia, conflictivas relaciones entre padres e hijos adolescentes, actitud más rebelde y reivindicativa, desarrollo de la identidad sexual, nuevas conductas de toma de riesgo, búsqueda de lo novedoso etc. La causa de las conductas de toma de riesgo está relacionada con la maduración tardía en los adolescentes de la corteza prefrontal, que está implicada en la planificación, toma de decisiones, control del comportamiento entre otras funciones de autorregulación.

Durante este periodo del ciclo de vida del ser humano, los índices de mortalidad son muy bajos y por ello, tradicionalmente sus problemas de salud han sido ignorados o atendidos insuficientemente (Pineda Pérez & Aliño Santiago, 2013). Sin embargo, actualmente se ha extendido una preocupación a nivel mundial de un comportamiento cada vez más común entre los adolescentes, el *binge drinking* (BD) o botellón (Bonar et al., 2021). Así se denomina al patrón de ingesta de grandes cantidades de alcohol concentrado en un período de tiempo que se reserva expresamente para este fin, y que comporta con frecuencia una intoxicación alcohólica (Valencia Martín et al., 2020). Se produce cuando se consumen entre 4 y 5 bebidas en un tiempo concentrado y aproximado a dos horas, llegando a alcanzar niveles de 0,08 g/dL de alcohol en sangre. El BD está asociado a un aumento de los principales casos de mortalidad en esta etapa de la vida: accidentes de coches, suicidios y homicidios (Molina & Nelson, 2018).

1.b. El consumo de alcohol en la adolescencia

El inicio del consumo de drogas y de otras conductas adictivas se produce típicamente en la adolescencia, pues el cerebro adolescente premia las conductas de riesgo (Güemes-Hidalgo et al., 2017). En concreto el BD es el consumo de alcohol más usado por los adolescentes (Valencia et al., 2020) y aunque suele producirse de forma intermitente, sobre todo los fines de semana, esta práctica puede llegar a transformarse en patológica (Pilatti et al., 2013).

Se establece el diagnóstico de abuso de alcohol cuando el individuo no cumple con sus obligaciones diarias en los últimos 12 meses, y/o si existe dependencia al alcohol. Los individuos dependientes experimentan el síndrome de abstinencia cuando intentan dejar de consumir, y tolerancia, necesitando ingerir cantidades cada vez mayores de alcohol (Pilatti et al., 2013). Estas situaciones durante la adolescencia acarrear graves consecuencias sobre la salud física y mental pues es una etapa de desarrollo madurativo, que además va acompañado de daño neuronal (Jones et al., 2018).

Recientemente se ha observado que el consumo agudo de alcohol durante la adolescencia genera alteraciones hepáticas (Binder et al., 2016) y cardiovasculares (Yan et al., 2018). Estas alteraciones están relacionadas con un desbalance metabólico y energético (Nogales et al., 2021) que puede dar lugar a enfermedades cardiometabólicas a corto, medio y largo plazo.

- 1.b.a. Causas

La principal causa que anima a los adolescentes a empezar a consumir bebidas alcohólicas es debida a las conductas de toma de riesgo características de esta etapa. Desde el momento en que nacemos comienzan a establecerse nuevas conexiones neuronales, *sinaptogénesis*, este periodo se prolonga hasta el final de la infancia que comienza a producirse una maduración neuronal caracterizada por la eliminación de aquellas conexiones que no se usan y complementándose con la mielinización. Se pensaba que estos cambios tenían lugar en la primera década de vida, pero hoy se sabe que muchas zonas cerebrales continúan desarrollándose durante la adolescencia (Oliva Delgado, 2012). En concreto, los adolescentes presentan una maduración tardía en la zona prefrontal. Así, a partir de los 11-12 años, se produce una disminución de la sustancia gris en una secuencia desde la corteza occipital hasta la frontal y un aumento de la sustancia blanca, que indica la mielinización de las conexiones neuronales. La corteza prefrontal tiene una función de autorregulación y ejecutiva muy destacable, por lo que la falta de madurez de dicha corteza en la adolescencia estaría relacionada con el impulso hacia conductas de toma de riesgos e interés por lo nuevo (Oliva Delgado, 2012).

Por otro lado, durante la adolescencia el circuito mesolímbico relacionado con la recompensa, la motivación y el placer, también está afectado. Este circuito se activa al probar bebidas alcohólicas, provocando una liberación de dopamina especialmente en el núcleo accumbens, generando placer y fomentando la repetición de la ingesta (Burunat, 2004). Los adolescentes sufren un déficit dopaminérgico, lo que conlleva a una menor activación del circuito de recompensa, implicándose en conductas más arriesgadas para paliar dicho déficit (Oliva Delgado, 2012).

Finalmente, entre otras de las causas del consumo de alcohol a edades temprana se encuentra la exposición a éste en vida prenatal. Estudios recientes apoyan la hipótesis de que la exposición del feto al etanol implica familiarización con las propiedades quimio-sensoriales de la droga, así como el aprendizaje asociativo mostrando un comportamiento de aumentada predisposición al consumo del alcohol (March et al., 2009).

- 1.b.b. Efectos

Los efectos producidos por el alcohol dependen de la dosis ingerida, diferenciándose entre un consumo agudo y crónico. El consumo agudo de etanol se basa en una ingesta masiva de alcohol en poco tiempo, en ocasiones esporádicas, como con el *binge-drinking*, provocando un aumento puntual y elevado de la concentración de alcohol en sangre (AS). Sin embargo, la intoxicación crónica tiene lugar al consumir alcohol a menor dosis y de manera frecuente, alcanzándose niveles de AS menores y mantenidos en el tiempo.

A nivel nervioso, tanto en la ingesta aguda como crónica, el alcohol actúa en dos sistemas principalmente, el sistema GABA (inhibidor) y el NMDA (excitador), produciendo una serie de efectos. El alcohol favorece la unión del GABA sobre su receptor GABA-A y como consecuencia aparecen efectos ansiolíticos, ataxia, disminución de reflejos, amnesia, típicos de los consumidores de alcohol (Ayesta, 2002).

El sistema NMDA está conformado por el receptor NMDA que se une al principal neurotransmisor excitatorio del SNC (Sistema Nervioso Central). Este sistema participa en procesos de aprendizaje y memoria. El alcohol impide la acción del sistema NMDA en fenómenos de potenciación a largo plazo afectando a la memoria y aprendizaje (Ayesta, 2002).

Por otro lado, los adolescentes son más sensibles a los efectos de facilitación social que produce el alcohol. Dichos efectos se estudiaron en animales adolescentes mediante el “test de la díada”, que permite evaluar la interacción social entre dos ratas. Se midieron diferentes conductas observando que las ratas que recibían alcohol tenían más tendencia a relacionarse con el compañero que las que no (Pautassi, 2017).

Así como el efecto del consumo de alcohol (CA) durante la adolescencia, sobre el SNC están bien definidos, pues se asocia a conductas de riesgo que aumentan la mortalidad inmediata a estas edades, existen una serie de efectos del CA sobre el organismo menos estudiados. Estos efectos sistémicos cardiometabólicos se extienden a la edad adulta al quedar los adolescentes predispuestos a desarrollar patologías crónicas. Dichos efectos dependen en parte del metabolismo oxidativo del alcohol y afectan al hígado, riñón, corazón (Ojeda et al., 2017; Sobrino et al., 2019; Ojeda et al., 2021) y probablemente al músculo esquelético.

- 1.b.c. Metabolismo del alcohol

En la degradación del etanol participan varias enzimas. Este proceso acontece principalmente en el hígado y se halla fundamentalmente mediado por la enzima alcohol deshidrogenasa (ADH) que transforma el alcohol en acetaldehído (Aragón et al., 2002). También existen otras vías, el Sistema Oxidativo Microsomal del Etanol (MEOS) y el Sistema Catalasa-Peroxidasa que al igual que la ADH generan acetaldehído (Figura 1).

El sistema MEOS adquiere más relevancia en los casos de ingestión aguda de alcohol. Está conformado por enzimas, en los microsomas hepáticos y su componente decisivo para metabolizar el etanol es el citocromo P450 2E1 o CYP2E1. La actividad de este sistema es proporcional a la ingesta de alcohol. Tras un consumo puntual y excesivo de alcohol, como ocurre en el BD, la vía mediada por la ADH se puede saturar, desviando la metabolización del etanol por la vía del MEOS. El MEOS además de generar acetaldehído genera grandes cantidades de especies reactivas de oxígeno (EROS) que favorecen el estrés oxidativo (EO) celular. El EO sobre lípidos, proteínas y ADN favorece a su vez la apoptosis celular y los procesos proinflamatorios provocando lesiones en diferentes tejidos (Nogales et al., 2014).

La catalasa, metaboliza el alcohol a acetaldehído en presencia de peróxido de hidrogeno, mediante una reacción de peroxidación, dando lugar a agua. Sin embargo, este sistema metaboliza un muy bajo porcentaje de alcohol.

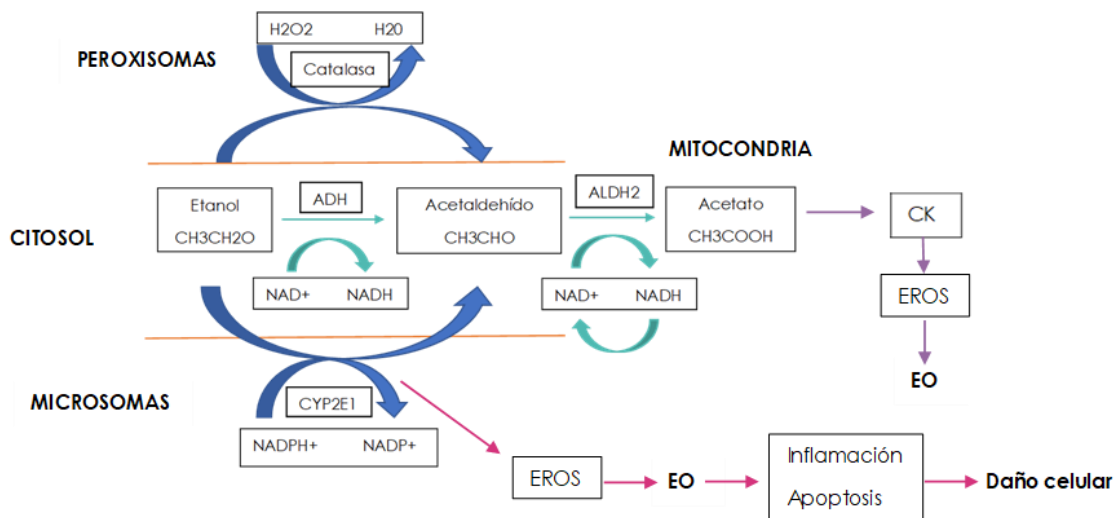


Figura 1. Metabolismo oxidativo del etanol. ADH: alcohol deshidrogenasa; CYP2E1: citocromo P450 subfamilia 2E1; ALDH: aldehído deshidrogenasa; CK: ciclo de Krebs; EROS: especies reactivas de oxígeno; EO: estrés oxidativo (Modificado de Sobrino Calero, 2018).

A continuación, el tóxico acetaldehído se oxida, en la mitocondria, a ácido acético por la aldehído-deshidrogenasa (ALDH) y finalmente se transforma en Acetil-CoA incorporándose en el ciclo de Krebs para obtener energía, favoreciendo la respiración celular y la liberación de EROS.

Peculiaridades del metabolismo del alcohol durante la adolescencia.

Se ha demostrado que la capacidad de degradar y procesar el alcohol madura durante el desarrollo, de forma gradual. Así, los adolescentes, acumulan mayores cantidades de alcohol en sangre y cerebro que los adultos tras consumir la misma cantidad de alcohol (Pautassi, 2017).

El consumo agudo de alcohol, característico del *binge-drinking*, junto con la inmadurez de la metabolización del alcohol, hace que los adolescentes tengan más riesgo de alcanzar concentraciones excesivas de alcohol en sangre, llegando estas concentraciones de etanol a tejidos extrahepáticos y pudiendo inducir neurotoxicidad y muerte neuronal (Pautassi, 2017).

El acetaldehído es muy tóxico a nivel periférico, su acumulación produce taquicardia, enrojecimiento, cefalea y malestar, que actúan como frenos al consumo de alcohol. No obstante, los adolescentes experimentan menos efectos de freno debido a que metabolizan menos el alcohol, teniendo cantidades más bajas a nivel periférico de acetaldehído (March et al., 2013). Curiosamente, a nivel central, los efectos del acetaldehído son recompensante. Una enzima encargada de transformar el etanol en acetaldehído en el cerebro es la catalasa y posee mayor actividad en adolescentes que en adultos (Quertemont et al., 2005).

Finalmente, se podría decir que, gracias a estas diferencias en la metabolización del etanol entre adolescentes y adultos, obtenemos la explicación de por qué los adolescentes perciben más efectos positivos, recompensantes y reforzantes que hacen repetir la experiencia de consumir bebidas alcohólicas. Sin embargo, la alta concentración de alcohol en sangre que se alcanza tras el BD durante la adolescencia puede afectar gravemente a otros tejidos extrahepáticos como por ejemplo el músculo esquelético. El músculo esquelético tendrá que colaborar específicamente en el metabolismo del alcohol, generando los miocitos sustancias tóxicas como acetaldehído y EROS.

1.c. El músculo esquelético

Los músculos esqueléticos son los principales responsables de producir movimiento y mantener la estabilidad de nuestro organismo. Éstos se unen a los huesos mediante tendones y al contraerse, producen el movimiento.

Los músculos están formados por fibras musculares o miocitos. Estas fibras, están atravesadas por miofibrillas (y estas a su vez por cientos de filamentos proteicos de actina y miosina, que se disponen en sarcómeros o unidades contráctiles).

Para que tenga lugar la contracción, es necesaria la participación del sistema nervioso. El impulso se transmite a través de las motoneuronas y mediante sus axones liberan la acetilcolina en la placa motriz del sarcolema, formándose la unidad motora. Una vez que la acetilcolina se une a los receptores, aumentan los niveles de calcio y quedan liberados iones almacenados en el retículo sarcoplasmático que se dirigen a los filamentos de actina y miosina. En presencia del calcio, el ATP que se encuentra en la cabeza de la miosina, se hidroliza a ADP y Pi y se unen a la actina que gira y tracciona hacia dentro produciéndose la contracción muscular. Por lo tanto, el músculo esquelético requiere de gran cantidad de ATP, normalmente aportada por las mitocondrias.

A la hora de clasificar las fibras musculares, se tiene en cuenta la miosina que la conforma, siendo lenta o rápida. Por lo tanto, podemos destacar los siguientes tipos:

- Las fibras de tipo I, de contracción lenta y resistentes a la fatiga. Son oscuras debido al número elevado de capilares que contienen. Poseen mitocondrias y mioglobina en abundancia. El sistema oxidativo es el encargado de cubrir sus gastos energéticos y para ello usan como combustible las grasas e hidratos de carbono.
- Las fibras de tipo IIa, de contracción rápida pero menos resistentes a la fatiga. Poseen menos capilares, mitocondrias y mioglobina. La glucólisis anaerobia aporta la energía que necesitan y usan como combustible los hidratos de carbono.
- Las fibras de tipo IIb o explosivas, poseen mayor poder de contracción, pero también se tratan de las más fatigables. Son las de menor resistencia al poseer el menor número de mitocondrias, capilares y mioglobina. El combustible que usan son los hidratos de carbono.

A parte de jugar un papel primordial en la locomoción, el músculo esquelético juega un papel central, y no tan reconocido como regulador del metabolismo y la energía corporal.

El hígado, el tejido adiposo y el músculo esquelético son los tres principales órganos implicados en el metabolismo, ya que coordinan la homeostasis de la glucosa, de lípidos y de proteínas, al ser tejidos diana de diferentes hormonas, como la insulina. En concreto el músculo esquelético se trata del principal tejido captador de glucosa y es fundamental para que la insulina ejerza su acción hipoglucemiante. Una vez que la insulina se une a su receptor, comienza una cascada como consecuencia de la translocación del transportador de la glucosa sensible a la insulina GLUT4 a la membrana plasmática, permitiendo así que la glucosa entre en el miocito por difusión facilitada (Deshmukh, 2016). Pero además, el músculo juega un papel fundamental en la homeostasis proteica, siendo el principal reservorio del organismo (Steiner & Lang, 2015; Kimball & Lang, 2018).

Se sabe que el músculo esquelético está implicado en enfermedades crónicas metabólicas como diabetes mellitus (DB), obesidad (OB) y síndrome metabólico (SM), pues recientemente el músculo esquelético se ha identificado como órgano secretor capaz de generar miokinas (MK), proteínas con acciones autocrinas, paracrinas y endocrinas como se explicará posteriormente (Pedersen & Febbraio, 2008; Severinsen & Pedersen, 2020).

- 1.c.a. Metabolismo del alcohol en el músculo

Durante el consumo crónico, el alcohol se metaboliza en su mayor parte en el hígado y el riñón y el músculo esquelético apenas participa en su metabolismo. Este hecho es debido a la falta de ADH y la poca cantidad de CYP2E1 y catalasa existente en este órgano. Sin embargo, en episodios de consumo agudo de alcohol, como el BD, el hígado y riñón no son capaces de metabolizar todo el alcohol y como consecuencia el músculo esquelético tiene que lidiar con este metabolismo. La CYP2E1 de los miocitos es la encargada de metabolizar el alcohol, produciendo EROS citoplasmáticas y acetaldehído.

El alcohol metabolizado en el hígado llega a la circulación en forma de acetato y en el músculo esquelético es convertido en acetyl CoA que entra en el CK, generando ATP (Figura 2). El acetato dentro de la mitocondria favorece la respiración celular produciéndose EROS mitocondriales y regulando de manera indirecta el metabolismo muscular. Para el funcionamiento correcto del músculo esquelético, la mitocondria es fundamental, ya que proporciona energía necesaria para generar contracciones (Wilson & Matschinsky, 2020)

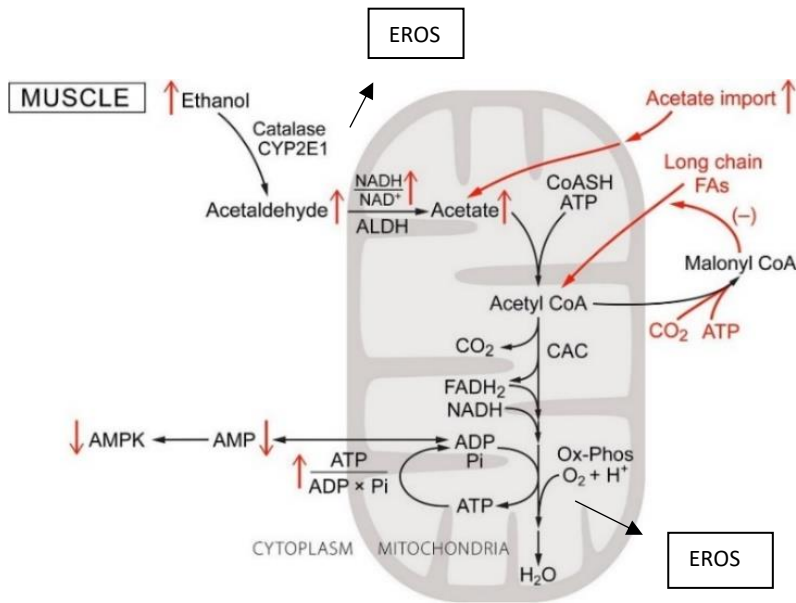


Figura 2. Metabolismo del alcohol en el músculo sin ADH (Wilson & Matschinsky, 2020).

- 1.c.b. El músculo en el adolescente

Durante la adolescencia se produce una reducción de la sensibilidad del hipotálamo e hipófisis que provocan un aumento de la secreción de hormonas relacionadas con el crecimiento muscular (Iglesias Diz, 2013). Por ello en la pubertad se produce un rápido y diferenciado crecimiento de masa muscular, debido principalmente al incremento en sangre de la IGF-1 (factor de crecimiento similar a la insulina) que favorece la síntesis proteica muscular.

La testosterona, que se libera en mayor medida en la adolescencia, puede aumentar la masa muscular al promover la diferenciación miogénica de células madre mesenquimatosas multipotentes y al estimular la síntesis de proteínas musculares. La testosterona es de vital importancia para el mantenimiento y el desarrollo de la masa muscular gracias a su capacidad de inhibir la proteólisis y estimular la síntesis de proteínas, dando lugar a un efecto anabólico neto. Además, promueve la biogénesis mitocondrial y la síntesis de mioglobina, hechos que mejoran la fuerza muscular, a parte de favorecer la eritropoyesis y la llegada de oxígeno al músculo (Xu et al., 2021).

Como consecuencia del crecimiento de la masa y fuerza muscular en la pubertad, sobre todo más notable en el varón, los adolescentes comienzan a preocuparse más en su físico y en dar culto al cuerpo. Actualmente, cada vez hay más casos de vigorexia, donde el joven comienza a obsesionarse por el estado físico, alterando sus conductas alimenticias

con el fin de encajar entre cánones establecidos. El problema se encuentra en establecer su diagnóstico, ya que la realización del ejercicio físico es saludable y aconsejable a estas edades, pero hay que prestar atención en aquellos casos donde se puede convertir en obsesión.

Durante la adolescencia, tanto el desarrollo óptimo de la masa muscular como la fuerza muscular es crucial para mantener un buen estado de salud general y prevenir trastornos como la osteoporosis y la sarcopenia. Diversos estudios han demostrado que los adolescentes con baja masa y fuerza muscular tienen un alto riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares y metabólicas además de disminuir la calidad de vida a la edad adulta y anciana (Alvarez-Pitti et al., 2020).

- 1.c.c. Efectos del consumo de alcohol en el músculo

La miopatía alcohólica está bien descrita y la suelen padecer el 50% de las personas con trastorno por consumo de alcohol (AUD), siendo más común en consumidores crónicos de alcohol que en consumidores agudos. Esta patología suele cursar con una reducción en el área de fibra del tipo II (contracción rápida), siendo las de tipo IIb (con pocas o sin mitocondrias) más afectadas que las de tipo IIa (Preedy et al., 2001). Por el contrario, las fibras Tipo I ricas en mitocondrias son menos sensibles y están relativamente menos afectadas. La miopatía alcohólica crónica cursa con una progresiva debilidad muscular durante semanas o meses y es poco frecuente en personas menores de 30 años.

Por otro lado, la miopatía alcohólica aguda se caracteriza por debilidad, dolor, sensibilidad e inflamación de los músculos afectados (Simon et al., 2017). La manifestación más común de esta miopatía es la liberación de fibras a la sangre (rabdomiólisis) como consecuencia de la ruptura del tejido muscular, pudiendo ocasionar graves problemas renales.

Podría parecer por tanto que el consumo agudo de alcohol en la adolescencia generalmente no afecta al músculo esquelético. Sin embargo, se sabe que el alcohol afecta negativamente a las vías catabólicas y anabólicas del mantenimiento de la masa muscular, así como produce un entorno oxidativo y proinflamatorio en el músculo esquelético capaz de ocasionar una disfunción. El alcohol por lo tanto es causante en parte de pérdida de la función y del tamaño del músculo (Simon et al., 2017).

Aunque existen pocos datos al respecto, este daño también podría repercutir sobre el balance energético y metabólico de los adolescentes que consumen alcohol, debido a que en esta etapa el músculo esquelético se encuentra bajo procesos de anabolismo constante produciéndose así mas repercusiones a consecuencia de dicho daño.

2. Objetivos de la revisión

El principal objetivo de esta revisión bibliográfica es analizar los posibles mecanismos por los que el consumo agudo de alcohol durante la adolescencia puede generar daño en el músculo esquelético, afectando la actividad esqueleto motora y el balance metabólico y energético.

Asimismo, dado que, en la sociedad actual del culto al cuerpo, los adolescentes, sobre todo varones, presentan predilección por el desarrollo de su musculatura, un objetivo indirecto de esta revisión bibliográfica es concienciarlos sobre el daño que ocasiona el consumo de alcohol en la musculatura esquelética y trabajar así en la prevención de esta práctica.

3. Metodología

Para la elaboración de esta revisión bibliográfica se han consultado varias fuentes de información en las que se incluyen artículos científicos, bases de datos, portales de búsqueda en internet, etc.

En primer lugar, se inició la estrategia de búsqueda realizando una lectura general de varios documentos en *Google* y *Google Scholar* para obtener una primera visión del tema y conocimientos de búsqueda fiable. Seguidamente se procedió a utilizar herramientas como *Pudmed*, buscador que permite consultar la base de datos *MEDLINE* y revistas científicas, accediendo de esta forma a revisiones y artículos originales. Para ello, se introdujeron algunas palabras clave como *adolescence*, *alcohol*, *binge-drinking*, *skeletal muscle*, *acute alcohol*, etc.

Las búsquedas fueron realizadas entre febrero de 2022 y junio de 2022 procurando utilizar artículos de actualidad y que no tuvieran más de 10 años de antigüedad, aunque en ocasiones se ha debido recurrir a artículos de mayor periodicidad como consecuencia de la complejidad sumada en la búsqueda.

En segundo lugar, algunas de las figuras utilizadas para esta revisión proceden de artículos, libros o Google imágenes. Sin embargo, otras son de elaboración propia o modificadas de artículos.

Por último, también mencionar la escasez de información sobre el efecto del consumo agudo de alcohol en el músculo esquelético de adolescentes, sobre todo a nivel clínico. Por ello, junto con dichos estudios, se presentan datos revisados y relacionados con el consumo agudo de alcohol en general, recurriendo principalmente a trabajos preclínicos en roedores.

4. Resultados y discusión

Es importante comprender y estudiar mejor los mecanismos por los que el alcohol provoca atrofia muscular, ya que el mantenimiento de la masa y fuerza en el músculo esquelético mejora la actividad esquelétomotora y está relacionado con una menor mortalidad por los beneficios metabólicos que reporta (Rantanen et al., 2012). Por ello analizaremos la homeostasis proteica muscular en relación con la estructura de las fibras nerviosas y su funcionalidad, y en base a los cambios que el metabolismo proteico genera a nivel endocrino, principalmente mediante el estudio de las miokinas.

Hasta la fecha, hay escasos estudios clínicos que investiguen el efecto del consumo agudo de alcohol en el músculo y especialmente apenas hay estudios sobre los mecanismos para el desarrollo de atrofia muscular. Además, no hay ninguno en relación con los adolescentes, por lo que intentaremos extrapolar los datos revisados. Esta escasez se debe a la complejidad para cuantificar y controlar la cantidad, el patrón y la duración de ingesta de alcohol, a parte de la imposibilidad de controlar las diferencias genéticas, nutricionales, ambientales etc. Por lo tanto, la mayoría de los datos que disponemos de esta área derivan de modelos preclínicos de roedores.

En el músculo esquelético existen una serie de mecanismos que regulan la síntesis y degradación de las proteínas. El factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1) es el principal estímulo para la síntesis proteica y permite la fosforilación de Akt la cual regula dos procesos, por un lado, activa la síntesis de proteínas mediante la vía mTOR y por otro lado conduce a una inhibición de la degradación de proteínas a través de FoxO3, la cual regula la degradación de proteínas mediante la vía ubiquitín-proteosoma y el sistema autofágolisosomal (Figura 3).

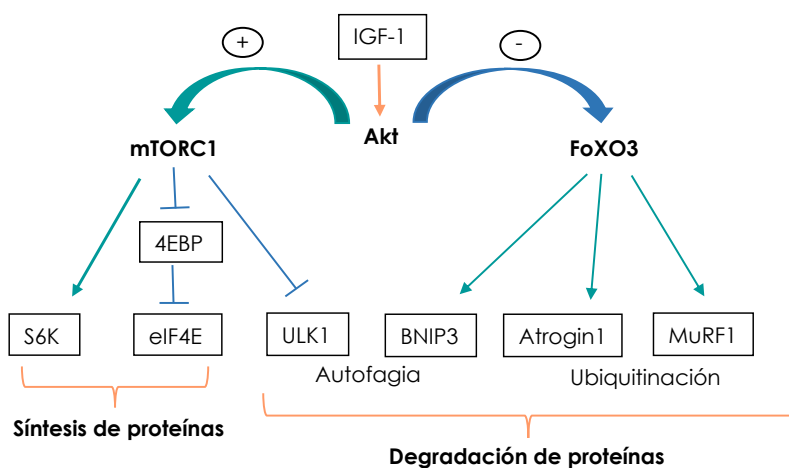


Figura 3. Síntesis y degradación de proteínas mediada por la activación de mTOR e inhibición de FoxO3 (Modificado de Kamei et al., 2020).

4.a. Puntos de deterioro inducido por el alcohol en el metabolismo de proteínas, repercusiones contráctiles

La ingesta aguda de grandes dosis de alcohol, como ocurre en el BD, antagoniza la síntesis de proteínas musculares de manera dependiente de la dosis y tiempo (Steiner & Lang, 2015), dando lugar a una disminución de síntesis de proteínas característica de la miopatía alcohólica. Los estudios preclínicos han identificado varios sitios específicos de deterioro inducido por el alcohol en el metabolismo de proteínas, como las proteínas mTOR, FoxO3a y proteínas Smad, (Simon et al., 2017). Además, recientemente también se ha observado que el estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial que genere juega un papel muy importante en el correcto mantenimiento de la homeostasis proteica (Ismaeel et al., 2022).

▪ 4.a.a. Vía mTOR

En primer lugar, existe un factor de crecimiento clave en la regulación de las vías anabólicas y catabólicas del músculo esquelético denominado factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1). IGF-1 aumenta la síntesis de proteínas en el músculo esquelético a través de las vías PI3K/Akt/mTOR y PI3K/Akt/GSK β y puede inhibir FoxO y suprimir la transcripción de ligasas de ubiquitina E3 que regulan la degradación de proteínas mediada por el sistema de proteasoma de ubiquitina (UPS) (Yoshida & Delafontaine, 2020).

IGF-1 al unirse a su receptor (IGF-1R) fosforila una proteína adaptadora intracelular sustrato del receptor de insulina-1 (IRS-1) que a su vez recluta y fosforila la fosfoinositol 3-quinasa (PI3K) seguida de la fosforilación de Akt. Akt fosforila e inhibe la esclerosis tuberosa 1 y 2 (TSC1/TSC2), que conduce a la carga de Rheb-GTP. Posteriormente, Rheb-GTP se une y activa a mTORC1 (subunidad de la proteína mTOR encargada de regular la síntesis de proteínas, autofagia y biogénesis de lisosomas) (Steiner & Lang, 2015).

La activación de mTORC1 da como resultado la fosforilación de la S6 quinasa 1 (S6K1), que promueve la síntesis de proteínas al activar la proteína ribosomal S6. También fosforila 4EBP1, lo que conduce a su liberación del complejo inhibidor con el factor de iniciación de la traducción eIF4E (Simon et al., 2017).

Pero además, existe un gen de respuesta al estrés que actúa como regulador negativo de la señalización de mTOR, referido como REDD1 (regulados en el desarrollo y respuestas al daño del ADN). La sobreexpresión de REDD1 disminuye la actividad de mTOR (Lang et al., 2008).

Diversos estudios realizados en ratas, demostraron que la ingesta aguda y/o crónica de alcohol altera la fosforilación de varias proteínas dentro de la vía mTORC1, produciendo una disminución de la fosforilación de S6K1, de la proteína ribosomal S6 (rpS6), 4EBP1, mTOR y eIF4E, mientras que aumenta la asociación entre 4EBP1 y eIF4E (Simon et al., 2017). Además, trabajos anteriores también han demostrado que REDD1 aumenta con la administración aguda de alcohol en músculo esquelético y dicho cambio se asoció con una señalización y síntesis de proteínas deficientes en mTORC1 (Lang et al., 2008).

Todo esto se asocia con un impedimento en la traducción y por lo tanto con la disminución de la síntesis de proteínas que ocasiona atrofia muscular (Figura 4).

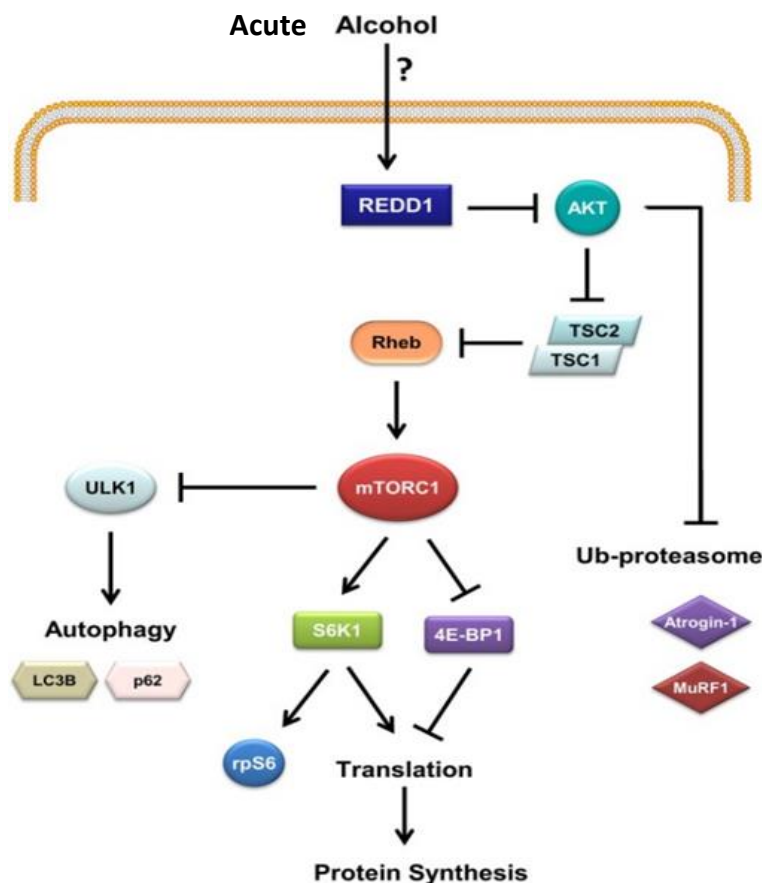


Figura 4. Regulación del equilibrio proteico muscular en respuesta al alcohol agudo (Modificado de Steiner et al., 2016).

Sin embargo, estudios posteriormente realizados como el de Steiner et al., 2016, utilizando ratones que carecían de expresión REDD1, mostraron que existía una disminución, inducida por el etanol, de la síntesis de proteínas, de manera independiente de REDD1 y de la señalización en mTOR. Como consecuencia de dichos resultados, aún no se puede establecer con seguridad el efecto del alcohol en la vía mTOR, por lo que queda aun por dilucidar (o al menos que sea exclusivo). No obstante, lo que sí se puede confirmar es que, en definitiva, el consumo de alcohol a dosis elevadas ocasiona disminución en la síntesis de proteínas en el músculo esquelético, dando lugar al cabo del tiempo a atrofia muscular. Así se han seguido estudiando diferentes posibles mecanismos.

- 4.a.b Vía FoxO3a

FoxO3a es un miembro de la familia de los factores de transcripción y regula la expresión de genes involucrados en múltiples funciones celulares, incluyendo la apoptosis, el estrés oxidativo, la reparación del ADN entre otros. Como se mencionó, también controla la degradación de proteínas en el músculo esquelético por lo tanto, influye en las dos vías principales encargadas de la degradación de proteínas, la vía ubiquitina-proteosoma (UPS) y el sistema autofágico-lisosomal (Ni et al., 2013).

El sistema ubiquitina-proteosoma (UPS) ha demostrado su importancia en el desarrollo de atrofia muscular. La caja F de atrofia muscular (MAFbx)/Atrogin-1 y el dedo 1 del anillo muscular (MuRF1) son las ligasas de ubiquitina E3 mejor caracterizadas en el músculo esquelético que median la poliubiquitinación de proteínas y las dirigen a la degradación por el proteasoma 26S. (Yoshida & Delafontaine, 2020). MAFbx/Atrogin-1 y MURF-1 aumentan en condiciones de consumo de alcohol agudo y crónico, produciendo un aumento de la degradación de proteínas que conlleva a atrofia muscular (Simon et al., 2017).

Todo este proceso se produce por una posible disminución de la actividad de Akt como consecuencia del consumo agudo de etanol. Akt permite la activación de mTORC1 e inhibe FoxO3a, por lo tanto, su disminución al consumir elevadas cantidades de alcohol se traduce en un aumento de la actividad de FoxO3a (media la degradación de proteínas en el músculo esquelético) y disminución de mTOR (medía la síntesis de proteínas en el musculo esquelético) (Figura 5).

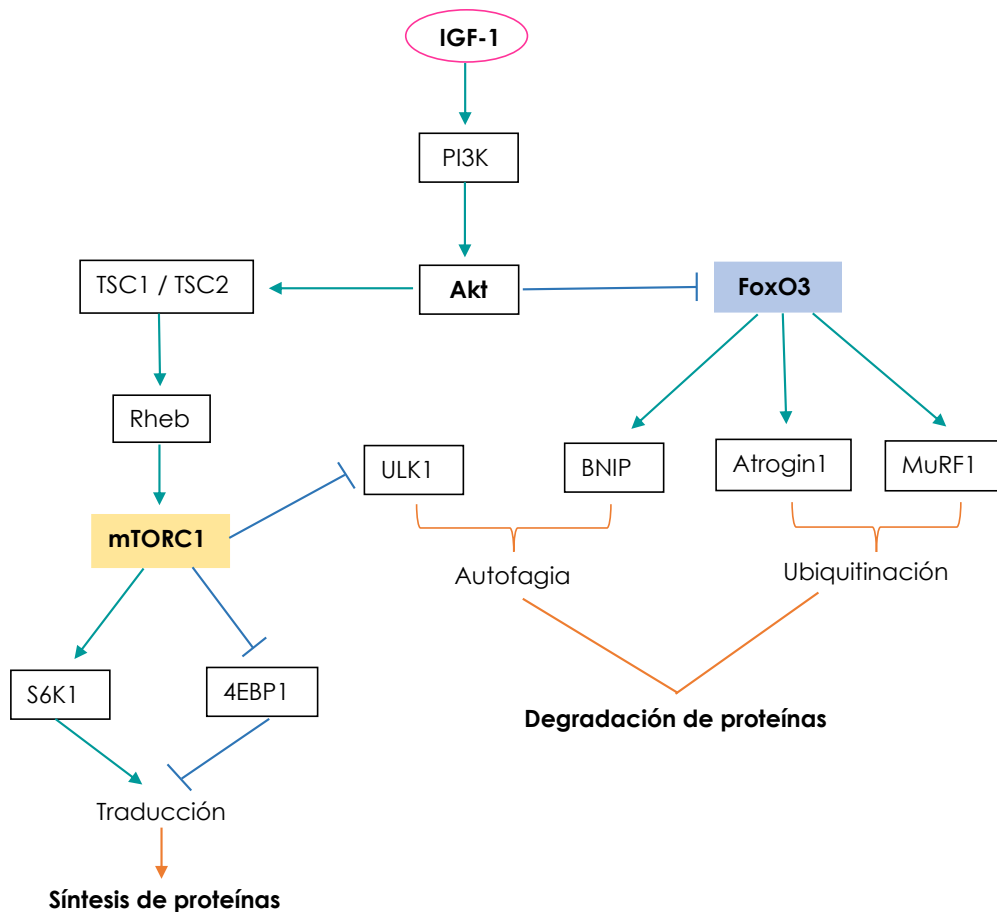


Figura 5. Mecanismos de síntesis y degradación de proteínas en el músculo esquelético (Elaboración propia).

Por otro lado, se ha demostrado que el consumo agudo de etanol induce la autofagia. (Ni et al., 2013). Se trata de un sistema que media la descomposición de proteínas mal plegadas y participa en la eliminación de orgánulos dañados. Durante este proceso se forman vesículas de doble membrana (autofagosomas) que secuestran proteínas marcadas. Para el funcionamiento de este sistema se requieren proteínas relacionadas con la autofagia (Atg).

La autofagia está mediada por dos vías, que se superponen con las vías de señalización de IGF-1, la fosforilación inhibitoria mediada por mTOR de la quinasa-1 similar a unc51 (ULK1) y la inducción de genes relacionados con la autofagia mediada por FoxO3a. IGF-1 activa mTOR que fosforila e inhibe a ULK, quedando así inhibida la autofagia; e inhibe FoxO (por lo tanto inhibe la expresión génica relacionada con la autofagia) (Yoshida & Delafontaine, 2020).

Se ha demostrado que el etanol en el organismo induce un aumento de la activación transcripcional mediada por FoxO3a de genes relacionados con la autofagia como LC3, BNIP3, Atg4, Atg7 entre otros. Por lo tanto, algunos estudios confirmaron que la exposición al etanol aumenta la autofagia muscular contribuyendo a su atrofia y posterior sarcopenia (Thapaliya et al., 2014).

Toda esta información coincide con el hecho de que el consumo de alcohol agudo produce una disminución de la expresión de mTOR (inhibe autofagia) y un aumento de la expresión de FoxO3a (induce autofagia). Sin embargo, hay pocos estudios que hayan analizado exclusivamente el efecto de estas vías en la autofagia del músculo esquelético y se han presentado contradicciones, que se resolverán al cabo de los años cuando se realicen más estudios in vivo en este campo.

- 4.a.c. Miostatina y proteínas Smad

La miostatina es un miembro de la familia del factor de crecimiento transformante (TNF β) y actúa de forma autocrina/paracrina como regulador negativo del crecimiento del músculo esquelético. Se considera una miokina. Los datos sugieren que las alteraciones en la masa muscular están relacionadas con la desregulación de la expresión de proteínas, ya que media en las respuestas anabólicas y catabólicas. La miostatina regula negativamente la vía Akt, que promueve la síntesis de proteínas y aumenta la actividad del sistema ubiquitina-proteasoma para inducir atrofia (Rodriguez et al., 2014).

Los receptores de activina II (ActRIIA y ActRIIB) y los receptores de activina I (ALK4 y ALK5) median la señalización de la miostatina y permite la fosforilación de las proteínas Smad (Smad 2 y Smad 3), formando un complejo Smad 2/3 que oligomeriza con Smad4, que se trata de un co-mediador de la vía de señalización de la proteína morfogénica ósea (BMP). Smad4 se vuelve más disponible cuando hay baja señalización de miostatina, lo que lleva a hipertrofia muscular (Yoshida & Delafontaine, 2020).

Por lo tanto, otra vía adicional involucrada en el control de la masa muscular son las proteínas Smad (Figura 6) que se activan en respuesta a mediadores de atrofia muscular como son el TGF β , la activina y la miostatina. Su señalización es necesaria para la inhibición mediada por la miostatina de la señalización de Akt/mTORC1 (Steiner & Lang, 2015). Sin embargo, aunque no hay evaluaciones de la señalización de Smad tras la intoxicación de alcohol, se ha observado un aumento del ARNm de TGF β y de

miostatina que sugiere la activación de la vía Smad y su contribución al deterioro de mTORC1, ocasionando atrofia en el músculo esquelético (Simon et al., 2017).

A parte de su efecto sobre las proteínas Smad, la miostatina al igual que actúa sobre el desarrollo muscular, ejerce su acción sobre el tejido adiposo. Su bloqueo es capaz de revertir la obesidad en diversas cepas de ratones. Debido a esta acción, se estudia la posibilidad de usar bloqueantes de miostatina como prevención y tratamiento de la obesidad, diabetes tipo 2, enfermedades relacionadas con el consumo excesivo de alcohol (Arce et al., 2005). De esta forma se muestra cómo el correcto funcionamiento del músculo esquelético y de sus miokinas colaboran en el mantenimiento del metabolismo general.

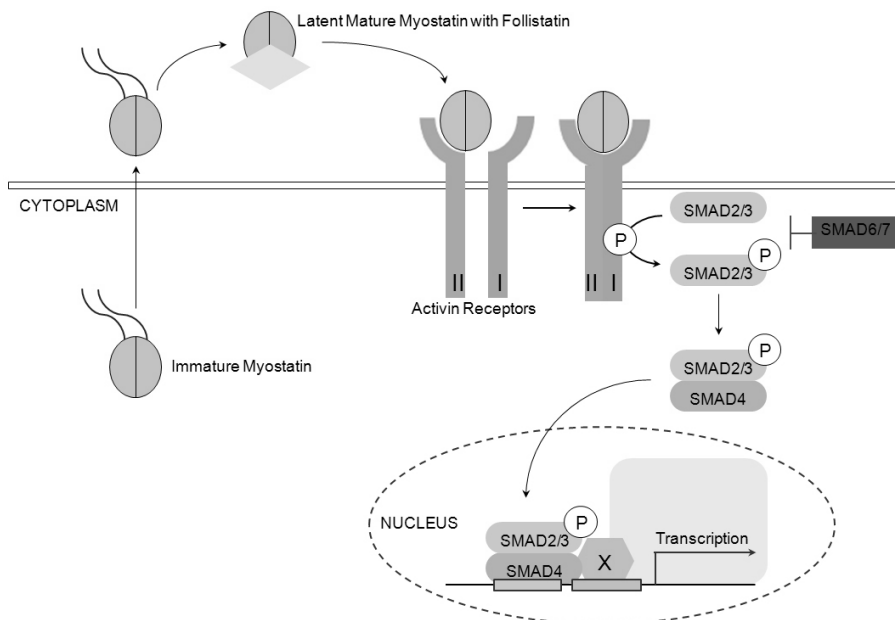


Figura 6. Activación de proteínas Smad a partir de miostatina como mediador de atrofia muscular (Jeong & Choi, 2011).

- 4.a.d. Estrés oxidativo y disfunción mitocondrial

Las mitocondrias poseen un papel central en la oxidación de sustratos y generación de ATP con el fin de cubrir las funciones celulares. Entre ellas cabe destacar la contracción muscular y la regulación del equilibrio entre la síntesis de proteínas y proteólisis para mantener la masa muscular esquelética (Kumar et al., 2019).

Normalmente la transferencia de electrones a través de la cadena transportadora de electrones en la mitocondria es eficiente, sin embargo, hay algunas fugas de electrones en

la matriz mitocondrial que al reaccionar con el oxígeno generan especies reactivas de oxígeno (EROS), que son eliminadas fisiológicamente por defensas antioxidantes. No obstante, algunas condiciones patológicas, como el consumo excesivo de alcohol, afectan este mecanismo llegando a producir disfunción mitocondrial y estrés oxidativo (Ismaeel et al., 2022).

En concreto, estudios *in vivo* e *in vitro* demuestran que las EROS generadas por el alcohol disminuyen la síntesis de proteínas. Pues las EROS inducen una menor fosforilación de mTORC1 (Figura 7), S6 quinasa 1 y proteínas ribosomales S6, además de la fosforilación de la proteína represora eIF4E, 4EBP1, disminuyendo así la traducción y síntesis de proteínas (Singh et al., 2021).

La disfunción mitocondrial provocada por el exceso de etanol da como resultado un menor consumo de oxígeno, agotamiento de ATP y aumento de la fuga de EROS. Además, durante condiciones de bajo nivel de ATP celular y aumento de EROS, aumenta la autofagia. La combinación de una menor síntesis de proteínas unida al aumento de autofagia genera en la atrofia del musculo esquelético (Kumar et al., 2019).

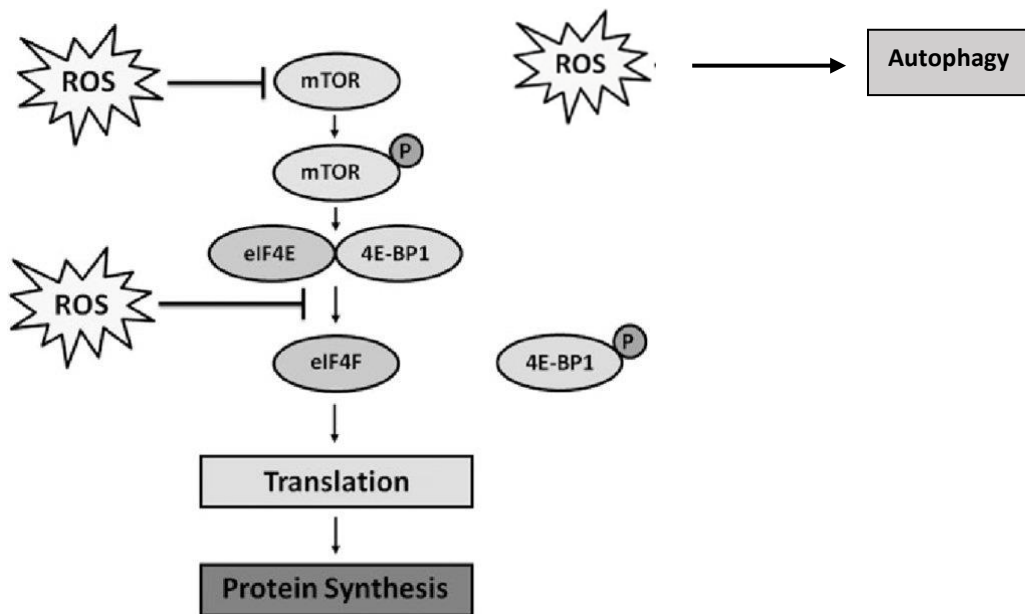


Figura 7. Altos niveles de EROS inhiben la traducción en la iniciación, influyendo negativamente en la síntesis de proteínas (Modificado de Powers et al., 2011).

Tras describir los mecanismos principalmente afectados por el consumo agudo de alcohol en el músculo esquelético, se confirma que el exceso de ingesta de bebidas alcohólicas,

de forma aguda, ocasiona una disminución en la síntesis de proteínas que genera en atrofia muscular. Dicha patología se caracteriza por una disminución de la masa y fuerza muscular, sensación de debilidad en las extremidades y dificultad a la hora de realizar movimientos básicos. Estos síntomas se podrían utilizar para informar y concienciar a la población adolescente, sobre todo varones (normalmente interesada en mantener una buena musculatura) de los efectos negativos que ocasiona el exceso de alcohol en el músculo esquelético y la dificultad que suma a la hora de ganar masa muscular.

4.b. Puntos de deterioro inducido por el alcohol en el metabolismo de proteínas, repercusiones metabólicas

El músculo esquelético es un órgano que está implicado en enfermedades crónicas metabólicas como la DM, SM y OB, ya que recientemente se ha considerado también órgano endocrino productor de miokinas. Las miokinas actúan como hormonas autocrinas, paracrinas y endocrinas y la contracción muscular media su liberación (Pedersen & Brandt, 2010). Algunas modulan procesos inflamatorios (IL-6), otras participan en la regulación del metabolismo, mejorando la sensibilidad a la insulina y aumentando la lipólisis (IL-6, IL-15, BDNF) y otras influyen en la adaptación muscular (IL-8).

La mayoría de las miokinas (existen muchos tipos alrededor de 30) tienen una gran relación con los beneficios del ejercicio físico y los efectos deletéreos del sedentarismo. Entre las más importantes están, además de la miostatina anteriormente explicada, las siguientes:

- Interleucina 6

La IL-6, proteína de 212 aminoácidos y un peso de ~ 26 kDa, es producida principalmente por el tejido adiposo y músculo esquelético. Su isoforma muscular se considera como sustancia antiinflamatoria y reguladora de la respuesta inflamatoria aguda. Además, facilita la liberación del antagonista de la IL-1R e IL-10, las cuales son antiinflamatorias también. Posee receptores en el tejido adiposo, músculo esquelético e hígado. A nivel del tejido adiposo incrementa la lipólisis y mejora la sensibilidad a insulina, en hígado aumenta la glucogénesis y en el músculo favorece la glucogénesis y la sensibilidad a

insulina (León et al., 2012). El ejercicio físico incrementa la producción de IL-6 y su acción en el tejido adiposo e hígado previene la obesidad y diabetes. Sin embargo, sus niveles elevados no son siempre indicativos de protección.

- Interleucina 8

Se trata de un polipéptido de peso molecular de ~ 8,3 kDa que actúa a través de receptores CXCR1 (inducen efectos quimiotácticos) y CXCR2 (el cual está expresado en células endoteliales microvasculares) (Pedersen & Fischer, 2007).

La concentración plasmática de IL-8 aumenta muy poco al realizar ejercicio físico por lo tanto la función endocrina del músculo con la liberación de IL-8 no está muy clara. Sin embargo, como consecuencia de su acción en el receptor CXCR2, se relaciona con efecto de angiogénesis y aumento de microvascularización a la hora de realizar ejercicios de fuerza especialmente (León et al., 2012).

- Interleucina 15

Es una citoquina de ~14kDa, liberada en gran parte como respuesta a los entrenamientos de fuerza. Inhibe la degradación proteica en el músculo, facilita la captación de glucosa y permite la oxidación de ácidos (Nielsen et al., 2007). Además, la IL-15 estimula la lipólisis y por ello se está considerando como una opción en la terapéutica frente a la obesidad. Al igual que IL-6, sus niveles elevados no son siempre indicativos de protección.

- Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro (BDNF)

Se trata de un homodímero proteico de peso molecular de ~28kDa y es principalmente producido por el sistema nervioso central. El BDNF tiene un papel importante en los procesos fisiológicos subyacentes a la plasticidad y el desarrollo del sistema nervioso y es necesario para la neurogénesis hipocampal. El músculo esquelético posee la capacidad de producir BDNF en respuesta al ejercicio, y mejora las capacidades cognitivas, además actúa en el metabolismo periférico dando lugar a una mayor oxidación de grasas. Se ha

demostrado la presencia de valores más bajos de BDNF en los pacientes con diabetes tipo 2, obesidad, Alzheimer, depresión y enfermedad cardiovascular (León et al., 2012).

- Irisina

Se trata de una hormona polipeptídica de 112 aminoácidos, secretada como producto de la fibronectina III que tiene en su dominio la proteína 5 (FNDC5) y es inducida por el receptor activado por proliferador de peroxisomas gamma (PPAR- γ) y el coactivador transcripcional 1 α (PGC-1 α) en el músculo esquelético (Luz María Trujillo et al., 2016). La concentración de PPAR- γ y de PGC-1 α aumenta como consecuencia de la realización del ejercicio físico y ello implica una mayor expresión de FNDC5 (Boström et al., 2012).

Lo destacable de esta hormona es su capacidad de convertir el tejido adiposo blanco en tejido adiposo pardo, fenómeno conocido como pardeamiento. La irisina aumenta la expresión de una proteína denominada termogenina que estimula dicha transformación y es por ello que la irisina es considerada una proteína termogénica (Panati et al., 2016).

Por lo tanto, la acción principal de la irisina provoca una disminución de peso corporal, un aumento en el consumo de oxígeno y un aumento en la tolerancia a la glucosa que conlleva una menor secreción de insulina (Gouveia et al., 2016). El efecto de esta hormona en nuestro organismo ha hecho que se plantee su uso en tratamientos contra la obesidad, una patología muy relacionada con otras como la diabetes o enfermedades cardiovasculares.

Sin embargo, a pesar de la información que existe de las miokinas en relación con enfermedades metabólicas, hay pocos estudios que analicen el estado de las miokinas tras el consumo de alcohol. Se han encontrado solo tres artículos que describen estudios clínicos donde se valoraron los niveles de IL-15, IL-6, IL-8, BDNF e irisina en consumidores de bebidas alcohólicas.

Sobre el BDNF existe un artículo que correlaciona la disminución de los niveles de esta miokina en consumidores crónicos de alcohol con la pérdida de fuerza de agarre. Señalan a la disminución del BDNF provocada por el alcohol, como causante de la atrofia muscular y del deterioro cognitivo que presentan estos pacientes (Martín-González et al., 2022). En adolescentes, recientemente se ha demostrado que los que consumen alcohol

tempranamente presentan una disminución a largo plazo de BDNF relacionada con una disminución de sus capacidades cognitivas (Miguez et al., 2020).

Además, las funciones que ejercen las IL-15, IL-6 e IL-8 sobre el crecimiento muscular y el sistema inmunitario son explicadas en un estudio realizado en pacientes alcohólicos crónicos en los que se obtuvieron niveles significativamente altos de dichas miokinas. Sin embargo, los autores no encontraron relación directa entre todas las miokinas y la atrofia muscular o al menos en el sentido esperado, aunque sí con la función hepática. En concreto en los alcohólicos, los niveles de IL-15 e IL-6 fueron especialmente altos, y más aún entre los que fallecieron a corto plazo (González-Reimers et al., 2011).

Y por último, hay un estudio que demuestra ningún afecto del consumo moderado de alcohol en adultos sobre los niveles séricos de irisina (Panagiotou et al., 2014).

Por lo tanto, a pesar de la falta de información del efecto del alcohol sobre el patrón de secreción de las miokinas de forma holística, sí parece que el alcohol puede estar afectándolas significativamente. Debido a la gran cantidad de acciones que tienen, avanzar en este campo podría dar lugar a nuevas terapias o estrategias en el seguimiento de los daños generados por el consumo de alcohol, especialmente importante en edades tempranas.

5. Conclusiones

Aunque existen pocos estudios sobre las repercusiones del consumo de alcohol en el músculo esquelético de adolescentes, sí hay trabajos que confirman que el consumo agudo de alcohol produce deterioro en el metabolismo de proteínas, dando lugar a problemas en la función contráctil del músculo esquelético y a nivel metabólico.

La bibliografía confirma que el alcohol a altas dosis disminuye la actividad de la Akt y por tanto disminuye la activación de mTOR, ocasionando una menor síntesis de proteínas en el músculo; y aumenta la actividad de FoxO3, produciendo una mayor degradación de proteínas y autofagia de células en el músculo esquelético. Además, el alcohol aumenta la secreción de miostatina, activando proteínas Smad que regulan negativamente la Akt. Todo este proceso deriva en una atrofia muscular y pérdida de la función contráctil.

También se ha demostrado que el exceso de alcohol provoca disfunción mitocondrial que conlleva a una excesiva fuga de EROS que dañan al organismo estimulando procesos como la autofagia celular. Además, se sabe que el consumo de alcohol en forma de BD es altamente pro-oxidante.

Por otro lado, existen trabajos, aunque escasos, que relacionan el consumo de alcohol con la liberación de diversas miokinas: IL-6, IL-8, IL-15, BDNF e irisina, todas ellas con funciones sobre el músculo, pero también a nivel metabólico, inflamatorio e incluso neurocognitivo.

En conclusión, a tenor de los resultados obtenidos, se abre un nuevo campo de estudio que relacione el consumo de alcohol durante la adolescencia y los efectos sobre el músculo esquelético y la secreción de miokinas. Estos estudios podrían ayudar en la prevención del consumo de alcohol en edades tempranas al demostrar una relación entre consumo de alcohol y pérdida de masa y fuerza muscular, así como a largo plazo a través del estudio de las miokinas y el riesgo cardiometabólico.

6. Bibliografía

- Alvarez-Pitti, J., Casajús Mallén, J. A., Leis Trabazo, R., Lucía, A., López de Lara, D., Moreno Aznar, L. A., & Rodríguez Martínez, G. (2020). Exercise as medicine in chronic diseases during childhood and adolescence. *Anales de Pediatría*, 92(3). <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.01.010>
- Aragón, C., Miquel, M., Correa, M., & Sanchis-Segura, C. (2002). Alcohol y metabolismo humano. In *Adicciones* (Vol. 14, Issue SUPPL. 1). <https://doi.org/10.20882/adicciones.541>
- Arce, V. M., Carneiro, I., Fernández-Nocelo, S., & Devesa, J. (2005). Myostatin: An autocrine/paracrine regulator of muscular development. In *Endocrinología y Nutrición* (Vol. 52, Issue 7). [https://doi.org/10.1016/s1575-0922\(05\)71031-7](https://doi.org/10.1016/s1575-0922(05)71031-7)
- Ayesta, F. J. (2002). Bases bioquímicas y neurobiológicas de la adicción al alcohol. In *Adicciones* (Vol. 14, Issue SUPPL. 1). <https://doi.org/10.20882/adicciones.520>
- Binder, C., Knibbe, K., Kreissl, A., Repa, A., Thanhaeuser, M., Greber-Platzer, S., Berger, A., Jilma, B., & Haiden, N. (2016). Does acute alcohol intoxication cause transaminase elevations in children and adolescents? *Alcohol*, 51, 57–62. <https://doi.org/10.1016/J.ALCOHOL.2015.12.001>
- Bonar, E. E., Parks, M. J., Gunlicks-Stoessel, M., Lyden, G. R., Mehus, C. J., Morrell, N., & Patrick, M. E. (2021). Binge drinking before and after a COVID-19 campus closure among first-year college students. *Addictive Behaviors*, 118. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2021.106879>
- Boström, P., Wu, J., Jedrychowski, M. P., Korde, A., Ye, L., Lo, J. C., Rasbach, K. A., Boström, E. A., Choi, J. H., Long, J. Z., Kajimura, S., Zingaretti, M. C., Vind, B. F., Tu, H., Cinti, S., Højlund, K., Gygi, S. P., & Spiegelman, B. M. (2012). A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*, 481(7382). <https://doi.org/10.1038/nature10777>
- Burunat, E. (2004). El desarrollo del sustrato neurobiológico de la motivación y emoción en la adolescencia: ¿un nuevo período crítico? *Infancia y Aprendizaje*, 27(1). <https://doi.org/10.1174/021037004772902123>
- Deshmukh, A. S. (2016). Insulin-stimulated glucose uptake in healthy and insulin-

resistant skeletal muscle. In *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation* (Vol. 26, Issue 1). <https://doi.org/10.1515/hmbci-2015-0041>

González-Reimers, E., Fernández-Rodríguez, C. M., Santolaria-Fernández, F., de la Vega-Prieto, M. J., Martín-González, C., Gómez-Rodríguez, M. A., Alemán-Valls, M. R., & Rodríguez-Gaspar, M. (2011). Interleukin-15 and other myokines in chronic alcoholics. *Alcohol and Alcoholism*, 46(5). <https://doi.org/10.1093/alcalc/agr064>

Gouveia, M. C., Vella, J. P., Cafeo, F. R., Affonso Fonseca, F. L., & Bacci, M. R. (2016). Association between irisin and major chronic diseases: A review. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 20(19).

Güemes-Hidalgo, M., Ceñal González-Fierro, M. J., & Hidalgo Vicario, M. I. (2017). Desarrollo durante la adolescencia. Aspectos físicos, psicológicos y sociales. *Pediatría Integral*, 21(4).

Hidalgo Vicario, M. I., & González-Fierro, M. J. C. (2014). Adolescencia. Aspectos físicos, psicológicos y sociales. *Anales de Pediatría Continuada*, 12(1). [https://doi.org/10.1016/S1696-2818\(14\)70167-2](https://doi.org/10.1016/S1696-2818(14)70167-2)

Iglesias Diz, J. L. (2013). Desarrollo del adolescente: Aspectos físicos, psicológicos y sociales. *Pediatría Integral*, 17(2).

Ismaeel, A., Laudato, J. A., Fletcher, E., Papoutsis, E., Tice, A., Hwa, L. S., Miserlis, D., Jamurtas, A. Z., Steiner, J., & Koutakis, P. (2022). High-Fat Diet Augments the Effect of Alcohol on Skeletal Muscle Mitochondrial Dysfunction in Mice. *Nutrients*, 14(5), 1016. <https://doi.org/10.3390/nu14051016>

Jeong, K.-H., & Choi, C. S. (2011). Myostatin as a Potential Therapeutic Target for Obesity and Insulin Resistance. *The Korean Journal of Obesity*, 20(3). <https://doi.org/10.7570/kjo.2011.20.3.91>

Jones, S. A., Lueras, J. M., & Nagel, B. J. (2018). Effects of Binge Drinking on the Developing Brain. *Alcohol research : current reviews*, 39(1), 87–96.

Kamei, Y., Hatazawa, Y., Uchitomi, R., Yoshimura, R., & Miura, S. (2020). Regulation of skeletal muscle function by amino acids. *Nutrients*, 12(1). <https://doi.org/10.3390/nu12010261>

- Kimball, S. R., & Lang, C. H. (2018). Mechanisms underlying muscle protein imbalance induced by alcohol. In *Annual Review of Nutrition* (Vol. 38). <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-071816-064642>
- Kumar, A., Davuluri, G., Welch, N., Kim, A., Gangadhariah, M., Allawy, A., Priyadarshini, A., McMullen, M. R., Sandlers, Y., Willard, B., Hoppel, C. L., Nagy, L. E., & Dasarathy, S. (2019). Oxidative stress mediates ethanol-induced skeletal muscle mitochondrial dysfunction and dysregulated protein synthesis and autophagy. *Free Radical Biology and Medicine*, 145. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.09.031>
- Lang, C. H., Frost, R. A., & Vary, T. C. (2008). Acute alcohol intoxication increases REDD1 in skeletal muscle. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 32(5). <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2008.00637.x>
- León, H. H., Melo, C. E., & Ramírez, J. F. (2012). Role of the myokines production through the exercise. *Journal of sport and health research*, 4(2), 157-166.
- Luz María Trujillo, G., Daniela García, L., & Astrid Von Oetinger, G. (2016). Actualizaciones sobre “Irisina”: La nueva mioquina. *Revista Chilena de Nutricion*, 43(3). <https://doi.org/10.4067/S0717-75182016000300012>
- March, S. M., Abate, P., & Molina, J. C. (2013). Acetaldehyde involvement in ethanol's postabsorptive effects during early ontogeny. In *Frontiers in Behavioral Neuroscience* (Issue JUN). <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2013.00070>
- March, Samanta M., Abate, P., Spear, N. E., & Molina, J. C. (2009). Fetal exposure to moderate ethanol doses: Heightened operant responsiveness elicited by ethanol-related reinforcers. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 33(11). <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2009.01037.x>
- Martín-González, C., González-Arnay, E., Fernández-Rodríguez, C. M., García-Rodríguez, A., & González-Reimers, E. (2022). Alcohol and Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF). In *Handbook of Substance Misuse and Addictions*. https://doi.org/10.1007/978-3-030-67928-6_182-1
- Mendoza Tascón, L. A., Claros Benítez, D. I., & Peñaranda Ospina, C. B. (2016). Actividad sexual temprana y embarazo en la adolescencia: estado del arte. *Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología*, 81(3). <https://doi.org/10.4067/s0717->

- Miguez, M. J., Bueno, D., Espinoza, L., Chan, W., & Perez, C. (2020). Among Adolescents, BDNF and Pro-BDNF Lasting Changes with Alcohol Use Are Stage Specific. *Neural Plasticity*, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/3937627>
- Molina, P. E., & Nelson, S. (2018). Binge Drinking's Effects on the Body. In *Alcohol research : current reviews* (Vol. 39, Issue 1).
- Ni, H. M., Du, K., You, M., & Ding, W. X. (2013). Critical role of FoxO3a in alcohol-induced autophagy and hepatotoxicity. *American Journal of Pathology*, 183(6). <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2013.08.011>
- Nielsen, A. R., Mounier, R., Plomgaard, P., Mortensen, O. H., Penkowa, M., Speerschneider, T., Pilegaard, H., & Pedersen, B. K. (2007). Expression of interleukin-15 in human skeletal muscle - Effect of exercise and muscle fibre type composition. *Journal of Physiology*, 584(1). <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2007.139618>
- Nogales, F., Cebadero, O., Romero-Herrera, I., Rúa, R. M., Carreras, O., & Ojeda, M. L. (2021). Selenite supplementation modulates the hepatic metabolic sensors AMPK and SIRT1 in binge drinking exposed adolescent rats by avoiding oxidative stress. *Food and Function*, 12(7). <https://doi.org/10.1039/d0fo02831b>
- Nogales, F., Rúa, R. M., Ojeda, M. L., Murillo, M. L., & Carreras, O. (2014). Oral or intraperitoneal binge drinking and oxidative balance in adolescent rats. *Chemical Research in Toxicology*, 27(11). <https://doi.org/10.1021/tx5002628>
- Ojeda, M. L., Carreras, O., Sobrino, P., Murillo, M. L., & Nogales, F. (2017). Biological implications of selenium in adolescent rats exposed to binge drinking: Oxidative, immunologic and apoptotic balance. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 329. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2017.05.037>
- Ojeda, M. L., Sobrino, P., Rúa, R. M., Gallego-Lopez, M. del C., Nogales, F., & Carreras, O. (2021). Selenium, a dietary-antioxidant with cardioprotective effects, prevents the impairments in heart rate and systolic blood pressure in adolescent rats exposed to binge drinking treatment. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 47(6). <https://doi.org/10.1080/00952990.2021.1973485>

- Oliva Delgado, A. (2012). Desarrollo cerebral y asunción de riesgos durante la adolescencia. *Apuntes Psicol.*
- Organización Mundial de la Salud. Salud del adolescente. 2021. [Consultado en Marzo 2022]. Disponible en: https://www.who.int/es/health-topics/adolescent-health#tab=tab_1
- Panagiotou, G., Mu, L., Na, B., Mukamal, K. J., & Mantzoros, C. S. (2014). Circulating irisin, omentin-1, and lipoprotein subparticles in adults at higher cardiovascular risk. *Metabolism: clinical and experimental*, 63(10), 1265–1271. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2014.06.001>
- Panati, K., Suneetha, Y., & Narala, V. R. (2016). Irisin/FNDC5 - An updated review. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 20(4).
- Pautassi, R. M. (2017). *Consumo de alcohol durante la adolescencia y el desarrollo temprano, causas y consecuencias*. <https://ri.conicet.gov.ar/handle/11336/25839>
- Pedersen, B. K., & Brandt, C. (2010). The role of exercise-induced myokines in muscle homeostasis and the defense against chronic diseases. In *Journal of Biomedicine and Biotechnology* (Vol. 2010). <https://doi.org/10.1155/2010/520258>
- Pedersen, B. K., & Febbraio, M. A. (2008). Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiological reviews*, 88(4), 1379–1406. <https://doi.org/10.1152/physrev.90100.2007>
- Pedersen, B. K., & Fischer, C. P. (2007). Beneficial health effects of exercise - the role of IL-6 as a myokine. *Trends in Pharmacological Sciences*, 28(4). <https://doi.org/10.1016/j.tips.2007.02.002>
- Pilatti, A., Godoy, J. C., Brussino, S., & Pautassi, R. M. (2013). Underage drinking: Prevalence and risk factors associated with drinking experiences among Argentinean children. *Alcohol*, 47(4). <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2013.02.001>
- Pineda Pérez, S., & Aliño Santiago, M. (2013). Capítulo 1. El concepto de adolescencia. *Manual de Prácticas Clínicas Para La Atención Integral a La Salud En La Adolescencia*.
- Powers, S. K., Smuder, A. J., & Criswell, D. S. (2011). Mechanistic links between oxidative stress and disuse muscle atrophy. In *Antioxidants and Redox Signaling*

(Vol. 15, Issue 9). <https://doi.org/10.1089/ars.2011.3973>

- Preedy, V. R., Adachi, J., Ueno, Y., Ahmed, S., Mantle, D., Mullatti, N., Rajendram, R., & Peters, T. J. (2001). Alcoholic skeletal muscle myopathy: Definitions, features, contribution of neuropathy, impact and diagnosis. *European Journal of Neurology*, 8(6). <https://doi.org/10.1046/j.1468-1331.2001.00303.x>
- Quertemont, E., Grant, K. A., Correa, M., Arizzi, M. N., Salamone, J. D., Tambour, S., Aragon, C. M. G., McBride, W. J., Rodd, Z. A., Goldstein, A., Zaffaroni, A., Li, T. K., Pisano, M., & Diana, M. (2005). The role of acetaldehyde in the central effects of ethanol. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 29(2). <https://doi.org/10.1097/01.ALC.0000156185.39073.D2>
- Rantanen, T., Masaki, K., He, Q., Ross, G. W., Willcox, B. J., & White, L. (2012). Midlife muscle strength and human longevity up to age 100 years: A 44-year prospective study among a decedent cohort. *Age*, 34(3). <https://doi.org/10.1007/s11357-011-9256-y>
- Rodriguez, J., Vernus, B., Chelh, I., Cassar-Malek, I., Gabillard, J. C., Hadj Sassi, A., Seiliez, I., Picard, B., & Bonnieu, A. (2014). Myostatin and the skeletal muscle atrophy and hypertrophy signaling pathways. In *Cellular and Molecular Life Sciences* (Vol. 71, Issue 22). <https://doi.org/10.1007/s00018-014-1689-x>
- Severinsen, M., & Pedersen, B. K. (2020). Muscle-Organ Crosstalk: The Emerging Roles of Myokines. *Endocrine reviews*, 41(4), 594–609. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnaa016>
- Simon, L., Jolley, S. E., & Molina, P. E. (2017). Alcoholic Myopathy: Pathophysiologic Mechanisms and Clinical Implications. In *Alcohol research : current reviews* (Vol. 38, Issue 2).
- Singh, S. S., Kumar, A., Welch, N., Sekar, J., Mishra, S., Bellar, A., Gangadhariah, M., Attaway, A., Al Khafaji, H., Wu, X., Pathak, V., Agrawal, V., McMullen, M. R., Hornberger, T. A., Nagy, L. E., Davuluri, G., & Dasarathy, S. (2021). Multiomics-Identified Intervention to Restore Ethanol-Induced Dysregulated Proteostasis and Secondary Sarcopenia in Alcoholic Liver Disease. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 55(1). <https://doi.org/10.33594/000000327>
- Sobrino Calero, P. (2018). *Selenio y selenoproteinas frente al daño cardiovascular*

provocado por el "Binge Drinking".
<https://idus.us.es/handle/11441/81019#.YjtUIGrv5gE.mendeley>

- Sobrino, P., Ojeda, M. L., Nogales, F., Murillo, M. L., & Carreras, O. (2019). Binge drinking affects kidney function, osmotic balance, aldosterone levels, and arterial pressure in adolescent rats: the potential hypotensive effect of selenium mediated by improvements in oxidative balance. *Hypertension Research*, 42(10). <https://doi.org/10.1038/s41440-019-0265-z>
- Steiner, J. L., Kimball, S. R., & Lang, C. H. (2016). Acute alcohol-induced decrease in muscle protein synthesis in female mice is REDD-1 and mTOR-independent. *Alcohol and Alcoholism*, 51(3). <https://doi.org/10.1093/alcalc/agv105>
- Steiner, J. L., & Lang, C. H. (2015). Dysregulation of skeletal muscle protein metabolism by alcohol. In *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism* (Vol. 308, Issue 9). <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00006.2015>
- Thapaliya, S., Runkana, A., McMullen, M. R., Nagy, L. E., McDonald, C., Prasad, S. V. N., & Dasarathy, S. (2014). Alcohol-induced autophagy contributes to loss in skeletal muscle mass. *Autophagy*, 10(4). <https://doi.org/10.4161/auto.27918>
- Valencia Martín, J. L., Galán, I., Segura García, L., Camaralles Guillem, F., Suárez Cardona, M., & Brime Beteta, B. (2020). *Episodios de consumo intensivo de alcohol "binge drinking": retos en su definición e impacto en salud*. <http://hdl.handle.net/20.500.12105/11474>
- Wilson, D. F., & Matschinsky, F. M. (2020). Ethanol metabolism: The good, the bad, and the ugly. *Medical Hypotheses*, 140. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109638>
- Xu, Y., Wen, Z., Deng, K., Li, R., Yu, Q., & Xiao, S. M. (2021). Relationships of sex hormones with muscle mass and muscle strength in male adolescents at different stages of puberty. *PLoS ONE*, 16(12 December). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0260521>
- Yan, J., Thomson, J. K., Zhao, W., Gao, X., Huang, F., Chen, B., Liang, Q., Song, L. S., Fill, M., & Ai, X. (2018). Role of Stress Kinase JNK in Binge Alcohol-Evoked Atrial Arrhythmia. *Journal of the American College of Cardiology*, 71(13). <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.01.060>

Yoshida, T., & Delafontaine, P. (2020). Mechanisms of IGF-1-Mediated Regulation of Skeletal Muscle Hypertrophy and Atrophy. In *Cells* (Vol. 9, Issue 9). <https://doi.org/10.3390/cells9091970>