



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES IZTACALA

TESIS PROFESIONAL

“Efecto de la nicotina sobre el desarrollo embrionario y el aprendizaje en la rata de laboratorio *Rattus norvergicus* (cepa Wistar)”

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

B I Ó L O G O

PRESENTAN:

**JORGE ISRAEL AYALA BERDÓN
OLGA NELLY RODRÍGUEZ PEÑA**

DIRECTOR: M. EN C. GUADALUPE PONCIANO RODRIGUEZ

MÉXICO, D.F.

ABRIL DEL 2004



Biología





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



**“Efecto de la nicotina sobre el desarrollo embrionario
y el aprendizaje en la rata de laboratorio
Rattus norvegicus (cepa wistar)”**

**TESIS PROFESIONAL
Jorge Israel Ayala Berdón
Olga Nelly Rodríguez Peña**

**Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Estudios Profesionales Iztacala
2004**

**DIRECTOR: M en C. Guadalupe Ponciano Rodríguez
SINODALES: Dra. Juana Alba Luis Díaz
M en C. Carmen Alvarez Rodríguez
Biol. José del Carmen Benitez Flores
M en C. Leticia Verdin Teran**

AGRADECIMIENTOS

- A la Clínica contra el Tabaquismo de la Facultad de Medicina por abrirnos sus puertas y permitirnos cursar esta etapa, a todos quienes contemporáneamente estuvieron por ahí, y en especial a la M. en C. Guadalupe Ponciano por su amistad y apoyo.
- Muy especialmente a la Dra. Juanita Alba Luis Díaz por compartirnos sus conocimientos, por todo su apoyo y además por todo el tiempo que nos dedicó en las asesorías.
- Al Bioterio de la Facultad de Medicina, muy especialmente al Dr. Enrique Pinzón Estrada, Jefe de la Unidad, al Dr. Ismael Torres y a todo su equipo de colaboradores por su apoyo y asesorías relacionadas con los organismos experimentales.
- A todos y cada uno de nuestros revisores, M en C. Carmen Espinosa, M en C. Leticia Verdín, Biol. Carmelo Benitez y Dra. En C. Juana Alba, por todos sus consejos, regaños y observaciones.

DEDICO ESTE PROYECTO A:

A mis padres Olga Peña y Rafael Espinosa por haberme impulsado en todo momento de mi educación y formación profesional, por creer en mí, por su amor y apoyo incondicional en todos los aspectos de mi vida.

A mi papá Jesús Rodríguez por estar siempre conmigo.

A mi hermana Brenda por todo su cariño y por ser un pilar fundamental en mi vida.

A Pollo por su amor y amistad.

A todos mis tíos por sus consejos y por estar conmigo siempre desde que tengo uso de razón.

Y finalmente a Carycel, Daniel y Valeria por que los quiero muchísimo.

NELLY RODRÍGUEZ

DEDICO ESTE PROYECTO A:

Muy especialmente a mis padres Carmen Berdón y Jorge Ayala por todo su amor, toda la formación que me dieron y todo el apoyo que me brindaron.

A mis hermanos Sandra y Cesar Ayala por ser los mejores hermanos.

Al amor de mi vida Nelly.

A las Sras. Olga Peña y Celina Peña por todo su apoyo y cariño.

A mis sobrinos Daniela y Alberto.

JORGE AYALA

INDICE

I. INTRODUCCIÓN

1.1 Epidemiología del tabaquismo.....	6
1.2 Tabaco y nicotina.....	9
1.3 Farmacocinética de la nicotina.....	10
a. Absorción	
b. Distribución	
c. Biotransformación	
d. Excreción	
1.4 Farmacodinamia de la nicotina.....	13
1.5 Teratogénesis y potencial teratogénico de la nicotina.....	14
1.6 Nicotina y HTA.....	16
1.7 Cerebro y nicotina.....	18
1.8 Aprendizaje.....	20
1. Medición del aprendizaje	
a. Topografía de la respuesta	
b. Reducción del error	
c. Intensidad de la respuesta	
d. Velocidad de la respuesta	
e. Latencia de la respuesta	
f. Frecuencia de la respuesta	
g. Procedimientos básicos	
h. Procedimiento de ensayos separados	
i. Reforzadores primarios y secundarios	
1.9 Memoria.....	25
1. Memoria a corto plazo	
2. Memoria a largo plazo	
a. Conversión de un recuerdo de breve duración en un recuerdo duradero	
b. Codificación de recuerdos durante el proceso de almacenamiento	
c. Determinación de los recuerdos que deben retenerse	
d. Paso de recuerdos a la memoria después de que se han almacenado	
e. Mecanismo celular de la memoria	

II. ANTECEDENTES.....30

III. OBJETIVOS.....33

1. Objetivo general
2. Objetivos específicos

IV. MATERIAL Y MÉTODOS.....34

- 4.1 Organismos experimentales
- 4.2 Evaluación de los efectos en placenta y teratogénicos
- 4.3 Análisis estadístico
- 4.4 Evaluación de aprendizaje y memoria

- a. Fase de reconocimiento
 - b. Fase de prueba
- 4.5 Análisis estadístico

V. RESULTADOS.....37

- 5.1 Efecto de la nicotina en peso y talla fetal
- 5.2 Efecto de la nicotina en la morfología craneofacial fetal
- 5.3 Efecto de la nicotina en placentas de ratas expuestas en el periodo de gestación
- 5.4 Efecto de la nicotina en el aprendizaje de individuos expuestos *in utero*
- 5.5 Efecto de la nicotina en la memoria de individuos expuestos *in utero*
- 5.6 Efecto del HTA en el aprendizaje
- 5.7 Efecto del HTA en memoria

VI. DISCUSIÓN.....42

- 6.1 Efecto de la nicotina en peso y talla fetal
- 6.2 Efecto de la nicotina en la morfología craneofacial fetal
- 6.3 Efecto de la nicotina en placentas de ratas expuestas en el periodo de gestación
- 6.4 Efecto de la nicotina en aprendizaje y memoria de individuos expuestos *in utero*
- 6.5 Efecto del HTA en aprendizaje y memoria

VII. CONCLUSIONES.....48

VIII. BIBLIOGRAFÍA.....49

IX. ANEXOS

- Anexo 1.** Esquema de medidas craneofaciales.....58
- Anexo 2.** Cámara fumadora.....59
- Anexo 3.** Laberinto en cruz.....60

GRÁFICAS

- Gráfica 1.** Peso promedio (g) de organismos control y experimentales tratados con nicotina.
- Gráfica 2.** Talla promedio (cm) de organismos control y experimentales tratados con nicotina.
- Gráfica 3.** Medidas craneofaciales promedio en las que se encontraron diferencias significativas con respecto al control.
- Gráfica 4.** Tiempos de respuesta (segundos) para evaluar aprendizaje en organismos expuestos a nicotina *in utero* en donde a través de la aplicación de una regresión lineal se obtienen las pendientes que indican un coeficiente de velocidad de aprendizaje.
- Gráfica 5.** Tiempos de respuesta para evaluar aprendizaje en organismos expuestos a humo de tabaco ambiental en donde a través de la aplicación de una regresión lineal se obtienen las pendientes que indican un coeficiente de velocidad de aprendizaje.

I. INTRODUCCIÓN

1.1 Epidemiología del tabaquismo

La nicotina es probablemente la sustancia más utilizada debido a que es una droga socialmente aceptada, por lo que su consumo prevalece a nivel mundial (ENA, 1998). A través de la alteración de los mecanismos conductuales y su efecto farmacológico se produce una dependencia física y conductual, que lleva a la auto-administración repetida. Así, la nicotina, los productos del tabaco y el humo de éste constituyen una de las principales amenazas para la salud pública (Di Franza y Lew, 1995).

A escala mundial uno de cada tres adultos fuma, lo que equivale a más de 1,200 millones de personas, de ellas, alrededor del 80% viven en los países de ingreso medio y bajo. Se calcula que en el año 2025 el número de fumadores superará los 1,600 millones (OPS, 2000). Si continúan los patrones actuales de consumo de tabaco, alrededor de 500 millones de personas vivas en la actualidad morirán, eventualmente por causas asociadas con la adicción a la nicotina, y se estima que para el año 2030, el tabaquismo será la primera causa de morbimortalidad en el mundo, con cerca de 10 millones de muertes al año (Tovar-Guzmán y col., 2002).

En los países con mayores niveles de ingreso, el consumo de tabaco experimenta un descenso paulatino desde hace decenios, aunque sigue aumentando en algunos grupos de población como son las mujeres; en contraste, en los países de ingreso medio y bajo, en los que el consumo de cigarrillos aumenta cada vez más, debido a una mayor libertad en la comercialización del tabaco (OPS, 2000).

En los países con mayores niveles de ingreso, el tabaquismo suele adquirirse durante la adolescencia; alrededor de 8 de cada 10 fumadores adquirieron la adicción en esta etapa. Mientras que en los países de ingreso medio y bajo, la edad de inicio oscila alrededor de los 20 años, sin embargo está descendiendo. Hoy día, cualquiera que sea el país estudiado, los pobres tienden a fumar más que los ricos (OPS, 2000).

En la mayoría de los países industrializados, aproximadamente un tercio de la población adulta fuma, siendo la proporción ligeramente inferior para las mujeres que para los hombres. En los Estados Unidos, se estima que fuman 33% de los hombres y 28% de las mujeres (US Dept of Health & Human Services, 1990).

En la Región de las Américas (México, Centro y Sudamérica), se estima que aproximadamente un tercio de la población mayor de 15 años fuma, y que la mortalidad causada por el tabaquismo (más de 600,000 defunciones anuales) ha superado la relacionada con el virus de la inmunodeficiencia humana, la mortalidad materna, los accidentes automovilísticos, la tuberculosis, los suicidios y los homicidios. Las enfermedades vinculadas estrechamente con el tabaquismo, como el cáncer de bronquios, pulmón y laringe, las enfermedades cardiovasculares y el enfisema, representan aproximadamente el 54% de la carga total de las enfermedades (OPS, 2000).

En relación con la distribución del consumo por género, se observa que es más frecuente en el sexo masculino; sin embargo, datos recientes indican que el consumo entre las mujeres tiende a aumentar y a ser similar en magnitud al que se observa entre los hombres (Sepúlveda, 2002).

La inversión publicitaria es uno de los puntales que ha utilizado la industria cigarrera para sostener y aumentar su consumo. Un elemento que distingue esta actividad es el uso de un doble estándar de información sobre lo nocivo del tabaco; por un lado se apuntala los beneficios del consumo ligándolo a actividades que de sí mismas son consideradas como “sanas”, por ejemplo, el deporte. Por otra parte, limita la información al público sobre los potenciales daños a la salud. Esta actividad promocional la pueden realizar dada la gran inversión económica que realizan en los medios de difusión, lo que lleva a éstos a guardar un silencio obligado y a no mostrar el gran impacto en la salud del consumo de tabaco (Mackay, 1992). Al igual que las mujeres, los jóvenes también han sido blanco comercial de las campañas de promoción del tabaquismo realizadas por las compañías tabacaleras. Estudios recientes indican una tendencia importante hacia el inicio en el consumo de cigarrillos a edades cada vez más tempranas (Sepúlveda, 2002).

La política de restricción de ventas en los países de origen de las manufactureras de cigarrillos, básicamente Estados Unidos de Norteamérica e Inglaterra, las ha obligado a la búsqueda de nuevos mercados; México es hoy un polo de desarrollo de estas industrias, no sólo como mercado potencial, sino como plataforma de exportación de cigarrillos hacia otros países, aprovechando las ventajas comparativas, tecnológicas y salariales que nuestro país ofrece (Mackay, 1992).

Por la magnitud del consumo de tabaco con relación a otros países, México está ubicado en una posición intermedia, por debajo de países como Colombia, Uruguay, Canadá, EU y Cuba, pero por encima de Costa Rica, Chile, Paraguay, Venezuela, República Dominicana, Ecuador y Perú (Boffetta y col., 1993).

La Dirección General de Epidemiología (DGE) y el Instituto Nacional de Psiquiatría (INP) ambas instituciones de la Secretaría de Salud realizaron la primera Encuesta Nacional de Adicciones en 1988 (ENA, 1988), la segunda se realizó por la Secretaría de Salud (ENA, 1993), en 1998 se llevó a cabo la Tercera Encuesta (ENA, 1998).

Estas encuestas aportaron los siguientes datos:

- En la población mexicana, la adicción al tabaco es responsable de la muerte de una persona cada 12 minutos, 147 mueren diariamente y 53,655 anualmente, principalmente por enfermedades cardiovasculares y cerebro vasculares que representan 45% y 51%, respectivamente del total de fallecimientos por estas causas en el país. El efecto sistémico del tabaco causa cerca del 90% de los casos de cáncer pulmonar, 30% de todos los tipos de cáncer, 45% de las muertes por infarto y enfermedad coronaria así como el 80% de los casos de bronquitis crónica y enfisema.
- En los últimos 10 años el número de fumadores se ha incrementado de 9 a 13 millones. La Encuesta Nacional de Adicciones realizada en

1998 que incluyó muestras de población residente en zonas urbanas con una edad entre 12 y 65 años, reportó una prevalencia del tabaquismo de 16.3% en mujeres y de 42.9% en los hombres, la mayoría de estos fumadores tenían entre 18 y 29 años.

- A escala nacional, la proporción de mujeres fumadoras se incrementó de 29% en 1988 a 33.4% en 1998. Asimismo, la prevalencia de mujeres fumadoras aumentó de 14.4% en 1988 a 16.3% en 1998, lo que representa a más de 4 millones de mujeres fumando en esta última Encuesta (un incremento de 1.9 puntos porcentuales).
- La mayoría de los fumadores actuales iniciaron esta adicción en edades en las cuales teóricamente está prohibida la venta de tabaco, es decir, antes de los 18 años de edad.
- La proporción de fumadores que iniciaron el consumo de tabaco antes de los 18 años muestra una tendencia ascendente, según los datos de las diferentes encuestas (52.2% en 1988, 56.8% en 1993 y 61.4% en 1998). También la prevalencia de tabaquismo entre menores de 17 años aumentó de 7.7% en 1988 a 11.6% en 1998.

1.2 Tabaco y nicotina

La nicotina es un alcaloide que se encuentra naturalmente en diversas especies de vegetales de la familia de las Solanaceas, aunque la especie más conocida es *Nicotiana tabacum* Linnaeus, un anfiploide (De Bardeleben, 1987). Durante el periodo precolombino, el tabaco era utilizado con fines religiosos, fumar constituía un medio para reafirmar el poder espiritual (Goth, 1984).

Posterior al descubrimiento de América, en 1518, el tabaco fue llevado a España y de allí su uso se extendió a toda Europa, hasta generalizarse a fines del siglo XIX. Quinientos años después del encuentro de las culturas americana y europea, el desarrollo del "consumo hedonístico del tabaco" lo ha transformado en uno de los productos de consumo más lucrativos debido a factores de orden social, cultural y comercial (González, 1994).

El tabaquismo en la época moderna adquiere fuerza entre los años treinta y los cincuenta del siglo XX. Con la Segunda Guerra Mundial las mujeres ingresan al medio laboral, se desarrollan los medios masivos de comunicación y se conformaron los consorcios internacionales del tabaco, dando por resultado el fenómeno denominado tabaquismo epidémico, en este periodo la mayoría de las personas fumaban, desaparecieron los antiguos escrúpulos, se pensaba que fumar era un "hábito" inocente, que no era lo más saludable para el aparato respiratorio, pero que tampoco representaba un riesgo serio para la salud. Aunque también se creía que fumar era una conducta "un poco adictiva" (González, 1994).

La nicotina, 1-metil-2-(3-piridilo) pirrolidina, es uno de los diversos alcaloides encontrados en las hojas de tabaco, la nicotina fue aislada en 1828 por Posselt y Reimann, quienes encontraron que constituye alrededor del 5% del peso seco total de las hojas de la planta del tabaco. Es una base incolora volátil con un pKa de 8.5 que se vuelve de color pardo y adquiere su olor característico al exponerse al aire, su fórmula estructural muestra una combinación entre una piridina y un anillo pirrolidínico y posee átomos de carbono asimétricos (Goodman y Gillman, 1970).

1.3 Farmacocinética de la nicotina

El tabaquismo puede ser considerado como la administración crónica intermitente de nicotina, la cual se distribuye, metaboliza y elimina con rapidez del organismo. Por lo que a lo largo del día se registran máximos y mínimos en la concentración de nicotina en el fumador. Después de fumar disminuyen rápidamente los niveles plasmáticos de nicotina debido a que su vida media de distribución es de 7-10 minutos. Después de la inhalación, la concentración plasmática de nicotina aumenta rápidamente, alcanzando un valor máximo a los 10 minutos después de empezar a fumar, lo que indica que la absorción pulmonar de nicotina es extremadamente rápida (Svensson, 1987).

Sin embargo, dado que a ésta le sigue una vida media de eliminación más lenta de aproximadamente 2 horas, la nicotina tiende a acumularse en el organismo a lo largo de un período de 6 a 8 horas, después de fumar a intervalos regulares, proporcionando una concentración mínima sostenida de nicotina durante todo el día (Benowitz, 1986; Russell, 1988).

a. Absorción

En su forma básica, la nicotina es fuertemente alcalina y soluble tanto en agua como en lípidos, mientras que la forma ionizada es poco soluble por lo que es más difícil de absorber. Por consiguiente, en los estados alcalinos en los que la nicotina ionizada es menor, aumenta la biodisponibilidad. En los fumadores que no inhalan el humo del tabaco la nicotina se absorbe a través de la mucosa oral. La absorción a través de esta vía es altamente dependiente del pH (Benowitz, 1986; Svensson, 1987); cuando el pH del humo de los cigarrillos es ácido (5.5) la nicotina se ioniza y su absorción a través de la cavidad bucal es reducida, en contraste, el humo de puros y pipas es alcalino (8.5) por lo que la absorción es mayor a través de esta mucosa. En los fumadores cuya inhalación es profunda la mayor absorción de nicotina se consigue a través de las vías aéreas de pequeño calibre y los alvéolos, independientemente del pH, aunque no se comprende completamente el mecanismo por el cual se transfiere la nicotina desde los alvéolos a la sangre. Un fumador absorbe, por término medio, 1 mg de nicotina por cigarrillo (Benowitz, 1986).

Las concentraciones plasmáticas máximas de nicotina alcanzadas dependen más de la velocidad de absorción de la nicotina, que de la dosis administrada (Darby y col, 1984). Por consiguiente, el pH de la mucosa oral y los patrones de inhalación que afectan la velocidad de absorción de esta droga, pueden ejercer un efecto significativo sobre las concentraciones plasmáticas máximas alcanzadas (Russell, 1988).

Las concentraciones plasmáticas máximas medidas en fumadores 2 minutos después de fumar por la tarde de un día con un consumo típico de tabaco, oscilan entre aproximadamente 5 y 100 ng/ml. Sin embargo, los niveles plasmáticos de nicotina de fumadores individuales tienden a permanecer constantes entre un día y el siguiente. En los fumadores habituales que fuman 15 o más cigarrillos diarios la concentración plasmática máxima de nicotina alcanzada es aproximadamente de 35 ng/ml. El nivel mínimo de

nicotina, que se produce justo antes de fumar el siguiente cigarrillo es aproximadamente de 25 ng/ml. Por consiguiente, el aumento de la concentración plasmática de nicotina inducido por un cigarrillo es alrededor de 10 ng/ml (Russell, 1988).

b. Distribución

La nicotina se distribuye extensamente por todo el organismo; posee un volumen de distribución de aproximadamente 2.5 l/kg (Darby y col., 1984; Svensson, 1987). Dado que la nicotina penetra en el organismo a través de la circulación pulmonar, el período de tiempo transcurrido entre fumar un cigarrillo y la captación de nicotina en el cerebro es más breve que el observado después de una inyección intravenosa de cocaína, las concentraciones cerebrales disminuyen a medida que la nicotina se distribuye por otros tejidos corporales (Benowitz, 1986).

La eliminación de la nicotina de la circulación sigue un curso biexponencial, la vida media inicial de distribución de la nicotina es rápida, situándose en un tiempo de 7-10 minutos (Russell, 1988). La distribución tisular de la nicotina depende más del pH que de la liposolubilidad. Las concentraciones más altas de nicotina se encuentran en el cerebro, estómago, riñón e hígado. La unión de la nicotina a las proteínas plasmáticas es insignificante, siendo inferior al 5%. La proteína fijadora predominante es la albúmina (Svensson, 1987). Si se fuma regularmente, la nicotina se acumula en la sangre de 6 a 8 horas (equivalente a 4 vidas medias) y persiste con niveles elevados de 6 a 8 horas después de dejar de fumar. Estas dosis múltiples propician un efecto acumulativo que se inicia desde el momento en que se fuma y origina niveles persistentes durante las 24 horas (Benowitz, 1986).

c. Biotransformación

La nicotina es metabolizada de forma rápida y extensa principalmente por el hígado. Se han identificado un gran número de metabolitos, siendo los principales la cotinina, nornicotina, nicotina-n-oxidasa y el ión isometil nicotínico (Benowitz y col., 1983).

d. Excreción

La vida media de eliminación de la nicotina es aproximadamente de 2 horas, aunque ésta puede oscilar entre 1 y 4 horas debido a la variabilidad interindividual. La mayor parte de la nicotina se elimina a través del metabolismo hepático. Sólo un pequeño porcentaje (aproximadamente un 10%) se excreta en forma inalterada a través de los riñones hacia la orina. La excreción renal de la nicotina depende del flujo urinario y del pH; un pH urinario más alto lleva a una mayor reabsorción (Benowitz, 1986; Darby y col., 1984; Svensson, 1987).

1.4 Farmacodinamia de la nicotina

Las acciones de la nicotina en el ser humano son complejas y dependen de la dosis, frecuencia de utilización, el tono neurovegetativo prevalente, las

variaciones individuales y la exposición previa (tolerancia). Actúa según la dosis pues a dosis bajas es psicoestimulante mejorando la capacidad mental, sobre todo la concentración, y a dosis altas tiene un efecto sedante al actuar como depresor (Benowitz, 1986).

Una de las propiedades más importantes de la nicotina en el tabaquismo es su naturaleza adictiva. Hay dos tipos principales de dependencia asociada al tabaquismo: dependencia física y dependencia conductual o psicológica. La dependencia de la nicotina constituye un trastorno psiquiátrico reconocido, incluido en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (Benowitz, 1988).

En general, se produce una habituación a los efectos locales de la nicotina y se desarrolla tolerancia a los efectos sistémicos. Aunque se desarrolla rápidamente tolerancia a las náuseas y vómitos experimentados cuando se empieza a fumar, la tolerancia a las propiedades estimuladoras centrales es incompleta. Además, la tolerancia disminuye durante el sueño nocturno, por lo que los primeros cigarrillos del día producen los efectos más intensos sobre las respuestas fisiológicas y conductuales. Posteriormente, la tolerancia aumenta durante el día a medida que se fuman más cigarrillos (Benowitz, 1988).

Los cambios que se producen en el cuerpo después de la administración de la nicotina, no se deben sólo a sus efectos en diversos sitios neuroefectores y quimiosensibles, sino también al hecho de que el alcaloide puede estimular y desensibilizar a los receptores. La reacción final de cualquier sistema representa la suma de los efectos estimulantes e inhibidores de la nicotina (Benowitz, 1988).

La nicotina en su forma ionizada es similar a la acetilcolina y muestra una alta afinidad por los receptores acetilcolinérgicos en los ganglios autónomos, médula adrenal, cerebro y la unión neuromuscular; a su vez, tiene afinidad por los receptores acetilcolinérgicos en el sistema nervioso parasimpático y simpático lo que ocasiona una gran reacción adrenérgica y colinérgica de manera simultánea, lo que explica por qué se observan al mismo tiempo acciones inhibitorias o excitatorias sobre los distintos órganos después de fumar. Para muchos efectos, las dosis bajas de nicotina tienen un efecto estimulante y las altas, un efecto depresivo. La nicotina actúa primordialmente en los receptores colinérgicos del tipo nicotínico en el sistema nervioso central y periférico (Benowitz, 1988).

1.5 Teratogénesis y potencial teratogénico de la nicotina

El término teratogénesis proviene del griego “*teratos*”, que significa monstruo, el sentido original de la palabra se refiere a malformaciones anatómicas

macroscópicas es decir, a la inducción de anomalías del producto en gestación que se presentan cuando una sustancia química atraviesa la membrana placentaria y produce daño al producto. Aunque los conceptos actuales de este término se han expandido para incluir anomalías del desarrollo más sutiles, como el retraso del desarrollo intrauterino, alteraciones de la conducta, muerte intrauterina y otras deficiencias funcionales, por lo tanto, un teratógeno es cualquier sustancia química, agente físico, agente infeccioso o estado carencial que actuando durante el periodo embrionario o fetal es capaz de producir una alteración morfológica o funcional en el periodo postnatal (Goldstein y col., 1969; Moore y Persaud, 1995).

El efecto teratogénico de un agente externo varía según la fase de desarrollo del producto desde el momento de la concepción hasta el alumbramiento. Estas fases incluyen el huevo fecundado, el blastocisto, el embrión, el feto y el neonato. El mayor riesgo teratogénico suele existir durante el periodo embrionario, que es cuando se produce la diferenciación tisular y la organogénesis (Moore y Persaud, 1995).

El tabaquismo está bastante relacionado con resultados finales adversos del embarazo ya que la nicotina se transfiere con facilidad a través de la placenta y pasa hacia la leche materna, se le ha asociado con una reducción de la circulación sanguínea placentaria y consecuentemente hipoxia fetal con todas sus secuelas (Ponciano, 2002). Debido a que el tabaquismo materno durante el embarazo está asociado con una disminución del tamaño fetal y un aumento de la mortalidad perinatal, indica un compromiso placentario (Cnattunguis y col., 1998)

El tabaquismo materno es una causa bien establecida de retraso de crecimiento intrauterino por lo que puede llegar a presentar alteraciones por falta de madurez orgánica y menor capacidad de defensa ante el ambiente, como lo puede ser: dificultad respiratoria, trastornos metabólicos (como baja de azúcar o de calcio, o incremento en las bilirrubinas), anemia, daño cerebral por disminución en la oxigenación, inestabilidad circulatoria, hipotermia (disminución de la temperatura del cuerpo), infecciones, alteraciones en la coagulación. Como promedio al nacer, los hijos de madres fumadoras presentan un peso inferior en 200 gramos al peso normal, la reducción del peso al nacer guarda relación directa con la cantidad y duración del consumo tabáquico, en niños de mujeres que dejan de fumar durante el embarazo mejora el peso al nacer. El beneficio es mayor cuando suspenden el tabaquismo antes de la decimosexta semana de gestación (Rivas, 1984; González, 1994).

Fumar durante el embarazo es uno de los peligros más importantes para la salud de la madre y del producto, ya que propicia un aumento del riesgo de aparición de los siguientes trastornos:

Primer Trimestre: La madre tiene posibilidades de perder al bebé, pues puede sufrir un embarazo ectópico o un aborto espontáneo, aumenta la posibilidad de presentar sangrados y nauseas matutinas. Se trata de una etapa extremadamente importante ya que a partir de dos células se desarrolla un ser vivo, por esto pueden presentarse malformaciones

congénitas. Algunos estudios epidemiológicos han mostrado un mayor riesgo para fisuras orales (labio y paladar hendido) y malformaciones cardíacas (ducto arterioso persistente) en hijos de mujeres que fuman en este periodo (Ponciano, 2002).

Segundo Trimestre: Continúa la posibilidad de que la madre sufra un aborto espontáneo. La formación de los órganos del producto es más lenta de lo normal debido a que la madre inhala nicotina y monóxido de carbono en el humo de tabaco, lo que determina que el feto reciba un menor aporte sanguíneo y lógicamente menor cantidad de oxígeno y nutrientes necesarios para su crecimiento (Ponciano, 2002).

Tercer trimestre: Continúa el retraso del crecimiento intrauterino, puede haber placenta previa, ruptura prematura de membranas, parto prematuro, y aumento de la mortalidad perinatal.

Por otra parte es importante mencionar que ya que la nicotina atraviesa la placenta y llega a sistema nervioso en formación del producto induce un incremento en el número de terminales nicotínicas y una alteración en el sistema dopaminérgico. No se ha comprobado aún pero se tiene la hipótesis de que estos niños al tener en un futuro contacto con drogas como cocaína, heroína o nicotina serán más susceptibles a ser adictos y este proceso se presentará más rápidamente (Ponciano, 2002).

La exposición de los pulmones en desarrollo a la nicotina y otras sustancias tóxicas del humo de tabaco, determina una reducción de su función durante la infancia.

El riesgo de síndrome de muerte súbita del infante o síndrome de muerte en la cuna se incrementa hasta 30 veces en los hijos de mujeres que fumaron durante el embarazo y fuman en contacto con el niño recién nacido.

Se puede concluir que un bebé en formación, expuesto a los tóxicos resultantes de la combustión del tabaco, es la peor forma de tabaquismo pasivo o involuntario, con un alto precio en términos de salud y calidad de vida (Ponciano, 2002).

1.6 Nicotina y humo de tabaco ambiental

El porcentaje de nicotina en las hojas del tabaco varía considerablemente de 0.5 a 8.0%, el contenido de nicotina en un cigarrillo es de 1.5% (0.7 a 3.0%) y el contenido del humo por cigarrillo promedio contiene dosis de nicotina que oscilan de 6 a 8mg (Goodman y Gillman, 1970).

El humo de tabaco de un cigarrillo de 10g puede contener de 15 hasta más de 40 mg de nicotina, misma que está presente en las hojas del tabaco como sal de ácido orgánico, es una base libre, que se libera por la acción del calor y pasa en distintas concentraciones al humo de tabaco. Cantidades del alcaloide es quemado pero cantidades apreciables tienen acceso al tracto respiratorio, esto varía por factores tales como la humedad del tabaco, calor, tipo de filtro, velocidad, práctica y grado de inhalación. Es importante mencionar que no toda la cantidad de la droga inhalada es absorbida ya que cantidades de la misma es exhalada o expectorada. Aproximadamente el 90% de la nicotina del humo de tabaco inhalado es absorbida, comparada con el 25% al 50% de la que se encuentra en el humo que es introducida en la boca y luego expulsada.

Se han identificado más de 4000 compuestos químicos en el humo del tabaco. De estos, más de 50 son conocidos porque pueden causar cáncer en humanos o animales ([National Cancer Institute, 1999](#)). Alrededor de 500 compuestos han sido aislados de la fase de partículas y de la fase gaseosa del humo de tabaco, ya que además de contener nicotina, contiene piridina y otras bases nitrogenadas, familias de compuestos isoprenoides, ácidos volátiles, y sustancias fenólicas entre muchos otros, químicos que indudablemente contribuyen a la irritación de membranas mucosas (Larson y col.,1946; Van Duuren y Schmitt,1962). Además han sido identificadas sustancias como níquel, y polonio 210 a los que se les identifica entre otros como factores importantes para la inducción de cáncer pulmonar, altas concentraciones de polonio 210 están presentes en pulmones de fumadores (Goodman y col.,1970; Morales,1996). No menos importantes son las cantidades encontradas de monóxido de carbono que para humo de pipa se reporta un 2%, y para humo de cigarrillo un 6% (Goodman y Gillman, 1970).

El humo de tabaco ambiental (HTA) es una compleja mezcla de partículas y constituyentes químicos liberados a la atmósfera por la punta encendida del cigarrillo, pipa o puro, y por el humo que exhala la persona que fuma. Los principales elementos que constituyen el humo de tabaco ambiental son el "[humo de corriente principal](#)," que se define como el humo que se consume cuando se inhala aire a través de un cigarrillo encendido. El "[humo de corriente secundaria](#)", que es el humo que se produce en el extremo encendido de un cigarrillo y que la persona no inhala cuando está fumando, al igual que el humo exhalado por un fumador y las sustancias que se difunden a través del papel del cigarro ([National Cancer Institute, 1999](#)).

De acuerdo con las guías de evaluación de sustancias carcinógenas elaboradas por la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos, el humo de tabaco ambiental está clasificado como un carcinógeno del Grupo A. Los carcinógenos del Grupo A son sustancias para las cuales existe suficiente evidencia de que pueden causar cáncer en los seres humanos ([Jinot y col., 1993](#)). De acuerdo con los Centros para el Control de las Enfermedades, nueve de cada diez personas que no fuman en los Estados Unidos están expuestas al Humo de tabaco ambiental, de acuerdo a las pruebas para medir los niveles de cotinina en la sangre ([CDC, 1999](#)). En los Estados Unidos, el humo de tabaco ambiental causa aproximadamente 3000 muertes al año por cáncer de pulmón en personas que no fuman ([National Cancer Institute, 1999; Jinot y col., 1993](#)).

El diseño de las Encuestas Nacionales de Adicciones ha permitido estudiar también la prevalencia de los fumadores pasivos en México. En estas encuestas se definió como fumador pasivo a la persona no fumadora

expuesta al humo de tabaco de un fumador, la población no fumadora se consideró que era la suma de los individuos no fumadores (individuos que reportan no haber consumido nunca en su vida cigarros) y los exfumadores (individuos que al momento de la encuesta reportaban no haber fumado en el último mes, pero sí con anterioridad, por períodos mínimos de un mes y con cualquier patrón de consumo). En 1988, se reportó que 42.5% de la población (11.3 millones de personas) que no fumaban eran fumadores pasivos en su vivienda, para 1993 este número se incrementó a 54.6% (17 345 304 personas), y para 1998 se reportó que 52.6% de la población eran fumadores pasivos (más de 18 millones) expuestos involuntariamente al humo de tabaco (ENA, 1988;1993;1998). En el año 2001 la Secretaría de Salud registró hasta 40 millones de fumadores involuntarios.

Al hacer un análisis de la situación del fumador pasivo según el sexo se observa que existe una relación hombre-mujer de 1:1.6, es decir, por cada hombre expuesto al humo de tabaco ambiental, hay casi dos mujeres, muchas de las cuales pueden estar embarazadas, situación que incrementa los riesgos en virtud de que también el producto es afectado (ENA, 1998).

El tabaco también afecta la salud de los no fumadores que comparten un espacio cerrado con uno o varios fumadores, debido a que éstos se transforman en fumadores pasivos o involuntarios. Según estadísticas de la Secretaría de Salud, en México existen 48 millones de fumadores involuntarios. Los hijos de madres fumadoras, quienes constituyen el grupo más afectado de fumadores pasivos, nacen con peso más bajo, enfrentan mayores riesgos de enfermedad respiratoria y muestran mayor tendencia a sufrir el síndrome de muerte súbita del lactante que los hijos de las no fumadoras (OPS, 2000).

1.7 Cerebro y nicotina

La adicción a la nicotina es básicamente un trastorno cerebral mediado neurobiológicamente, en el cual los factores genéticos, fisiológicos, psicológicos y ambientales (sociales y culturales) del individuo desempeñan un papel determinante. La Norma Oficial Mexicana para el Tratamiento y Prevención de las Adicciones de 1999, considera a la adicción como el conjunto de fenómenos del comportamiento, cognoscitivos y fisiológicos que se desarrollan luego del consumo repetido de una sustancia psicoactiva (Ponciano, 2001).

El consumo repetido de las drogas psicoactivas modifica bioquímica y estructuralmente al cerebro, que presenta diferencias en el metabolismo global de la glucosa, incremento en el número de receptores y cambios en la expresión de sus genes. El “cerebro adicto” es cualitativamente distinto al libre de drogas, ya que está anormalmente condicionado y muestra una imagen diferente al cerebro no adicto (Ponciano, 2001).

El fumar es el mejor método para administrar una droga adictiva al cerebro. La nicotina se absorbe rápidamente a través de la membrana capilar pulmonar y de 10 a 15 segundos llega hasta el cerebro. El fumador grave (más de 15 cigarrillos al día) libera de 200 a 300 pequeñas dosis de nicotina al cerebro en un día (Ponciano, 2001).

La dependencia a la nicotina cumple con todos los criterios para considerarla una adicción de acuerdo con los del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM IV):

Tolerancia: Necesidad de cantidades notablemente mayores de la sustancia para alcanzar el efecto deseado. Disminución pronunciada del efecto con el uso continuo de la misma cantidad de la sustancia.

Abstinencia: Al suspenderla aparece el síndrome de abstinencia. La sustancia se utiliza para aliviar o evitar los síntomas de abstinencia.

Anhelos permanentes o un esfuerzo sin éxito de reducir su uso.

La nicotina es la responsable de la adicción al tabaco, puede ser definida como una droga psicoactiva que puede tener un efecto estimulante o depresor, según la dosis y los antecedentes de utilización, cuya acción consiste principalmente en la activación de dos centros cerebrales:

El primero, el Sistema Mesolímbico Dopaminérgico que es considerado como el centro cerebral del placer y de la gratificación, produciendo el incremento de un neurotransmisor llamado dopamina, lo que finalmente se traduce en una sensación de “placer o recompensa” en el área cerebral llamada núcleo *accumbens*. Su estimulación es responsable de la farmacodependencia, la activación de este sistema desempeña un papel importante en la necesidad por la droga y en la cual el sujeto intenta encontrar el efecto euforizante (Craving). (Ponciano, 2001).

Es importante mencionar que la dopamina y sus productos metabólicos, adrenalina y noradrenalina (las catecolaminas), tienen efectos sinápticos típicamente lentos, que modulan las acciones postsinápticas, así, son buenos candidatos para modular la actividad sináptica relacionada con la plasticidad (Bridgeman, 1988). Por otra parte, la noradrenalina puede proporcionar un vínculo bioquímico importante entre el aprendizaje de los adultos y la mayor plasticidad neurológica y conductual de los organismos jóvenes durante los períodos críticos del desarrollo para las influencias sensoriales. En conclusión, las catecolaminas pueden unir la bioquímica de la memoria con los procesos motivacionales que favorecen el aprendizaje. Al igual que las inyecciones de catecolaminas, la estimulación eléctrica puede aumentar la alerta y favorecer el aprendizaje. Además, las hormonas esteroideas asociadas con la motivación y el estrés, tales como la ACTH, aumentan la retención amnésica cuando se administran después del entrenamiento (Flood, 1977; Bridgeman, 1988)..

El segundo, el Locus Ceruleus , responsable del estado de alerta y de vigilia, en donde se da el síndrome de abstinencia, que sigue la vía noradrenérgica, mediada por la norepinefrina, la que se concentra en las neuronas del locus ceruleus, cuando un fumador trata de no fumar los niveles de nicotina caen y la frecuencia de los disparos de las neuronas noradrenérgicas en el locus ceruleus llega a ser anormalmente alta y causa los síntomas de abstinencia a la nicotina que consisten en deseo imperioso por fumar, insomnio, irritabilidad, depresión, ansiedad, dificultad para la concentración, disforia, disminución de la frecuencia cardiaca y de la tensión arterial, así como aumento del apetito, lo que trae como consecuencia un incremento de peso. La nicotina actúa a través de los receptores colinérgicos, produciendo liberación de neurotransmisores como dopamina, GABA, serotonina, norepinefrina, péptidos opiáceos, vasopresina y endorfinas. Se cree que algún otro componente del humo de tabaco ambiental (HTA) actúa como inhibidor de la monoamino oxidasa (MAO), enzima encargada de metabolizar la dopamina, y consecuentemente incrementa los niveles de dopamina que es liberada hacia la sinapsis (el espacio entre las terminaciones nerviosas y la célula receptora) y se une a los receptores de la siguiente neurona. Los niveles bajos de MAO resultan en niveles elevados de dopamina. Esto interviene en la biología de la adicción a la nicotina, agregándose al aumento de dopamina en el núcleo accumbens y el efecto de recompensa que ésta tiene en el proceso adictivo(Ponciano, 2001)

1.8 Aprendizaje

El aprendizaje es definido como el cambio en la conducta debido a la experiencia (Vander y col., 1978), a pesar de que no siempre implica adquirir algo, siempre involucra alguna clase de cambio. Se dice que el aprendizaje es un cambio en la conducta, no en el conocimiento, percepción, expectativa u otro atributo cognitivo, en este sentido se argumenta que sólo porque la rata no corre en un laberinto no significa necesariamente que no pueda correr en él. Existe una diferencia entre lo que un organismo puede hacer y lo que hace, entre aprendizaje para ejecutar un acto y realmente hacerlo,

debido a esta diferencia, algunos psicólogos han argumentado que el aprendizaje realmente significa un cambio en el potencial de la conducta más que un cambio real de la misma. El problema de este enfoque es que no hay manera de medir el potencial. No es posible retirar una sección del cráneo de la rata y determinar desde un estudio de su cerebro si ha aprendido a correr en un laberinto. Por último, entonces, se debe definir el aprendizaje en términos de conducta (Kimble, 1961).

La definición de aprendizaje dice que es resultado de la experiencia; ésta es “un evento o serie de eventos en donde se participó o se vivió”. (American Heritage Dictionary, 1971). Tales eventos son ocurrencias físicas: sonido (cambios en la presión del aire), visión (ondas de luz), tacto (presión táctil). Esto no significa que los eventos a los que llamamos experiencias no tengan mayor importancia que sólo sus propiedades físicas, aunque el significado más grande es por lo común producto del aprendizaje. Aunque todo el aprendizaje es el resultado de la experiencia, no todas éstas producen aprendizaje. Los cambios en la conducta que son resultado directo de cambios automáticos o psicológicos no califican como aprendizaje. Los fármacos, enfermedades, desnutrición, fatiga, maduración y daño provocan un cambio en la conducta, pero éstos no se consideran ejemplos de aprendizaje. Lo que determina si los cambios son debidos al aprendizaje es cuán naturales son las experiencias que los producen. Si el aprendizaje es un cambio en la conducta debido a la experiencia, entonces un análisis científico de aquél implica identificar las relaciones entre conducta, por una parte, y experiencia, por la otra (Chance, 2001).

La conducta se define como algo que una persona o un animal hace, lo cual puede ser observado. Los psicólogos utilizan el término respuesta para referirse a un caso específico de conducta. Una respuesta se define en términos de la operación mediante la cual es medida. A lo que se le conoce como definición operacional. En la definición de respuesta no se requiere que cada ejecución de ésta sea precisamente la misma, algunas respuestas tienen un fuerte componente genético y algunas no; algunas son simples y otras complejas, algunas fáciles de definir y estudiar, otras más difíciles, pero todas tienen en común que se definen por la forma en que son medidas, algo más que tienen en común es que son afectadas por eventos de estímulos. Las características más importantes que determinan la eficacia de un estímulo son: intensidad y duración. Los efectos de un estímulo en la conducta dependen no sólo de sus características, sino de la relación de los estímulos con otros eventos, incluyendo las respuestas. Es en esta relación entre los eventos estímulo y respuesta donde se encuentra la parte fundamental de las experiencias que producen aprendizaje, estas relaciones difieren en el grado en que son contingentes (cuando un evento depende de otro) y contiguas (cercanía de eventos en el tiempo o en el espacio) (Chance, 2001).

1. Medición del aprendizaje

Para definir un caso particular de aprendizaje, se deben medir los cambios en la conducta que se producen por la experiencia.

a. Topografía de la respuesta

El término topografía se refiere a la forma que finalmente adquiere la respuesta, en el laboratorio, se busca por lo común cambios en la topografía de las respuestas simples, por ejemplo, cuando una rata de laboratorio aprende a presionar una palanca, cambia la topografía de su conducta con respecto a la palanca. Primero, presiona la palanca de muchas maneras; parada en ella con ambas patas delanteras; sentándose en ella; presionándola con la nariz; pero por lo regular después de algún tiempo se ven cambios en la manera de presionar la palanca. La conducta de la rata llega a ser más simple, suave y eficiente, finalmente la rata se sentará ante la palanca y la presionará con una pata. Esta transformación es lo que se conoce como cambio en la topografía de una respuesta (Chance, 2001).

b. Reducción del error

Con frecuencia una reducción en el número de errores es una medida conveniente del aprendizaje, se dice que una rata ha aprendido a correr en un laberinto en la medida que lo recorre desde el inicio hasta el final sin tomar un rumbo equivocado (Chance, 2001).

c. Intensidad de la respuesta

También puede medirse el aprendizaje observando los cambios en la intensidad de una respuesta, por ejemplo, cuando una rata de laboratorio aprende a presionar una palanca, se incrementa la resistencia de ésta para que se requiera de mayor fuerza para presionarla, entonces la rata aprenderá a presionarla más fuerte; el incremento en la presión es una medida de aprendizaje (Chance, 2001).

d. Velocidad de la respuesta

Un cambio en la velocidad de la respuesta es otra medida de aprendizaje, por ejemplo, la rata que ha aprendido a correr en un laberinto alcanza su meta más rápido que una rata no entrenada. El aprendizaje por lo común se asocia con un incremento en la velocidad de la respuesta (Chance, 2001).

e. Latencia de la respuesta

Una medida similar de aprendizaje es un cambio en la latencia de la respuesta, la cual se refiere al tiempo que pasa antes de que ocurra una respuesta por ejemplo, un perro aprende a salivar al sonido de una campana, de acuerdo con el procedimiento, el intervalo entre la campana y la primera gota de saliva se va haciendo más corto, esto indica que el aprendizaje tuvo

lugar. Este decremento en latencia es una medida de aprendizaje (Chance, 2001).

f. Frecuencia de la respuesta

El resultado en el cambio de respuesta es una medida de aprendizaje, la manera más simple de registrar un cambio en la frecuencia de respuesta es totalizar el número de veces en que ésta ocurre en un periodo dado (Chance, 2001).

La importancia de medir el aprendizaje es clara, ya que no se puede estudiar el aprendizaje a menos que sea posible medirlo de manera precisa.

Una alternativa de la investigación experimental en este campo es la llamada diseño intra-sujeto o diseño de un solo caso o de un solo participante, en éstos se observa la conducta de un individuo antes del tratamiento experimental, y luego, durante o después de éste, el periodo inicial durante el cual se observa la conducta de un individuo se conoce como período de línea base, ya que proporciona una base de comparación. Es importante mencionar que en este tipo de experimentos se controlan las variables extrañas entre los participantes comparándolos con ellos mismos. El supuesto es que si se prueba al mismo individuo bajo las condiciones control y experimental, las variables extrañas entre los participantes serán ampliamente irrelevantes (Chance, 2001).

g. Procedimientos básicos

El reforzamiento es el procedimiento en el que se proporcionan consecuencias para la conducta que aumentan o mantienen la tasa de la misma. Charles Catania (1998) ha señalado que un procedimiento debe tener tres características para que se le pueda considerar como reforzamiento: primero, una conducta debe tener una consecuencia; segundo, la conducta debe ir en aumento; tercero, su incremento debe ser el resultado de la consecuencia (Chance, 2001).

Según Skinner (1938;1953) existen dos tipos de procedimientos de reforzamiento. En el reforzamiento positivo, a una respuesta le sigue la aparición de un estímulo. Éste llamado reforzador positivo, por lo común es algo que el organismo busca obtener, el efecto de este reforzador es el de fortalecer la conducta que lo precede.

Por otro lado en el reforzamiento negativo, la respuesta se fortalece al eliminar o disminuir la intensidad de un estímulo, que se conoce como reforzador negativo, por lo común algo de lo que el organismo trata de evitar o escapar.

Tanto el reforzamiento positivo como el negativo mantienen o aumentan la frecuencia de la conducta, la diferencia radica en que en el primero la consecuencia reforzante es la aparición de un estímulo, mientras que en el segundo la consecuencia reforzante es la eliminación de éste (Chance, 2001).

h. Procedimiento de ensayos separados

En este tipo de procedimiento se presenta un problema al participante, cuando éste lo resuelve, el ensayo queda completo; si no puede resolver el problema en un período específico se le retira de la situación, con lo cual concluye el ensayo. Thorndike, (1932) colocaba pollos en un laberinto al final del cual encontraban comida y otros pollos; cada vez que se colocaba a un pollo en el laberinto, eso constituía un ensayo. En el entrenamiento de ensayos separados, a menudo la variable dependiente es el tiempo que se requiere para efectuar la respuesta requerida, en ocasiones la variable dependiente es el número de errores cometidos durante un ensayo (Chance, 2001).

i. Reforzadores primarios y secundarios

Los experimentos en animales muestran que la experiencia sensorial que causa recompensa o castigo se recuerda por completo, si el estímulo ocasiona respuesta de recompensa o castigo, en vez de indiferencia, la respuesta cortical es progresivamente más intensa con la estimulación repetida; este tipo de respuesta se llama de reforzamiento. ya que estimula la respuesta cortical convirtiéndola más intensa y la transforman en reforzamiento. Existen dos tipos de reforzadores: primarios y secundarios. En ocasiones se dice que los primarios son reforzantes de manera natural o innata, esto es cierto en la mayor parte de los casos, pero es más preciso decir que son aquellos que no dependen de su asociación con otros. Además de la comida y el agua, algunos ejemplos son la estimulación sexual, estimulación eléctrica débil de ciertos tejidos cerebrales (centros de placer), alivio del calor y del frío y ciertas drogas. La eficacia de la comida, agua y calor como reforzadores varía según el grado en el que se ha privado a un organismo de éstos, entre mayor es el grado de privación (más largo es el intervalo desde la última comida), más eficaz es el reforzador (Cotton, 1953; Reynolds y Pavlik, 1960). Al menos este es el caso con este tipo de reforzadores, ya que satisfacen una necesidad fisiológica. El agua es mucho más reforzante si una rata no ha bebido durante ocho horas que si han transcurrido dos. Esto implica que dichos reforzadores se volverán menos efectivos a través del curso del entrenamiento y esto es, de hecho, lo que sucede (Chance, 2001).

Los reforzadores secundarios o condicionales son aquellos que dependen de la asociación con otros reforzadores, en otras palabras se derivan de otros y deben su efectividad de manera directa o indirecta a los reforzadores primarios (Chance, 2001).

1.9 Memoria

Se llama memoria al pensamiento que se almacena en un sistema neuronal del cerebro y que más tarde se recuerda, se define como la capacidad para recordar pensamientos que se iniciaron originalmente por la llegada de señales sensoriales, probablemente la mayor parte del proceso de la memoria se produzca en la corteza cerebral, primordialmente porque están localizadas en ella tres cuartas partes de las neuronas del cerebro, sin embargo, sabemos que prácticamente todas las áreas del sistema nervioso central pueden participar en el fenómeno de la memoria. En realidad, en diversos experimentos se ha demostrado que incluso la médula espinal

puede almacenar recuerdos burdos, por lo menos durante unos cuantos minutos hasta quizá unas cuantas horas (Guyton,1987; Bridgeman,1988). Parece haber por lo menos dos tipos principales de memoria, que se pueden llamar memoria a corto plazo y memoria a largo plazo.

a. Memoria a corto plazo

La memoria a corto plazo se define como persistencia de un pensamiento que ingresa por unos segundos o unos minutos sin que se produzca una impresión permanente en el cerebro(Guyton,1987; Vander y col., 1978; Hubbard,1975).

b. Memoria a largo plazo

Se sabe que algunos recuerdos duran mucho tiempo, aunque quizá las señales oscilatorias del cerebro no persistan posiblemente por más de una hora en el mejor de los casos, estas memorias a largo plazo casi seguramente son resultado del siguiente mecanismo: cuando pasa una señal por un grupo particular de sinapsis quedan facilitadas para el paso de señales semejantes en fecha posterior. Por lo tanto, cuando llega una idea al cerebro facilita que estas sinapsis se empleen para esa idea en particular, lo que hace más fácil que se recuerde la misma idea en fecha posterior. Sin embargo, el paso de una señal por una sinapsis sólo una vez no suele producir facilitación suficiente para que se recuerde lo que se pensó (Guyton,1987). Por lo tanto, parece que es esencial la persistencia de una memoria a corto plazo durante un periodo de unos minutos por lo menos para que se desarrolle la "impresión" o el "engrama" de la memoria a largo plazo. Este desarrollo del engrama de la memoria a largo plazo se llama consolidación de la memoria. Los resultados de las investigaciones sugieren que hay varias áreas cerebrales relacionadas con la consolidación de la memoria, en orden de importancia, estas áreas son: el hipocampo y la amígdala, otras áreas límbicas, algunas partes del tálamo medial y neocórtex (Bridgeman,1988).

Una vez ya establecido este engrama, casi cualquier señal extraviada en el cerebro podrá desencadenar en fecha ulterior una sucesión de señales exactamente iguales a las iniciadas originalmente por la sensación de ingreso, por medio de las cuales la persona experimentará el mismo pensamiento original (Guyton,1987). En este tipo de memoria está implicado el sistema límbico, no existe sin embargo, un sitio exclusivo para los depósitos de la memoria, puesto que la extracción de diversas partes del cerebro no sustrae memorias específicas (Vander y col., 1978; Hubbard,1975).

El proceso de consolidación puede involucrar a los receptores de Ach, puesto que la estimulación de dichos receptores neuronales induce una rápida transcripción de los genes mediante un proceso que requiere el flujo de iones Ca^{++} extracelulares hacia el interior (Greenberg,1986). Una forma de aumentar la actividad de la Ach consiste en inhibir la colinesterasa, enzima que inactiva la Ach en la sinapsis. Como cabría esperar, este proceso

incrementa la memoria de recuerdos antiguos bastante débiles en las ratas, aunque, paradójicamente, interfiere con la memoria de recuerdos nuevos y fuertes (Deutsch, 1973). De nuevo, la mejoría de la memoria en ciertas condiciones se paga con la pérdida de memoria en otras. Deutsch explica este resultado asumiendo que la actividad de la Ach, se ven afectados por un bloqueo de despolarización. Según esta hipótesis, la memoria trabaja mejor no cuando los niveles de Ach son los más altos posibles, sino cuando son los óptimos para la transmisión sináptica (Bridgeman, 1988)

La consolidación no constituye un proceso sencillo, algunos trabajos indican que diversas sustancias pueden ser antagonistas de los efectos amnésicos de los inhibidores de la síntesis de proteínas, cuando se inyecta esta sustancia junto con el inhibidor, la memoria se puede consolidar aun cuando permanezca inhibida la síntesis de proteínas. Entre los antagonistas, se encuentran diversas sustancias químicas, tales como los estimulantes (como la nicotina, la cafeína y la estrocnina), agonistas catecolaminérgicos (como las anfetaminas, la L-dopa y la imipramina), diversas hormonas e incluso las encefalinas. A pesar de los resultados contradictorios, parece ineludible que la síntesis de proteínas intervenga en algún estadio de la formación del engrama. Sin embargo, otros efectos bioquímicos sobre la memoria proporcionan claves acerca del engrama y tienen consecuencias prácticas. Muchos fármacos aumentan o interfieren la consolidación o la recuperación de la memoria entre los más importantes se encuentran los fármaco colinérgicos, catecolaminas y endorfinas (Bridgeman,1988).

1. Conversión de un recuerdo de breve duración en un recuerdo duradero

Los estudios psicológicos han demostrado que la recitación de la misma información una y otra vez acelera y potencializa el grado de conversión de un recuerdo de breve duración en un recuerdo duradero. Este se ajusta perfectamente a la teoría oscilatoria señalada de la memoria o recuerdo a corto plazo, porque cada oscilación en realidad es una forma de recitación continuada de la misma información, de hecho, el cerebro tiende de manera natural a recitar la información reciente, en especial la que capta la atención de la mente (Guyton,1987).

2. Codificación de recuerdos durante el proceso de almacenamiento

Los recuerdos se codifican simultáneamente con su recitación y almacenamiento, esto es, se recuerdan memorias semejantes que ya se han almacenado y se comparan con las nuevas memorias, este proceso abarca almacenamiento no sólo de las nuevas memorias, sino también de sus diferencias y sus semejanzas con las memorias previas, por tanto, los recuerdos no se almacenan al azar en la mente, sino que más bien se almacenan en relación directa con otros recuerdos del mismo tipo y posiblemente en áreas muy específicas de la corteza, desde luego esto es indispensable para que los archivos de memoria puedan abrirse en fecha ulterior para encontrar la información que requiere (Guyton,1987).

3. Determinación de los recuerdos que deben retenerse

El hecho de almacenar por un largo periodo de tiempo un recuerdo o de olvidar lo que se hace de inmediato parece ocurrir en algunas regiones basales del cerebro, y no en la corteza cerebral. El hipocampo, parte muy vieja de la corteza cerebral localizada en ambos lados del suelo de cada ventrículo lateral, es esencial para almacenar muchos recuerdos, o quizá la mayor parte de éstos, por ejemplo, si alguien ha experimentado el mismo pensamiento muchas veces antes, y se ha habituado a él, el hipocampo no se estimula, por otra parte si la idea despierta dolor o placer, o tiene alguna otra cualidad muy intensa, se estimula el hipocampo. De maneras que aun no se definen, parece que la emisión de señales en el hipocampo colabora con otras regiones basales del cerebro para que se almacene de manera permanente un recuerdo. Por la importancia del hipocampo para almacenar recuerdos a largo plazo, es fácil comprender que las grandes lesiones cerebrales que afectan a ambos hipocampos harán que el organismo sea incapaz de almacenar estos recuerdos por tiempo prolongado, o que por lo menos tenga dificultades para lograrlo, por tanto, olvida las cosas con tanta rapidez como las aprende, lo que se conoce como amnesia anterógrada (Guyton,1987).

4. Paso de recuerdos a la memoria después de que se han almacenado

Otro gran misterio sobre el proceso de la memoria es la manera en que los recuerdos pasan a la memoria una vez que ya se han almacenado, se señaló ya que los recuerdos se codifican conforme se almacenan, y que parecen guardarse en relación estrecha con otros recuerdos del mismo tipo, también se sabe que el cerebro cuenta con mecanismos que le permiten poner la atención sobre una sucesión de recuerdos almacenados, uno tras otro, proceso que recibe el nombre de búsqueda o exploración del almacén de recuerdos (Guyton,1987).

Son muchas las razones para creer que el tálamo participa de manera importante en el proceso de búsqueda, primero, el tálamo tiene conexiones de punto a punto esencialmente con todas las partes de la corteza cerebral, lo que brindaría un acceso muy fácil a los sitios específicos de almacenamiento de recuerdos. En segundo lugar se sabe que las ondas de excitación viajan por los núcleos talámicos y que éstos, a su vez, hacen que también viajen ondas semejantes de excitación por la corteza cerebral; podríamos imaginarnos que los núcleos representan cierta función en el proceso de búsqueda. En tercer lugar, y lo que es más importante, las lesiones del tálamo hacen a menudo que la persona experimente dificultad o incapacidad para llevar a la memoria recuerdos que se sabe se almacenaron en una fecha previa. Esto se llama amnesia retrógrada, se supone que estas lesiones del tálamo han impedido gravemente el proceso de búsqueda. A veces la lesión del área talámica (o de áreas cerebrales más bajas estrechamente relacionadas) producirá amnesia retrógrada que dura días o

meses y que a continuación se corrige posiblemente por recuperación del proceso de búsqueda (Guyton,1987).

5. Mecanismo celular de la memoria

En la descripción previa sobre la consolidación de la memoria se señaló que se pueden almacenar recuerdos durante tiempo prolongado sólo cuando pasa la misma sucesión de señales por la sinapsis participantes muchas veces, posiblemente miles o incluso millones de veces, como consecuencia, se cree que el mecanismo neural básico de la memoria es un proceso de facilitación de las sinapsis a largo plazo, concepto que recibe apoyo de experimentos animales como la estimulación eléctrica repetitiva prolongada de fibras nerviosas que entran en un centro neuronal producirá, por último, desarrollo de un grado elevado de sensibilidad de dicho centro a la estimulación subsecuente, conocido con el nombre de facilitación posttetánica, pero podemos ver fácilmente que en realidad es un proceso de memorización (Guyton,1987).

Por otra parte, aún es una gran pregunta sin respuesta la manera en que las sinapsis se vuelven cada vez más sensibles a las señales de ingreso sucesivas, a este respecto son dos teorías básicas. La primera señala que la estimulación prolongada hace que las fibrillas nerviosas terminales de un centro sináptico activen nuevas terminaciones y que éstas, a su vez, brinden cada vez más botones sinápticos a la superficie de la neurona posganglionar, una variante de esta teoría es que los propios botones sinápticos aumentan o cambian sus características físicas, de manera que ofrecen cantidades mayores de sustancia transmisora excitadora. Esta teoría, que supone el aumento de número o de tamaño de los botones sinápticos, se apoya en que las cuentas de microscopia electrónica de fibrillas terminales y botones sinápticos son mayores en las áreas del cerebro que se han estimulado con una finalidad durante periodos prolongados que en las áreas cerebrales que no se han estimulado(Guyton,1987).

La segunda teoría señala que se altera la membrana neuronal del lado postsináptico de la sinapsis, y por tanto cambia la sensibilidad de la neurona a las señales que llegan, una variante de esta teoría señala que se incrementa la sensibilidad sináptica como resultado del aumento del contenido del ácido de la neurona. A este respecto, en diversos experimentos se ha demostrado en realidad este aumento del contenido de ácido , pero aún falta comprobar que esta sustancia sea en realidad la base del proceso de la memoria y no algún efecto inespecífico de la mayor actividad neuronal (Guyton,1987).

Independientemente de cuáles son los circuitos neuronales que intervienen en el almacenamiento y la evocación de la información, es evidente que en algún punto se establecen las nuevas conexiones sinápticas o se alteran funcional y anatómicamente las previamente existentes. Los cambios pueden comprender modificaciones moleculares de las proteínas de las membranas celulares, lo cual modifica la transferencia de información en las sinapsis. Es probable que existan tanto cambios estructurales como funcionales subyacentes en el aprendizaje (Vick, 1987).

II. ANTECEDENTES

En el ámbito experimental existen múltiples evidencias de que la nicotina a diferentes vías de administración y dosis tiene un efecto deletéreo tanto sobre la madre como sobre los críos. Por ejemplo, la exposición intermitente de ratas preñadas a corrientes de humo de cigarrillo a concentraciones similares a las encontradas en lugares públicos en ambientes destinados a fumadores, ocasiona retraso en el crecimiento intrauterino (Rajini y col., 1994). Por otro lado en ratones preñadas expuestas intermitentemente a corrientes de humo de cigarrillo se utilizaron diferentes dosis tres veces al día, lo que ocasionó retraso en el crecimiento intrauterino, espina bífida, exencephalia, labio leporino y paladar hendido (Seller y Bnait, 1995). En ratas expuestas intermitentemente al humo de cigarrillo se reportó decremento en peso, longitud y diámetro bitemporal fetal (Nelson y col., 1999). En ratas expuestas a dosis dependientes de la concentración e inhalación de humo de tabaco se encontró decremento en el peso materno y reducción en peso y longitud fetal (Reznik y Marquard, 1980).

A través de la administración de nicotina por vía infusión se observa efectos en paladar y desarrollo retardado de lengua así como alteraciones en desarrollo genital (Cutler y col., 1996; Gartner y col., 1997).

Con la administración vía oral de extractos de tabaco para masticar en ratas gestantes se encontraron alteraciones en el desarrollo y osificación de las crías (Paulson y col., 1994). Con la administración vía oral de nicotina y alcohol tres veces al día en ratones preñadas se reportó reducción en el peso fetal, reducción en medidas craneofaciales y decremento en la osificación (Paulson y col., 1992).

Así mismo existen investigaciones con la administración de nicotina por vía intraperitoneal en ratones preñadas y en este caso se encontró efectos teratogénicos en palatogénesis y odontogénesis así como decremento en peso longitud y dimensiones craneales (Saad, 1990-91).

Por otra parte, se ha encontrado un incremento de la angiogénesis en las placentas de ratas gestantes expuestas a nicotina, lo que trae como consecuencia un aumento del peso de la placenta (Krebs y col., 1996). En un estudio de placentas a término de madres fumadoras se encontraron dos tipos de angiogénesis adaptativa (Pfarrer y col., 1999). Otros estudios epidemiológicos muestran que las placentas de las madres fumadoras tienen un tamaño mayor al término de la gestación, comparativamente con las placentas de las madres no fumadoras (Williams y col., 1997). Estudios sobre placentas de madres fumadoras reportan que el mayor componente en cuanto al peso de la placenta, son las vellosidades coriónicas, que se adaptan ante situaciones de estrés como la altitud o la anemia materna (Kadryoy y col., 1998). Otros autores atribuyen este tipo de fenómenos a que el cigarrillo compromete el transporte de oxígeno a través de un incremento de la carboxihemoglobina, por lo que se especula que el aumento del peso de las placentas en las madres fumadoras está causado por una angiogénesis adaptativa de las vellosidades placentarias (Pfarrer, 1999; Soothill y col., 1996).

En cabras y ovejas se ha confirmado la observación epidemiológica de que la exposición a nicotina durante la gestación produce fisuras orales, en este caso las hembras gestantes se alimentaron con hojas de *Nicotiana glauca* durante los días 32-41 de la gestación y se obtuvo un 78% de inducción de esta anomalía en cabras, en ovejas el porcentaje fue mucho menor (10%) (Panter y col., 2000).

En un estudio en los años cuarenta se informó que cuando las ratas y los conejos gestantes estaban expuestos al humo de tabaco, su descendencia pesó menos que los animales control (Essenberg y col., 1940). Posteriormente, en estudios epidemiológicos de casos y controles se señaló la asociación entre fumar tabaco y una reducción de 150-250 g en el peso del niño al nacer (Stein y Kline, 1983), con evidencia de estar ante un fenómeno de dosis respuesta (Meyer y col., 1976).

En mujeres que fuman durante el embarazo se ha encontrado un incremento en el riesgo de tener hijos con cierre prematuro de una o más suturas craneanas (Alderman y col., 1994; Kallen, 1999), así como de presentar fisuras orales (California EPA, 1997). Persiste aún la discusión sobre el efecto teratogénico del tabaquismo así como de la exposición involuntaria al humo de tabaco durante la gestación, algunos de estos estudios han considerado directamente a la madre y otros el grado de tabaquismo del padre (Ponciano, 2002).

Slotkin (2002) reconoce efectos adversos de la nicotina sobre el aprendizaje y memoria en ratas. Roy y col. (2002) realizaron un estudio en ratas juveniles y adolescentes expuestas a nicotina *in utero*, a dosis de 2 mg/kg/día, donde reconocen que la exposición prenatal a nicotina compromete la maduración neuronal lo que conduce a alteraciones duraderas en estructuras relacionadas con procesos cognitivos, aprendizaje y memoria. Slotkin y col. (2002) evaluaron el efecto de la exposición prenatal a HTA en receptores acetilcolinérgicos en cerebro de mono, demostrando que la exposición prenatal a HTA expone al feto y al neonato a cantidades suficientes de nicotina para alterar el desarrollo cerebral. Spilich (1992) comparó fumadores abstinentes con no fumadores en varias pruebas, reportaron que fumadores que tenían abstinencia tres horas antes de realizar las pruebas de atención continua, memoria, o comprensión de lectura tuvieron un desempeño significativamente menor que el grupo control. Kleinman (1973) evaluó a fumadores en una prueba de listas de pares de sílabas repetidamente, reportaron que los fumadores después de un período de abstinencia tuvieron un desempeño significativamente menor comparado con los no fumadores. Ernst y col. (2001) realizaron una revisión clínica y epidemiológica de la asociación de la exposición prenatal a nicotina y problemas cognitivos, reportaron anomalías en el neurodesarrollo, lo que es factor importante de altos riesgos para problemas psiquiátricos incluyendo el abuso de sustancias. Hellstrom- Lindahl y col. (2001) evaluaron los efectos de la exposición prenatal a nicotina en cerebros de humano de 7.5 a 11 semanas de gestación, reportaron este fenómeno como un riesgo potencial de perturbación en el rol funcional de los receptores nicotínicos durante el desarrollo cerebral.

Autores como Moore y Persaud,1995; Sadler,2000; Rivas,1984; Barboza y col.,1995, reportan que el tabaquismo materno puede causar trastornos conductuales y patrones de neuroconducta anormal durante el desarrollo posterior de hijos de madres fumadoras, incluyendo déficit de atención, hiperactividad y disminución del coeficiente intelectual.

III. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Evaluar el efecto teratogénico de la nicotina administrada del día 6 al 15 de la gestación, así como sobre el aprendizaje y la memoria en la rata de laboratorio de la cepa Wistar (***Rattus norvegicus***)

OBJETIVOS PARTICULARES

- Evaluar el efecto que tiene la nicotina en peso y talla fetal de la rata Wistar administrada del día 6 al 15 de la gestación.
- Determinar el efecto de la nicotina en la morfología cráneo-facial en los fetos de la rata Wistar.
- Determinar el efecto de la nicotina sobre el peso de la placenta en la rata Wistar.
- Determinar el efecto de la nicotina en el aprendizaje y memoria en la rata Wistar.
- Determinar el efecto del HTA en el aprendizaje y memoria en la rata Wistar.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Organismos experimentales

Se utilizaron 25 ratas hembras vírgenes de la cepa Wistar con un peso de 230-300g (*Rattus norvegicus*), proporcionadas por el bioterio de la Facultad de Medicina, las cuales permanecieron durante toda la experimentación en las siguientes condiciones ambientales: temperatura 20-25°C; humedad relativa 50-60%; fotoperiodo 12/12 horas luz-oscuridad (Vaquero, 1993).

Se mantuvieron individualmente en cajas de acrílico de 53x43x20 cm, se les proporcionó como alimento nutricubos Purina® para roedores pequeños y agua corriente *ad libitum*.

Para determinar el estro se tomaron frotis vaginales diariamente, para lo cual se utilizaron puntas de pipeta (Pasteur®) y solución fisiológica como vehículo. Los frotis vaginales se observaron bajo el microscopio óptico (Olympus® BX40) . Al determinarse el estro se introdujo el macho, el cual permaneció con la hembra durante 24 horas y se observó el tapón vaginal.

A pesar de que la literatura señala diversas vías de administración para la nicotina desde la parenteral, intraperitoneal, subdérmica, oral, por inhalación, etc. (Xu y col.,2001; Slotkin,1998; Saad,1990-91; Tolson y col.,1995; Cutler y col.,1996; Trauth y col.,2000; Reznik y Marquard,1980; Rajini y col.,1994; séller y Bnait,1995; Nelson y col.,1999; Paulson y col.,1992,1994). Para realizar el presente trabajo fue necesario probar las diferentes vías de administración y dosis, ya que se tuvo una gran pérdida de organismos debido a que las ratas convulsionaban y morían. Finalmente se logró estandarizar la técnica de administración oral de la nicotina, por lo que se determinó que a cada organismo del grupo experimental se le inocularían 6 mg/kg/día dosis única de nicotina pura (Sigma®) disuelta en 0.5 ml de agua destilada del día 6 al 15 de gestación, ya que es el periodo de organogénesis. Para lo cual se utilizó una cánula de acero inoxidable con punta roma. Con esta dosis según la literatura se alcanzan en suero niveles aproximados de 60 ng/ml de nicotina y 1020 ng/ml de cotinina, similares a los niveles encontrados en humanos que consumen dos cajetillas diarias de cigarrillos (Murria y col., 1987; Nasrat y col., 1986). Al grupo control se le inculó por la misma vía el mismo volumen de agua destilada.

Después de todo este proceso el lote se redujo a 2 controles y 4 experimentales. Del total de organismos sometidos a tratamiento se sacrificaron un control (C1) y tres experimentales (E1, E2, y E3) para la evaluación de los efectos teratogénicos y de placenta. En el resto de los organismos, un control (C2) y un experimental (E4), se llevó a término la gestación para la posterior evaluación de aprendizaje y memoria en los críos.

4.2 Evaluación de los efectos en placenta y teratogénicos

Para la evaluación de los efectos teratogénicos, las ratas fueron sometidas a cesárea a los 20 días de gestación, para lo cual fueron anestesiadas con pentobarbital (Sigma®) por vía subcutánea. Se abrió la cavidad abdominal y se localizó el útero grávido, el cual fue abierto para retirar los fetos con sus respectivas placentas (Diewert, 1976). Después de la cesárea las madres fueron sacrificadas con una sobredosis de éter (Vaquero, 1993).

Se obtuvo un total de 17 fetos control y 45 experimentales. Los fetos recién obtenidos fueron separados de las membranas embrionarias y pesados con una báscula digital (Ohaus® 0.01g) con su respectiva placenta a la que se le quitó el exceso de humedad con un papel absorbente. Después fueron separados de la placenta y se pesaron por separado éstas y los fetos. También se midieron en fresco la longitud total, longitud craneal anteroposterior y el diámetro biparietal con un verniere (Scala® 0.1mm). Finalmente los fetos se incluyeron en formol al 10% para la obtención de las siguientes medidas rostrocraneales con un microscopio estereoscópico (Olympus® con un ocular 10x graduado 0.1mm): distancia internasal, anchura nasal, diámetro papilar, anchura bucal, distancia intercantal, distancia naso-bucal, longitud nasal, distancia papilo-bucal lateral, distancia naso-ocular, distancia naso-auricular, distancia papilo-bucal inferior, distancia naso-bucal, distancia exocantal y distancia auri-ocular (Anexo 1).

4.3 Análisis estadístico

Los datos obtenidos fueron analizados a través de la prueba T de Student para muestras no pareadas con un 95% de confianza.

4.4 Evaluación de aprendizaje y memoria

Para evaluar aprendizaje y memoria se plantearon dos diseños experimentales.

Para el primer diseño se utilizaron los neonatos de las ratas expuestas a nicotina *in útero*, de las que se obtuvieron catorce crías experimentales, (6 hembras y 8 machos) y nueve crías control, (4 hembras y 5 machos) a los que se mantuvo en las mismas condiciones ambientales, agua y alimento *ad libitum* durante todo su desarrollo. Fue necesario que las crías control alcanzaran los 250 g de peso. Es importante mencionar que las crías recibieron una dosis de nicotina de 6mg/kg/día del día 6 al 15 de gestación.

Para la realización de la segunda parte experimental se diseñó y construyó una cámara de exposición a humo de tabaco ambiental (Anexo 2). Se utilizaron diez ratas (*Rattus norvegicus*), seis machos y cuatro hembras, a los que se mantuvo en las mismas condiciones de estabulación, agua y alimento *ad libitum* durante todo su desarrollo, la prueba dio inicio al momento que los organismos tuvieron un peso de 250 a 300 g. Para llevar a cabo esta prueba

se formaron dos grupos, uno control y otro experimental, cada uno compuesto por tres machos y dos hembras. A los organismos del grupo experimental se les introdujo a la cámara fumadora, donde se administró humo de tabaco ambiental (HTA) de un cigarro de la marca Marlboro con una dosis de un puff de humo-puff aire/ por minuto en un lapso de 15 minutos vía parenteral (inhalación), al grupo control se le sometió a las mismas condiciones en la misma cámara con aire (2 puff aire/ minuto) durante 15 minutos.

Para llevar a cabo la evaluación del aprendizaje fue necesario construir un laberinto en cruz utilizando como material acrílico.(Anexo 3)

La prueba se dividió en dos fases:

a. Fase de reconocimiento

Consiste en introducir a cada organismo individualmente al laberinto durante cinco minutos sólo una vez, con el fin de aclimatarlos a las características propias del mismo.

b. Fase de prueba

Para realizar esta fase, se privó a los organismos de agua como reforzador primario durante las 48 horas anteriores a la prueba, en uno de los brazos del laberinto (siempre el mismo) se colocó una bandeja con agua, se colocó a los organismos siempre en un mismo brazo, y se le retiró y tomo el tiempo al momento en que probaron el agua, se realizó una prueba con cinco ensayos por organismo, cada una de cuatro minutos como límite.

Para el segundo diseño experimental, se sometió al tratamiento correspondiente a cada grupo dentro de la cámara de exposición a HTA y posteriormente se realizó la prueba en el laberinto.

Para evaluar memoria se dejo descansar a los organismos durante tres semanas, posteriormente se les privo de agua durante 48 horas y se llevó a cabo el procedimiento descrito en la fase de prueba pero solo fue necesario un ensayo por organismo (Chance,2001). Para el segundo diseño experimental se aplicó el tratamiento correspondiente a cada grupo y se realizó el mismo procedimiento ya mencionado.

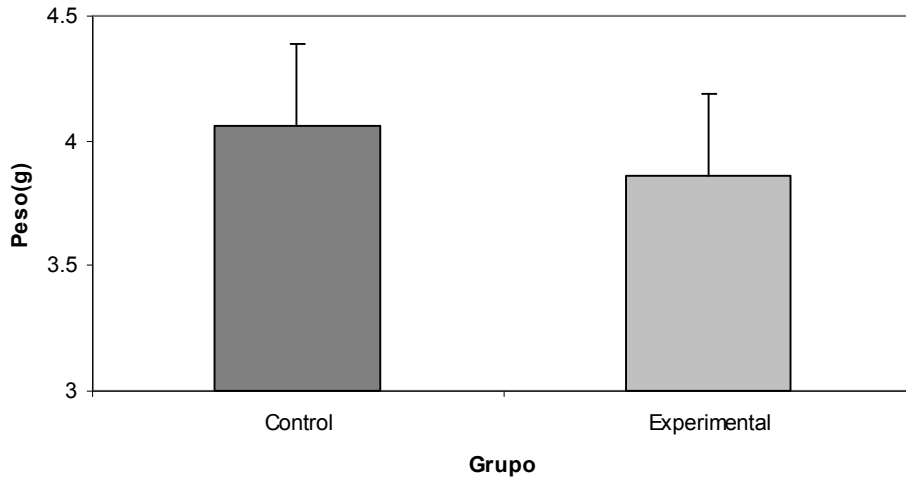
4.5 Análisis estadístico

Para los resultados de aprendizaje, en cada diseño experimental se obtuvieron los promedios del primer y último ensayo de cada uno de los grupos, se les aplicaron las pruebas estadísticas de T de Student y U Mann-Whitney con un IC al 95%. Para los resultados de memoria se aplicó una prueba estadística T de Student con un IC al 95%.

V. RESULTADOS

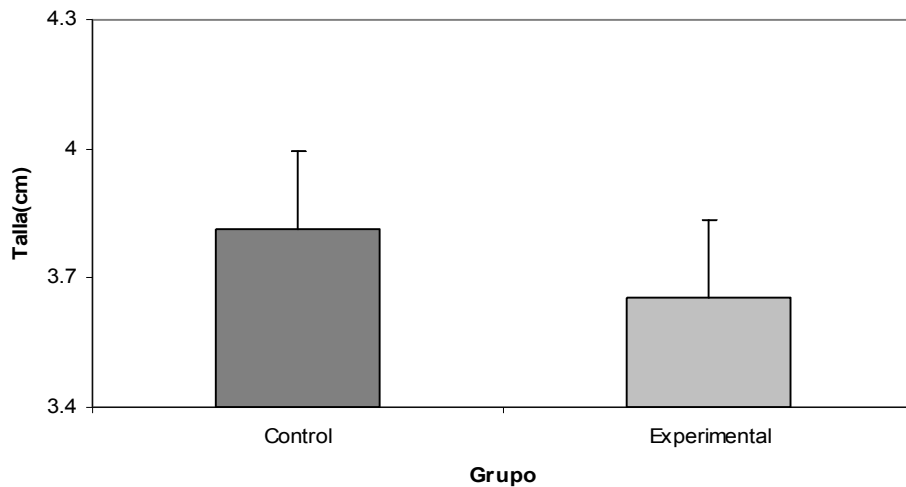
5.1 Efecto de la nicotina en peso y talla fetal

El peso promedio (g) obtenido de los fetos experimentales fue de 3.863 (± 0.336 , $n=45$), mientras que en los fetos control fue de 4.061 (± 0.329 , $n=17$), al comparar ambos grupos no se encontraron diferencias significativas ($t=2.078$, $df=60$; $P>0.05$). (Gráfica 1).



Gráfica 1. Peso promedio (g) de organismos control y experimentales tratados con nicotina.

Con respecto a la talla (cm), en los fetos experimentales se obtuvo un promedio de 3.654 (± 0.164 , $n=45$), mientras que en los fetos control fue de 3.814 (± 0.181 , $n=17$), al comparar ambos grupos se encontraron diferencias significativas ($t=3.312$, $df=60$; $P<0.05$). (Gráfica 2)



Gráfica 2. Talla promedio (cm) de organismos control y experimentales tratados con nicotina.

5.2 Efecto de la nicotina en la morfología craneofacial

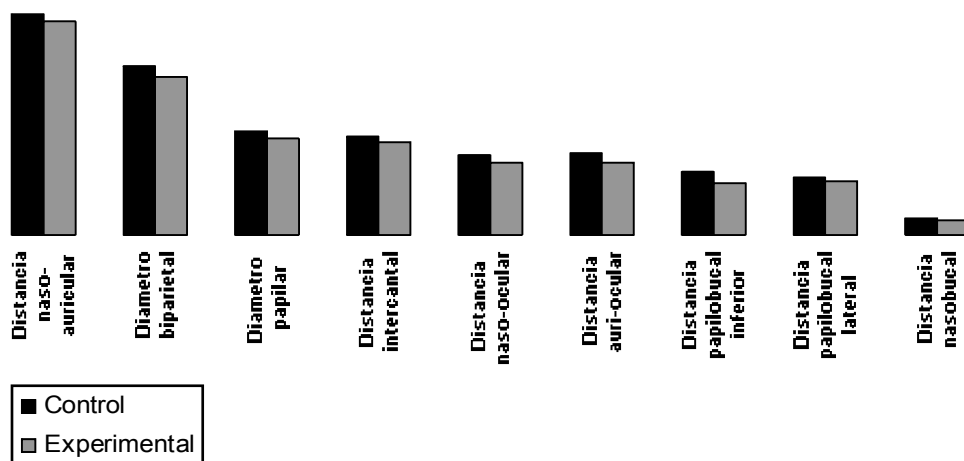
En las siguientes medidas craneofaciales no se encontraron diferencias significativas entre los fetos de madres tratadas con nicotina y la control ($p>0.05$).

- distancia internasal: 1.370 ± 0.045 , 1.355 ± 0.049
- anchura nasal: 2.417 ± 0.092 , 2.448 ± 0.110
- anchura bucal: 3.835 ± 0.123 , 3.828 ± 0.118
- longitud craneal anteroposterior: 14.876 ± 0.970 , 14.695 ± 0.989
- longitud nasal: 2.976 ± 0.179 , 3.004 ± 0.231
- distancia naso-bucal: 3.458 ± 0.217 , 3.408 ± 0.177
- distancia exocantal: 7.476 ± 0.368 , 7.513 ± 0.427

En contraste, para las medidas que se enlistan a continuación, se obtuvieron diferencias significativas al comparar el grupo experimental con el grupo control ($n=60$; $P<0.05$). (Gráfica 3)

- diámetro papilar: 5.688 ± 0.196 , 5.368 ± 0.208 ($t=5.461$)
- distancia intercantal: 5.370 ± 0.163 , 5.071 ± 0.358 ($t=3.301$)
- distancia naso-bucal: 0.905 ± 0.093 , 0.820 ± 0.083 ($t=3.5$)
- distancia papilo-bucal lateral: 3.194 ± 0.277 , 3.006 ± 0.290 ($t=2.296$)
- diámetro biparietal: 9.252 ± 0.259 , 8.673 ± 0.446 ($t=5.026$)
- distancia naso-ocular: 4.447 ± 0.312 , 3.986 ± 0.254 ($t=5.964$)
- distancia naso-auriocular: 12.182 ± 0.640 , 11.737 ± 0.451 ($t=3.067$)
- distancia papilo-bucal inferior: 3.476 ± 0.111 , 2.893 ± 0.165 ($t=13.415$)
- distancia auriocular: 4.541 ± 0.395 , 4.035 ± 0.164 ($t=7.152$)

En resumen, las alteraciones craneofaciales obtenidas en los grupos experimentales expuestos a nicotina, consisten en cráneo alargado con el acortamiento en el diámetro biparietal, además de alteraciones faciales en el área de la boca que consisten en el acortamiento del diámetro papilar, la distancia naso-bucal y la distancia papilo-bucal inferior, así como a nivel de los ojos con el evidente acortamiento de la distancia intercantal, la distancia naso-ocular y la distancia auri-ocular. En todos los casos los organismos del grupo control presentaron medidas mayores con respecto a los grupos experimentales.



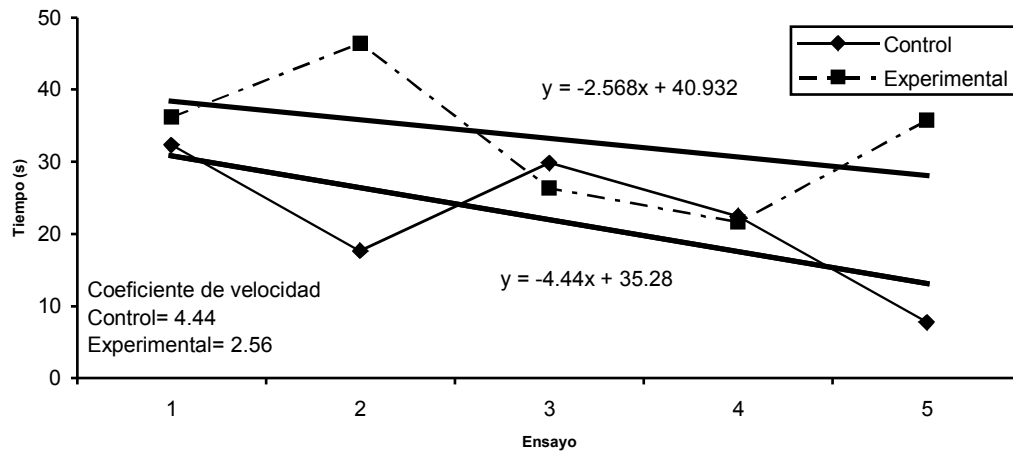
Gráfica 3. Medidas craneofaciales promedio (mm) en las que se encontraron diferencias significativas con respecto al control.

5.3 Efecto de la nicotina en placenta de ratas expuestas en el periodo de gestación

El peso promedio obtenido de las placentas (g) del grupo experimental fue de $0.741(\pm 0.080)$ mientras que las del grupo control fue de $0.685 (\pm 0.105)$. Al comparar ambos grupos se obtuvo diferencias significativas ($t=2.25; P<0.05$). Con respecto al peso del feto+placenta (g), en el grupo experimental fue de $4.836 (\pm 0.414)$, mientras que para el grupo control se obtuvo un promedio de $4.938g (\pm 0.452)$. Al comparar ambos grupos no se obtuvo diferencia significativa ($P>0.05$).

5.4 Efecto de la nicotina en el aprendizaje de individuos expuestos *in utero*

Al comparar el tiempo promedio en el grupo experimental del primer ensayo que fue de $36.1(\pm 22.6)$ s con el último ensayo que fue de $35.7(\pm 45.5)$ s, no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas ($P>0.05$), en contraste con lo obtenido para el grupo control, que para el primer ensayo fue de $32.3(\pm 15.14)$ s y para el último de $7.78(\pm 6.32)$ s en donde se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas ($t=4.49$, $FD=16; P<0.05$). Al graficar los promedios de los tiempos y aplicar una regresión de tipo lineal, se obtiene una pendiente de 2.56 para los organismos experimentales y un 4.44 para los organismos control lo que representa una disminución de un 42.34% en el coeficiente o velocidad de aprendizaje con respecto al tiempo de los controles (Gráfica 4).



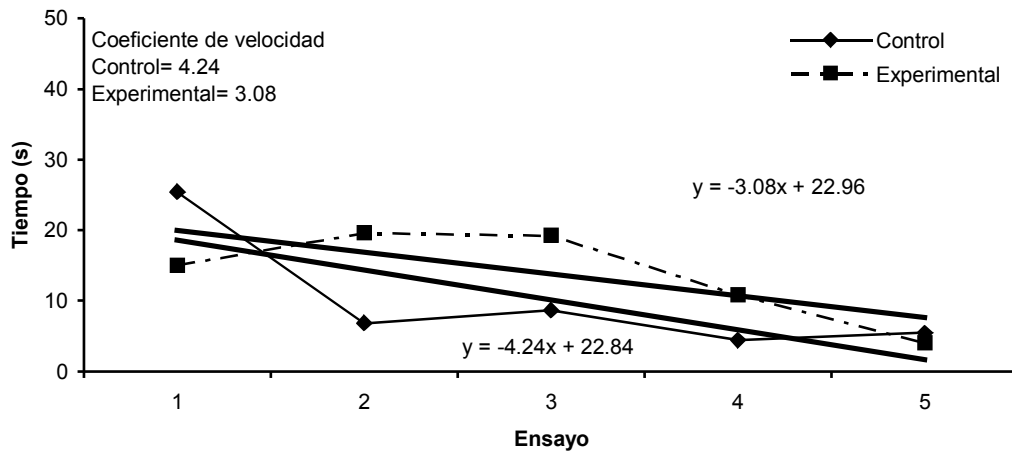
Gráfica 4. Tiempos de respuesta promedio (segundos) para evaluar aprendizaje en organismos expuestos a nicotina *in utero* en donde a través de la aplicación de una regresión lineal se obtienen las pendientes que indican un coeficiente de velocidad de aprendizaje.

5.5 Efecto de la nicotina en la memoria de individuos expuestos *in utero*

Con respecto a la memoria, para el grupo experimental se obtuvo un valor promedio de 39.6 (± 27.03) s, y para el grupo control fue de 25.8 (± 17.42) s al comparar ambos grupos no se encontró diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$).

5.6 Efecto del HTA en aprendizaje

Al comparar los tiempos promedio en el grupo experimental del primer ensayo 15 (± 12.42) s con los del último ensayo 4 (± 2.76) s no se obtienen diferencias estadísticamente significativas ($P > 0.05$), en contraste con lo obtenido para el grupo control, que para el primer ensayo fue de 25.4 (± 22.28) s y para el último fue de 5.4 (± 3.97) s, al comparar ambos tiempos se presentan diferencias estadísticamente significativas ($t = 2.35$, $fd = 16$; $P < 0.05$). Al graficar los promedios de los tiempos y aplicar una regresión de tipo lineal, se obtiene una pendiente de 4.24 para los organismos control y 3.08 para los organismos experimentales lo que representa una disminución de un 27.35% en el coeficiente o velocidad de aprendizaje con respecto al tiempo (Gráfica 5). El tiempo que les llevó a los organismos experimentales encontrar el agua en el laberinto fue mayor que el de los controles.



Gráfica 5. Tiempos de respuesta para evaluar aprendizaje en organismos expuestos a humo de tabaco ambiental en donde a través de la aplicación de una regresión lineal se obtienen las pendientes que indican un coeficiente de velocidad de aprendizaje.

5.7 Efecto del HTA en memoria

Con respecto a la evaluación del efecto del humo de tabaco ambiental en la memoria, para el grupo experimental se obtuvo un valor promedio de 66.6 (± 46.6) s mientras que para el grupo control fue de 6.8 (± 2.77) s, al comparar ambos, se encontraron diferencias estadísticamente significativas (($t=2.86$; $p<0.05$). Los resultados indican que los organismos experimentales tardaron casi 10 veces más en encontrar el agua con respecto a los organismos del grupo control.

VI. DISCUSIÓN.

Es de gran importancia mencionar que el objetivo original de este trabajo era el de probar diferentes dosis y vías de administración de la nicotina ya que a pesar de que existe un gran número de citas bibliográficas al respecto, (Xu y col.,2001; Slotkin,1998; Saad,1990-91; Tolson y col.,1995; Cutler y col.,1996; Trauth y col.,2000; Reznik y Marquard,1980; Rajini y col.,1994; Seller y Bnait,1995; Nelson y col.,1999; Paulson y col.,1992;1994), en la Clínica contra el Tabaquismo de la Facultad de Medicina, lugar donde se llevó a cabo este trabajo, con anterioridad ya se había tratado de reproducir este aspecto sin viabilidad alguna, debido a que la nicotina producía la muerte de los organismos experimentales a distintas vías de administración; finalmente en este estudio después de un análisis bibliográfico y experimental se logró determinar que la vía oral era la más viable. Por cuestiones de logística propios de la Clínica tales como bajo presupuesto económico, falta de espacio para el mantenimiento de los organismos experimentales y entre otros por razones de la propia experimentación, no fue posible aumentar el número de organismos. Sin embargo por los méritos antes mencionados se decidió incluir los resultados obtenidos, aunque se sugiere tomar con reserva los resultados obtenidos en la parte de teratogénesis y efectos en placenta debido al bajo número de organismos. Además, para investigaciones futuras se sugiere tomar en cuenta las consideraciones utilizadas en este trabajo aunado a un mayor número de organismos control y experimentales.

6.1 Efecto de la nicotina en peso y talla fetal

Los resultados obtenidos en este trabajo muestran un ligero pero significativo retraso en el crecimiento intrauterino que se refleja en la talla de los individuos experimentales, lo que concuerda con autores como Reznik y Marquard (1980), Saad (1990-91), Moore y Persaud (1995), Seller y Bnait (1995), Cutler y col. (1996), Slotkin (1998), Nelson y col.(1999) y Sadler (2000).

Una de las hipótesis para explicar este fenómeno es que la influencia de la nicotina sobre la talla fetal es posiblemente mucho mayor durante los dos primeros tercios del embarazo ya que es el periodo aproximado en el que se llevó a cabo el tratamiento. El efecto de la nicotina en la talla fetal al término de la gestación no es debido a un acortamiento en la misma, la reducción en la misma no es trivial; la explicación que se da a este punto es que es evidente que la nicotina tiene una acción farmacológica no solo en la madre, sino también en los fetos. Una explicación es que la nicotina durante la gestación puede restringir la circulación placentaria, comprometiendo así el flujo sanguíneo útero-placentario con el fenómeno de hipoxia relativa sumado al efecto tóxico directo de la nicotina (Philipp y col., 1984; Cnattinguis y col., 1998), lo que retarda el crecimiento del feto al limitar su suplemento sanguíneo. Por otra parte, la nicotina afecta el balance energético incrementando la tasa metabólica tanto de los fetos como de la madre (Paulson y col., 1994).

En el presente trabajo se tomaron en cuenta la longitud total fetal y el diámetro biparietal entre otras medidas, en las que se obtuvo un evidente decremento, lo que concuerda con lo reportado por Miller y col. (1976).

En el presente estudio no se encontró diferencia en el peso de los organismos experimentales con respecto a los controles, en contraste con lo reportado por Simpson y Lindahl en 1957, que fueron los primeros en informar una disminución del peso al nacer en la descendencia de madres que fumaron durante el embarazo, para lo que recolectaron datos en un periodo de tres años en hospitales de maternidad norteamericanos y encontraron que la incidencia de nacimientos de niños con bajo peso (< 2.5 kg) entre mujeres que fumaban, era el doble que entre las no fumadoras y su incremento fue moderadamente regular con la cantidad fumada.

6.2 Efecto de la nicotina sobre la morfología craneofacial fetal

La exposición experimental a nicotina en etapa prenatal, presenta un cuadro de alteraciones que van desde cráneo alargado con el evidente acortamiento en el diámetro biparietal, así como acortamiento en el rostro afectando la distancia naso-auricular, auri-ocular y naso ocular además de alteraciones en el área de la boca, con el acortamiento de la distancia nasobucal, la distancia papilobucal inferior y distancia papilobucal lateral y en el área de los ojos, con el evidente acortamiento de la distancia papilar y la distancia intercantal. La alteración no solo fue en cuanto a su morfología anómala, con cráneo alargado y rostro acortado sino también en el aspecto cuantitativo, resultando disminuidos los diámetros y distancias ya mencionados repetidamente en los grupos experimentales con respecto al control.

Se especula que la nicotina afecta el desarrollo de la cara ya que este proceso implica una cascada de fenómenos muy integrados que comienzan con el embrión temprano y continúan en forma ininterrumpida hasta el final de la fase del crecimiento postnatal (Carlson, 1990).

Se atribuye parte de la acción teratógena de la nicotina en el desarrollo de la cara, caracterizado por masas de tejido primordial y su redistribución final en estructuras faciales reconocibles (Carlson, 1990), se especula que la nicotina limita el crecimiento de masas de tejido debido a los cuadros de hipoxia que ocasionan baja en oxígeno y nutrientes para el óptimo desarrollo del mismo. Por otra parte, ya que uno de los aspectos más característicos del desarrollo facial durante gran parte del periodo fetal es el continuo aumento en relativa prominencia de la región facial media (Carlson, 1990), se cree que también en esta fase la nicotina ejerce un efecto teratogénico ya que medidas disminuidas como el diámetro papilar, la distancia intercantal, distancia naso bucal y distancia papilobucal inferior se encuentran íntimamente relacionadas a la línea media.

Es importante mencionar que en contraste con los resultados obtenidos en este estudio Reznik y Marquard (1980) reportan haber obtenido paladar hendido, labio leporino y exencefalocele en un feto de un total de 73 fetos expuestos a nicotina vía inhalación durante 21 días, dos veces diarias a una

concentración de 35/150 ml. Panter y col. (2000) reporta paladar hendido y múltiples contracturas esqueléticas congénitas en fetos de ovejas y carneros expuestos *in utero* a extractos de *Nicotiana glauca*.

6.3 Efecto de la nicotina en placenta de ratas expuestas en el periodo de gestación

En el presente trabajo se observó un incremento en el peso placentario de las madres tratadas con nicotina lo que concuerda con lo reportado por Pfarrer y col.(1999). Este fenómeno puede ser causado por una hipertrofia placentaria compensatoria, que puede ser causada debido a la hipoxia provocada en la madre por la nicotina y debido a la vasoconstricción uterina. (Hammer y col., 1981).

Se especula que el aumento en el peso de las placentas en los grupos experimentales con respecto al control es causado además por una angiogénesis adaptativa de las vellosidades placentarias, lo que demostraría una respuesta adaptativa de los capilares de las vellosidades placentarias lo que incrementa la superficie para la difusión de los gases transplacentarios, debido a que la capacidad transportadora de oxígeno está disminuida tanto en sangre materna como fetal, en contraste con lo reportado por Williams y col. (1997) ya que sostiene que el tabaquismo materno está asociado con una reducción del peso fetal más no con el peso de la placenta.

Paulson y col. (1992), a dosis de 8 mg/kg reporta que la nicotina causa un decremento en el peso de las placentas.

6.4 Efecto de la nicotina en aprendizaje y memoria de individuos expuestos *in utero*

Los resultados de este estudio muestran que en ambos grupos, control y experimental, se llevó a cabo un proceso en el que los tiempos de respuesta muestran un evidente cambio en la conducta, lo que finalmente se traduce como aprendizaje, sin embargo existe una diferencia significativa entre los tiempos obtenidos por grupo, lo que se refleja en el coeficiente de velocidad que para el grupo experimental es de un 42.34% menor que el grupo control. Con respecto a los resultados obtenidos para memoria a largo plazo, no existe una diferencia significativa entre ambos grupos. Estos resultados nos indican un fallo o retardo cognitivo permanente debido a daños en las estructuras y mecanismos relacionados con el aprendizaje y no así para la memoria. A pesar de que en el presente estudio no se determinaron los daños causados por la nicotina directamente en estructuras cerebrales relacionadas con el aprendizaje y memoria existen trabajos que respaldan esta hipótesis, entre los que se encuentra el realizado por Roy y col. (2002) en ratas juveniles y adolescentes expuestas a nicotina *in utero*, en el que se reporta un importante decremento en el tamaño celular con la evidente disminución en la densidad neuronal del hipocampo, reducción en la porción media de las neuronas piramidales y un incremento en la proporción de células no piramidales de la corteza somatosensorial, lo que demuestra que

la exposición prenatal a nicotina compromete la maduración neuronal provocando alteraciones permanentes en estructuras y regiones cerebrales relacionadas con procesos cognitivos, aprendizaje y memoria.

Es importante enfatizar que en este apartado la nicotina se administró *in utero*, del día 6 al 15 de gestación y nunca más se volvió a administrar, los resultados indican entonces que la exposición a nicotina durante este periodo probablemente provocó cambios permanentes en estructuras cerebrales relacionadas directamente con capacidades cognitivas, lo que confirma que la nicotina por sí sola es un potente neuroteratógeno ya que provoca alteraciones en el desarrollo neurológico, lo que concuerda con lo reportado por Slotkin, 1998, 1999, 2002; Ernst y col., 2001; Hellstrom-Lindahl y col., 2001; Moore y Persaud, 1995; Sadler, 2000; Rivas, 1984; Barboza y col., 1995; Roy y col., 2002.

Una de las hipótesis para explicar los efectos teratogénicos de la nicotina sobre los déficits en aprendizaje es que la nicotina interfiere directamente con la ontogénesis de sistemas particulares de neurotransmisores en el sistema nervioso central, por medio de acciones específicas sobre determinados receptores del organismo en desarrollo. Esto resulta importante ya que los neurotransmisores además de su función como mediadores de la comunicación intercelular en sistemas maduros, desempeñan un papel importante durante la ontogenia del sistema nervioso de mamíferos en el desarrollo embrionario del sistema nervioso ya que actúan como factores tróficos, pues son moléculas capaces de inducir y sostener el crecimiento y la diferenciación de sistemas neurales, la nicotina puede actuar en este punto imitando la acción de la acetilcolina, queda claro que la unión de la nicotina al receptor colinérgico provoca la activación de una serie de reacciones bioquímicas dentro de la célula. La alteración inducida por la nicotina de las señales necesarias para el desarrollo normal del cerebro, pueden llevar a cambios moleculares, bioquímicos y estructurales que repercuten permanentemente en la función y el comportamiento, lo que concuerda con lo reportado por Slotkin y col. (2002). Durante el desarrollo, sin embargo, la estimulación del receptor, en forma única, comunica un mensaje a los genes que controlan la diferenciación celular, cambiando el destino definitivo de la célula, de manera que se producen cambios permanentes en el destino de la misma. Ya que este tipo de cambio no es característico del sistema nervioso maduro, es evidente que el estado ontogénico de las células blanco es crucial para determinar el resultado. Consecuentemente, el mismo neurotransmisor o receptor puede estar involucrado en la replicación de la célula, en la diferenciación celular, en el crecimiento, en la muerte (apoptosis), o en la determinación de la capacidad de la célula para responder a una futura estimulación o aprendizaje celular (McFarland y col., 1991; Roy y col., 1998), así como en la maduración sináptica que finalmente provoca cambios en la actividad sináptica y comunicación celular, lo que coincide con lo reportado por Slotkin, (1998, 1999, 2001).

Se cree que la nicotina es un potente neuroteratógeno cuyas acciones explican en gran medida los efectos adversos del tabaquismo durante el embarazo sobre el comportamiento y desempeño neurológico de los

productos expuestos a esta sustancia durante el desarrollo embrionario y fetal.

Dunn (1977) reportan haber encontrado que niños de madres que fumaron durante el embarazo presentan problemas escolares tales como mala conducta, desarrollo social y mal temperamento. Nichols (1981) reportan que niños de madres que fumaron mas de 20 cigarrillos por día durante el embarazo presentaron un incremento del 28% en el riesgo de presentar comportamientos impulsivos. Naeye (1984) reportan que el decremento de atención, así como el nivel de actividad incrementa conforme incrementa el número de cigarrillos por día consumidos por la madre durante el embarazo, aún tomando en cuenta factores demográficos, edad de gestación y lactancia. La asociación entre el tabaquismo durante el embarazo y los efectos adversos sobre el deterioro cognitivo y desempeño escolar en niños mayores es consistente, sin embargo es importante mencionar que existen casos en los que los decrementos son tan pequeños que no siempre son estadísticamente significativos (HEEETS,1997).

6.5 Efecto del HTA en aprendizaje y memoria

Los resultados muestran que en ambos grupos, control y experimental, se llevó a cabo un proceso de aprendizaje, sin embargo existe una diferencia significativa entre los tiempos obtenidos por grupo, lo que se refleja en el coeficiente de velocidad que para el grupo experimental es de un 27.35% menor que el grupo control, además es importante resaltar que en los resultados obtenidos para memoria a largo plazo, existe una diferencia significativa entre ambos grupos, lo que indica que los organismos experimentales tardan casi 10 veces más en encontrar el agua con respecto a los organismos del grupo control. Es importante mencionar que el efecto que produce la nicotina sobre un organismo en desarrollo no es el mismo que tiene en un sistema neuronal maduro (Trauth y col., 2000; Slotkin, 2002). Los resultados sugieren un efecto del HTA sobre el aprendizaje y memoria.

Para poder explicar el efecto del humo de tabaco ambiental debemos de considerar en primer lugar que la vía de administración a través de inhalación garantiza que la nicotina en sólo diez segundos pasa a la sangre y luego al cerebro, en donde probablemente actúa sobre el sistema mesocórtico-límbico-dopaminérgico (Svensson,1987; Benowitz,1986), sin embargo resulta importante agregar que en este estudio específicamente se evaluó el efecto de la nicotina en el HTA, pero existen otras 4000 sustancias que no fue posible evaluar.

Si tomamos en cuenta que la acción de la nicotina involucra el sistema límbico podemos entender que las estructuras que lo componen pueden verse directamente involucradas afectando los procesos de aprendizaje y consolidación de la memoria.

Además se sabe que la nicotina provoca la liberación de acetilcolina (Ach), dopamina y noradrenalina. Se cree que el aprendizaje y la memoria se dan mejor no cuando los niveles de estos son los más altos posibles, sino cuando son los óptimos para la transmisión sináptica (Bridgeman, 1988), además el

proceso de consolidación puede involucrar a los receptores de Ach (Bridgeman, 1988).

Los resultados del presente trabajo muestran que existe una disminución en los procesos de aprendizaje y memoria sin embargo existen múltiples estudios en los que se reporta que la administración de nicotina favorece los procesos de aprendizaje y memoria (Levin y col.,2003; Arthur y Levin,2002; Bancroft y Levin,2000; Birthelmer y col.,2003; Picciotto y col.,1995; Ewert,1980; Hubbard,1975 y Addy y col.,2003), lo que se atribuye entre otras cosas a que la nicotina primero estimula y luego actúa como antagonista en la transmisión sináptica (Goth, 1984), lo que concuerda con lo reportado por Slotkin (2002) y Trauth y col.(2000).

Es importante señalar que por la metodología aplicada en esta investigación no fue posible comparar los resultados con otros estudios ya que a pesar de que en otros trabajos se evalúan procesos como el aprendizaje y la memoria, se utilizan métodos distintos al laberinto utilizado en esta investigación, y no se encontró similitud alguna en las pruebas aplicadas.

VII. CONCLUSIONES

- La nicotina a dosis de 6 mg/kg/día vía oral puede producir una disminución en la talla fetal .
- La nicotina a dosis de 6 mg/kg/día vía oral produce malformaciones sobre la morfología craneofacial que se traduce en un cuadro de alteraciones que van desde cráneo alargado hasta acortamiento en el rostro.
- La nicotina a dosis de 6 mg/kg/día vía oral provoca un aumento de peso en la placenta.
- La nicotina a dosis de 6 mg/kg/día administrada del día 6 al 15 de gestación disminuye la capacidad de aprendizaje.
- La nicotina a dosis de 6mg/kg/día administrada del día 6 al 15 de gestación no produce alteraciones en la capacidad de memoria.
- El humo de tabaco ambiental provoca disminución en la capacidad de aprendizaje.
- El humo de tabaco ambiental provoca disminución en la capacidad de memoria.
- Los resultados de la primera parte de este estudio deben tomarse con reservas, debido al tamaño de la muestra.
- Los hallazgos del presente estudio ponen de manifiesto la necesidad de desarrollar programas y estrategias que tiendan a disminuir la prevalencia del tabaquismo en las mujeres embarazadas.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

-Addy NA, Nakijama A, Levin ED. 2003. Nicotinic mechanisms of memory: effects of acute local DHbetaE and MLA infusions in the basolateral amygdala. *Brain Res Cogn Brain Res*;16(1):51-57.

-Alderman WB, Bradley C, Greene C. 1994. Increased risk of craniosynostosis with maternal cigarette smoking during pregnancy. *Teratology*; 50: 13-18.

-American Heritage Dictionary. 1971. American Heritage and Houghton Mifflin. New York.

-Arthur D, Levin ED. 2002. Chronic inhibition of alpha4beta2 nicotinic receptors in the ventral hippocampus of rats: impacts on memory and nicotine response. *Psychopharmacology*;160(2):140-5.

-Bancroft A, Levin ED. 2000. Ventral hippocampal alpha4beta2 nicotinic receptors and chronic nicotine effects on memory. *Neuropharmacology*; 39(13):2770-8.

-Barboza A, Kopelman B, Amancio O, Patricio F. 1995. Tissue weight and histological alterations in pregnant rats submitted to malnutrition nicotine distress. *Journal Pediat (Rio de Janeiro)*;71(3):145-150.

-Behrman R, Kliegman R, Arvin A. 1980. *Tratado de pediatría*. 15ª edición. Mc Graw Hill Interamericana, México.564-565pp.

-Benowitz NL, Kuit F, Jacob D. 1983. Cotinine disposition and effects. *Clin Pharmacol Ther*; 34(5): 604-611.

-Benowitz NL. 1986. Clinical pharmacology of nicotine. *Ann Rev Med*; 37:21-32.

-Benowitz NL. 1988. Pharmacological aspects of cigarette smoking and nicotine addiction. *N Engl J Med*; 319:1318-1330.

-Birthelmer A, Stemmelin J, Jackisch R, Cassel JC. 2003. Presynaptic modulation of acetylcholine, noradrenaline, and serotonin release in the hippocampus of aged rats with various levels of memory impairments. *Brain Res Bull*; 60(3):283-96.

-Boffetta P, La Vecchia C, Levi F, Lucchini F. 1993. Mortality patterns and trends for lung cancer and other tobacco-related cancers in the Americans. *Int J Epidemiol*; 22(3):377-384.

- Bridgeman B. 1988. Biología del comportamiento y de la mente. Editorial Alianza. 1ª. Edición. España. 724p.
- California Environmental Protection Agency. 1997. Health effects of exposure to environmental tobacco smoke. Final Draft. 3.1-3-48.
- Carlson BM. 1990. Embriología básica de Patten. Interamericana Mc Graw Hill. 5ª ed. México DF. Pp502-510.
- CDC. 1999. Cigarette smoking among adults-United States, 1997. Morbidity and Mortality Weekly Report, 48, 993-996.
- Chance P. 2001. Aprendizaje y conducta. Manual Moderno; 3ra ed. México. 418p.
- Cnattinguis S, Haglund B, Meirik O. 1998. Cigarette smoking as risk factor for late fetal and early neonatal death. [BMJ; May 16;316\(7143\):1483-7.](#)
- Cotton JW. 1953. Running time as a function of amount of food deprivation. Journal of Experimental Psychology, 46, 188-198.
- Cutler AR, Wilkerson AE, Gingras JL, Levin ED. 1996. Prenatal cocaine and/or nicotine exposure in rats: preliminary findings on long-term cognitive outcome and genital development at birth. Neurotoxicol Teratol Nov-Dec;18(6):635-43.
- Darby TD, McNamee JE, VanRassum JM. 1984. Cigarette smoking pharmacokinetics and its relationship to smoking behavior. Clin Pharmacokinetics; 9:435-449.
- DeBardeleben MZ. 1987. Dictionary of tobacco terminology. Philip Morris.11pp.
- Deutsh. 1973. en: Bridgeman B. 1988. Biología del comportamiento y de la mente. Editorial Alianza. 1ª. Edición. España. 724pp.
- Di Franza JR, Lew RA. 1995. Effect of maternal cigarette smoking on pregnancy complications and sudden infant death syndrome;Journal of family practice4(40):385-394.
- Diewert VM. 1976. Graphic reconstructions of craniofacial structures during secondary palate development in rats. Journal of Craniofacial Structures 6: 291-298.
- Dunn. 1977. Health Effects of Exposure to Environmental Tobacco Smoke. 1997. Final draft for scientific, public and SRP review. Office of environmental health hazard assessment. California Environmental Protection Agency. California.3.1-4.17p.

-Encuesta Nacional de Adicciones. 1988. Dirección general de Epidemiología(DGE) e Instituto Mexicano de Psiquiatría(IMP).México DF.

-Encuesta Nacional de Adicciones 1993. Secretaría de Salud. SSA; México DF.

-Encuesta Nacional de Adicciones(1998). 1999. Secretaría de Salud. SSA; México DF.

-Ernst M, Moolchan ET, Robinson ML. 2001. Behavioral and neural consequences of prenatal exposure to nicotine. Brain Imaging Center in the Neuroimaging Branch of the Intramural Research Program of the National Institute on Drug Abuse, Bethesda. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry;40(6):630-41.

-Essenberg JM, Schwind JV, Patras ARJ. 1940. The effects of nicotine and cigarette smoke on pregnant female albino rats and their offsprings. Lab Clin Med; 25: 708.

-Ewert JP. 1980. Neuroethology. Springer-Verlag. Berlin Heidelberg. New York 239-248.

-Flood y col. 1977. in: Bridgeman B. 1988. Biología del comportamiento y de la mente. Editorial Alianza. 1ª. Edición. España. 724p.

-Gartner LP, Saad AY, Hiatt JL. 1997. Effects of nicotine on tongue development in the CD-1 mouse. Eur J Morphol;35(5):337-43.

-Goldstein A, Aronow I, Kalman JM. 1969. Principles of drug action. Harper International Ed. California. 884p.

-González P. 1994. "Embarazo y nicotina", en *Addictus*, año 1, núm. 2, Cuernavaca, Morelos, mayo-junio: 11-12.

-Goodman LS, Gillman A. 1970. The pharmacological Basis of Therapeutics. The Mc Millan Company. Fourth Edition;México. section II.590-600p.

-Goth A. 1984. Farmacología Médica, Principios y conceptos. Ediciones Doyma, S.A.Undécima edición, México. 332p.

-Greenberg y col. 1986. in: Bridgeman B. 1988. Biología del comportamiento y de la mente. Editorial Alianza. 1ª. Edición. España. 724p.

-Guyton AC. 1987. Fisiología humana. Interamericana. Mc Graw-Hill. 6ª. Ed. México. 704 p.

-Guyton AC. 1994. Fisiología y Fisiopatología; Interamericana. Mc Graw Hill 5ta ed.México D.F., 468-471.

-Hammer RE, Goldman H, Mitchell JA. 1981. Effects of nicotine on uterine blood flow and intrauterine oxygen tension in the rat. *J Reprod Fertil*; 63: 163-8.

-Health Effects of Exposure to Environmental Tobacco Smoke. 1997. Final draft for scientific, public and SRP review. Office of environmental health hazard assessment. California Environmental Protection Agency. California.3.1-4.17p.

-Hellstrom-Lindahl E, Seiger A, Kjaeldgaard A, Nordberg A. 2001. Nicotine-induced alterations in the expression of nicotinic receptors in primary cultures from human prenatal brain. *Sweden. 1: Neuroscience. 2001;105(3):527-34.*

-Hubbard JI. 1975. The biological basis of mental activity. Chapter 3: Memory and Learning. Adisson Wesley Publishing comp California, EU. 97-121p.

-Jinot J, Bayard SP, United States Environmental Protection Agency (Office of Health and Environmental Assessment), National Cancer Institute, & ICF Incorporated. 1993. Respiratory health effects of passive smoking: Lung cancer and other disorders: The report of the US Environmental Protection Agency. Smoking and tobacco control monograph no. 4. Washington, DC: United States Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health.569p.

-Kadyrov M, Kosanke G, Kingdom JCP, Kaufmann P. 1998. Increased fetoplacental angiogenesis during first trimester of anemic women. [Lancet: 352:1747-49.](#)

-Kallen K. 1999. Maternal smoking and craniosynostosis. *Teratology. 60: 146-150.*

-Kimble GA. 1961. Hilgard and Marquis' conditioning and learning. New York: Appleton-Century-Crofts,México. Ed. Limusa 723p.

-Kleinman. 1973. En:Health effects of exposure to environmental tobacco smoke. 1997. Final draft for scientific, public and SRP review. Office of environmental health hazard assessment. California Environmental Protection Agency. California.3.1-4.17p.

-Krebs C, Lena M, Leiser R. 1996. Fetus-placenta-newborn: intrauterine growth restriction with absent end-diastolic flow velocity in the umbilical artery is associated with maldevelopment of the placental terminal villous tree. *Am J Obstet Gynecol. 175(6): 1534-1542.*

-Larson PS, Schwartz JJ, Finnegan JK, Haag HB. 1946. The biochemorphology of nicotine. I. Observations of the effect of progressive degradation of the pyrrolidine ring. *J. Pharmac.exp. Ther.,88,82-86.*

-Levin ED, Sledge D, Baruah A, Addy NA. 2003. Ventral hippocampal NMDA blockade and nicotinic effects on memory function. *Duke University Medical Center. Brain Res Bull*;61(5):489-95.

-Mackay J. 1992. US tobacco export to third world: third world war. *J. Natl Cancer Institute Monographs*; No 12.

-McFarland BJ, Seidler FJ, Slotkin TA. 1991. Inhibition of DNA synthesis in neonatal rat brain regions caused by acute nicotine administration, *Dev. Brain Res. 58*:223-229.

-Meyer MB, Jonas BS, Tonascia JA. 1976. Perinatal events associated with maternal smoking during pregnancy. *Am J Epidemiol*; 103: 464-76.

-Miller HC, Hassanein K, Hensleigh PA. 1976. Fetal growth retardation in relation to maternal smoking and weight gain in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*; 125: 55-60.

-Moore KL, Persaud TVN. 1995. *Embriología Básica*. Ed. Interamericana Mc. Graw-Hill Cuarta edición. México. 128-133.

-Murrin LC, Ferrer JR, Zeng WY, Haley NJ. 1987. Nicotine administration to rats: Methodological considerations. *Life Sci. 40*:1699-1708.

- Naeye y col. 1984. In:Health Effects of Exposure to Environmental Tobacco Smoke. 1997. Final draft for scientific, public and SRP review. Office of environmental health hazard assessment. California Environmental Protection Agency. California.3.1-4.17p.

-Nasrat HA, Al-Hachim GM, Mahmood FA. 1986. Perinatal effects of nicotine. *Biol. Neonate 49*:8-14.

-National Cancer Institute. (1999). Health effects of exposure to environmental tobacco: The report of the California Environmental Protection Agency. Smoking and Tobacco Control Monograph No. 10. National Institutes of Health.

-Nelson E, Jodscheit K, Guo Y. 1999. Maternal passive smoking during pregnancy and fetal developmental toxicity. Part 1:Gross morphological effects. *Hum Exp Toxicol*; 18(4):252-6.

- Nichols y col. 1981. Health Effects of Exposure to Environmental Tobacco Smoke. 1997. Final draft for scientific, public and SRP review. Office of environmental health hazard assessment. California Environmental Protection Agency. California.3.1-4.17p.

-Organización Panamericana de la Salud y Organización Mundial de la Salud. 2000. La epidemia de tabaquismo, Los gobiernos y los aspectos económicos del control del tabaco. Publicación Científica No. 577; 133p.

-Panter KE, Weinzweig J, Gardner DR. 2000. Comparison of cleft palate induction by *Nicotiana glauca* in goats and sheep. *Teratology*. 61: 203-210.

-Paulson RB, Shanfeld J, Dean J, Mullet D, Fernandez M, Paulson JO. 1992. Alcohol and smokeless tobacco effects on the CD-1 mouse fetus. *J Craniofac Genet Dev Biol Apr-Jun;12(2):107-17*.

-Paulson RB, Shanfeld J, Mullet D, Cole J, Paulson JO. 1994. Prenatal smokeless tobacco effects on the rat fetus. *J Craniofac Genet Dev Biol Jan-Mar;14(1):16-25*.

-Pfarrer Ch, Macara L, Leiser R, Kingdom J. 1999. Angiogénesis adaptativa en placentas de mujeres muy fumadoras. *Lancet*, 24 de Julio. Vol. 354, 9175 (354)303.

-Philipp K, Pateisky N, Endler M. 1984. Effects of smoking on uteroplacental blood flow. *Gynecol Obstet Invest; 17: 179-821*.

-Picciotto MR, Zoli M, Lena C, Bessis A, Lallemand Y, LeNovere N, Vincent P, Pich EM, Brulet P, Changeux JP. 1995. Abnormal avoidance learning in mice lacking functional high-affinity nicotine receptor in the brain. *Nature; 374(6517):65-7*.

-Ponciano RG. 2001. Adicción a la nicotina y tratamientos farmacológicos para la cesación del tabaquismo. *Clínica contra el Tabaquismo; Gaceta de la Facultad de Medicina; 10 de Diciembre;14-15p*.

-Ponciano RG. 2002. Fumar por dos: Los peligros del tabaquismo en el embarazo. *Gaceta Facultad de Medicina 10 de Septiembre*.

-Rajini P, Last JA, Pinkerton KE, Hendrickx AG, Witschi H. 1994. Decreased fetal weights in rats exposed to sidestream cigarette smoke. *Fundam Appl Toxicol 22(3):400-4*.

-Reynolds WF, Pavlik WB. 1960. Running speed as a function of deprivation period and reward magnitude. *Journal of Comparative Physiological Psychology, 53, 615-618*.

-Rivas C. 1984. Determinación de nicotina y psicofármacos en madres gestantes de la maternidad de Lima. *Lima SN:64*.

-Reznik G, Marquard G. 1980. Effect of cigarette smoke inhalation during pregnancy in Sprague-Dawley rats. *J Environ Pathol Toxicol;4(5-6):141-52*.

-Roy TS, Andrews JE, Seidler FJ, Slotkin TA. 1998. Nicotine evokes cell death in embryonic rat brain during neurulation, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 287:1135-1144.

-Roy TS, Seidler FJ, Slotkin TA. 2002. Prenatal nicotine exposure evokes alterations of cell structure in hippocampus and somatosensory cortex. North Carolina, USA. *J Pharmacol Exp Ther*;300(1):124-33.

-Russell MAH. 1988. Nicotine replacement: the role of blood nicotine levels, their rate of change, and nicotine tolerance. *Prog Clin Biol Res*; 261:63-64.

-Saad AY, Gartner LP, Hiatt JL. 1990-91 Teratogenic effects of nicotine on palate formation in mice. *Biol Struct Morphog*;3(1):31-5.

-Sadler TW. 2000. *Embriología Médica*. Ed. Panamericana; 7a ed. México. 118-121.

-Seller MJ, Bnait KS. 1995. Effects of tobacco smoke inhalation on the developing mouse embryo and fetus. *Reprod Toxicol Sep-Oct*;9(5):449-59.

-Sepúlveda J. 2002. La Epidemia del Tabaquismo en las Américas. *Salud Pública de México*; vol. 44, Suplemento 1, 7-10.

-Simpson, WJ, Linda L. 1957. A preliminary report on cigarette smoking on the incidence of prematurity. *Amer J Obstet Gynec*; 73: 208.

-Skinner BF. 1938. *The behavior of organisms: An experimental analysis*. New York: Appleton-Century-Crofts. En: Chance P. 2001. *Aprendizaje y conducta*. Manual Moderno; 3ra ed. México. 418p.

-Skinner BF. 1953. *Science and human behavior*. New York: Free Press. En: Chance P. 2001. *Aprendizaje y conducta*. Manual Moderno; 3ra ed. México. 418p.

-Slotkin TA. 1998. The impact of fetal nicotine exposure on nervous system development and its role in sudden infant death syndrome. Part III, chapter 9; In: *Nicotine safety and toxicity*. 89-97.

-Slotkin TA. 1998. Fetal nicotine or cocaine exposure: Which one is worse? *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 285 .931-945.

-Slotkin TA. 1999. Developmental cholinotoxicants: Nicotine and chlorpyrifos, *Environ. Health Perspect.* 107 (Suppl.1) 71-80.

-Slotkin TA, Pinkerton KE, Auman JT, Qiao D, Seidler FJ. 2002. Perinatal exposure to environmental tobacco smoke upregulates nicotinic cholinergic

receptors in monkey brain. Durham, USA.1: Brain Res Dev Brain Res. 2002 Feb 28;133(2):175-9.

-Slotkin TA. 2002. Nicotine and adolescent brain: insights from an animal model. Neurotoxicol teratol. 24(3):369-384.

-Soothill PW, Morofa W, Ayida GA, Rodeck CH. 1996. Maternal smoking and fetal carboxyhaemoglobin and blood gas levels. [Br J Obstet Gynaecol: 103:78-82.](#)

-Stein Z, Kline J. 1983. Smoking, alcohol and reproduction. Am J Public Health; 73: 1154-6.

-Spillich.1992. En:Health effects of exposure to environmental tobacco smoke. 1997. Final draft for scientific, public and SRP review. Office of environmental health hazard assessment. California Environmental Protection Agency. California.3.1-4.17p.

-Svensson CK. 1987. Clinical pharmacokinetics of nicotine. Clin Pharmacokinet; 12:30-40.

-Thorndike EL. 1932. Fundamentals of learning. New York: Teachers College Press. En: Chance P. 2001. Aprendizaje y conducta. Manual Moderno; 3ra ed. México. 418p.

-Tolson CM, Sleider FJ, Slotkin TA. 1995. Does concurrent or prior nicotine exposure interact with neonatal hypoxia to produce cardiac cell damage? Teratology; 52:298-305

-Tovar-Guzmán VJ, Barquera S, López-Antuñano FJ. 2002. Tendencia de mortalidad por cánceres atribuibles al tabaco en México. EN: Salud Pública de México, La Epidemia del Tabaquismo. Editores huéspedes. Vol.44; Suplemento 1,(20-28).

-Trauth JA, Seidler FJ, Slotkin TA. 2000. Persistent and delayed behavioral changes after nicotine treatment in adolescent rats. Brain Res. 880 (1-2):167-172.

-US Department of Health and Human Services. 1990. Health benefits of smoking cessation: Report of the Surgeon General. Rockville, MD, Oficina sobre el Tabaquismo y la Salud, Centros de Control y Prevención de Enfermedades, 628 p.

-VanDuuren BL, Schmitt FL. 1962. Isolation and identification of some components of cigarette smoke condensate. J.org.Chem.,23, 473-475.

-Vander AJ, Sherman JH, Luciano DS. 1978. Fisiología Humana. Mc Graw Hill México d.F. 440-445p.

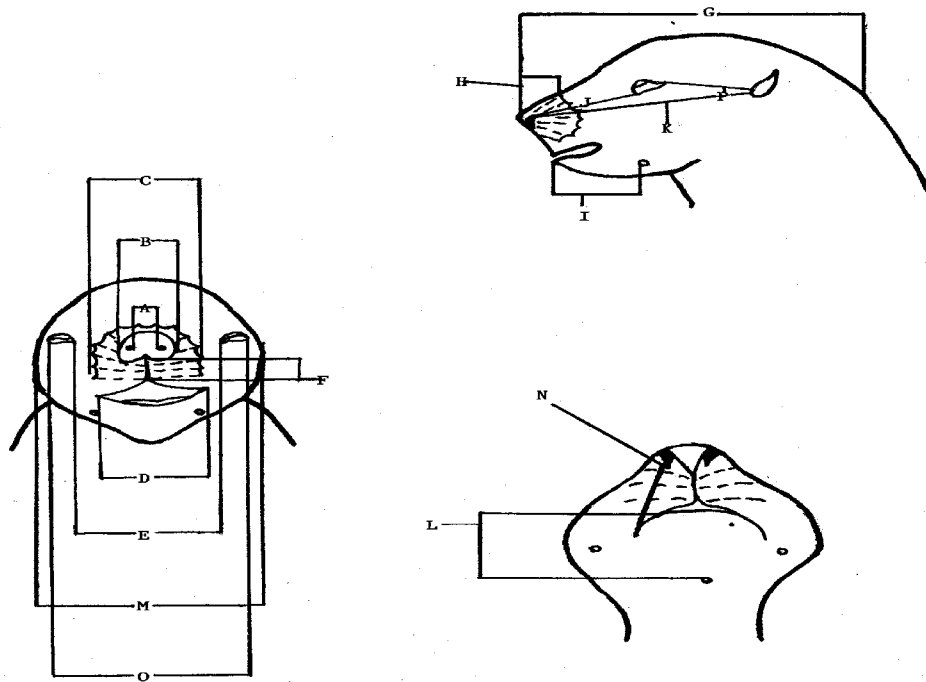
-Vaquero PC. 1993. Manual de experimentación animal. Valladolid: Secretariado de Publicaciones universitarias D. L. Valladolid, España.199p.

-Vick RL. 1987. Fisiología Médica Contemporánea. Ed. Mc Graw Hill. México. 142-150 p.

-Williams LA, Evans SF, Newham JP. 1997. Prospective cohort study of factors influencing the relative weights of the placenta and the newborn infant. [BMJ; 314:1864-68](#)

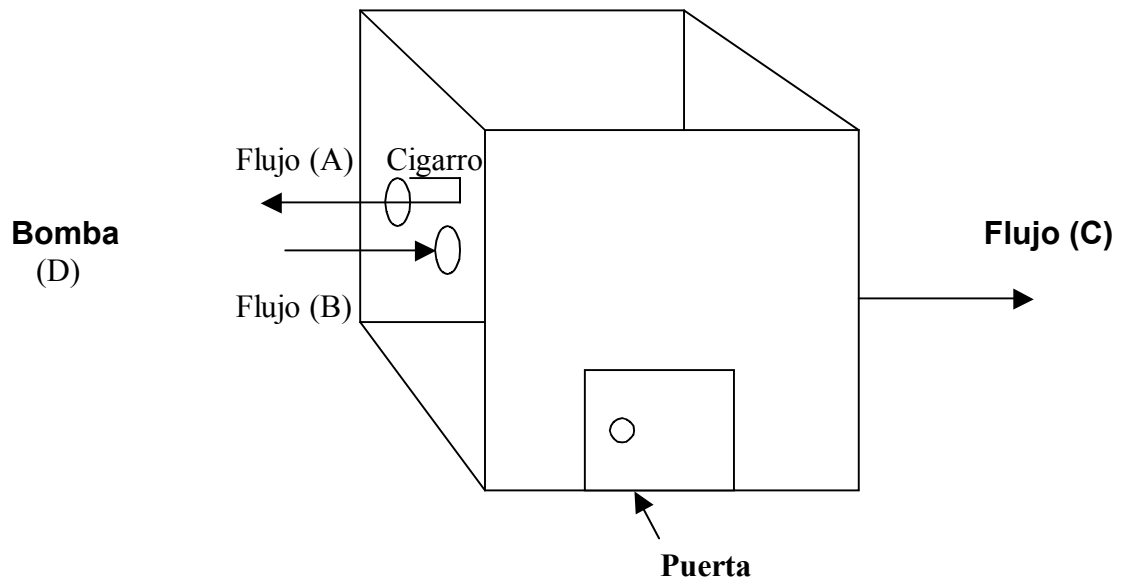
-Xu Z, Seidler FJ, Ali SF, Slikker WJr, Slotkin TA. 2001. Fetal and adolescent nicotine administration: effects on CNS serotonergic systems. Brain Res Sep 28;914(1-2):166-78.

IX. ANEXOS

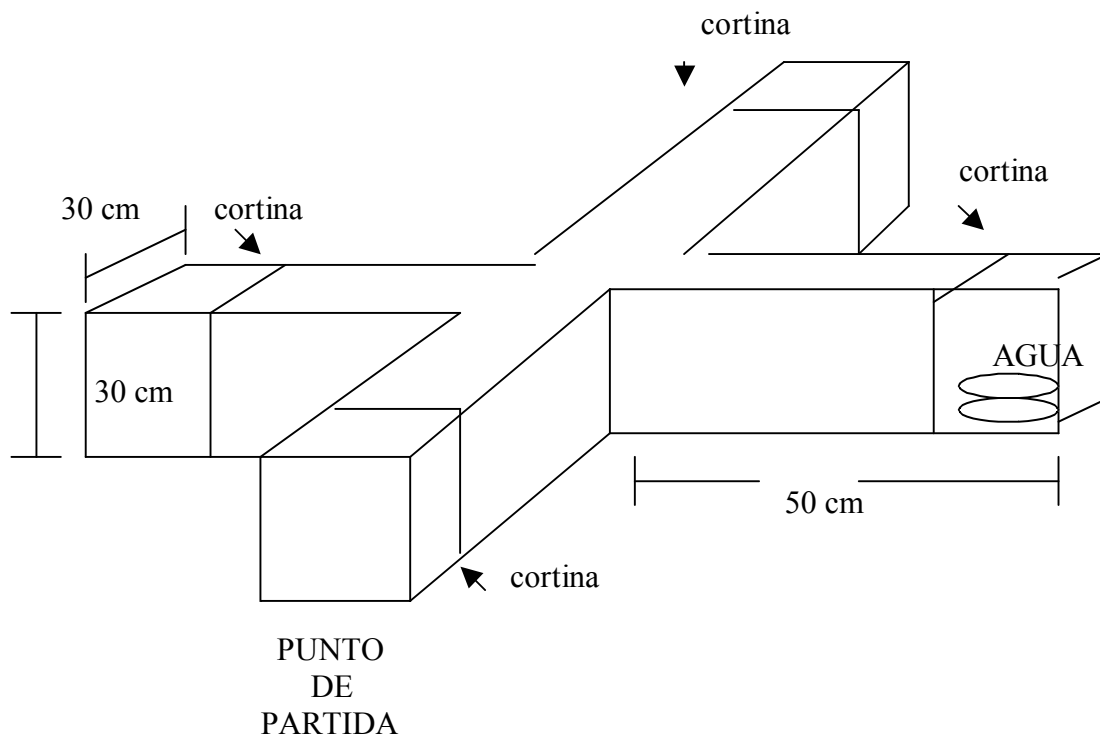


Medida	Nombre
A	Distancia internasal
B	Anchura nasal
C	Diámetro papilar
D	Anchura bucal
E	Distancia intercantal
F	Distancia naso-bucal
G	Longitud craneal anteroposterior
H	Longitud nasal
I	Distancia papilo-bucal lateral
J	Distancia naso-ocular
K	Distancia naso-auricular
L	Distancia papilo-bucal inferior
M	Diámetro biparietal
N	Distancia naso-bucal
O	Distancia exocantal
P	Distancia aurio-ocular

Anexo 1. Esquema que muestra las medidas cráneo-faciales tomadas en cuenta en el estudio morfométrico a las crías de ratas expuestas a nicotina del día 6 al 15 de la gestación. Se obtuvieron en fresco las medidas de longitud anteroposterior craneal y diámetro biparietal, las 14 medidas restantes se obtuvieron de los organismos ya fijados en formol al 70%.



Anexo 2. Representación gráfica que muestra la “Cámara Fumadora”, en donde se observa que en primer lugar se enciende un cigarro, a través de una bomba (D) que genera un flujo de salida (A) que asegura un puff (volumen del humo tomado de la parte distal del cigarrillo en una bocanada, estandarizado a 35 ± 0.3 cc/ 2 seg.), el cual es regresado a través de un flujo de entrada (B) hacia la cámara, lo que genera el humo exhalado. El humo que se genera entre puff y puff constituye el humo apical y entre los dos constituyen el humo de tabaco ambiental.



Anexo 3. Representación gráfica que muestra el laberinto en cruz en donde se evaluó aprendizaje y memoria a largo plazo en individuos expuestos a nicotina y humo de tabaco ambiental (cabe mencionar que tanto el “punto de partida” como la disposición de “agua” siempre estuvieron ubicados en el mismo brazo).

