



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
UNIDAD XOCHIMILCO**

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD

DEPARTAMENTO DE ATENCIÓN A LA SALUD

LICENCIATURA EN MEDICINA

**“ANÁLISIS DE LAS VARIANTES ALELICAS DEL GEN CHRNA3 Y SU RELACIÓN CON
DEPENDENCIA A LA NICOTINA EN GEMELOS MONOCIGÓTICOS DE LA CIUDAD DE
MÉXICO”**

**M.P.S.S ELÍAS CÉSAR GALÁN JUÁREZ
Matricula: 208233007**

ASESORES:

**INTERNO: DRA. OFELIA GOMEZ LANDEROS
EXTERNO: DR. FILIBERTO DAVID ESTRADA SALGADO**

SEPTIEMBRE 2014.

ÍNDICE.

AGRADECIMIENTOS	3
INTRODUCCIÓN	4
CAP. 1 INVESTIGACION	
TÍTULO	
1.1.-PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	6
1.2.- JUSTIFICACIÓN	6
1.3.- MARCO TEÓRICO	7
1.4.- OBJETIVO GENERAL	19
1.5.- OBJETIVOS ESPECÍFICOS	19
1.6.- HIPÓTESIS	19
1.7.- METODOLOGÍA	
1.7.1- TIPO DE ESTUDIO	20
1.7.2- POBLACIÓN, CRITERIOS DE INCLUSIÓN, DE EXCLUSIÓN	20
1.7.3- VARIABLES	21
1.7.4- DEFINICIÓN OPERACIONAL	22
1.7.5- MATERIAL Y MÉTODOS	23
1.8.- RESULTADOS: CUADROS Y GRÁFICAS	25
1.9.- ANALISIS DE RESULTADOS	28
1.10.- CONCLUSIONES DE LA INVESTIGACIÓN	29
1.11.- BIBLIOGRAFÍA	30
CAP. 2 DESCRIPCION DE LA COMUNIDAD DONDE SE HIZO LA INVESTIGACION	36
CAP. 3 DESCRIPCION DEL CENTRO DE SALUD, INFRAESTRUCTURA, RECURSOS FÍSICOS Y HUMANOS	40
CAP. 4 ACTIVIDADES REALIZADAS EN EL SERVICIO SOCIAL	43
CAP. 5 CONCLUSIONES DEL PASANTE SOBRE SU SERVICIO SOCIAL	
5.1 EN RELACIÓN A SU FORMACIÓN COMO PERSONA	45
5.2 EN RELACIÓN A SU FORMACIÓN PROFESIONAL	45
5.3 EN RELACIÓN A SU APORTACIÓN A LA COMUNIDAD	46
5.4 EN RELACIÓN CON SU INSTITUCIÓN EDUCATIVA	46

AGRADECIMIENTOS.

Son pocas las personas que han estado a mi lado desde el inicio hasta el término de esta hermosa carrera.

Otras tantas me brindaron su apoyo en momentos difíciles.

Aprovecho para rendir homenaje a los que ya no están en vida, pero que, durante su existencia nunca dejaron de creer en mí. En primer lugar mi abuela Eulalia; ella siempre fue para mí un gran modelo de humildad, amor, trabajo y perseverancia; mi primo Mario que siempre será como un hermano para mí; A mi tía Jovita mamá de Mario que luchó contra el terrible cáncer hasta el final.

Agradezco a mis tías Antonia, Margarita y Obdulia; y a mis tíos Andrés y Luciano, que en algún momento de la carrera y de mi vida estuvieron al pendiente de mí y me dieron ánimos y apoyo. Mis primos Gerardo, Diana, David, Alfredo que más que una familia, son mis amigos.

Un agradecimiento en especial al Dr. Humberto Nicolini mi honorable mi tutor en este año de servicio social, la Dra. Alma Genis que fue un apoyo constante, guía y consejo durante la estancia en investigación en el Instituto Nacional de Medicina Genómica, y a mis asesores para la elaboración del presente informe: la Dra. Ofelia Gómez Landeros y el Dr. Filiberto David Estrada Salgado por tomarse la molestia y el tiempo para orientarme y elaborar un trabajo de calidad.

Por último, quiero agradecer a las dos personas más importantes en mi vida: Mi hermano Antonio que ha sido mi compañero de camino, mi amigo y mi cómplice. ¡Gracias por todo hermano! Mi madre Teodora, la persona más importante en mi vida; ella ha sido mi principal apoyo, ejemplo, motor, impulso e inspiración; nada de esto habría sido posible sin ti. Siempre has estado conmigo, cuidándome, alumbrando mi camino y protegiéndome sin apartarte de mí ni un solo momento. Este y todos mis logros son tuyos. Por tu amor, comprensión y cariño de toda la vida, infinitas gracias Te amo

INTRODUCCIÓN.

El Servicio Social en Medicina en la UAM Xochimilco al igual que en la totalidad de los planes de estudio de las licenciaturas en medicina de México, se ubica al final del plan de estudios de la carrera.

En sus inicios el Servicio Social en México fue creado con el propósito de que los profesionistas formados en universidades públicas sostenidas con fondos provenientes del pueblo pudieran retribuir de alguna forma este beneficio a la sociedad. Y así fue como en 1936 se instauró el primer proyecto de servicio social para los estudiantes de medicina de la UNAM y años después en 1945 se promulgó la Ley Reglamentaria de los artículos 4o. y 5o. de la Constitución a través de los cuales se establece la obligación del cumplimiento del servicio social como un requisito previo a la titulación de los futuros profesionales incluidos en esas leyes, lo que llevo a definir al servicio social como "el trabajo de carácter temporal y mediante retribución, que ejecuten y presten los profesionistas y estudiantes en interés de la sociedad y el Estado.

Desde el punto de vista académico el Servicio Social procura que las actividades a realizar en dicha etapa sean acordes con los objetivos de las carreras, por lo que, se busca que tales tareas sean enfocadas a la docencia, investigación y preservación de la cultura.

Por lo tanto, los principales objetivos del Servicio Social en Medicina son los siguientes:

- Contribuir a la formación académica y a la capacitación profesional del estudiante, teniendo como eje central el proceso de integración de la práctica profesional en el primer nivel de atención y en la investigación en el campo de la salud.
- Contribuir a atender, resolver y, en su caso, a generar conocimiento sobre problemas relevantes en el campo de la salud pública.
- Posibilita el cumplimiento, por parte del egresado, del requisito legal para la obtención de su título profesional.

En la licenciatura en Medicina impartida por la Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco (UAM-X), estos propósitos se alcanzan a través de la incorporación de

los egresados a alguna de las modalidades de servicio social que ofrece la licenciatura:

- Plazas de servicio social en el primer nivel de las instituciones asistenciales del sector salud. Bajo esta modalidad se incluyen también las llamadas "plazas especiales", aquellas a las que tienen acceso los estudiantes por razones de salud o por ser trabajadores al servicio del estado en alguna de las instituciones públicas del sector salud.
- Programas y proyectos universitarios de servicio social vinculados con el campo de la salud, aprobados por los órganos colegiados de la Universidad.
- Plazas de investigación, de conformidad con los lineamientos de la Comisión Interinstitucional para la Formación de Recursos Humanos en Salud (CIFRHS).

En base a lo anterior, en este trabajo se pretende describir las actividades realizadas durante el Servicio Social en la modalidad de investigación en el Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN) y el Hospital Psiquiátrico Infantil Dr. Juan N. Navarro (HPIJNN) en el periodo comprendido del 1 de Agosto de 2013 al 31 de Julio de 2014.

La actividad principal fue realizar una investigación de tipo correlacional entre las variantes alélicas del gen *CHRNA3* y la adicción al tabaco en gemelos monocigóticos de la Ciudad de México. A lo largo del trabajo se describirá la población de estudio y los hallazgos obtenidos así como las actividades de capacitación recibidas durante el año de trabajo. Entre otras cosas se compartirán las experiencias profesionales, personales y académicas recibidas.

Por lo tanto, este informe final no solo se realiza con el propósito de liberar el servicio social el cual es requisito legal para la obtención del título profesional, sino también para documentar las experiencias vividas, los logros alcanzados y el resultado de los conocimientos adquiridos durante la carrera universitaria aplicados en el servicio social. Lo cual representa el último paso para dar inicio a la vida profesional.

CAPÍTULO 1. INVESTIGACIÓN.

TÍTULO

Análisis de las variantes alélicas del gen CHRNA 3 y su relación con la dependencia a la nicotina en gemelos monocigóticos de la Ciudad de México

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

¿Existe mayor riesgo de dependencia a la nicotina y mayor consumo de cigarrillos en gemelos monocigóticos de la ciudad de México que poseen la variante del alelo T en el gen CHRNA3 (rs1051730)?

1.2 JUSTIFICACIÓN.

Las adicciones son un grave problema de salud pública a nivel internacional¹, este fenotipo conductual es resultado de la interacción genética y ambiental². La adicción o dependencia a la nicotina es un trastorno frecuente y devastador. Se calcula que de las 5 millones de muertes anuales a nivel mundial por enfermedades relacionadas con el tabaco reportadas en el año 2000, el número se duplique a 10 millones en el año 2020³.

Por otro lado, los estudios en gemelos monocigóticos (MC o “idénticos”), son utilizados con relativa frecuencia para diferenciar la influencia cuantitativa de los factores genéticos y ambientales en el desarrollo de una enfermedad o rasgo en particular⁴. En lo referente a estas investigaciones enfocadas en el hábito tabáquico se ha encontrado un componente genético significativo relacionado con la iniciación al tabaquismo (IT) y la dependencia a la nicotina (DN)⁵. Una revisión reciente muestra que la heredabilidad para la IT y la ND oscila entre el 40 y 70%⁶, compartiendo a su vez influencias ambientales que son más pronunciadas en la adolescencia respecto a la adultez⁵.

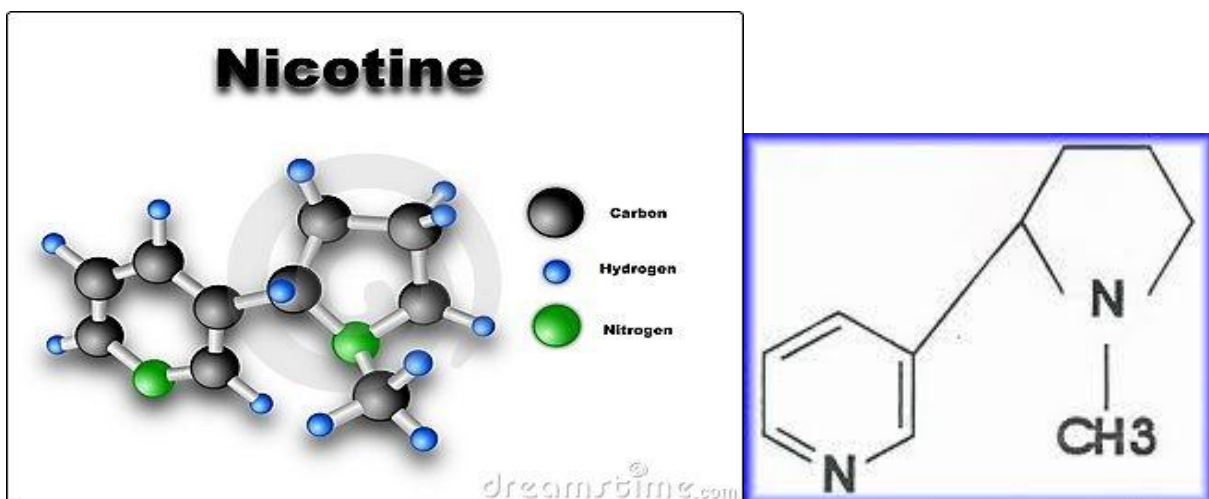
Por lo tanto, el estudio y análisis de la DN en gemelos MC representa un modelo interesante para estudiar la influencia e interacción de los factores genéticos con los factores ambientales que dan como resultado el desarrollo del fenotipo adictivo en la población mexicana. Particularmente en una muestra de gemelos de la Ciudad de México.

1.3 MARCO TEÓRICO.

Nicotina.

La nicotina es un alcaloide presente en la planta del tabaco (*Nicotiniana tabacum*), siendo esta la principal responsable de la adicción al tabaco^{7,8}. En la **figura 1** se representa la estructura molecular de la nicotina. La dosis tóxica en humanos está entre 10 y 20 mg, y una dosis es letal en el rango entre 0,5 y 1 mg por kg de peso. Por lo tanto, la dosis presente en un cigarrillo resultaría letal para una persona si se extrajera y se inyectara en sangre; no obstante, en la combustión del propio tabaco desaparece la mayor parte de la nicotina⁸.

Figura 1. Estructura molecular de la nicotina.



Formas de administración.

Históricamente, el hombre ha utilizado diferentes métodos para administrarse nicotina y lograr así sus efectos placenteros, principalmente a través de las vías digestiva (mascar tabaco, beber o lamer tabaco) y respiratoria (inhalar y fumar tabaco), aunque también se ha utilizado la vía percutánea⁹.

- **Mascar tabaco.** Probablemente el más antiguo de los métodos de consumo de tabaco, muy popular en América (en Europa su uso se limitó prácticamente a los marinos). Habitualmente el tabaco se mezcla con ceniza o cal y se retiene en la parte interna de la mejilla o el labio inferior durante horas. Si bien no son necesarias para

la liberación de la nicotina, las citadas sustancias alcalinizantes aceleran e intensifican el efecto de la droga, facilitando su absorción tanto en la mucosa bucal como en el estómago e intestino⁷

- **Beber o sorber tabaco.** La ingestión de tabaco en forma líquida, bien en infusión o como jarabe, es practicada por muchas tribus en las Guayanas y en la cuenca del alto Amazonas, mezclando las hojas de tabaco cocidas con sal o ceniza e ingiriéndolo por la boca o la nariz. Las tribus del alto Amazonas hierven las hojas de tabaco hasta obtener un jarabe o pasta viscosa pero suficientemente líquido para beberlo. Tanto el tabaco en forma líquida como en pasta, frecuentemente se combina con otras modalidades de tabaco (cigarros, rape) y con sustancias alucinógenas o bebidas alcohólicas⁹
- **Administración percutánea.** La administración de tabaco en la piel intacta o lesionada es un método practicado por los nativos de algunas zonas de Sudamérica. La administración percutánea de la nicotina puede causar envenenamientos graves ya que se alcanzan altas concentraciones sanguíneas en muy poco tiempo, produciéndose efectos sistémicos. La intensidad y velocidad de absorción se puede incrementar aumentando la superficie y el tiempo de contacto, aplicando el tabaco en forma de hojas húmedas, pasta abluciones, etc. También se ha aplicado el jugo y el humo de tabaco en los ojos, donde la nicotina es absorbida por la conjuntiva y la superficie interna de los párpados⁹
- **Aspirar tabaco por la nariz (esnifar).** Esnifar polvo de tabaco o rape era practicado por tribus del Orinoco, del Amazonas, en regiones Andinas y otras zonas de Sudamérica. Fue también popular entre los europeos, principalmente en Francia a finales del siglo XVIII, pero hoy en día es muy poco habitual, salvo en trabajadores de industrias en las que está prohibido fumar (explosivos, municiones, etc.). Habitualmente se esnifa mezclado con otras sustancias tóxicas y se puede administrar bien por inhalación directa, bien utilizando algún dispositivo para facilitar la inhalación. Con este método se consigue una buena absorción de la nicotina y niveles sanguíneos elevados. Las personas no acostumbradas a este tipo de consumo pueden llegar a perder la consciencia durante horas⁷
- **Fumar tabaco.** Es la forma de administración de nicotina más extendida por todo el mundo. De los métodos de administración respiratoria, fumar tabaco es el que consigue mayores efectos farmacológicos ya que, a través de la absorción en

bronquios y alvéolos pulmonares, se alcanzan importantes niveles plasmáticos y titulares con rapidez, especialmente en el Sistema Nervioso Central (SNC).

Los métodos más habituales de fumar tabaco son: el cigarrillo, el cigarro puro, y la pipa, existiendo entre ellos algunas diferencias de tipo farmacocinética. El cigarrillo es la modalidad más frecuente en el mundo occidental y es una contribución europea (española y portuguesa) al uso del tabaco

Farmacocinética y farmacodinamia.

La nicotina se encuentra en un porcentaje de 1 a 2 % en los cigarrillos, de manera que un cigarrillo normal de 1 gramo contiene 10 a 20 miligramos. El 10 % de esta nicotina pasa al humo del cigarrillo, es decir 1 a 2 miligramos¹⁰.

Además, gracias a la ayuda de los múltiples aditivos (se han identificado más de 4000 sustancias químicas en el humo del tabaco), el efecto del tabaco es todavía más placentero¹¹. Los más importantes son el alquitrán, el monóxido de carbono y la nicotina. El alquitrán se desprende de la combustión del papel y, en menor medida, del propio tabaco. Es el responsable de la mayor parte de los cánceres inducidos por el consumo de tabaco^{12,13}, aunque la nicotina por sí sola también es capaz de inducir neoplasias¹⁴

- **Absorción.** La nicotina se absorbe fundamentalmente en los pulmones (de un 79 a un 90%) y en menor medida a través de la mucosa bucal y los plexos sublinguales (4 a 40%) y de la piel, siendo en este caso la absorción variable y dependiente de varios factores, como la temperatura y el pH cutáneos, el grado de humedad y de higiene personal, etc. Se absorbe rápidamente por la mucosa nasal, oral y respiratoria llegando al cerebro en un tiempo aproximado de 7 segundos¹⁵.
- **Distribución.** Cuando el humo del tabaco alcanza las pequeñas vías respiratorias y los alvéolos pulmonares, la nicotina se absorbe rápidamente, independientemente del pH del humo. Por lo tanto, las concentraciones de nicotina en sangre aumentan rápidamente mientras se está fumando, y alcanzan un máximo cuando se acaba el cigarrillo (es decir, pasados unos 10-15 min). Una vez absorbida, la nicotina pasa al flujo sanguíneo y empieza a ionizarse. Se ha descrito que la unión de esta sustancia a proteínas plasmáticas es inferior a un 5%¹⁶.

Después, la nicotina se distribuye extensamente de la sangre a los tejidos corporales, con un volumen de distribución que depende del peso corporal. La captación de nicotina por parte del cerebro es rápida e intensa, de acuerdo con el máximo alcanzado en las concentraciones arteriales⁸. De este modo, las concentraciones en sangre decrecen 20 o 30 min después de la administración de la droga, debido a la captación periférica de los tejidos. Por este motivo, la concentración de nicotina en el cerebro no se corresponde con la concentración venosa ni en el tiempo ni en la magnitud¹⁶.

- **Metabolismo y excreción.** La vida media de distribución de la nicotina en el cerebro es de unos 8 min, y su vida media de eliminación es alrededor de 2 h, oscilando entre 1 y 4 horas de acuerdo a la variabilidad individual lo que determina el tiempo de acción de esta sustancia en el SNC^{10,17}, y la mayor parte se metaboliza en el hígado transformándose en uno de sus metabolitos inactivos –la cotinina–. Solamente el 7 % de la nicotina se excreta por vía renal sin transformarse junto con la cotinina¹⁰

Receptores nicotínicos de acetilcolina.

Los receptores nicotínicos de acetilcolina (nACh) pertenecen a una superfamilia de receptores asociados a canales iónicos (ionotrópicos)^{7,8}, que incluye otros receptores como los GABA_A o los serotoninérgicos 5-HT₃⁷. Los receptores nACh se concentran en las fibras musculares y en el SNC⁸.

El complejo canal-receptor está compuesto por 5 subunidades proteicas que se acoplan conformando un poro central (**ver figura 2**)¹⁸. Existen diferentes tipos de subunidades que, al combinarse, conforman los distintos tipos de receptores nicotínicos. La velocidad de activación y recuperación, así como la farmacología y la regulación de estos receptores dependen de las diferentes subunidades que los componen, aunque estas diferencias sólo son apreciables entre receptores homooligoméricos (alfa o beta) y los formados por combinaciones de subunidades alfa y beta⁷. Además, los receptores se pueden encontrar en 3 estados conformacionales básicos (cerrado, abierto y desensibilizado)⁷

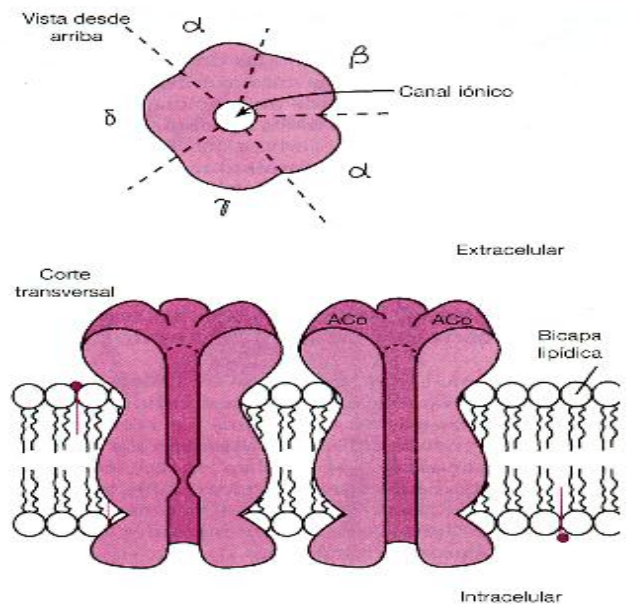
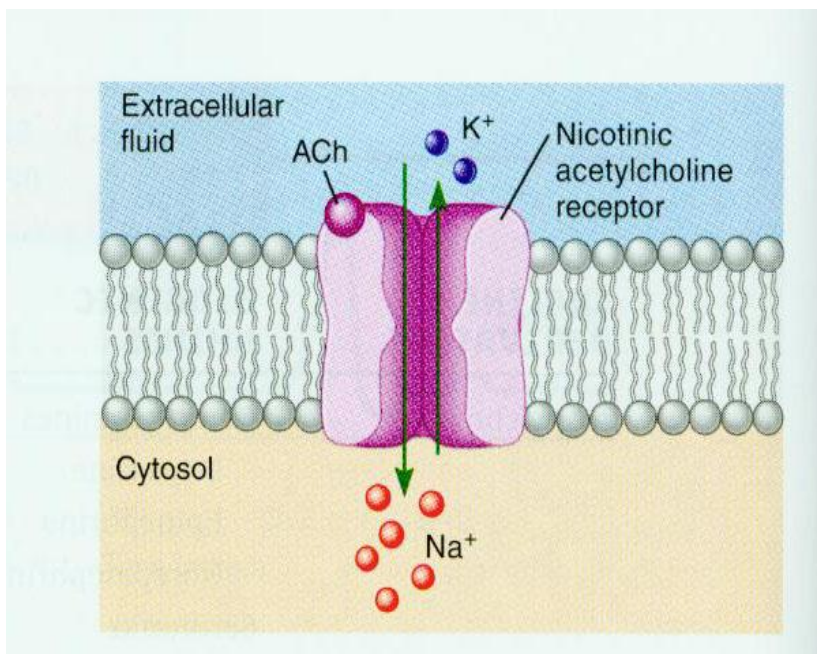
La nicotina actúa en distintas subunidades de los receptores nACh⁸. En la vía mesolímbica del sistema de recompensa estimula las neuronas dopaminérgicas del Área Tegmental

Ventral (ATV) liberando, como efecto inmediato, dopamina en el núcleo acumbens. De esta manera, los agonistas nicotínicos en el ATV tienen efectos reforzadores^{19,20}.

Dado que existen numerosas regiones del cerebro con una gran densidad de receptores nicotínicos es importante conocer la distribución de las subunidades directamente implicadas en los efectos adictivos de la nicotina⁸. En la tabla 1 se resumen las principales áreas del cerebro que contienen alguna subunidad del receptor nACh.

La activación nicotínica de la subunidad α -7 del receptor nACh en las neuronas dopaminérgicas de las regiones A10 y A9 del ATV induce un notable incremento en la liberación de dopamina en el núcleo accumbens. Esta subunidad parece ser responsable de los efectos reforzadores y adictivos de la nicotina^{21,22}, aunque otras subunidades, como la α -3, α -4, α -5, α -6 y β -2, también parecen mediar las acciones de la nicotina en otras regiones del cerebro⁸

Figura 2. Estructura de un Receptor Nicotínico de Acetilcolina.



Estructura del receptor nicotínico para la acetilcolina. El receptor nicotínico está compuesto de cinco subunidades, dos α y las β , γ y δ . Las dos subunidades α sirven como sitios de unión de la ACo. Ambos sitios tienen que estar ocupados para que el canal se abra, permitiendo el flujo de Na^+ y K^+ .

Tabla 1. Principales regiones del cerebro que contienen algunas subunidades del receptor nicotínico de acetilcolina.

Región	Densidad de receptores nAch
Amígdala	+
Área tegmental ventral	++++
Cerebelo	++
Colículos inferiores	+
Corteza cerebral	++
Estriado	++
Formación reticular troncoencefálica	++
Giro dentado	++
Habénula medial	+++
Hipocampo	+
Hipotálamo	+
Locus coeruleus	++
Médula espinal	+
Núcleo del rafe	+
Núcleo interpedúncular	++++
Sustancia negra	++++
Tálamo	++

Densidad de receptores nAch: +, baja; ++, moderada; +++, alta; +++++, máxima.

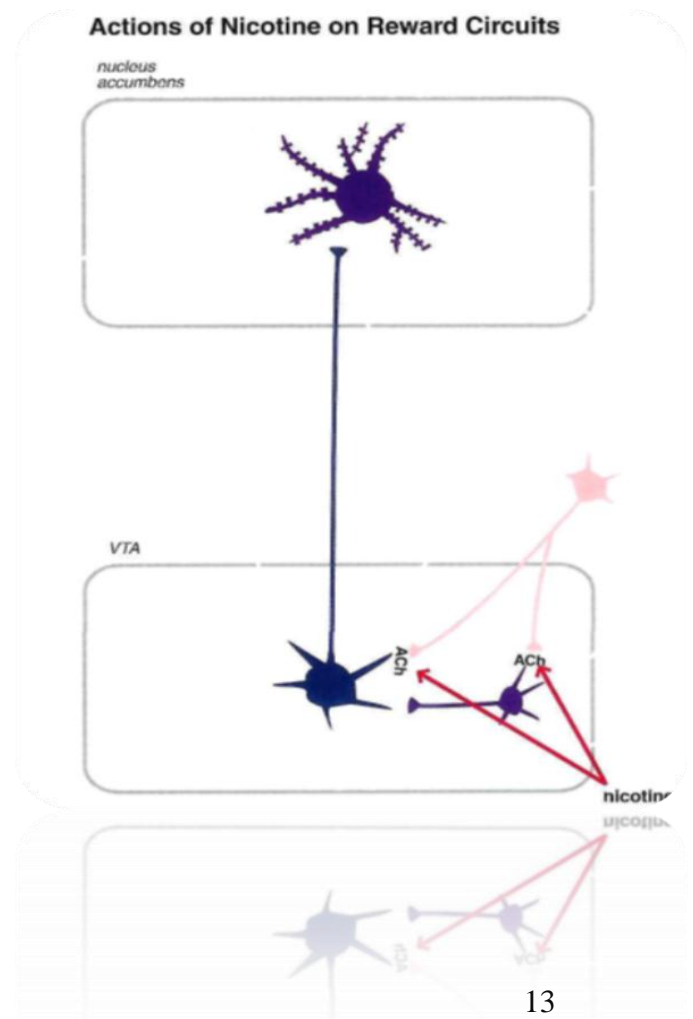
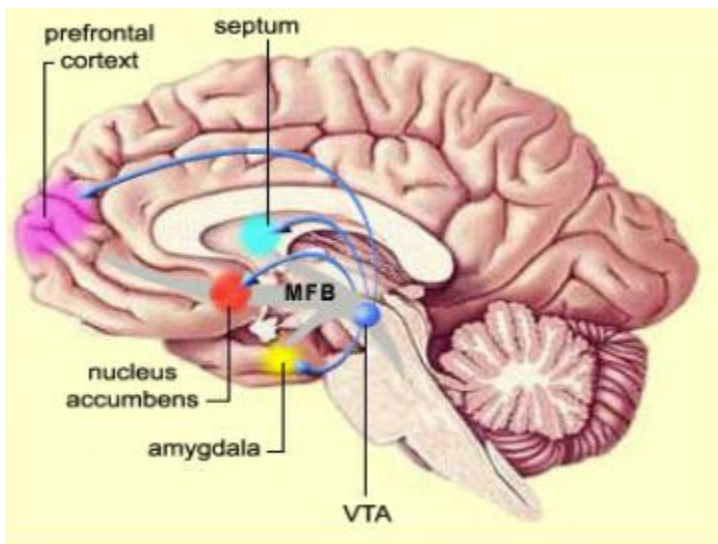
Psicofarmacología de la Dependencia a la Nicotina.

Al fumar un solo cigarrillo se administra aproximadamente 0.1 mM de nicotina al cerebro^{10,23}. En un primer momento, el cerebro está libre de nicotina y los receptores colinérgicos-nicotínicos mantienen su actividad sináptica colinérgica habitual. En el momento en el que aparece la nicotina, los receptores se activan, produciéndose la despolarización de las neuronas y se dispara un potencial sináptico⁷. Se activan neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral mesencefálica, particularmente las que se proyectan mediante el haz prosencefálico medial al núcleo accumbens, núcleo principal del sistema de recompensa (**ver figura 3**)²⁴⁻²⁶. Esta activación dopaminérgica sirve como refuerzo para repetir el comportamiento que ha motivado esta liberación de dopamina²⁷.

Posterior al efecto estimulante sigue un periodo de insensibilidad del receptor, el cual no se puede volver a estimular durante un breve período. Dado que la nicotina no se degrada enzimáticamente en el espacio sináptico, como la acetilcolina (ACh), los receptores pueden volver a estimular tras su desensibilización, repitiéndose el proceso hasta que la nicotina se elimina aproximadamente al cabo de unas 2 horas⁸. Esta tolerancia aguda, es decir, esta insensibilidad del receptor nACh una vez se ha estimulado por la nicotina, es una característica peculiar de esta droga. Algunos efectos de la nicotina, como el incremento en la frecuencia cardíaca, el vértigo o los mareos, son atribuibles a la tolerancia aguda¹⁶

Si la exposición a la nicotina se mantiene de forma prolongada se produce un aumento en el número de receptores nicotínicos en el cerebro, especialmente los que poseen mayor afinidad por la nicotina²⁷⁻²⁹

Figura 3. Esquema del Sistema de Recompensa y mecanismo de acción de la nicotina en los receptores nicotínicos de acetilcolina.



Dependencia a la Nicotina (DN).

El Tabaquismo fue definido por la OMS en 1984 como una forma de drogodependencia, y la Sociedad Americana de Psiquiatría en 1987 clasificó a la nicotina como una sustancia psicoactiva, que produce dependencia sin abuso. Para algunos fumadores, el dejar de fumar de forma definitiva es un acto casi instantáneo. Otro gran número de fumadores, a pesar de contar con buenas razones para abandonar dicho hábito, no lo consiguen por sí solos. En este caso, “dejar de fumar“, ya no es un acto puntual, sino que se trata de un proceso que requiere ayuda médica para lograrlo⁷.

Epidemiología.

El consumo de tabaco provoca 1 de cada 6 muertes por enfermedades crónicas y es factor de riesgo de seis de las ocho principales causas de mortalidad en el mundo³⁰

En México, el consumo de tabaco ocasiona más de 60 000 muertes al año³¹. Además, impacta negativamente la economía familiar³² e implica pérdida de la productividad laboral, mortalidad prematura y elevados costos para el sector salud^{33,34}.

El porcentaje de adolescentes en población mexicana que consumieron tabaco en los años 2000, 2006 y 2012 fue de 9.7, 7.6 y 9.2% respectivamente. Para el año 2012 se reportó una prevalencia de consumo diario de tabaco de 2.6% en adolescentes³⁵. El porcentaje de adultos fumadores reportado en 2012 fue de 19.9%. La prevalencia de adultos fumadores diarios reportada en el 2012 fue de 6.3%. Del total de adultos fumadores diarios el 18.6% (1.5 millones) refirió fumar su primer cigarrillo en los primeros 20 minutos después de levantarse.

Diagnóstico clínico de dependencia a la nicotina (ND).

Las evaluaciones de ND incluyen el diagnóstico clínico establecido por el DSM-IV y más recientemente el DSM V (**ver figura 4**), el test de Fagerström de dependencia a la nicotina (FTND) (**figura 6**). Otras mediciones incluyen el número de cigarrillos fumados, el índice tabáquico y el test de CO espirado (tabaquímetro/cooximetría).

Figura 4. Criterios según el DSM-V para establecer diagnóstico de DN.

Trastorno por consumo de tabaco

- A. Un modelo problemático de consumo de tabaco que provoca un deterioro o malestar clínicamente significativo y que se manifiesta al menos por dos de los hechos siguientes en un plazo de 12 meses:
1. Se consume tabaco con frecuencia en cantidades superiores o durante un tiempo más prolongado del previsto.
 2. Existe un deseo persistente o esfuerzos fracasados de abandonar o controlar el consumo de tabaco.
 3. Se invierte mucho tiempo en las actividades necesarias para conseguir tabaco o consumirlo.
 4. Ansias o un poderoso deseo o necesidad de consumir tabaco.
 5. Consumo recurrente de tabaco que lleva al incumplimiento de los deberes fundamentales en el trabajo, la escuela o el hogar (p. ej. interferencia con el trabajo).
 6. Consumo continuado de tabaco a pesar de sufrir problemas sociales o interpersonales persistentes o recurrentes, provocados o exacerbados por los efectos del tabaco (p. ej., discusiones con otros sobre el consumo de tabaco).
 7. El consumo de tabaco provoca el abandono o la reducción de importantes actividades sociales, profesionales o de ocio.
 8. Consumo recurrente de tabaco en situaciones en las que provoca un riesgo físico (p. ej. fumar en la cama).
 9. Se continúa con el consumo de tabaco a pesar de saber que se sufre un problema físico o psicológico persistente o recurrente probablemente causado o exacerbado por el tabaco.
 10. Tolerancia, definida por alguno de los siguientes hechos:
 - a. Una necesidad de consumir cantidades cada vez mayores de tabaco para conseguir el efecto deseado.
 - b. Un efecto notablemente reducido tras el consumo continuado de la misma cantidad de tabaco.
 11. Abstinencia, manifestada por alguno de los hechos siguientes:
 - a. Presencia del síndrome de abstinencia característico del tabaco (véanse los Criterios A y B de la abstinencia de tabaco).
 - b. Se consume tabaco (o alguna sustancia similar, como la nicotina) para aliviar o evitar los síntomas de abstinencia.

Figura 5. Test Fagerstrom de Dependencia a la Nicotina (FTND).

Nombre: _____

Test de Fagerström

El Test de Fagerström es un test que se utiliza para medir el grado de dependencia de la nicotina de un fumador.

En cada pregunta, se elige una respuesta y se suman los puntos correspondientes a la respuesta seleccionada. El grado de dependencia dependerá de la suma total obtenida:

1. ¿Cuánto tiempo pasa desde que se despierta hasta que enciende el primer cigarrillo?
Menos de 5 minutos 3 puntos
Entre 6 y 30 minutos 2 puntos
Entre 31 y 60 minutos 1 punto
Más de una hora 0 puntos

2. ¿Le resulta difícil no fumar en los lugares en que está prohibido?
Sí 1 punto
No 0 puntos

3. ¿Qué cigarrillo le resulta imprescindible?
El primero 1 punto
Otro 0 puntos

4. ¿Cuántos cigarrillos fuma usted al día?
10 o menos 0 puntos
Entre 11 y 20 1 punto
Entre 21 y 30 2 puntos
31 o más 3 puntos

5. ¿Fuma usted más en las primeras horas después de despertarse que durante el resto del día?
Sí 1 punto
No 0 puntos

6. ¿Fuma usted incluso si una enfermedad le obliga a permanecer acostado?
Sí 1 punto
No 0 puntos

Resultado:

De 0 a 2 puntos No hay dependencia
De 3 a 4 puntos Dependencia débil
De 5 a 6 puntos Dependencia media
De 7 a 8 puntos Dependencia fuerte
De 9 a 10 puntos Dependencia muy fuerte
Si el resultado es mayor o igual que 5, existe dependencia física

Se ha demostrado que el número de cigarrillos fumados reportado por sujeto el evaluado es un buen indicador de ND, y es uno de los items de mayor relevancia en el FTND³⁶.

Los estudios de asociación genoma completo (GWAS) y la epidemiología genética y molecular de la dependencia a la nicotina (DN).

En epidemiología genética, la variación de los genes entre un individuo y otro no se mide directamente. En lugar de ello, la influencia de factores genéticos y ambientales se infiere a partir de patrones de semejanza entre clases especiales de familiares, particularmente los gemelos y los niños adoptados. Por otro lado, los estudios de genética molecular, relacionan directamente el riesgo de padecer una enfermedad con variaciones en el DNA³⁷

Los estudios clásicos en gemelos en los que se comparan las similitudes (concordancia) entre gemelos monocigóticos (clones) y dicigóticos han sido una poderosa herramienta para evaluar la magnitud del impacto de los factores genéticos en enfermedades complejas³⁷ como la dependencia a la nicotina.

Estudios de gemelos en poblaciones adultas han encontrado que las tasas promedio de concordancia para iniciación al tabaquismo son mayores en gemelos monocigóticos que en dicigóticos (0.84 y 0.73 respectivamente)³⁸. Lo cual provee evidencia sustancial de que los factores genéticos contribuyen de manera notable en la etiología de la DN³⁷

Las investigaciones más recientes de tabaquismo en gemelos sugieren que la heredabilidad de la adicción a la nicotina es alrededor del 75%³.

En lo que respecta a los estudios de asociación y ligamiento (GWAS) se ha logrado identificar regiones específicas que se piensa podrían albergar genes de susceptibilidad para el desarrollo de DN, de los cuales sólo algunos loci han podido ser replicados en estudios posteriores^{39,40}. En un GWAS reciente se identificaron 3 genes para el fenotipo de dependencia a nicotina, el gen de receptores a acetilcolina CHRNA3, CHRNA6 y 2 loci en el cromosoma 9q13 y 10q25⁴¹. Los polimorfismos en CHRNA3 y CHRNA5 son los únicos que han mostrado significancia en estudios de GWAS en relación al número de cigarrillos fumados en tres meta-análisis que reúnen a más de 100,000 sujetos⁴¹⁻⁴³

Otro estudio en donde utilizaron la concentración urinaria de nicotina y 5 de sus metabolitos para determinar la exposición al humo del tabaco encontró que los portadores de las variantes del CHRNA3 alelo T (rs1051730) y CHRNA5 alelo A (rs16969968) fumaban más intensamente que los no portadores. Además, quienes eran homocigotos, presentan mayor riesgo de desarrollar cáncer de pulmón comparados con sujetos heterocigotos, esto en grupos que fumaran el mismo número de cigarrillos⁴⁴

1.4 OBJETIVO GENERAL

Analizar la relación entre las variantes alélicas del polimorfismo rs1051730 del gen CHRNA3 con la dependencia a la nicotina a través de las escalas clínicas (test Fagerstrom) y las técnicas de biología molecular (genotipificación) para determinar los alelos de riesgo en una población de gemelos de la Ciudad de México.

1.5 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar las frecuencias alélicas y genotípicas del gen CHRNA3 en una muestra de 32 n=64) parejas de gemelos monocigóticos de la Ciudad de México.
2. Describir la frecuencia de tabaquismo y dependencia a la nicotina en la población estudiada.
3. Determinar la concordancia en gemelos fumadores y no fumadores para estimar la influencia de los factores genéticos y ambientales en el fenotipo adictivo de la población estudiada.

1.6. HIPÓTESIS

Los gemelos portadores del alelo T del gen CHRNA3 (rs1051730) tienden a fumar un mayor número de cigarrillos y presentan mayor riesgo de dependencia a la nicotina respecto a los gemelos no portadores.

1.7 METODOLOGÍA.

1.7.1 TIPO DE ESTUDIO

La presente tesina corresponde a una investigación de tipo analítica, observacional; puesto que no se realizó intervención alguna en los sujetos evaluados, transversal por que se estudió la prevalencia de gemelos fumadores y no fumadores así como su nivel de dependencia a la nicotina, y de casos y controles debido a que se analizaron los dos grupos intentando encontrar diferencias entre ellos y se trató de establecer asociación entre la dependencia a la nicotina y ser portador del alelo T del polimorfismo rs1051730 en el gen CHRNA3.

1.7.2 POBLACIÓN, CRITERIOS DE INCLUSIÓN, DE EXCLUSIÓN

Se reclutaron parejas de gemelos monocigóticos por medio de referencia clínica diversa (Grupo Médico Carracci, Hospital Psiquiátrico Infantil Dr. Juan N. Navarro) y de entre la población general de la Ciudad de México y Área Metropolitana de edades entre 16 y 48 años.

Solo se incluyeron parejas de gemelos MC comprobados por escala de cigocidad clínica y por huellas de DNA (fingerprint), que aceptaron participar en el estudio firmando el consentimiento informado y que no tuvieran impedimento cognitivo. Además debían completar el estudio con la genotipificación, entrevista de tabaquismo y FTND.

Se excluyeron a los participantes que no completaron las evaluaciones antes mencionadas o no aceptaran firmar el consentimiento informado así como aquellos que antes o durante el estudio se detectara algún impedimento cognitivo para realizar las pruebas.

1.7.3 VARIABLES

Variables Dependientes.

- Número de cigarrillos fumados.
- Grado de dependencia a la nicotina
- Tabaquismo (fumador o no fumador)

Variables Independientes.

- Sexo
- Edad
- Genotipos
- Alelos.

1.7.4 DEFINICIÓN OPERACIONAL

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	NIVEL DE MEDICIÓN	UNIDAD DE EXPRESIÓN
Nombre	Nombre completo del paciente (confidencial)	Cualitativa	Nominal	Letras del abecedario
Expediente	Código de letras y números para la identificación de los participantes.	Cualitativa	Nominal	Letras del abecedario y números.
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el día del ingreso al estudio.	Cuantitativa	Discreta	Años
Test Fagerstrom	Test que evalúa el grado de dependencia física a la nicotina	Cualitativa	Nominal	Puntaje directamente proporcional al nivel de dependencia.
CHRNA3 Alelo T	Alelo de susceptibilidad	Cualitativa	Nominal	Presente, Ausente
Tabaquismo	Haber fumado 100 cigarrillos o más en la vida (adolescentes). Haber fumado 100 cigarrillos o más en la vida y fumar actualmente (adultos).	Cualitativa	Nominal	Fumador, no fumador.
Número de cigarrillos fumados por día	Número de cigarrillos fumados promedio por día en la población de fumadores.	Cuantitativa	Discreta	Numérica

1.7.5 MATERIAL Y MÉTODOS

Se reclutaron 28 parejas de gemelos MC (n=56) en el periodo comprendido entre julio de 2009 a junio de 2014. Solo se incluyeron parejas de gemelos MC comprobados que aceptaron participar en el estudio firmando el consentimiento informado y que no tuvieran impedimento cognitivo. Además debían completar el estudio con la genotipificación, entrevista de tabaquismo y FTND (n=50).

Estudios clínicos y de laboratorio.

A cada uno de los participantes se les realizó una historia clínica completa y se les aplicaron los siguientes instrumentos:

- a) Entrevista para fenotipos adictivos con el AUDIT.
- b) Entrevista de tabaquismo y Fagerström de dependencia a la nicotina.
- c) Sección extensa de adicciones del Diagnostic Interview for Genetic Studies (DIGS).

Se tomó muestra de sangre para determinar niveles de glucosa, niveles de colesterol, lípidos, perfil de drogas de abuso y el análisis genético a todos los participantes. La muestra se colectó en un tubo vacutainer de 5 ml con EDTA como anticoagulante, se identificaron mediante códigos, y se trataron según los requisitos para la separación, envasado, almacenamiento, recolección, y transporte según la disposición final de los residuos peligrosos biológicos infecciosos comprendidos en la norma oficial Mexicana NOM-087-ECOL-199555.

La edad promedio de los participantes fue de 28.44 años (± 7.58). Participaron 34 mujeres (68%) y 16 hombres (32%).

Análisis genético. El análisis biológico se realizó por medio de la Reacción en Cadena de Polimerasa en Tiempo Real (RT-PCR). El DNA se extrajo a partir de linfocitos en sangre periférica con el kit comercial Wizard de Promega® siguiendo las instrucciones del fabricante. Se usó el método de purificación por columnas de Quiagen Maxi-Kit Cat. 51194, se analizó la integridad del ácido nucleído mediante gel de agarosa al 1%, y su concentración mediante espectrofotometría (Nano-Drop),

Los sujetos fueron genotipados para la variante sinónima rs 1051730 del gen CHRNA3 que es uno de los SNPs que ha mostrado mayor asociación con cáncer de pulmón en 3 GWAS publicados recientemente⁴⁵⁻⁴⁷

Las variantes fueron genotificadas con el equipo Applied Biosystems 7900HT Fast Real-Time PCR System usando arreglos de discriminación alélica Taqman (Applied Biosystems).

El análisis genético se realizó en el Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN)

Para el análisis de estadístico de los datos se utilizó el programa SPSS statistics versión 20, y el EPIDAT 3.1.

La tasa de concordancia para tabaquismo en gemelos se calculó utilizando la siguiente formula⁴⁸:

$$\text{Concordance rate} = \frac{a}{a + b + c}$$

1.8. RESULTADOS: CUADROS Y GRÁFICAS

Las principales características de los participantes se presentan en la tabla 1.

De los 50 participantes en el estudio 25 se declararon no fumadores (50%), 16 exfumadores (32%), 2 fumadores de puro (4%) y 7 (14%) fumadores de tabaco. La tasa de concordancia encontrada en gemelos fumadores y no fumadores fue de 0.6 y 0.87 respectivamente (Ver tablas 2 y 3).

Respecto al test de Fagerstrom ninguno de los participantes presentó nivel de dependencia a la nicotina.

Tabla 1. Principales características sociodemográficas de los participantes.	
n	50
Hombres (%)	16 (32)
Mujeres (%)	34 (68)
Edad (años)	28.44 (± 7.58)*
Fumadores tabaco (%)	6 (12)
Fumadores puro (%)	2 (4)
Exfumadores (%)	9 (18)
No fumadores (%)	33 (66)
Cigarrillos por día	
0 (%)	42 (84)
1 a 10 (%)	7 (14)
11 a 20 (%)	1 (2)
Puntuación Fagerstrom	
0 (%)	48 (96)
1 (%)	1 (2)
2 (%)	1 (2)

* La edad se expresa en media y desviación estándar.

Tabla 2. Concordancia observada en gemelos fumadores.

		Gemelo 1		
		Fumador	No Fumador	Total
Gemelo 2	Fumador	3	0	3
	No fumador	2	14	16
		5	14	19

$$\text{Concordance rate} = \frac{a}{a+b+c} = 0.6 \quad \text{Discordance rate} = \frac{b+c}{a+b+c} = 0.4$$

Tabla 3. Concordancia observada en gemelos NO FUMADORES.

		Gemelo 1		
		No Fumador	Fumador	Total
Gemelo 2	No Fumador	14	2	16
	fumador	0	3	3
		14	5	19

$$\text{Concordance rate} = \frac{a}{a+b+c} = 0.875$$

Tabla 4 . Distribución de participantes de acuerdo a su hábito tabáquico.

	No fumador	Ex	Fumador	Fumador tabaco	Fumador puro
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Total	33 (66)	9 (18)	6 (12)		2 (4)
Hombres	10 (30.3)	3 (33.3)	1 (16.7)		2
Mujeres	23 (69.7)	6 (66.7)	5 (83.3)		-----
Edad (años)					
Media (DE)	29.27 (±8.61)	28.78 (±4.24)	22.83 (±4.16)		-----

El 60% de la muestra presentó el alelo CC y el 20% presentó el alelo CT, ninguno de los sujetos presentó el alelo TT. (Tabla 5)

No se encontró ningún fumador portador del genotipo CT.

No se encontró asociación entre el alelo CT y el tabaquismo (OR= 0.14, intervalo de confianza al 95%= 0.01-1.26).

Hubo una tendencia en la relación con el genotipo CT y los exfumadores (OR=5.38, IC 95%=0.96-30.05, $p=.041$, corrección de Yates=.095).

Hubo una tendencia en la relación con el alelo T y los exfumadores (OR=2.59, IC 95%=0.84-7.99, $p=.09$, corrección de Yates=.16).

Tabla 5. Características de los participantes (n=50) de acuerdo a la distribución de las variantes alélicas y genotípicas del gen CHRNA3 (rs1051730) y su hábito tabáquico.			
	Genotipos CHRNA3		
	CC N (%)	CT N (%)	TT* N (%)
Frecuencia genotípica	30 (60)	20 (40)	-----
Frecuencia alelo C	0.8 (80)		
Frecuencia alelo T	0.2 (20)		
Género			
Masculino	12 (40)	4 (20)	-----
Femenino	18 (60)	16 (80)	-----
Edad (años)			
Media (DE)	26 (± 7.86)	32.1 (± 5.53)	-----
Tabaquismo			
Tabaco	6 (20)	-----	-----
Puro	2 (6.7)	-----	-----
Ex fumador	2 (6.7)	7 (35)	-----
No fumador	20 (66.7)	13 (65)	-----
Cigarrillos por día			
0 (%)	22 (52.4)	10 (47.6)	-----
1 a 10 (%)	7 (100)	-----	-----
11 a 20 (%)	1 (100)	-----	-----
Puntuación Fagerstrom			
0 (%)	28 (58.3)	20 (41.7)	-----
1 (%)	1 (100)	-----	-----
2 (%)	1 (100)	-----	-----
* No se encontró genotipo TT en la muestra.			

1.9. ANALISIS DE RESULTADOS

Hasta el momento es el primer estudio realizado en gemelos para analizar el fenotipo de tabaquismo en población mexicana.

La tasa de concordancia reportada en un estudio del 2007 en población africo-americana de 200 pares de gemelos fumadores oscila en 0.84⁴⁹, la cual contrasta con la tasa de 0.5 encontrada en este estudio. A pesar de la baja incidencia de tabaquismo en nuestra población la tasa de concordancia en nuestro estudio indica que los factores genéticos influyen de manera importante en el fenotipo tabáquico.

El número de cigarrillos por día (CPD) ha sido ampliamente utilizado ampliamente en estudios de asociación genética de tabaquismo y el tabaquismo intenso como indicador de dependencia a la nicotina⁴⁹. En nuestro estudio solo se encontró una pareja exfumadora que presentó tabaquismo de moderado a intenso en el pasado, quienes resultaron además ser portadores del genotipo CT. Es necesario reclutar más participantes con tabaquismo intenso para estudiar su asociación con el genotipo CT.

Es importante señalar que no se encontró ningún gemelo con el genotipo TT, el cual ha sido reportado en otros estudios. Esto puede deberse a que los reportes se han realizado principalmente en población caucásica^{43,44}. La mayoría de los participantes en nuestro estudio pertenece a población mexicana de la Ciudad de México y Área Metropolitana, en la cual diversos estudios han reportado que presenta predominantemente ancestría indígena de población nativa americana precolombina⁵⁰

1.10. CONCLUSIONES DE LA INVESTIGACIÓN

No se encontró asociación entre el polimorfismo del gen CHRNA3 (rs1051730) y las diferentes formas de dependencia a la nicotina (número de cigarrillos fumados por día y test Fagerstrom de Dependencia a la Nicotina).

Sin embargo con la tasa de concordancia encontrada podemos suponer que los factores genéticos influyen de manera importante en el hábito tabáquico en gemelos monocigóticos y en la etiología de la dependencia a la nicotina

Es necesario reclutar mayor número de gemelos con dependencia a la nicotina para estudiar con mayor precisión estas asociaciones en la población mexicana.

1.11. BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Global status report on alcohol and health. *Geneva World Heal. Organ.* 2014. Available at: <http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Global+status+report+on+alcohol+and+health#1>. Accessed July 2, 2014.
2. Crews FT, Vetreno RP. Addiction, adolescence, and innate immune gene induction. *Front. psychiatry* 2011;2(April):19. doi:10.3389/fpsyt.2011.00019.
3. Berrettini WH, Doyle G a. The CHRNA5-A3-B4 gene cluster in nicotine addiction. *Mol. Psychiatry* 2012;17(9):856-66. doi:10.1038/mp.2011.122.
4. Luna Arias JP, Orozco Orozco E. *La Frontera: Genética Molecular de La Enfermedad.*; 2004:252.
5. Maes HH, Neale MC, Chen X, Chen J, Prescott C a, Kendler KS. A twin association study of nicotine dependence with markers in the CHRNA3 and CHRNA5 genes. *Behav. Genet.* 2011;41(5):680-90. doi:10.1007/s10519-011-9476-z.
6. Maes H, Neale M. Genetic modeling of tobacco use behavior and trajectories. *NCI Tob. Control Monogr. ...* 2009:245-288. Available at: http://cancercontrol.cancer.gov/brp/tcrb/monographs/20/m20_6.pdf. Accessed June 19, 2014.
7. Jimenez L, Bascarán M, García M, Saiz P. La nicotina como droga. *Adicciones* 2004;16(2):143-154. Available at: <http://www.pnsd.msc.es/ca/Categoria2/publica/pdf/tabaco.pdf#page=144>. Accessed January 30, 2014.
8. Chamizo AM, Negro JM. Psicofarmacología de la nicotina y conducta adictiva. *Trastor. Adict.* 2005;7(3):137-152. Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1575097305745219>. Accessed July 23, 2014.

9. Lorenzo P LJ. Dependencia Tabáquica. Tabaco y nicotina. In: *Lorenzo P, Ladero JM, Leza JC, Lizasoain I, Editors. Drogodependencias. Madrid: Editorial Médica Panamericana,.; 2003:441-457. Available at: <http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Drogodependencias.+Farmacología.+Patología.+Psicología.+Legislación#1>. Accessed July 23, 2014.*
10. Rose J, Behm F. Arterial nicotine kinetics during cigarette smoking and intravenous nicotine administration: implications for addiction. *Drug Alcohol Depend* 1999;56(2):99-107. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10482401>. Accessed July 23, 2014.
11. Vleeming W, Rambali B, Opperhuizen A. The role of nitric oxide in cigarette smoking and nicotine addiction. *Nicotine Tob. Res.* 2002;4(3):341-8. doi:10.1080/14622200210142724.
12. Hertog S De. Relation between smoking and skin cancer. *J. Clin. ...* 2001;19(1):231-238. Available at: <http://jco.ascopubs.org/content/19/1/231.short>. Accessed July 23, 2014.
13. Shields PG. Epidemiology of tobacco carcinogenesis. *Curr. Oncol. Rep.* 2000;2(3):257-62. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11122851>.
14. Goodsell D. The molecular perspective: Nicotine and Nitrosamines. *Oncologist* 2004:353-354. Available at: <https://theoncologist.alphamedpress.org/content/9/3/353.full>. Accessed July 23, 2014.
15. Shytle RD, Silver AA SP. Nicotine, tobacco and addiction. *Nature* 1996;384(6604):18-19. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8900263>. Accessed February 5, 2014.
16. Yildiz D. Nicotine, its metabolism and an overview of its biological effects. *Toxicol* 2004;43(6):619-32. doi:10.1016/j.toxicol.2004.01.017.
17. Balfour D, Fagerström K. Pharmacology of nicotine and its therapeutic use in smoking cessation and neurodegenerative disorders. *Pharmacol. Ther.* 1996;72(1):51-81. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8981571>. Accessed July 24, 2014.

18. Cooper E, Couturier S, Ballivet M. Pentameric structure and subunit stoichiometry of a neuronal nicotinic acetylcholine receptor. *Nature* 1991;350(6315):235-238.
19. Stolerman IP JM. The scientific case that nicotine is addictive. *Psychopharmacol.* 1995;117.
20. Nisell M, Nomikos G, Svensson T. Systemic nicotine-induced dopamine release in the rat nucleus accumbens is regulated by nicotinic receptors in the ventral tegmental area. *Synapse* 1994;16(1):36-44. Available at: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/syn.890160105/pdf>.
21. Dajas-Bailador F WS. Nicotinic acetylcholine receptors and the regulation of neuronal signalling. *Trends Pharmacol Sci* 2004;25:317-24.
22. Salminen O, Murphy KL, McIntosh JM, et al. Subunit composition and pharmacology of two classes of striatal presynaptic nicotinic acetylcholine receptors mediating dopamine release in mice. *Mol. Pharmacol.* 2004;65(6):1526-1535.
23. Gourlay SG BN. Arteriovenous differences in plasma concentration of nicotine and catecholamines and related cardiovascular effects after smoking, nicotine nasal spray, and intravenous nicotine. *Clin Pharmacol Ther* 1997;62(4):453-463.
24. Balfour DJ, Benwell ME, Birrell CE, Kelly RJ A, M A. Sensitization of the mesoaccumbens dopamine response to nicotine. *Pharmacol Biochem Behav* 1998;59(4):1021-1030.
25. G DC. Drug addiction as dopamindependent associative learning disorder. *Eur J Pharmacol* 1999;375(1-3):13-30.
26. Bobes J, Casas M GM. *Manual de Evaluación Y Tratamiento de Drogodependencias. Barcelona.* Barcelona; 2003.
27. Marks MJ, Stitzel JA, Romm E W, JM CA. Nicotinic binding sites in rat and mouse brain: comparison of acetylcholine, nicotine, and alpha-bungarotoxin. *Mol Pharmacol* 1986;30(5):427-436.

28. Perry DC, Davila-Garcia MI SC, KJ K. Increased nicotinic receptors in brains from smokers: membrane binding and autoradiography studies. *J Pharmacol Exp Ther* 1999;289(3):1545-1552.
29. Wang F, Nelson ME, Kuryatov A, Olale F Cooper J KK et al. Chronic nicotine treatment up-regulates human alpha3 beta2 but not alpha3 beta4 acetylcholine receptors stably transfected in human embryonic kidney cells. *J Biol Chem* 1998;273(44):28721-28732.
30. Salud. OM de la. MPOWER: un plan de medidas para hacer retroceder la epidemia de tabaquismo. 2008. Available at: <http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Un+plan+de+medidas+para+hacer+retroceder+la+epidemia+de+tabaquismo#0>. Accessed July 23, 2014.
31. Antonio K, Felipe G, Jesús H. Epidemiología del tabaquismo en México. *Salud Pública México, México DF* 2006;48:91-98. Available at: <http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Epidemiología+del+tabaquismo+en+México#2>. Accessed July 23, 2014.
32. Saénz de Miera-Juárez B, Reynales-Shigematsu LM J-RJ. Tobacco consumption and household living standards in Mexico. In: *Conferencia Mundial Tobacco or Health.*; 2012:441-457. doi:10.1136/tc.2007.021030.
33. Reynales-shigematsu LM, Rodríguez-bolaños RDLÁ, Hernández-ávila M. Costos de la atención médica atribuibles al consumo de tabaco en el Instituto Mexicano del Seguro Social. *salud pública ...* 2006;48. Available at: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342006000700007. Accessed July 23, 2014.
34. Guerrero-lópez CM, Econ L, Reynales-shigematsu LM, et al. Costos por ausentismo laboral atribuibles al consumo de tabaco en el Instituto Mexicano del Seguro Social y en México, 2006-2009. ... *pública méxico* 2012;54(3):2006-2009. Available at: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342012000300005. Accessed July 23, 2014.

35. Gutierrez J, Rivera-Dommarco J. Encuesta nacional de salud y nutrición 2012. ... *Inst. Nac. Salud* ... 2012. Available at: <http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Encuesta+Nacional+de+Salud+y+Nutrición#0>. Accessed July 23, 2014.
36. Fagerstrom KO, Schneider NG. Measuring nicotine dependence: a review of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *J. Behav. Med.* 1989;12(2):159-82. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2668531>.
37. Kendler KS, Chen X, Dick D, Maes H, Gillespie N, Neale MC RB. Recent advances in the genetic epidemiology and molecular genetics of substance use disorders. *Nat Neurosci* 2012;15(2):181-189. doi:10.1038/nn.3018.Recent.
38. Whitfield KE, King G, Moller S, Edwards CL, Nelson T, Vandenberg D. Concordance rates for smoking among African-American twins. *J. Natl. Med. Assoc.* 2007;99(3):213-7. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2569616&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
39. Straub RE, Sullivan PF, Ma Y, Myakishev M V, Wormley B. Susceptibility genes for nicotine dependence : a genome scan and followup in an independent sample suggest merit further study. 1999:129-144.
40. Wessel J, McDonald SM, Hinds D a, et al. Resequencing of nicotinic acetylcholine receptor genes and association of common and rare variants with the Fagerström test for nicotine dependence. *Neuropsychopharmacology* 2010;35(12):2392-402. doi:10.1038/npp.2010.120.
41. Thorgeirsson TE, Gudbjartsson DF, Surakka I, et al. Sequence variants at CHRN3-CHRNA6 and CYP2A6 affect smoking behavior. *Nat. Genet.* 2010;42(5):448-53. doi:10.1038/ng.573.
42. Tobacco T, Consortium G. Genome-wide meta-analyses identify multiple loci associated with smoking behavior. *Nat. Genet.* 2010;42(5):441-7. doi:10.1038/ng.571.

43. Liu JZ, Tozzi F, Waterworth DM, et al. Meta-analysis and imputation refines the association of 15q25 with smoking quantity. *Nat. Genet.* 2010;42(5):436-40. doi:10.1038/ng.572.
44. Le Marchand L, Derby KS, Murphy SE, et al. Smokers with the CHRNA lung cancer-associated variants are exposed to higher levels of nicotine equivalents and a carcinogenic tobacco-specific nitrosamine. *Cancer Res.* 2008;68(22):9137-40. doi:10.1158/0008-5472.CAN-08-2271.
45. Thorgeirsson TE, Geller F, Sulem P, et al. A variant associated with nicotine dependence, lung cancer and peripheral arterial disease. *Nature* 2008;452(7187):638-42. doi:10.1038/nature06846.
46. Amos CI, Wu X, Broderick P, et al. Genome-wide association scan of tag SNPs identifies a susceptibility locus for lung cancer at 15q25.1. *Nat. Genet.* 2008;40(5):616-22. doi:10.1038/ng.109.
47. Hung RJ, McKay JD, Gaborieau V, et al. A susceptibility locus for lung cancer maps to nicotinic acetylcholine receptor subunit genes on 15q25. *Nature* 2008;452(7187):633-7. doi:10.1038/nature06885.
48. Gordis L, Elsevier S. *Epidemiology, Fourth Edition.*; 2014.
49. Loukola A, Wedenoja J, Broms U, et al. Genome-wide association study on detailed profiles of smoking behavior and nicotine dependence in a twin sample. 2014;(April 2013):615-624. doi:10.1038/mp.2013.72.
50. Wang S, Ray N, Rojas W, et al. Geographic patterns of genome admixture in Latin American Mestizos. *PLoS Genet.* 2008;4(3):e1000037. doi:10.1371/journal.pgen.1000037.

CAPÍTULO 2. DESCRIPCIÓN DE LA COMUNIDAD DONDE SE HIZO LA INVESTIGACIÓN

El estudio se realizó en gemelos monocigóticos de la Ciudad de México por medio de referencia clínica diversa (Grupo Médico Carracci, Hospital Psiquiátrico Infantil Dr. Juan N. Navarro) y de entre la población general.

ANTECEDENTES HISTÓRICOS.

La Ciudad de México fue fundada por los mexicas en el centro del Valle de México, con el nombre de México-Tenochtitlan, en el año 1325, ciudad que se convertiría en lo que hoy conocemos como la capital del Imperio Azteca. En el siglo XVI los mexicas fueron derrotados con la toma de la ciudad a manos del emergente Imperio español en el año 1521, acontecimiento que marcará el inicio de la Conquista de México.

En el año 1535 es creado oficialmente el Virreinato de la Nueva España y la Ciudad de México reconstruida y establecida sobre la antigua México-Tenochtitlan, es declarada como la capital del Virreinato de la Nueva España que funcionó como centro político, financiero y administrativo de los territorios del Imperio español en Norteamérica, Centroamérica, Asia y Oceanía.

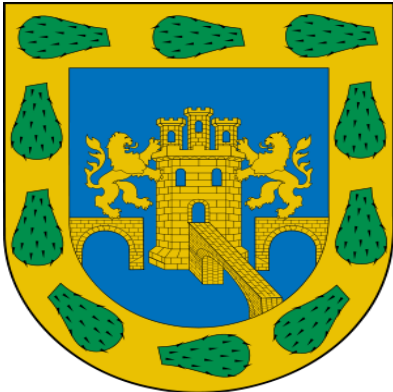
El dominio español sobre la ciudad capital llega a su fin al concluir la guerra de independencia en 1821 con la entrada del Ejército Trigarante a la Ciudad de México.

En el año de 1823, con la proclamación de la Primera República Federal termina de manera oficial el Primer Imperio Mexicano (1821-1823) y el 18 de noviembre de 1824, tras la Independencia, el Congreso decidió crear un Distrito Federal, una entidad distinta a los demás estados, para albergar los poderes Ejecutivo, Legislativo y Judicial, territorio que no perteneciese a ningún estado en particular y así evitar la influencia excesiva de un estado sobre los demás de la federación. Gracias a fray Servando Teresa de Mier y algunas otras personas que apoyaron su causa, la ciudad de México fue elegida como el lugar donde se concentrarían los poderes de la unión.

Después de años de exigir autonomía política, los residentes de la ciudad recibieron el derecho a escoger al Jefe de Gobierno (un cargo que comparte algunas funciones propias

de un alcalde y otras de un gobernador estatal) y a La Asamblea Legislativa por voto popular en 1997. Desde entonces, la mayoría de los habitantes del DF han decidido elegir a los gobiernos de izquierda para dirigir el gobierno de la ciudad. Recientemente la ciudad ha experimentado una serie de reformas liberales.

Escudo de la Ciudad de México.



En México, el actual escudo del Distrito Federal es una estilización del escudo otorgado por el rey español Carlos I de España y V de Alemania a la Ciudad de México el 4 de julio de 1523.

El diseño se basa en proyecciones sombreadas de los principales elementos que constituyen el escudo otorgado a la ciudad en 1523, en la cual destacan el puente central, que se representa de frente como una faja que se cierra, mientras los laterales sólo presentan un arco entero y uno cortado que no toca el basamento cuadrado con semiarcos a los costados que sirve de base a una torre con una puerta y sin ventanas, coronado con tres almenas cuadradas, a sus lados se ubican las siluetas de dos leones rampantes, todo este conjunto se inscribe en un escudo español de color blanco, mientras las figuras antes mostradas son delineadas por líneas dobles rellenas con color negro al 100%, al exterior y como una orla el escudo lleva una franja en color negro al 100% sobre las cuales se sitúan nueve pencas de nopal las cuales son delineadas por líneas dobles rellenas de color blanco, como diseño alterno la orla es de color blanco con un reborde con doble línea rellena en negro al 100% y de igual manera con las pencas de nopal.

LOCALIZACIÓN.

La ciudad de México se localiza en los 19° 25' 10" latitud norte y los 99° 8' 44" longitud oeste a una altitud de 2 240 metros y tiene una superficie de 1 495 kilómetros cuadrados.

DEMOGRAFÍA.

El territorio del actual Distrito Federal ha sido históricamente una de las zonas más pobladas de México. Hacia principios de la época independiente, la mancha urbana de la Ciudad de México se hallaba restringida más o menos a lo que hoy es la delegación Cuauhtémoc. A principios del siglo XX, cuando Porfirio Díaz gobernaba México, las élites del Distrito Federal comenzaron una migración hacia el sur y el poniente. Pronto, pueblos como Mixcoac, la Colonia Del Valle o San Ángel fueron convertidos en sitios de recreo o descanso por los miembros de las clases altas de la ciudad. La tendencia de las clases acomodadas a trasladar su residencia al poniente de la ciudad se reforzó a lo largo de todo el siglo XX.

Zona metropolitana.

Como consecuencia del crecimiento demográfico del Distrito Federal, en la década de 1970 los municipios mexiquenses aledaños al Distrito Federal quedaron conurbados a la zona urbana. Su integración en la zona metropolitana está relacionada con su condición de zonas industriales, condición que atrajo a buena parte de los migrantes que llegaron al valle de México por aquella época. En 1990 se definió que la ZMCM abarcaba las dieciséis delegaciones del Distrito Federal más treinta y ocho municipios del Estado de México. La más reciente definición, aprobada por el gobierno local, los gobiernos estatales de México e Hidalgo y el gobierno federal, definió la Zona Metropolitana de la Ciudad de México como el área urbana formada por las 16 delegaciones del Distrito Federal, 40 municipios conurbados del Estado de México y uno del Estado de Hidalgo.

Grupos étnicos

La mayor parte de los habitantes de la ciudad son mestizos (población con ascendencia mixta: europeo e indígena). A pesar de que en números relativos la población indígena no representa más del uno por ciento del total de la población capitalina, el Distrito Federal es el

ámbito de población amerindia más amplio de México y de América, con más de 360.000 indígenas de casi todas las etnias del país. El mayor de los grupos étnicos que habitan en el Distrito Federal es el de los nahuas. Otros grupos indígenas que habitan en el Distrito Federal no son nativos de la región. Las comunidades indígenas migrantes más amplias de la Ciudad de México son los mixtecos, otomíes, zapotecos y mazahuas, aunque se encuentran también los tlahuicas, los purépechas y grupos de origen maya. Las delegaciones con el mayor número de indígenas son: Milpa Alta, Xochimilco, Tláhuac, Iztapalapa y Cuauhtémoc.

Suele ocurrir que las generaciones de indígenas nacidos en la Ciudad de México se asimilen a la cultura cosmopolita dominante, aunque en las dos últimas décadas se observan movimientos reivindicativos de las culturas indígenas capitalinas. La mayor parte de los indígenas que viven en el Distrito Federal ha abandonado el uso de su lengua vernácula, que reserva sólo para ciertos ámbitos de la vida doméstica.

Producto de la inmigración de origen internacional, el Distrito Federal también alberga la mayor parte de los extranjeros que radican en México. Las comunidades más amplias son los españoles, la estadounidense, la argentina, la colombiana, la francesa, la alemana y la libanesa, que forman el resto de la población capitalina formando un muy pequeño porcentaje.

CAPÍTULO 3. DESCRIPCIÓN DEL CENTRO DE SALUD, INFRAESTRUCTURA, RECURSOS FÍSICOS Y HUMANOS

Hospital Psiquiátrico Infantil Dr. Juan N. Navarro (HPIJNN)

Se encuentra ubicado en San Buenaventura No. 86 Col. Belisario Domínguez Deleg. Tlalpan México D.F. En este hospital dependiente de Servicios de Atención Psiquiátrica de la Secretaria de Salud se otorga atención primaria (promoción de salud mental e identificación temprana), secundaria (diagnóstico oportuno y tratamiento) y terciaria (rehabilitación).

Está conformado por un área de consulta externa y un área de hospitalización.

El área de hospitalización contó en un inicio con cuatro pabellones:

- * Pabellón A: Que atendía a mujeres con padecimientos mentales crónicos.
- * Pabellón B: Que atendía a varones con padecimientos psiquiátricos crónicos.
- * Pabellón C: Que atendía a varones con trastornos mentales agudos.
- * Pabellón D: Que atendía a mujeres con trastornos mentales agudos

El pabellón A cambió a Hospital de día y las pacientes con trastornos crónicos fueron trasladadas al pabellón D, junto con las pacientes con padecimientos agudos.

Los pacientes crónicos del pabellón B fueron trasladados en su mayoría a un hospital granja y a un orfanato.

En 1990 aproximadamente, separan a las adolescentes con trastornos mentales agudos, quedando en el pabellón D, conocido ahora como la unidad de adolescentes mujeres.

Reúnen a las pacientes mujeres y varones con padecimientos crónicos en lo que ahora se conoce como la unidad de cuidados prolongados.

El pabellón C continúa atendiendo a varones con trastornos mentales agudos y a partir de la creación de PAIDEIA, en el año de 1994, se amplió su planta física para operar un programa de atención médica integral para adolescentes con trastornos provocados por el uso de

substancias adictivas, el cual opera hasta la fecha; quedando la unidad de adolescentes varones y PAIDEIA separados físicamente en dos edificios distintos.

Funcionando la unidad de adolescentes varones como tal a partir de 1992, para la atención de pacientes de sexo masculino menores de 18 años.

En cuanto al área de consulta externa se inició con una consulta general, sin embargo al pasar el tiempo se vio la necesidad de integrar clínicas para trastornos específicos en base a la población que demandaba atención con un alto grado de subespecialización.

Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN).

Ubicado en Periférico Sur No. 4809, col. Arenal Tepepan, Tlalpan. Es una institución líder a nivel nacional e internacional en investigación genómica enfocada en potencializar una medicina genómica que contribuya a una práctica médica más individualizada, más predictiva y más preventiva.

Forma parte de los Institutos Nacionales organizados por la Comisión Coordinadora de los Institutos Nacionales de Salud de la Secretaría de Salud. Desde el año 2005 cuenta con las siguientes unidades de alta tecnología:

- Secuenciación e Identificación de Polimorfismos, para los análisis de secuenciación automatizada del genoma humano, expresión génica, amplificación de ácidos nucleicos y plataformas de genotipificación
- Genotipificación y Análisis de Expresión, para el estudio masivo de la expresión génica y genotipificación.
- Supercómputo y Tecnología de Información, para el análisis y almacenamiento de datos genómicos.

En el INMEGEN se realizan estudios e investigaciones clínicas, epidemiológicas, experimentales, de desarrollo, tecnológico y básicas, en medicina genómica, para la comprensión, prevención, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades, rehabilitación de

los afectados, así como para promover medidas de salud en la población mexicana en general.

Grupo Médico Carracci (GMC).

Ubicado en Carracci 107 col. Extremadura Insurgentes. Es tanto un centro de investigación como una clínica de atención a pacientes con padecimientos de salud mental.

Desde su fundación, la unidad de investigación del Grupo Médico Carracci ha estado trabajando en un amplio espectro de actividades que incluyen la investigación en genética psiquiátrica, las neurociencias y la psicofarmacología. Adicionalmente, realiza colaboraciones con varias instituciones nacionales e internacionales en la realización y logística de proyectos de investigación clínica.

El centro cuenta con un área física exclusivamente dedicada a la investigación clínica en pacientes ambulatorios con los recursos básicos que se requieren en los protocolos de investigación en neurociencias y salud mental que patrocina la industria farmacéutica. También se cuenta con eficaces estrategias de reclutamiento para los pacientes requeridos por los estudios y personal debidamente capacitado para cumplir con todos los requisitos estipulados en los protocolos de investigación.

Se han llevado a cabo más de 40 protocolos de investigación fase I, II, III y IV patrocinados tanto por la industria farmacéutica como por entidades académicas. Se cuenta además con investigadores y coordinadores con experiencia en protocolos de depresión, esquizofrenia, trastornos de ansiedad, trastorno bipolar y otros desórdenes de salud mental.

CAPÍTULO 4. ACTIVIDADES REALIZADAS EN EL SERVICIO SOCIAL

Actividades realizadas en el HPIJNN durante el año de servicio social:

- Impartición de sesiones académicas de bases genéticas de las enfermedades psiquiátricas a los alumnos pregrado en Medicina de la UAM Xochimilco.
- Elaboración de bases de datos.
- Reclutamiento de pacientes.
- Elaboración de tablas de revisión de la literatura.
- Asistencia a sesiones clínicas del hospital.

Actividades realizadas en el INMEGEN durante el año de servicio social.

- Adiestramiento en técnicas de biología molecular (Extracción y cuantificación de DNA, electroforesis, reacción en cadena de polimerasa, genotipificación por discriminación alélica).
- Asistencia a seminarios semanales de investigación.
- Elaboración de bases de datos y análisis de resultados.

Actividades realizadas en GMC durante el año de servicio social.

- Revisión de expedientes.
- Elaboración de bases de datos.
- Toma de muestras sanguíneas, de orina y somatometría (peso, talla, tensión arterial, circunferencia abdominal, índice cintura-cadera).
- Aplicación de escalas Fagerström de adicción a la nicotina y prueba de CO espirado.
- Colaboración en realización de historias clínicas, entrevista psiquiátrica, pruebas neuropsicológicas y potenciales evocados (electrofisiología).

CRONOGRAMA

Actividades	2013						2014					
	Ago.	Sep.	Oct.	Nov.	Dic.	Ene.	Feb.	Mar.	Abr.	May.	Jun.	Jul.
Reclutamiento de pacientes, extracción de ADN	■	■	■			■	■					
Aplicación de pruebas psicométricas			■	■	■							
Aplicación de las evaluaciones clínicas de personalidad y perfil adictivo, elaboración de bases de datos con los resultados				■	■	■						
Medición de parámetros metabólicos de laboratorio y toma de muestras, elaboración de base de datos con los resultados obtenidos					■	■	■					
Colaboración en análisis de microarreglos Human Methylation 27 BeadChip,							■	■	■			
Interpretación de resultados y redacción de artículos									■	■	■	■
Presentación en jornadas de residentes o congreso			■					■				
Asistencia en la redacción preliminar de manuscrito									■	■	■	■
Manuscrito enviado												■
Evaluación de competencias adquiridas												■

CAPÍTULO 5. CONCLUSIONES DEL PASANTE SOBRE SU SERVICIO SOCIAL

5.1 EN RELACIÓN A SU FORMACIÓN COMO PERSONA.

Durante el año de Servicio Social en Investigación tuve la oportunidad de convivir con investigadores de talla internacional quienes enriquecieron mis conocimientos previos y gracias a ello tener una visión más integral de las ciencias de la salud al trabajar con un equipo multidisciplinario (enfermeras, médicos, biólogos, psicólogos, químicos farmacobiólogos) con quienes pude intercambiar conocimientos y experiencias de una manera cordial en beneficio de los pacientes.

Fue un año de retos: El reclutamiento de participantes es una de las partes más difíciles, para lograr que una persona colabore en la investigación es necesario tener total conocimiento del proyecto además de un gran poder de convencimiento y perseverancia para lograr que complete todas las evaluaciones.

El Servicio Social ayudó a fortalecer mis relaciones personales y mis habilidades para hablar en público debido a que constantemente era necesario presentar los avances y resultados preliminares de mi investigación.

5.2 EN RELACIÓN A SU FORMACIÓN PROFESIONAL.

El Servicio Social en Medicina en la modalidad de Investigación ofrece algunas ventajas respecto a otras modalidades de Servicio Social debido a que nos permite fortalecer la formación científica aprendida durante la formación de pregrado. Lo que se traduce en un beneficio directo ya sea a corto, mediano o a largo plazo en la salud de los pacientes.

El Servicio Social en Investigación me permitió adquirir nuevos conocimientos sobre las enfermedades en cuanto a diagnóstico, tratamiento, evolución y pronóstico con base en la mejor evidencia científica disponible.

Además gracias al proyecto de investigación se fomentó en mi persona un mayor interés en realizar estudios de maestría y doctorado para formar parte de la comunidad científica y contribuir en la investigación de las enfermedades complejas.

5.3 EN RELACIÓN A SU APORTACIÓN A LA COMUNIDAD.

La investigación realizada durante el año de Servicio Social reviste singular importancia debido a que es la primera investigación de tabaquismo en gemelos en población mexicana, lo cual de alguna manera sentará las bases para futuras investigaciones.

Es necesario incluir a mayor número de participantes para poder estudiar con mayor claridad las variantes alélicas de riesgo para el tabaquismo.

5.4 EN RELACIÓN CON SU INSTITUCIÓN EDUCATIVA

La Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco a través de sus sistema modular te permite entender de manera global la realidad del entorno que te rodea desde el primer trimestre de ingreso. Esta poderosa herramienta te permite interactuar y compartir experiencias durante el servicio social no sólo con otros profesionales de la salud sino también con profesionales de otras áreas de conocimiento e incluso con personas no profesionales.

Gracias a esto, entre otras cosas, te permite entender la situación actual de la investigación en el país, la cual se encuentra rezagada en relación a otros países. Esto se debe a múltiples factores que van desde las políticas públicas hasta los niveles de alfabetización de la población.

Por lo tanto, es necesario hacer mayores esfuerzos en el ámbito de la educación y la investigación y hacer un cambio radical en la forma de adquirir el conocimiento desde la educación básica, pasar de la educación por erudición, vertical y unidireccional a una educación donde el alumno sea quién forje su propio conocimiento.