

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PSIQUIATRIA Y SALUD MENTAL

ESTUDIO DE ASOCIACION ENTRE EL ALELO AL DEL
GEN DEL RECEPTOR D2 DE LA DOPAMINA, RASGOS DE
PERSONALIDAD Y ALCOHOLISMO.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALIDAD EN PSIQUIATRIA
P R E S E N T A .

LAURA VERONICA EROZA LOPEZ.

CIUDAD UNIVERSITARIA AÑO: 1993.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

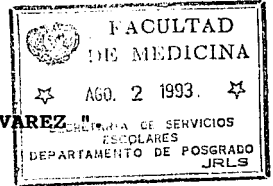
DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está 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.

11241
4
95

DEPARTAMENTO DE PSIQUIATRIA Y SALUD MENTAL DE LA FACULTAD
DE MEDICINA



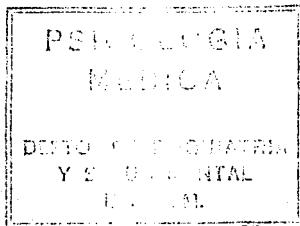
HOSPITAL PSIQUIATRICO "FRAY BERNARDINO ALVAREZ"

ESTUDIO DE ASOCIACION ENTRE EL ALELO A1 DEL GEN DEL RECEPTOR D2
DE LA DOPAMINA, RASGOS DE PERSONALIDAD Y ALCOHOLISMO.

Tesina que para obtener la especialidad de Psiquiatría presenta
la Dra. Laura Verónica Eroza López.

Tutores:

Dr. J. Humberto Nicolini Sánchez, Dr. Carlos A. Hernández Avila.



MEXICO 1993

INTRODUCCION

Existen en la literatura, varios estudios que muestran que la susceptibilidad al abuso de bebidas alcohólicas tiene características familiares (1). Se han reportado en estudios de familias, tanto en gemelos como en medios hermanos, y en hijos adoptados, que por lo menos en algunas formas severas de alcoholismo se involucran factores genéticos (2,3). Sin embargo, se conocen diferencias importantes en la prevalencia del abuso del alcohol debidas a factores socioculturales, sexo, ocupación, distribución geográfica, etc. (4). Esto sugeriría que existe una combinación específica de factores genéticos y ambientales que interactúan para la aparición de la enfermedad, sin embargo, la naturaleza de esta interacción genético-ambiental sigue siendo oscura y contradictoria.

ANTECEDENTES

Roe en 1945, encontró que de 27 hijos de padres alcohólicos dados en adopción a personas no alcohólicas, 1 desarrolló problemas en su manera de beber, en comparación con un grupo de 22 hijos de padres no alcohólicos, de los cuales 2 desarrollaron alcoholismo (6).

Goodwin y cols. en 1974, reportaron que la frecuencia de alcoholismo crónico, fue 4 veces mayor en un grupo de 55 adoptados daneses, hijos de alcohólicos, comparado con un grupo de 78 hijos de no alcohólicos dados en adopción, y observó que el riesgo de desarrollar alcoholismo en los hijos, se incrementó de manera directamente proporcional a la severidad del abuso de

alcohol en el padre biológico (7).

Cloninger y Bohman en 1981, estudiaron 862 varones y 913 mujeres adoptadas, encontrando que tanto los antecedentes congénitos y postnatales modifican el riesgo para el desarrollo de abuso del alcohol. Ellos distinguen dos formas de alcoholismo en base al patrón de consumo de alcohol de los padres biológicos: a los sujetos adoptados cuyos padres biológicos presentaron inicio del abuso de alcohol durante la vida adulta, sin tener historia de conducta criminal, se les consideró con antecedentes genéticos tipo I. En contraste, a aquellos individuos adoptados que tuvieron padres biológicos con inicio del abuso del alcohol en la adolescencia e historia de conducta criminal, se les consideró con antecedentes genéticos tipo II. Se observó que los sujetos adoptados con antecedentes tipo I tuvieron un riesgo de más del doble, que el de los hijos biológicos de no alcohólicos, para desarrollar abuso del alcohol. Mientras que en los hijos adoptados con antecedentes tipo II, el riesgo fué 9 veces mayor, independientemente de las influencias medio ambientales (5,8).

Se ha encontrado que los sujetos alcohólicos así como sus familiares muestran una mayor severidad de depresión, actos agresivos, baja autoestima y pobre autocontrol.

Merikangas en 1985 encontró, que de 215 pacientes alcohólicos 89 cursaban con un cuadro de depresión mayor moderada y 44 con depresión mayor severa. Estudiando a los familiares de primer grado, encontró en los sujetos deprimidos no alcohólicos una menor frecuencia de alcoholismo en sus familiares, en los que se presentó en un 13.4%, en comparación con aquellos que presentaban depresión y alcoholismo, donde se observó una mayor tendencia

familiar a presentar depresión mayor de moderada a severa encontrándose en el 23.7%, mientras que en el grupo control constituido por 82 individuos sanos sólo se encontró en el 5.6%. También observó, un aumento en el riesgo de presentar trastornos por ansiedad en los familiares de los pacientes alcohólicos.(9).

Loranger y cols en 1985, reportaron en las familias de 83 mujeres con trastorno límite de la Personalidad, una frecuencia mayor de alcoholismo, siendo esta de un 18.5%, en comparación con las familias de 200 mujeres con diagnóstico de Esquizofrenia o Trastorno Afectivo bipolar, en las cuales la frecuencia de alcoholismo fué de 6.4% y 6.3% respectivamente (10).

Stabenau en 1984, en un estudio con 210 sujetos alcohólicos, encontró una asociación entre el trastorno de personalidad antisocial, el inicio temprano de la ingesta de bebidas alcohólicas y la dependencia al alcohol (11).

Cadoret y cols en 1985, estudiaron a 127 sujetos del sexo masculino y 87 del sexo femenino con diagnósticos de Personalidad Antisocial, encontrando una frecuencia mayor del Abuso del alcohol (29%) en varones que en mujeres (9%) (12).

En la actualidad se dispone de diversas sondas genómicas que permiten estudiar directamente genes en el alcoholismo. Blum y colaboradores en 1990, reportaron que el alelo A1 del gen que codifica al receptor D2 dopaminérgico se encontró presente en el 69% de los alcohólicos fallecidos por complicaciones médicas, comparado con solo el 20% de los controles no alcohólicos (13).

De forma contraria, Bolos y cols en 1990, no encontraron diferencia significativa en la prevalencia de dicho alelo en 40 alcohólicos no emparentados (38%), en comparación con un grupo control de no alcohólicos (30%). Sin embargo, en este último grupo el diagnóstico psiquiátrico de cada uno de sus integrantes era desconocido. Cuando solo se tomó en cuenta a los individuos afectados por alcoholismo severo, la prevalencia del alelo A1 se incrementó a 45% (14).

Parsian y cols en 1991, reportan la prevalencia de este alelo en el 12% de los 25 controles no alcohólicos, no emparentados, de raza blanca y sin antecedentes de patología psiquiátrica, contra el 41% en un grupo de 32 alcohólicos blancos no emparentados. Nuevamente, cuando solo se consideró a un subgrupo de 10 alcohólicos con complicaciones médicas severas, la prevalencia del alelo se incrementó al 61% (15).

Comings en 1991, ha explicado estos hallazgos contradictorios, proponiendo que el alelo A1 del gen del receptor D2 dopaminérgico, no actúa como un agente etiológico primario, sino como un gen modulador de la severidad, por lo que se presenta con una mayor frecuencia en los grupos de alcohólicos más afectados. Así mismo, propone también, que dicho gen modularía la expresión clínica de otros trastornos que comparten un mecanismo fisiopatológico dopaminérgico común y la expresión de conductas impulsivas-adictivas-compulsivas (16).

Algunos de los sistemas neurobiológicos relacionados con las conductas de búsqueda del alcohol y la adquisición de la tolerancia, corresponden a los sistemas cerebrales involucrados en la capacidad de los individuos para adaptarse de manera

general a los estímulos novedosos, apetitivos o aversivos, y no solo al alcohol.

Se propone la existencia de un complejo sistema de activación conductual, que regularía la tendencia heredada hacia la actividad exploratoria y la excitación intensa en respuesta a estímulos novedosos y apetitivos. Las neuronas dopaminérgicas en el mesencéfalo reciben aferencias de diversas fuentes y posteriormente proyectan impulsos al cerebro anterior, actuando posiblemente como una vía común de la activación conductual (17).

La presentación de la conducta exploratoria espontánea en mamíferos en un ambiente novedoso depende de la integridad de las proyecciones mesolímbicas dopaminérgicas, particularmente de las que se proyectan del área ventrotectal al nucleus accumbens (18).

Las dosis bajas de etanol tienen un efecto excitatorio sobre las neuronas del área ventrotectal, lo que podría facilitar las conductas de búsqueda de alcohol (19). Los agonistas dopaminérgicos tales como las anfetaminas y la cocaína, el alcohol y los opiodes, facilitan la transmisión dopaminérgica y la activación conductual, mientras que los bloqueadores de los receptores a la dopamina (principalmente D2), como el Haloperidol, disminuyen la conducta exploratoria y producen anhedonia (18).

Una línea de roedores que muestran una conducta exploratoria intensa y poco temerosa, presentan un incremento de la búsqueda de alcohol (20).

Los individuos con predisposición a la búsqueda de alcohol

poseen una mayor responsividad dopaminérgica al alcohol. Schukit y col en 1983, evaluaron los niveles séricos de prolactina, posteriormente a la ingesta de una carga de etanol, encontrándose una declinación en los mismos, hasta los 150 minutos en los individuos con historia familiar positiva para alcoholismo, mientras que en los controles, la declinación se encontró a los 90 minutos (21).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se ha descrito una asociación entre la presencia del Alelo A1 del gen del receptor D2 a la dopamina y diversas psicopatologías que comparten como base una conducta adictiva.

Diversos estudios han encontrado una alta incidencia de patología del carácter, particularmente rasgos psicopáticos de la personalidad e incluso se han identificado subtipos de alcoholismo en base a dicha patología.

La finalidad de realizar el presente estudio es la de encontrar si en nuestro medio existe una asociación entre rasgos del carácter y el alcoholismo, sobre una base genética como sería la presencia del alelo A1 del gen del receptor D2 de la Dopamina.

HIPOTESIS

Existe una asociación entre la presencia del alcoholismo con complicaciones médicas o psiquiátricas, rasgos impulsivo-compulsivos del carácter (Psicoticismo y neuroticismo) y la presencia del Alelo A1 del receptor D2 de la dopamina.

OBJETIVOS

1) Determinar y comparar los perfiles de los rasgos de personalidad: neuroticismo, psicoticismo, extroversión y deseabilidad social, en un grupo de sujetos alcohólicos complicados con síndrome de abstinencia -v.g. Delirium Tremens y Alucinosis alcohólica, contra un grupo de sujetos no alcohólicos y sin antecedentes familiares de alcoholismo.

2) Determinar y comparar, la frecuencia de presentación de los alelos del gen para el receptor D2 de la dopamina, en el grupo de pacientes alcohólicos con síndrome de abstinencia, y en el grupo de controles sanos.

POBLACION A ESTUDIAR

Se estudiaron a los pacientes que ingresen a la Unidad de Cuidados Especiales y de la Consulta Externa del Hospital Psiquiátrico "Fray Bernardino Alvarez", que cumplieron con los siguientes criterios:

CRITERIOS DE INCLUSION

- Sujetos con padres y abuelos mexicanos.
- Entre 18 y 55 años.
- Cualquier sexo.
- Diagnóstico de: Abuso o dependencia al alcohol y/o síndrome de abstinencia al alcohol -v.g. Delirium Tremens o alucinosis alcohólica.
- Carta de consentimiento informado firmada por el paciente y/o su familiar responsable.

CRITERIOS DE EXCLUSION

Negativa por parte del paciente, familiar responsable o médico tratante a participar en el estudio.

Antecedentes positivos de patología psiquiátrica trastorno por déficit de la atención, autismo, síndrome de la Tourette o esquizofrenia, en los individuos del grupo control no alcohólicos y/o en sus familiares de primer grado.

Antecedentes positivos de abuso o dependencia al alcohol, en los sujetos del grupo control no alcohólicos y/o en sus familiares de primer grado.

Que los pacientes o los controles no sean hijos y nietos de padres mexicanos.

DISEÑO, METODO Y PROCEDIMIENTO

Se trató de un escrutinio analítico, y transversal.

Posterior a la autorización del estudio por parte de la Comisión de Investigación y Ética del Hospital Psiquiátrico "Fray Bernardino Alvarez", de acuerdo a la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, se realizaron reuniones de información con el personal médico encargado del ingreso de los pacientes. La intención de esta actividad fue la de informarles acerca de las características del estudio para la captación de pacientes.

El procedimiento se llevó a cabo de la siguiente manera:

- 1) Se capturó un total de 60 pacientes (30 pacientes por grupo) en el servicio de Urgencias y la Unidad de Cuidados Especiales del Hospital Psiquiátrico "Fray Bernardino Alvarez" mediante visitas diarias a dicho servicio, haciendo una revisión de

los ingresos y entrevistándose con el personal encargado de dichos pacientes.

2) La selección de los pacientes se realizó en base a los criterios de inclusión y exclusión mencionados en el punto de población a estudiar. Se realizó una revisión exhaustiva del expediente clínico para recabar datos como edad, sexo, antecedentes patológicos familiares y personales, tipo y características del consumo de alcohol y el síndrome de abstinencia.

3) Se utilizaron los criterios del DSM-III-R (22) para descartar la presencia del Síndrome de Gilles de la Tourette, Trastorno por Déficit de la Atención, Autismo, o Esquizofrenia en los pacientes alcohólicos y en los individuos no alcohólicos del grupo control.

Para evaluar la severidad del consumo de alcohol en los pacientes y descartarlo en los controles no alcohólicos, se les aplicó el AUDIT (23).

Para descartar la presencia de las patologías psiquiátricas mencionadas en el punto de los criterios de exclusión, en los familiares de primer grado de los pacientes y de los controles, se aplicaron los mismos criterios empleados en el probando. Cuando esto no fue factible, se recopiló dicha información de manera indirecta a través del mejor informante. Este procedimiento también se llevó a cabo para descartar la presencia de alcoholismo, en los familiares de primer grado del grupo control no alcohólico.

A todos los sujetos que reunieron los criterios de inclusión, se les determinó su perfil de rasgos de personalidad con el cuestionario de Eysneck (24). En el caso de los pacientes del grupo de alcohólicos con síndrome de abstinencia, la aplicación del cuestionario se hizo una vez que el cuadro de alucinosis o delirium hubiera remitido.

Todos los datos fueron registrados en un expediente para cada paciente, el cual fue enumerado de manera progresiva, de acuerdo al orden de ingreso a la investigación.

4) La toma de muestras sanguíneas (30 ml/paciente) para el análisis de los polimorfismos del ADN y la determinación de los alelos del gen del receptor D2 de la dopamina, fue realizada por el personal de enfermería a cargo del paciente o en su defecto por el investigador responsable, en tubos de 10 ml. de tipo vacutainer conteniendo anticoagulante (citrato o en su defecto heparina). Posteriormente, congelándose las muestras a -80°C en un ultracongelador tipo Revco, donde se almacenaron hasta ser procesadas para la extracción del ADN.

5) El análisis de las muestras se lleva a cabo en el laboratorio de Genética Psiquiátrica de la División de Investigaciones Clínicas del Instituto Mexicano de Psiquiatría con el siguiente procedimiento:

Para la extracción del ADN, las muestras congeladas se descongelan a temperatura ambiente, para posteriormente hacer un lisado de la sangre total, por medio de la solución lítica de

Bell, después se centrifuga a 2500 rpm por 10 min a 4°C , se descarta el sobrenadante y se repite la operación dos veces más, después se agrega amortiguador NE con 0.5 mg de proteinasa K, incubándose las muestras por 12 horas, a 37°C el siguiente día se realizan dos extracciones con fenol y cloroformo y finalmente se precipitan el ADN con la adición de una sal (acetato de amonio 7.5M) y etanol frío, transfiriéndose el ADN a un tubo con 1 ml de oTE-4, almacenándose a -4°C hasta su uso posterior. Para medir la concentración del ADN, se hace con un fluorómetro, que es el método más exacto para su determinación. Este paso es de importancia, ya que en cada gel se utilizan 10 ug de ADN y dado que el mapeo requiere de numerosos geles para hibridizar con las distintas sondas, es importante conocer la concentración exacta y así obtener una eficiencia máxima.

El ADN es digerido por medio de endonucleasas de restricción, utilizando la específica de acuerdo a la sonda de ADN con la cual se piensa hibridizar posteriormente. Las digestiones en estas enzimas varían en condiciones (tiempo de digestión, temperatura, cantidad de enzima) de acuerdo a la enzima empleada. Una vez finalizada la digestión, se verifica visualizando una pequeña muestra del ADN teñido con un colorante fluorescente que se une específicamente a ADN (Bromuro de etidio) en un gel de agarosa. Si la digestión fue exitosa, la muestra completa junto con marcadores de peso molecular, se corren en un gel de agarosa horizontal al 1%, en amortiguador Howley's 1X, durante 18 hrs. aprox. Se tiñe el gel con bromuro de etidio y se toma una fotografía del gel al ser transluminado por luz ultravioleta, donde aparte de

verificar la migración del ADN nos va a permitir estimar en base a los marcadores de peso molecular el tamaño en kilobases de las bandas que aparecerán en la autoradiografía, posteriores a la hibridización con la sonda de ADN radioactiva. Después de la fotografía el ADN en el gel es desnaturalizado con 5M NaCl y 5M NaOH y luego neutralizado con TRIS 2M y 5M NaCl, lo que hace más eficiente la transferencia. Posteriormente el gel se pone sobre papel filtro en una cubierta de vidrio sobre un recipiente con solución de transferencia (10X SSC), de tal manera que el amortiguador entre en contacto con el gel, y que por capilaridad el ADN sea transferido a una membrana compuesta de Nylon y nitrocelulosa colocada sobre el gel. Sobre de esta membrana se pone papel filtro y toallas de papel absorbente para propiciar la subida de la solución por capilaridad a través del gel, llevando consigo el ADN a la membrana donde va a permanecer conservando el mismo patrón de electroforesis. El proceso de transferencia toma 24 horas aproximadamente, posteriormente la membrana se lava con 2X SSC y el ADN se inmoviliza a la membrana horneándose al vacío por una hora a 80°C, y terminado este se fija por medio de una luz ultravioleta en un aparato de cross linking.

Aislamiento, marcaje radioactivo de la sonda e hibridización: Las sondas de DNA son obtenidas de dos fuentes principales: directamente de la persona que las clonó o bien del American Type Culture en los Estados Unidos. Las sondas son distribuidas contenidas en plásmidos purificados o en plásmidos dentro de E.Coli. Si la sonda está en plásmido purificado se aísla del ADN del inserto, por medio del Kit gen clean, requi-

riendo menor trabajo experimental, pero la cantidad de la sonda es relativamente pequeña 5 ug de ADN. Si la sonda es enviada en E.Coli conteniendo plásmido, primero hay que crecer las células (amplificación), y después aislar el ADN del plásmido, que es un proceso experimental complicado y laborioso, para después seguir los mismos pasos que en el proceso anterior, la ventaja de esta última forma es la cantidad de la sonda que se obtiene de alrededor de 500 ug. Esto es una ventaja relativa ya que la cantidad de sonda que se requiere para el marcaje radioactivo es de alrededor de 100 ng de ADN. El marcaje radioactivo se hace por el método de random priming (kit de B.M.), junto con el radioisótopo dNCTP-p32 del que se utilizan 50 uCi, por marca, suficiente para una hibridización a una actividad específica de 1×10^6 a la novena potencia cpm. Antes del proceso de hibridización la membrana es prehibridizada para evitar la unión inespecífica por medio de 20X SSC, solución de Denhardt y esperma de salmón incubándose por dos horas a 60°C, posteriormente la membrana se pone dentro de una bolsa de plástico con la solución de hibridización que contiene la sonda radioactiva, NaCl, NaOH, esperma de salmón, HCl, 20X SSC, agua, 20% SDS y solución de Denhardt, se deja incubando 24 horas a 70°C, después se lava la membrana a concentraciones decrecientes de SSC y SDS incrementándose a temperaturas (25, 37 y 65°C). Terminados los lavados se verifica la actividad radioactiva de la membrana utilizando un contador Geiger, valorando si es necesaria otra serie de lavados, si no es así se coloca la membrana a exponer durante 24 a 48 hrs con película fotográfica utilizando dos pantallas intensificadoras, dentro del conge-

lador tipo Revco a 80°C, Revelandose la placa fotográfica en el cuarto oscuro y determinando los pesos moleculares de las bandas encontradas, de acuerdo a una curva estándar, hecha en base a la fotografía del gel con los marcadores del peso molecular.

ANALISIS DE RESULTADOS

Para el reporte de los datos demográficos y clínicos, de acuerdo a las características de cada variable, se utilizaron medidas de frecuencia y dispersión. Las comparaciones entre los grupos con o sin alcoholismo severo se hicieron utilizando pruebas de contraste de medias o de proporciones, dependiendo de la naturaleza de cada variable. Se usaron pruebas paramétricas o de libre distribución en caso de no satisfacerse los requisitos. Se calculará el Riesgo Relativo Aproximado en los portadores del alelo A1 para desarrollar alcoholismo severo, con intervalos de confianza al 95%. El nivel de alfa se fijará para la asociación entre los alelos del gen del receptor D2 de la Dopamina 0.001, mientras que para las variables demograficas y de personalidad se fijó en 0.05.

Finalmente se calculará la potencia del estudio (1-beta).

RESULTADOS

Se recolectó una muestra de 30 sujetos alcohólicos y de 30 controles sanos, todos del sexo masculino. El grupo de alcohólicos tuvo una edad promedio de 34.4 ± 7.7 años, con un rango de 21 a 47 años, mientras que en los controles sanos, la edad promedio fue de 30.8 ± 7.2 años con un rango de entre 20 y

50 años, sin ser esta diferencia significativa ($p=0.07$).

Se encontró que de los pacientes alcohólicos, 13 (43.3%) eran casados, 10 (33.3%) eran solteros, y 7 (23.3%) eran divorciados o separados, mientras que en los sujetos del grupo control, el número de casados fue de 15 (30%), solteros 14 (46.6%), y un divorciado (3.3%), siendo la diferencia entre el número de separados o divorciados, significativa (Prueba exacta de Fisher: $p < 0.05$).

Los sujetos alcohólicos, 12 (40%), provenían originalmente de familias desintegradas, por muerte o abandono del padre durante la infancia, mientras que de los controles, sólo 4 de ellos (13.3%) presentaban este antecedente (Prueba exacta de Fisher: $p < 0.05$) (Tabla 1).

Los alcohólicos que provenían de familias desintegradas presentaban puntajes más elevado en el AUDIT ($\bar{X}=33.5 \pm 4$) en comparación con aquellos que provenían de familias integradas ($\bar{X}=24.8 \pm 8.3$) [$T=3.4$, $df=58$; $p=0.002$].

De los sujetos que pertenecían al grupo de alcohólicos, 15 (50%) de ellos, se encontraron con datos de comorbilidad psiquiátrica. Los diagnósticos más frecuentes fueron: 6 (20%) con Dependencia a Múltiples Sustancias, 5 (16.6%) con Crisis de Angustia, 3 (10%) con Crisis de Angustia y Dependencia a Múltiples Sustancias y 1 (3.3%) con Depresión Mayor (Tabla 2). Mientras que en los sujetos del grupo control solamente se encontro 1 (3.3%) con agorafobia y 1 (3.3%) que había presentado

un episodio previo de depresión mayor.

De los pacientes alcohólicos, 20 de ellos (66.6%) tuvieron antecedentes familiares de primer grado de abuso de alcohol.

Los sujetos alcohólicos presentaron los siguientes diagnósticos: Alucinosis Alcohólica 17 (56.6 %), Episodio de Abstinencia Alcohólica no complicada 8 (26.6 %), Delirium Tremens 5 (16.6 %).

Los grupos estudiados, mostraron diferencias significativas en su comportamiento en las siguientes subescalas del Cuestionario de Personalidad de Eysenck: Psicoticismo (Alcohólicos \bar{X} = 6.0 \pm 3.1 vs. Controles \bar{X} = 2.5 \pm 2.3 [T=5.0, df=58; $p < 0.001$]); Neuroticismo (Alcohólicos \bar{X} = 15.9 \pm 4.2 vs. Controles \bar{X} = 5.7 \pm 5.1 [T=8.4, df=58; $p < 0.001$]). Las subescalas de Extraversión y Deseabilidad Social no presentaron diferencias significativas entre los grupos (Tabla 3). Sin embargo, la subescala de Deseabilidad Social se encontró más elevada en el grupo de alcohólicos sin comorbilidad psiquiátrica que en los pacientes que si la presentaban (T=-3.3, $p=0.002$).

En el grupo de los pacientes alcohólicos, se encontró una correlación positiva entre los puntajes de la subescala de psicoticismo y los del AUDIT ($r=0.43$, $p=0.008$) y también entre los de la subescala de neuroticismo, y los del AUDIT ($r= 0.39$, $p= 0.02$). Se observó una correlación negativa entre los puntajes del AUDIT y los de la Subescala de Deseabilidad Social de Eysenck ($r=-0.34$, $p=0.037$).

En cuanto a la determinación de la frecuencia de la presencia del alelo A1 del gen del receptor D2 de la dopamina y su relación con los rasgos de personalidad y el alcoholismo, actualmente se encuentra en la fase de extracción del DNA, por lo que no se reportan estos datos en el presente documento.

DISCUSION:

En este estudio se recolectó una muestra de 30 sujetos alcohólicos, y 30 controles sanos, todos ellos del sexo masculino. Se obtuvo una muestra de varones debido a que durante la etapa de recolección de la muestra no hubo ningún ingreso de mujeres alcohólicas, por lo que nuestro grupo control tuvo que ser constituido por hombres solamente. Lo anterior refleja el hecho de que el alcoholismo es más frecuente en el sexo masculino en una proporción de 4:1 (12).

En un estudio comunitario, se observó un mayor frecuencia de alcoholismo en adultos jóvenes de 18 a 24 años de edad, que provenían de familias desintegradas por separación o divorcio de los padres. Así mismo, se ha observado una frecuencia mayor de divorcio y separación en adultos jóvenes que presentaban problemas con la ingesta de alcohol (25,26). Esto concuerda con los resultados reportados en nuestro estudio. Además observamos que la severidad del consumo de alcohol correlacionó con la presencia o ausencia de desintegración familiar.

En cuanto a los antecedentes de abuso de alcohol en los familiares de primer grado de los pacientes alcohólicos, existen

investigaciones que muestran que los familiares de primer grado de alcohólicos tienen un mayor riesgo para desarrollar el problema. Así tenemos, que los hijos de los alcohólicos tienen 23 % más de posibilidades de desarrollar alcoholismo que los hijos de sujetos no alcohólicos (27,28). Por otro lado, en un estudio de adopción se observó que el 25 % de los hijos de padres biológicos alcohólicos desarrollaron alcoholismo (29). En nuestro estudio los hallazgos concuerdan con los reportados en la literatura, ya que encontramos una prevalencia elevada de alcoholismo entre los familiares de primer grado de los pacientes alcohólicos (66.6 %).

En cuanto a la personalidad, observamos que las subescalas de Neuroticismo y Psicoticismo estuvieron más elevadas en el grupo de pacientes alcohólicos que en el grupo control. La subescala de Psicoticismo refleja una personalidad dura, fría, hostil, impersonal, agresiva, poco empática, poco amigable, poco digna de confianza, ruda, sin modales, poco servicial, insensible, le gustan las cosas extrañas y peculiares, no se percata del peligro, se divierte a costa de los demás, y es una escala que suele encontrarse en los psicóticos y criminales. La subescala de neuroticismo se eleva en personas malhumoradas, aprehensivas, irritables, nerviosas, tensas depresivas, que reaccionan con una gran intensidad a todo tipo de estímulos y se les dificulta recobrar la serenidad después de que han experimentado una reacción emocional (24). La elevación de los puntajes de estas subescalas en los alcohólicos, estaría de acuerdo con los subtipos de alcoholismo descritos por Clonninger (30), en la cual el

alcoholismo tipo 1, se describe en individuos dependientes, sentimentales, sensitivos, aprehensivos, que beben porque no saben enfrentar los estados de angustia y depresión, encontrando en las bebidas un intenso estado de alivio y relajación. Estas características estarían siendo evaluadas en nuestro estudio por la subescala de Neuroticismo. Por otro lado, la subescala de psicoticismo evaluaría a la personalidad de los alcohólicos tipo 2, descritos con conductas antisociales, impulsivos, desordenados, excitables, distraídos y desinhibidos (30).

Estas diferencias en el perfil de personalidad en los sujetos alcohólicos y los controles sugieren la existencia de rasgos de personalidad que incrementan el riesgo para desarrollar el alcoholismo.

Es importante mencionar que se encontró una frecuencia alta de comorbilidad en el grupo de pacientes alcohólicos, con patologías como la Farmacodependencia a múltiples sustancias, en el 20 %, Crisis de Angustia en el 16.6 %, y Farmacodependencia y Crisis de Angustia en el 10 % y Depresión Mayor 3.3 % .

Existen diversos estudios que reportan un incremento en el riesgo de Trastornos de Ansiedad y Depresión Mayor, tanto en los pacientes alcohólicos como en sus familiares de primer grado. Sin embargo, nuestros hallazgos no concuerdan con lo reportado en algunos de ellos, como Hesselbrock que reportó una frecuencia del 62% de Depresión Mayor en una muestra de alcohólicos (31). Sin embargo, otros estudios reportan frecuencias que van del 3 al 98% (32) . Es probable que las discrepancias se deban a diferencias en la población estudiada y en los instrumentos diagnósticos

alcoholismo tipo 1, se describe en individuos dependientes, sentimentales, sensitivos, aprehensivos, que beben porque no saben enfrentar los estados de angustia y depresión, encontrando en las bebidas un intenso estado de alivio y relajación. Estas características estarían siendo evaluadas en nuestro estudio por la subescala de Neuroticismo. Por otro lado, la subescala de psicoticismo evaluaría a la personalidad de los alcohólicos tipo 2, descritos con conductas antisociales, impulsivos, desordenados, excitables, distraídos y desinhibidos (30).

Estas diferencias en el perfil de personalidad en los sujetos alcohólicos y los controles sugieren la existencia de rasgos de personalidad que incrementan el riesgo para desarrollar el alcoholismo.

Es importante mencionar que se encontró una frecuencia alta de comorbilidad en el grupo de pacientes alcohólicos, con patologías como la Farmacodependencia a múltiples sustancias, en el 20 %, Crisis de Angustia en el 16.6 %, y Farmacodependencia y Crisis de Angustia en el 10 % y Depresión Mayor 3.3 % .

Existen diversos estudios que reportan un incremento en el riesgo de Trastornos de Ansiedad y Depresión Mayor, tanto en los pacientes alcohólicos como en sus familiares de primer grado. Sin embargo, nuestros hallazgos no concuerdan con lo reportado en algunos de ellos, como Hesselbrock que reportó una frecuencia del 62% de Depresión Mayor en una muestra de alcohólicos (31). Sin embargo, otros estudios reportan frecuencias que van del 3 al 98% (32) . Es probable que las discrepancias se deban a diferencias en la población estudiada y en los instrumentos diagnósticos

utilizados por los diferentes investigadores.

Diversos autores mencionan que las Crisis de Angustia se presentan en el 9.3 al 20 % de los alcohólicos (33,34,35,36,37), nuestros datos son compatibles con estos hallazgos. En cuanto a la Dependencia a Múltiples Sustancias en los alcohólicos, existen estudios previos que han encontrado una relación estrecha entre ambas patologías, así, Ciraulo reporta una prevalencia elevada (20 %) de dependencia a las benzodiazepinas en los alcohólicos (38). Schuckit también observó un uso frecuente de drogas en alcohólicos, siendo la prevalencia del 68% para la marihuana, del 14 % para los alucinógenos, y 29 % para las anfetaminas (39). En nuestro estudio se encontró un 20 % de comorbilidad de Farmacodependencia Múltiple y Alcoholismo, siendo los más utilizados, los inhalantes y la marihuana.

CONCLUSIONES

1) El alcoholismo con complicaciones psiquiátricas se asocia a los rasgos de personalidad evaluados por las subescalas de Psicoticismo y Neuroticismo del cuestionario de personalidad de Eysneck.

2) El alcoholismo intenso se asocia con la desintegración familiar.

TABLA 1. VARIABLES DEMOGRAFICAS.

	ALCOHOLICOS		CONTROLES NO ALCOHOLICOS	
EDAD	$\bar{x} = 34.4 \pm 7.7$		$\bar{x} = 30.8 \pm 7.2$	
SEXO	Masculino.		Masculino.	
E. CIVIL	N	%	N	%
Casados	13	43.3	15	30.0
Solteros	10	33.3	14	46.6
Div.o Sep.	7	23.3	1	3.3
Fam. Des.	12	40.0	4	13.3

TABLA 2. COMORBILIDAD EN ALCOHOLICOS		
	N	%
Farmacodependencia múltiple	6	20.0
Crisis de Angustia	5	16.6
Farmacodep. múlt. y C. Angustia	3	10.0
Depresión Mayor	1	3.3

TABLA 3. PERFIL DE PERSONALIDAD POR LA ESCALA DE EYSENCK EN ALCOHOLICOS		
Subescalas	Alcohólicos	No Alcohólicos
Psicotismo	$\bar{x} = 6.0 \pm 3.0$	$\bar{x} = 2.5 \pm 2.3$
Extraversión	$\bar{x} = 10.4 \pm 4.2$	$\bar{x} = 11.9 \pm 2.7$
Neuroticismo	$\bar{x} = 15.9 \pm 4.2$	$\bar{x} = 5.7 \pm 5.1$
Deseabilidad Social	$\bar{x} = 8.2 \pm 4.0$	$\bar{x} = 8.3 \pm 4.8$

BIBLIOGRAFIA:

1. Amark C. A Study in alcoholismo.
Acta Psychiatr Scand, suppl 70:1-283, 1951
2. Schuckit MA, Goodwin DA, Winokur G. A study of alcoholism in half-siblings.
Am J Psychiatry, 129: 1132-1136, 1972
3. Cadoret RJ, Cain CA, Grove WM. Development of alcoholism in adoptees raised apart from alcoholic biological relatives.
Arch Gen Psychiatry 37: 561-563, 1980
4. Goodwin D. Is Alcoholism Hereditary? New York, Oxford University Press, 1976
5. Cloninger RC, Bohman M, Sigvardsson S. Inheritance of alcohol abuse. Cross fostering analysis of adopted man.
Arch gen Psychiatry 38: 861-868, 1981
6. Roe A, Busrks B. Adult adjustment of foster children of alcoholic and psychotic parentage and the influence of foster Home No.3 Memoirs of the Section on Alcohol Studies, New Haven, Conn, Yale University, 1945
7. Goodwin DW, Schulsinger F, Moller N, et al. Drinking problems in adopted and nonadopted sons of alcoholics.
Arch Gen Psychiatry 31: 164-169, 1974
8. Bohman M. Sigvardsson S, Cloninger RC, Maternal inheritance of alcohol abuse. Cross fostering analisis of adopted women.
Arch Gen Psychiatry 38: 965-969, 1981
9. Merikangas K, Leckman J. Prusoff B, et al. Familial transmission of Depressions and Alcoholism.
Arch Gen Psychiatry 42: 367-372, 1985.
10. Lonranger A, Tulis E. Family history of alcoholism in borderline personality disorder.
Arch Gen Psychiatry 42: 153-157, 1985.
11. Stabenau J. Implications of family history of alcoholism, antisocial personality and sex differences in alcohol dependence.
Am J. Psychiatry 141: 1178-1182, 1984.
12. Cadoret R. O'Gorman T, Troughton E, Heywood E. Alcoholism and Antisocial Personality.
Arch Gen Psychiatry 42: 161-167. 1985.

13. Blumm K, Noble PN, Sheridan JP, et al. Allelic association of human dopamin D2 receptor gene in alcoholism. Arch Gen Psychiatry 263: 2055-2060, 1990
14. Bolos MA, Dean M, Lucas-Derse S, et al. Population and Pedigree studies reveal a lack of association between the dopamine D2 receptor gene and alcoholism. JAMA 264: 3156-3160, 1990
15. Parsian A, Todd R, Dewor E. et al. Alcoholism and alleles of the human D2 dopamine receptor locus. Arch Gen Psychiatry 48: 655-663. 1991.
16. Comings DE, Comings BG, Muhleman D, et al. The dopamine receptor locus as a modifying gene in neuropsychiatric disorders. JAMA 266: 1793-1800, 1991
17. Stellar JR, Stellar E. The Neurobiology of Motivation and Reward. New York, Springer Verlag, 1985
18. Inversen SD. Handbook of Psychopharmacology, New York, Plenum, 1977
19. Gessa GL, Muntoni G, Collu M, et al. Low doses of ethanol activate dopaminergic neurons in the ventral tegmental area. Brain Res 348: 201-203, 1985
20. Kiianmaa K, Tabakoff B, Neurochemical correlates of tolerance and strain differences in the neurochemical effects of ethanol. Pharmacol Biochem Behav 18(suppl 1) : 383-388, 1983
21. Schukit MA, Parker DC, Rossman LR. Ethanol-related prolactin responses and risk for alcoholism. Biol Psychiatry 18: 1153-1159, 1983
22. Valdéz M., Tomás D F. DSM - III - R Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, España, Ed. Masson, pag. 119 - 205, 1988.
23. De la Fuente J R, Kershenobich D. El alcoholismo como problema médico. Rev. Fac. Med. UNAM, 48: 47 - 51, 1992.
24. Eysenck S., Lara CM. Un estudio transcultural de la personalidad en adultos mexicanos e ingleses. Salud Mental 12: 14 - 20, 1989.
25. El-Guebaly NA, Walker JR, Ross CA. Adult Children of Problem Drinkers an Urban Community. British Journal of Psychiatry 156:249-254, 1990.

26. Orford J. Alcohol problems and the family. An International Review of the Literature with Implications for Intervention and Research. World Health Organization. Department of Clinical Psychology and Community Alcohol Team, Exeter Health Authority, Exeter UK. Reporte Interno. 1986.
27. Goodwin DW. Is Alcoholism Hereditary a Review and Critique. Archives of General Psychiatry 25:545-549, 1971.
28. Natera G, Casco M, Herrejón E. Antecedentes de consumo de alcohol en las parejas mexicanas.1993 (Artículo no publicado)
29. Goodwin DW. Studies of familiar alcoholism. A review. J Clin Psychiatry 45:14-17, 1984.
30. Clonninger CR. Neurogenetic adaptive mechanism in alcoholism. Science 235:410-416, 1987.
31. Hesselbrock MN, Hesselbrock VM, Tennen H. Methodological Consideration in the assesment of depression in alcoholics. J Consult Clin Psychol 51:399-405, 1983.
32. Weiss RD, Mirin SM. Tricyclic antidepressant in the treatment of alcoholism and drug abuse. J Clin Psychiatry 50:4-8, 1989.
33. Smail P, Stockwell T, Canter S, y cols. Alcohol dependence and fobic anxiety states: A prevalence study. Br J Psychiatry 144:53-57, 1984.
34. Bowen RC, Cipymnyk D, D'Arcy C, y cols. Alcoholism, anxiety disorders and agoraphobia. Alcoholism. Clin Exp Res 8:48-50, 1984.
35. Powell BJ, Penick EC, Othmer E, y cols. Prevalence of additional psychiatric syndromes among male alcoholics. J Clin Psychiatry 43: 404-407, 1982.
36. Hesselbrock MN, Meyer RE, Keener JJ. Psychopathology in hospitalized alcoholics. Arch Gen Psychiatry 42: 1050-1055, 1985.
37. Chambless DL, Cherney J, Caputo GC, y cols. Anxiety disorders and alcoholism: A study with inpatient alcoholics. J Anxiety Disorders 1:29-40, 1987.
38. Ciraulo DA, Sands BF, Shader RI. Critical Review of Liability for benzodiazepine abuse among alcoholics. Am J Psychiatry 145:1501-1505, 1988.
39. Schukit MA. Relationship between the Course of Primary alcoholism in men and family history. Journal of Studies on Alcohol 45:334-338, 1984.