



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA RAMÓN DE LA FUENTE

**ESTUDIO DE ASOCIACIÓN ENTRE EL ABUSO Y DEPENDENCIA A ETANOL EN
ADOLESCENTES Y ADULTOS JÓVENES MEXICANOS Y VARIANTES GENÉTICAS DEL
TRANSPORTADOR DE DOPAMINA**

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE

ESPECIALIZACIÓN EN PSIQUIATRÍA

P R E S E N T A

NYDIA F. BETANCOURT MENDIETA

TUTOR TEÓRICO

TUTOR METODOLÓGICO

DRA. ROSA DÍAZ MARTÍNEZ

DRA. ADRIANA DÍAZ ANZALDÚA

MÉXICO, D.F. mayo 2012



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.

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer con el presente escrito a todos los que contribuyeron con este trabajo de tesis, en primer lugar a la Dra. Adriana Díaz Anzaldúa, tutor metodológico, por su gran apoyo, supervisión constante y todas sus sugerencias, pero más importante, la gran paciencia a lo largo de la realización de este trabajo sin el cual seguramente no se habría podido llevar a cabo. También quiero agradecer a la Dra. Rosa Díaz Martínez, quien fungió en esta tesis como tutor teórico.

Agradezco a mis padres y hermana, quienes a lo largo de mi formación académica me brindaron un gran apoyo y cariño en todo momento y a quienes dedico esta tesis.

MARCO TEÓRICO	5
<u>NIVELES, PATRONES Y TENDENCIAS DEL CONSUMO DE ALCOHOL.....</u>	5
<u>CONSUMO MUNDIAL DE SUSTANCIAS PSICOACTIVAS: UNA CARGA PARA LA SALUD.....</u>	6
<u>IMPACTO EN LA SALUD: CONTRIBUCIÓN DEL ALCOHOL A LA CARGA MUNDIAL DE MORBILIDAD.....</u>	6
<u>CONSUMO DE ETANOL EN LA POBLACIÓN MEXICANA.....</u>	7
<i>Proporción de la población en riesgo por su forma de beber.....</i>	8
<i>Variaciones estatales.....</i>	9
<u>TIPOS DE DAÑOS RELACIONADOS CON EL ALCOHOL Y SU BASE FISIOLÓGICA.....</u>	9
<i>Abuso de sustancias, tolerancia y dependencia.....</i>	10
<i>Criterios para definir abuso de sustancias, tolerancia y dependencia (11).....</i>	11
Abuso de sustancias (DSM IV).....	11
Dependencia y tolerancia (DSM IV).....	12
<i>Refuerzo y dependencia al alcohol.....</i>	13
<u>FACTORES DETERMINANTES CORRELACIONADOS CON CONSUMO DE ALCOHOL.....</u>	15
<i>Genética y alcoholismo.....</i>	15
<i>Estudios de familias, gemelos y adopción: estimaciones de la heredabilidad.....</i>	15
<i>Heredabilidad de la dependencia del alcohol.....</i>	16
<i>Identificación de las posiciones cromosómicas de interés: estudios de ligamiento.....</i>	17
<i>Dependencia del alcohol y estudios de ligamiento.....</i>	17
Genes candidatos para la dependencia del alcohol.....	18
Sistema dopaminérgico y genes involucrados.....	19
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	20
JUSTIFICACIÓN	22
HIPÓTESIS	23
<i>HIPÓTESIS NULA.....</i>	23
<i>HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN</i>	23
OBJETIVOS	23
<i>OBJETIVO GENERAL.....</i>	23
<i>OBJETIVOS ESPECÍFICOS Y METAS</i>	23
MATERIAL Y MÉTODO.....	24
<i>VARIABLES DE ESTUDIO.....</i>	24
<i>VALIDEZ Y CONFIABILIDAD</i>	25
<i>ANÁLISIS ESTADÍSTICO:</i>	26
<i>PROCEDIMIENTO GENERAL DE LA INVESTIGACIÓN</i>	27
<i>Procedimiento PCR.....</i>	29
<i>Preparación de placas de dilución</i>	29
<i>Preparación del Master Mix</i>	30
<i>Electroforesis</i>	33
<i>CONSIDERACIONES ÉTICAS.....</i>	34

RESULTADOS	35
<i>MUESTRA</i>	35
<i>ESTATUS</i>	36
<i>GÉNERO</i>	37
<i>EDAD</i>	38
<i>ESCOLARIDAD</i>	40
<i>AÑOS CON EL CONSUMO DE ALCOHOL</i>	41
<i>GENOTIPOS Y ALELOS RESPECTO A DEPENDENCIA, ABUSO DE ALCOHOL Y CONTROLES</i>	42
DISCUSIÓN	43
CONCLUSIONES	47
REFERENCIAS	48

MARCO TEÓRICO

A lo largo de la historia, las bebidas alcohólicas han sido consumidas en muchas sociedades con diversos propósitos. Dependiendo de la cultura, beber alcohol puede ser un símbolo de inclusión o exclusión en determinado grupo social, un símbolo de celebración o un acto sacramental. Por otra parte, beber alcohol o estar ebrio pueden ser objeto de desaprobación social y estigmatización. Según un estudio realizado por la OMS en una amplia variedad de sociedades, «una persona visiblemente ebria» era una de las peores consideradas entre un grupo afectado por distintos trastornos de salud (1).

Niveles, patrones y tendencias del consumo de alcohol.

Los niveles de consumo de alcohol se reportan convencionalmente en función del consumo anual per cápita, normalmente por habitante de 15 años o más, en litros de alcohol puro (100%) (2).

A escala mundial, hace varios años, menos de la mitad de la población adulta (alrededor de 2000 millones de personas) consumía alcohol. Las tasas de abstinencia eran más altas entre las mujeres (66%) que entre los varones (45%). La clasificación por porcentaje de bebedores sigue a grandes rasgos la clasificación según la paridad del poder adquisitivo (PPA) per cápita, índice comparable valorado en una transformación del dólar de los Estados Unidos. Los países desarrollados, en los que la mortalidad es muy baja, hay un poder adquisitivo cuatro veces mayor que el de los países en desarrollo. En todas las regiones del mundo hay más bebedores en las regiones ricas del mundo que en las regiones pobres. (2).

Hay una amplia variación respecto del promedio mundial de 6.2 litros de alcohol puro consumido por adulto al año. Las regiones del mundo donde el nivel global de consumo es mayor son Europa oriental y Asia central; otras zonas de Europa también tienen un elevado consumo global. El consumo registrado es particularmente alto en las subregiones desarrolladas con muy baja mortalidad, que tienen un nivel relativamente bajo de consumo no registrado, mientras que los países desarrollados de Europa oriental y Asia central tienen, con gran diferencia, el mayor nivel de consumo no registrado. Las Américas

son la siguiente región con mayor nivel global de consumo; los países más ricos muestran mayores tasas de consumo registrado que los países más pobres (3).

Consumo mundial de sustancias psicoactivas: una carga para la salud

El consumo y la dependencia de sustancias suponen una importante carga para los individuos y las sociedades en todo el mundo. En el 2000, el alcohol supuso un 4% de la carga de morbilidad (4). Según el Informe mundial sobre la situación relativa al alcohol, el consumo de alcohol ha disminuido durante los últimos 20 años en los países desarrollados, pero está aumentando en los países en desarrollo, especialmente en la Región del Pacífico Occidental, donde el consumo anual per cápita de los adultos oscila entre 5 y 9 litros de alcohol puro, así como en los países de la antigua Unión Soviética. El aumento de las tasas de consumo de alcohol en los países en desarrollo es determinado en gran parte por los países asiáticos. El consumo de alcohol es mucho menor en las Regiones de África, Mediterráneo Oriental y Asia Sudoriental (4).

En los varones urbanos el mayor índice de consumo se observa en el grupo ubicado entre 30 y 39 años (8.33 litros) en tanto que entre las mujeres que viven en ciudades el mayor consumo fue reportado por el grupo de entre 40 y 49 años. En población rural de ambos sexos, el mayor consumo se observó también en este último grupo de edad. Los patrones de consumo más característicos de los varones urbanos son el moderado alto (consumo mensual de 5 copas o más por ocasión) y el consuetudinario, que es el consumo de 5 copas o más al menos una vez por semana (4).

Impacto en la salud: contribución del alcohol a la carga mundial de morbilidad.

El alcohol provoca un daño neto equivalente al 3.7% del total de muertes y el 14.4% de la carga mundial de morbilidad. La carga fue mucho mayor para los hombres que para las mujeres: la proporción de la carga global de los hombres atribuible al alcohol cuadruplicaba aproximadamente la proporción de la correspondiente a las mujeres. En cuanto a las muertes, las lesiones no intencionales fueron la categoría más importante, seguidas por las enfermedades cardiovasculares y el cáncer. En cuanto a la carga de morbilidad expresada en años de vida ajustados en función de la discapacidad (AVAD), los trastornos neuropsiquiátricos, principalmente trastornos del uso del alcohol, fueron la

categoría con la mayor carga atribuible al alcohol, seguidos por las lesiones no intencionales (4).

Las muertes relacionadas con el alcohol aumentaron tanto en hombres como en mujeres entre 2000 y 2002. Ese aumento puede atribuirse principalmente a enfermedades crónicas, lo que refleja en parte los avances en la epidemiología del alcohol y las estimaciones de la carga de morbilidad atribuible a éste, aunque el impacto relativo de las lesiones atribuibles al consumo de etanol disminuyó. El impacto neto del alcohol fue relativamente mayor en los grupos de edad más jóvenes, también para ambos sexos. Mientras que el 3.7% de las muertes podían atribuirse al alcohol en todos los grupos de edad (6.1% en varones y 1.1% en mujeres), el 5% de las muertes ocurridas por debajo de los 60 años podían atribuirse al alcohol (7.5% en hombres y 1.7% en mujeres). Existen amplias variaciones en la carga de morbilidad atribuible al alcohol entre distintas regiones del mundo. Las lesiones intencionales y no intencionales, representan una proporción más elevada de la carga de morbilidad causada por el alcohol en los países de ingresos más bajos, mientras que los trastornos por el uso del alcohol y el cáncer representan mayores proporciones de la carga en los países de ingresos más altos (4).

Existe una fuerte relación, aunque no perfecta, entre el nivel de ingresos de una sociedad y su esperanza de vida en general. Las conclusiones son análogas respecto del consumo de alcohol en el sentido de que, para determinado nivel o determinada pauta de consumo de alcohol, el daño es mayor en las sociedades más pobres que en las más prósperas (4).

[Consumo de etanol en la población mexicana.](#)

Los datos de la Encuesta Nacional 2008 confirman lo que se había observado en valoraciones previas. La población mexicana no tiende a beber diario o casi diario: 8 de cada 1 000 personas informaron consumir todos los días, en una proporción de 7.5 hombres por cada mujer. Este tipo de consumo aumenta con la edad; por ejemplo, es 3.4 veces más frecuente en hombres mayores de 50 años que en aquellos que tienen entre 18 y 29. (5)

La bebida que se consume con mayor frecuencia en la población mexicana es la cerveza, seguida de destilados, vino de mesa, bebidas preparadas y pulque. Aun existe el consumo de aguardiente y consumo de alcohol de 96°, aunque este es bajo. No se han encontrado diferencias de orden de preferencia en cuanto al género, pero si en la población adolescente, quienes prefieren bebidas preparadas. Las cifras de consumo por tipo de bebida varían según las edades, como por ejemplo el consumo de cerveza, destilados y bebidas preparadas ocurre entre los 18 y 29 años de edad. El mayor consumo de pulque ocurre entre los 30 y los 39 años (6).

Proporción de la población en riesgo por su forma de beber.

Como se había observado en estudios previos, el patrón de consumo típico es de grandes cantidades por ocasión de consumo. En total, casi 27 millones de mexicanos (26 828 893) entre 12 y 65 años beben con este patrón y presentan frecuencias de consumo que oscilan entre menos de una vez al mes y diario. Esto significa que, aunque beban con poca frecuencia, cuando lo hacen ingieren grandes cantidades. Casi cuatro millones (3 986 461) beben grandes cantidades una vez a la semana o con mayor frecuencia (usuarios consuetudinarios). El consumo consuetudinario es más frecuente entre hombres que entre mujeres, en una proporción de 5.8 hombres por cada mujer. Entre ellas, sin embargo, esta manera de beber está aumentando, especialmente entre las adolescentes. La diferencia entre mujeres adultas y adolescentes (una mujer entre 12 y 17 años por cada 1.9 mujeres adultas mayores de 18 años) es menor que la que se observa entre los hombres (un adolescente entre 12 y 17 años por cada cinco adultos mayores de 18 años) (6).

Tanto en hombres como en mujeres, el grupo de edad que muestra los niveles más altos en consumo es el de 18 a 29 años. Los resultados indican que la población adolescente está copiando los patrones de consumo de la población adulta. La proporción de la población que presenta abuso/dependencia al alcohol es muy elevada (7).

Poco más de cuatro millones de mexicanos (4 168 063) cumplen con los criterios para este trastorno; de éstos, tres y medio millones (3 497 946) son hombres y poco más de medio millón (670 117) son mujeres. Esta forma de beber se asocia con una proporción

importante de problemas. Las dificultades más frecuentes ocurren con la familia (10.8%), a continuación aparecen las peleas (6%). Los problemas con la policía son menos frecuentes (3.7%), pero en una proporción importante (41.3%) se encontraron personas que fueron detenidas bajo los efectos del alcohol.

Los problemas laborales no son muy comunes (3.7%) y en una proporción aún menor los problemas derivaron en la pérdida del empleo o en la posibilidad de perderlo (1.4%). Los problemas con la familia son más frecuentes en los hombres, especialmente entre los mayores de edad (3.8 hombres por cada mujer). Entre los adolescentes, estas diferencias son menos marcadas (1.3 hombres por cada mujer). Más mujeres adolescentes (7.8%) que mujeres adultas (3.9%) informaron haber tenido problemas con la familia. (7)

Variaciones estatales.

Los mayores índices de consumo alto de alcohol se ubican en el centro-occidente del país (Aguascalientes, Zacatecas, Nayarit, Michoacán, Jalisco, Distrito Federal, Hidalgo, Tlaxcala, Morelos, Puebla y Querétaro). A éstos se suman Campeche y Quintana Roo, de la zona sur, y Sonora, Baja California Sur, Nuevo León y Tamaulipas, en el norte. En el caso de los hombres, se incluyen Chihuahua, San Luis Potosí y Guerrero. Cuando sólo se considera el consumo consuetudinario, sobresalen los estados del centro-norte y vuelven a aparecer Baja California Sur, Tamaulipas, Nuevo León, Zacatecas, Nayarit, Jalisco, Querétaro, Morelos e Hidalgo y, en el sur, Quintana Roo y Campeche. Para este parámetro se suman Colima, San Luis Potosí, Sinaloa, Durango y Chihuahua (8).

Tipos de daños relacionados con el alcohol y su base fisiológica.

Cualquiera que sea la valoración social y personal del uso de bebidas alcohólicas, sea positiva o negativa o mixta, el consumo de alcohol lleva consigo cierto potencial de perjuicio social y para la salud, tanto para el bebedor como para otras personas. Existen tres principales mecanismos del daño provocado por el consumo de bebidas alcohólicas: la intoxicación, la dependencia y la toxicidad. (9)

Desde 1979, se han hecho grandes progresos en la comprensión de la farmacología y los mecanismos neurológicos del alcohol. El etanol o alcohol etílico es la sustancia activa de

las bebidas alcohólicas. La estructura y el pequeño tamaño de la molécula de etanol le permiten atravesar fácilmente las membranas celulares y distribuirse por todas las células y los tejidos poco después de la ingestión. Así, la ingestión de alcohol surte efectos en todo el organismo. Incluso una ingesta moderada puede producir concentraciones de alcohol en la sangre comprendidas entre 10 y 20 mmol/litro. En esas concentraciones, el alcohol puede tener efectos agudos en la función celular al interactuar con las proteínas y las membranas de la célula. En concentraciones más elevadas, o con episodios repetidos, los efectos, tanto agudos como crónicos, se multiplican. En su condición de sustancia psicotrópica, el alcohol también produce efectos inmediatos en el estado de ánimo, la función motora y los procesos cognitivos (9).

Los efectos del consumo de alcohol presentan una considerable variabilidad individual. Entre unas personas y otras existe una variación de tres a cuatro veces en la tasa de metabolización del alcohol, lo que obedece a diversos factores entre los que figuran el género y la variación genética en las enzimas hepáticas. También existe una variación de dos a tres veces en la fármaco-dinámica del alcohol debido a diferencias individuales, lo que influye en la medida en que cada persona se ve afectada por una determinada dosis de alcohol. Esas diferencias individuales influyen en los efectos tóxicos y de conducta inducidos por el alcohol, el comportamiento a la hora de beber, el potencial de aparición de dependencia alcohólica y el riesgo de que el alcohol provoque daños en los órganos. (9)

Abuso de sustancias, tolerancia y dependencia

Una vez que el etanol es absorbido, llega al sistema nervioso central donde actúa de una manera muy compleja, alterando las membranas celulares de las neuronas y produciendo cambios adaptativos en los sistemas de neurotransmisores cerebrales como el GABA (ácido gaba amino butírico), la acetilcolina, el NMDA (n.metil d-aspartato) entre otros (10).

El sistema de recompensa cerebral incluye varias estructuras y vías del sistema nervioso y que son las responsables de las conductas de búsqueda de estímulos placenteros (comida, sexo, descanso) pero que también son activadas por las sustancias adictivas. Este circuito genera la apetencia por la sustancia, a pesar de los daños que ésta produce.

Cuando el consumo de alcohol aumenta progresivamente a lo largo de varios años, el sistema nervioso central se adapta de tal manera que la persona tiene que consumir mayores cantidades para alcanzar el mismo efecto. Este fenómeno se llama tolerancia y es un factor importante en el desarrollo de la dependencia al alcohol. La tolerancia va acompañada de otro fenómeno llamado abstinencia que sucede cuando no llega la dosis habitual de alcohol al cerebro y entonces hay una respuesta fisiológica que incluye ansiedad, temblor, sudoración y en casos más graves pueden presentarse convulsiones o alucinaciones. Entonces el individuo entra en un ciclo conductual donde primero consume, llega a la intoxicación, suspende el consumo, aparecen los síntomas de abstinencia y vuelve a beber para evitarlos (10).

Criterios para definir abuso de sustancias, tolerancia y dependencia (11).

Abuso de sustancias (DSM IV).

A. Un patrón desadaptativo de consumo de sustancias que conlleva un deterioro o malestar clínicamente significativos, expresado por uno (o más) de los siguientes elementos durante un período de 12 meses:

1. Consumo recurrente de sustancias, que da lugar al incumplimiento de obligaciones en el trabajo, la escuela o la casa (p. ej., ausencias repetidas o rendimiento deficiente relacionados con el consumo de sustancias; ausencias, suspensiones o expulsiones de la escuela relacionadas con la sustancia; descuido de los niños o de las obligaciones de la casa).

2. Consumo recurrente de la sustancia en situaciones en las que hacerlo es físicamente peligroso (p. ej., conducir un automóvil o accionar una máquina bajo los efectos de la sustancia).

3. Problemas legales repetidos relacionados con la sustancia (p. ej., arrestos por comportamiento escandaloso debido a la sustancia).

4. Consumo continuado de la sustancia, a pesar de tener problemas sociales continuos o recurrentes o problemas interpersonales causados o exacerbados por los efectos de la sustancia (p. ej., discusiones con la esposa acerca de las consecuencias de la intoxicación o violencia física.

B. Los síntomas no han cumplido nunca los criterios para la dependencia de esta clase de sustancia.

Dependencia y tolerancia (DSM IV).

Un patrón desadaptativo de consumo de la sustancia que conlleva un deterioro o malestar clínicamente significativos, expresado por tres (o más) de los siguientes elementos en algún momento de un período continuado de 12 meses:

1. Tolerancia, definida por cualquiera de los siguientes elementos:

(a) Una necesidad de cantidades marcadamente crecientes de la sustancia para conseguir la intoxicación o el efecto deseado.

(b) El efecto de las mismas cantidades de sustancia disminuye claramente con su consumo continuado.

2. Abstinencia, definida por cualquiera de los siguientes elementos:

(a) El síndrome de abstinencia característico para la sustancia.

(b) Se toma la misma sustancia (o una muy parecida) para aliviar o evitar los síntomas de abstinencia.

3. La sustancia es tomada con frecuencia en cantidades mayores o durante un período más largo de lo que inicialmente se pretendía.

4. Existe un deseo persistente o esfuerzos infructuosos de controlar o interrumpir el consumo de la sustancia.

5. Se emplea mucho tiempo en actividades relacionadas con la obtención de la sustancia (p. ej., visitar a varios médicos o desplazarse largas distancias), en el consumo de la sustancia (p. ej., fumar un cigarro tras otro) o en la recuperación de los efectos de la sustancia.

6. Reducción de importantes actividades sociales, laborales o recreativas debido al consumo de la sustancia.

7. Se continúa tomando la sustancia a pesar de tener conciencia de problemas psicológicos o físicos recidivantes o persistentes, que parecen causados o exacerbados por el consumo de la sustancia (p. ej., consumo de la cocaína a pesar de saber que provoca depresión, o continuada ingesta de alcohol a pesar de que empeora una úlcera) ⁽¹¹⁾.

Refuerzo y dependencia al alcohol

Los avances más recientes en la teoría de la dependencia han subrayado el papel del sistema nervioso central en la regulación del refuerzo positivo y negativo de las distintas drogas de abuso. El alcohol presenta una elevada capacidad adictiva que se relaciona con su efecto reforzante, es decir, el deseo de continuar consumiendo alcohol para seguir experimentando sus efectos eufóricos (refuerzo positivo) o para no sufrir la abstinencia (refuerzo negativo) ⁽¹²⁾.

Una de las características comunes a todas las drogas de abuso incluido el alcohol es que estimulan la actividad dopaminérgica en el sistema mesolímbico. Concretamente, este aumento de la actividad dopaminérgica en amígdala, núcleo accumbens y estriado dorsal entre otras regiones del sistema límbico, a través de la interacción con receptores glutamatérgicos, se ha relacionado con la acción reforzante que confiere a las drogas su capacidad adictógena. Este hecho se ha puesto de manifiesto mediante la utilización de la nomifensina, que demuestra que los lugares de «recompensa efectiva» se encuentran en la región ventromedial del núcleo accumbens, llamada región «periférica», y no en la región más dorsal y lateral, llamada región «nuclear». Tal descubrimiento puede resultar importante, ya que las regiones nuclear y periférica del núcleo accumbens tienen distintas proyecciones eferentes y subtipos de receptores de dopamina D2 y D3 que se expresan

diferencialmente. Las células de la periferia del núcleo accumbens se proyectan principalmente hacia el área del tegmento ventral, mientras que las células del núcleo se proyectan hacia la zona compacta de la sustancia negra. Los receptores D2 están presentes en la periferia y desempeñan un papel importante en la activación motora, mientras que los receptores D3 están localizados en el núcleo y desempeñan un papel fundamental en la inhibición motora. También la corteza frontal recibe aferencias dopaminérgicas del área tegmental ventral y las inyecciones locales de los antagonistas de dopamina o las neurotoxinas de dopamina bloquean los efectos de recompensa del alcohol (12).

En la dependencia alcohólica es necesario considerar la participación de otros sistemas neurotransmisores ya que, por ejemplo, las neuronas GABAérgicas actúan sobre las neuronas dopaminérgicas del área del tegmento ventral modulando el refuerzo, lo mismo que las neuronas encefalinérgicas actúan sobre los receptores opioides situados en estas mismas neuronas dopaminérgicas. A su vez, esas neuronas encefalinérgicas están activadas por receptores serotoninérgicos 5-HT₃, contribuyendo este hecho al efecto reforzante del alcohol (13).

Es importante señalar que en el área del tegmento ventral los agonistas opiáceos μ y δ son en gran parte responsables de las acciones reforzantes del alcohol. Concretamente, la activación de receptores opiáceos μ estimula la actividad de neuronas dopaminérgicas en terminales del sistema mesolímbico por desinhibición de neuronas inhibitorias espinosas medias GABAérgicas. Aunque no se conoce con precisión el mecanismo molecular de la intervención de los agonistas δ en esta región, la eficacia relativa del agonista μ DAMGO y la del agonista δ DPDPE, sobre el efecto reforzante del alcohol, se caracteriza por el aumento de los niveles de dopamina en el núcleo accumbens. Sin embargo, los agonistas κ opiáceos no intervienen en la acción reforzante del alcohol en el núcleo accumbens. Por el contrario, la administración de opiáceos κ produce aversión e inhibición del disparo dopaminérgico en el núcleo accumbens (13).

Factores determinantes correlacionados con consumo de alcohol.

De entre los diversos factores culturales y sociales relacionados con el alcoholismo, es importante abordar los factores genéticos, los cuales a lo largo del tiempo han ido adquiriendo mayor importancia.

Genética y alcoholismo

Se calcula que la predisposición al abuso de alcohol y particularmente a la dependencia presentan una heredabilidad relativamente alta, como se mencionará más adelante. (14).

Se entiende por vulnerabilidad biológica la totalidad de condiciones con las que un individuo nace, que le hacen más o menos predispuesto al desarrollo de una condición patológica. Actualmente se acepta que la predisposición al abuso de alcohol o alcoholismo es, al menos, parcialmente heredable (15). La dependencia al alcohol presenta un carácter de herencia compleja y amplia heterogeneidad, en el que múltiples genes pueden estar involucrados, cada uno con diferente contribución al fenotipo; donde el ambiente juega un importante rol en el desarrollo del desorden, ya que es necesario que se den condiciones de exposición precisas de manera variable para cada individuo, y donde múltiples sistemas orgánicos son considerados en la definición del fenotipo de la dependencia alcohólica y las condiciones relacionadas (15).

La vulnerabilidad o predisposición genética a la dependencia de sustancias está ligada a varios genes distintos (o alelos múltiples), cada uno de los cuales posiblemente produciría un pequeño efecto, que podría incrementar de 2 a 3 veces el riesgo de desarrollar dependencia. Cualquiera de los genes, por sí mismo, es insuficiente para causar la dependencia, aunque varios genes distintos pueden contribuir a la vulnerabilidad. Estas contribuciones genéticas que incrementan la vulnerabilidad parecen estar distribuidas en varias regiones distintas en los cromosomas (16).

Estudios de familias, gemelos y adopción: estimaciones de la heredabilidad.

Se pueden utilizar los estudios de familias, gemelos y de adopción para determinar si existe una contribución genética al uso y dependencia de alcohol, aunque no proporcionan evidencias para determinar cuál es el gen específico implicado. Los estudios de gemelos y

de adopción también ayudan a disociar los factores ambientales de los genéticos. Los estudios de familias examinan la herencia de características mediante vínculos familiares, con el fin de descubrir los patrones de heredabilidad y el riesgo relativo de heredar un trastorno. Los estudios de gemelos se basan en el hecho de que los gemelos monocigóticos (idénticos) poseen en común material genético idéntico, en tanto que los gemelos dicigóticos (fraternos) comparten el mismo grado de similitud genética que los hermanos que no son gemelos. Ello permite efectuar una estimación sobre la contribución genética a la dependencia de las sustancias psicoactivas. Este tipo de estudios proporciona evidencias de que la variación en la vulnerabilidad a la dependencia de sustancias en las poblaciones está influida por genotipos individuales y diferencias ambientales (17).

Los estudios de adopción son capaces de separar casi completamente las influencias genéticas y ambientales respecto de la variación en la vulnerabilidad a un trastorno (17).

Heredabilidad de la dependencia del alcohol

Las estimaciones sobre la heredabilidad de la dependencia del alcohol, dependiendo de los criterios diagnósticos utilizados (es decir DSM-IV, CIE-10), varían de 40% a 63%. Al parecer, algunos sistemas diagnósticos son más sensibles para detectar influencias genéticas y podrían ser más apropiados para estudios que intenten hallar genes para la dependencia del alcohol (18). Los estudios con gemelos proporcionan estimaciones sobre la heredabilidad de la predisposición a la dependencia del alcohol de 51 a 65% en mujeres, y de 48 a 73% en hombres (19).

En otro estudio las estimaciones sobre la heredabilidad fueron de 66% en mujeres y de 42 a 75% en hombres, respecto a la frecuencia del consumo de alcohol y de 57% en mujeres y de 24 a 61% en hombres, respecto a la cantidad promedio consumida al beber (20). Aún no es claro si el riesgo genético es un factor decisivo en la iniciación del beber o en el hacerlo durante la adolescencia (21). Podría ser que los efectos ambientales expliquen casi todas las variaciones en la iniciación del beber, aunque los factores genéticos son más importantes para explicar la frecuencia de la intoxicación (22).

Los factores genéticos contribuyen a la estabilidad respecto al tiempo (69-80%) en la frecuencia y la cantidad de alcohol consumido por cada ocasión de beber (23). También es factible utilizar estudios en gemelos para examinar otros aspectos de la dependencia de alcohol. La heredabilidad estimada para el uso temprano del alcohol fue significativamente mayor en muchachos (55%) que en mujeres jóvenes (11%). Los varones (pero no las mujeres) con un mayor riesgo de dependencia del alcohol presentaron una menor sensibilidad al etanol (24).

Identificación de las posiciones cromosómicas de interés: estudios de ligamiento.

Los estudios de ligamiento y asociación se utilizan para identificar regiones del ADN que podrían tener relación con la expresión de una característica, como la dependencia de sustancias. Los estudios de ligamiento examinan la transmisión de variables genéticas de padres a hijos, en tanto que los estudios de asociación analizan estas variables en individuos no emparentados. El concepto de ligamiento se basa en el hecho de que genes suficientemente cercanos uno del otro en un cromosoma tienen más probabilidades de heredarse conjuntamente de uno de los padres, que dos genes que están separados, debido al reordenamiento que ocurre durante el proceso de recombinación. Se dice que los genes están “ligados”, puesto que hay una mayor probabilidad de que estos genes se hereden juntos (25).

Los estudios de ligamiento han sido una valiosa herramienta para ubicar las regiones cromosómicas que contribuyen a la dependencia de sustancias; son un apoyo para los estudios de genes candidatos y proporcionan identidades potenciales de genes desconocidos relacionados con fenotipos (25).

Dependencia del alcohol y estudios de ligamiento

En estudios previos, se identificó ligamiento en el brazo largo del cromosoma 4, en una posición muy cercana a la región de los genes de alcohol deshidrogenasa (ADH) (26).

También se ha visto ligamiento con el brazo corto del cromosoma 4 cerca del gen del receptor GABA b1. En un estudio de pares de hermanos en Finlandia, la dependencia del alcohol mostró una evidencia débil de ligamiento con una posición en el cromosoma 6, y

evidencia significativa de ligamiento con el receptor de serotonina 1B G861C. Por otra parte, en una tribu india del suroeste de Estados Unidos también se apreció un ligamiento significativo en el cromosoma 6 al estudiar pares de hermanos (27). Entre los indicios más sólidos del ligamiento que sugieren posiciones genómicas de susceptibilidad para la dependencia del alcohol se encuentran regiones en los cromosomas 1 y 7, y hay evidencias más modestas de una posición en el cromosoma 2. Otra de las mejores evidencias de ligamiento se apreció en el cromosoma 11p (D11S1984), en cercana proximidad a los genes del receptor de dopamina D4 (DRD4) y de tirosina hidroxilasa (TH) (28).

Genes candidatos para la dependencia del alcohol

Aldehído deshidrogenasa

El alcohol se metaboliza en acetaldehído, que a su vez se metaboliza en acetato antes de ser eliminado del cuerpo. La forma mitocondrial de aldehído deshidrogenasa (ALDH2) es la enzima responsable en mayor medida del metabolismo del acetaldehído en acetato. El gen para ALDH2 se halla en el cromosoma 4p, que ha sido ligado con la dependencia del alcohol en asiáticos y europeos (29).

Alcohol deshidrogenasa

El alcohol deshidrogenasa (ADH) metaboliza el alcohol en acetaldehído; existe como una familia de poligenes en el cromosoma 4p, que ha sido asociado con la dependencia del alcohol. La frecuencia del alelo ADH2*2 es menor en poblaciones con dependencia del alcohol, lo que indica un papel protector de ADH2*2 (30).

CYP2E1

El citocromo P-450 2E1 (CYP2E1) es una enzima hepática que también metaboliza etanol en acetaldehído. En humanos, se descubrió que los niveles de la actividad de CYP2E1 hepático variaban hasta en 15 veces. El gen 2E1 parece ser genéticamente polimórfico, y los alelos variantes 2E1 poco comunes se asocian con un metabolismo alterado del etanol (31).

Sistema dopaminérgico y genes involucrados

El sistema dopaminérgico ha sido uno de los más analizados en los procesos adictivos como posible marcador de susceptibilidad. Esto es debido al papel que juega en el mantenimiento de las conductas de autoadministración a través de la vía mesolímbico-cortical, principal base biológica del sistema de refuerzo. Las sustancias de abuso como el alcohol, aunque actúan en diferentes regiones del sistema de recompensa, producen como resultado final la liberación de dopamina en el núcleo accumbens. Esta liberación está implicada en el reforzamiento positivo producido por el consumo de alcohol, así como en el aprendizaje y reconocimiento de los estímulos asociados al consumo. La dopamina, entonces, parece ser el sustrato neuroquímico primario del sistema de recompensa (32). Si se toma en cuenta el sistema dopaminérgico para definir genes candidatos, aparecen una serie de proteínas implicadas en el metabolismo y transporte de este neurotransmisor, cinco receptores diferentes, una proteína recaptadora y proteínas de las vesículas sinápticas. Variaciones en alguno de los genes de estas proteínas podrían definir la susceptibilidad a la conducta adictiva.

De los diferentes receptores dopaminérgicos descritos, ha sido el DRD2 el principalmente estudiado, el cual regula la síntesis y liberación de dopamina en la sinapsis. El gen del receptor D2 se encuentra localizado en la región 22q-23q del cromosoma 11. (32). De todos ellos, las variantes del gen del receptor para la dopamina D2 (DRD2), son las que más se han relacionado con alcoholismo, desde que en 1990 se describiera una asociación positiva entre el alelo Taq1 A1 y la susceptibilidad al alcoholismo; dicho estudio encontró que esta variante es mucho más frecuente entre alcohólicos que en controles. Posteriormente se han descrito otras variaciones en este gen que han sido asociadas con alcoholismo como la variante Taq1 B, cambios en el exón 7, en el exón 8, en el intrón 6 y un polimorfismo en el promotor. (33)

En una reciente investigación, Kim & Cols. (2007) encontraron asociación entre un polimorfismo en la región 5`UTR del gen DRD1 (gen del receptor D1 de dopamina), con la severidad del alcoholismo medida por la prueba AUDIT (Alcohol Use Disorder Identification test).

Otra proteína relacionada con la dopamina es la COMT (Catecol-O-metil transferasa), enzima que tiene un papel crucial en su metabolismo. Se ha encontrado que la variabilidad de su actividad enzimática está sustancialmente regulada por un polimorfismo funcional, que corresponde a un residuo aminoácido en la posición 158 que puede ser metionina o valina. Se describe que la variante de baja actividad de la enzima corresponde al genotipo Met158. Los primeros trabajos describen alta frecuencia de individuos Met/Met entre alcohólicos con inicio tardío de la enfermedad y altos niveles de ansiedad y depresión (34).

También se ha estudiado el gen SLC6A3 del transportador de dopamina (DAT), a partir de investigaciones que hallaron reducción de las concentraciones del DAT en el estriado de pacientes alcohólicos. Sander & Cols. (1997) y Schmidt & Cols. (1998), han asociado la severidad de los síntomas de la abstinencia a alcohol con un polimorfismo en la región 3' no traducida del SLC6A3. Investigaciones posteriores de imágenes cerebrales han reportado hallazgos inconsistentes d la asociación entre este polimorfismo y la disponibilidad de transportadores de dopamina en el estriado (34). Por otro lado, Gorwood & Cols. (2003) sugieren que el alelo A9 del gen DAT, es predictivo del riesgo de presentar los síntomas más severos del síndrome de abstinencia: convulsiones y delirium tremens (34).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Como se mencionó con anterioridad, el abuso y dependencia al alcohol presenta un carácter de herencia compleja y amplia heterogeneidad, en el que múltiples genes pueden estar involucrados, cada uno con diferente contribución al fenotipo. Se ha demostrado que las influencias genéticas tienen un impacto más fuerte en el uso de alcohol en adolescentes de 16 años que residen en áreas urbanas, comparados con adolescentes de áreas rurales.

El sistema dopaminérgico ha sido uno de los más analizados en los procesos adictivos como posible marcador de susceptibilidad.

Aunque en relativamente poco tiempo se han logrado importantes progresos en la identificación de genes involucrados en el desarrollo del alcoholismo, gracias a estudios estadísticos y de genética molecular, es necesario continuar la identificación de

determinantes de enfermedades multifactoriales como ésta. Las enfermedades complejas cuyas etiologías combinan múltiples factores genéticos y ambientales, como el alcoholismo, deben seguir siendo de particular interés social. Todo el esfuerzo en la identificación de posibles biomarcadores de susceptibilidad puede contribuir a la implementación de estrategias de prevención adecuadas, dado que, la identificación genética de sujetos en alto riesgo y la comprensión de la interacción gen-ambiente puede permitir la modificación de factores ambientales con el objetivo de mejorar las medidas de prevención y enfocarlas a las condiciones de la población identificada como vulnerable. La identificación de los genotipos implicados permitirá definir perfiles genéticos de riesgo de predisposición a la conducta adictiva, los genes identificados podrían ser la base del diseño de nuevas terapias farmacológicas que tengan el potencial de resolver mejor las necesidades específicas de los pacientes y de aliviar el sufrimiento individual y los costos sociales asociados con la debilitante condición del alcoholismo. Es por esto una de las principales razones para estudiar más aun acerca de los polimorfismos relacionados con el gen del transportador de dopamina. Las investigaciones por venir deben permitirnos comprender cómo el riesgo asociado con esas variantes genéticas puede cambiar en presencia ó ausencia de ambientes particulares, o variar a lo largo de la vida y así facilitar estrategias de prevención.

Se ha estudiado el gen SLC6A3 del transportador de dopamina (DAT), sin embargo no se han estudiado algunos polimorfismos específicos de dicho gen como el -67 A/T en relación con abuso y dependencia al alcohol en población mexicana, por lo que se requiere realizar mayor investigación entre la asociación del polimorfismo -67 A/T con el abuso y dependencia a etanol en un grupo poblacional especialmente vulnerable que incluye adolescentes y adultos jóvenes de una comunidad urbana.

JUSTIFICACIÓN

En nuestro país, el abuso y dependencia de alcohol representan un problema importante de salud tanto personal como colectivo. El consumo inmoderado de estas sustancias contribuye al incremento de las muertes prematuras y a un aumento de la discapacidad en la población.

El consumo de bebidas alcohólicas continúa predominando en los hombres, así como en los grupos de edad más jóvenes. La adolescencia y la edad adulta joven son consideradas un factor de riesgo, donde se pueden favorecer las conductas de consumo de alcohol.

En general, los polimorfismos funcionales o las variantes en genes específicos, se asocian con respuestas farmacológicas pequeñas pero predecibles. Conocer la relación entre la farmacología y la genética proporciona la posibilidad de basar la farmacoterapia en los perfiles genéticos, tanto para maximizar la eficacia como para minimizar los efectos adversos, lo cual tendría un impacto alto en la sociedad a nivel mundial, tomando en cuenta las frecuencias de abuso y dependencia al alcohol.

Se trata de un problema vulnerable. Las frecuencias de las variantes A y G de la región promotora del gen del transportador de dopamina (-67) pueden ser determinadas por medio de técnicas de biología molecular en una muestra de ADN obtenido de estudiantes con o sin abuso o dependencia al alcohol, lo cual permitirá realizar un estudio de casos y controles en los que el exceso de una de las variantes genéticas (o de un genotipo) en el grupo de casos (dependencia y abuso) indicaría asociación.

El proyecto de tesis fue factible, ya que en el Departamento de Genética del INPRF se contaba con un banco de ADN de estudiantes de licenciatura y bachillerato cuyo diagnóstico, de acuerdo con la Entrevista Diagnóstica Compuesta Internacional (CIDI) era de dependencia (grupo 1), abuso (grupo 2) al alcohol o controles (ausencia de dependencia o abuso de acuerdo con CIDI, grupo 3). Además, se contó con el equipo y reactivos

necesarios para llevar a cabo las técnicas de PCR, digestión y electroforesis y la experiencia necesaria para asesorar a la autora de la tesis en la genotipificación.

HIPÓTESIS

Hipótesis nula

No existe asociación entre el polimorfismo -67 A/T del gen del transportador de dopamina y el abuso o dependencia a etanol en adolescentes y adultos jóvenes mexicanos estudiantes de preparatoria y licenciatura.

Hipótesis de investigación

Existe una asociación entre el polimorfismo -67 A/T del gen del transportador de dopamina y el abuso o dependencia a etanol en adolescentes y adultos jóvenes mexicanos estudiantes de preparatoria y licenciatura.

OBJETIVOS

Objetivo general

Determinar si existe alguna asociación entre el polimorfismo -67 A/T del gen del transportador de dopamina y el abuso o dependencia a etanol en adolescentes y adultos jóvenes mexicanos estudiantes de preparatoria y licenciatura.

Objetivos específicos y metas

Identificar el polimorfismo -67 A/T del gen del transportador de dopamina por medio de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

Determinar si el polimorfismo -67 A/T tiene asociación con el abuso y dependencia de etanol en población adolescente y adultos jóvenes mexicanos estudiantes de preparatoria y licenciatura en la UNAM.

Aprender a utilizar las técnicas de PCR, digestión y electroforesis en geles de agarosa, así como la utilidad de la Genética Molecular en el estudio de trastornos psiquiátricos.

MATERIAL Y MÉTODO

Este estudio es de casos y controles, descriptivo, observacional, transversal.

La muestra de este estudio fue de 194 estudiantes mexicanos de preparatoria y licenciatura de la UNAM, teniendo criterios de inclusión y exclusión para la selección de la muestra. Los criterios de inclusión en los casos fueron:

Sexo masculino o femenino.

Estudiantes inscritos en algún programa de preparatoria o licenciatura de la UNAM.

Edad 15 a 35 años.

Genealogía mexicana definida por 4 abuelos nacidos en México, o bien, parcialmente mexicanos pero este caso definido por dos o tres abuelos nacidos en México.

Haber dado consentimiento informado, además del de padres en caso de los menores de edad.

Los criterios de exclusión tanto para los casos como para los controles fueron:

Adolescentes y adultos jóvenes estudiantes extranjeros.

Adolescentes y adultos jóvenes estudiantes con un solo abuelo mexicano o con ningún abuelo mexicano.

Estudiantes cuyo expediente estaba incompleto debido a que no fue posible aplicarles todos los cuestionarios o en algunos de ellos, faltaba información básica.

Variables de estudio

Variable dependiente: consumo de etanol. Este tipo de variable es de tipo cualitativa, siendo una escala de medición nominal.

Variable independiente: polimorfismo del gen neurotransmisor de dopamina -67 A/T. Este tipo de variable es cualitativa, siendo una escala de medición nominal.

Validez y confiabilidad

El CIDI es una entrevista altamente estructurada, diseñada como herramienta de ayuda diagnóstica de las principales categorías incluidas en las clasificaciones CIE-10 y DSM-IV. La versión más reciente del CIDI, la Core Versión 1.1, que está disponible en nuestro idioma, incluye 15 secciones entre las que se encuentra trastornos relacionados con el consumo de alcohol. Fue desarrollada de forma multicéntrica por la OMS con el fin de detectar de forma fácil y temprana el consumo de riesgo y perjudicial de alcohol en atención primaria. Este instrumento ha sido validado en nuestro país. Se trata de un cuestionario autoadministrado que consta de 10 ítems que abarcan el consumo de alcohol, la conducta asociada y los problemas derivados. Cada ítem cuenta con criterios operativos especificados para asignar las puntuaciones correspondientes (35).

Sus características principales son:

- 1. Permitir diagnósticos principales a través de la recogida de datos con el fin de investigar.*
- 2. Proporcionar una herramienta de aprendizaje para los clínicos, sobre la indagación de los síntomas presentes y la organización de los criterios operativos de la CIE y DSM.*
- 3. Dar un soporte clínico. (35)*

El AUDIT es un cuestionario de autorreporte, cuya aplicación es muy barata y no requiere mayor entrenamiento. Fue desarrollado como parte de un estudio colaborativo de detección y manejo de los problemas relacionados al alcohol en atención primaria en seis países y bajo la tutela de la OMS, que ha recomendado su uso y validación en diferentes países. Desde esta recomendación, el test AUDIT ha sido validado en diferentes poblaciones, países e idiomas, demostrando ser un instrumento confiable que mantiene sus características psicométricas. Finalmente, AUDIT permite tamizar tanto consumo riesgoso, como consumo perjudicial y dependencia a alcohol. Los resultados preliminares con este instrumento sugieren que constituye una adecuada herramienta de cribado para ser utilizada en atención primaria en la detección de grandes bebedores y/o pacientes con abuso y/o dependencia de alcohol, que se instala en un computador portátil y se aplica en

una entrevista cara a cara por entrevista. La validación del AUDIT mostró que es un instrumento de tamizaje muy útil y sensible para identificar a pacientes en riesgo de abuso o dependencia de alcohol, por lo que se recomienda su uso en estudios clínicos y epidemiológicos en Latinoamérica. La confiabilidad y validez ha sido ampliamente documentada. La traducción de la encuesta al español fue hecha conforme con las recomendaciones de la OMS. (36).

Tanto el AUDIT como el CIDI han sido instrumentos aplicados en diferentes poblaciones y, en cada caso, han sido estables tanto en su confiabilidad como en su validez.

Análisis estadístico:

El análisis estadístico se realizó por medio de chi- cuadrada (χ^2), una medida de la discrepancia existente entre las frecuencias observadas y esperadas. El llamado Test de Chi-cuadrado es muy usual la necesidad de hacer una comparación global de grupos de frecuencias. Para este problema el método es diferente, pues el test que se utiliza se denomina Chi-Cuadrado de Pearson, y con ese test lo que determinamos fue si la frecuencia observada en los casos (estudiantes con dependencia y/o abuso en el consumo del alcohol) fue significativamente igual a la frecuencia en los controles (estudiantes que nunca han presentado dependencia o abuso al alcohol), o sí, por el contrario, estas dos frecuencias acusan una diferencia significativa para, por ejemplo, un nivel de significación del 5%.

Los resultados de dicho estudio se concentraron en una base de datos en Excel que permitió el manejo de los mismos.

El método que se siguió fue el siguiente: 1) Se determinan las frecuencias de variante A y de la T en los casos y en los controles. 2) Las frecuencias se presentan en cuadros o tablas con un cierto número de columnas y de filas (alelos 2×2 y genotipos 3×2). De nuevo el fin del test fue comparar las frecuencias de los casos con la de los controles.

Procedimiento general de la investigación

La muestra fue de 194 estudiantes de preparatoria y licenciatura. Se utilizó el programa de Purcell et al., 2003 "Genetic Power Calculator" para calcular el poder de nuestra muestra, con el fin de detectar asociación entre el fenotipo y el polimorfismo -67 A/T. En la prueba (2 gl, comparación entre AA, AB y BB) se requirieron 116 casos y el mismo número de controles (poder de 82%, $\alpha=0.05$). Nuestra muestra fue menor, ya que en un principio contábamos con 313 muestras de DNA para realizar el estudio (entre casos y controles), sin embargo solo obtuvimos hasta el momento de redacción de esta tesis 83 casos y 111 controles con muestras viables que mostraban genotipos. Este programa permitió realizar cálculos para asociación en estudios de mapeo genético y requirió:

Rasgos de casos y controles.

Selección de casos y controles para rasgos cuantitativos.

Los alumnos fueron captados de la Universidad Autónoma de México (UNAM), de las diversas Facultades y escuelas de dicha Universidad (incluyendo a la Escuela Nacional Preparatoria y CCH). El contacto se realizó a través del Departamento de Psiquiatría y Salud Mental de la Facultad de Medicina. Se explicó de manera individual los objetivos del estudio, así como los procedimientos y la duración de éste. Se obtuvo un consentimiento informado, donde se aprobaba por parte del alumno el formar parte del estudio. En caso de que el alumno fuera menor de edad, el consentimiento informado fue firmado tanto por el alumno como por alguno de sus padres. Se aplicó un cuestionario sobre datos demográficos, se obtuvo información sobre el consumo de alcohol y otras sustancias, así como antecedentes patológicos y se realizó un árbol genealógico de cada paciente. En una segunda sesión, a los alumnos se realizó una entrevista psiquiátrica CIDI (Entrevista Diagnóstica Internacional Compuesta) versión electrónica 3.0. Esta entrevista emplea los criterios marcados por el DSM IV y la CIE 10 para el diagnóstico e identificación temprana de los trastornos psiquiátricos, para confirmar en este caso los diagnósticos de abuso y dependencia, así como la presencia de comorbilidad psiquiátrica. La entrevista diagnóstica

incluyó: Tamizaje de salud física y mental, depresión y ansiedad. Dentro de los trastornos de ansiedad: fobia social, ansiedad generalizada y estrés postraumático. También se incluyeron uso de sustancias y antecedentes en la infancia (trastorno por déficit de atención e hiperactividad). Junto con estos cuestionarios se aplicó el Test de Identificación de los Trastornos debidos al Consumo de Alcohol (AUDIT). Se registraron los signos vitales de cada estudiante.

Antes del inicio de la tesis, se tomaron las muestras; durante el día de la entrevista se dio la opción a los participantes de elegir entre una toma de muestra de sangre o de saliva para la extracción del DNA, ofreciendo los resultados de laboratorio para aquellos que eligieron la muestra de sangre. Los estudios de laboratorio consistieron en una biometría hemática completa y pruebas de funcionamiento hepático. Se obtuvo una muestra de 15 ml de sangre de cada participante, 5 ml para la extracción de DNA y 10 ml para estudios de laboratorio. Se utilizaron tubos Vacutainer para las muestras sanguíneas o en el otro caso recolectores de saliva de Oragene. Al finalizar, se ofreció un desayuno a cada participante para evitar malestares secundarios al ayuno en el que se encontraban los estudiantes. Los tubos con las muestras fueron rotulados con el número de participante. Las muestras destinadas para la extracción de DNA fueron transportadas hasta el laboratorio de Genética Psiquiátrica del Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de La Fuente Muñiz”. Se utilizó el Kit de extracción Qiagen para las muestras de sangre y el Kit de extracción Oragene para las muestras de saliva.

La intervención en este estudio fue en cuanto a la genotipificación, en donde la autora del presente proyecto de tesis verificó las concentraciones y calidad del ADN. Recibió adiestramiento para realizar las técnicas de PCR, digestión con una enzima de restricción, geles de agarosa y electroforesis para visualizar las bandas de ADN con un transiluminador que emplea luz ultravioleta. Los geles fueron teñidos con bromuro de etidio antes de su visualización y se tomó una fotografía electrónica de cada ensayo. Se identificaron las variantes A y T del polimorfismo localizado en la posición -67 de la región del promotor del gen SLC6A3 (del transportador de dopamina) por medio de la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), digestión y electroforesis.

Procedimiento PCR

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR por sus siglas en inglés) es una técnica que permite la amplificación selectiva de una secuencia de ADN concreta. Las aplicaciones de esta técnica son innumerables y su aporte al avance del conocimiento y manipulación del material genético es invaluable, permitiendo muchos estudios de expresión genética, secuencia de genes, detección de mutaciones, tratamiento y diagnósticos de enfermedades genéticas e infecciosas (37).

Esta técnica consta de tres etapas:

Desnaturalización en donde la doble hélice de DNA se separa en dos hebras, para ello se realiza una incubación de la muestra a altas temperaturas (93 - 97°C), realizándose la re-naturalización cuando la temperatura disminuye.

Hibridación: los cebadores se unen en las zonas 3' complementarias que flanquean el fragmento que se quiere amplificar. Esto se realiza gracias a la disminución de la temperatura (50- 65°C)

Elongación: se produce la síntesis de una cadena sencilla produciéndose un fragmento de doble cadena por la complementariedad en la dirección 5' -> 3' mediante la enzima DNA polimerasa, la cual incorpora los desoxinucleótidos trifosfatados presentes en el medio siguiendo la cadena molde (37).

Preparación de placas de dilución

Las placas de dilución fueron preparadas en una proporción de 1: 5, diluyendo la muestra original de DNA en agua para PCR. En total se prepararon 4 placas de 96 muestras cada una, para diluir el DNA de los alumnos participantes.

Se tomaron 800 µl de agua para PCR y vació en cada uno de los microtubos de la placa de diluciones una muestra distinta de ADN.

Se añadieron 200 µl de DNA tomados de cada muestra original de ADN y se diluyó en el agua del microtubo, homogeneizando cuidadosamente. Se hizo lo mismo con cada muestra a diluir.

Para la solución “blanco” se agregaron sólo 1000 µl de agua para PCR en un microtubo destinado para eso, evitando el contacto con otras muestras para prevenir su contaminación.

Se taparon todas las muestras con las microtapas y se almacenó la placa de dilución en refrigeración.

Preparación del Master Mix

El Master Mix (MM) es una mezcla de todos los reactivos que se necesitan para la PCR, el cual se añadió a la muestra a amplificar. La cantidad de cada reactivo y las condiciones fueron probadas y estandarizadas anteriormente para el éxito de la reacción y obtención de los genotipos. En una bandeja de hielo se colocaron los reactivos a utilizar, se tomó un microtubo de 1.5 ml y se puso sobre hielo, en donde se preparó el MM por ejemplo a 9 x en las siguientes proporciones:

MM	1 x (µl)	9 x (µl)
H ₂ O	4.15	37.35
Buffer10X	1	9
DNTPS	0.3	2.7
Primer forward	0.25	2.25
Primer Reverse	0.25	2.25
Sol. Q	2	18
Q Taq-DNA polimerasa	0.05	0.45
Total sin DNA	8	72
DNA (dilución)	2	-
Volumen final	10	-

Con una micropipeta multicanal, se tomaron 12 µl del MM y se puso en cada uno de los pozos de la placa de reacción de PCR, el cual debe de estar dentro de la bandeja de hielo. Es importante mantener el MM en hielo para evitar su degradación. Se añadió 2-0 µl de DNA de cada paciente, tomándolo de la placa de dilución. Se tapó la placa de reacción con

la tapa termoestable para PCR y se centrifugó la placa a 2000 revoluciones por minuto por 2 minutos a 4°C para homogenizar. La placa de reacción permaneció en hielo hasta el momento de introducirlo al termociclador. Se programó el termociclador (Equipo Biorad) para la calefacción y enfriamiento a temperaturas precisas. El termociclador calienta o enfría los tubos a tres temperaturas distintas, que se repiten una y otra vez. Las temperaturas fueron las siguientes:

Inicio	Amplificación (40 ciclos)	Elongación final
95° C	94° C 62° C 72° C	72° C
12 min	30 seg 30 seg 30 seg	10 min

En el primer ciclo, con estas tres temperaturas, se sintetizaron los primeros fragmentos a partir del ADN genómico. Después se repitieron una vez más las tres temperaturas, pero en este segundo ciclo, los oligonucleótidos, además de unirse al ADN, también se unieron a los fragmentos recién sintetizados del primer ciclo, por lo tanto en este segundo paso la polimerasa sintetizó 2 fragmentos largos copiados directamente del ADN y 2 fragmentos del tamaño esperado. De esta forma con cada ciclo aumentó el número de fragmentos del tamaño que se buscaba. Cabe mencionar que antes y después de estos ciclos se programan dos pasos, uno de 95°C durante varios minutos para iniciar con desnaturalización, y al final de los ciclos, un paso último de extensión a 72°C para permitir que la enzima Taq termine de sintetizar todos los fragmentos que pueden haber quedado incompletos.

Para este tipo de PCR es necesario que uno de los oligonucleótidos tenga la misma secuencia que se encuentra en una de las cadenas del ADN, y el otro deberá llevar la secuencia complementaria que estará al final del fragmento que se quiere amplificar (forward y reverse) para que uno sea complementario a la cadena que forma el otro; si no es así no podría amplificarse el sitio que se necesita.

Los oligonucleótidos fueron comprados secos y se les agregó el siguiente volumen:

DAT -67 (forward) 50 nmoles --- 1 ml

27 --- 0.54 μ l = 542.2 μ l

DAT -67 (reverse) 50nmoles --- 1 ml

24.53 --- 0.49 ml= 440.6 μ l

Se modificaron las cantidades por presentar densidad incrementada obteniendo finalmente:

DAT -67 (forward) 50 nmoles --- 200 μ l

X --- 10 nm

40 μ l stock --- 50 nnm

160 μ l H₂O

DAT -67 (reverse) 50 nmoles --- 200 μ l

X --- 10 nm

40 μ l stock --- 50 nnm

160 μ l H₂O

Electroforesis

Se preparó el gel de agarosa. Una vez disuelta la agarosa, se dejó enfriar y se vació en la charola de la cámara de electroforesis para que se solidificara. Por otro lado, en una placa se mezclaron más de 2 μ l de azul de bromofenol – xilencianol. Se depositó la mezcla en cada pozo de gel, añadiendo el marcador de peso molecular en dos carriles y se corrió el gel. Al finalizar el tiempo, el gel se fue teñido en una solución de bromuro de etidio y se observó en un transiluminador de luz ultravioleta para identificar la amplificación (Figura 1).

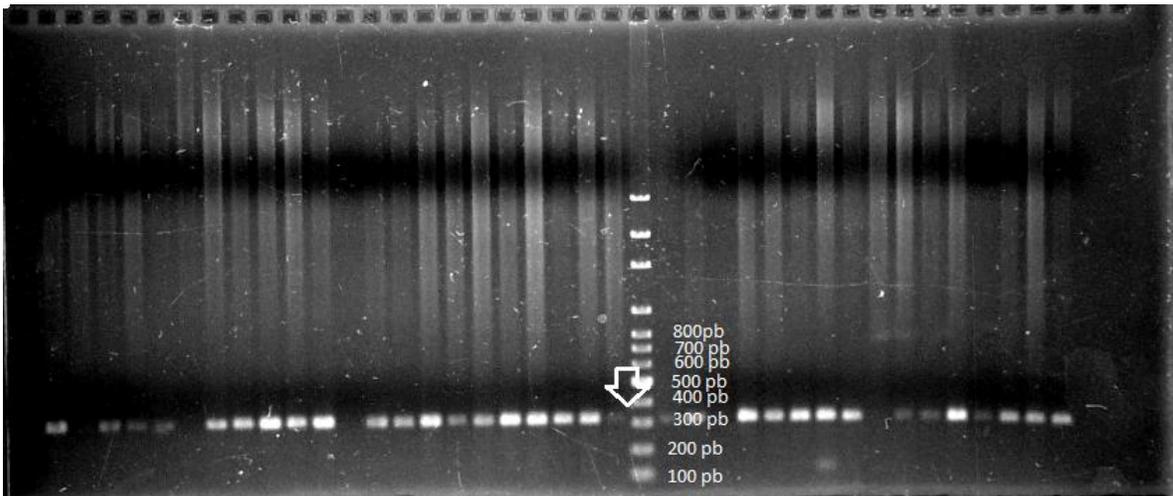


Figura 1. En esta figura se muestran la amplificación del producto de PCR de 332 pares de bases de cada uno de los pacientes.

Enseguida se realizó digestión a 65°C para identificar las variantes del polimorfismo DAT - 67 A/T.

	1x(μ l)	80x
H ₂ O	4.7	376
BUFF 4	1	80
Tth111I	0.3	24
	6	480/80= 6

Al finalizar, el gel fue teñido con bromuro de etidio y se observó en un transluminador de luz ultravioleta para identificar las bandas de corte y genotipos. Cada gel fue fotografiado para su análisis posterior, como se muestra en la Figura 2.

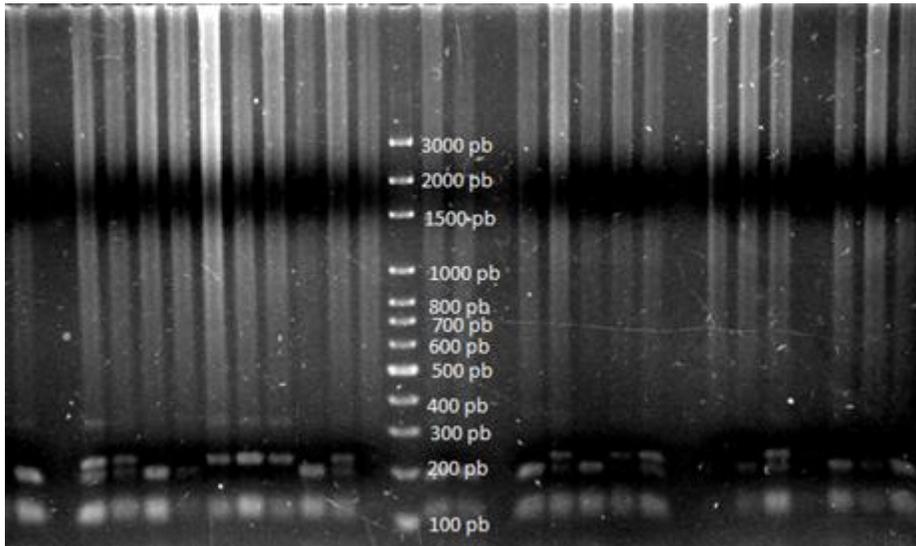


Figura 2. Genotipos después de la digestión de cada uno de los pacientes, en el cual se identifican los tres genotipos 11, 12 y 22.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio cumplió con las consideraciones éticas necesarias para toda investigación en la que el ser humano es sujeto de estudio, donde prevaleció el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar. En esta investigación se solicitó consentimiento informado, siendo éste un derecho de los pacientes y un deber de los médicos e instituciones; el solicitarlo siempre constituye una obligación moral antes que jurídica. El estudio de los genes se realizó en el Departamento de Genética del Instituto Nacional de Psiquiatría. Las muestras sanguíneas ya habían sido tomadas pues esta investigación se derivó de un proyecto previo. Esta investigación cumplió con los requisitos para ser una investigación sin riesgo. Los resultados de la investigación son con fines únicamente científicos. No se revisó en ningún momento del estudio ningún dato personal de los participantes (como nombre, apellidos, dirección, teléfono) y se realizó el análisis

genético de manera ciega en cuanto a datos personales e incluso a estatus clínico del participante.

RESULTADOS

Muestra

La muestra total fue de 194 alumnos de los cuales 83 alumnos obtuvieron el diagnóstico de dependencia o abuso de alcohol, y 111 fueron controles. Son estudiantes de diferentes facultades, escuelas y preparatorias de la UNAM. Como se muestra en la figura 3, de los 194 alumnos estudiados, participaron 93 hombres (47.93%) y 101 mujeres (52.06%).

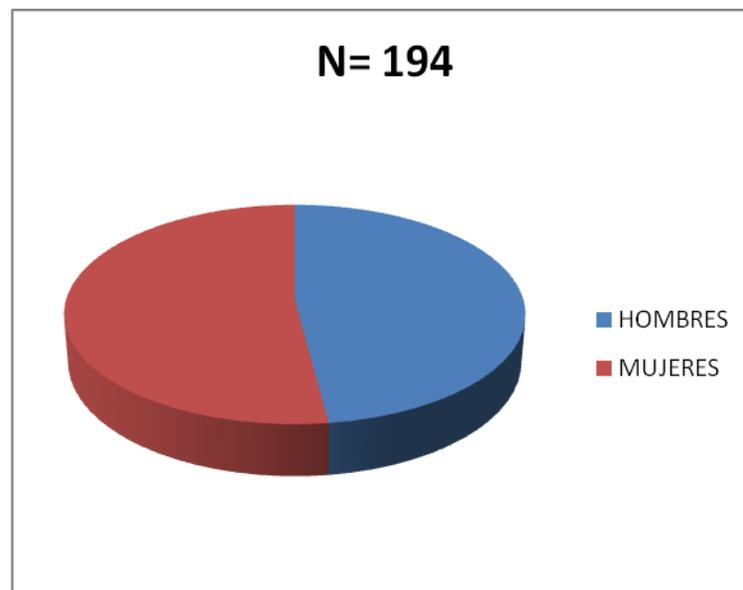


Figura 3. Relación entre hombres y mujeres estudiados.

Estatus

Para obtener el estatus clínico, se le asignó la categoría de abuso y dependencia al alcohol a cada participante por medio de CIDI v.03, esto después de haber aplicado AUDIT. CIDI valora la patología psiquiátrica presente de acuerdo a los criterios del DSM-IV

A partir de la aplicación del AUDIT y CIDI también se obtuvieron los controles.

De los 194 alumnos estudiados, 53 alumnos (27.31%) contaban con dependencia a etanol, 30 alumnos (15.46) con abuso de etanol y 111 controles (57.21%) como se aprecia en la Figura 4.

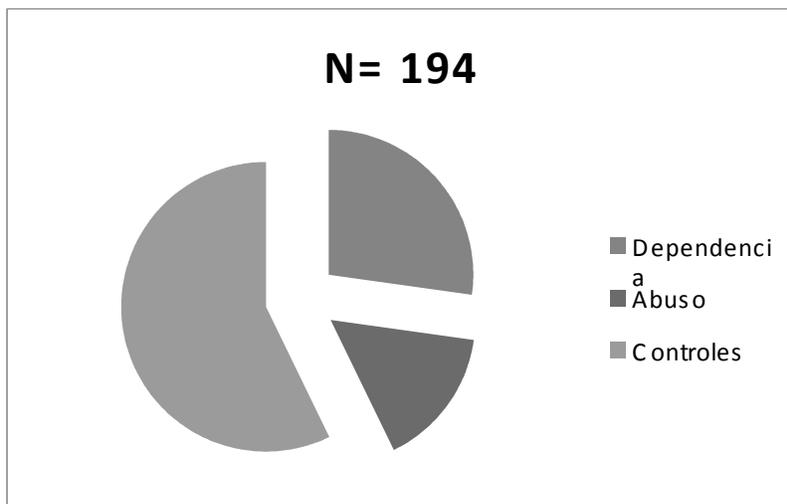


Figura 4. Estatus de los alumnos estudiados.

Género

En la tabla 1 podemos observar el número de hombres y mujeres de acuerdo al estatus previamente mencionado.

Sexo	Dependencia	%	Abuso	%	control	%
Masculino	33	62.2	19	63.3	41	36.9
Femenino	20	37.7	11	36.6	70	63
	53		30		111	

Tabla 1. Relación entre género y estatus.

Se observó en la muestra que el género predominante tanto en el grupo de dependencia y abuso de etanol fue el masculino, con un 62.2% para dependencia y 63.3% para abuso, mientras que en el grupo control predominó el género femenino con 63% (Figura 5).

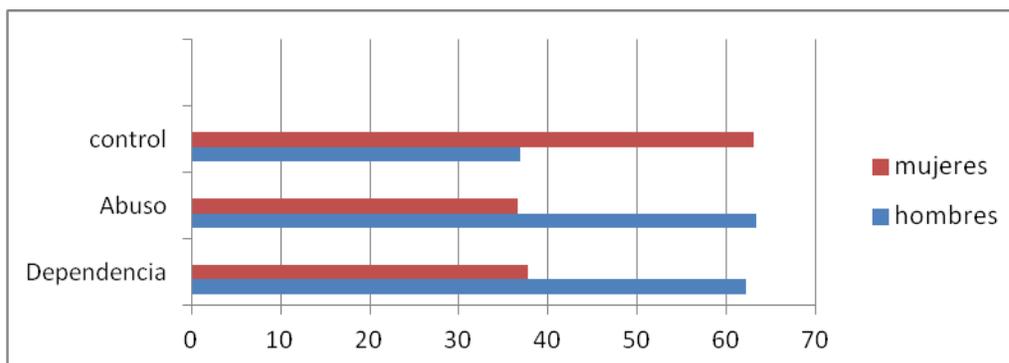


Figura 5. Relación entre género y estatus expresado en porcentaje.

Edad

Los rangos de edad de los alumnos participantes fueron de 16 a 33 años de edad (Tabla 2).

Edad	Dependencia	%	Abuso	%	Control	%
16	1	1.8	1	3.3	1	0.9
17	2	3.7	0	0	1	0.9
18	4	7.5	0	0	15	13.5
19	9	16.9	5	16.6	28	25.2
20	10	18.8	4	13.3	13	11.7
21	7	13.2	6	20	12	10.8
22	3	5.6	3	10	14	12.6
23	8	15.1	3	10	11	9.9
24	3	5.6	5	16.6	5	4.5
25	1	1.8	2	6.6	4	3.6
26	1	1.8	0	0	1	0.9
27	0	0	0	0	2	1.8
28	1	1.8	0	0	2	1.8
29	0	0	1	3.3	1	0.9
30	0	0	0	0	1	0.9
31	1	1.8	0	0	0	0
32	1	1.8	0	0	0	0
33	1	1.8	0	0	0	0
	53		30		111	

Tabla 2. Número de pacientes por grupo de edad (en años).

Como se describe en la figura 6, se observó que el diagnóstico de dependencia y abuso de etanol fue mayor entre los 19 a 23 años de edad, marcando una importante diferencia con el resto de las edades.

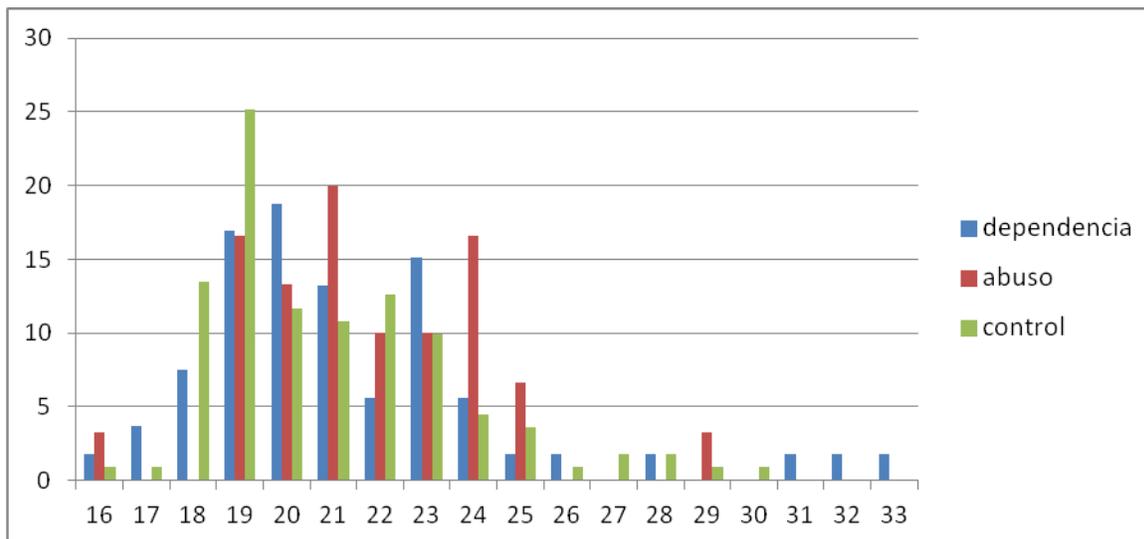


Figura 6. Relación de edades con dependencia alcohol, abuso al alcohol y controles (en porcentaje).

Escolaridad

Se tomó en cuenta el grado de escolaridad de los participantes, incluyendo aquellos quienes no respondieron, y se clasificaron de acuerdo a su escolaridad y relación con dependencia al alcohol, abuso de alcohol y controles. Se observó que la mayor parte de los participantes que contaban con dependencia y abuso a etanol, así como los controles tienen un nivel escolar de preparatoria terminada, seguidos por los que ya concluyeron la secundaria (Figura 7).

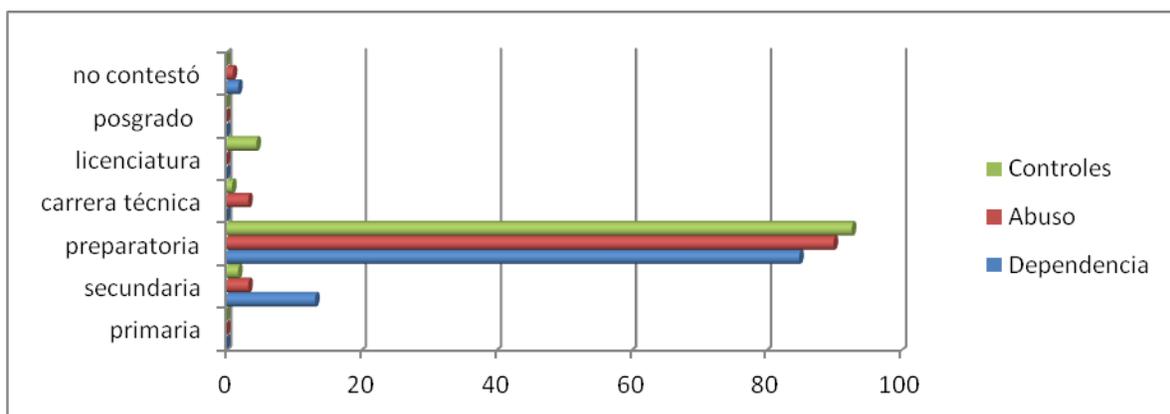


Figura 7. Relación de nivel máximo de estudios con dependencia de alcohol, abuso de alcohol y controles (porcentaje).

Años con el consumo de alcohol

Dentro de los ítems interrogados a los pacientes se encontraba el consumo previo de alcohol, por lo que se consideró de suma importancia estudiar la relación de los años previos de consumo de alcohol con aquellos que tuvieron el diagnóstico de dependencia y abuso de alcohol, y los controles, arrojando los resultados resumidos en la figura 8.

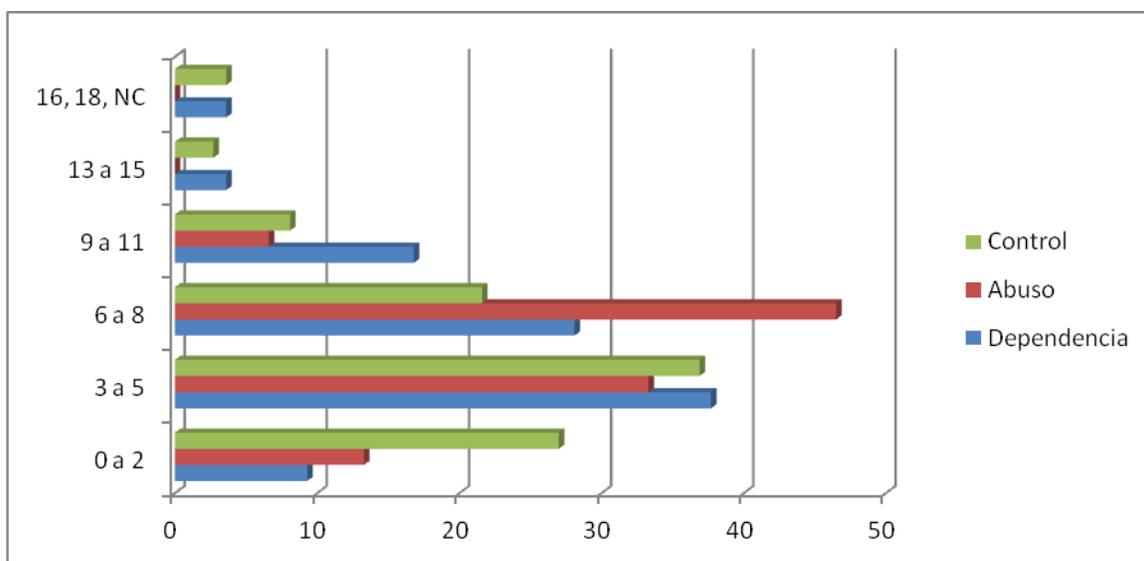


Figura 8. Relación años previos de consumo de alcohol con dependencia y abuso de alcohol, y controles (porcentaje). NC= no contestó.

Genotipos y alelos respecto a dependencia, abuso de alcohol y controles.

El alelo "A" fue considerado como "1" y el "T" como "2". De los 194 alumnos estudiados se observó que de aquellos que contaban con el diagnóstico de dependencia 15.09% tienen genotipo 11, 39.62% tienen genotipo 12 y 45.28% tienen genotipo 22. Para aquellos con abuso de alcohol se encontró que el 3.33% tienen genotipo 11, 70% tienen genotipo 12 y 26.66% tienen genotipo 22. Es importante tomar en cuenta el número de controles, de los cuales 18.91% tienen genotipo 11, 51.35% tienen genotipo 12 y 29.72 % tienen genotipo 22 (Tabla 3).

<i>Genotipo</i>	<i>Dependencia</i>	<i>%</i>	<i>Abuso</i>	<i>%</i>	<i>Control</i>	<i>%</i>
<i>11</i>	<i>8</i>	<i>15.09</i>	<i>1</i>	<i>3.33</i>	<i>21</i>	<i>18.91</i>
<i>12</i>	<i>21</i>	<i>39.62</i>	<i>21</i>	<i>70</i>	<i>57</i>	<i>51.35</i>
<i>22</i>	<i>24</i>	<i>45.28</i>	<i>8</i>	<i>26.66</i>	<i>33</i>	<i>29.72</i>
	<i>53</i>		<i>30</i>		<i>111</i>	

Tabla 3. Frecuencia de genotipos en los grupos de dependencia, abuso de alcohol y controles.

El análisis estadístico se realizó con Chi cuadrada (χ^2), obteniendo: $\chi^2 = 10.27$, 4 gl, $p = 0.0361$, demostrando así que es significativa la diferencia en la frecuencia de los genotipos al comparar abuso, dependencia y controles. La diferencia se centra principalmente en las personas que portan el genotipo 12 con la dependencia y abuso de alcohol.

Así mismo se estudió la frecuencia de los alelos 1 y 2 en los grupos de dependencia, abuso de alcohol y controles.

Alelos	Dependencia	%	Abuso	%	control	%
1	29	29.5	22	37.2	78	38.8
2	69	70.4	37	62.7	123	61.1
	98		59		201	

Tabla 4. Frecuencia de alelos en los grupos de dependencia, abuso de alcohol y controles.

De los alelos estudiados en los 194 alumnos ($n=388$) dentro del grupo de dependencia, el alelo 1 se presenta 29.5% de las veces y el 2 se presenta 70.4% de las veces. En el grupo de abuso el alelo 1 tuvo una frecuencia de 37.2% y el 2 de 62.7%. En los controles 38.8% corresponde al alelo 1 y 61.1% al alelo 2 (Tabla 4).

El análisis estadístico se realizó al igual que los genotipos con Chi cuadrada (χ^2), obteniendo: $\chi^2 = 2.47$, 2 gl, $p = 0.2908$, demostrando así que no es significativa la diferencia en la frecuencia de alelos 1 y 2 en los grupos estudiados.

DISCUSIÓN

El abuso en el consumo de sustancias lícitas, como el alcohol, así como la dependencia a las mismas, se ha convertido en un problema del sector salud en las últimas décadas en la mayoría de los países. (38) En la población general el grupo de mayor susceptibilidad a adquirir conductas riesgosas, tal como es el consumo de alcohol, son los adolescentes, dado que es un periodo marcado por la exploración y para romper esquemas marcados. (39) Esto no excluye a los consumidores que se encuentran en la etapa de educación media

superior y superior, siendo éste uno de los momentos cumbres en que los jóvenes llegan a incrementar de manera excesiva el consumo, ya sea por la misma influencia social o por problemas originados previamente, como lo es en la adolescencia, llegando al abuso y dependencia de alcohol o de otras sustancias, siendo un problema de gran impacto a nivel universitario.

En lo que concierne a nuestra investigación, se hizo un análisis demográfico además de los objetivos principales de ésta, en relación con el diagnóstico de dependencia y abuso, encontrando en nuestra muestra que a pesar de ser una población de jóvenes mexicanos con educación media superior y superior existe un alto porcentaje de jóvenes que ya cuentan con dependencia a etanol (27.31%), esperando en un principio que por ser una población joven predominaría el abuso (15.46%) y no la dependencia.

Así mismo, podemos destacar que el nivel máximo de estudios, no llega a ser un factor protector para el riesgo de consumo del alcohol, ya que como se mostró en nuestro estudio, la mayoría contaba con estudios de preparatoria (84.9%) y en segundo lugar con secundaria concluida (13.2%), siendo estos datos alarmantes ya que una parte considerable de la muestra que ha terminado el nivel secundaria ya cuenta con un diagnóstico de dependencia. Con esto, podemos confirmar cómo a lo largo del tiempo este problema de salud pública, cada vez se presenta con mayor frecuencia en edades más tempranas, tal como se muestra en nuestra investigación, en donde el 18.8 % de nuestra muestra cuenta con el diagnóstico de dependencia a los 20 años de edad, obteniéndose los porcentajes más altos tanto para abuso y dependencia de los 19 a los 23 años de edad.

La literatura ha mostrado que la edad puede ser un factor de riesgo para el consumo de alcohol. Esto tal vez se deba a que los adolescentes mayores de edad tengan más acceso a la venta de bebidas alcohólicas, (40) lo que refleja que la adquisición del hábito del consumo de alcohol se potencialice después de cumplir la mayoría de edad, como se muestra en nuestro estudio.

Cifras más alarmantes arrojan nuestros resultados al asociar el diagnóstico de dependencia o abuso con el antecedente de consumo de alcohol, ya que nuevamente

confirma que el consumo de alcohol se da día a día a edades más tempranas; un ejemplo de ello es que aquellos que tuvieron diagnóstico de dependencia (28.1%) y abuso (46.5%) llevaban de 6 a 8 años de consumo previo al diagnóstico, recordando que nuestra población de estudio es de jóvenes mexicanos que van desde los 16 a 33 años de edad.

Este problema de salud mental afecta sobre todo a la población masculina, aunque en los últimos años se ha informado acerca del aumento en el abuso del consumo de alcohol en las mujeres. El abuso y dependencia al alcohol tomaban una forma distinta para hombres y mujeres; esta forma está determinada por cuestiones biológicas, pero de manera especial está dada por cuestiones de tipo social y cultural. En nuestro estudio observamos predominio del género masculino con diagnóstico de dependencia (62.2%) y abuso (63.3). Por otro lado, la presencia de un número mayor de mujeres en el grupo control posiblemente refleja la frecuencia general de este género en la UNAM, así como en el país en general. Sin embargo, esto es una limitación en nuestro estudio y se requerirá incrementar el número de mujeres en los grupos de abuso y dependencia y/o incrementar el número de hombres en el grupo control para confirmar la asociación encontrada.

Estos resultados nos hacen reflexionar respecto a la preocupación actual del consumo de alcohol que se ha ido incrementando en el género femenino, en años previos la diferencia entre el consumo de géneros era muy marcada, lo cual ha disminuido con el paso del tiempo.

A pesar de que nuestra investigación no es un estudio de población total de la UNAM, concuerda con los resultados de la Encuesta Nacional de Adicciones 2008, donde se concluyó que es evidente que los adolescentes están copiando los modelos de los adultos y que una proporción importante presenta problemas con su manera de beber, sobresaliendo el aumento del consumo entre las mujeres adolescentes. (41)

Es bien sabido que los factores sociales y psicológicos contribuyen al abuso y dependencia de alcohol, pero también los factores genéticos tienen una contribución importante. (42)

Con el desarrollo de las técnicas de análisis molecular ha sido posible el estudio genético de familias afectadas, a través de la búsqueda de polimorfismos en genes candidatos conocidos, como fue el caso de nuestro estudio.

Se ha propuesto que ciertas alteraciones a nivel dopaminérgico están asociadas al abuso y dependencia de alcohol. Dentro del neurotransmisor de dopamina (DAT1) existen varios estudios respecto al polimorfismo 3', sin embargo es importante recalcar que existen muy pocos estudios que se enfoquen a la región del promotor -67 A/T, siendo esta la región estudiada en nuestra investigación. No identificamos en la literatura ningún estudio en relación con el polimorfismo -67 A/T y abuso/dependencia al alcohol en la población mexicana.

De acuerdo a los resultados de nuestro estudio, obtuvimos información importante acerca de los genotipos que tienen principal asociación con la dependencia y abuso al alcohol, siendo estos resultados significativos, principalmente por diferencias en la frecuencia del genotipo 12. Así mismo se observó que la frecuencia de los alelos 1 y 2 por sí misma no fue de importancia, siendo no significativa para nuestro estudio y mostrando que la asociación se da a nivel de genotipo, no de alelos. Es posible que existe una diferencia entre portar una o dos copias del alelo "2" en la región estudiada del promotor del gen del transportador de dopamina, lo que nos indica, como se mencionó anteriormente, que la asociación fundamental con dependencia y abuso a etanol se presenta al analizar los genotipos.

Es importante que en la actualidad se continúe con el estudio de polimorfismos de índole genético, para así poder realizar prevención y mejores abordajes terapéuticos, todo en beneficio de los pacientes.

CONCLUSIONES

En el desarrollo de este estudio se pudo comprobar que el problema de abuso y dependencia al alcohol en estudiantes jóvenes se ha ido incrementando con el paso de los años. La investigación concluye la importancia de las interacciones gen-ambiente, que pueden necesariamente limitar el alcance del efecto de los genes, de manera individual o en combinación.

Se logró el objetivo general, que era determinar si existe alguna asociación entre el polimorfismo -67 A/T del gen del transportador de dopamina y el abuso o dependencia a etanol, polimorfismo para el cual no se encontraron reportes en la literatura en relación al abuso o dependencia al alcohol. Se encontró una asociación entre el abuso y dependencia al alcohol y el polimorfismo -67 A/T a nivel de genotipos, en donde se detectaron diferencias en la frecuencia de genotipos entre dependencia, abuso y controles, principalmente cuando se trató del genotipo 12. La frecuencia de alelos no fue significativa para el abuso y dependencia de alcohol.

Como ya se mencionó, los factores genéticos pueden influenciar los patrones de consumo de alcohol desde la adolescencia, influencia que se incrementa a lo largo de la vida, como se concluyó en nuestro estudio.

Así entonces podemos concluir que si la predisposición tiene un impacto y el alcoholismo es un problema en parte social, habría que invertir en educación, sensibilizar a la sociedad sobre las consecuencias del consumo de alcohol, no sólo a través de la reflexión y el análisis, sino llegando a compromisos de acción entre los medios de comunicación, el Estado y la familia, que permitan hacer frente a esta situación.

Al ser además un problema de salud, ya que la adicción está determinada en parte por la genética), habría que recomendar invertir en salud, en detección precoz de la predisposición, para entonces realizar un trabajo educativo especial sobre estos sujetos. Si ambos tipos de factores (ambientales y genéticos) influyen de modo significativo, entonces hay que adoptar decisiones acerca de qué proporción de recursos se dedica a una y otra vertiente.

REFERENCIAS

1. Julien RM, Advokat CL, Comaty JE. *A primer of drug action*. Decimo primera edición. Nueva York: Worth Publishers; 2008.
2. WHO Expert Committee on Drug Dependence. *Twenty-eighth report*. Geneva, World Health Organization, 1993 (WHO Technical Report Series, No. 836).
3. WHO Expert Committee on Drug Dependence. *Thirtieth report*. Geneva, World Health Organization, 1998 (WHO Technical Report Series, No. 873.)
4. *Neuroscience of psychoactive substance use and dependence*. Geneva, World Health Organization, 2004.
5. *Encuesta Nacional de Adicciones 2008, Primera edición, Coordinación editorial: Carlos Oropeza Abúndez*. Instituto Nacional de Salud Pública, 2009.
6. Juan A Rivera, MS, PhD, Onofre Muñoz-Hernández, M en C, Martín Rosas-Peralta, MC, MCS, DCS, Carlos A Aguilar-Salinas, Mesp, Barry M Popkin, PhD, Walter C Willett, MD, Dr PH. *Consumo de bebidas para una vida saludable: recomendaciones para la población mexicana*, *Salud Pública Mex* ; 50:172-194, 2008.
7. *Comité de Expertos de la OMS en Problemas Relacionados con el Consumo de Alcohol. Reunión (2a: 2006: Ginebra, Suiza), Organización Mundial de la Salud*, 2007.
8. *Secretaria de Salud. Encuesta Nacional de Adicciones 1998*. México.
9. Guerri C, *Cómo actúa el alcohol en nuestro cerebro*. *Trastornos Adictivos*; 2 (1): 14-25.2000.
10. Glass IB, *The international handbook of addiction behaviour*. London. Routledge: Edited by Glass IB; 1991.
11. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. *DSM-IV-TR. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*. American Psychiatry Association. Barcelona: Masson; 2008.

12. Faden VB, Goldman M. *The effects of alcohol on physiological processes and biological development. Alcohol Research and Health, 28:125–132, 2005.*
13. Hyman SE, Malenka RC. *Addiction and the brain: The neurobiology of compulsion and its persistence. Nat Rev Neurosci;2: 695-703, 2001.*
14. Goldman D, Oroszi G, Dicci F. *The genetics of addictions: uncovering the genes. Nat Rev Genetics;6:521-532, 2005.*
15. Hoenicka, J., Ampuero, I. & Ramos, J.A. *Aspectos genéticos del alcoholismo. Trastornos Adictivos, 213- 222, 2003.*
16. Dick, D., Rose, R. & Kaprio, J. *The next challenge for psychiatric genetics: characterizing the risk associated with identified genes. Ann Clin Psychiatry, 18 (4), 223-231, 2006.*
17. Haro G, Prades I, Benito A, Mateu CA. *Genética. En: Pérez de los Cobos JC, Valderrama J, Cervera G, Rubio G (eds). Tratado SET de Trastornos Adictivos. Tomo I. Panamericana (ed). Madrid, pp. 19-22, 2006.*
18. Van den Bree MB y colab. *Genetic analysis of diagnostic systems of alcoholism in males. Biological Psychiatry, 43:139–145, 1998.*
19. Enoch MA, Goldman D, *The genetics of alcoholism and alcohol abuse. Current Psychiatry Reports, 3:144–215, 2001.*
20. Heath AC, Martin NG, *Genetic influences on alcohol consumption patterns and problem drinking: results from the Australian NH y MRC twin panel follow-up survey. Annals of the New York Academy of Sciences, 708:72–85, 1994.*
21. Han L y colab. *No coding variant of the tryptophan hydroxylase gene detected in seasonal affective disorder, obsessive–compulsive disorder, anorexia nervosa, and alcoholism. Biological Psychiatry, 45: 615–619, 1999.*
22. Viken RJ y colab. *Longitudinal analyses of the determinants of drinking and of drinking to intoxication in adolescent twins. Behavior Genetics, 29:455–546, 1999.*
23. Carmelli D y colab. *Heritability of substance use in the NAS-NRC Twin Registry. Acta Geneticae Medicae et Gemellologiae (Roma), 39:918, 1990.*

24. Rose RJ y colab. *Drinking or abstaining at age 14? A genetic epidemiological study. Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 25:1594–1604, 2001.
25. Bierut LJ, Dinwiddie SH, Begleiter H, Crowe RR, Hesselbrock V, Nurnberger JI Jr, et al. *Familial transmission of substance dependence: alcohol, marijuana, cocaine, and habitual smoking: a report from the Collaborative Study on the Genetics of Alcoholism. Arch Gen. Psychiatry* ;55:982- 988, 1998.
26. Saccone y colab. *A genome screen of maximum number of drinks as an alcoholism phenotype. American Journal of Medical Genetics*, 96:632-637, 2000.
27. Lappalainen J y colab. *HTR2C Cys23Ser polymorphism in relation to CSF monoamine metabolite concentrations and DSM-III-R psychiatric diagnoses. Biological Psychiatry*, 46:821–826, 1999.
28. Reich T y colab. *Genome-wide search for genes affecting the risk for alcohol dependence. American Journal of Medical Genetics*, 81:207–215, 1998.
29. Noble EP, Gottschalk LA, Fallon JH, Ritchie TL, Wu JC. *D2 dopamine receptor polymorphism and brain regional glucose metabolism. Am J Med Genet* ;74:162-6, 1997.
30. Osier M, Pakstis AJ, Kidd JR, Lee JF, Yin SJ, Ko HC, et al. *Linkage disequilibrium at the ADH2 and ADH3 loci and risk of alcoholism. Am J Hum Genet* ;64:1147-57, 1999.
31. Sun F, Tsuritani I, Honda R, Ma ZY, Yamada Y. *Association of genetic polymorphisms of alcohol-metabolizing enzymes with excessive alcohol consumption in Japanese men. Hum Genet* ;105:295-300, 1999.
32. Schmidt LG, Harms H, Kuhn S, Rommelspacher H, Sander T. *Modification of alcohol withdrawal by the A9 allele of the dopamine transporter gene. Amer J Psychiatry* 1998;155:474-8.
33. Ueno S, Nakamura M, Mikami M. *Identification of a novel polymorphism of the dopamine transporter (DAT1) gene and significant association with alcoholism. Mol Psychiatry* 1999;4:552-7.

34. Heinz, A., Goldman, D., Gallinat, J., Schumann, G. & Puls, I. *Pharmacogenetic insights to monoaminergic dysfunction in alcohol dependence. Psychopharmacology*, 174(4), 561-570, 2004.
35. J.L. Vazquez-Barquero, S. Herrera Castanedo, I. Gaité, *La entrevista estructurada en psiquiatría, Rev. Asoc. Esp. Neuropsiq. vol. xill, no 44, 1993.*
36. Thomas F. Babor, De la Fuente Juan Ramon, Saunders, Grant Marcus, *AUDIT The Alcohol Use Disorders Identification Test: Guidelines for use in Primary Health Care. PROGRAMME ON SUBSTANCE ABUSE, World Health Organization, 1992.*
37. Josep Costa, *Reacción en cadena de la polimerasa (PCR) a tiempo real, Capitulo 12, Servicio de Microbiología. Hospital Clínica Provincial. Barcelona. España.*
38. Caraveo-Anduaga JJ, Colmenares-Bermúdez E, Saldívar-Hernández GJ. *Diferencias por género en el consumo de alcohol en la Ciudad de México. Salud Publica Mex 1999;41:177-188.*
39. *American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. Los adolescents: el alcohol y otras drogas (Internet). <http://www.aacap.org>.*
40. Nazar BA, Tapia CR, Villa RA, León AG, Medina MM, Salvatierra IB. *Factores asociados al consumo de drogas en adolescentes de áreas urbanas de México. Salud Publica de México 1994; 36(6): 646- 654.*
41. *Encuesta Nacional de Adicciones 2008. Secretaria de Salud Pública. (Internet) <http://www.conadic.salud.gob.mx>*
42. Ruiz Contreras, Méndez Díaz, Prieto Gómez, Romano, Seraid Caynas, Próspero García, *El cerebro, las drogas y los genes, Salud Mental 2010;33:535-542*