



UNIVERSIDADE DA CORUÑA  
Facultade de Ciencias

# Grao en Bioloxía

## Memoria do Traballo de Fin de Grao

Aprendizaje y servicio en “Drogas legales (alcohol, nicotina, cafeína)”

Aprendizaxe e servizo en “Drogas legais (alcohol, nicotina, cafeína)”

Service-learning in “Legal drugs (alcohol, nicotine, caffeine)”

**Andrea Ramos Piñeiroa**

Curso: 2021- 2022. Convocatoria:  
Julio, 2022

*Director/a 1: Manuel Becerra Fernández.*

*Director/a 2: M<sup>a</sup> Isabel González Siso.*

## ÍNDICE

Resumen y palabras clave	
1. Introducción.....	1
1.1.Drogas legales.....	1
1.1.1. Alcohol.....	2
1.1.2. Nicotina.....	2
1.1.3. Cafeína.....	3
2. Objetivos.....	4
3. Material y métodos.....	4
4. Resultados y discusión.....	5
4.1. Metabolismo drogas legales.....	5
4.1.1. Metabolismo alcohol.....	6
4.1.1.1. ADH.....	6
4.1.1.2. MEOS.....	6
4.1.1.3. Catalasa.....	7
4.1.1.4. ALDH.....	7
4.1.1.5. Efectos del alcohol.....	8
4.1.2. Metabolismo nicotina.....	8
4.1.2.1. 5'-oxidación catalizada por P450-2A6.....	9
4.1.2.2. N-oxidación catalizada por FMO.....	10
4.1.2.3. Glucuronidación catalizada por UGT.....	10
4.1.2.4. Efectos de la nicotina.....	11
4.1.3. Metabolismo cafeína.....	11
4.1.3.1. Paraxantina.....	12
4.1.3.2. Teobromina.....	12
4.1.3.3. Teofilina.....	12
4.1.3.4. Efectos de la cafeína.....	12
4.1.4. Relación entre alcohol, nicotina y cafeína.....	13
4.2. Resultados cuestionario.....	16
5. Conclusiones.....	17
6. Referencias.....	18
7. Anexos.....	22
7.1. Anexo I: Cuestionario.....	22
7.2. Anexo II: Imágenes cuestionario.....	25

## RESUMEN

El alcohol, el tabaco y la cafeína son las tres drogas legales más consumidas no solo en España sino a nivel mundial. Debido a esto, en este trabajo nos vamos a centrar en entender el metabolismo de las mismas así como intentar comprender los daños que generan en el cuerpo, tanto a corto como a largo plazo. Las principales rutas del metabolismo de estas drogas pasan por el hígado y comprenden la oxidación de las mismas generando diversos metabolitos que pueden afectar a la salud. En las rutas de oxidación participan enzimas como el citocromo P450, la ADH, y la FMO, entre otras. La mayoría de los efectos adversos del consumo de alcohol, nicotina y cafeína afectan principalmente al sistema nervioso, sistema cardíaco y sistema respiratorio, llegando a generar diferentes trastornos. Es por esto que realizaremos una actividad de servicio para concienciar a la sociedad de lo perjudicial que puede ser su consumo.

Palabras clave: actividad Aprendizaje-Servicio, drogas legales, alcohol, nicotina, cafeína, metabolismo, enfermedades, relación entre drogas legales.

## RESUMO

O alcohol, o tabaco e a cafeína son as tres drogas legais mais consumidas non só en España senón tamén a nivel mundial. Por iso, neste traballo ímonos centrar en comprender o seu metabolismo así como en tratar de comprender o dano que xeneran no organismo, tanto a curto, como a longo prazo. As principais rutas do metabolismo destas drogas suceden no fígado e comprenden a oxidación das mesmas xerando diversos metabolitos que poden afectar a saúde. Enzimas como o citocromo P450, a ADH e a FMO, entre outras participan nas rutas de oxidación. A maioría dos efectos adversos do consumo de alcohol, nicotina e cafeína afectan principalmente ao sistema nervioso, ao sistema cardíaco e ao sistema respiratorio, chegando a xerar diferentes trastornos. Por isto levaremos a cabo unha actividade de servizo para concienciar á sociedade do prexudicial que pode chegar a ser o seu consumo.

Palabras clave: actividade de Aprendizaxe-Servizo, drogas legais, alcohol, nicotina, cafeína, metabolismo, enfermidades, relación entre drogas legais.

## ABSTRACT

Alcohol, tobacco and caffeine are the three most consumed legal drugs not only in Spain but also worldwide. In this work we are going to focus on understanding their metabolism as well as trying to understand the damage they generate in the body, both in the short and long term. The main routes of metabolism of these drugs pass through the liver and include their oxidation, generating various metabolites that can affect health. Enzymes such as cytochrome P450, ADH and FMO, among others, participate in the oxidation pathways. Most of the adverse effects of alcohol, nicotine and caffeine consumption mainly affect the nervous system, cardiac system and respiratory system, generating different disorders. This is why we will carry out a service activity to make society aware of how harmful their consumption can be.

Keywords: Service-Learning activity, legal drugs, alcohol, nicotine, caffeine, metabolism, diseases, relationship between legal drugs.

## 1. Introducción

El presente trabajo de fin de grado (TFG) está realizado siguiendo una nueva modalidad denominada actividad de Aprendizaje y Servicio (ApS). En ella se hará, además de un trabajo de revisión bibliográfico, una actividad de carácter divulgativo, en la Asociación Ferrolana de Drogodependias (ASFEDRO) y la UDC Saludable sobre el tema de interés de dicha memoria. Esta nueva propuesta sirve para implicar al alumno en los medios sociales de su entorno más cercano (barrios, comunidades, instituciones, etc.) para promover la conciencia ciudadana sobre un tema concreto, permitiéndole la participación en un servicio de contribución a la comunidad, a la vez que adquiere conocimientos, competencias y valores (Lafuente y col., 2017; Puig y col., 2007; Rodríguez-Gallego, 2014).

El trabajo se basará en realizar una explicación sobre el metabolismo y los efectos en el cuerpo humano de las drogas legales más consumidas (alcohol, nicotina y cafeína). El hecho de que se traten de drogas legales, no las convierte en menos perjudiciales para la salud, por ello se trata de un aspecto que es preocupante para toda la sociedad en general, y hay que mentalizar a los jóvenes de las consecuencias a largo plazo que pueden padecer debido a su consumo.

### 1.1. Drogas legales

En un informe recogido por el observatorio Español de Drogas y Adicciones (OEDA) del 2021, se constata que las drogas más consumidas en España en el rango de edad de 15-64 años son el alcohol, tabaco e hiposedantes (con o sin receta) que aunque sean consideradas drogas legales como ya mencionamos anteriormente, no significa que deban dejar de preocuparnos sus efectos para nuestra salud.

El alcohol es la droga legal más consumida, un 77,2% de la población lo ha consumido en los últimos 12 meses, un 63,0% en los últimos 30 años y un 8,8% diariamente en los últimos 30 años. El 19,4% de los españoles entre 15-64 años se han emborrachado en el último año. Seguida del alcohol nos encontramos con el tabaco (nicotina) que fue consumido en el último año por un 39,4 % de la población, un 36,8% en el último mes y un 32% lo consumen diariamente. Atendiendo a las franjas de edad, nos encontramos con que las drogas más consumidas por los jóvenes entre 14-18 años son las consideradas legales (alcohol y tabaco), siendo estas más consumidas por las mujeres frente a los hombres que se decantan más por las sustancias ilegales (Observatorio Español de Drogas y Adicciones, 2021. Recuperado de: <https://pnsd.sanidad.gob.es/profesionales/publicaciones/catalogo/catalogoPNSD/publicaciones/CinformesOED.htm>). En cuanto a la cafeína, en 2020 el consumo medio español de café e infusiones fue de de 1,98 kg/persona/año y el de cacao/chocolate de 4,02 kg/persona/año (Informe Anual del Consumo Alimentario, 2020. Recuperado de: <https://www.mapa.gob.es/es/alimentacion/temas/consumo-tendencias/panel-de-consumo-alimentario/ultimos-datos/>). Observando estos datos nos puede llevar a preguntarnos si la sociedad, sobre todo los adolescentes, son conscientes del peligro que entraña el consumo de dichas drogas y lo que puede llegar a suponer el abuso de las mismas para nuestros órganos. Por eso mismo debemos plantearnos como concienciar a nuestros jóvenes para evitar el abuso de estas sustancias.

### 1.1.1. Alcohol

El etanol (Fórm.  $C_2H_5OH$ ) es un compuesto químico, mejor conocido como alcohol etílico que se caracteriza por ser un líquido incoloro y soluble en agua, que se obtiene de la fermentación de productos naturales ricos en hidratos de carbono y es componente fundamental de las bebidas alcohólicas y tiene, además, múltiples aplicaciones en la industria (Real Academia Española, RAE). En lo que nos atañe a este trabajo nos vamos a centrar en el etanol como componente de las bebidas alcohólicas, de este modo la Organización Mundial de la Salud (OMS) define alcohol como una sustancia psicoactiva con propiedades causantes de dependencia, por tanto es lógico que se defina el alcoholismo como la adicción al alcohol y este mismo es un factor causal de más de 200 enfermedades y trastornos, entre los cuales se encuentran trastornos mentales y comportamentales, incluido el alcoholismo, importantes enfermedades no transmisibles tales como la cirrosis hepática, algunos tipos de cáncer y enfermedades cardiovasculares, así como traumatismos derivados de la violencia o accidentes de tráfico. Recientemente, también se han establecido relaciones causales entre su consumo y la incidencia de enfermedades infecciosas tales como la tuberculosis y el VIH (Organización Mundial de la Salud, 2022. Recuperado de: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/alcohol>). Las personas que sufren de alcoholismo presentan una especie de “antojo” de estas bebidas y llegan a desarrollar una tolerancia a sus efectos intoxicantes cuando dejan de beber, llegando así a desarrollar signos neurológicos de abstinencia. Dentro de las distintas bebidas alcohólicas existentes (Fig. 1), las más consumidas son la cerveza, el vino y las bebidas destiladas.



Fig. 1: Representación de las bebidas alcohólicas más consumidas, (imagen sacada de la revista El Conocedor versión online <https://revistaelconocedor.com>)

### 1.1.2. Nicotina

La nicotina (Fórm  $C_{10}H_{14}N_2$ ) es una sustancia producida por varias plantas, entre ellas la planta del tabaco (*Nicotiana tabacum*) (Fig. 2). Siendo el principal alcaloide del tabaco que se encuentra en una proporción de alrededor del 1,5% por peso en tabaco para cigarrillos y que comprende alrededor del 95% del contenido total de alcaloides, es considerada una sustancia psicoactiva responsable del consumo compulsivo del tabaco (Benowitz NL., 2009).



Fig. 2: imagen de la planta del tabaco *Nicotiana tabacum* (imagen sacada de la web [www.pxfuel.com](http://www.pxfuel.com))

Existen unas 50 especies conocidas, pero solo dos se cultivan comercialmente: *Nicotiana tabacum* y *Nicotiana rustica*. A mediados del

siglo XVI se consideraba al tabaco como una planta con propiedades curativas. Jean Nicot, embajador Francés en Lisboa, realizó una serie de experimentos para evidenciar el carácter curativo del tabaco y dio nombre al principal alcaloide de la planta, la nicotina (Tovar GVJ y López AFJ.,2000). Entre los productos que contienen dicha sustancia nos encontramos cigarrillos (Fig. 3), puros, tabaco en polvo, tabaco para mascar, tabaco para pipa, hojas secas de la planta de tabaco. La adicción al consumo de tabaco se denomina tabaquismo, y lo definimos como una conducta crónica compleja determinada por múltiples causas, que tiene al menos 3 componentes adictivos importantes: el hábito, la búsqueda del placer y la automedicación. Al igual que ocurre con el alcoholismo, el tabaquismo es un problema socio-sanitario que afecta cada vez a gente más joven. Es más común en individuos con un bajo estatus socioeconómico, bajos niveles de educación, y enfermedades psiquiátricas (incluyendo aquí el uso y abuso de otras sustancias) (Valentine G y Sofuoglu M., 2018). El consumo de tabaco está asociado con un mayor riesgo de sufrir una enfermedad isquémica del corazón así como de padecer cáncer de pulmón (Tutka P y col., 2005).



Fig. 3: Imagen de cigarrillos , la forma más habitual de consumir nicotina (imagen sacada de la pagina web [www.niusdiario.es](http://www.niusdiario.es))

### 1.1.3. Cafeína

La cafeína (Fórm.  $C_8H_{10}N_4O_2$ ), también denominada teína, guaranina o mateína, es un alcaloide vegetal del grupo de las xantinas (RAE). Está presente en mas de 60 plantas, lo cual es un número notable. Se encuentra en bebidas como el café (Fig.4), té, hierba mate, bebidas de cola, bebidas energéticas. También se encuentra en el cacao, chocolate, nueces de cola, algunos medicamentos y suplementos de la dieta (Nehlig A., 2018). Se podría considerar la sustancia estimulante de mayor consumo y la más socialmente aceptada a nivel mundial (Lozano RP, y col., 2007). El modo más común de ingerir cafeína es en bebidas como el café ( 71%), refrescos (16%) y té (12%) (Nehlig A., 2018). Existe también la cafeína sintética, hecha por el hombre, que se añade a algunos medicamentos, alimentos, bebidas y otros productos. Por ejemplo, está presente en algunos analgésicos, medicamentos para el resfriado, cremas y exfoliantes corporales, gomas de mascar. Así mismo, se agrega en bebidas energéticas y otros productos para “aumentar la energía” (Temple LJ., 2017). A pesar de la existencia de la cafeína en diferentes productos, la mayoría de la que consumen las personas proviene de las bebidas.



Fig.4: Imagen de granos de café (imagen sacada de la pagina web <https://pixabay.com/es/>)

Dependiendo de la cantidad ingerida, la cafeína presenta diferentes efectos, tanto positivos como negativos. Entre ellos se encuentran: la activación del sistema nervioso

central aumentando el estado de alerta y reduciendo la sensación de cansancio y fatiga; efectos broncodilatadores aumentando la capacidad respiratoria; el aumento de la presión arterial y, consecuentemente, la frecuencia cardíaca; efecto diurético, es decir, ayuda a deshacerse del agua y sal extra del cuerpo; la estimulación de la secreción gástrica pudiendo provocar malestar estomacal o acidez (Gaviria M.M. y col., 2016; Nehilg A., 2018).

Las características comunes de la intoxicación por cafeína, también conocida como “cafeinismo”, es decir, un estado de toxicidad crónica por el consumo excesivo de cafeína, incluyen ansiedad, agitación, inquietud, insomnio, trastornos gastrointestinales, temblores, taquicardia, agitación psicomotora y provocando en algunos casos la muerte (Cappelletti, S y col., 2015). Al igual que ocurre con el alcoholismo y tabaquismo, puede desarrollarse síndrome de abstinencia al dejar de consumirla o reducir de forma abrupta su consumo. Los síntomas de abstinencia generalmente surgen 12-24h después de la abstinencia, con una intensidad máxima entre las 20-51h y su duración puede oscilar entre 2 y 9 días (Juliano, L.M. y Griffiths, R.R., 2004). Entre los síntomas de abstinencia, los más comunes son dolores de cabeza, somnolencia y fatiga, irritabilidad, ansiedad, náuseas y vómitos (Gaviria M.M. y col., 2016).

## **2. Objetivos**

Los propósitos que se pretenden conseguir con este trabajo son los citados a continuación:

1. Realizar una revisión bibliográfica sobre el metabolismo de las principales drogas legales (alcohol, nicotina y cafeína).
2. Explicar los efectos en el cuerpo de las principales drogas legales.
3. Llevar a cabo una actividad divulgativa que aborde el tema tratado en la revisión de una forma sencilla.

## **3. Material y métodos**

Para la realización de este trabajo se ha llevado a cabo una búsqueda exhaustiva para obtener información y los recursos necesarios. Como bases de datos para la recopilación de artículos científicos han sido Pubmed Central (PMC), Google Scholar, Web of Science (WoS) y Scielo. Para la búsqueda del tema a tratar se han empleado como palabras clave: drogas legales, OMS, metabolismo, alcohol, nicotina, cafeína, enfermedades, relación entre dichas drogas, etc., tanto en inglés como en español. Otra metodología empleada, ha sido revisar la bibliografía utilizada e los artículos científicos seleccionados para indagar e entender algunos temas más concretos.

Para la actividad de servicio, se han realizado, con una plataforma de edición denominada Canva, 8 infografías. Cada una de ellas aborda una temática concreta de este trabajo: la primera es una introducción a las drogas y, en concreto, a las legales; la segunda nos describe los datos de consumo de dichas drogas legales; la tercera concreta la ruta que sigue el alcohol en el cuerpo; la cuarta describe los efectos en el cuerpo provocados por el alcohol; la quinta nos explica la ruta que sigue nicotina en el cuerpo; la sexta detalla los efectos en el organismo provocados por la nicotina; la séptima nos habla de la ruta que sigue la cafeína a través de nuestro cuerpo y la octava detalla los efectos

en el cuerpo producidos por la cafeína. Además, se ha elaborado, con la plataforma Microsoft Forms, un cuestionario anónimo con preguntas sobre el género, edad, nivel de estudios, consumo de drogas legales y preguntas sobre los conocimientos adquiridos a través de las infografías y sobre la parte técnica de estas (claridad, esquemas, comprensión, etc) para conocer como han sido acogidas dichas infografías por parte del público (<https://forms.office.com/r/c5ZYw8Z16E>), recogido en el anexo I.

Estas infografías y cuestionario se han enviado a ASFEDRO y a la UDC saludable. Además, se han juntado con ayuda de un programa de presentación de diapositivas y vídeos en línea que permite trabajar de forma colaborativa, este programa es el Microsoft Sway (<https://sway.office.com/RWL48ueRFndGXHIn?ref=Link>) lo que permitirá realizar la actividad de una forma más sencilla. Esta presentación final se ha publicado y lanzado en diferentes redes sociales como Instagram, Facebook, Whatsapp y Twitter para lograr así una mayor retroalimentación y sacar los resultados y conclusiones oportunas en base a las respuestas obtenidas.

## **4. Resultados y discusión**

### **4.1. Metabolismo de las drogas legales**

En este apartado se va a realizar una explicación del metabolismo de las drogas legales más consumidas tanto en España como en el resto del mundo, y que ya han sido mencionadas en la introducción. Así como también se van a explicar los efectos, tanto a largo plazo como a corto plazo en el cuerpo humano, haciendo hincapié en los órganos sobre los que más efectos tienen y explicando los síndromes derivados de un consumo excesivo de cualquiera de las tres sustancias mencionadas anteriormente.

#### **4.1.1. Metabolismo del alcohol**

Una vez ingerido el alcohol, es absorbido principalmente desde el intestino delgado hacia las venas que recogen la sangre del estómago y los intestinos y desde la vena porta, que conduce al hígado (Zakhari S., 2006). El primer paso del metabolismo del etanol tiene lugar en el estómago por la alcohol deshidrogenasa estomacal. Este primer paso es más bajo en personas alcohólicas, al igual que en mujeres porque tienen una menor actividad de la enzima alcohol deshidrogenasa (ADH). Esto puede ser importante en el aumento de la sensibilidad al etanol y a que la concentración del etanol en sangre sea más alta en mujeres que en hombres después de una dosis oral equivalente. Que existan mayores niveles de enzimas que metabolizan el etanol en el hígado en comparación con el estómago, indica que el hígado es el principal órgano encargado de metabolizarlo. Un daño hepático reduce la tasa de oxidación del etanol y por tanto la eliminación del cuerpo. El etanol difunde fácilmente a través de las membranas, entra en la circulación y se distribuye por todas las células y tejidos del cuerpo. La concentración de etanol en un tejido depende de su contenido relativo de agua (Cederbaum Al., 2012). La tasa de concentración del etanol en sangre está influenciada tanto por factores ambientales como la tasa de consumo de alcohol, la presencia de alimentos en el estómago (que afecta a la velocidad del vaciado gástrico y a la tasa de oxidación del alcohol) y el tipo de bebida alcohólica; así como por factores genéticos como las variaciones en las enzimas que participan en el metabolismo del etanol (Zakhari S., 2006). La tasa de eliminación del alcohol varía considerablemente entre los individuos y existen una serie de factores que

pueden influir en ella, como son: sexo, edad, raza, dieta, ritmo biológico, ejercicio, alcoholismo, drogas (Cederbaum A I., 2012; Zakhari S., 2006).

El metabolismo del alcohol puede seguir dos vías metabólicas (Fig. 5), una de ellas es la ruta oxidativa y la otra es la no oxidativa que parece ser una vía minoritaria. En la ruta no oxidativa se incluye la glucuronidación que consiste en la conjugación del etanol con el ácido glucurónico para formar etilglucuronido, y la sulfatación en el que el etanol se conjuga con el ácido sulfúrico para obtener etilsulfato. Además, la fosfolipasa D que cataliza la formación de fosfatidiletanol, y la FAEE (sintasa de éster etílico de ácidos grasos) que produce ésteres etílicos de ácidos grasos, contribuyen al metabolismo no oxidativo del alcohol (Daré B y col., 2019). Por otro lado, en la ruta oxidativa van a intervenir varios sistemas. El más importante es la enzima ADH (enzima alcohol deshidrogenasa), pero también se encuentran el citocromo P540-2E1 (CYP2E1); la ALDH (enzima aldehído deshidrogenasa) y la actividad catalasa en los peroxisomas. A continuación, vamos a describir de forma exhaustiva el papel de dichos sistemas.

#### 4.1.1.1. ADH

Es la principal vía del metabolismo oxidativo del etanol en el hígado, se trata de una enzima citosólica que contiene zinc y dependiente de  $\text{NAD}^+$  que cataliza la oxidación del etanol a acetaldehído. Está formada por dos subunidades de 40 kDa cada una. Presenta 5 isoenzimas, pero las más importantes en el metabolismo del alcohol son la ADH I y ADH III. Como resultado de dicha oxidación, se genera un ambiente citosólico muy reducido, dejando a las células en un estado vulnerable al daño de los subproductos del metabolismo del etanol (Zakhari S., 2006).

En alcohólicos, la actividad de ADH I se ve disminuida, pero esta actividad reducida es compensada por la acción de la ADH III. Esto parece indicar que la ADH III tiene un papel más importante en el metabolismo de alcohólicos, frente al de no alcohólicos, permitiéndoles seguir bebiendo al mantener la capacidad de metabolizar el alcohol (HasebaT. y Ohno Y., 2010).

#### 4.1.1.2. MEOS

Sistema localizado en los microsomas del hígado. Oxida el etanol a acetaldehído utilizando  $\text{NADP}^+$  o  $\text{NADPH}$  y  $\text{O}_2$ , durante este proceso se producen forma reactivas de

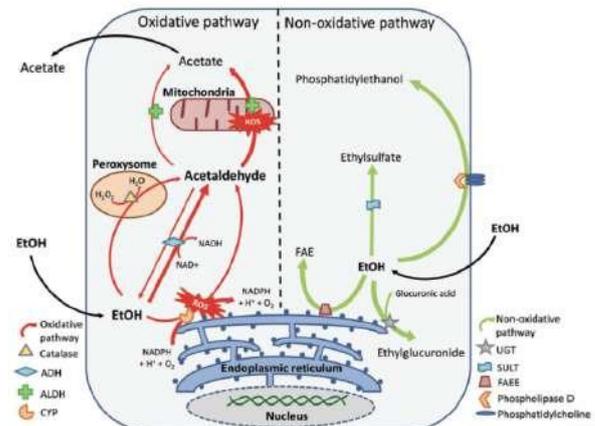


Fig.5: Esquema de las rutas metabólicas oxidativas y no oxidativas del etanol. ADH (alcohol deshidrogenasa), ALDH (aldehído deshidrogenasa), CYP (citocromo P450), EtOH (etanol), FAE (éster de ácido graso), FAEE (éster etílico de ácidos grasos), SULT (sulfotransferasa), UGT(uridina difosfato glucuroniltransferasa); (imagen extraída de Daré B y col., 2019).

oxígeno (ROS) que pueden resultar nocivas para el cuerpo provocando daños irreversibles en la estructura del ADN, las proteínas y lípidos de las membranas. Además, pueden interferir en el metabolismo de los ácidos grasos y reducir la actividad mitocondrial, entre otros efectos (Gaviria MM y col., 2016; Zakhari S., 2006).

Su actividad aumenta a medida que aumenta la concentración de alcohol en sangre por lo que se puede decir que es un sistema inducible por el alcohol. Este sistema contribuye el 3% al 8% del metabolismo del alcohol (Gaviria MM y col., 2016).

#### 4.1.1.3. Catalasa

Proteína oligomérica, con cuatro subunidades, de 60 kDa localizada en los peroxisomas. Cataliza la oxidación de etanol a acetaldehído en presencia de peróxido de hidrógeno y, además regula sus niveles (Gaviria MM y col., 2016). Este sistema lleva a cabo tan solo un 2% de la oxidación del alcohol (Cederbaum Al., 2012) por lo que parece tener un papel irrelevante en la oxidación del etanol en el hígado, pero se ha sugerido que la catalasa presente en el cerebro está involucrada en el desarrollo de la tolerancia al alcohol, a su consumo voluntario y en el refuerzo positivo (capacidad de una droga de originar efectos placenteros o de euforia que despiertan en el consumidor el deseo de consumirla otra vez) (Daré B y col., 2019).

#### 4.1.1.4. ALDH

Superfamilia de enzimas dependientes de  $\text{NAD}^+$  codificadas por 16 genes (Gaviria MM y col., 2016). Las principales isoformas que participan en el metabolismo del alcohol son la ADLH 1 (citosólica) y la ADLH2 (mitocondrial). Ambas son enzimas tetraméricas con pesos moleculares de subunidades de 54 kDa (Cederbaum Al., 2012) y con actividad catalítica para la oxidación del acetaldehído a acetato. Si bien, la ADLH mitocondrial (ADLH2) oxida la mayor parte de acetaldehído (Cederbaum Al., 2012). Una gran parte del acetato producido sale del hígado a la sangre y se metaboliza a  $\text{CO}_2$  en el corazón, músculo esquelético y cerebro (Zakhari S., 2006). El acetato, también se activa a Acetil CoA, una molécula intermediaria que interviene en diferentes reacciones metabólicas, que se convertirá en  $\text{CO}_2$ , ácidos grasos, cuerpos cetónicos o colesterol (Daré B y col., 2019).

El equilibrio entre las isoformas de ADH y ADLH regulan la concentración de acetaldehído. La capacidad oxidativa de ADLH es mayor que la capacidad de formación de acetaldehído por parte de los distintos sistemas de la ruta oxidativa. Sin embargo, el consumo crónico de alcohol disminuye la capacidad oxidativa del acetaldehído, ya sea por una disminución de la actividad de ADH2 o por el deterioro mitocondrial (Cederbaum Al., 2012). Consecuentemente, aumentan los niveles circulantes de acetaldehído lo que puede provocar daños tóxicos en el organismo ya que se trata de una molécula reactiva que puede interactuar con los grupos tiol y amino de los aminoácidos de las proteínas pudiendo provocar la inactivación de su actividad y/o una respuesta inmunitaria; con el ADN formando aductos cancerígenos y con el neurotransmisor dopamina lo que parece contribuir a la dependencia del alcohol. Además, es un inhibidor de la ADH (Cederbaum Al., 2012; Zakhari S., 2006). Por otro lado, dado que las reacciones de ADH y ALDH

reducen en NAD<sup>+</sup> a NADH, la relación redox NAD<sup>+</sup>/NADH se reduce tanto en el citosol como en las mitocondrias. Esto provoca la inhibición de importantes reacciones tales como la oxidación de ácidos grasos, glucólisis o gluconeogénesis, entre otras (Cederbaum A.I., 2012). Por tanto, es necesario regenerar NAD<sup>+</sup> oxidando NADH a través de la cadena de transporte de electrones mitocondrial. Durante este proceso también se generan ROS (Zakhari S., 2006).

#### 4.1.1.5. Efectos del alcohol

Existen una gran cantidad de enfermedades derivadas del consumo de alcohol y de sus metabolitos. Entre estas enfermedades, destacan las que afectan al sistema nervioso como son (Diamond I y Messing RO., 1994):

- Síndrome de Korsakoff: es una afección que abarca los trastornos mentales que se manifiestan en la enfermedad de Wernicke causada por una deficiencia de tiamina, y que generalmente aparecen en personas que tienen alcoholismo. Afecta a la memoria y aprendizaje pero también a otras funciones cognitivas.
- Degeneración cerebelar alcohólica: se trata de una de las ataxias cerebelosas más comunes, el síntoma más común es la pérdida de la capacidad de caminar durante un periodo que puede ir desde varios meses hasta años.
- Neuropatía alcohólica: Es un trastorno que se caracteriza por la disminución del funcionamiento de los nervios, esto es debido al daño producido por un abuso en el consumo de alcohol. No se tiene muy claro porqué se produce este, pero puede ser debido a la toxicidad del alcohol sobre el tejido del nervio.

A su vez también afecta a otras zonas del cuerpo humano provocando enfermedades tales como: cirrosis hepática; gastritis; hipertensión arterial; fibrilación auricular; infarto y trombosis; miopatía alcohólica; impotencia o infertilidad; cáncer; deficiencia vitamínica y anorexia alcohólica (Daré B y col., 2019; Zakhari S., 2006).

#### 4.1.2. Metabolismo de la nicotina

La nicotina es absorbida desde los cigarrillos por los pulmones, esta absorción es muy rápida y es pH dependiente (Tura P y col., 2005). Se han realizado diversos estudios tanto *in vitro* como *in vivo* para profundizar en el metabolismo de la nicotina, estando muy estudiado *in vivo* en humanos adultos.

El metabolismo de la nicotina está influenciado por la dieta, edad, sexo, estrógenos, embarazos y enfermedades renales (Neal y col., 2009). Se ha observado también diferencias significativas en cuanto a la raza/etnia, lo cual puede indicar que el dicho metabolismo está influenciado por factores genéticos y ambientales. El marcador más usado para el estudio del metabolismo de la nicotina es la cotinina (esta fue identificada en 1959 como el principal metabolito de la nicotina en la orina de fumadores), el cual puede aparecer en la sangre, la orina, la saliva, el pelo y las uñas (Neal y col., 2009). Aproximadamente el 90% de la nicotina y sus metabolitos se excretan en la orina, por lo que se puede conocer la exposición de una persona al tabaco midiendo sus valores

totales en la orina (Benowitz NL y col., 2009). Además, se encuentran altos niveles de nicotina en el hígado, riñón, bazo y pulmón y en niveles menores en el tejido graso.

El metabolismo de la cafeína es llevado a cabo principalmente en el hígado, involucrando enzimas en la fase I y en la fase II. El metabolismo de la fase I se centra principalmente en la C-Oxidación de nicotina a cotinina por el citocromo P450-2A6 (CYP2A6) y la N' Oxidación a N' oxido de nicotina (NOX) por la flavin monooxigenasa FOM1, FOM2 y FMO3. Y la fase II es realizada por la UDP-glucuronosiltransferasa (UGT) (Perez-Paramo Y.X. y Lazarus P., 2021). En humanos, la vía principal del metabolismo de la nicotina (Fig. 6) es la formación de cotinina. La oxidación de la nicotina a cotinina ocurre en dos pasos, en el primer paso se da la 5'-oxidación de la nicotina a ion iminio por el citocromo P450-2A6, en el segundo paso se produce la oxidación del ion iminio hasta cotinina (Murphy SE., 2021).

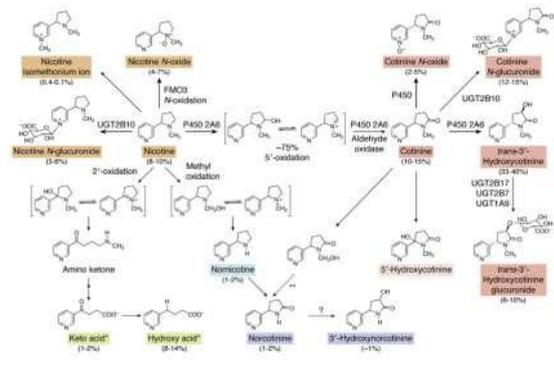


Fig. 6: Rutas metabólicas de la nicotina en fumadores. (Imagen extraída de Murphy SE., 2021).

Es importante conocer las enzimas involucradas en este proceso y también el análisis de los efectos de las variantes genéticas de los genes que las codifican para adaptar mejor posibles enfoques personalizados para la terapia de aquellas personas que tienen una adicción a la nicotina. Ahora vamos a centrarnos en las tres vías principales implicadas en el metabolismo de la nicotina:

4.1.2.1. 5'-oxidación catalizada por P450-2A6

El metabolismo de la nicotina catalizado por P450-2A6 (CYP2A6) se cuantifica por la formación de cotinina en presencia de la aldehído oxidasa, sin embargo el ion iminio ha sido cuantificado como mejor producto del metabolismo llevado a cabo por el citocromo P450.

El citocromo P450-2A6 es una enzima altamente polimórfica con varios alelos de pérdida de función, alelos con función disminuida y alelos que presentan una función normal (Perez-Paramo Y.X. y Lazarus P., 2021). Además, es responsable 70-80% del metabolismo de la nicotina en la mayoría de la gente (Bloom AJ. y col., 2019) y el 80% de este metabolismo es llevado a cabo en el hígado, siendo una vía dependiente de NADH (Murphy SE., 202). Esta enzima está relacionada con variantes genéticas de CYP2 en los fumadores ya que se confirmó la existencia de una relación entre el genotipo CYP2A6 y los cigarrillos fumados por día y parece haber un riesgo relativo de padecer cáncer de pulmón (Fig. 7), esta asociación parece estar mediada por efectos en la variación del metabolismo de la nicotina según la dosis de nicotina absorbida al fumar (Murphy SE., 2021). El mecanismo de influencia es sencillo, fumadores con una función reducida de CYP2A6 metabolizan la nicotina más lento, retrasando la aparición de síntomas de abstinencia que obligan a las personas adictas a buscar el siguiente cigarrillo.

Así, algunos de los polimorfismos de CYP2A6 causan un metabolismo de nicotina más lento, estando asociado eso también con un menor consumo de cigarrillos (Bloom AJ. y col., 2019), pero el polimorfismo del intrón dentro del alelo CYP2A6\*9 se relacionó con una reducción >50 % en la expresión de enzimas y se relacionó con una mayor adicción a la nicotina, dependencia del tabaco y disminución del metabolismo de la nicotina en españoles, mestizos mexicanos, y fumadores japoneses (Perez-Paramo Y.X. y Lazarus P., 2021).

Además, parece que P450-2B6 (CYP2B6) participa también en la conversión de nicotina a cotinina, pero es 10 veces menos activo contra la nictocina que P450-2A6. Sin embargo, diversos estudios han demostrado que CYP2B6 es la enzima principal involucrada en la formación de norricotina (NON) y se han informado que varios polimorfismos en CYP2B6 están asociados con el metabolismo de la nicotina (Bloom AJ y col., 2019).

#### 4.1.2.2. N-oxidación catalizada por FMO

La flavin monooxigenasa (FMO), en concreto la FMO3 cataliza la N-oxidación de la nicotina en fumadores. La familia “humana” de FMOs incluye 5 genes funcionales: FMO1, FMO2, FMO3, FMO4, FMO5 (Perez-Paramo YX y Lazarus P., 2021). Estas enzimas presentan un patrón específico de expresión en diferentes tejidos humanos, FMO1 se expresa principalmente en el riñón, FMO3-FMO5 en el hígado (FMO4 y FMO5 tienen niveles de expresión más bajos que la FMO3) y la FMO2 es principalmente expresada en el pulmón. FMO1 no contribuye significativamente en el metabolismo de la nicotina en fumadores, pero sí puede contribuir de alguna manera en el metabolismo de la nicotina en el cerebro (Murphy SE., 2021). Por tanto, los niveles de NOX observados en la orina de fumadores se atribuyen casi en su totalidad a FMO3 (Perez-Paramo YX y Lazarus P., 2021). La nicotina N'-óxido (NOX) supone un 4-7% del total de metabolitos de la nicotina urinarios en humanos bajo condiciones normales (Bloom AJ, et al., 2019), pero cuando la vía mediada por el citocromo P450-2A6 disminuye, los niveles urinarios de NOX aumentan hasta un 31% de total de los metabolitos de nicotina.(Bloom AJ, et al., 2019).

#### 4.1.2.3. Glucuronidación catalizada por UGT

La glucuronidación de nicotina en humanos da como resultado un glucurónido N-cuaternario. Esta reacción es catalizada por la uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT), esta enzima produce N-beta-glucurónido. Cerca del 3-5% de la nicotina es convertida a nicotina glucurónido, que es excretada en la orina (Benowitz NL et al., 2009). La enzima UGT2B10 es la principal enzima involucrada en la formación de cotinina-Gluc y nicotina-Gluc. Al igual que sucedía en las dos vías mencionadas anteriormente, esta enzima también tiene polimorfismos que se asocian con una actividad de glucuronidación

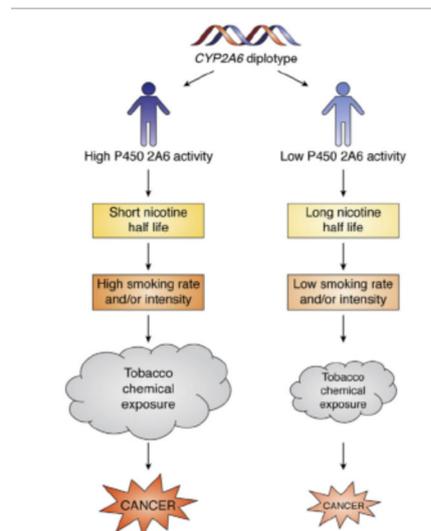


Fig. 7: Relación propuesta del diplotipo CYP2A6 con la intensidad del tabaquismo y el cáncer (Imagen extraída del artículo de Murphy SE., 2021).

que es significativamente menor. Diversos estudios han sugerido que este polimorfismo puede estar asociado con el nivel de consumo de cigarrillos. Además de la UGT2B7 y UGT2B17, otras UGT desempeñan funciones menores en el metabolismo de la nicotina (Murphy SE., 2021).

#### 4.1.2.4. Efectos de la nicotina

La exposición a la nicotina tiene, especialmente, efectos negativos en el sistema nervioso, respiratorio, cardiovascular. También puede afectar a la fertilidad, al embarazo provocando defectos en el nacimiento (reducción de extremidades, fisuras orales como el paladar hendido) y también aumenta el riesgo de prematuridad (McGrath-Morrow, S. A. y col., 2020). En el sistema nervioso, la nicotina se une a los receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChRs) provocando la liberación del neurotransmisor dopamina lo que refuerza su consumo y la sensación de placer. Una exposición crónica puede disminuir la capacidad de respuesta de los nAChRs, alterar la sensibilidad a la dopamina y cambiar los circuitos cerebrales en el aprendizaje, estrés y autocontrol (McGrath-Morrow, S. A. y col., 2020). En cuanto al sistema cardiovascular, la nicotina aumenta la vasoconstricción y, consecuentemente, la presión arterial. Además, parece aumentar el riesgo de sufrir un trombo y/o un accidente cerebrovascular y la aterogénesis (Price L.R., y Martinez J., 2019). Por último, en cuanto al sistema respiratorio, la nicotina parece aumentar el riesgo de padecer cáncer de pulmón (urphy SE., 2021).

Destacar, que conocer el papel aislado de la nicotina resulta muy difícil, ya que es un compuesto que habitualmente es consumido a través del tabaco, el cual contiene numerosos compuestos tóxicos y sus efectos pueden ser combinados.

#### 4.1.3. Metabolismo de la cafeína

Después de la ingestión, la cafeína es rápidamente absorbida por el tracto gastrointestinal (aproximadamente un 20% en el estómago y el resto en el intestino delgado) hacia el sistema circulatorio, y se distribuye por todo el cuerpo (Nehlig A., 2018). Existe un sistema enzimático microsomal en el hígado que es el encargado de llevar a cabo el metabolismo de esta sustancia (Fig. 8).

Las diferencias interindividuales observadas en la concentración plasmática tras la administración de una misma dosis de cafeína van a depender de cuatro factores: polimorfismos genéticos, inducción e inhibición metabólicas del citocromo P-450, factores individuales (como peso y género) y la existencia de enfermedades hepáticas (Pardo Lozano R y col. 2007). La principal enzima responsable del metabolismo de la cafeína es el citocromo P450-1A2 (CYP1A2), que representa más del 90% de la eliminación de la cafeína

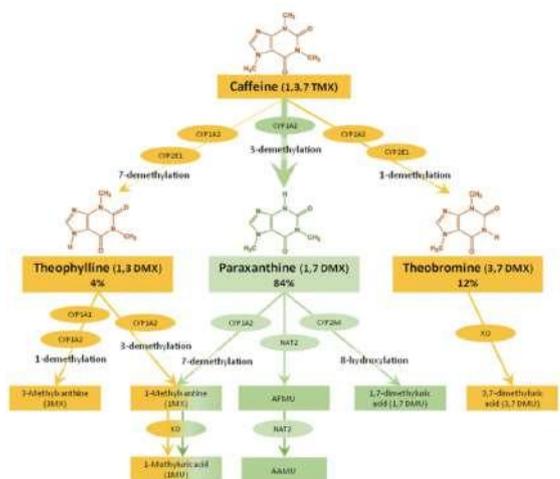


Fig. 8: Esquema de las vías y las enzimas implicadas en el metabolismo de la cafeína (imagen sacada de Nehlig A., 2018).

(Nehlig A., 2018). La tasa de metabolismo de la cafeína está controlada no solo por el citocromo P450-1A2 si no también por otras isoformas del citocromo, la xantina oxidasa y la N-acetiltransferasa 2 (NAT2) (Cappelletti S y col., 2015; Nehlig A., 2018).

CYP1A2 cataliza la 1,3,7-desmetilación de la cafeína dando lugar a la liberación de paraxantina (84%), seguido de teobromina (4%) y teofilina (12%) (Nehlig A., 2018). Diferentes estudios han demostrado que la estructura química de la paraxantina, la teobromina y la teofilina son muy similares a la cafeína y que estos metabolitos sufren una transformación aún mayor en el hígado por medio de la desmetilación y la oxidación, lo que da como resultado la producción de uratos (Cappelletti S y col., 2015; Nehlig A., 2018).

#### 4.1.3.1. Paraxantina

Es el principal metabolito de la cafeína, teniendo una estructura química y una vida media similares a las que presenta la cafeína y se mide fácilmente en el suero y en la orina. En el metabolismo de la paraxantina participan varias enzimas: CYP1A2 cataliza la 7-desmetilación dando lugar a 1-metilxantina que será transformada a ácido 1-metilúrico por la xantina oxidasa; CYP2A6 cataliza la 8-hidroxilación produciendo ácido 1,7-dimetilúrico; CYP3A6 participa en la 8-hidroxilación y en la síntesis *in vivo* de 1,3,7 trimetilurea; NAT2 cataliza la conversión de paraxantina a 5-acetilamino-6-formilamino-3-metiluracilo (AFMU) (Cappelletti S y col., 2015; Nehlig A., 2018).

#### 4.1.3.2. Teobromina

Constituye la mayor proporción de metabolitos biológicamente activos, siendo rápidamente absorbida y cerca de un 50% es excretada en la orina en 8-12 horas. CYP1A2 y CYP2E1 son responsables del metabolismo de la teobromina y están implicados en el 86% de la desmetilación (Cappelletti S y col., 2015). Además, la xantina oxidasa cataliza la conversión de teobromina a ácido 1,7-dimetilúrico (Nehlig A., 2018).

#### 4.1.3.3. Teofilina

Tiene una estructura química similar a la cafeína pero, carece de grupo N-metil y determina efectos más potentes que la cafeína y la teobromina. La degradación de la teofilina es llevada a cabo esencialmente por CYP1A2, vía 1,3-desmetilación produciendo 1-metilxantina y 3 metilxantina. A su vez, la xantina oxidasa cataliza la conversión de 1-metilxantina a ácido 1-metilúrico (Cappelletti S y col., 2015; Nehlig A., 2018).

#### 4.1.3.4. Efectos de la cafeína

Los efectos a nivel celular de la cafeína y sus metabolitos pueden explicarse por tres mecanismos de acción: el antagonismo competitivo de los receptores de adenosina (A1 y A2a), la inhibición de las fosfodiesterasas que da lugar a un aumento del AMPc y GMPc provocando la activación de canales de potasio y la inhibición de canales de calcio tipo N, y la movilización del calcio del retículo sarcoplasmático (Cappelletti S y col., 2015; Pardo Lozano R y col., 2007).

Se observan efectos de la cafeína en diferentes partes del cuerpo, siendo los más relevantes los que afectan al sistema nervioso central, al sistema circulatorio y a nivel musculoesquelético. En el caso del sistema nervioso central, el bloqueo de los receptores de adenosina provoca la liberación de neurotransmisores (GABA, acetilcolina, dopamina, glutamato, serotonina y noradrenalina) y un aumento de la vasoconstricción cerebral (Pardo Lozano R y col., 2007). Esta liberación de neurotransmisores puede producir una activación generalizada del sistema nervioso, aumentando el estado de alerta y vigila, reducir la sensación de cansancio y fatiga, aumentar la capacidad de concentración, pero un consumo abusivo puede provocar ansiedad, insomnio. Además, parece tener un efecto protector sobre el riesgo de desarrollar Parkinson o Alzheimer. En el sistema cardíaco, provoca un aumento de la frecuencia cardíaca y de la fuerza contráctil y de la tensión arterial. Además, dosis muy elevadas pueden llegar a provocar arritmias. En el sistema respiratorio actúa como broncodilatador. A nivel del músculo esquelético la cafeína puede mejorar el rendimiento físico porque produce vasodilatación a nivel muscular aumentando así la respuesta contráctil al estímulo nervioso y disminuyendo el cansancio y la fatiga. Además, puede presentar efectos negativos a nivel endocrino, digestivos, en la fertilidad y embarazo, entre otros (Pardo Lozano R y col., 2007; Nehlig A., 2018).

Se puede decir que los peligros de la cafeína estarían relacionados con la amplia difusión de esta sustancia, lo que trae consigo un consumo elevado solo parcialmente consciente de la misma debido a la dificultad de conocer la cantidad real de cafeína ingerida diariamente y la incapacidad de poder predecir los efectos específicos que puede desencadenar su consumo. Además se encuentra otro problema relacionado con el consumo de la cafeína ya que su venta en forma de bebidas con alta concentración de la misma no está controlada ni restringida, a diferencia del alcohol y el tabaco (Cappelletti S y col., 2015).

#### 4.1.4. Relación entre alcohol, nicotina y cafeína

Muchas de las personas que consumen cafeína consumen simultáneamente otras sustancias como la nicotina o el alcohol, lo cual puede derivar en diferentes efectos adversos superpuestos. En este apartado nos vamos a centrar en la relación existente entre el metabolismo del alcohol, nicotina y cafeína, intentando comprender cómo su consumo conjunto puede afectar al metabolismo de las mismas. Para ello nos centraremos no solo en las similitudes existentes entre el metabolismo de las tres drogas, sí no también en establecer una relación entre las consecuencias derivadas de un consumo abusivo de las mismas.

El alcohol y la cafeína son las dos sustancias psicoactivas más consumidas en el mundo, se ha informado que la cafeína y el alcohol pueden llegar a constreñir las arterias cerebrales en diversas especies incluidos los humanos. La ingesta episódica de alcohol, tanto moderada como intensa, así como los “atracones” constituyen la principal forma de consumo excesivo de alcohol. Tanto el sistema cardiovascular como el sistema nervioso han sido identificados como los principales objetivos de la exposición al alcohol y la cafeína (Cleland K, y col., 2018). Se conoce el riesgo de padecer enfermedades

isquémicas y cerebrovasculares debido a que la cafeína es un potente vasoconstrictor al igual que el alcohol cuando es ingerido en altas cantidades. A su vez, los fumadores crónicos también muestran una reducción global del flujo cerebral sanguíneo (Cleland K y col., 2018; Mathew RJ y Wilson WH., 1991). Habría que destacar que la cafeína no altera significativamente el metabolismo del etanol en el organismo (Ferreira y col., 2006) por tanto, el impacto que pueden tener las interacciones con el alcohol en función de los órganos y sistemas es principalmente el resultado de las acciones de estas drogas legales en los receptores específicos de órganos diana.

El alcohol y la nicotina pueden actuar juntos modulando la actividad de varios sistemas de neurotransmisores y rutas de señalización. Las interacciones entre el etanol y la nicotina pueden ocurrir a través de marcadores moleculares incluyendo receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChRs). Estos efectos pueden inducir adaptaciones moleculares y sinápticas que con el tiempo pueden consolidar circuitos en el cerebro que reinciden en la búsqueda de drogas contribuyendo al desarrollo de síntomas de retirada durante la abstinencia y aumentando la susceptibilidad a la recaída (Klenowski PM y Tapper AR., 2018). Ambas drogas se encuentran entre las principales causas de muerte prevenible y están asociadas con un aumento de enfermedades cardiovasculares, pulmonares y

algunas formas de cáncer. Además, su consumo conjunto puede aumentar la susceptibilidad a ciertas formas de cáncer en comparación con el riesgo que presentan por separado (Klenowski PM y Tapper AR., 2018).

Las acciones de recompensa del etanol y la nicotina en el cerebro convergen en el sistema dopaminérgico mesolímbico. La modulación de las vías para ambas drogas implica diversos sistemas de neurotransmisores incluyendo la dopamina (DA), acetilcolina, GABA (ácido gamma aminobutírico), glutamato, serotonina y opioides. Aunque comparten el mismo receptor, la nicotina actúa de una manera más específica que el etanol para provocar sus efectos de refuerzo positivo (Klenowski PM y Tapper AR., 2018). La nicotina es una agonista de alta afinidad que se une a los nAChRs, mientras que el etanol es un modulador alostérico que regula su actividad (Klenowski PM y Tapper AR., 2018). Se cree que el equilibrio entre la activación y desensibilización de los nAChRs causadas por la nicotina podría alterarse en presencia de etanol, lo que podría inducir a adaptaciones que contribuyen al aumento de su consumo conjunto. La distribución de nAChRs dentro del sistema mesolímbico, está bien caracterizada mostrando la existencia de dominios pre-, post- y extra- sinápticos dentro del área tegmental ventral (VTA), la cual está altamente inervada por entradas sinápticas que contienen nAChRs, que son sensibles a la nicotina y al etanol (Klenowski PM y Tapper AR., 2018). Se ha sugerido que cuando la nicotina se combina inicialmente con el etanol, actúa como un reforzador adicional, lo que podría reducir la cantidad de etanol necesaria para recompensar la saciedad. La administración de nicotina y etanol tienen un efecto aditivo en la liberación de DA en el núcleo accumbens (NAc), así mismo el uso conjunto de etanol y nicotina reducen los efectos secundarios adversos asociados con el consumo de cada droga por separado. Diversos estudios sugieren que la nicotina puede facilitar una escalada en el

consumo del alcohol y producir respuestas asociadas en comparación con el consumo de alcohol solo, que refuerzan el comportamiento de búsqueda de drogas y facilitan la recaída durante la abstinencia (Klenowski PM y Tapper AR., 2018). Además, el consumo problemático del alcohol se asocia frecuentemente con el tabaquismo persistente, en estos casos se obtiene menos éxito para dejar de fumar y se dan más casos de recaídas (Cohn A y col., 2015).

Además de las consecuencias ya mencionadas, el tabaquismo, el consumo de alcohol y de cafeína parecen aumentar la probabilidad de padecer enfermedades inflamatorias intestinales idiopáticas (EII) que comprenden la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU) (Georgiou AN y col., 2015). Se ha observado una asociación positiva entre

el tabaquismo y el riesgo de padecer EC mientras que otros estudios realizados revelan que el tabaquismo podría tener un factor protector para la CU (Georgiou AN y col., 2015). El papel del alcohol en las EII sigue siendo controvertido y la mayoría de los estudios solo estudian el papel de este en la CU. A pesar de estos estudios, no se ha logrado encontrar asociaciones claras entre el tabaquismo, el consumo del café y el consumo del alcohol con el riesgo de desarrollar CU y EC (Georgiou AN y col., 2015). Por otro lado, se realizaron también estudios donde se ha observado que dichas drogas son factores modificables que pueden estar relacionados con la fecundidad. Tanto la nicotina como el alcohol están asociados con una fecundidad reducida, mientras que esta asociación no está tan clara con la cafeína (Taylor KC y col., 2011).

Una mención aparte se merece la relación entre el consumo de nicotina y alcohol en los adolescentes, esto se debe a que la adolescencia es un periodo vulnerable donde el inicio del consumo de nicotina y alcohol puede provocar alteraciones posteriores en el neurodesarrollo y el comportamiento, por tanto el consumo de estas drogas puede provocar alteraciones neurobiológicas que afecten al consumo posterior de otras drogas (Silva CP y col., 2018). En la adolescencia se aprecian diferencias con respecto al sexo, observando que existe una asociación más fuerte entre el tabaquismo y los trastornos por consumo de alcohol en mujeres en comparación con los hombres. Debido a que la mayoría de fumadores comienzan a fumar durante la adolescencia, estos hallazgos sugieren que las mujeres adolescentes pueden ser especialmente vulnerables a las consecuencias negativas del consumo temprano de alcohol y nicotina (Silva CP y col., 2018). La exposición a la nicotina durante la adolescencia tiene efectos únicos en el cerebro en desarrollo, produciendo alteraciones estructurales en la neocorteza, el hipocampo y el cerebelo al inducir cambios en las espinas dendríticas y la morfología neuronal. Estas alteraciones pueden provocar un deterioro cognitivo, aumentar los comportamientos de riesgo y aumentar el estado de depresión o ansiedad. Además, también altera el comportamiento posterior de las drogas y la expresión de los genes involucrados en la neurotransmisión de glutamato y GABA, la neuroplasticidad y la respuesta al estrés del eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA). La nicotina activa el sistema del eje HPA que estimula hormonas relacionadas con estrés, que pueden modular la transmisión sináptica en el sistema dopaminérgico mesolímbico, por lo tanto el sistema

dopaminérgico como el eje HPA se han relacionado con el consumo de drogas y la adicción (Silva CP y col., 2018).

#### 4.2. Resultados del cuestionario realizado

Los resultados obtenidos del cuestionario realizado sobre las infografías se desarrollan a continuación. Las figuras de este apartado están recogidas en el anexo II.

En primer lugar, constatar que el cuestionario ha sido respondido por un total de 83 personas. De las cuales, como podemos observar en la figura 9, la mayoría han sido mujeres con un 57% con respecto al 40% de los hombres y un 3% de personas no binarias.

Más del 75% de los encuestados han respondido que presentan entre 20 y 40 años, seguido por un 14% que están entre los 40 y 60. Los rangos de edad que menos han contestado han sido los menores de 20 y los mayores de 60 con un 11% y 2%, respectivamente (Fig. 10). Estos resultados podrían deberse al mayor manejo y uso de las redes sociales por parte del público entre los 20 a 60 años.

Destacar que un 46% de los encuestados tiene estudios universitarios, mientras que ninguno está sin estudios. Le siguen las personas con estudios intermedios (estudios obligatorios, bachillerato, ciclos o formaciones profesionales) con un 33% de participación. Un 14% presenta estudios post universitarios y un 7% presentan los estudios básicos obligatorios (Fig.11).

En cuanto al consumo de estas drogas legales, se observa que un 72% de los encuestados ha consumido más de una de dichas drogas. Un 12% de los participantes consumen únicamente alcohol, esto se puede deber a un consumo social asociado a salidas de ocio, y le sigue con un 11% el consumo único de cafeína. Tan solo un 4% no consume ninguna de estas sustancias y resulta curioso que tan solo un 1% consume únicamente nicotina ya que suele estar asociado al consumo conjunto con alguna de las otras dos drogas legales (Fig.12).

Cabe destacar que un 83% de los encuestados sí conocían los efectos de estas drogas legales en el cuerpo y tan solo un 17% los desconocían (Fig.13). En relación con esto, teniendo consciencia de los efectos adversos un 36% de los participantes sí ha cambiado su opinión sobre estas drogas, por lo contrario un 64% sigue opinando lo mismo (Fig.14). Resulta curioso que, a pesar del consumo aceptado de estas drogas por parte de la sociedad, un 73% de los encuestados considera adecuado crear leyes más restrictivas sobre dichas drogas y tan solo un 23% no lo ve necesario (Fig.15).

En la parte correspondiente a las preguntas relacionadas con las infografías, partiendo de que 5 significa totalmente de acuerdo y 0 en total desacuerdo, como promedio ninguna pregunta ha sido inferior a una puntuación de 4,23. En la pregunta “ las infografías le han ayudado a tener una visión más real de estas drogas legales” ha obtenido una puntuación media de 4,23. El 80% de encuestados ha valorado entre 4-5 esta pregunta, siendo mayoría la puntuación de 5 (Fig.16).

En la pregunta “ Las infografías le han permitido conocer los diferentes efectos de dichas drogas” ha sido puntuada por el 86% entre 4-5, siendo mayoritaria la puntuación de 5 (Fig.17).

Cabe destacar que la pregunta “Las explicaciones son claras y se entienden fácilmente.” ha obtenido la mayor puntuación promedio por parte de los encuestados con una media de 4,64, siendo puntuada por el 93% de los participantes entre 4-5, siendo mayoritaria la puntuación de 5 (Fig.18).

En la pregunta “Las infografías con claras y entretenidas”, un 94% de encuestados la ha valorado entre 4-5, siendo mayoritaria la puntuación de 5 (Fig.19).

Finalmente, la pregunta “En general, considera que las infografías han sido de utilidad y cumplen una labor social” ha sido puntuada por el 90% de participantes entre 4-5, siendo mayoritaria la puntuación de 5 (Fig.20).

## 5. Conclusiones

1. En base a la revisión bibliográfica realizada del metabolismo de las principales drogas legales, se ha observado que presentan ciertas similitudes como por ejemplo que en todas está implicada una ruta llevada a cabo por el citocromo P450 y en todas ellas la ruta principal es oxidativa, siendo realizada en el hígado.
2. Se observa que estas drogas legales y sus metabolitos producen efectos adversos en diferentes órganos y tejidos del cuerpo, afectando principalmente al sistema nervioso, al sistema cardíaco y al sistema respiratorio, entre otros.
3. En cuanto a la actividad de servicio, se realizó a través de la presentación de infografías y la realización de una encuesta llegando a la conclusión que el consumo de estas drogas legales está bastante extendido por parte de la sociedad a pesar de que son conscientes de sus efectos adversos para la salud. También destacar que la mayoría de los encuestados valoran positivamente las infografías, tanto su contenido como su presentación. Considero que este tipo de actividades son positivas para concienciar a la sociedad, en especial a los jóvenes de que el consumo de este tipo de drogas aunque sean legales son perjudiciales, tanto a corto como a largo plazo para la salud.

## Conclusión

1. En base a revisión bibliográfica realizada do metabolismo das principais drogas legais, observouse que presentan certas similitudes como por exemplo que en todas está implicada unha ruta levada a cabo polo citocromo P450 e en todas elas a ruta principal é oxidativa, sendo realizada no figado.
2. Observase que estas drogas legais e os seus metabolitos producen efectos adversos nos diferentes órganos e tecidos do corpo, afectando principalmente ao sistema nervioso, ao sistema cardíaco e ao sistema respiratorio, entre outros.
3. No relacionado coa actividade de servizo, realizouse a través da presentación dunhas infografía e a realización dunha enquisa, chegando a conclusión de que o consumo de estas drogas legais atópase bastante extendido na sociedade a pesares de ser conscientes dos seus efectos adversos para a saúde. Tamén

destacar que a maioria dos participantes valoran positivamente as infografías, tanto polo seu contido como pola súa presentación. Considero que este tipo de actividades son positivas para concienciar á sociedade, en especial á xuventude de que o consumo deste tipo de drogas aínda que son legais son perxudiciais, tanto a curto como a longo prazo para a saúde.

## Conclusions

1. Based on the bibliographical review of the metabolism of the main legal drugs, it has been observed that they present certain similarities, such as, for example, that in all of them a route carried out by cytochrome P450 is involved and in all of them the main route is oxidative, being carried out in the liver.
2. It is observed that these legal drugs and their metabolites produce adverse effects in different organs and tissues of the body, mainly affecting the nervous system, the cardiac system and the respiratory system, among others.
3. Regarding the service activity, it was carried out through the presentation of infographics and the completion of a survey, reaching the following conclusion that its consumption is quite widespread in society, despite the fact that they are aware of its adverse effects. It should also be noted that the majority of those surveyed positively value infographics, both their content and their presentation. I believe that these types of activities are positive to make society aware, especially among young people, that the consumption of this type of drugs, even if it is legal, is harmful, both in the short and long term for health.

## 6. Referencias

- Benowitz, N. L., Hukkanen, J., & Jacob, P., III. (2009). Nicotine chemistry, metabolism, kinetics and biomarkers. In J. E. Henningfield, E. D. London & S. Pogun (Eds.), *Handbook of experimental pharmacology: Vol. 192. Nicotine Psychopharmacology* (pp. 29–60). Springer. [https://doi.org/10.1007/978-3-540-69248-5\\_2](https://doi.org/10.1007/978-3-540-69248-5_2)
- Bloom, A. J., Wang, P. F., & Kharasch, E. D. (2019). Nicotine oxidation by genetic variants of CYP2B6 and in human brain microsomes. *Pharmacology research & perspectives*, 7(2), Article e00468. <https://doi.org/10.1002/prp2.468>
- Cappelletti, S., Piacentino, D., Sani, G., & Aromatario, M. (2015). Caffeine: cognitive and physical performance enhancer or psychoactive drug?. *Current neuropharmacology*, 13(1), 71–88. <https://doi.org/10.2174/1570159X13666141210215655>
- Cederbaum A. I. (2012). Alcohol metabolism. *Clinics in liver disease*, 16(4), 667–685. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2012.08.002>
- Chen, L. S., Hartz, S. M., Baker, T. B., Ma, Y., L Saccone, N., & Bierut, L. J. (2018). Use of polygenic risk scores of nicotine metabolism in predicting smoking behaviors. *Pharmacogenomics*, 19(18), 1383–1394. <https://doi.org/10.2217/pgs-2018-0081>
- North, K. C., Chang, J., Bukiya, A. N., & Dopico, A. M. (2018). Extra-endothelial TRPV1 channels participate in alcohol and caffeine actions on cerebral artery diameter.

*Alcohol (Fayetteville, N.Y.)*, 73, 45–55. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2018.04.002>

- Cohn, A., Brandon, T., Armeli, S., Ehlke, S., & Bowers, M. (2015). Real-time patterns of smoking and alcohol use: an observational study protocol of risky-drinking smokers. *BMJ open*, 5(1), Article e007046. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-007046>
- D'Alessandro, A., Fu, X., Reisz, J. A., Kanias, T., Page, G. P., Stone, M., Kleinman, S., Zimring, J. C., & Busch, M., for the Recipient Epidemiology and Donor Evaluation Study-III (REDS III) (2020). Stored RBC metabolism as a function of caffeine levels. *Transfusion*, 60(6), 1197–1211. <https://doi.org/10.1111/trf.1581>
- Diamond, I., & Messing, R. O. (1994). Neurologic effects of alcoholism. *The Western journal of medicine*, 161(3), 279–287. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1011410/pdf/westjmed00061-0073.pdf>
- Ferreira, S. E., de Mello, M. T., Pompéia, S., & de Souza-Formigoni, M. L. (2006). Effects of energy drink ingestion on alcohol intoxication. *Alcoholism, clinical and experimental research*, 30(4), 598–605. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2006.00070.x>
- Franco R. (2009). Café y salud mental [Coffee and mental health]. *Atencion primaria*, 41(10), 578–581. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2009.07.001>
- Gaviria, M. M., Correa Arango, G., & Navas M. C. (2016). Alcohol, cirrhosis, and genetic predisposition. Gaviria, M. M., Correa Arango, G., & Navas, M. C. (2016). Alcohol, cirrhosis, and genetic predisposition. *Revista colombiana de Gastroenterología*, 31(1), 27-35. <http://www.scielo.org.co/pdf/rcg/v31n1/v31n1a05.pdf>
- Georgiou, A. N., Ntritsos, G., Papadimitriou, N., Dimou, N., & Evangelou, E. (2021). Cigarette smoking, coffee consumption, alcohol intake, and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis: A mendelian randomization study. *Inflammatory bowel diseases*, 27(2), 162–168. <https://doi.org/10.1093/ibd/izaa152>
- Haseba, T., Tomita, Y., Kurosu, M., & Ohno, Y. (2003). Dose and time changes in liver alcohol dehydrogenase (ADH) activity during acute alcohol intoxication involve not only class I but also class III ADH and govern elimination rate of blood ethanol. *Legal medicine (Tokyo, Japan)*, 5(4), 202–211. [https://doi.org/10.1016/s1344-6223\(03\)00080-4](https://doi.org/10.1016/s1344-6223(03)00080-4)
- Haseba, T., & Ohno, Y. (2010). A new view of alcohol metabolism and alcoholism--role of the high-Km Class III alcohol dehydrogenase (ADH3). *International journal of environmental research and public health*, 7(3), 1076–1092. <https://doi.org/10.3390/ijerph7031076>
- Juliano, L. M., & Griffiths, R. R. (2004). A critical review of caffeine withdrawal: empirical validation of symptoms and signs, incidence, severity, and associated features. *Psychopharmacology*, 176(1), 1–29. <https://doi.org/10.1007/s00213-004-2000-x>
- Klenowski, P., & Tapper, A. R. (2018). Molecular, neuronal, and behaviors effects of ethanol and nicotine interactions. In K. A. Grant & D. M. Lovinger (Eds.), *Handbook of experimental pharmacology: Vol.248. The Neuropharmacology of Alcohol* (pp. 187-212). Springer. <https://doi.org/10.1111/adb.12405>
- Le Daré, B., Lagente, V., & Gicquel, T. (2019). Ethanol and its metabolites: update on toxicity, benefits, and focus on immunomodulatory effects. *Drug metabolism*

- reviews, 51(4), 545–561. <https://doi.org/10.1080/03602532.2019.1679169>
- López Briz, E., & Giner García, R. (2013). Chocolate, café, té y otros estimulantes: bebidas energéticas avant la lettre (I). *Revista Española de Drogodependencia*, 38(4), 391–409. [https://www.aesed.com/upload/files/vol-38/n-4/v38n4\\_5.pdf](https://www.aesed.com/upload/files/vol-38/n-4/v38n4_5.pdf)
- Martin, L. M., & Sayette, M. A. (2018). A review of the effects of nicotine on social functioning. *Experimental and clinical psychopharmacology*, 26(5), 425–439. <https://doi.org/10.1037/pha0000208>
- McGrath-Morrow, S. A., Gorzkowski, J., Groner, J. A., Rule, A. M., Wilson, K., Tanski, S. E., Collaco, J. M., & Klein, J. D. (2020). The Effects of Nicotine on Development. *Pediatrics*, 145(3), Article e20191346. <https://doi.org/10.1542/peds.2019-1346>
- Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación. (2021). Informe del consumo de alimentación de España 2020. [https://www.mapa.gob.es/es/alimentacion/temas/consumo-tendencias/informe-anual-consumo-2020-v2-nov2021-baja-res\\_tcm30-562704.pdf](https://www.mapa.gob.es/es/alimentacion/temas/consumo-tendencias/informe-anual-consumo-2020-v2-nov2021-baja-res_tcm30-562704.pdf)
- Murphy S. E. (2021). Biochemistry of nicotine metabolism and its relevance to lung cancer. *The Journal of biological chemistry*, 296, Article100722. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2021.100722>
- Nehlig A. (2018). Interindividual differences in caffeine metabolism and factors driving caffeine consumption. *Pharmacological Reviews*, 70(2), 384–411. <https://doi.org/10.1124/pr.117.014407>
- North, K. C., Chang, J., Bukiya, A. N., & Dopico, A. M. (2018). Extra-endothelial TRPV1 channels participate in alcohol and caffeine actions on cerebral artery diameter. *Alcohol (Fayetteville, N.Y.)*, 73, 45–55. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2018.04.002>
- Organización Mundial de la Salud (<https://www.who.int/es>).
- Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones. (2021). *Informe 2021: Alcohol, tabaco y drogas ilegales en España*. Ministerio de Sanidad, Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. <https://pnsd.sanidad.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/informesEstadisticas/pdf/2021OEDA-INFORME.pdf>
- Pardo Lozano, R., Alvarez García, Y., Barral Tafalla, D., & Farré Albaladejo, M. (2007). Cafeína: un nutriente, un fármaco, o una droga de abuso [Caffeine: a nutrient, a drug or a drug of abuse]. *Adicciones*, 19(3), 225–238. <https://www.redalyc.org/pdf/2891/289122084002.pdf>
- Perez-Paramo, Y. X., & Lazarus, P. (2021). Pharmacogenetics factors influencing smoking cessation success; the importance of nicotine metabolism. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*, 17(3), 333–349. <https://doi.org/10.1080/17425255.2021.1863948>
- Price, L. R., & Martinez, J. (2019). Cardiovascular, carcinogenic and reproductive effects of nicotine exposure: A narrative review of the scientific literature. *F1000Research*, 8, 1586. <https://doi.org/10.12688/f1000research.20062.2>
- Ren, M., & Lotfipour, S. (2019). Nicotine Gateway Effects on Adolescent Substance Use. *The Western Journal of Emergency Medicine*, 20(5), 696–709. <https://doi.org/10.5811/westjem.2019.7.41661>
- Silva, C. P., Horton, W. J., Caruso, M. J., Sebastian, A., Klein, L. C., Albert, I., & Kamens,

- H. M. (2018). The influence of adolescent nicotine exposure on ethanol intake and brain gene expression. *PLOS ONE*, 13(6), Article e0198935. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198935>
- Tanja, A. K., & Quintero, L. C. M. (2015). Efectos neurobioquímicos de la nicotina en el cerebro humano. *Revista 16 de abril*, 54(260), 31-41. <https://www.medigraphic.com/pdfs/abril/abr-2015/abr15260d.pdf>
- Taylor, K. C., Small, C. M., Dominguez, C. E., Murray, L. E., Tang, W., Wilson, M. M., Bouzyk, M., & Marcus, M. (2011). Alcohol, smoking, and caffeine in relation to fecundability, with effect modification by NAT2. *Annals of epidemiology*, 21(11), 864–872. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2011.04.011>
- Temple, J. L., Bernard, C., Lipshultz, S. E., Czachor, J. D., Westphal, J. A., & Mestre, M. A. (2017). The safety of ingested caffeine: A comprehensive review. *Frontiers in psychiatry*, 8, Article 80. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2017.00080>
- Tovar Guzmán, V. J., & López Antuñano, F. J. (2000). Fumadores involuntarios: Exposición pasiva al humo de tabaco en el ambiente [Involuntary smokers: Passive exposure to environmental tobacco]. *Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias*, 13(4), 233-239. <https://www.medigraphic.com/pdfs/iner/in-2000/in004i.pdf>
- Tutka, P., Mosiewicz, J., & Wielosz, M. (2005). Pharmacokinetics and metabolism of nicotine. *Pharmacological reports: PR*, 57(2), 143–153. [http://if-pan.krakow.pl/pjp/pdf/2005/2\\_143.pdf](http://if-pan.krakow.pl/pjp/pdf/2005/2_143.pdf)
- Valentine, G., & Sofuoglu, M. (2018). Cognitive effects of nicotine: Recent progress. *Current Neuropharmacology*, 16(4), 403-414(12). <https://doi.org/10.2174/1570159X15666171103152136>
- Zunhammer, M., Eichhammer, P., & Busch, V. (2014). Sleep quality during exam stress: the role of alcohol, caffeine and nicotine. *PLOS ONE*, 9(10), Article e109490. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0109490>

## 7. Anexos

### 7.1. Anexo I: Cuestionario

En este anexo se adjunta el cuestionario realizado en Microsoft Forms.

# Principales drogas legales

Cuestionario anónimo para evaluar la comprensión sobre las principales drogas legales presentadas en las infografías.

#### 1. Género \*

- Mujer
- Hombre
- Otro

#### 2. Edad \*

- Menos de 20
- De 20 a 40
- De 40 a 60
- Más de 60

3. Nivel de estudios \*

- Sin estudios
- Estudios básicos
- Estudios intermedios
- Estudios universitarios
- Estudios post-universitarios

4. Ha consumido alguna de estas drogas \*

- Alcohol
- Nicotina
- Cafeína
- Varias
- Ninguna

5. Conocía el efecto de dichas drogas en el cuerpo \*

- Sí
- No

---

6. Teniendo consciencia de sus efectos adversos, cambia su opinión sobre ellas? \*

- Sí
- No

---

7. Considera adecuado crear leyes más restrictivas para acceder a estas drogas legales? \*

- Sí
- No

8. Las infografías le han ayudado a tener una visión más real de estas drogas legales. (Siendo 5 totalmente de acuerdo y 1 en total desacuerdo) \*

1    2    3    4    5  
           

---

9. Las infografías le han permitido conocer los diferentes efectos de dichas drogas. (Siendo 5 totalmente de acuerdo y 1 en total desacuerdo) \*

1    2    3    4    5  
           

---

10. Las explicaciones son claras y se entienden fácilmente. (Siendo 5 totalmente de acuerdo y 1 en total desacuerdo) \*

1    2    3    4    5  
           

---

11. Las infografías con claras y entretenidas. (Siendo 5 totalmente de acuerdo y 1 en total desacuerdo) \*

1    2    3    4    5  
           

---

12. En general, considera que las infografías han sido de utilidad y cumplen una labor social. (Siendo 5 totalmente de acuerdo y 1 en total desacuerdo) \*

1    2    3    4    5

## 7.2. Anexo II: Imágenes cuestionario

Fig. 9: Gráfico descriptivo del número y género de los encuestados. Realizado mediante Microsoft Forms.



Fig. 10: Gráfico descriptivo del rango de edad de las personas encuestadas. Realizado mediante Microsoft Forms.



Fig. 11: Gráfico descriptivo del nivel de estudios de los encuestados. Realizado mediante Microsoft Forms.



Fig.12: Gráfico descriptivo del consumo de drogas legales de los encuestados. Realizado mediante Microsoft Forms.

Alcohol	10
Nicotina	1
Cafeína	9
Varias	60
Ninguna	3



Fig.13: Gráfico descriptivo del conocimiento del efecto de dichas drogas legales en el cuerpo. Realizado mediante Microsoft Forms

Sí	69
No	14

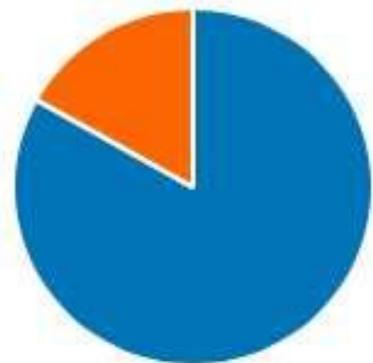


Fig.14: Gráfico descriptivo del cambio de opinión teniendo consciencia de los efectos de estas drogas. Realizado mediante Microsoft Forms.

Sí	30
No	53



Fig.15: Gráfico descriptivo de la consideración de crear leyes más restrictivas para acceder a estas drogas. Realizado mediante Microsoft Forms.



Fig.16: Distribución de la puntuación de los encuestados a la pregunta “Las infografías le han ayudado a tener una visión más real de estas drogas”. Realizado mediante Microsoft Forms.

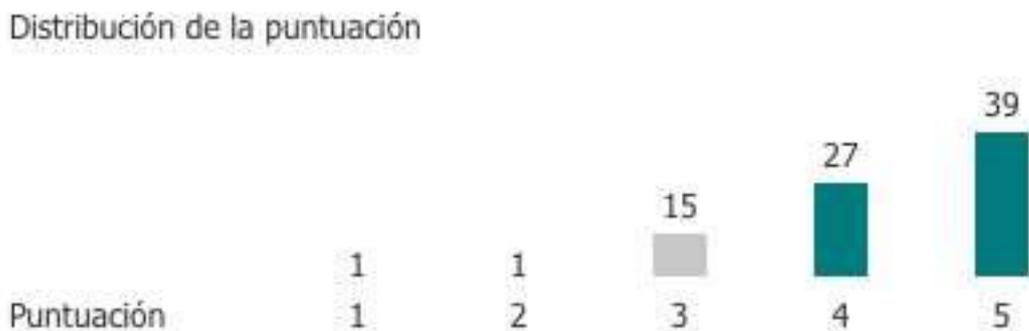


Fig.17: Distribución de la puntuación de los encuestados a la pregunta “Las infografías le han permitido conocer los diferentes efectos de dichas drogas.”. Realizado mediante Microsoft Forms.



Fig.18: Distribución de la puntuación de los encuestados a la pregunta “Las explicaciones son claras y se entienden fácilmente.”. Realizado mediante Microsoft Forms.



Fig.19: Distribución de la puntuación de los encuestados a la pregunta “Las infografías con claras y entretenidas.”. Realizado mediante Microsoft Forms.

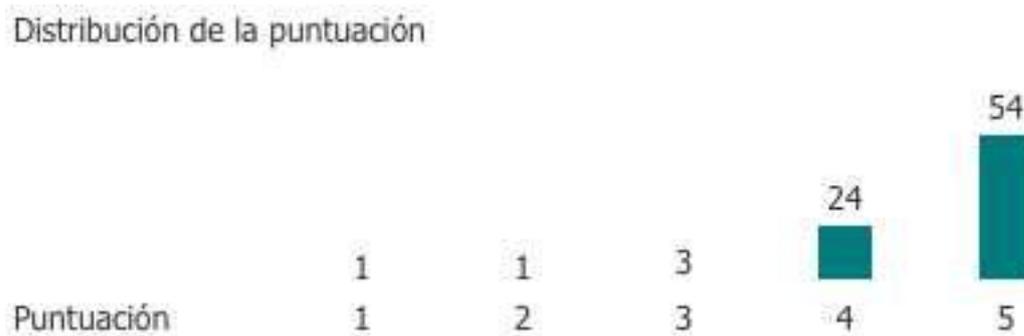


Fig.20: Distribución de la puntuación de los encuestados a la pregunta “En general, considera que las infografías han sido de utilidad y cumplen una labor social.”. Realizado mediante Microsoft Forms.

