

ISSN 1665-9104

# ANUARIO DE INVESTIGACION EN ADICCIONES

---

---



Universidad de Guadalajara  
Centro Universitario de Ciencias de la Salud  
Centro de Estudios de Alcoholismo y Adicciones  
Antiguo Hospital Civil de Guadalajara FAA

Vol. 7 No. 1 Diciembre del 2006



fundación hospitales civiles  
de guadalajara a.c.

CEAA  
ANUARIO DE INVESTIGACIÓN EN ADICCIONES  
VOL.7 No.1 DICIEMBRE 2006

## DIRECTORIO

Publicación del Centro de Estudios de Alcoholismo y Adicciones (CEAA)  
Departamento de Fisiología División de Disciplinas Básicas  
Centro Universitario de Ciencias de la Salud  
Universidad de Guadalajara

### **Editor**

Dr. Octavio Campollo Rivas.

### **Responsable de la Edición**

Dr. Octavio Campollo Rivas

### **Edición WEB, PDF y CD-ROM**

Dr. Jorge Raúl González Brambila

### **Comité Editorial**

Dr. Javier Álvarez Bermúdez (Méx)  
Dr. Carlos Fernández Aparicio Naranjo (Méx)  
Dr. Gaspar Cervera Martínez (Esp)  
Dra. Kim Fromme (EUA)  
Dr. Héctor Gallardo Rincón (Méx)  
Dr. Andres A. González Garrido (Méx)  
Dr. Alejandro Madrigal (G.B.)  
Dra. María Elena Medina Mora (Méx)  
Dr. Arturo Panduro Cerda (Méx)  
Mtro. James Potter (EUA)  
Dr. Jorge Segura Ortega (Méx)

### **Relaciones Internacionales**

Dr. J. Alfonso Gutiérrez Padilla.

### **Registro**

Dr. Gabriel Hernández Ruiz.

### **Asistente General**

Martha Araceli Cadena Tejeda

### **UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA**

Lic. José Trinidad Padilla López. Rector General  
Dr Raúl Vargas López. Vicerrector Ejecutivo  
Mtro. Carlos Jorge Briceño Torres. Secretario General  
Dr Víctor Manuel Ramírez Anguiano. Rector del Centro Universitario de Ciencias de la Salud  
Dr Víctor Manuel Rosario Muñoz. Secretario Administrativo. CUCS.  
Mtro. Rogelio Zambrano Guzmán. Secretario Académico. CUCS.  
Mtro. Baudelio Lara García. Dir. de División de Disciplinas Básicas para la Salud. CUCS  
Dr Ernesto Germán Cardona Muñoz. Jefe del Departamento de Fisiología. CUCS.

### **UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA.**

### **CENTRO UNIVERSITARIO DE CIENCIAS DE LA SALUD. CENTRO DE ESTUDIOS DE ALCOHOLISMO Y ADICCIONES.**

3° piso. Antigua Escuela de Medicina. Hospital # 320 Sector Hidalgo. Tels.3585-7944 y 18.  
Apartado Postal 2-337 Guadalajara Jalisco C.P. 44280

e-mail.- calcohol@cucs.udg.mx

Registro Dir. Gral. Derechos de Autor 04-2001-021616485200-102

Número ISSN 1665-9104

**Sitio web:** <http://www.cucs.udg.mx/alcoholismo>

## EDITORIAL

Este año nuestro Centro organizó, como lo ha venido haciendo año con año desde hace 7 años, el VII Congreso Internacional de Adicciones con la participación de importantes instituciones como son la UNAM, el Instituto Nacional de Drogas de los EUA, el Colegio Iberoamericano de Trastornos adictivos, la Red científica Hispánica de investigación en adicciones, y la Universidad Autónoma de Nuevo León, entre otras.

Posterior a ello se han organizado otros congresos locales e incluso nacionales alrededor del tema de las adicciones, lo cual muestra por un lado que hay especialistas en el campo que tienen algo que decir y por otro lado hay público que quiere escuchar lo que dicen. Ahora lo que falta es que las autoridades a todos niveles, federales, estatales y locales junto con las organizaciones privadas, inviertan o apoyen en la investigación sobre las adicciones, en mayor o menor medida de acuerdo a las posibilidades de cada una. No obstante, el avance de la investigación sobre adicciones en México a pesar de que ha continuado no parece haber terminado de despegar. Recientemente Elias A. Zerhouni, Director de los Institutos Nacionales de Salud de los EUA (NIH) mencionó que *“...se tienen que encontrar nuevas formas de desafiar las antiguas líneas de producción para animar, apoyar, nutrir y generar una nueva generación de científicos... para el futuro...”*, que en nuestro caso, podría aplicarse no tanto a renovar sino más bien a establecer “una línea” de producción de investigadores en el campo de las adicciones, ya que en México no se tiene una estrategia definida para la preparación y capacitación de investigadores en este campo como tampoco se tiene definida esa área de interés a pesar de que esta mencionado en algunas normas tales como la NOM 028. En México fuera del esfuerzo que por el momento solo hacen contadas Universidades incluyendo la nuestra, y el Instituto Nacional de Psiquiatría no existe una estrategia definida sobre la investigación en este campo tan importante para la salud pública y para la sociedad. Por otro lado aparte de los esfuerzos que hacen las instituciones educativas para estudiar y resolver el problema se necesitan los recursos necesarios para hacer investigación y dichos recursos han sido escasos y solo provenientes de organismos públicos como CONACYT que apoya a la investigación en general sin algún programa prioritario específico. Por ello, la insistencia de estudiar y analizar las políticas de investigación que tienen otros países donde al menos en el caso de las adicciones en los EUA se puede observar una relación entre los grandes recursos dedicados para la investigación en adicciones y los resultados en cuanto a la mejoría y disminución del problema. Sigamos trabajando e insistiendo en que debemos ayudar y contribuir a resolver el problema de las adicciones mediante la investigación científica

***Dr Octavio Campollo Rivas.***  
*Editor*

# LA REGULACIÓN DE UN CANAL DE K<sup>+</sup> ACTIVADO POR CA<sup>2+</sup> TIPO BK ES LA RAZÓN FUNDAMENTAL DE LA TOLERANCIA DE SOLVENTES ORGÁNICOS Y ETANOL EN EL MODELO DE LA DROSOPHILA.

Nigel Atkinson, Alfredo Ghezzi y Yan Wang  
Sección de Neurobiología, La Universidad de Texas, Austin, Texas, Estados Unidos

## Resumen

El gen *slo* codifica un canal de K<sup>+</sup> activado por Ca<sup>2+</sup> tipo BK. Este gen es muy similar entre las moscas y los mamíferos. Este gen desempeña un papel importante en la producción de tolerancia de efectos de etanol y solventes orgánicos.

**Palabras Clave:** *Drosophila*, etanol, solventes orgánicos, tolerancia

## SUMMARY

Different experiments to investigate the phenomenon of tolerance to organic solvents and ethanol including the study of *slo* gene using the *Drosophila* model are presented herein.

**Key words:** *Drosophila*, ethanol, organic solvents, tolerance.

(Recibido: 6 Oct 2006; Aceptado 9 Nov 2006)

## Introducción

En este reporte informamos sobre nuestros estudios acerca de los mecanismos de adicción. Usamos el organismo modelo *Drosophila melanogaster* también llamado la mosca de la fruta. ¿Por qué usamos a la *Drosophila* como un modelo? La *Drosophila* tiene muchas ventajas ya que tiene un sistema nervioso mucho más simple que los mamíferos. A pesar de esto, aún así muestran un comportamiento complejo. Aparte tienen la habilidad de mostrar aprendizaje y memoria, cortejan al otro sexo opuesto y se pelean por parejas y recursos (1-4).

Al nivel molecular, las moscas y los humanos tienen un sistema nervioso muy parecido. La ventaja más grande de las moscas sobre los otros modelos es que la manipulación genética de moscas es excepcional. Las moscas y los humanos reaccionan de manera parecida a las drogas (5,6). Como en los humanos, con algunas dosis, la *Drosophila* muestra un aumento en la actividad. Las dosis más grandes causan la sedación. También como en los humanos, la *Drosophila* puede manifestar tolerancia a las drogas. La tolerancia puede resultar de un cambio en el metabolismo o una disminución en la reacción a la droga.

Nuestro laboratorio está interesado en el mecanismo molecular que produce la tolerancia a las drogas. Nos enfocamos en el mecanismo del sistema nervioso que produce tolerancia al etanol y los solventes orgánicos. Los solventes orgánicos son un tipo de anestésico. También, entre los humanos, los solventes orgánicos son drogas de abuso en algunas comunidades.

## Estudios moleculares sobre la tolerancia a drogas

La definición de tolerancia es la reducción de sensibilidad a la droga producida por previa exposición a la droga. Nos interesa la siguiente pregunta: ¿cuál es el mecanismo molecular que causa la tolerancia a estas drogas? Hemos reportado que la sedación con etanol o solventes orgánicos causan la inducción de la expresión de un gen llamado *slo*, y esta inducción produce tolerancia a la sedación con estos solventes. En la mayoría de los casos, el etanol y otros solventes tienen los mismos efectos.

En nuestras publicaciones (5,7-9) hemos mostrado que la sedación induce una expresión neural del gen *slo*. Mutantes que eliminan la expresión del gen *slo* no desarrollan tolerancia en nuestro ensayo, mientras que la inducción transgénica del gen *slo* simula tolerancia.

La sedación induce la expresión del gen *slo*. ¿Pero qué codifica el gen *slo*? El gen *slo* codifica un canal de K<sup>+</sup> activado por Ca<sup>2+</sup>, tipo BK (10). Estos canales existen en todas partes del sistema nervioso. También se encuentran al lado de canales de calcio en las sinapsis y también se encuentran en músculos y epitelio.

¿Cómo medimos tolerancia en moscas? Comparamos el tiempo necesario para la recuperación después de la primera exposición a la droga (etanol o alcohol bencílico) y el tiempo de recuperación después de la segunda exposición. La recuperación es más rápida después de la segunda exposición porque los animales adquieren tolerancia. No hay diferencia obvia entre el metabolismo de alcohol en ningún caso.

En un experimento típico, dividimos una población de moscas hembras en dos grupos. Estas moscas son de la misma botella y tienen la misma edad. Básicamente, las moscas de los dos grupos son iguales. El primer día, uno de los grupos recibe la droga (etanol o alcohol bencílico) en forma de vapor llevado por una corriente de aire. El aire está saturado con el solvente. El solvente puede ser etanol u otro solvente como alcohol bencílico. La dosis es suficiente como para sedarlas en un espacio de aproximadamente quince minutos. El otro grupo recibe sólo aire (Fig.1). El segundo día, ambas poblaciones reciben la misma dosis de la droga y registramos el tiempo que necesitan para recuperarse de la sedación. La tolerancia causa que este grupo se recupere más rápido que el otro grupo.

En la figura 2, el tubo de la izquierda contiene moscas que recibieron sólo aire el día anterior. El tubo de la derecha contiene moscas que fueron sedadas el día anterior. Ambas poblaciones recibieron alcohol bencílico. Vemos que las dos poblaciones se sedan muy rápido y es muy difícil notar diferencia entre los dos tubos. Cuando toda la población está sedada sacamos la fuente del solvente. Vigilamos las moscas durante el período de recuperación. Es obvio que la población que recibió el alcohol bencílico el día anterior se recupera y se levanta más rápido. En nuestro ensayo, solamente medimos el tiempo para recuperarse.

La figura 3A muestra solamente el período de recuperación de las dos poblaciones. La línea gris representa una población que se recupera de su primera sedación. La negra representa una población que se recupera de su segunda sedación. Noten que la población que se recupera de la segunda sedación, se levanta más rápido que la otra población. En las moscas, se puede medir fielmente este tipo de tolerancia. Y estas moscas tienen más ARN mensajero del gen *slo* que el grupo control.

La figura 3B muestra que mutantes en *slo* que previene expresión específicamente de *slo* en neuronas, pierden la habilidad de adquirir tolerancia. Finalmente, figura 3C muestra que la expresión de *slo* de un transgén simula la tolerancia.

La región de promotores transcripcionales del gen *slo* es muy compleja (Fig. 4). El gen *slo* tiene cinco promotores. Uno es específico para los músculos y las células traqueales. Otros dos son específicos para las células epiteliales. Finalmente, dos son específicos para el sistema nervioso. La sedación con solventes orgánicos induce la expresión únicamente en el sistema nervioso.

Quisimos contestar la pregunta: ¿Cómo activa la sedación la transcripción de *slo*? Comúnmente, las células usan la remodelación de la cromatina durante la activación de los genes (Fig. 5). Un tipo de remodelación es la acetilación de la cromatina. La cromatina esta hecha de ADN, histonas y otras proteínas. Medimos el estado de la acetilación de la cromatina con la prueba de inmunoprecipitación de cromatina. Mostramos que la sedación causa un cambio en el estado de acetilación de la cromatina en la región de control de transcripción del gen *slo*. La acetilación hace al ADN más accesible y este cambio apoya un aumento de transcripción. Después de la sedación, hay un aumento en la acetilación de la región al lado del promotor neuronal y también la expresión de *slo* aumenta y también se puede registrar tolerancia (9).

*Para saber si la acetilación está conectada con la adquisición de tolerancia.* El butirato de sodio es un fármaco que suprime la enzima histona de-acetilasa y estimula la acetilación. Cuando las moscas comen alimento con butirato de sodio, vemos un aumento en la acetilación de la región de control de *slo* y un aumento de la expresión de *slo*. El consumo del butirato de sodio simula comportamiento de tolerancia (9).

Los organismos mutantes que eliminan la expresión de *slo* también bloquean la adquisición de tolerancia real contra la sedación de etanol o alcohol bencílico. Esto indica que *slo* es necesario para simular tolerancia con este químico. Mostramos que estas mutaciones también eliminan la habilidad del butirato de sodio de simular la tolerancia.

Otra pregunta que se ha hecho es: ¿cómo afecta el aumento de *slo* las señales neuronales? Para contestar esta pregunta, usamos la preparación electrofisiológica llamada "la vía de la fibra gigante" (Fig.6). Hicimos un informe de estos resultados en Wang et al. (9). En esta preparación estimulamos el cerebro y directamente activamos la neurona fibra gigante; esta neurona activa una inter-neurona, y la inter-neurona activa una moto-neurona. Para registrar la actividad de este circuito, usamos un electrodo en el músculo de vuelo.

En algunas preparaciones, se ha mostrado que *slo* afecta la habilidad de las neuronas de tener actividad repetitiva. Entonces aplicamos trenes de estimulación y anotamos la frecuencia de los fracasos. Medimos la habilidad del circuito de responder a los trenes de estímulos. La fibra gigante

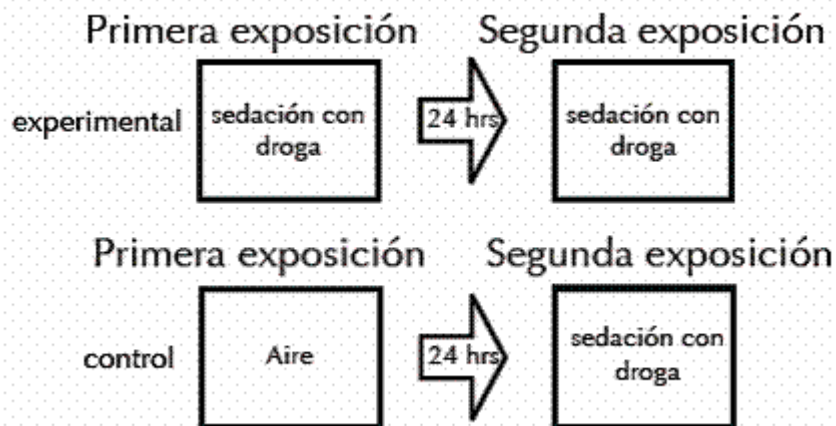
de los animales que expresan más *s/o* tiene más habilidad de responder más rápido. Pero un mutante que elimina expresión de *s/o* en el sistema nervioso también elimina esta propiedad del sistema nervioso. La inducción del gen *s/o* produce el comportamiento de tolerancia. La inducción de este gen también aumenta la habilidad de la vía de la fibra gigante de hacer la actividad repetitiva.

Nuestros estudios con el gen *s/o* muestran que la sedación cambia el estado de la acetilación de la región de control del gen *s/o*. La sedación induce la expresión del gen *s/o*. El aumento de la expresión ayuda al sistema nervioso que desarrolle tolerancia. El aumento de la expresión del gen *s/o* incrementa la habilidad de hacer la actividad repetitiva quizás por medio de la reducción del período refractario de la neurona. Creemos que de esta manera estos cambios contribuyen al comportamiento de la tolerancia.

### Agradecimientos

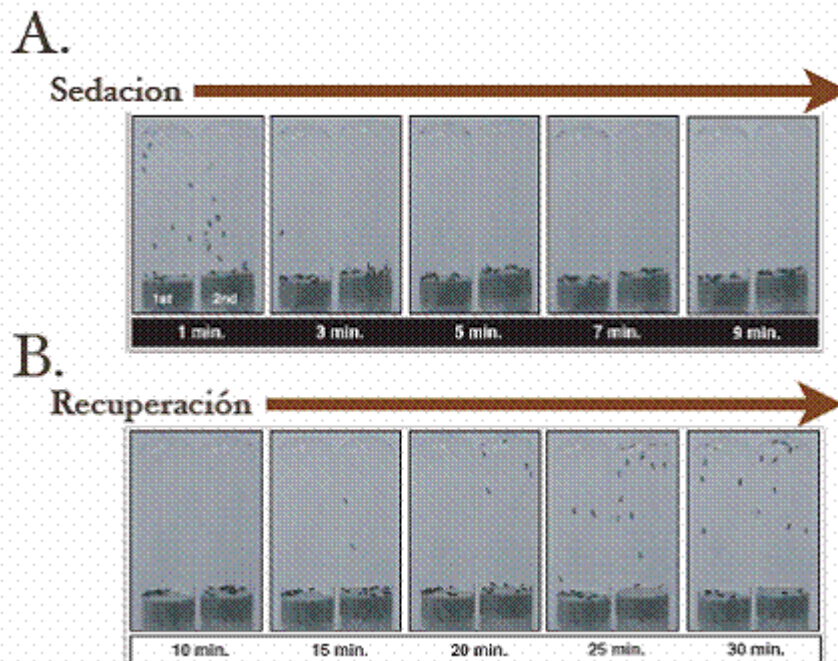
Le agradecemos a René Vacchio por corregir las pruebas de este informe. NSF y NIH apoyan estas investigaciones.

### Leyendas



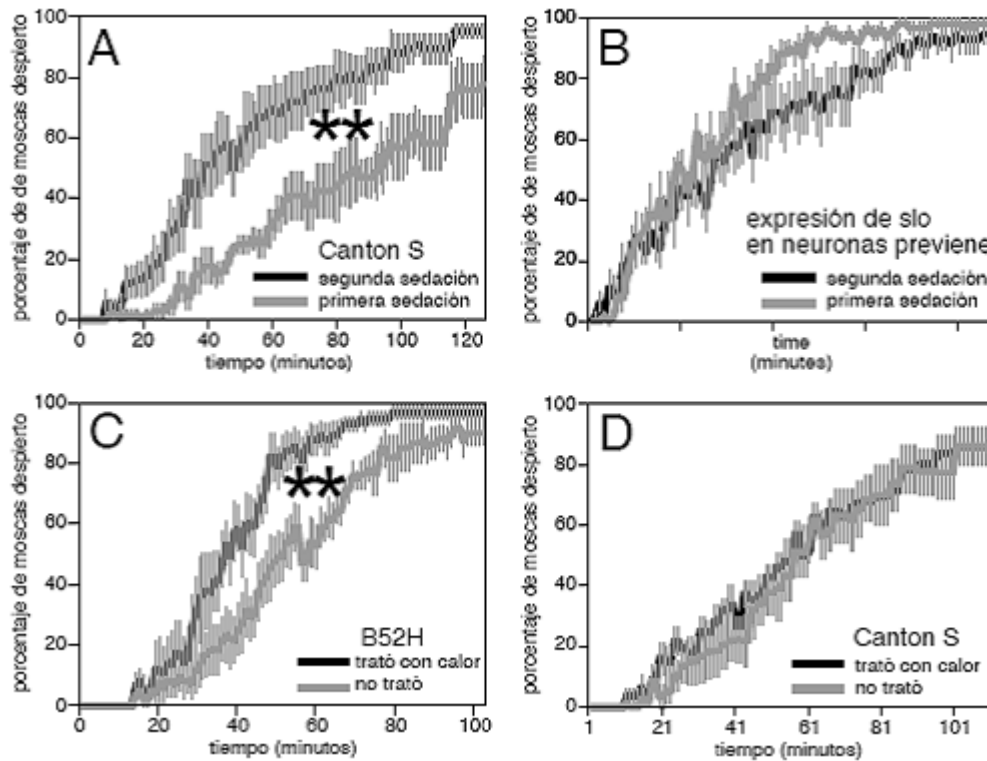
**Figura 1.** El ensayo de tolerancia al etanol u otro solvente orgánico.

Al primer día el grupo experimental recibe una de esas drogas. Les damos la droga en forma de vapor. Al segundo día ambos grupos reciben la droga y medimos el tiempo que requieren para reponerse.



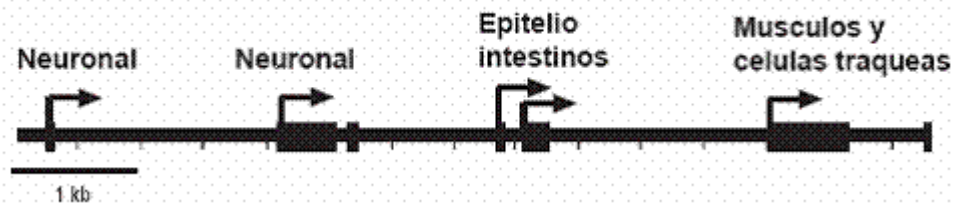
**Figura 2.** Un ejemplo de tolerancia producida por el alcohol bencílico.

A) Las moscas que recibieron la primera dosis y la segunda dosis se sedaron a la vez. B) Las moscas que recibieron la segunda dosis se recuperaron más rápido.

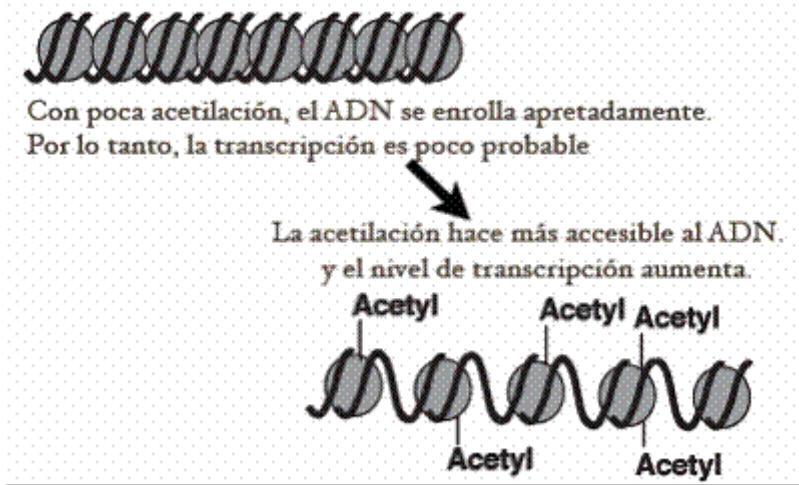


**Figura 3.** La recuperación de poblaciones de la sedación.

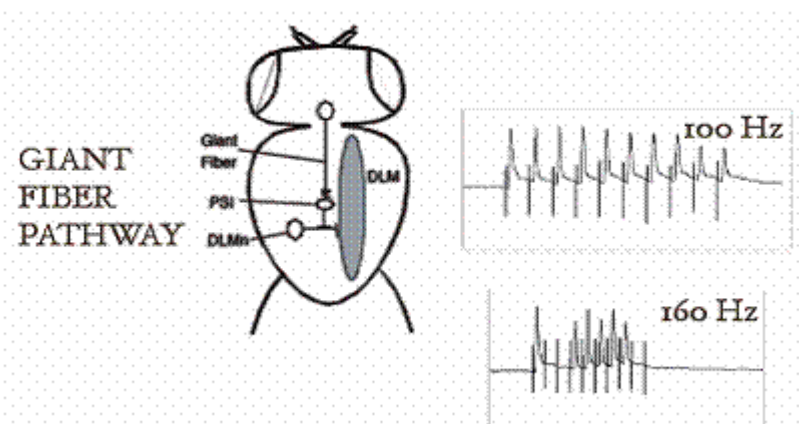
A) Canton S es una variedad normal. B) Los animales que padecen de mutantes en *slo* no muestran tolerancia. C) B52 es una variedad transgénica. Mejor que sedarlos, activamos con calor un transgen que expresa *slo*. Esa expresión de *slo* imita la tolerancia. D) Cuando se expone la variedad Canton S al calor, no imita la tolerancia. Datos de Cowmeadow et al. (8). \*\* significa que la diferencia es significativa.



**Figura 4.** La región de promotores del gen *slo*.



**Figura 5.** La acetilación de histonas hace más accesible al ADN.



**Figura 6.** La vía de la fibra gigante y potenciales de acción.

### Referencias Bibliográficas

- 1.Quinn, W. G., Harris, W. A. & Benzer, S. Conditioned behavior in *Drosophila melanogaster*. Proc Natl Acad Sci U S A 1974; 71: 708-712.
- 2.Hall, J. C. The mating of a fly. Science 1994; 264: 1702-1714.
- 3.Hendricks, J. C. et al. Rest in *Drosophila* is a sleep-like state. Neuron 2000; 25: 129-138.
- 4.Chen, S., Lee, A. Y., Bowens, N. M., Huber, R. & Kravitz, E. A. Fighting fruit flies: a model system for the study of aggression. Proc Natl Acad Sci U S A 2002; 99: 5664-5668.
- 5.Cowmeadow, R. B., Krishnan, H. R. & Atkinson, N. S. The slowpoke gene underlies rapid ethanol tolerance in *Drosophila*. Alcoholism: Clinical and Experimental Research 2005; 29: 1777-1786.
- 6.Moore, L. A., Broihier, H. T., Van, D. M. & Lehmann, R. Gonadal mesoderm and fat body initially follow a common developmental path in *Drosophila*. Development 1998; 125: 837-844.
- 7.Ghezzi, A., Al-Hasan, Y. M., Larios, L. E., Bohm, R. A. & Atkinson, N. S. slo K<sup>+</sup> channel gene regulation mediates rapid drug tolerance. Proc Natl Acad Sci U S A 2004; 101: 17276-17281.
- 8.Cowmeadow, R. B. et al. Ethanol Tolerance Caused by slowpoke Induction in *Drosophila*. Alcohol Clin Exp Res 2006; 30: 745-753.
- 9.Wang, Y., Ghezzi, A., Krishnan, H. & Atkinson, N. S. Sedation-induced chromatin remodeling produces drug tolerance. 2006;
- 10.Atkinson, N. S., Robertson, G. A. & Ganetzky, B. A component of calcium-activated potassium channels encoded by the *Drosophila* slo locus. Science 1991; 253: 551-555



# PERSONALITY DIMENSIONS IN NON SMOKING BEHAVIOR: TCI AND 5-HTT GENOTYPE ANALYSES

Nuria Lanzagorta (1)(6), Erick Alexánderson-Rosas (2), Justino Regalado (3), Leopoldo Gómez-Caudillo (2), Alfonso Sosa (2), Beatriz Camarena (d), Alejandro Aguilar (4), Alejandro Ricalde (2), Rogelio Apiquian(1), Humberto Nicolini(1)(5)

(1) *Smoking Cessation Program, Grupo Médico Carracci, Mexico City, Mexico.*

(2) *Unidad PET-Ciclotrón, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Mexico City, Mexico.*

(3) *Departamento de Investigación en Tabaquismo, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Mexico City, Mexico.*

(4) *Laboratorio de Genética Molecular, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, Mexico City, Mexico.*

(5) *Posgrado en Ciencias Genómicas, Universidad Autónoma de la Ciudad de México, Mexico City, Mexico.*

(6) *Facultad de Psicología, Universidad Nacional Autónoma de México, Mexico City, Mexico.*

(Recibido: 28 Sep 2006; Aceptado 8 Nov 2006)

## Correspondencia:

**Dr. Humberto Nicolini S.**

**Carracci 107. Col. Insurgentes Extremadura. 03740, México, D.F. México**

**E-mail: nicolini\_humberto@yahoo.com**

**Tel: +52 (55) 56 11 30 28. Fax. +52 (55) 33 30 01 08.**

**www.gmc.org.mx**

## RESUMEN

La conducta de fumar puede ser resultado de múltiples factores como personalidad, genética, funcionamiento cerebral y el ambiente. La habilidad para identificar dichas diferencias entre los fumadores y los no fumadores utilizando un abordaje múltiple es un área de interés en investigación. En el presente estudio utilizamos un abordaje múltiple para establecer posibles diferencias entre individuos sin psicopatología que presentaban conducta de fumar y controles pareados. Cuarenta y tres no fumadores y treinta fumadores se evaluaron con los instrumentos SCL-90 y el ITC. El fenotipo "fumador" se definió como aquellos pacientes que hubiesen fumado 5 cigarrillos por día durante al menos un año. Todos los participantes fueron genotipados para el polimorfismo del transportador a serotonina SCL6A4. No encontramos diferencias significativas de los diferentes genotipos entre fumadores y no fumadores. Encontramos un posible "efecto protector" de presentar puntajes más altos en persistencia y auto trascendencia, probablemente relacionado con un estilo de comportamiento que orienta a los no fumadores a ser más resistentes a desarrollar una conducta de fumar. No pudimos demostrar en nuestra muestra que el genotipo del 5-HTT influye en las diferencias entre los fumadores y los no fumadores.

Palabras clave: tabaquismo, personalidad, genética, temperamento, carácter, polimorfismo del 5-HTT

## ABSTRACT

Smoking behavior might be the result of multiple factors including those of personality, genetics, brain function and environment. The ability to identify those differences between smokers and non smokers using multiple strategies is an interesting research area. We used a multiple approach strategy in order to establish possible differences between psychiatrically healthy individuals with smoking behavior compared to non smokers matched controls. Forty three non smokers and thirty smokers were assessed by the instruments SCL-90 and TCI. The smoking behavior phenotype was defined by patients who smoked 5 cigarettes per day at least during one year. All subjects were genotyped for the SLC6A4 serotonin transporter polymorphism. We found no significant differences among the different genotypes between smokers and non smokers. We found a possible "protective effect" of having higher scores in persistence and self-transcendence, probably related to a behavior style that helps to be more resistant to tobacco exposure and not develop smoking

behavior. We could not demonstrate with our sample that the 5-HTT genotype affects the differences between smokers and non smokers.

Keywords: cigarette smoking, personality, genetics, temperament, character, 5-HTT polymorphism.

It is well known that smoking behavior could be the result of the interaction of multiple genes, particularly those related to neurotransmission of different neurochemical pathways such as dopamine, acetylcholine, or serotonin. However, tobacco smoking is also influenced by the psychosocial environment. The genetic influence in the smoking behavior has directed researchers to study particular genes associated with such habit (1). Preliminary studies have been focused on neurotransmitter pathways, such as dopamine or acetylcholine, as possible routes to explain the genetic influence on smokers (2). Nevertheless, other neurochemical pathway's genes like norepinefrine, serotonin and GABA systems have also been associated with smoking behavior (3-5).

In relation to the serotonergic system some interesting data have arisen suggesting a polymorphism in the promoter region of serotonin reuptake gene (5-HTT, which is the target of certain antidepressants) (6). There is some evidence showing that different alleles of this polymorphic system exhibit distinct properties in the transcription of the reuptake serotonin transporter protein, and therefore are associated with different levels of the neurotransmitter binding in the brain (7). Moreover, the results of neuroimage studies support the idea that the metabolism in the brain varies from one individual to another depending on their molecular genotype for this marker (8). Thus, the evidence suggests that it may be an association of smoking behavior with 5-HTT SLC6A4 polymorphism. Carriers of the short allele (S) of such gene have been associated with a higher susceptibility to presenting affective disorders (9-11), personality with anxiety traits (6, 12, 13), enhancement of the conditioned to fear response (14), and impulsive behavior (15). Since 5-HTT is the main regulator of serotonergic activity, its genetic variability may predispose some behaviors to disorders in personality and addictions (16).

Homozygote cells for the long (L) variant (L/L) of 5-HTT produce higher mRNA concentrations than cells carrying copies of the short (S) form (L/S or S/S). Some studies suggest that the S form is associated with a lower 5-HTT expression and function (17). In addition, the short (S) form (L/S or S/S) has been related to an increase in brain metabolism of anterior and posterior cortex, amygdala, fusiform gyrus, dorsolateral prefrontal cortex and superior temporal cortex. These regions are associated with perception and memory of visual and emotional stimuli, and rewarding stimuli in anxiety and depression disorders (18).

Other authors have assessed the genes implicated in the vulnerability to present different personality traits. For example, Cloninger et al. (19) studied the relationships between quantitative trait loci (QTL) and the harm avoidance factor in the Three-dimensional Personality Questionnaire (TPQ) by screening the genome. They found that 38% of the variance was explained by a locus and evidence of significant epistasis interactions. On the whole, all loci accounted for larger variance in the harm avoidance factor (54-66%). These findings originated a restatement of personality studies related to the psychology and genetics of the personality pointing out the relevance of assessing genetic-environmental interactions in the prevalence of certain temperament and character traits.

Pioneer studies investigating the relation between 5-HTTLPR and personality (6) reported that individuals with an S allele scored higher in neuroticism, anxiety, and harm avoidance than those individuals homozygous for the L allele. This result was not only documented in population samples predominantly caucasians, but also in studies with 397 siblings where female predominance was 84% (12). However, other studies (20-24) that replicated the study of Lesch et al. (16,17) found no association between 5-HTT genotype and personality traits (independently of the size of the sample or the race of assessed individuals).

In a prospective-longitudinal study of a representative birth cohort, Caspi et al. (9) investigated why stressful experiences lead to depression in some people but not in others and found that 5-HTTLPR moderates the influence of stressful life events on depression. Individuals with one or two copies of the short allele of the 5-HTT promoter polymorphism exhibited more depressive symptoms, diagnosable depression, and suicidality in relation to stressful life events than individuals homozygous for the long allele. Thus, the study provided evidence of a gene-by-environment interaction in which an individual's response to environmental insults is moderated by genes.

As Gilbert and Gilbert (25) pointed out, not only psychiatric disorders and smoking behavior are strongly influenced by personality dimensions, but also these dimensions are mediated by genetic and environmental factors. For example, smoking behavior has been positively associated with personality traits such as extraversion and neuroticism (anxiety, depression, impulsivity and

vulnerability), as well as to a higher drive for novelty seeking, a stronger reward dependence, and less harm avoidance (25-27). Recent studies have shown that the short form of the 5-HTTLPR gene, associated with the personality trait of neuroticism, is present in nicotine-dependent individuals who smoking behavior stimulates a pathway of "lower anxiety" (26, 27). Research focused on the possible role of 5-HTTLPR in smoking behavior, reported the lack of relevant associations between both isolated variables; however, when accompanied by other variables such as personality or psychopathology, they show strong correlations with smoking behavior.

Kremer et al. (28) found a highly significant correlation between serotonin transporter gene and the categorical definition of smoking, irrespective of dependence level, suggesting that this gene influences the initiation of smoking. They also suggested that this gene contributes to novelty seeking and smoking behavior in the Israeli population.

The present study evaluated the personality of smokers and non smokers with the Temperament and Character Inventory (29, 30), based on the psychobiological personality model of Cloninger (31, 32). Accordingly, temperament dimensions are understood as general factors, moderately inheritable, and stable lifelong; these factors determine the emotional and automatic responses that individuals display when faced with both external and internal experiences. Thus, the possible relationship between the personality dimensions proposed by Cloninger and their interactive effect in predisposing or not smoking behavior with the molecular genotype of 5-HTT SLC6A4 polymorphism, was explored in the present study.

## **METHODS**

### *Participants*

Seventy-three individuals (56% female), 43 non smokers and 30 smokers, of approximately 45 years old participated as subjects. They were randomly selected from a group of patients attending Positron emission tomography (PET) at the PET-Unit at the School of Medicine of the National Autonomous University of Mexico (UNAM). This PET study was not related to either smoking behavior or psychiatric medical condition. All subjects signed an informed consent form to participate in the study previously approved by the Ethics Committee from the PET Unit at UNAM. Individuals with the smoking behavior phenotype were selected under the criterion of having smoked more than 5 cigarettes a day for at least one year. Non smoker individuals were those not having smoking behavior history along their lives. The average score of smokers in the Fagerström test was 5 points, indicating moderate dependence level (33, 34).

Individuals presenting a score higher than 2 points in the Limited Symptom Checklist (36, 38, 39), as well as those individuals with any possible mental illness comorbidity in the subscale clusters of psychiatric screening, were excluded from the study. A separate written informed consent of participants was obtained for the evaluations as well as for genomic DNA sample collection. The project and the informed consent were approved by the ethics committees of the various participating institutions. According to their 5-HTT genotype, the participants were assigned to one of three groups: 26 individuals to the S/S allele group, 32 to the S/L group, and 15 to L/L group.

### *Apparatus and Materials*

#### *Fagerström Test*

The instrument (33, 34) consisting of 6 items assigns scores to the answers of participants assessed for nicotine dependence level. The total score oscillates between 0 and 10 points, rendering 5 dependence levels: very low (0-2 points), low (3-4), moderate (5), high (6-7) and, very high (8-10).

#### *Limited Symptom Checklist (SCL-90)*

The SCL-90 is a self-applicable screening test assessing the presence of symptoms associated with psychiatric pathologies (38, 39). This instrument considered in the present study as an exclusion criterion, consists of a list of 90 items related to symptoms of the following 9 different psychopathologies: somatization, obsessive-compulsive, sensitivity, depression, anxiety, hostility, phobic anxiety, paranoid ideation, psychoticism, and general score. By means of a Likert-type scale with 5 answering options (0, never; 1, a few times; 2, sometimes; 3, many times, and 4, always), this instrument give a different score to each answer that best describes how much the cited statement bothered the patient during the past week. Generally, the scale is highly sensitive to detection of psychopathology even though its specificity is low. The instrument, translated into Spanish, has an adequate internal consistency and acceptable construct validity (36).

#### *Temperament and Character Inventory (TCI)*

The TCI is a self-applicable instrument that has 240 items assessing in a dimensional form the adaptive response of the individual toward novelty seeking, harm avoidance, reward dependence, and persistence as temperament factors including self-directedness, cooperativeness, and self-

transcendence as the three character dimensions (29, 30). In the test, the statements are given two answers (true or false) that participants decide best describes his or her own situation.

#### Procedure

The participants were interviewed to obtain socio-demographic data and a brief history of their smoking behavior and individually answered both the TCI and SCL-90 instruments. In addition, a peripheral blood sample was drawn for posterior molecular analysis. Individuals whose history presented positive data of smoking behavior were contacted telephonically to further asses their nicotine dependence with the Fagerström Test. Genomic DNA was extracted from the blood samples with a standard procedure (37). A polymerase chain reaction for 5-HTTLPR was carried out in a 15 µl total volume containing: 1.8 mM MgCl<sub>2</sub>, 200 mM dATP, 200 mM dCTP, 200 mM dTTP, 100mM dGTP, 100 mM 7-dease-dGTP, 0.96 U Amplitaq Gold polymerase (Amplitaq Gold, Perkin Elmer, Norwalk, CT, USA), 1.3 µM primers (5' GGC GTT GCC GCT CTG AAT TGC and 5' GAG GGA CTG AGC TGG ACA ACC CAC), and 150 ng genomic DNA. After a 10-minute initial step at 95°C (denaturalization step), 45 cycles were programmed: 95°C for 30 s; 61°C for 30 s; 72°C for 1 min, and a final step at 72°C for 7 min. PCR products were separated in a highly melted 2% agarose gel and viewed under ultraviolet light after being stained with ethidium bromide.

## RESULTS

The statistical program SPSS 10.0® allowed computing average data and standard errors from each of the four groups (S/S, S/L, L/L). Multivariate analyses of variance (ANOVAS) were conducted for each TCI factor where genotype and smoking behavior were the independent variables, and the TCI scores the dependent variables. Type 1 error was considered significant for values with a probability less than 0.05. Table 1 shows the results of the ANOVAS for the scores of TCI factors for the smoking behavior, and Table 2 those corresponding to the interaction genotype-smoking status. There were not significant differences for the genotype variable. But mean and standard errors of the PE (F=11.049, p=0.001<0.05) and ST (F=6.539, p=0.013<0.05) factor for smoking behavior indicated significant differences between smokers and non smokers.

Table 1. Means, standard errors and MANOVA of TCI scores per smoking status

TCI	Non smokers		Smokers		MANOVA		Translation <sup>a</sup>	Original <sup>b</sup>
	<i>M</i>	<i>SE</i>	<i>M</i>	<i>SE</i>	<i>F</i>	<i>p</i>	<i>M</i>	<i>M</i>
NS	16.72	0.88	18.05	0.94	1.073	0.304	20.20	19.20
HA	14.85	1.01	12.84	1.08	1.855	0.178	12.60	12.60
RD	15.50	0.61	14.93	0.66	0.407	0.526	13.90	15.50
PE	5.51	0.30	4.06	0.32	11.049	0.001*	4.70	5.60
SD	33.58	1.23	33.18	1.32	0.049	0.826	29.90	30.70
CO	32.55	0.95	32.37	1.02	0.016	0.899	28.22	32.30
ST	20.19	1.14	15.92	1.22	6.539	0.013*	16.40	19.2

NS=novelty seeking, HA=harm avoidance, RD=reward dependence, PE=persistence,

SD=self-directedness, CO=cooperativeness, ST=self-transcendence. \*p<0.05.

<sup>a</sup>Spanish translation values (30). <sup>b</sup>Original Cloninger's values (29)

As it can be seen in Table 2, for the interaction genotype-smoking behavior non significant differences were obtained for any of the TCI factors. Also, the ANOVA showed non significant differences in the subscale scores of factors NS, RD and SD when smoking behavior was used as the independent variable. Likewise, non significant differences were found in the subscale scores of

any TCI factor (NS, HA, RD, PE, SD, CO and ST) when they were analyzed taking 5-HTT molecular genotype as independent variable. Similarly, when the genotype smoking behavior interaction was taken as independent variable, non significant differences were found for any of the TCI subscale factors NS, HA, RD, PE, SD, and CO.

Table 2. Means, standard errors and MANOVA of TCI scores by per genotype-smoking behavior interaction

TCI	Non smokers						Smokers						MANOVA	
	S/S		S/L		L/L		S/S		S/L		L/L		F	p
	M	SE	M	SE	M	SE	M	SD	M	SD	M	SD		
	13		26		8		14		9		7			
NS	16.08	1.46	17.64	1.08	16.43	1.91	17.23	1.40	19.67	1.68	17.25	1.78	0.082	0.921
HA	15.92	1.67	13.36	1.23	15.29	2.19	13.61	1.61	11.67	1.93	13.25	2.05	0.017	0.983
RD	15.75	1.01	15.18	0.75	15.57	1.33	15.54	0.97	16.00	1.17	13.25	1.24	0.941	0.395
PE	4.67	0.50	5.59	0.37	6.29	0.65	4.00	0.48	4.56	0.57	3.62	0.61	1.67	0.196
SD	32.75	2.04	35.14	1.51	32.86	2.67	33.08	1.96	34.22	2.36	32.25	2.50	0.051	0.950
CO	30.25	1.59	33.68	1.17	33.71	2.08	33.15	1.52	33.33	1.83	30.62	1.94	1.454	0.241
ST	19.83	1.90	17.73	1.39	21.00	2.47	17.08	1.81	18.44	2.18	12.25	2.31	1.610	0.208

NS=novelty seeking, HA=harm avoidance, RD=reward dependence, PE=persistence, SD=self-directedness, CO=cooperativeness, ST=self-transcendence.

Table 3 shows the means, standard errors, and outcomes of the MANOVA where smoking behavior was dependent variable for the scores of subscales HA, PE, CO and ST.

Table 3. Means, standard errors and MANOVA for HA, PE, CO, and ST scores per smoking status

HA, PE, CO, and ST subscales	Non smokers		Smokers		MANOVA	
	M	SE	M	SE	F	P
HA1: Anticipatory worry vs. uninhibited optimism	4.05	0.34	3.40	0.37	1.667	0.201
HA2: Fear of uncertainty vs. confidence	4.29	0.28	3.98	0.31	0.567	0.454
HA3: Shyness with strangers vs. gregariousness	2.73	0.38	2.76	0.41	0.002	0.965
HA4: Fatigability & astenia vs. Vigor	3.89	0.38	2.27	0.41	4.495	0.038*
PE	5.51	0.30	4.06	0.32	11.049	0.001*

CO1: Social acceptance vs. intolerance	6.01	0.27	6.53	0.30	1.642	0.204
CO2: Empathy vs. social desinterest	4.72	0.24	4.76	0.26	0.012	0.913
CO3: Helpfulness vs. unhelpfulness	6.20	0.23	6.16	0.25	0.019	0.890
CO4: Compassion vs. revenge	9.01	0.31	7.93	0.34	5.657	0.020*
CO5: Pure hearted vs. self-serving	6.85	0.27	7.00	0.29	0.149	0.701
ST1: Self forgetful vs. self-conscious	6.10	0.40	5.33	0.44	1.697	0.197
ST2: Transpersonal Identification vs. self-isolation	5.45	0.42	3.81	0.46	6.741	0.012*
ST3: Spiritual acceptance vs. materialism	8.39	0.53	6.78	0.58	4.197	0.044*

\* $p < 0.05$ .

Smokers scored significantly low in HA4 subscale ( $p=0.038 < 0.05$ ) which refers to the HA characteristic, fatigability and asthenia versus vigor. Similarly, the PE factor was significantly higher among non smokers in comparison to smokers ( $p=0.001 < 0.05$ ). Non smokers scored significantly higher in the CO4 subscale ( $p=0.020 < 0.05$ ) which refers to the CO factor characteristic, compassion versus revenge. In the ST factor the non smokers scored significantly higher in the ST2 ( $p=0.012 < 0.05$ ) and ST3 ( $p=0.044 < 0.05$ ) subscales which refer to characteristics of transpersonal identification versus self-isolation, and spiritual acceptance versus materialism, respectively.

#### DISCUSSION

The aim of the present study was to study the relationship between the personality dimensions (proposed by Cloninger) and the smoking habit depending on the molecular genotype of the serotonin transporter (5-HTT). The results corroborate the helpfulness of the TCI as a reliable discriminating instrument among populations. The finding that the 5-HTT molecular genotype co varied with the TCI is information of relevant behavioral phenotypes concerning the mental health perspective.

Some studies looking for associations between 5-HTTLPR and personality suggested that the influence of this gene on behavioral predisposition is moderate (3 to 4% of the total sample, and 7 to 9% of genetic variance), in comparison with genetic factors that contribute between 40 to 60% to the variance for neuroticism and related traits, concluding that the influence of one polymorphism on traits normally distributed among humans is small (40). The present study support these data and give rise to the need of studying other genes implicated in the vulnerability of presenting various personality traits associated with smoking behavior.

The fact that there were not significant differences among TCI subscales and 5-HTT polymorphism variants is consistent with the results of other studies (20-24); but it differs from those reported by other authors describing a strong association between the S allele and neuroticism, anxiety, and harm avoidance scores (6, 12). In addition, this genotype has been correlated in the genetic susceptibility of psychiatric disorders such as depression where the genotype related to alterations in the anatomy and the function of the amygdala-cingulate feedback circuit is critical for emotion regulation of systems-level mechanism underlying normal emotional reactivity (41). Nevertheless, neither the 5-HTTLPR genotype amygdala reactivity nor the genotype-driven variability in this reactivity test was reflected in harm avoidance scores (35).

Some authors (26, 27) suggested that the short 5-HTTLPR form, associated with the neuroticism personality trait, is related to smokers who adopt this habit as a way of stimulation "lower anxiety". However, Kremer et al., (28) found such association between the long allele and the extraversion or novelty seeking trait, and Munafò and his colleagues (42) showed a significant main effect of genotype on smoking behavior with the S allele being associated with higher nicotine dependence score. Although in these studies there was a marginal effect of neuroticism with high trait neuroticism being associated with higher nicotine dependence score, the interaction effect was non-significant. Those studies suggested that the 5HTT genotype is associated with nicotine dependence regardless of any association between this gene and the trait of neuroticism that may modulate smoking behavior. However, the studies were conducted with American population (26,

27), while Kremer et al. (2005) chose the Israeli population as their participants, and Munafò et al. (42) studied a sample of the population of the UK. Therefore, the lack of statistical significance found in the present study when we analyzed the genotype-smoking behavior interaction may be caused by ethnic differences, or by the considerably low N used in comparison with those studies that utilized a larger N. Nevertheless, the results of the present study exhibited significant differences between smokers and non smokers in two TCI scales which are of particular interest, the persistence factor (PE) score was significantly higher among non-smoker individuals ( $F=11.049$ ,  $p=0.001<0.05$ ). According to Cloninger et al. (32) the, PE may be understood in terms of perseverance despite frustration and fatigue, where high scores in the PE factor refer to characteristics in non smokers such as industrious, determined, enthusiastic, and perfectionists; and low scores in the PE refer to traits such as inert, spoiled, underachieving and pragmatic individuals (43).

On the other hand, non-smoker individuals scored high in the self transcendence factor (ST) which refers to identification with “everything conceived as essential and consequential parts of a unified whole” (32, pp. 981). This involves a state of “unitive consciousness” in which everything is part of one totality. Thus, high scores in such scale (i.e., non smokers) refer to intuitive, acquiescent, and spiritual people; whereas low scores are in the same scale refer to contrived, controlling, and materialistic persons (43).

Cloninger (31) suggested that temperament dimensions are useful in defining subtypes of personality disorders. Meanwhile, the presence or absence of personality disorders may be defined in terms of character dimensions (32). Briefly, the ST factor is known to be a predictor of psychopathology. For example, in the study of Cloninger et al (44) the ST was significantly low only in patients with symptoms of schizophrenic personality disorder. Even though in the present study the patients presenting any psychopathology were excluded, the ST trait turned to be a discriminative factor between smokers and non smokers. However, a careful observation of Table 1 shows that the scores of non-smoker individuals are over the mean of the Mexican population, whereas the scores of smokers were closer to those found for the general population in Mexico. This finding may be related to variables such as religiousness and magic thinking common found in this Country; although it also may suggest a ST discrepancy between smokers and non smokers; even in a sample free of psychopathology (as in the present study), it may be useful to study with more accuracy the ST factor relevant in personality and psychiatric disorders, especially in cases associated with tobacco consumption. Summarizing, the differences in PE and ST factors encountered in the present study may account for certain “protective effects” of personality dimensions against smoking behavior.

It must be mentioned, however, that some authors studying temperament and character characteristics in smokers reported enhanced novelty seeking and persistence values than controlling smoking behavior regardless of gender (45). In addition, female smokers scored higher in the harm avoidance scale, and male smokers lower in reward dependence. As Cloninger et al. (29) has pointed out, the regular cigarette smokers combine characteristics that are dissociated in bulimics (high NS) and restrictive anorexics (high PE). However, we found no significant differences in NS scores, and PE values were higher in non smokers than in smokers. Further research must be undertaken to analyze these temperament traits, as well as include gender as a factor. In previous studies (46, 47), however, we found lower scores in the PE subscale for the S/S 5-HTT genotype group of patients with obsessive-compulsive disorder (OCD) that seemed to be mediated by female gender, late onset, greater severity of OC symptoms, and the absence of tics. These findings suggest that individuals presenting smoking behavior share some personality characteristics with individuals with such OCD subtype.

When analyzing each of TCI subscales, we found differences in the items of some factors, but not in the factor per se (Table 3). Smokers scored with significantly lower values in the HA4 temperament subscale, which refers to the HA characteristic, fatigability and asthenia vs. vigor. Cloninger et al. (43) point out that low score in this item is related to individuals that tend to be energetic. In contrast, non smokers scored significantly higher in CO4 subscales (compassion vs. revenge), ST2 (transpersonal identification vs. self-isolation) and ST3 (spiritual acceptance vs. materialism). Thus, non smokers tend to be more compassionate, acquiescent and spiritual than smokers. However, these findings must be taken with caution because isolated items weigh less than the factors as a whole (as occurred in PE and ST). As pointed out by Reiff and Lesch (48), the interpretation of association studies between 5-HTTLPR and personality in various populations is controversial due to the constant use of unrepresentative samples, lack of family studies, differences in the multiple measures applied to assess personality, ethnic differences which necessarily leads to a caution interpretation of the present findings.

In conclusion, the present results suggest the need of studying other genes implicated in the vulnerability to present different personality traits associated with tobacco consumption, as well as, the needs to enlarge the participant samples to be assessed, control ethnical factors, and the instruments to measure the traits of interest. It should be mentioned that future research must focus on a more accurate selection of the participants to be studied; concretely, the utilization of extreme phenotypes (severe smokers or never smokers) to strengthen the finding that genetics and personality interact in different disorders, such as drug addiction or tobacco smoking. Also, a complete lifetime history of smoking and the onset of psychiatric disorders should be addressed in further research. Meanwhile, the relevance of the present study relies on the importance of being able to suggest that there are certain protective effects of personality dimensions involved in smoking behavior. Some limitations to keep in mind when interpreting the present results are: the small size of the sample, the lack of an external control group, and the possible interaction of 5-HTTLPR with other genes.

## REFERENCES

1. Nicolini, H. & Lanzagorta, N. (2004) El tabaquismo como fenómeno genético. *Ciencia*, 55(4), 47-53.
2. Leonard, S. & Bertrand, D. (2001) Neuronal nicotinic receptors: from structure to function. *Nicotine Tobacco Research*, 3(3), 203-23.
3. Johnstone, E., Munafò, M.R., Neville, M., Griffiths, S., Murphy, M. & Walton R. (2002) Pharmacogenomics of tobacco addiction. In J Licinio y M Wong (Eds) *Pharmacogenomics. The Search for Individualized Therapies*. Weinheim: Wiley-VCH. Pp. 443-60.
4. Li, M.D., Ma, J.Z. & Beuten, J. (2004) Progress in searching for susceptibility loci and genes for smoking-related behaviour. *Clinical Genetics*, 66(5), 382-92.
5. Munafò, M.R., Johnstone, E., Murphy, M. & Walton, R. (2001) New directions in the genetic mechanisms underlying nicotine addiction. *Addiction Biology*, 6, 109-17.
6. Lesch, K.P., Bengel, D., Heils, A., Sabol, S.Z., Greenberg, B.D., Petri, S., et al. (1996) Association of anxiety related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science*, 274, 1527-31.
7. Michelhaugh, S.K., Fiskerstrand, C., Lovejoy, E., Bannon, M.J., & Quinn, J.P. (2001) The dopamine transporter gene (SLC6A3) variable number of tandem repeats domain enhances transcription in dopamine neurons. *Journal of Neurochemistry*, 79(5), 1033-1038.
8. Graff-Guero, A., De la Fuente-Sandoval, C., Camarena, B., Gómez-Martin, D., Apiquian, R., Fresán, A., Aguilar, A., Mendez-Nunez, J.C., Escalona-Huerta, C., Drucker-Colin, R. & Nicolini, H. (2005) Frontal and limbic metabolic differences in subjects selected according to genetic variation of the SLC6A4 gene polymorphism. *Neuroimage*, 25(4), 197-204.
9. Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T.E., Taylor, A., Craig, I.W., Harrington, H., et al. (2003) Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, 301, 386-9.
10. Collier, D.A., Stober, G., Li, T., Heils, A., Catalano, M., Di Bella, D. et al. (1996) A novel functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene: possible role in susceptibility to affective disorders. *Molecular Psychiatry*, 1, 453-60.
11. Ogilvie, A.D., Battersby, S., Bubb, V.J., Fink, G., Harmar, A.J., Goodwin, G.M., et al. (1996) Polymorphism in serotonin transporter gene associated with susceptibility to major depression. *Lancet*, 347, 731-3.
12. Greenberg, B.D., Li, Q., Lucas, F.R., Hu, S., Sirota, L.A., Benjamin, J. et al. (2000) Association between the serotonin transporter promoter polymorphism and personality traits in a primarily female population sample. *American Journal of Medical Genetics*, 96, 202-16.
13. Mazzanti, C.M., Lappalainen, J., Long, J.C., Bengel, D., Naukkarinen, H., Eggert, M., et al. (1998) Role of the serotonin transporter promoter polymorphism in anxiety-related traits. *Archives of General Psychiatry*, 55, 936-40.
14. Garpenstrand, H., Annas, P., Ekblom, J., Orelund, L. & Fredrikson, M. (2001) Human fear conditioning is related to dopaminergic and serotonergic biological markers. *Behavior Neuroscience*, 115, 358-64.
15. Camarena, B., Ruvinskis, E., Santiago, H., Montiel, F., Cruz, C., Gonzalez-Barranco, J. & Nicolini H. (2000) Serotonin transporter gene and obese females with impulsivity. *Molecular Psychiatry*, 7, 829-30.
16. Lesch, K.P. & Mossner, R. (1998) Genetically driven variation in serotonin uptake: is there a link to affective spectrum, neurodevelopmental, and neurodegenerative disorders? *Biological Psychiatry*, 44, 179-192.



17. Lesch, K.P., Greenberg, B.D., Higley, J.D., Bennett, A. & Murphy, D.L. (2002) Serotonin transporter, personality, and behavior. Toward a dissection of gene-gene and gene-environment interaction. In J. Benjamin, R.P. Ebstein, & R.H. Belmaker (Eds.) *Molecular Genetics and the Human Personality*. Washington, D.C.: American Psychiatric Publishing.
18. Graff-Guerrero, A., Alexanderson-Rosas, E., Altamirano-Ley, J., Estrada-Sánchez, G., Gómez-Martín, D., Méndez, J.C., et al. (2004) Diferencias en el metabolismo en estructuras límbicas de acuerdo a la variación alélica del polimorfismo 5HTTLPR del gen al transportador de serotonina: un estudio piloto con PET. *Salud Mental*, 27(1), 11-19.
19. Cloninger, C.R., Van Eerdewegh, P., Goate, A., Edemberg, H.J., Blangero, J., Hesselbrock, V., et al. (1998) Anxiety proneness linked to epistatic loci in genome scan of human personality traits. *American Journal of Medical Genetics (Neuropsychiatric Genetics)*, 81, 313-17.
20. Ball, D., Hill, L., Freeman, B., Eley, T.C., Strelau, J., Riemann R, et al. (1997) The serotonin transporter gene and peer-related neuroticism. *Neuroreport*, 8, 1301-4.
21. Ebstein, R.P., Gritsenko, I., Nemanov, L., Frisch, A., Osher, Y. & Belmaker, R.H. (1997) No association between the serotonin transporter gene regulatory region polymorphism and the Tridimensional Personality Questionnaire (TPQ) temperament of harm avoidance. *Molecular Psychiatry*, 2, 224-26.
22. Flory, J.D., Manuck, S.B., Ferrell, R.E., Dent, K.M., Peters, D.G. & Muldoon, M.F. (1999) Neuroticism is not associated with the serotonin transporter (5-HTTLPR) polymorphism. *Molecular Psychiatry*, 4, 93-6.
23. Jorm, A.F., Henderson, A.S., Jacomb, P.A., Christensen, H., Korten, A.E., Rodgers, B., et al. (1998) An association study of a functional polymorphism of the serotonin transporter gene with personality and psychiatric symptoms. *Molecular Psychiatry*, 3, 449-51.
24. Nakamura, T., Muramatsu, T., Ono, Y., Matsushita, S., Higuchi, S., Mizushima, H. et al. (1997) Serotonin transporter gene regulatory region polymorphism and anxiety-related traits in the Japanese. *American Journal of Medical Genetics*, 74, 544-45.
25. Gilbert, D.G. & Gilbert, B.O. (1995) Personality, psychopathology, and nicotine response as mediators of the genetics of smoking. *Behavior Genetics*, 25(2), 133-47.
26. Hu, S., Brody, C.L., Fisher, C., Gunzerath, L., Nelson, M.L., Sabol, S.Z., Sirota, L.A., Marcus, S.E., Greenberg, B.D., Murphy, D.L. & Hamer, D.H. (2000) Interaction between the serotonin transporter gene and neuroticism in cigarette smoking behavior. *Molecular Psychiatry*, 5(2),181-8.
27. Lerman, C., Caporaso, N.E., Audrain, J., Main, D., Boyd, N.R., Shields, P.G. (2000) Interacting effects of the serotonin transporter gene and neuroticism in smoking practices and nicotine dependence. *Molecular Psychiatry*, 5(2), 189-92.
28. Kremer, I., Bachner-Melman, R., Reshef, A., Broude, L., Nemanov, L., Gritsenko, I., Heresco-Levy, U., Elizur, Y. & Ebstein, R.P. (2005) Association of the serotonin transporter gene with smoking behavior. *American Journal of Psychiatry*, 162, 924-30.
29. Cloninger, C.R., Przybeck, T.R., Svrakic, D.M. & Wetzell, R.D. (1994) *The Temperament and Character Inventory (TCI): A guide to its development and use*. St. Louis, MO: Center for Psychobiology of Personality, Washington University.
30. Sánchez de Carmona, M., Páez, F., López, J. & Nicolini, H. (1996) Traducción y confiabilidad del Inventario de Temperamento y Carácter (ITC). *Salud Mental*, 19, 5-9.
31. Cloninger, C.R. A systematic method for clinical description and classification of personality variants. (1987) *Archives of General Psychiatry*, 44(6), 573-88.
32. Cloninger, C.R., Svrakic, D.M. & Przybeck, T.R. (1993) A psychobiological model of temperament and character. *Archives of General Psychiatry*, 50, 975-90.
33. Fagerstrom, K.O. & Schneider, N.G. (1989) Measuring nicotine dependence: a review of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *Journal of Behavioral Medicine*, 12(2), 159-82.
34. Heatherton, T.F., Kozlowski, L.T., Frecker, R.C. & Fagerstrom, K.O. (1991) The Fagerstrom Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *British Journal of Addictions*, 86(9), 1119-27.
36. Cruz-Fuentes, C., López-Bello, L., Blas, C., González-Macías, L. & Chávez-Balderas, R.A. (2005) Datos sobre la validez y la confiabilidad de la Symptom Check List 90 (SCL 90) en una muestra de sujetos mexicanos. *Salud Mental*, 28(1), 72-81.
35. Hariri, A.R., Drabant, E.M., Muñoz, K.E., Kolachana, B.S., Mattay, V.S., Egan, M.F., Weinberger, D.R. (2005) A susceptibility gene for affective disorders and the response of the human amygdala. *Archives of General Psychiatry*, 62(2),146-52.
37. Lahiri, D. & Nurnberger, J.I. Jr. (1991) A rapid non-enzymatic method for the preparation of HMW DNA from blood for RFLP studies. *Nucleic Acids Research*, 19, 5444.

38. Derogatis, L.R., Lipman, R.S. & Covi, L. (1973) SCL-90: an outpatient psychiatric rating scale-preliminary report. *Psychopharmacology Bulletin*, 9, 13-28.
39. Derogatis, L.R. (1994) *Symptom Checklist-90-R: Administration, scoring, and procedures manual*. Minneapolis: National Computer Systems.
40. Plomin, R., Owen, M.J. & McGuffin, P. (1994) The genetic basis of complex human behaviors. *Science*, 264, 1733-9.
41. Pezawas, L., Meyer-Lindenberg, A., Drabant, E.M., Verchinski, B.A., Muñoz, K.E., Kolachana, B.S., Egan, M.F., Mattay, V.S., Hariri, A.R., Weinberger, D.R. (2005) 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: a genetic susceptibility mechanism for depression. *Nature Neuroscience*, 8(6), 828-34.
42. Munafò, M.R., Roberts, K., Johnstone, E., Walton, R. & Yudkin, P. (2005) Association of serotonin transporter gene polymorphism with nicotine dependence: no evidence for an interaction with trait neuroticism. *Personality and Individual Differences*, 38 843-50.
43. Svrakic, D.M., Draganic, S., Hill, K., Bayon, C., Przybeck, T.R. & Cloninger, C.R. (2002) Temperament, character, and personality disorders: etiologic, diagnostic, treatment issues. *Acta Psychiatrica Scandinava*, 106, 189-95.
44. Svrakic, D.M., Whitehead, C., Przybeck, T.R. & Cloninger, C.R. (1993) Differential diagnosis of personality disorders by the seven-factor model of temperament and character. *Archives of General Psychiatry*, 50, 991-999.
45. Pomerleau, C.S., Pomerleau, O.F., Flessland, K.A. & Basson, S.M. (1992) Relationship of Tridimensional Personality Questionnaire Scores and smoking variables in female and male smokers. *Journal of Substance Abuse*, 4(2), 143-54.
46. Cruz-Fuentes C, Blas C, González L, Camarena B & Nicolini H. (2004) Severity of obsessive-compulsive symptoms is related to self-directedness character trait in obsessive-compulsive disorder. *CNS Spectrums*, 9(8), 607-12.
47. Camarena B, Aguilar A, Loyzaga C, Nicolini H. (2004) A family-based association study of the 5-HT-1Dbeta receptor gene in obsessive-compulsive disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 2004; 7(1) :49-53
48. Reiff, A. & Lesch, K.P. (2003) Toward a molecular architecture of personality. *Behavioral Brain Research*, 139, 1-20.

#### Author Note

Part of this study was presented at the II International Meeting & V National Scientific Conference of the National Hispanic Science Network on Drug Abuse (NHSN) Miami, FL. USA on 2005.

# PREVENCIÓN DE ADICCIONES ESCUELAS PREPARATORIAS DE LA UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA DEL PROGRAMA DE ATENCIÓN INTEGRAL AL ADOLESCENTE.

Afonso Gutiérrez Padilla <sup>1,2,3,4</sup>, Raúl Vargas López <sup>2,4</sup>, Martha Mendoza García <sup>2</sup>,  
Salvador Plascencia Pérez <sup>2</sup>

1 Unidad de Cuidados Intensivos del recién nacido, 2 Antiguo Hospital Civil Fray Antonio Alcalde de Guadalajara, 3 Fundación Hospitales Civiles de Guadalajara, 4 CUCS Universidad de Guadalajara.

Correspondencia: Dr Alfonso Gutiérrez Padilla, e-mail: josgutpa@cucs.udg.mx

(Recibido: 22 Sep 2006; Aceptado 7 Nov 2006)

## RESUMEN

### Antecedentes

Los adolescentes, son un grupo de población altamente vulnerable, para el inicio en el uso, abuso y dependencia de consumir drogas, tanto legales como ilegales, debido a que están más expuestos a situaciones y factores de riesgo, incluyendo carencias afectivas y materiales.

Esto es un problema grave de Salud Pública, ya que tiene importantes consecuencias negativas que trascienden en el ámbito de la salud individual y repercute en la familia, en la escuela, en el trabajo y en la sociedad.

### Objetivo

Conformar un proyecto de Prevención de Adicciones, dentro del Programa de Atención Integral al Adolescente, con el propósito de lograr un mayor impacto en las acciones de salud.

### Método

Se realizó un estudio descriptivo transversal en 13 Escuelas Preparatorias de la Universidad de Guadalajara, Jal. encuestando a 6,597 adolescentes, en el rango de 15 a 21 años de edad.

### Resultados

Se encontró que 1,577 alumnos fuman tabaco de manera regular (23.9 %) de las cuales 863 fueron mujeres (54.72%) y 714 hombres (45.28%). Un total 3224 (49%) aceptaron haber consumido bebidas alcohólicas en el último año de los cuales 1,312 (19.8%) refirieron consumir bebidas alcohólicas de manera frecuente y regular. Las bebidas que predominaron fueron cerveza en 787(60 %) casos y bebidas destiladas 524 (40%) casos.

En el uso de drogas ilícitas 1,223 adolescentes refirieron haber consumido drogas ilegales en el último año (18.5%). De estos 613(50%) fue marihuana, en 391(32 %) cocaína, en anfetaminas y estimulantes de 147(12%) otras 74(6%).

### Conclusiones

La atención y establecimiento de medidas de prevención y control son parte de una estrategia fundamental del Programa de atención integral al adolescente (PAIA) que deberán evaluarse continuamente.

Palabras claves: drogas, adicciones, marihuana, alcohol. Drogas ilegales, estudiantes, tabaquismo.

## SUMMARY

The aim of this study was to develop and test an Addiction prevention program designed as a part of a broader adolescent integral assistance program.

We did a cross sectional analysis of clinical data and history of drug use among 6597 high school students from the Guadalajara metropolitan area.

Results.- We found that 23.9 of the students smokes cigarettes (55 % women, 45 % men), 49 % had current use of alcohol and 20 % used it frequently. The most common drink was beer (60 %) followed by distilled spirits (40 %). Illegal drugs were reported by 18.5 % of the subjects and the most frequently used were marihuana (50 %), cocaine (32 %), stimulants (12 %). Our program will continue to be evaluated.

Key words: drugs, addictions, students, alcohol, marihuana, cocaine, tobacco.

## INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas, el consumo y abuso de drogas lícitas o ilícitas, en los adolescentes ha sido considerado como un serio problema de salud pública tanto en el ámbito internacional como en nuestro país (1).

Los adolescentes, por sus características biopsicosociales, tienen mayor probabilidad de uso, abuso y dependencia a sustancias psicoactivas, como el tabaco, alcohol y drogas ilícitas. En estudios realizados, se ha demostrado, que son cada vez más las mujeres que se inician en estas dependencias; es por ello que la atención y el establecimiento de medidas que lleven a su prevención y control son de alta prioridad en este grupo de población. La prevalencia de uso de drogas en estudiantes de la Universidad de Guadalajara ha sido reportada por Campollo y cols en trabajos previos en donde encontraron 11.5% de uso de drogas ilegales, tabaco 20% y alcohol 60% (2).

El panorama no se avizora optimista: las drogas ilegales son cada día más abundantes, de fácil acceso a ellas y más baratas en el grupo poblacional de los adolescentes. Los factores que en la adolescencia condicionan el inicio de consumo de estas sustancias son en la mayoría de las veces inherentes a las características propias de la edad, como son la curiosidad y la imitación entre otras. Por otro lado se encuentran las fallas para acabar con las estrategias de tráfico y producción de sustancias ilegales que han influido para que un gran número de niños en Jalisco incurrieren en éste campo.

El tener conocimiento sobre el tema de las adicciones, las enfermedades de transmisión sexual, especialmente en el grupo de adolescentes, pueden prevenir suicidios, depresión, embarazos no deseados, SIDA y hepatitis B entre otras. Asimismo, se prevendrán de manera muy importante muertes por accidentes automovilísticos en la vía pública.

## **OBJETIVOS**

Uniendo esfuerzos la Universidad de Guadalajara, el OPD Hospital Civil de Guadalajara, la Fundación Hospitales Civiles de Guadalajara y el Centro de Estudios de Alcoholismo y Adicciones del CUCS de la Universidad de Guadalajara nos propusimos involucrar a la población, a las autoridades locales incluyendo al Consejo Estatal de Adicciones del Estado de Jalisco, a las instituciones públicas y a los sectores social y privado en la planeación, programación, ejecución y evaluación de un programa para adolescentes universitarios realizando prevención, detección y atención en los rubros de adicciones, enfermedades crónico-degenerativas como diabetes e hipertensión, malnutrición y enfermedades de transmisión sexual.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Se efectuó un estudio descriptivo transversal que abarcó dos periodos escolares (Semestrales) de Marzo del 2005 a Febrero del 2006 el cual fue aprobado por el Sistema de Educación Media Superior (SEMS) de la Universidad de Guadalajara. Se realizó en 11 planteles de preparatoria de la zona metropolitana y dos del interior del estado de Jalisco.

Incluyó a 6,597 adolescentes, cuyas edades estuvieron en el rango de 15 a 21 años. Todas las variables se midieron solo una vez.

La atención clínica se realizó en las unidades móviles de salud del Hospital Civil de Guadalajara y la Fundación Hospitales Civiles de Guadalajara A. C. las cuales están diseñadas y adaptadas para el programa (PAIA). El PAIA tiene como principales objetivos la prevención y la detección de enfermedades crónico degenerativos y de trasmisión sexual en diversos grupos de población realizando sus funciones directamente en las comunidades o grupos. El PAIA se transporta y lleva a cabo sus funciones en unidades móviles con vehículos tipo Motor-Home o remolques que cuentan con: consultorio clínico, área de laboratorio y área cerrada para tomas de muestras incluyendo mesa de exploración ginecológica. Los recursos humanos con los que cuenta cada unidad móvil son los siguientes: médico endocrinólogo, médico pasante en servicio social, médico interno de pregrado, química laboratorista, y pasantes de enfermería, psicología y nutriología. Se ofrece el servicio de lunes a viernes por la mañana y tarde una vez a cada adolescente (estudiante).

Mediante consulta médica privada se practicó un estudio clínico y de laboratorio a cada uno de los adolescentes el cual consistió en lo siguiente: Historia Clínica (expediente clínico de acuerdo a la NOM 168-SSA1-1998), por personal médico capacitado. En algunos casos se hicieron pruebas de

laboratorio tales como biometría hemática, química sanguínea, colesterol, triglicéridos, examen general de orina, Papanicolaou, examen de mama (en el caso de las mujeres).

Determinaciones de laboratorio: se cuantificaron a partir de muestras sanguíneas utilizando el equipo señalado y por método espectro-fotométrico. A cada estudiante que acudió a la evaluación se le proporcionó asesoría en prevención de enfermedades de transmisión sexual, prevención de adicciones y estilos de vida saludable según esquema de Gordon.

## **RESULTADOS**

Se visitaron un total de 13 preparatorias donde se evaluaron 6,597 adolescentes que solicitaron el servicio, con edades de 15 a 21 años, (5,200 (78.8%) femeninos y 1,397 (21.2%) del sexo masculino; la relación M: H fue 4 a 1. El promedio de estudiantes evaluados fue de 207 adolescentes por semana y 830 por mes.

Se encontró que 1,577 alumnos fuman tabaco de manera regular (23.90%) de las cuales 863 fueron mujeres (54.72%) y 714 hombres (45.28%).

En lo que respecta a bebidas alcohólicas un total 3224 (49%) aceptaron haber consumido en el último año pero en 1,312 (19.8%) refirieron consumir bebidas alcohólicas de manera frecuente y regular, de estos 688 mujeres (52.4%) y 624 hombres (47.5%) las bebidas que predominaron fueron cerveza en el 787(60 %) y bebidas destiladas 524 (40%).

En el uso de drogas ilícitas se encontraron 1,223 (18.5%) adolescentes que refirieron haber consumido drogas ilegales en el último año de los cuales 899 (74%) fueron varones y 324(26%) mujeres. El tipo de sustancias fue: 613 (50%) marihuana, en 391( 32 %) cocaína, anfetaminas y estimulantes en 147( 12%) y otras 74(6%).

En el examen ginecológico se realizaron 382 citologías exfoliativas o papanicolaou al mismo número de mujeres solicitantes (7% del total de mujeres evaluadas) encontrándose 103 casos con infecciones vaginales del tipo de micosis y protozoarios y 4 adolescentes infectadas con el VPH.

En relación a evaluación de del peso corporal para la edad se encontraron 1415 adolescentes presentaron sobrepeso correspondiendo al 21.4% y 296 obesidad con un 4.48% del total de estudiantes evaluados. En 97 adolescentes se practicó el examen de glucosa, colesterol y triglicéridos encontrándose cifras de glucosa mayores a 110 mg/dl. en 52(5.35) en 171(7.6%) hipertrigliceridemia 118(12.15%) con cifras de colesterol por arriba de 200 mg-dl.

A la totalidad de jóvenes se le dio instrucción sobre enfermedades de transmisión sexual y su prevención, para lo cuál se les proporcionó material informativo y preservativos especialmente elaborado por el COESIDA, y finalmente se les instruyó acerca del uso apropiado de los preservativos además se proporcionó material educacional elaborada por los Consejos Estatales de Prevención de Adicciones.

## **DISCUSIÓN**

Los datos nos indican que las drogas están presentes en la población estudiantil adolescente entre 16 y 21 años de edad, lo cual se manifiesta en las 13 preparatorias estudiadas. Esto ha permitido establecer el uso de bebidas alcohólicas en 50% de los estudiantes evaluados y consumo frecuente o intenso en 19.8 %. Estas cifras representan nuestra problemática más importante en cuanto a frecuencia, seguida por el tabaquismo en 25% y el consumo de otras sustancias ilícitas en 18.5% de los jóvenes.

Como se esperaba, debido a la evidencia proveniente de otros estudios la cocaína ha ocupado un lugar preponderante en las preferencias de los adolescentes universitarios. En esta muestra fue la segunda droga en consumo. (1-7).

La manera como los jóvenes obtienen la droga ilícita el alcohol y tabaco a partir de la venta, implica una falla en las medidas de control de la demanda con el control de la oferta mediante intervenciones oportunas que protejan al menor de ulterior dependencia de las drogas, problemas de salud y conductas antisociales y delictivas en las Instalaciones Universitarias (8-10).

Las estrategias de intervención preventiva selectiva son de las más utilizadas recientemente en nuestro medio y van dirigidas a grupos de alto riesgo que deben ser identificados con base en la presencia de factores de alto riesgo como son los de tipo demográfico, los factores de riesgo psicosociales, los factores de riesgo biológicos y genéticos y, los factores de riesgo ambientales (9,10).

En la universidad de Guadalajara se están llevando a la práctica varios programas para la prevención de adicciones; algunos de ellos se enfocan en uno o varios de los grupos de factores de riesgo (6,7,11). Otros que se llevan a cabo en las escuelas públicas se dirigen tanto a los estudiantes, a las familias y a los maestros. Un aspecto muy importante para alcanzar el éxito en cualquier programa de prevención es la identificación de los grupos de mayor riesgo. Los resultados de ésta y otras investigaciones ayudarán a definir y planear las mejores estrategias de

prevención selectiva entre nuestros estudiantes. Algo similar se debe hacer para establecer las medidas de prevención Universal tales como las campañas masivas en los medios de comunicación, de las que tanto se habla últimamente.

Los lugares más comunes para la obtención de drogas son los espacios públicos en los que se requiere mayor vigilancia; como las discotecas son lugares propicios para la obtención de cocaína, es indispensable contar con la cooperación de sus dueños y administradores para evitar la distribución y consumo de ésta y otras sustancias. Es por tanto importante incluir en las campañas de prevención información sobre la magnitud real del problema y las actitudes que prevalecen en nuestro medio Universitario, con el fin de evitar que una percepción inadecuada facilite la experimentación con drogas.

El componente demográfico de la transición epidemiológica cobra especial importancia para el análisis del grupo poblacional adolescente, dado que es un factor determinante para la previsión de las acciones que deberán tomarse en el futuro no sólo para programar la atención, sino para desarrollar el potencial del capital humano que puede ser aprovechado o desaprovechado.

## REFERENCIAS

1. Castro ME, Rojas E, García G, De la Serna J. Epidemiología del uso de drogas en la población estudiantil. Tendencias en los últimos 10 años. *Salud Mental* 1986; 9:80-85.
2. Campollo Octavio, Alvarez Gonzalez C, Sánchez H, Hernandez Ruiz G, Toro Guerrero J. Prevalence of alcohol, tobacco and drug use in high school students in the state of Jalisco Mexico. 2005 NIDA Internacional Forum ABSTRACTS. junio 17 2005. Orlando Florida. Pags 7-8
3. Medina-Mora ME, Cravioto P, Villatoro J, Fleiz C, Galván-Castillo F, Tapia-Conyer R. Consumo de drogas entre adolescentes: resultados de la Encuesta Nacional de Adicciones, 1998. *Salud Publica Mex* 2003;45 supl 1:S16-S25.
4. Medina-Mora ME, Rojas E, Juárez F, Berenzon S, Carreño S, Galván J et al. Consumo de sustancias con efectos psicotrópicos en la población estudiantil de enseñanza media y media superior de la República Mexicana. *Salud Mental* 1993;16: 2-8.
5. Villatoro J, Medina-Mora ME, Cardiel H, Fleiz C, Alcántara E, Hernández S et al. La situación del consumo de sustancias entre estudiantes de la Ciudad de México: medición otoño 1997. *Salud Mental* 1999; 22:18-30.
6. Grupo de Estudio de Insulinemia en Adolescentes. Concentración de insulina y lípidos séricos en adolescentes de preparatoria en Guadalajara, México. *Salud Publica Méx.* 2003;45 supl 1:S103-S107.
7. Programa Universitario de atención al adolescente en preparatorias públicas de la U. de G. Anuario de Investigación en Adicciones. Vol. 6 Supl. 1 pag.13 Abril del 2006.
8. Villaseñor-Sierra A, Caballero-Hoyos R, Hidalgo-San Martín A, Santos-Preciado JI. Conocimiento objetivo y subjetivo sobre el VIH/SIDA como predictor del uso de condón en adolescentes. *Salud Pública Mex* 2003;45 supl 1:S73-S80.
9. Tapia-Conyer R, Kuri P, Cravioto P, Revuelta A. Sistema de Vigilancia Epidemiológica de las Adicciones (Sisvea). Informe. México, D.F. Secretaría de Salud 2005
10. Centros de Integración Juvenil. El consumo de drogas ilícitas en México: población general, estudiantes, menores trabajadores, pacientes usuarios de drogas. Informe. México, D.F.: CIJ, 2005
11. Celis A, Gómez-Lomelí Z, Armas Tendencias de mortalidad por traumatismos/ envenenamientos en adolescentes. México, 1979-1997. *Salud Publica Méx.* 2003;45 supl 1:S8-S15.

# **TRABAJANDO JUNTOS PARA UN CONSENSO EN SALUD MENTAL**

Documento realizado durante el Congreso regional de la Asociación Mundial de Psiquiatría (WPA) y la Asociación Psiquiátrica de América Latina  
Caracas, 23 al 25 de marzo de 2006

## **Consenso sobre Trastornos Adictivos y Patología Dual en Iberoamérica**

*Desde hace varias décadas, los problemas derivados del consumo de sustancias psicoactivas son motivo de preocupación a nivel mundial, por su creciente impacto, por su magnitud en la salud y calidad de vida de las poblaciones, pero también por lo complejo de su abordaje, su carácter multidimensional y su cambiante dinámica, que ha rebasado la capacidad de respuesta de los servicios de tratamiento, basada en modelos tradicionales de atención y en enfoques parciales que han resultado inadecuados para satisfacer las necesidades de la población afectada.*

*Esta preocupación es reconocida en distintos sectores en el ámbito nacional e internacional, insistiéndose en la necesidad de desarrollar mecanismos de cooperación, que contribuyan a ampliar el conocimiento de estos problemas y de sus determinantes biológicos, psicológicos y sociales, así como también en la constante revisión y actualización de las estrategias de tratamiento y rehabilitación, para hacerlas oportunas, eficientes, de amplio alcance, con base en la evidencia científica disponible y sobre todo, accesibles a la población.*

*El incremento del consumo observado en la región iberoamericana en los últimos treinta años, se ha visto acompañado de un crecimiento paralelo en la demanda de atención para los trastornos por dependencia a drogas en la red de servicios de salud, los cuales no cuentan en la mayoría de nuestros países, con los recursos necesarios para dar una respuesta apropiada a estos nuevos requerimientos.*

*Históricamente, la definición operativa de lo que es un trastorno por consumo de drogas ha sido un asunto controversial, generando gran cantidad de problemas para el desarrollo y aplicación de programas de tratamiento, así como para la evaluación del impacto de los mismos. Las adicciones han pasado de estar ubicadas fundamentalmente en el campo de la problemática social, a convertirse en paradigma de lo biopsicosocial dentro de la psiquiatría, y todavía este hecho es más evidente si tenemos en cuenta la frecuente comorbilidad asociada que hoy se conoce como diagnóstico dual, que empieza a ser considerada como un problema que siempre agrava la adicción y con frecuencia presenta más entidad que el propio consumo de drogas.*

**Los trastornos mentales y del comportamiento debidos al consumo de drogas** constituyen la expresión conductual de las alteraciones fisiopatológicas que se producen en diversos órganos y sistemas, en especial del sistema nervioso central, como consecuencia de la acción tóxica de las llamadas drogas psicoactivas. Estas alteraciones pueden manifestarse de forma inmediata y a mediano o largo plazo, siendo la gravedad del trastorno, el resultado de la interacción de los cambios fisiopatológicos, con las particulares circunstancias psicológicas, sociales y culturales en las que se da el consumo. Sus manifestaciones clínicas incluyen desde la intoxicación aguda no complicada, pasando por el abuso o consumo nocivo y la dependencia, hasta las complicaciones mentales y físicas, tales como infección por VIH, hepatitis C, tuberculosis, depresión, psicosis, entre otras, dependiendo del tipo de sustancia. Estos trastornos, en especial la dependencia, constituyen cuadros clínicos complejos, que tienden a evolucionar hacia la cronicidad y a tener un comportamiento recurrente, con frecuentes episodios de recaídas y repetidas experiencias de tratamiento.

En la actualidad son muy firmes los conocimientos sobre el circuito de la recompensa, y las conexiones de estas áreas del llamado cerebro reptiliano, con la corteza cerebral o cerebro ejecutivo. O sobre los efectos que ejercen las drogas en los receptores cerebrales y los neurotransmisores, incluidos los mecanismos intraneurales, así como el reflejo de estas acciones sobre los trastornos psicopatológicos, que previos o a posteriori, determinan complejos cuadros psiquiátricos que entran de lleno en el llamado paciente difícil y frente a los que la psiquiatría, como parte de la ciencia médica, puede y debe de ocupar un papel de primera línea.

El consumo y dependencia de las drogas afecta de modo significativo la calidad de vida de las personas y en razón de su magnitud, trascendencia y elevado costo social y económico, se le

considera entre los más graves problemas de salud pública en la actualidad. La disponibilidad de drogas para el consumo en el continente americano se encuentra favorecida por la proximidad de los centros de producción y las rutas del tráfico ilícito, lo cual establece una gran diversidad en cuanto a la oferta de estas sustancias a un relativo bajo costo. La mayor oferta y demanda de drogas lícitas e ilícitas para el consumo ha acentuado también sus repercusiones en la población, como es el caso de las emergencias médicas, en especial las relacionadas a lesiones por causa externa, las afecciones al desarrollo fetal y al recién nacido, los trastornos adictivos y la transmisión de enfermedades infecciosas.

Los trastornos adictivos deben de ser diagnosticados y tratados conociendo en profundidad sus características, así como la disforia, impulsividad, etc. y otros problemas que frecuentemente presentan los pacientes que los padecen, y que dentro de los nuevos enfoques de la psiquiatría verdaderamente biopsicosocial, tantas posibilidades de intervención tienen.

Es un deber ético ineludible, garantizar a la población afectada por el consumo de drogas un tratamiento digno, que facilite su plena reincorporación familiar, comunitaria y social. La variación en las características sociodemográficas, en los patrones de consumo de la población de usuarios de los programas de tratamiento de la dependencia de las drogas y la necesidad de obtener respuestas satisfactorias en la rehabilitación, obliga a hacer cambios significativos en la oferta de atención.

La mayor parte de los estudios científicos en medicina en general, y en psiquiatría en particular y por supuesto en el campo de las adicciones, se realiza en población anglosajona. La extrapolación de los resultados de dichas investigaciones a la población de Iberoamérica, España o hispanos de EEUU, no es posible, principalmente por las diferencias culturales entre ambas poblaciones. Así pues, si pretendemos mantener un modelo etiopatogénico multifactorial, en concreto el modelo biopsicosocial, sobre el cual sentar las bases de las estrategias preventivas y terapéuticas, debemos observar además de los aspectos más neurocientíficos, los aspectos culturales y sociales, que sólo pueden tenerse en cuenta si los estudios se realizan en la población diana Iberoamérica.

Las características que presenta un programa de tratamiento van depender en buena parte del momento histórico en el que éste se desarrolló y las instituciones a partir de las cuales se implementó. La definición misma de "tratamiento" es muy variable, pudiendo incluir términos como "resocialización", "reintegración", "reeducación", "reinserción" o "reincorporación social".

La coexistencia de los trastornos por consumo de drogas con otros trastornos de salud, en especial con otros trastornos psiquiátricos, configura buena parte de la demanda de atención que debe ser cubierta por los establecimientos de tratamiento. Esta condición conocida como "**diagnostico dual**", "**trastornos concurrentes**" o "**comorbilidad**" configura un panorama de mayor complejidad para el tratamiento y que a su vez, exige el diseño e implementación de estrategias terapéuticas que usualmente rebasan la capacidad de respuesta de los servicios tradicionales para la atención de pacientes dependientes, haciendo necesario la adecuación de dichos servicios para mejorar su capacidad de respuesta, el desarrollo de nuevas opciones y la vinculación entre servicios de diferente perfil..

Otro aspecto relacionado con los problemas derivados del consumo de drogas, lo constituye la creciente afectación de grupos poblacionales que anteriormente se consideraban atípicos para estos trastornos, como es el caso de la población femenina, la cual ha venido progresivamente teniendo una mayor participación entre los grupos afectados por el uso de sustancias, tanto de tipo legal, como el alcohol y el tabaco, pero también en lo que respecta a sustancias ilícitas.

A medida que se ha incrementado el conocimiento acerca de la naturaleza de los trastornos adictivos, de sus mecanismos fisiopatológicos y determinantes psicosociales, se han desarrollado diversas estrategias para el tratamiento, muchas de ellas con base en la evidencia científica disponible. Se ha venido trabajando intensamente en la construcción del consenso acerca de los principios generales que deben regir las intervenciones terapéuticas en el manejo de los trastornos por consumo de drogas. Uno de los puntos de coincidencia apunta hacia la consideración del programa de tratamiento más adecuado, como aquel que permite la atención oportuna de las necesidades del mayor número de personas afectadas por el consumo de drogas, con el mínimo grado de restricción, la mayor libertad, seguridad y efectividad posibles.

### **Evidencia sobre tratamiento de la dependencia de drogas.**

El movimiento de la MBE (Medicina Basada en la Evidencia) y más recientemente la IRS (Investigación de Resultados en Salud), han dotado a las Ciencias de la Salud de un estatus científico no conocido hasta hace muy pocos años. En efecto, se trata de determinar qué intervenciones (diagnósticas o terapéuticas) son más eficaces, teniendo en cuenta las



características de la población y las condiciones de aplicación de tales intervenciones; se trata pues de interrelacionar los famosos y clásicos conceptos de eficacia, efectividad y eficiencia.

El campo de las drogodependencias (o de los trastornos por uso de sustancias) no ha permanecido ajeno a este nuevo enfoque científico. Actualmente existe bastante investigación, tanto en prevención como en tratamiento, que nos permite “saber” acerca del trastorno, de cómo prevenirlo y de cómo tratarlo.

Así hoy conocemos bastantes factores de riesgo y de protección de estos trastornos y sabemos que los primeros influyen más que los segundos en la modulación de las conductas de consumo; que los factores de riesgo para el inicio del consumo difieren en función del sexo y de los grupos étnicos y culturales o que la baja percepción de riesgo (individual y social) incrementa la probabilidad del consumo.

Teniendo en cuenta estos resultados de la investigación científica se han creado programas de prevención basados en la evidencia, tanto en el ámbito americano como en el europeo, sin embargo no existen en el ámbito Iberoamericano.

En el área de la terapéutica se puede afirmar que existen sólidas bases científicas que demuestran la eficacia de los tratamientos en la etapa de desintoxicación y estabilización, así como en la de rehabilitación y prevención de recaídas. De hecho se considera que el tratamiento de la drogodependencia es tan exitoso como el tratamiento de otras enfermedades crónicas, como la hipertensión, la diabetes y el asma. Igualmente existen pruebas convincentes de que los programas de tratamiento pueden alcanzar sus objetivos y redundar considerablemente en beneficio de los pacientes, sus familias, la comunidad y la sociedad en su conjunto. Y que el impacto de las principales formas de tratamiento estructurado son notablemente similares en todas las naciones y culturas.

Concretamente, hoy conocemos que el tratamiento de la drogodependencia:

- Reduce el uso de drogas entre un 40 y un 60 por ciento y disminuye significativamente la actividad criminal durante y después del período de tratamiento.
- Mejora las expectativas de empleo, con un aumento de hasta un 40 por ciento después del tratamiento.
- La efectividad depende del tiempo adecuado de tratamiento: menos de 90 días tiene un efecto limitado o nulo, mientras que en algunos de los tratamientos requieren un mínimo de doce meses.
- La evidencia también ha destacado que para obtener resultados exitosos se puede requerir más de un proceso de tratamiento. Muchos individuos adictos reciben múltiples procesos de tratamiento, a menudo con un impacto acumulativo.

Los pacientes, las familias y los que contratan servicios sanitarios han de disponer de información fiable, segura y clara sobre lo que representa el tratamiento, igual que ocurre en otros aspectos fundamentales de sus vidas. ¿Qué se ha hecho?, ¿A quién?, ¿Cuándo?, ¿Con qué resultados?, ¿Por quién?. Estas preguntas son la base de la evaluación de la calidad y sirven para encuadrar el objeto de este apartado del consenso y, en realidad, permiten remarcar de entrada un concepto importante para los clínicos que trabajan con pacientes drogodependientes: la medida de resultados del tratamiento se beneficia por el uso de instrumentos estandarizados de fácil utilización en la práctica, lo que incluye las condiciones en las que se presta la asistencia, entre otros factores.

En definitiva, según Alisa Busch (2004): “Las medidas de resultado con demostrada validez y fiabilidad ayudan a estandarizar la medida de la calidad y brindan un lenguaje común con el que comparar los resultados entre los diferentes programas y sistemas asistenciales. Estas medidas incluyen instrumentos diagnósticos y cuestionarios para evaluar los síntomas y la funcionalidad, así como para medir el cambio después de una intervención.”

“Las medidas de resultados deben demostrar algo más que validez y fiabilidad, también deben ser prácticas. La administración o recogida de las medidas de resultados pueden resultar costosas en términos de dinero y tiempo dedicados a los pacientes, los familiares, los clínicos y los sistemas de servicios. Una medida de resultados con una excelente validez y fiabilidad es inútil si resulta demasiado pesado utilizarla en la práctica. La evaluación de resultados comporta alcanzar un

equilibrio entre el hecho de aumentar al máximo la validez, la fiabilidad, la utilidad (es decir, la relevancia clínica) y la posible sobrecarga que supone la medida.”

No existe en la actualidad un instrumento eficaz, efectivo y sencillo para la evaluación de los trastornos por uso de sustancias en castellano. Los futuros estudios para la creación del mismo deberán contar con población de Iberoamérica, con dos objetivos: a) ser válido para la evaluación del trastorno adictivo, como fuente de información útil para el clínico que trata al paciente y b) ser útil para la evaluación de los servicios sanitarios que actualmente se implementan en Iberoamérica, así como para los futuros.

### **Características de la oferta de atención para la dependencia de drogas en Iberoamérica.**

En la mayoría de los países, el desarrollo e implementación de opciones de tratamiento para la dependencia de las drogas, ha sido principalmente el resultado de iniciativas de organizaciones privadas o no gubernamentales, bajo la figura de fundaciones, organizaciones religiosas o de carácter comunitario. En muy pocos casos, se trata de programas de tratamiento promovidos por entes gubernamentales o sociedades científicas que garanticen su idoneidad. El surgimiento y consolidación de estos servicios, al margen de las políticas y planes oficiales de salud de los países, excluye en la práctica, la intervención normativa de los organismos sanitarios gubernamentales, tanto en lo concerniente al diseño, como a la aplicación o evaluación de los programas de tratamiento, conformando un sistema paralelo de atención, con reglas muy heterogéneas. No obstante requerir para su funcionamiento, de aportes del sector público, bajo la figura de donaciones, subsidios o de exención de impuestos.

En los países menos avanzados, la evolución de la atención en dependencia de las drogas, se ha caracterizado por la importación y replicación de experiencias terapéuticas que empezaban a usarse en los países desarrollados. La implementación de estos modelos de intervención se ha hecho sin una evaluación previa suficiente, de su real utilidad en contextos socioculturales distintos y con sustancias diferentes a las consumidas en los países donde se había generado el programa de tratamiento. Las condiciones actuales hacen prever que las modificaciones producidas en la oferta y demanda de los servicios de tratamiento en países, como los Estados Unidos, van a tener repercusiones y se reflejarán en mayor o menor medida, en el comportamiento respectivo del resto de los países americanos.

Los modelos de atención más utilizados y promocionados fueron desarrollados principalmente durante las décadas de los años 60 y 70. La vigencia de estos modelos ha sido fuertemente amenazada por las rápidas e intensas transformaciones sociales que ejercen presión sobre el sistema de tratamiento, generando crisis que requieren de necesarias revisiones con miras a su adecuación a las condiciones actuales de reforma sanitaria que vienen desarrollando la mayoría de los países.

La variabilidad de la oferta de tratamiento para la dependencia de las drogas, responde también a diversidad de orígenes de los distintos programas y es posible encontrarla al comparar la atención entre distintos países, pero también en el interior de un sólo país. En algunos casos, el tratamiento para la dependencia de las drogas, puede haberse desarrollado a partir del sistema general de atención en salud pública o específicamente en el sistema de salud mental; pero también puede partir de movimientos de tipo comunitario, como los movimientos “pro-abstinencia” o como parte del servicio de bienestar social.

Los servicios de tratamiento para el abuso y dependencia de sustancias psicoactivas, en la mayoría de los casos, los cuales suelen prestarse sin considerar de manera consistente el conocimiento previo, suficiente y actualizado acerca de las necesidades específicas de la población a quienes van dirigidos, lo cual se expresa en una oferta limitada de opciones terapéuticas que suelen dejar por fuera a grupos poblacionales afectados, cuya importancia ha venido creciendo paulatinamente y que plantea necesidades especiales de atención, como es el caso de la población con enfermedades concurrentes o trastornos duales, las mujeres, los adolescentes y la población penitenciaria, quienes quedan excluidos de la oferta de servicios o en el mejor de los casos, reciben una atención que no se adapta a sus necesidades particulares, reduciendo sus posibilidades de recuperación .

El abordaje y tratamiento de los trastornos por consumo de drogas, implica la demanda de servicios de atención de diferentes niveles de complejidad por parte de la población afectada. Para atender esta demanda, diversas organizaciones sociales, de carácter público o privado, han diseñado y puesto en práctica una amplia variedad de opciones terapéuticas que van desde la mínima complejidad de una consejería de orientación, ejecutada por personal con formación no profesional, hasta la intervención de profesionales con especializaciones en procedimientos de alto nivel tecnológico.

Dada la particular vulnerabilidad biológica a algunas sustancias, así como el papel clave que juega la mujer en nuestro hemisferio, como centro de la dinámica familiar y en muchas ocasiones, cabeza de familia, el impacto de su consumo de sustancias trasciende el ámbito personal, afectando su descendencia y trastocando de manera grave la funcionalidad familiar. A esta circunstancia se suma el hecho de que los programas de atención en su mayoría están diseñados pensando en un estereotipo de consumidor masculino, soltero y desempleado, suelen dejar por fuera a la población femenina afectada o someterla a la carga adicional que implica adaptarse a un modelo de tratamiento que no cubre sus necesidades de una manera eficaz y además al hecho de ser estigmatizada como consecuencia de valores culturales prevalecientes que no admiten de buena manera el problema de la dependencia de drogas en las mujeres

Hay que hacer una mención especial a la situación que viene presentando la población hispanoparlante en EEUU. La incidencia de trastornos psiquiátricos y adictivos dentro de la población latina ha aumentado de manera considerable, y el acceso a servicios de salud mental y tratamiento para adicciones no ha demostrado un crecimiento proporcional. Los pocos datos disponibles que describen las condiciones de salud mental indican que la incidencia y prevalencia de los trastornos psiquiátricos y adictivos entre los latinos es similar o mayor que la de los caucásicos y afroamericanos. Pero la disponibilidad de servicios de salud mental o de adicción para latinos es considerablemente menor que la disponibilidad de servicios para angloparlantes. Cerca del 45% de la población juvenil latina en los EEUU vive al nivel de la pobreza o por debajo de este. Esta variable por sí sola vaticina una incidencia mayor de trastornos psiquiátricos y adictivos dentro de este segmento. Durante el periodo 2003-2004 solamente un 3% de los menores latinos que necesitaban tratamiento para trastornos adictivos lo lograron obtener. La falta de tratamiento adecuado se combina con variables de alto riesgo para producir un cuadro de salud pública extremadamente negativo para la juventud latina en Norteamérica.

La magnitud alcanzada por el problema del tráfico y consumo de drogas ilícitas, así como de los problemas relacionados con uso de las drogas controladas, como el alcohol, el tabaco o los psicofármacos, ha obligado a los gobiernos de nuestros países a desarrollar instrumentos jurídicos e instancias gubernamentales para el Control y Prevención del Abuso y Dependencia de las Drogas. En las distintas leyes y reglamentos en materia de drogas, se abordan cuestiones relativas a la regulación o penalización del consumo, el tratamiento y la prevención.

En lo que respecta al tratamiento de la dependencia de las drogas, la tendencia parece orientar hacia una posición en la cual, es cada vez mayor la responsabilidad de los gobiernos en el sentido de proveer los recursos necesarios, así como establecer las normas y regulaciones de los programas de tratamiento. Como consecuencia, se ha generado una mayor presencia de los entes gubernamentales en las actividades de tratamiento y la progresiva aparición de instrumentos normativos, así como de leyes y resoluciones orientadas a regular la apertura, el funcionamiento, la administración y la calidad de los servicios destinados a atender las consecuencias derivadas del uso nocivo y la dependencia de las drogas.

En materia normativa, existe en el sector gubernamental suficiente experiencia acumulada. Se han desarrollado normas de calidad de los servicios, en relación con la autorización para la operación de centros hospitalarios y otros servicios y una metodología de evaluación de la actividad en estos establecimientos en términos de impacto o procesos. Dichas normas estudian la accesibilidad o disponibilidad de los servicios, así como la extensión e intensidad de utilización de los mismos, la calidad de la atención medida en términos de posibilidad de atender las necesidades de los usuarios, recursos disponibles, destreza y oportunidad en las intervenciones, productividad, efectividad y cobertura.

De acuerdo a los informes del Mecanismo de Evaluación Multilateral (MEM), desarrollado desde la CICAD- OEA, para los países del hemisferio americano:

- *No ha sido posible planificar la dotación de servicios de tratamiento, ya que en muchos casos no cuentan con estudios que permitan estimar el número de drogodependientes que necesitan y podrían beneficiarse con los mismos.*
- *Los programas de tratamiento y rehabilitación de drogas actualmente existentes en el hemisferio, tanto de naturaleza pública como de privada, no son evaluados para determinar su eficacia.*
- *Se ha constatado la existencia de normas mínimas de atención a fármaco dependientes en la mayoría de los países, aun cuando estas, en varios casos, no son obligatorias en los centros de tratamiento. Tienen normas 19 países (55,9%); de estos, 12 son obligatorias (63,2%) y 7 son voluntarias (36,8%) (MEM)*

**Recomendaciones del Grupo de Trabajo para el Consenso sobre Trastornos Adictivos y Patología Dual en Iberoamérica,**

En consonancia con los elementos anteriormente mencionados, el Grupo de Trabajo para el Consenso sobre Trastornos Adictivos y Patología Dual en Iberoamérica, se permite hacer las siguientes **recomendaciones**:

- Los sectores de gobierno y la sociedad civil, deben procurar los recursos necesarios y desarrollar los mecanismos de intercambiar y compartir la experiencia obtenida en el conocimiento del problema, en la prevención, el tratamiento y rehabilitación de consumidores y dependientes de las drogas, orientando hacia la oferta de servicios de calidad, accesibles a toda la población que lo necesite.
- Es prioritario promover desde las distintas instancias competentes, líneas de investigación que tomen en consideración las particularidades de la población en los distintos países y regiones de Iberoamérica, que permitan la construcción de un modelo etiopatogénico de las adicciones, que sirva de base a los programas preventivos y terapéuticos que se apliquen en este contexto.
- Adelantar acciones orientadas a desarrollar guías y protocolos de atención para los trastornos por consumo de sustancias, que sirvan de parámetros de referencia para racionalizar las intervenciones en materia de prevención y tratamiento, tales como la definición consensuada de lo que es el tratamiento, de los elementos que componen una red de facilidades y programas destinada a proporcionar atención adecuada a las necesidades de la población en esta materia.
- Fomentar que los grupos de investigación en drogodependencias de España, Iberoamérica y de hispanos en USA hagan un esfuerzo de colaboración entre ellos mismos para que en sus diseños integren muestras de los tres territorios, de donde se puedan extraer conclusiones al respecto de las semejanzas, que intuimos que serán más, y las divergencias de estos tres grandes grupos poblacionales.
- Las sociedades científicas de España, Iberoamérica y de hispanos en USA deben hacer un esfuerzo en favorecer el trasiego de investigadores, principalmente de especialistas en formación
- Promover las condiciones que permitan garantizar al programa de monitoreo de la calidad de atención para el tratamiento de la dependencia de las drogas en Iberoamérica, cuente con el debido respaldo de las normas jurídicas en cada país, tanto de la legislación específica sobre drogas, como de otros instrumentos jurídicos, tales como leyes de salud, seguridad social y reglamentos de funcionamiento de establecimientos; de allí la importancia de que, una vez elaboradas las normas en un determinado Estado miembro, se procure la adecuación de la norma jurídica que respalde dicho conjunto de normas mínimas de tratamiento consensuada a nivel nacional.
- Desarrollar estrategias de investigación y monitoreo que permitan conocer suficientemente, las características de la demanda de atención para problemas derivados del consumo de sustancias psicoactivas, la disponibilidad de recursos para su atención y la manera como éstos se organizan, así como los resultados que se obtienen de las intervenciones.
- Convocar a los expertos de los distintos países para definir claramente los lineamientos y orientaciones técnicas que enmarcan las intervenciones de tratamiento para los problemas derivados del consumo de sustancias psicoactivas. Esta debe ser una tarea conjunta que asuman los gobiernos y las instituciones que desarrollan conocimiento actualizado en la materia, particularmente las universidades, centros de investigación y sociedades científicas.
- Facilitar condiciones que permitan integrar los servicios de tratamiento para dependientes de las drogas con el sistema de atención de salud en general, la orientación a los equipos profesionales y auxiliares sobre la estructura organizativa de los componentes esenciales para la atención, las normas generales y específicas que regulan la intervención en materia de tratamiento y rehabilitación, la definición de una red de servicios, los alcances del tratamiento, la rehabilitación y la reinserción social, que garanticen la atención de los dependientes de las drogas en igualdad de condiciones, con respecto a los afectados por cualquier otra enfermedad.
- Desarrollar de un marco normativo y regulatorio, que permita a los países iberoamericanos acometer exitosamente las tareas relativas al desarrollo de sistemas eficaces de tratamiento, que actúen bajo parámetros científicos, y sean susceptibles de compartirse entre los distintos países, aunque adaptados a las particularidades locales.
- Construcción de una base conceptual, para el desarrollo en los países de la región iberoamericana, de sistemas de prestación de servicios de tratamiento para la dependencia de drogas. Tomando como punto de partida, los avances que han venido

realizando en esta materia distintas organizaciones y expertos vinculados al área de tratamiento, incluidos los enfoques de reducción de riesgo.

- Desarrollar una propuesta de organización para la prestación de servicios de atención en el tratamiento de la dependencia de drogas, orientada hacia mejorar su calidad, con parámetros de intervención definidos, que permitan establecer estándares mínimos con base en la buena práctica clínica y en la satisfacción de los usuarios, incorporando la evaluación sistemática como un factor indispensable.
- Desarrollo de un marco de referencia o guías clínicas para la atención de la población afectada por consumo y dependencia de sustancias psicoactivas, que incluya la evaluación previa de los usuarios de los servicios, la selección de opciones de tratamiento, el ingreso, los mecanismos de derivación, referencia y egreso, la duración del tratamiento, la evaluación del proceso y de los resultados del tratamiento, de manera que permita responder a las necesidades particulares de los distintos individuos o grupos poblacionales afectados, en especial a quienes son considerados prioritarios (mujeres, prisioneros, niños en la calle, trastornos duales).
- Las sociedades científicas y grupos de expertos deben apoyar a los responsables de elaboración de políticas de tratamiento, a quienes trabajan directamente en la prestación de servicios, en el desarrollo de recursos humanos para la atención o en el financiamiento y evaluación de actividades relacionadas, permitiéndoles contar con una fuente referencial para la toma de decisiones orientadas a lograr el mejoramiento de la calidad de los servicios de tratamiento para los consumidores y dependientes de drogas.
- Desarrollar instrumentos de evaluación y clasificación diagnóstica que permitan la identificación de la demanda de atención en los servicios de tratamiento para dependientes de drogas, en base a criterios uniformes.
- Destacar el papel relevante de los profesionales de salud mental, en especial de los psiquiatras, en el campo del tratamiento de los trastornos por consumo de sustancias psicoactivas.
- Priorizar las intervenciones en salud mental de niños, niñas y adolescentes, por el carácter preventivo que tienen respecto a los problemas por consumo de sustancias psicoactivas.

**Grupo de Trabajo:**

**Luis Alfonzo B. (Venezuela) [alfonzo4457@hotmail.com](mailto:alfonzo4457@hotmail.com)**

**Carmen Alvarez . (Venezuela)**

**Gonzalo Haro (España) [gharoc@comu.es](mailto:gharoc@comu.es)**

**Gaspar Cervera (España) [gaspar@clinica-snc.com](mailto:gaspar@clinica-snc.com)**

**Bartolomé Pérez G. (España)**

**Francesc Giner (España) [francesc.giner@gmail.com](mailto:francesc.giner@gmail.com)**

**Felipe Amunategui (EEUU) [felipe.amunategui@uhhs.com](mailto:felipe.amunategui@uhhs.com)**

**César Sanchez-Bello . (Venezuela)**

**Ana Herrera . (Venezuela)**

**Elvia Velásquez (Colombia)**

# EXPOSICIÓN INTRAUTERINA A DROGAS. ¿DETERIORO DETERMINISTA DEL DESARROLLO INFANTIL?

Juan Gerardo Martínez Borrayo<sup>1</sup>; Andrés A. González-Garrido<sup>1,2</sup>; J. Alfonso Gutiérrez Padilla<sup>2</sup>; Fabiola R. Gómez-Velázquez<sup>1</sup>

1.- Instituto de Neurociencias. Universidad de Guadalajara

2.- O.P.D. Hospital Civil de Guadalajara

Correspondencia: Dr Andres A. González, e-mail: [gonzalezgarrido@gmail.com](mailto:gonzalezgarrido@gmail.com)

Recibido: 19 Abr 2006; aceptado 20 Oct 2006.

El consumo de drogas en México ha pasado, paulatinamente, de ser un fenómeno residual a la producción local y al tránsito de drogas desde otros países hacia los E.U.A., a convertirse en un problema de gran impacto para nuestra sociedad. De acuerdo con Rosovsky (1), en 1988 un 3.3% de la población había consumido, por lo menos una vez en la vida, alguna droga ilícita; mientras que en 1993 el consumo creció al 3.90% y en 1998 al 5.3%. En particular, el consumo de cocaína parece ser el que más ha crecido en los últimos 20 años (2,3).

Tanto el tabaco como el alcohol, a pesar de ser considerados dentro del espectro del consumo legal, podrían actuar favoreciendo el consumo inicial de otras drogas. Habría que considerar entonces no sólo sus implicaciones para la salud de la población afectada, sino también otros aspectos socio-económicos muy importantes. Llama la atención el relativo éxito que han tenido las campañas en México en contra del tabaco y las restricciones gubernamentales para su consumo, de hecho, del 29.4% que consumían tabaco en 1991, bajó a 25.1 para el 1993 (4), con una disminución en la prevalencia de los hogares que reportaron algún gasto en tabaco desde 22.4% a 9.9% entre 1992 y 1998, con una mayor prevalencia en hombres que en mujeres (27.3% y 14.9% respectivamente)(5,6). En cuanto al alcohol no se registran los mismos resultados, es tan extendido y temprano su consumo que el Consejo Nacional Contra las Adicciones reportó en 1993 que el 46% de la población urbana manifestaba consumir alcohol con una edad de inicio entre los 15 y los 18 años.

El índice de consumo de otras drogas como los solventes orgánicos es relativamente bajo (7). En el consumo de heroína se ha reportado una prevalencia en población general del 0.1% a nivel nacional, mientras que el de otros opiáceos fue de 4.8% (8).

Por lo general los usuarios de drogas no consumen una sola sustancia, suelen tener diversas adicciones (9). Leri (10) señala que, de acuerdo a las evidencias clínicas y experimentales, la administración simultánea de cocaína y de heroína (por ejemplo, el "speedball") no induce nuevos efectos; y que revisando evidencia anecdótica se puede pensar que el uso combinado se realiza más bien por sus efectos subjetivos.

## **Drogas y Embarazo**

La población joven en edad fértil resulta muy susceptible al consumo de drogas y una prueba de ello es el elevado índice de exposición a drogas durante el embarazo. De acuerdo con Romero y Gómez (11) los resultados de la Encuesta Nacional de Adicciones de 1988 arrojaron que de un total de 7,710 mujeres entrevistadas, 16.8% reportó haber consumido bebidas alcohólicas durante su último embarazo.

En los Estados Unidos se ha reportado que alrededor de un 17% (de una muestra de 679 mujeres bajo control prenatal) había usado al menos una vez cocaína en su embarazo (12). Sin embargo, tal como lo señala Norton (13), los datos sobre la prevalencia y las características de las embarazadas usuarias de drogas, son ambiguos e inconsistentes, ya que se estima un bajo reporte de consumo, aunado al hecho de que las mediciones biológicas producen una gran variabilidad de resultados debida al tiempo, la sensibilidad y la especificidad de las pruebas. A esto se añade que sólo ciertos segmentos poblacionales –pobres, minorías, o mujeres con alto riesgo de uso de drogas- son usualmente investigados, lo que conlleva a que los resultados no puedan generalizarse como característicos de toda la población de mujeres embarazadas. Finalmente, en muchas ocasiones las muestras se apoyan en fuentes que nada aportan acerca del tipo de droga usada.

Todas estas problemáticas han hecho que se realicen diversas investigaciones, como la de Freier (14) que sugieren profundizar en aspectos psicosociales tales como la malnutrición y los ambientes físicos y sociales del binomio madre-hijo. Martin, Beumont y Kupper (15), por ejemplo, encontraron que durante el embarazo, se incrementa la asociación entre violencia hacia la mujer por parte de la pareja y el uso de sustancias; mientras que Sales y Murphy (16) señalan que las drogas son

usadas tanto como una forma de recreación como una estrategia de sobrevivencia o una manera de enfrentar la violencia. Algunas investigaciones se dirigen a precisar los problemas relacionados con la identificación del uso de drogas en el embarazo, por ejemplo la investigación de Behnke y Eyer (17), mientras que otras se interesan en el papel que algunos profesionistas deberían tener en la prevención, identificación y manejo de abuso de sustancias en menores de edad (18) o en las dificultades que se tienen durante el tratamiento de las mujeres embarazadas (19).

Sin embargo, el gran problema consiste en determinar si el uso de drogas durante el embarazo tiene consecuencias directas sobre el desarrollo del niño en los ámbitos morfológico, fisiológico, conductual, emocional, cognitivo o de adaptación social. A pesar del incremento sustancial en la investigación sobre estos temas en los últimos años no se han logrado conclusiones irrefutables en este sentido.

## **ALTERACIONES ASOCIADAS A LA EXPOSICIÓN A DROGAS DURANTE EL EMBARAZO**

### **-Morfológicas y Fisiológicas**

La mayor parte de los estudios morfológicos utilizan tres variables principales: peso, altura y tamaño de la circunferencia de la cabeza del niño al nacer. Siguiendo esta línea, Little (20) encontró que el alcoholismo materno durante el embarazo resultó en severas deficiencias en el crecimiento del feto, inclusive en aquellas mujeres en las que el consumo de alcohol fue moderado. Posteriormente Day y colaboradores (21) hicieron un estudio prospectivo de alcohol entrevistando a las mujeres en cada trimestre de su embarazo, y demostraron la existencia de una correlación entre su consumo y la aparición de anormalidades morfológicas y del crecimiento, sobre todo si se consumía alcohol en los dos primeros trimestres. Más tarde, parte de ese equipo de trabajo encontró una relación significativa entre el uso de alcohol durante el embarazo y cambios en el crecimiento y morfología de los recién nacidos hasta los 8 meses (22). El consumo de alcohol durante el embarazo en el segundo y tercer trimestre, así como su consumo continuo a través de todo el embarazo se relacionó significativamente con un bajo peso, corta estatura y reducida circunferencia craneal al nacimiento en los infantes expuestos (22). Sin embargo, otros autores señalan que la exposición intrauterina a drogas solo afecta el crecimiento de la circunferencia cefálica (23), como ocurre cuando se produce un consumo *alto* de cocaína durante el embarazo (24).

Visscher y colaboradores (25) estudiaron el impacto del uso materno de tabaco y hallando también un bajo peso al nacer. En la misma línea de hallazgos se encuentra la investigación de Shankaran y colaboradores (26) quienes concluyeron que los patrones de uso de tabaco durante el embarazo afectan el peso, el largo y la circunferencia cefálica, mientras que el uso de cocaína afectaba el peso y el tamaño de la cabeza.

Otras investigaciones centradas en el análisis facial como la de Astley y cols. (27), identificaron patrones persistentes de rasgos faciales típicos en los niños expuestos a marihuana, alcohol y cocaína durante su desarrollo intra-útero. Ante la falta de consistencia en los resultados experimentales sobre la presencia o no de alteraciones faciales en los sujetos expuestos prenatalmente a drogas, Astley y Clarren (28) desarrollaron un nuevo método de evaluación (4-Digit Diagnostic Code) que probaron en niños cuya madre había consumido alcohol durante su embarazo, describiendo una tétrada diagnóstica en el Síndrome del Feto Alcohólico que podía resumirse como la coexistencia de: deficiencias en el crecimiento fetal, cambios en el fenotipo facial, lesión o disfunción del Sistema Nervioso Central y exposición intra-uterina al alcohol. En un artículo posterior, Astley y Clarren (29) evaluaron de nuevo la exposición al alcohol y sus consecuencias sobre el fenotipo facial con mediciones estructurales, neurológicas y funcionales de daño cerebral, encontrando indicios de que su método ayuda también a detectar (indirectamente) la presencia de alteraciones cerebrales.

Otros estudios han demostrado la presencia de problemas en el tono muscular (hipotonía en el recién nacido) secundaria a la ingesta de diazepam durante la gestación (30); mismo resultado que el reportado por Dempsey y cols. (31), pero en sujetos expuestos prenatalmente a tabaco.

Los efectos teratológicos de la exposición intrauterina a drogas van más allá de lo detectable a simple vista y parecen abarcar la aparición de anormalidades cardiovasculares, musculoesqueléticas y fisiológicas en general. Según McElhatton y colaboradores (32), la exposición intrauterina a *éxtasis* aumenta significativamente el riesgo de padecer defectos congénitos, cardiovasculares y musculoesqueléticos. Sarkola y cols. (33), reportaron efectos adversos en fetos expuestos al alcohol materno debido a deficiencias en la transferencia de carbohidratos.

Por su parte Sowell y cols. (34) encontraron, en sujetos adolescentes expuestos intra-útero a alcohol, la presencia de anormalidades en la forma de las regiones cerebrales, sobre todo las

áreas frontal y parietal inferior. Posteriormente Kvigne, y cols. (35), no solo identificaron que el alcohol causa dismorfia, problemas de crecimiento, disfunción del sistema nervioso central, problemas musculares, sino que altera la salud general del niño y obliga a continuas visitas al hospital. Confirmando lo anterior, se han encontrado indicios de que si la madre fuma aumenta la posibilidad del feto de padecer meningococos (36), de desarrollar cáncer, sobre todo si las dosis a las que se expone el feto son altas(37) o la presencia de problemas cardio-respiratorios ante la exposición intra-uterina a altas dosis de cocaína (38).

Sin embargo, no todas las investigaciones concluyen que existen problemas en los sujetos, ya que Mills y Graubard (39) aseguran que la ingesta moderada de alcohol no llega a ser una causa significativa de malformaciones, Sampson y cols. (40), al estudiar los efectos sobre el peso, altura y circunferencia cefálica en sujetos expuestos a alcohol, desde el nacimiento hasta los 14 años de edad, encontraron que ninguno de los indicadores elegidos tuvieron menoscabo alguno. En el mismo sentido, otros autores han evaluado la circunferencia cefálica en infantes bajo exposición prenatal a cocaína sin encontrar cambios significativos (41).

La búsqueda de alteraciones morfológicas y fisiológicas relacionadas con la exposición indirecta a drogas durante etapas tempranas del desarrollo se ha extendido al uso de modelos animales. Por ejemplo, la exposición sostenida de ratas a psicoestimulantes determinó alteraciones en la corteza prefrontal medial y orbital de estos animales (42), mientras que la exposición a cocaína puede alterar el desarrollo cerebral, específicamente sobre la corteza cingulada anterior en conejos(43), puede afectar la proliferación neuronal en monos (44) o provocar disminución de la migración de neuronas GABA a la corteza cerebral en ratas (45).

La exposición intra-útero a alcohol podría determinar la aparición de cambios en la función contráctil del corazón y problemas cardio-respiratorios en ratas (46), mientras que similar exposición en cerdos determina intoxicación por alteración en la síntesis de óxido nítrico (47). Respecto a la exposición al humo de tabaco, las ratas expuestas intra-útero suelen nacer con más bajo peso que las no expuestas, siempre y cuando la exposición haya sido alta (48).

### **-Conductuales**

No existe consenso en la literatura sobre la existencia de dificultades conductuales en el desarrollo asociadas de manera directa a la exposición prenatal a drogas. En la corriente de *hallazgos positivos* podrían mencionarse los estudios de Shuler y Nair, por ejemplo, que relacionan una alta frecuencia de consumo de cocaína en el embarazo con la aparición de trastornos del neurodesarrollo temprano en las primeras semanas de la vida (49). Asimismo, se ha reportado que una relación significativa entre el consumo de tabaco materno durante el embarazo y la adquisición posterior del hábito de consumo en sus hijos (50).

Linares y cols. realizaron un seguimiento longitudinal de niños expuestos intra-útero a cocaína, midiendo variables tales como peso, tamaño y circunferencia cefálica al nacer, uso de otras drogas (alcohol, cigarro, marihuana, etc.) y la calidad funcional del hogar de pertenencia. Los resultados de este estudio demostraron la presencia de una relación significativa entre la exposición prenatal a cocaína y la aparición de un trastorno por déficit de atención con oposicionismo en el niño, sobre todo si crece en una familia disfuncional (51).

Dentro de la corriente *negativa* por el contrario, Ostrea, Ostrea y Simpson, por ejemplo, examinaron la mortalidad perinatal durante los dos primeros años de vida en infantes que habían sido expuestos a cocaína, opio y cannabis durante su gestación, concluyendo una carencia de asociación entre estas variables (52). Accornero y cols., estudiaron preescolares de 5 años de edad expuestos intra-útero a cocaína con el "Child Behavior Checklist" (CBCL) sin demostrar relación alguna entre la exposición prenatal a la droga y la incidencia de problemas de conducta en estos niños. En cambio, reportan que aquellos que obtenían menores puntajes en la prueba CBCL tenían madres con un patrón *poco saludable* (medido en términos del índice de severidad de la adicción) (53).

Por su parte Myers y cols. (54), tampoco encontraron diferencias entre niños expuestos a drogas y no expuestos respecto a las puntuaciones obtenidas en la escala de valoración conductual neonatal (NBAS), mientras que Messinger y cols. (55), evaluando los efectos de la cocaína y el opio prenatal sobre el neurodesarrollo, reportan que los efectos de estas drogas podrían ser sutiles y que por lo tanto, solo se podrían determinar consistentemente con estudios de seguimiento a largo plazo.

### **-Emocional**

Las posibles alteraciones que se suscitan en el área afectiva y emocional de los sujetos expuestos a drogas intrauterinamente también han sido objeto de estudio reciente. Aquí cabría resaltar la investigación de O'Connor y Paley (56), quienes hallaron una relación significativa entre la



depresión infantil y el consumo materno de alcohol durante el embarazo, descartando la contribución de otras importantes variables como la existencia de depresión en la madre.

Otro estudio interesante es el de Berdersky, Bennett y Lewis (57) quienes demostraron que la exposición intrauterina a cocaína parece relacionarse con el desarrollo de agresividad en niños de 5 años de edad, en comparación con lo que ocurre con drogas como alcohol, tabaco o marihuana, aunque esta relación se magnifica si los niños han crecido en una familia disfuncional.

### **-Cognitivas**

Uno de los aspectos más importantes en la búsqueda para establecer la relación entre exposición temprana y deterioro del desarrollo es el estudio del impacto sobre las funciones cognitivas. A pesar de la gran profusión de investigaciones en esta línea, no todos los resultados son coincidentes y por consiguiente las conclusiones distan de ser definitivas.

O'Connor, Brill y Sigman (58) por ejemplo, estudiaron los efectos del alcohol en primíparas evaluando la cognición infantil temprana de sus productos con la prueba Bayley. Los resultados indicaron la existencia de una correlación entre la cantidad de alcohol consumido por la madre en el embarazo y el grado de retardo en el desarrollo en el niño.

Mientras tanto, Richardson, Conroy y Day (59) compararon hijos de mujeres que habían reportado consumo ligero o moderado de cocaína durante su embarazo con un grupo control. Las evaluaciones físicas, cognitivas, académicas y conductuales de los grupos cuando estaban recién nacidos y a los 8, 18, 36 y 72 meses posteriores al parto, reportaron que los niños expuestos a la cocaína tenían deficiencias en el sostenimiento de la atención. Con el fin de reexaminar los efectos de la exposición a cocaína y su relación con problemas neuroconductuales en el periodo inmediatamente posterior al parto, Shuler y Fair (60) aplicaron una escala de evaluación postnatal (BNBAS) encontrando que los sujetos expuestos a altas dosis de cocaína tuvieron un pobre desempeño en esta prueba. Adicionalmente, Bandstra y cols. (61) estudiaron el desarrollo del lenguaje en niños expuestos versus controles, desde el nacimiento hasta la edad de 7 años, mostrando que un mayor uso prenatal de cocaína se asocia a deficiencias más graves en el lenguaje, independientemente de otras variables como influencias congénitas y/o postnatales como la estimulación verbal en el ambiente familiar. En este sentido, Frank y cols. (62) postularon que la exposición intrauterina a cocaína no se relacionaba directamente con puntuaciones bajas en pruebas cognitivas estandarizadas a la edad de 4 años. Sin embargo, se ha reportado una relación significativa entre dicha exposición prenatal y la aparición de defectos en el lenguaje en niños de 6, 7 y 9 años (63), así como con la aparición de respuestas auditivas de tallo cerebral sugerentes de daño sensorial auditivo en infantes expuestos a cocaína intra-útero (64).

En cuanto al efecto de la exposición prenatal a alcohol, los niños afectados exhibieron dificultades posteriores en el desarrollo del lenguaje (65), así como un deterioro de la atención sostenida en las modalidades visual y auditiva, con mayor afectación de la primera (66).

Estudiando un probable impacto amplio sobre el funcionamiento cognitivo (utilizando el WISC-III), la recuperación de la información, la memoria y aspectos varios de las funciones ejecutivas, Fried, Watkinson y Gray (67) evaluaron sujetos de 13 a 16 años que habían estado expuestos prenatalmente a tabaco y marihuana. Ellos obtuvieron resultados diferenciales de acuerdo al tipo de droga usada, reportando una fuerte relación entre el tabaco y puntuaciones bajas en las pruebas de inteligencia general así como aspectos del funcionamiento auditivo, mientras que la marihuana fue negativamente asociada con pruebas que requieren memoria visual, análisis e integración. Un probable apoyo a estos resultados podría provenir de estudios en modelos animales, mediante los cuales se ha postulado que el componente activo de la marihuana ejerce influencia sobre los receptores canabinoides de las ratas ocasionando disrupción de la conducta motora y deterioro de la memoria a corto plazo (68). Adicionalmente, se ha reportado que conejos expuestos intra-útero mostraron deficiencias permanentes en el enfoque de la atención, que se correlacionaban con deterioro en el procesamiento de estímulos por parte de la corteza cingulada anterior (69).

Por último, es interesante el reporte de caso de dos gemelos expuestos a alcohol durante su gestación, donde uno de ellos estaba afectado en su fenotipo además de padecer atrofia cerebral, mientras que ambos tenían menor masa cerebral que la esperada para su edad gestacional. El resultado de las pruebas neuropsicológicas aplicadas mostró que el primero de ellos presentaba más problemas cognitivos que el segundo (70).

Como en el caso de otros aspectos, no todas las investigaciones coinciden con la noción de un deterioro cognitivo por exposición temprana a drogas intra-útero. Frank y colaboradores (71), por ejemplo, señalan que la exposición a cocaína (incluso en el caso de una elevado índice de consumo) no es un factor decisivo para que los niños expuestos a ella obtengan puntuaciones bajas en algunas pruebas psicométricas, favoreciendo la opinión de que la alteración podría estar

más vinculada a otras variables como la presencia de una disfunción familiar. Otros autores como Morrow y colaboradores (72) coinciden con este punto de vista, porque al evaluar el lenguaje receptivo de niños preescolares expuestos, no encontraron una afectación significativa, aunque sí hay una pequeña correlación entre el nivel de exposición y un descenso en las puntuaciones de los exámenes aplicados.

Por otra parte, también se han obtenido resultados negativos en estudios con modelos animales, donde las variables suelen ser mejor controladas. Por ello es significativo que Sluyter y colaboradores (73) hayan fallado en el intento de provocar modificaciones en las fibras mossy intra e infrapiramidales del hipocampo y en consecuencia problemas en el aprendizaje exponiendo ratas prenatalmente al alcohol.

#### **-Vida diaria**

Algunas investigaciones hacen principal énfasis en cómo se desenvuelven los sujetos potencialmente afectados en lugares como la escuela, en la interacción con sus amigos o en el hogar. Cohen y Erwin (74) encontraron que un grupo de escolares de primaria expuestos a varias drogas en la etapa intrauterina de su desarrollo diferían de los niños no expuestos en que tendían a ser más agresivos, aunque no reportaron un patrón bien establecido de conducta y tampoco pudieron establecer que estas diferencias se debieran a las drogas *per se*.

En un estudio longitudinal que abarcó desde el nacimiento hasta los 6 años de edad, se pidió a los maestros que respondieran un cuestionario ("*Teacher's report form*") y se mostró que la mayor parte de los niños expuestos intra-útero a la cocaína, tenían problemas de atención y propensión a desarrollar conductas delincuenciales (75).

Se ha reportado también que un mayor consumo de tabaco por la madre durante su embarazo correlaciona con una más frecuente experimentación con el tabaco por parte de los adolescentes afectados, pero también que la exposición prenatal al tabaco se asocia significativamente a la mayor aparición de sentimientos de ansiedad y depresión, además de conductas agresivas y delincuenciales en los adolescentes expuestos (76).

En general los hijos de quienes abusaron de drogas durante su embarazo enfrentan un gran nivel de riesgo por un probable incremento en su vulnerabilidad física, académica y socio-emocional (77). Sin embargo, no todos los trabajos reportan deficiencias en las actividades del desempeño diario de los niños expuestos. Pulsifer y cols. (78), por ejemplo, evaluaron el proceso de adquisición de la lectura en niños expuestos a diferentes drogas sin reportar problemas significativamente distintos a los de los niños controles, mientras que Behnke y cols. (79), estudiando niños expuestos a cocaína desde su nacimiento hasta los tres años de edad no encontraron menoscabo alguno en su desarrollo escolar, a pesar de que en promedio tenían un menor índice de perímetro cefálico.

#### **Estudios Integrativos**

Algunas investigaciones han tratado de abordar el problema de la exposición intrauterina a drogas desde un punto de vista más integral, tratando de considerar el peso específico de múltiples variables potencialmente interrelacionadas. Siguiendo este objetivo, Das, Poole y Bada (80) determinaron que la cocaína afecta al Sistema Nervioso Central, aún en el caso de controlar variables como el status socio-económico de la familia en la que viven los niños, el uso paralelo de otras drogas (como alcohol, tabaco y marihuana), etc., y concluyen que la interacción compleja de estos aspectos constituyen un síndrome. En el mismo sentido, sin embargo, otros autores que han seguido niños con exposición prenatal a cocaína y opiáceos desde uno hasta tres años de edad y evaluado aspectos mentales, motores y conductuales de los mismos, reportan una ausencia de asociaciones significativas entre deficiencias en estas áreas y el consumo, a pesar de controlar adecuadamente variables como el peso al nacer y los riesgos ambientales (81).

#### **Consideraciones Finales**

La búsqueda de marcadores de deterioro del desarrollo de niños expuestos intra-útero a drogas enfrenta una serie de retos desde el punto de vista metodológico que no deben soslayarse. Múltiples variables de difícil control podrían desempeñar un relevante papel en la manera en la que los resultados de las investigaciones con estos grupos deben interpretarse y generalizarse. Tal es el caso de cambios morfológicos como el bajo peso y la reducción en el perímetro cefálico, así como algunos desórdenes fisiológicos en los recién nacidos expuestos que podrían estar asociados a trastornos dietéticos maternos que suelen coexistir con el consumo paralelo de drogas.

En cuanto al resto de cambios conductuales, cognitivos, de la vida diaria, etc., durante la infancia y la adolescencia, resulta difícil descartar el peso específico de potenciales factores etiológicos como

el tipo de hogar en el que crece el niño, la estimulación sensorial o guía afectivo-conductual que recibe, cuidados dietéticos durante su crecimiento, etc. Si a esto añadimos un pobre control sobre la cantidad, intensidad, frecuencia, tiempo de exposición, tipo de drogas empleadas y su ubicación en periodos determinados del embarazo, podemos hacernos una idea más exacta de la dimensión del problema que se enfrenta para el estudio de la relación entre exposición temprana e impacto sobre el desarrollo.

Teniendo en cuenta lo anterior, debe promoverse la realización de estudios longitudinales con grupos controles cuidadosamente escogidos, como lo proponen Phelps y Cox (82), empleando métodos estadísticos multivariados y haciendo un esfuerzo especial por realizar una interpretación clínica contextualizada de los resultados.

Por último, debe considerarse la probabilidad de que más que manifestaciones aisladas, el espectro de hallazgos obtenidos refleje la interacción de una mayor vulnerabilidad individual y otros factores concomitantes en los grupos de riesgo evaluados. En este caso, la aplicación de modelos multifactoriales complejos para estudiar las condiciones biológico-conductuales de los sujetos afectados y el ambiente en que se desarrollan, como propone Dixon (83), podría mejorar la interpretación de los resultados de las investigaciones sobre la exposición temprana a drogas. Asimismo, sugerimos realizar evaluaciones tempranas del estado estructural y funcional del Sistema Nervioso Central en niños expuestos, con técnicas que permitan una mayor resolución temporal y espacial de estudio. Estas metodologías podrían develar cambios mucho más sutiles, cuyo impacto sobre el desarrollo podría no ser evidentes con otras formas de evaluación.

## Bibliografía

1. Rosovsky H. El consumo de drogas en México: diagnóstico, tendencias y acciones. En Biblioteca Virtual en Salud. 2002. [http://bvs.insp.mx/harticulo.php?id\\_art=846&id\\_programa=5&id\\_seccion=1](http://bvs.insp.mx/harticulo.php?id_art=846&id_programa=5&id_seccion=1)
2. Borges G, Castro V. Análisis situacional de la demanda de drogas ilícitas en México. En Biblioteca Virtual en Salud. 2002. [http://bvs.insp.mx/harticulo.php?id\\_art=865&id\\_programa=5&id\\_seccion=1](http://bvs.insp.mx/harticulo.php?id_art=865&id_programa=5&id_seccion=1)
3. Unikel C, Galván J, Soriano A, Villatoro J, Ortiz A, Rodríguez E. Evolución del consumo de cocaína en México y su presencia entre las clases menos favorecidas. *Salud Mental* 1998; 21(2): 29-36.
4. Kuri-Morales P, Revuelta-Herrera A, Tapia-Conyer R. Prevalencia del consumo de tabaco en México. *Gaceta Médica de México* 1995; 131 (5-6): 605-607.
5. Sesma-Vázquez S, Campuzano-Rincón JC, Carreón-Rodríguez VG, Knaul F, López-Antuñano FJ, Hernández-Avila M. Demanda de tabaco en México: 1992-1998. *Salud Pública de México* 2002; 44(4-1): S82-S92.
6. Arillo-Santillán E, Fernández E, Hernández-Avila M, Tapia-Urbe M, Cruz-Valdés A, Lazcano-Ponce EC. Prevalencia de tabaquismo y bajo desempeño escolar, en estudiantes de 11 a 24 años de edad del estado de Morelos, México. *Salud Pública de México* 2002; 44(4-1): S54-S66.
7. Martín del Campo S. Determinación comparativa de efectos de disolventes industriales sobre aspectos pertinentes de salud ambiental y adicciones. En Biblioteca Virtual en Salud. Colección "Sustitución y/o reducción de psicotrópicos y fotorreactivos en disolventes industriales". Fideicomiso para la investigación sobre inhalables 1994. [http://bvs.insp.mx/harticulo.php?id\\_art=864&id\\_programa=5&id\\_seccion=1](http://bvs.insp.mx/harticulo.php?id_art=864&id_programa=5&id_seccion=1)
8. Ortiz A, Unikel C, Rodríguez E, Flores JC, Soriano A, Galván J. El consumo de heroína y otros opiáceos en México. Datos del sistema de reporte de información en drogas. En Biblioteca Virtual en Salud. 2002. [http://bvs.insp.mx/harticulo.php?id\\_art=862&id\\_programa=5&id\\_seccion=1](http://bvs.insp.mx/harticulo.php?id_art=862&id_programa=5&id_seccion=1)
9. Consejo Nacional contra las Adicciones. Los menores de edad y las adicciones. En Biblioteca Virtual en Salud. 2002. [http://bvs.insp.mx/harticulo.php?id\\_art=854&id\\_programa=5&id\\_seccion=1](http://bvs.insp.mx/harticulo.php?id_art=854&id_programa=5&id_seccion=1)
10. Leri F, Bruneau J, Stewart J. Understanding polydrug use: review of heroin and cocaine co-use. *Addiction* 2003; 98: 7-22
11. Romero M, Gómez C. La mujer embarazada con problemas de adicciones: consideraciones de género, investigación y tratamiento. En Biblioteca Virtual en Salud. 2002. [http://bvs.insp.mx/harticulo.php?id\\_art=852&id\\_programa=5&id\\_seccion=1](http://bvs.insp.mx/harticulo.php?id_art=852&id_programa=5&id_seccion=1)
12. Frank D, Zuckerman B, Amaro H, Aboagye K, Bauchner H, Cabral H, Fried L, Hingson R, Kayne H, Levenson S, Parker S, Reece H, Vinci R. Cocaine use during pregnancy: prevalence and correlates. *Pediatrics* 1988; 82(6): 888-895.

13. Norton-Hawk M. Frequency of prenatal drug abuse: assessment, obstacles, and policy implications. *Journal of Drug Issues* 1997; 27(3): 11-18.
14. Freier, K. In utero drug exposure and maternal-infant interaction: the complexities of the dyad and their environment. *Infant Mental Health*, 1994; 15(2): 310-316.
15. Martin S, Beumont J, Kupper L. Substance use before and during pregnancy: links to intimate partner violence. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse* 2003; 29(3): 599-617.
16. Sales P, Murphy S. Surviving violence: pregnant and drug abuse. *Journal of Drug Issues* 2000; 30(4): 695-724.
17. Behnke M, Eyler FD. Issues in prenatal cocaine use research: problems in identifying users and choosing an appropriate comparison group. *Infant Mental Health Journal* 1994; 15(2): 146-157.
18. Kulig JW. Tobacco, alcohol, and other drugs: the role of the pediatrician in prevention, identification, and management of substance abuse. *Pediatrics* 2005; 115(3): 816-821.
19. Finkelstein N. Treatment issues for alcohol- and drug-dependent pregnant and parenting women. *Health & Social Work* 1994; 19(1): 215-219
20. Little R. Moderate alcohol use during pregnancy and decrease infant birth weight. *American Journal of Public Health* 1977; 67: 1154-1156.
21. Day N, Jasperse D, Richardson G, Robles N, Sambamoorthi U, Taylor P, Scher M, Stoffer D, Cornelius M. Prenatal exposure to alcohol: effects on infant growth and morphologic characteristics. *Pediatrics* 1989; 84(3): 536-541.
22. Day NL, Richardson G, Robles N, Sambamoorthi U, Taylor P, Scher M, Stoffer D, Jasperse D, Cornelius M. Effect of prenatal alcohol exposure on growth and morphology of offspring at 8 months of age. *Pediatrics* 1990; 85(5): 748-752.
23. Chasnoff I, Griffith D, Freier C, Murray J. Cocaine polydrug use in pregnancy: two years of follow-up. *Pediatrics* 1992; 89(2): 284-289.
24. Kuhn L, Kline J, Ng S, Levin B, Susser M. Cocaine use during pregnancy and intrauterine growth retardation: new insights based on maternal hair tests. *American Journal of Epidemiology* 2000; 152(2): 112-119.
25. Visscher W, Feder M, Brady T, Burns A, Bray R. The impact of smoking and other substance use by urban women on the birthweight of their infants. *Substance Use & Misuse* 2003; 38(8): 1063-1093.
26. Shankaran S, Das A, Bauer C, Bada H, Lester B, Wright L, Smeriglio V. Association between patterns of maternal substance use and infant birth weight, length, and head circumference. *Pediatrics* 2004; 114(2): e226-234.
27. Astley S, Clarren S, Little R, Sampson P, Daling J. Analysis of facial shape in children gestationally exposed to marijuana, alcohol and/or cocaine. *Pediatrics* 1992; 89(1): 67-77.
28. Astley S, Clarren S. Diagnosing the full spectrum of fetal alcohol-exposed individuals: introducing the 4-digit diagnostic code. *Alcohol and Alcoholism* 2000; 35(4): 400-410.
29. Astley S, Clarren S. Measuring the facial phenotype of individuals with prenatal alcohol exposure: correlations with brain dysfunction. *Alcohol and Alcoholism* 2001; 36(2): 147-159.
30. Gonzales de Dios J, Moya-Benavent M, Carratalá-Marco F. 'Floppy infant' en gemelos por uso de benzodiazepinas durante la gestación. *Revista de Neurología* 1999; 29(2): 121-123.
31. Dempsey DA, Hajnal BL, Partridge C, Jacobson SN, Good W, Jones RT, Ferriero DM. Tone abnormalities are associated with maternal cigarette smoking during pregnancy in utero cocaine-exposed infants. *Pediatrics* 2000; 106(1): 79-86.
32. McElhatton PR, Bateman DN, Evans C, Pughe KR, Thomas SH. Congenital anomalies after prenatal ecstasy exposure. *Lancet* 1999; 354(9188): 1441-1442.
33. Sarkola T, Ericsson P, Niemela O, Sillanauke, P, Halmesma E. Mean cell volume and gamma-glutamyl transferase are superior to carbohydrate deficient transferrin and hemoglobinacetaldehyde adducts in the follow-up of pregnant women with alcohol abuse. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2000; 79: 359-366.
34. Sowell E, Thompson P, Mattson S, Tessner K, Jeringan F, Riley E, Toga A. Regional brain shape abnormalities persist into adolescence after heavy prenatal alcohol exposure. *Cerebral Cortex* 2002; 12: 856-865.
35. Kvigne V, Leonardson G, Neff-Smith M, Brock E, Borzelleca J, Welty T. Characteristics of children who have full or incomplete fetal alcohol syndrome. *The Journal of Pediatrics* 2004; 161(11): 2014-2020.
36. Sørensen HT, Labouriau R, Jensen ES, Mortensen PB, Schønheyder HC. Fetal growth, maternal prenatal smoking, and risk of invasive meningococcal disease: a nationwide case-control study. *International Journal of Epidemiology* 2004; 33: 816-820.

37. Ng S, Silverstone A, Lai Z, Zelikoff J. Effects of prenatal exposure to cigarette smoke on offspring tumor susceptibility and associated immune mechanisms. *Toxicological Sciences* 2006; 89(1): 135-144.
38. Schuetze P, Eiden R. The association between maternal cocaine use during pregnancy and physiological regulation in 4- to 8-week-old infants: an examination of possible mediators and moderators. *Journal of Pediatric Psychology* 2006; 31(1): 15-26.
39. Mills J, Graubard B. Is moderate drinking during pregnancy associated with an increased risk for malformations? *Pediatrics* 1987; 80(3): 309-314.
40. Sampson P, Bookstein F, Barr H, Steissguth A. Prenatal alcohol exposure, birthweight and measures of child size from birth to age 14 years. *American Journal of Public Health* 1994; 84(9): 1421-1428.
41. Bandstra E, Emmalee S, Morrow CE, Anthony JC, Churchill SS, Chitwood DC, Steele BW, Ofir AY, Xue L. Intrauterine growth of full-term infants: impact of prenatal cocaine exposure. *Pediatrics* 2001; 108(6): 1309-1319.
42. Porrino LJ, Lyons D. Orbital and medial prefrontal cortex and psychostimulant abuse: studies in animal models. *Cerebral Cortex* 2000; 10(3): 326-333.
43. Stanwood G, Washington RA, Levitt P. Identification of a sensitive period of prenatal cocaine exposure that alters the development of the anterior cingulate cortex. *Cerebral Cortex* 2001; 11(5): 430-440.
44. Lidon MS, Song ZM. Effect of cocaine on cell proliferation in the cerebral wall of monkey fetuse. *Cerebral Cortex* 2001; 11(6): 545-551.
45. Crandall JE, Hackett HE, Tobet SA, Kosofsky BE, Bhide PG. Cocaine exposure decreases GABA neuron migration from the ganglionic eminence to the cerebral cortex in embryonic mice. *Cerebral Cortex* 2004; 14(6): 665-675.
46. Ren J, World L, Natavio M, Ren B, Hannigan J, Brown R. Influence of prenatal alcohol exposure on myocardial contractile function in adult rat hearts: role of intracellular calcium and apoptosis. *Alcohol & Alcoholism* 2002; 37(1): 330-337
47. Dizon M, Brown L, Black S. Brain nitric oxide synthase levels increase in response to antenatal ethanol exposure. *Alcohol & Alcoholism* 2004; 39(2): 101-105.
48. Gaworski C, Carmines E, Faqi A, Rajendran N. In utero and lactation exposure of rats to 1r4f reference cigarette mainstream smoke: effect on prenatal and postnatal development. *Toxicological Sciences* 2004; 79: 157-169.
49. Shuler M, Nair P. Brief report: frequency of maternal cocaine use during pregnancy and infant neurobehavioral outcome. *Journal of Pediatric Psychology* 1999; 24(6): 511-514.
50. Vibeke M, Kari S. Children prenatally exposed to substances: gender-related differences in outcome from infancy to 3 years of age. *Infant Mental Health Journal* 2001; 22(3): 334-350.
51. Linares T, Singer L, Kirchner L, Short E, Min M, Hussey P, Minnes S. Mental health outcomes of cocaine-exposed children at 6 years of age. *Journal of Pediatric Psychology* 2006; 31(1): 85-97.
52. Ostrea EMJr, Ostrea AR, Simpson PM. Mortality within the first 2 years in infants exposed to cocaine, opiate, or cannabinoid during gestation. *Pediatrics* 1997; 100(1): 79-83.
53. Accornero V, Morrow C, Bandstra E, Johnson A, Anthony J. Behavioral outcome of preschoolers exposed prenatally to cocaine: role of maternal behavioral health. *Journal of Pediatric Psychology* 2002; 27(3): 259-269.
54. Myers BJ, Dawson KS, Britt GC, Lodder DE, Meloy LD, Saunders MK, Meadows SL, Elswick RK. Prenatal cocaine exposure and infant performance on the Brazelton Neonatal. *Substance Use & Misuse* 2003; 38(14): 2065-2096.
55. Messinger DS, Bauer CR, Das A, Seifer R, Lester BM, Lagasse LL, Wright LL, Shankaran S, Bada HS, Smeriglio VL, Langer JC, Beeghly M, Poole WK. The maternal lifestyle study: effects of substance exposure during pregnancy on neurodevelopmental outcome in 1-month-old infants. *Pediatrics* 2004; 113(6): 1182-1192.
56. O'Connor MJ, Paley B. The relationship of prenatal alcohol exposure and the postnatal environment to child depressive symptoms. *Journal of Pediatric Psychology* 2006; 31(1): 50-64.
57. Bendersky M, Bennett D, Lewis M. Aggression at age 5 as a function of prenatal exposure to cocaine, gender, and environmental risk. *Journal of Pediatric Psychology* 2006; 31(1): 71-84.
58. O'Connor MJ, Brill NJ, Sigman M. Alcohol use in primiparous women older than 30 years of age: relation to infants development. *Pediatrics* 1986; 78(3): 444-450.
59. Richardson G, Conroy M, Day N. Prenatal cocaine exposure: effects on the development of school-age children. *Neurotoxicology and Teratology* 1996; 18(6): 627-634.

60. Shuler ME, Nair P. Brief report: frequency of maternal cocaine use during pregnancy and infant neurobehavioral outcome. *Journal of Pediatric Psychology* 1999; 24(6): 511-514
61. Bandstra E, Vogel A, Morrow C, Xue L, Anthony J. Severity of prenatal cocaine exposure and child language functioning through age seven years: a longitudinal latent growth curve analysis. *Substance Use and Misuse* 2004; 39(1): 25-59.
62. Frank D, Rose-Jacobs R, Beeghly M, Wilbur MA, Bellinger D, Cabral H. Level of prenatal cocaine exposure and 48-month iq: importance of preschool enrichment. *Neurotoxicology and Teratology* 2005; 27(1): 15-28.
63. Beeghly M, Martin B, Rose-Jacobs R, Cabral H, Heeren T, Augustyn M, Bellinger D, Frank D. Prenatal cocaine exposure and children's language functioning at 6 and 9.5 years: moderating effects of child age, birthweight, and gender. *Journal of Pediatric Psychology* 2006; 31(1): 98-115.
64. Tan-Laxa MA, Sison-Switla C, Rintelman W, Ostrea EM Jr. Abnormal auditory brainstem response among infants with prenatal cocaine exposure. *Pediatrics* 2004; 113(2): 357-360.
65. Singer LT, Arendt R, Minnes S, Salvator A, Siegel AC, Lewis BA. Developing language skills of cocaine-exposed infants. *Pediatrics* 2001; 107(5): 1057-1064.
66. Coles C, Platzman K, Lynch ME, Freides D. Auditory and visual sustained attention in adolescents prenatally exposed to alcohol. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 2002; 26(2): 263-271.
67. Fried PA, Watkinson B, Gray R. Differential effects on cognitive functioning in 13 – to 16 year olds prenatally exposed to cigarettes and marijuana. *Neurotoxicology and Teratology* 2003; 25(4): 427-436.
68. Iversen L. Cannabis and the brain. *Brain* 2003; 126: 1252-1270.
69. Harvey J. Cocaine effects on the developing brain: current status. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2004; 27(8): 751-764
70. Narberhaus A, Segarra D, Giménez M, Caldú X, Junqué C, Bargalló N, Botet F. Differential cerebral and neuropsychological consequences in dizygotic twins with prenatal alcohol exposure. *Alcohol & Alcoholism* 2004; 39(4): 321-324.
71. Frank D, Rose-Jacobs R, Beeghly M, Wilbur MA, Bellinger D, Cabral H. Level of prenatal cocaine exposure and scores on the bayley scales of infant development: modifying effects of caregiver, early intervention, and birth weight. *Pediatrics* 2002; 110(6): 1143-1152.
72. Morrow C, Vogel A, Anthony J, Ofir A, Dausa A, Bandstra E. Expressive and receptive language functioning in preschool children with prenatal cocaine exposure. *Journal of Pediatric Psychology* 2004; 29(7): 543-554.
73. Sluyter F, Jamont L, Bertholet J-Y, Crusio W. Prenatal exposure to alcohol does not affect radial maze learning and hippocampal mossy fiber sizes in three inbred strains of mouse. *Behavioral and Brain Functions* 2005; 1(1): 5.
74. Cohen S, Erwin EJ. Characteristics of children with prenatal drug exposure being served in preschool special education programs in New York city. *Topics in Early Childhood Special Education* 1994; 14 (2): 232-253.
75. Delaney V, Covington C, Templin T, Ager J, Nordstrom B, Martier S, Leddick L, Czerwinski H, Sokol R. The teacher assessed behavior of children prenatally exposed to cocaine. *Pediatrics* 2002; 106(4): 782-791.
76. Cornelius MD, Leech SL, Goldschmidt L, Day NL. Prenatal tobacco exposure: is it a risk factor for early tobacco experimentation?. *Nicotine & Tobacco Research* 2000; 2: 45-52.
77. Conners NA, Bradley RH, Mansell LW, Liu JY, Roberts TJ, Burgdorf K, Herrell JM. Children of mothers with serious substance abuse problems: an accumulation of risks. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse* 2004; 30(1): 85-100.
78. Pulsifer M, Radonovich K, Belcher HME, Butz A. Intelligence and school readiness in preschool children with prenatal drug exposure. *Child Neuropsychology* 2004; 10(2): 89-101.
79. Behnke M, Eyler F, Warner T, Garvan C, Hou W, Wobie K. Outcome from a prospective, longitudinal study of prenatal cocaine use: preschool development at 3 years of age. *Journal of Pediatric Psychology* 2006; 31(1): 41-49.
80. Das A, Poole WK, Bada HS. A repeated measures approach for simultaneous modeling of multiple neurobehavioral outcomes in newborns exposed to cocaine in utero. *American Journal of Epidemiology* 2004; 159(9): 891-899.
81. Messinger DS, Bauer CR, Das A, Seifer R, Lester BM, Lagasse LL, Wright LL, Shankaran S, Bada HS, Smeriglio VL, Langer JC, Beeghly M, Poole WK. The maternal lifestyle study: cognitive, motor, and behavioral outcomes of cocaine-exposed and opiate-exposed infants through three years of age. *Pediatrics* 2004; 113(6): 1677-1685.

82. Phelps L, Cox D. Children with prenatal cocaine exposure: resilient or handicapped?. *School Psychology Review* 1993; 22(4): 710-724.
83. Dixon S. Neurological outcome in infants exposed to stimulants in the perinatal period. *NIDA Research Monographies* 1992; 119: 116-120

# ECOS INTERNACIONALES DE LAS ADICCIONES

Dr Octavio Campollo R, Dr Carlos Aparicio Naranjo  
Centro de Estudios de Alcoholismo y Adicciones. CUCS. Universidad de Guadalajara,  
Antiguo Hospital Civil de Guadalajara.

En esta nueva sección presentaremos una reseña de trabajos y conferencias que se han presentado en diferentes foros nacionales e internacionales en el campo de las adicciones.

En la ciudad de Acapulco Guerrero el mes de febrero de 2005 se celebró el 4º Congreso Internacional de Cerebro y Mente, auspiciado por la Asociación Latinoamericana de Neuropsicología (ALAN) y la Facultad de Psicología de la UNAM, México. En dicho evento se presentaron conferencias magistrales, simposios y carteles relacionados con la fármaco dependencia y las adicciones. Las reseñas que a continuación presentamos son las de mayor relevancia para este anuario:

1.- El doctor Jorge Juárez del Instituto de Neurociencias de la Universidad de Guadalajara, coordinó un simposio sobre los aspectos clínicos y farmacológicos de la adicción al alcohol. La doctora Jeannette Peña habló de las características neuropsicológicas de los hijos de madres alcohólicas con y sin exposición alcohólica prenatal. El doctor Jorge Juárez presentó los factores biológicos y sociales que subyacen a la adicción al alcohol. La doctora Lucía Valenzuela Salazar se refirió a la participación de los estrógenos en la citotoxicidad por el valerato de estradiol en neuronas  $\beta$ -endorfinérgicas y en el consumo de alcohol en un modelo experimental. Y la doctora Marisela Virgen Enciso habló de las diferencias sexuales en el tratamiento de un antagonista opioide en sujetos adictos al alcohol. Durante el simposio se mencionó que el abuso del alcohol tiene repercusiones importantes en los aspectos familiar, social extrafamiliar, laboral, económico y de salud. Se dijo que la adicción al alcohol altera la personalidad del adicto ocasionando que no se de cuenta del efecto nocivo de esta sustancia. Con respecto a las mujeres alcohólicas se acordó que es su ignorancia o irresponsabilidad la que las lleva a consumir alcohol durante el embarazo con el riesgo de ocasionar un síndrome de feto alcohólico. Se mencionó que los individuos expuestos intrauterinamente al alcohol tienen alteraciones neuropsicológicas importantes a pesar de no presentar signos clínicos evidentes, razón por la que resulta importante como método preventivo estudiar discriminadamente las alteraciones en personalidad que se asocian al ambiente familiar. El simposio concluyó con la afirmación de que el fenómeno del alcoholismo es causado por múltiples factores que usualmente se confunden con marcadores biológicos asociados a esta adicción. La recomendación general fue la utilización de modelos experimentales con el uso de sujetos animales porque se dijo son de gran utilidad para engranar los elementos adecuados que culminan en aspectos teóricos y terapéuticos de la adicción al alcohol.

2.- Los doctores Santos O., Peñalver, J. V. y Bourin, M. de la Clínica de la Memoria en el Hospital Psiquiátrico de la Habana, Cuba; presentaron un estudio transversal sobre las características del funcionamiento cognoscitivo de un grupo de pacientes *adictos* a drogas. Con un grupo control (no adictos) y otro experimental (adictos) utilizaron instrumentos como el Minimental Statement Examination, el test de dígitos de Weschler, el test de Peña Casanova y el de Aprendizaje Asociado de Weschler para evaluar el funcionamiento de estos pacientes en las áreas de atención, memoria inmediata, memoria lógica verbal y el aprendizaje. Los resultados mostraron diferencias significativas entre los dos grupos en el funcionamiento global, la memoria lógica verbal y la capacidad de aprendizaje. Sin embargo, no se encontraron diferencias entre los dos grupos en la atención y en la memoria inmediata.

3.- Los doctores Marisela Hernández-González, Mariana Martínez-Pelayo y Miguel Ángel Guevara del Instituto de neurociencias de la Universidad de Guadalajara, presentaron una ponencia sobre los efectos del consumo crónico del alcohol post-destete sobre las interacciones de juego en ratas macho. Iniciaron señalando la importancia que las interacciones sociales tienen para el desarrollo de la base neurofisiológica de los individuos donde el periodo crítico es la adolescencia, etapa del desarrollo con mayor incidencia en el inicio del consumo del alcohol. Presentaron un estudio que evaluó con ratas macho adolescentes si el consumo crónico del alcohol, desde el destete hasta la pubertad, altera las interacciones sociales de juego. En su estudio, las ratas después del destete fueron expuestas a tres condiciones de bebida desde los 21 hasta los 47 días de edad. Reportaron que en comparación con las ratas que solo bebieron agua o una solución sucrosa, las que fueron tratadas con alcohol mostraron una evidente reducción del juego en grupos, concluyendo que el



consumo del alcohol alrededor de la pubertad altera el patrón de las interacciones en ratas adolescentes.

4.- Los doctores Santos, O., Peñalver, J. C., y Bourin, M. de la Clínica de la Memoria en el Hospital Psiquiátrico de la Habana, Cuba; presentaron un estudio sobre los posibles disruptores del funcionamiento cognitivo global en pacientes adictos a las drogas. Utilizando una herramienta llamada Minimal Statement Examination, evaluaron el funcionamiento global de éstos pacientes en variables como la edad, el nivel de escolaridad, la sintomatología depresiva, la edad del primer consumo de droga, la duración del consumo de la droga y la duración de la abstinencia. La sintomatología depresiva la midieron con la escala de Depresión de Hamilton y el coeficiente de correlación de Pearson lo utilizaron para establecer correlaciones entre la sintomatología y las diferentes variables que midieron. Los resultados mostraron que el funcionamiento cognitivo global se correlaciona con la sintomatología depresiva, así como con el nivel de escolaridad. Sin embargo, no observaron correlaciones entre el funcionamiento cognitivo global y el resto de las variables. Por lo que concluyeron que la sintomatología depresiva y el nivel de escolaridad son posibles predictores del funcionamiento cognitivo global de pacientes adictos a drogas.

5.- El doctor Carlos F. Aparicio Naranjo del Centro de Estudios en Alcoholismo y Adicciones de la Universidad de Guadalajara (CUCS) en tres ponencias exploró la existencia de un centro de recompensa, básicamente controlado por el sistema dopaminérgico, que en el cerebro se encarga de determinar el valor placentero que tienen los estímulos primarios (e.g. la comida) y las sustancias que causan adicciones. Una ponencia (haloperidol, magnitud del reforzador y la hipótesis de la anhedonia), mostró que una droga antagonista a la dopamina (el haloperidol) no elimina el valor placentero que como estímulo primario tiene el alimento. En este estudio se manipuló la magnitud del reforzador (alimento) que se presentó contingente a la conducta de presionar una palanca en ratas de laboratorio. Se mostró que el haloperidol no afectó la discriminación que las ratas establecieron entre dos magnitudes de alimento, una pequeña y otra grande, concluyendo que los antagonistas a la dopamina (los neurolépticos) no afectan la motivación del organismo por la comida.

En otra ponencia (el paradigma de elección con barrera: evaluando efectos secundarios de drogas anti-psicosis). El Dr Aparicio informó de los avances y contribuciones logrados en esta área utilizando el Paradigma de Elección con Barrera, una técnica original que permite medir sistemáticamente los efectos de algunas drogas en la locomoción del organismo. Esta ponencia ilustró un área de investigación que en el estudio de las adicciones cobra importancia para el tratamiento de pacientes adictos por medio de drogas que interfieren con el funcionamiento normal de los sistemas dopaminérgico y opioide.

Finalmente, el Dr. Aparicio abordó el problema de las adicciones con un estudio (programas de razón progresiva, haloperidol y eficacia del reforzador) que evaluó el esfuerzo físico y la potencia de los estímulos que producen placer (e.g. la comida, el consumo de sacarina, o las drogas de abuso). Con ratas como sujetos, el utilizó programas de razón progresiva en los que el número de respuestas (presiones de palanca) necesario para producir el reforzador (comida o sacarina) incrementó exponencialmente con las presentaciones consecutivas de éstos. La finalidad fue determinar si el requisito de respuestas más alto que las ratas están dispuestas a cumplir para obtener el reforzador, disminuye con la administración de una droga antagonista a la dopamina (el haloperidol). Los resultados claramente mostraron los niveles de activación de respuesta fueron más altos con la administración de la droga que con la comida o con la sacarina, indicando que el haloperidol no elimina las propiedades placenteras de esos estímulos. Por tanto se concluyó que los neurolépticos actúan en el sistema motriz, con el efecto del haloperidol se observó un menor número de respuestas.

6.- Los doctores Santos Morales, O. y Peñalver González, J. C. de la clínica de la memoria del Hospital Psiquiátrico de la Habana Cuba presentaron una ponencia de la relación entre el Síndrome de Gerstmann en un grupo de pacientes adictos. Iniciaron diciendo que dicho síndrome, identificado en los años 30 del siglo XX, se ha ligado a trastornos como Alzheimer, Lupus Eritematoso Sistémico y enfermedades Cerebro Vasculares. En un estudio prospectivo descriptivo con una muestra de 60 pacientes trastornados por la adicción a drogas, reportaron un cuadro clínico similar al del Síndrome de Gerstman. El método, que inició con un examen físico general y neurológico, consistió en pedir a los pacientes: 1) realizar 5 sustracciones consecutivas comenzando por el número 100, 2) escribir una oración, 3) identificar su mano derecha e izquierda, 4) nombrar sus dedos, 5) y escribir sus nombres en una figura de una mano previamente diseñada. Esto con el propósito de identificar discalculia, disgrafía, desorientación derecha izquierda y

agnosia. Los resultados mostraron que el 21.7 % de los pacientes manifestaba una forma incompleta del Síndrome de Gerstmann con síntomas frecuentes de agnosia digital, discalculia y disgrafía.

7.- Los doctores Camargo Hernández, G., Gómez Pinedo, U. y Juárez González J. del Instituto de Neurociencias de la Universidad de Guadalajara, hablaron del efecto de una sola dosis de valerato de estradiol en el consumo de alcohol y en la concentración de beta-endorfinas en el núcleo arcuato hipotalámico. Iniciaron mencionando que en alcohólicos crónicos los niveles bajos de beta-endorfinas ( $\beta$ -e) se relacionan con el síndrome de la adicción al alcohol. Y que en ratas hembras con ovarios intactos (OI) la administración de una sola inyección de valerato de estradiol (VE) se asocia con cambios patológicos en el núcleo arcuato del hipotálamo.

En el congreso de la Red Hispánica científica (NHSNDA) realizado en Coral Gables Florida (sep 2005):

8.- Cambraia-Windsor y Shorkey de la Universidad de Texas en Austin presentaron un trabajo de validación de un instrumento (CIS-MA) para medir el grado de espiritualidad entre la población México-norteamericana. El instrumento consta de 49 reactivos e incluye tres subescalas. Los autores afirman que es una medición confiable de la espiritualidad y el cambio espiritual. *Posiblemente sería de gran utilidad para aquellos terapeutas que trabajan por el cambio de conducta adictiva a través del enfoque espiritual.*

9.- En el I Congreso Iberoamericano de Educación-entretenimiento en Morelia, Mich. (Oct 2005) llamó la atención la representación del Trabajo sobre sexualidad incluyendo un capítulo de adicciones por parte de las maestras titiriteras argentinas Gabriela y Daniela Bonomo. El manejo de la los contenidos, el escenario, musicalización, diálogos, es extraordinario. Se presenta y pone en escena una manera renovada de transmitir mensajes a través de títeres. *Posiblemente a través de este medio se trabaje la terapéutica-recuperación con el hemisferio cerebral derecho al requerir la interpretación de la representación con títeres.*

10.- En este año de 2006 se presentó tanto en el Congreso de CPDD como en el Congreso Latinoamericano de Gastroenterología y Hepatología el primer trabajo prospectivo sobre infecciones de hepatitis B, hepatitis C y HIV en adictos a drogas en México. El trabajo de Campollo y cols. incluyó 159 pacientes reclutados de las clínicas de Centros de Integración Juvenil de tres estados del centro-occidente de México. La prevalencia de anticuerpos contra hepatitis C fue de 11.9 %, 0.6 % de hepatitis B y 2.5 % de HIV. En un subgrupo de prisioneros dichas frecuencias se elevaron hasta 4 veces más en el caso de la hepatitis C, 5 veces más la hepatitis B y 3 veces para HIV que en el grupo total de adictos. *Este trabajo llama la atención para buscar y diagnosticar dichas infecciones en los pacientes adictos ya que la detección oportuna y el tratamiento adecuado pueden prevenir que dichas infecciones evolucionen a complicaciones como la cirrosis y el cáncer en el caso de las hepatitis o incluso a la muerte.*

11.- En el Congreso del Colegio americano sobre problemas de dependencia de drogas (CPDD) en Scottsdale, Arizona (2006) la Dra. Nora Volkow habló sobre el SIDA, que es la causa No. 1 de morbilidad y mortalidad en EUA en personas de 18-45 años. De manera interesante la epidemiología del SIDA/HIV ha cambiado. Por ejemplo los casos de SIDA en hombres homosexuales (MSM) ha disminuido de 65 a 42 % mientras que por otro lado ha aumentado el número de casos que adquieren la infección por contacto heterosexual. Los mecanismos de transmisión del HIV son: uso de drogas intravenosas (UDI) y UDI más sexo de alto riesgo. Progresión de la enfermedad: los pacientes con HIV que están recibiendo tratamiento pero que usan drogas ilegales tienen una progresión más grave de la enfermedad. Se mencionó repetidamente el efecto de las drogas sobre la conducta de las personas a través del aumento del deseo sexual (sistema límbico) combinado con una disminución del control inhibitorio (corteza prefrontal).

12.- Un trabajo muy llamativo lo presentó Raymond Daw de la Universidad de Nuevo México sobre los Retos de la investigación en los indios americanos (USA). Comentó que en los Estados Unidos existen 600 tribus indígenas y entre los factores de riesgo en ese grupo de población se encuentran la pobreza y la disonancia cultural mientras que entre los factores de protección se encuentra el aumento en la identidad indo-americana, la re-estructuración de la pobreza y un

programa que desarrollaron para capacitar a los indios americanos para que puedan obtener trabajo pero que a su vez ha servido para disminuir las adicciones. *Este fue uno de los pocos trabajos sobre indios americanos, el cual fue presentado por un académico indio americano, que nos muestra algunas estrategias para abordar e investigar el problema de las adicciones en un grupo étnico que en muchas ocasiones se encuentra marginado o excluido.*

13.- Otra presentación importante fue la convocatoria para la creación de una Red latinoamericana de investigación en adicciones (REDINA o Portal de Investigadores en Adicciones). El objetivo de dicha iniciativa apoyada como ha sucedido en los últimos años por el programa internacional de NIDA es establecer un mecanismo de enlace y comunicación así como reunir en forma virtual a los investigadores y especialistas interesados en la investigación de Ibero América en el campo de las adicciones. Lo anterior tendría como base o plataforma un sitio web financiado al menos inicialmente por NIDA donde se encontraría un directorio de investigadores, sus líneas y proyectos de investigación; información sobre fondos para financiamiento, programas educativos, informes sobre Congresos y reuniones.

14.- Uno de los foros del CPDD organizado por NIDA fue el de la Aventura de la investigación de los Institutos Nacionales de Salud y el plano de las neurociencias que incluyó entre otras cosas los métodos para tamizajes de grandes grupos así como el programa y centro de NIH de microarreglos en neurociencias. Los microarreglos (microarrays) consisten en estudiar e identificar patrones de genes o alteraciones de genes que se asocian con algunas enfermedades, en este caso, algún tipo de adicción. El beneficio que se puede obtener de este tipo de estudios es la detección temprana de alteraciones genéticas que se asocian con alguna enfermedad o grupo de enfermedades que presenten algunas personas para poder prevenir, intervenir o atacar tempranamente el problema. En el momento actual el estudio genético de una persona a través de la metodología de microarreglos puede ser muy costoso (promedio de 5000 dólares por un grupo de marcadores genéticos) y más aún si el grupo de investigadores quiere desarrollar y montar los métodos de laboratorio. Por tales motivos se ha constituido un consorcio en USA para ofrecer esos servicios a un costo menor en base al volumen de estudios realizados y poder realizar dicho tipo de investigaciones. El sitio web del consorcio es: <http://arrayconsortium.tgen.org>

# RESEÑAS.

## TABACO Y MUJERES

Libro de varios autores compilado por la Psic. Carmen Fernández Cáceres y colaboradores de Centros de Integración Juvenil (CIJ) 2006. (Coedición con la Universidad de Guadalajara.)

Interesante libro que consta de 6 capítulos de diferentes autores y cuyo eje central es el tabaquismo en las mujeres. Tema por el cual hacen a este libro uno de los pocos materiales en el campo de las adicciones (tabaco en este caso) enfocado específicamente el grupo femenino.

De manera muy interesante y con diferentes enfoques nos muestra en 3 capítulos tres diferentes experiencias y modelos de Clínica de tabaquismo, lo cual no solo complementa sino añade a las dos antologías previas sobre el tabaquismo en México (Salud Pública de México vol.44, supl. 1, 2002 y Anuario de Investigación en Adicciones Vol.5 supl. 1, 2005). Estos capítulos son de gran valor ya que representan las experiencias de instituciones mexicanas reconocidas, con enfoques ligeramente diferentes pero todas con el mismo objetivo. Tanto el capítulo de los autores de la UNAM como el de los autores de CIJ describen muy ampliamente los fundamentos, los procedimientos y los programas, lo cual será de utilidad a quienes intentan establecer una clínica contra el tabaquismo. Reconocemos que faltó más coordinación editorial que evitara la repetición de las cifras epidemiológicas mundiales y nacionales (México) citadas de la Organización Mundial de la salud y de la Encuesta Nacional de Adicciones (ENA) respectivamente. El número de casos incluidos en el análisis de resultados de las Clínicas de tabaquismo tanto del Hospital General de México como de la Clínica de la UNAM es importante, no así el número de casos del trabajo de CIJ lo cual pueda deberse a que incluyeron a las pacientes de un programa de una unidad móvil.

El capítulo sobre la participación de los Profesionales de la salud como líderes en la lucha contra el tabaquismo hace buenos señalamientos sobre quienes son específicamente esos profesionales así como recomendaciones generales sobre su papel. Sin embargo, carece de una sección sobre implementación, recursos y experiencias en este campo. El capítulo sobre campañas para desalentar el consumo de tabaco evalúa los fundamentos de la comunicación hasta su realización, pasando por las etapas sobre la concepción de la idea, planeación, implementación, análisis y evaluación. Es un buen ejemplo de lo que debe ser una campaña contra el tabaquismo y trata de aspectos que frecuentemente son obviados o inexistentes en muchas campañas en México.

En conclusión también podemos decir que este breve libro puede ser un intento de lo que se conoce como el acercamiento de la ciencia a la clínica, tan necesario y tan escaso en nuestro medio.

*Dr Octavio Campollo R.*

### Metabolismo del alcohol y Hepatitis alcohólica

Pérez García G, Pérez Aranda MA, Ornelas Arana ML. En: Bioquímica. Casos clínicos. Correlación clínica, bioquímica y genética. Pérez García G, Ornelas Arana ML, Martínez Zendejas NM., Pérez Aranda MA. Depto. de Fisiología., Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, 2005.

Capítulo que sintetiza de una manera compacta pero clara, los principales aspectos del metabolismo y toxicidad del alcohol e incluso toca algunos aspectos sobre la síntesis de la colágena como una consecuencia del daño crónico. Se acompaña de la presentación de un caso clínico que ejemplifica la patología en diferentes órganos y sistemas que caracteriza a estos pacientes.

*Dr Octavio Campollo Rivas.*

---

---

## INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES

El *Anuario de Investigación en Adicciones* es el órgano oficial del Centro de Estudios de Alcoholismo y Adicciones, ofrece consideración editorial a todo artículo enviado que contenga material de investigación original y que no haya sido publicado o esté bajo consideración editorial en su totalidad o en su parte esencial en ningún otro medio de publicación en papel o electrónico. Los manuscritos en español o en inglés deben de ser enviados al Editor a la siguiente dirección:

Calle Hospital #320,  
en el tercer piso de la antigua escuela de medicina,  
Col. El Retiro, C.P 44280  
Guadalajara Jalisco Méx.,  
Teléfono y Fax: 35-85-79-44 y 35-85-79-18  
y dirección electrónica  
[calcohol@cucs.udg.mx](mailto:calcohol@cucs.udg.mx)

La versión en español se publica en Internet en  
[www.cucs.udg.mx/investigacion/calcohol/principal.htm](http://www.cucs.udg.mx/investigacion/calcohol/principal.htm)

### EL ANUARIO PUBLICA LOS SIGUIENTES TIPOS DE MANUSCRITOS

- 1) Editoriales
- 2) Artículos originales
- 3) Reportes breves
- 4) Artículos de revisión
- 5) Resúmenes del Foro de Investigación en Adicciones
- 6) Cartas al Editor
- 7) Artículos Especiales
- 8) Vinculación sitios de interés y, anuncios de eventos

En todos los casos deberá de enviarse un original y dos copias del manuscrito y las figuras deberán enviarse en original por triplicado. Los manuscritos deberán estar escritos a doble renglón, con letra tamaño 12 y numerados en la parte inferior de cada hoja, incluyendo la del título. Todos los manuscritos deberán de enviarse acompañados de un disquette de 3.5 pulgadas o CD-ROM que contenga la versión original en Microsoft Word y las figuras en archivos TIF o Power Point. (Favor de **NO** incluir la tablas o figuras dentro del texto del artículo ni en el archivo del manuscrito). Todos los artículos excepto los que son solicitados por la revista deberán de ir acompañados de una carta frontal con la firma de todos los autores en la que aprueban la versión final del escrito y su envío al Anuario de Investigación en Adicciones. Asimismo ya que el Anuario de Investigación en Adicciones esta registrado en el Instituto Nacional del derecho de autor a nombre de la Universidad de Guadalajara, que es una institución educativa pública no lucrativa, se debe anotar que el(los) autores ceden sus derechos de autor a la revista. No obstante, los autores conservan el derecho no exclusivo de usar parte o la totalidad del artículo en trabajos futuros dando el crédito respectivo al Anuario de Investigación en Adicciones. El autor principal es responsable de incluir en la lista de autores a todos aquellos que hayan colaborado en forma sustancial a la realización del trabajo

Artículos Originales: Son artículos destinados a informar sobre resultados de investigación original en el área de ciencias de la salud, incluyendo investigación clínica, básica, aplicada y epidemiológica Este tipo de artículos deberá de ir acompañado de una carta frontal con la firma de todos los autores en la que aprueban la versión final del escrito y su envío al Anuario de Investigación en Adicciones.

### ENVIAR EN EL SIGUIENTE ORDEN

- 1) Título, autores, adscripción de los autores y autor correspondiente con dirección, teléfono, fax y dirección electrónica. Toda la comunicación entre los editores y los autores se hará por fax o por e-mail.
- 2) Resumen en español (incluir al final cinco palabras claves).

- 3) Resumen en inglés.
- 4) Introducción.
- 5) Material y métodos.
- 6) Resultados.
- 7) Discusión.
- 8) Agradecimientos.
- 9) Referencias bibliográficas.
- 10) Tablas.
- 11) Figuras.

**NOTA.-** se rechazarán los manuscritos que no cumplan los requisitos anteriores

## **PAGINAS DEL TITULO**

Incluye: a) Título en español o inglés, máximo de 15 palabras, b) nombre(s) de los autores en el orden en que se publicarán, anotan los apellidos paterno y materno, aparecerán enlazados con un guión corto, c) créditos de cada uno de los autores, d) institución(es) donde se realizó el trabajo y e) domicilio completo, teléfono, fax y dirección electrónica del autor responsable.

## **RESUMEN**

Extensión máxima de 200 palabras.

Palabras clave en español o en inglés, sin abreviaturas; mínimo tres y máximo de seis.

## **REFERENCIAS**

Se identifican en el texto con números arábigos y en orden progresivo de acuerdo a la secuencia en que aparecen en el texto.

Se debe seguir el formato intencional para referencias: Apellido del autor, Iniciales del autor, título del artículo o capítulo de libro, revista, año, volumen, páginas.

El título de las revistas periódicas debe ser abreviado de acuerdo al Index Medicus (se publica anualmente en el mes de enero en el Index Medicus). Se debe contar con información completa de cada referencia, que incluye: título del artículo, título de la revista abreviado, año, volumen y páginas inicial y final. Cuando se trata de más de seis autores, deben enlistarse los seis primero y agregar la abreviatura "et al".

Ejemplo: Mezey E. Liver disease and pritein needs. Ann Rev Nutr 1982; 2:21-50

Libros, anotar edición cuando no sea la primera (ejemplo):

Myerowitz PD. Herat transplantation. New York: Futura Publishing; 1987.

En caso de capítulo de libro debe mencionarse los editores, titulo general de la obra, lugar de publicación , editorial, año y páginas.

Ejemplo: Tavill AS. Protein metabolism and the liver. En: Wright, Alberti KGMM, Karran S, et al. Liver and biliary disease. London: Saunders, 1985:87-113.

**NOTA.-** No introducir sangrías ni diferentes estilos de letras en el texto de las referencias.

## **TABLAS Y FIGURAS**

Se solicita que las Tablas y Figuras sean enviadas por separado del texto del manuscrito v.gr. en un archivo(s) independiente(s). Deben ir numeradas en forma consecutiva de acuerdo al orden de aparición de las Tablas o Figuras respectivamente Ejemplo: Tabla 1, Figura 1, en orden de aparición. Deben llevar un título que no debe aparecer directamente en la Tabla o Figura y deben de acompañarse en forma independiente de un pie de figura o tabla o nota explicativa que permita entender el contenido sin tener que leer todo el texto del artículo. El formato puede ser en Microsoft Word o en Power Point

## CONTENIDO

- **LA REGULACIÓN DE UN CANAL DE K<sup>+</sup> ACTIVADO POR CA<sup>2+</sup> TIPO BK ES LA RAZÓN FUNDAMENTAL DE LA TOLERANCIA DE SOLVENTES ORGÁNICOS Y ETANOL EN EL MODELO DE LA DROSOPHILA** (pag. 4-9).  
*Nigel Atkinson, Alfredo Ghezzi y Yan Wang*
- **PERSONALITY DIMENSIONS IN NON SMOKING BEHAVIOR:TCI AND 5-HTT GENOTYPE ANALYSES** (pag. 10-22).  
*Nuria Lanzagorta, Erick Alexánderson-Rosas, Justino Regalado, Leopoldo Gómez-Caudillo, Alfonso Sosa, Beatriz Camarena, Alejandro Aguilar, Alejandro Ricalde, Rogelio Apiquián , Humberto Nicolini.*
- **PREVENCIÓN DE ADICCIONES ESCUELAS PREPARATORIAS DE LA UNIVERSIDAD DE GUADALAJARADEL PROGRAMA DE ATENCIÓN INTEGRAL AL ADOLESCENTE.** (pag.23-27).  
*Alfonso Gutiérrez Padilla, Raúl Vargas López, Martha Mendoza García,Salvador Plascencia Pérez*
- **CONSENSO SOBRE TRASTORNOS ADICTIVOS Y PATOLOGÍA DUAL EN IBEROAMÉRICA.** (pag.28-35).  
*Grupo de Trabajo CITA*
- **EXPOSICIÓN INTRAUTERINA A DROGAS. ¿DETERIORO DETERMINISTA DEL DESARROLLO INFANTIL?** (pag.36-49).  
*Juan G. Martínez Borrayo, Andrés A. González-Garrido, J. Alfonso Gutiérrez Padilla, Fabiola R. Gómez-Velázquez*
- **ECOS INTERNACIONALES DE LAS ADICCIONES** (pag.50-54).  
*Octavio Campollo R, Carlos Aparicio Naranjo*
- **RESEÑAS** (pag.55).  
*Octavio Campollo Rivas*



**fundación hospitales civiles  
de guadalajara a.c.**