

# REVISTA DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS DE LA SALUD

## Órgano Oficial de Difusión Científica del Área de Ciencias de la Salud de la Universidad Veracruzana en la Región Veracruz

### COMITÉ EDITORIAL:

Dr. Federico Bernhardo Roesch Dietlen  
Profesor de la Facultad de Medicina e Investigador de  
Tiempo Completo  
Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas  
Universidad Veracruzana, Veracruz Ver.

Mtra. Carmen Sofía del Socorro Silva Cañetas  
Profesora de la Facultad de Medicina e Investigadora de  
Tiempo Completo,  
Coordinadora de la Maestría en Investigación Científica y  
Directora  
Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas  
Universidad Veracruzana, Veracruz Ver.

Dra. María Graciela Carrillo Toledo  
Profesora de la Facultad de Medicina e Investigadora de  
Tiempo Completo  
Coordinadora del Diplomado de Introducción a la  
Investigación  
Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas  
Universidad Veracruzana, Veracruz Ver.

Dr. José María Remes Troche  
Profesor de la Facultad de Medicina e Investigador de Tiempo  
Completo  
Jefe del Laboratorio de Fisiología digestiva y Motilidad  
gastrointestinal.  
Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas  
Universidad Veracruzana, Veracruz Ver.

### COMITÉ DE ARBITRAJE:

#### MIEMBROS NACIONALES

Dr. en C. Alexander Aguilera Alfonso	(Veracruz, Ver.)
Dra. Jaziel Anaya Cassou	(Veracruz, Ver.)
Dr. Raúl Bernal Reyes	(Pachuca, Hgo.)
Dr. Francisco Bosques Padilla.	(Monterrey, N.L.)
Dr. Carlos Chan Núñez	(México, D.F.)
Mtra. Aurora Díaz Vega	(Veracruz, Ver.)
Mtra. Mario González Santes	(Veracruz, Ver.)
Dr. Miguel Herrera Hernández	(México, D.F.)
Dr. en C. Roberto Lagunes Torres	(Veracruz, Ver.)
Dr. Juan Carlos López Alvarenga	(México, D.F.)
Mtra. Guadalupe Melo Santiesteban	(Veracruz, Ver.)
Dr. Miguel Ángel Mercado Díaz	(México, D.F.)
Dr. Ricardo Joaquín Mondragón Flores	(México, D.F.)
Mtra. Margarita Isabel Morales Guzmán	(Veracruz, Ver.)
Mtra. Alicia Riego Azuara	(Veracruz, Ver.)
Dr. Guillermo Robles Díaz	(México, D.F.)
Dra. en C. Laura Roesch Ramos	(Veracruz, Ver.)
Mtra. Sonia Rojas Carrera	(Veracruz, Ver.)
Dra. Amparo Saucedo Amezcua	(Veracruz, Ver.)
Dr. Luis Uscanga Domínguez	(México D.F.)
Dr. en C. Héctor Vivanco Cid	(Veracruz, Ver.)
Dr. en C. Stefan M. Waliszewski	(Veracruz, Ver.)
Dr. Manuel Ybarra Muñiz	(Veracruz, Ver.)

#### MIEMBROS INTERNACIONALES:

Dr. Joaquín S. Aldrete	(Rochester Ma, USA)
Dr. Juan Manuel Herrerías Gutiérrez	(Sevilla, España)
Dr. David Peura	(Charlottesville VA, USA)
Dr. Guillermo Pérez Pérez	(Nashville TN, USA)
Dr. Manuel Valenzuela Barranco	(Granada, España)

#### ASISTENTES EDITORIALES

Dra. Ana Delfina Cano Contreras  
Dra. Yolopsi de Jesús Sánchez Maza

REVISTA DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS DE LA SALUD, Volumen 10 No 2, Julio-Diciembre 2015, editada por la Universidad Veracruzana, a través del Instituto de Investigaciones Médico Biológicas. Lomas del Estadio s/n, Col. Centro, C.P.91000, Xalapa, Ver., Tel. 01.228.421712 y Fax 01.228.1411014. www.uv.mx y froesch@uv.mx, Editor responsable: Dr. Federico Bernhardo Roesch Dietlen. Reservas de Derechos al Uso Exclusivo No. 04-2010-101309592200-102. ISSN: 2007-1779. Impresa por ECOMEDIOS y/o razón social María ESTHER MOLINA MENDEZ, VENUSTIANO CARRANZA NUMERO 264, Col. FELIPE CARRILLO PUERTO, Xalapa, Ver., C.P. 91018, Tel. 01.228.1922641, éste número se terminó de imprimir el 31 de DICIEMBRE de 2015 con un tiraje de 300 ejemplares.

Las opiniones expresadas por los autores no necesariamente reflejan la postura del editor de la publicación.

Queda estrictamente prohibida la reproducción total o parcial de los contenidos e imágenes de la publicación sin previa autorización de la Universidad Veracruzana.

## EDITORIAL

### **4. Veracruzanos Ilustres: Dr. Carlos Rodríguez Mendoza**

Ferruccio Asta Rodríguez

## CARTAS AL EDITOR

### **6. La gestión humanística en la práctica de la medicina**

Aurora Díaz-Vega, María Eugenia Hamsho-Díaz.

## ARTÍCULOS DE REVISIÓN

### **9. Implicaciones neurobiológicas de la dependencia alcohólica**

Edmundo Denis-Rodríguez, Noé López-Amador, Patricia Denis-Rodríguez, Guadalupe Melo-Santiesteban.

## ARTÍCULOS ORIGINALES

### **17. Comparación de efecto del desflurano y sevoflurano sobre la agregación plaquetaria en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica.**

Víctor Ramón Morgado Oropeza, Víctor León Ramírez, Janaí Santiago López, Jaime García Chávez.

### **24. Asociación del uso de medicina alternativa con depresión y/o ansiedad en pacientes con enfermedad renal crónica.**

Miguel A. Márquez-Domínguez, Omar I. Salas-Nolasco, René Ocampo-Ortega.

### **33. Características asociadas a esquizofrenia en pacientes ya diagnosticados.**

Dulce Ivonne Olvera-López, Fernando González-Ortiz.

### **39. Cultura preventiva para detección de cáncer de mama en mujeres de zona urbana vs marginada.**

María Graciela Carrillo Toledo, Cecilia Margarita González Gálvez, Carmen Sofía del Socorro Silva

Cañetas, Josué Pérez Acosta.

### **46. Factores del ambiente clínico de aprendizaje en relación al desempeño académico de residentes de cirugía.**

Julio Cesar Viñas-Dozal, Silvia Maria Quirino, Manuel Saiz Calderón-Gómez, Mario González-Santés, Pedro Gutiérrez-Aguilar.

### **52. Capacidad de los estudiantes para abordar un dilema ético en medicina.**

Armín Rivera-Moreno, Pedro Gutiérrez-Aguilar, Manuel Saiz Calderón-Gómez, Julio Cesar Viñas-Dozal.

## CARTAS CIENTÍFICAS

### **56. Seudomixoma peritonei. Reporte de un caso.**

Ángel T. Jaimes-Torres, Pedro G. Coronel-Brizio, Oscar Melín-Herrera, Lilia Puente-Palacios, Enrique Sánchez-Valdivieso.

### **60. Nefrectomía simple como tratamiento de displasia renal multiquística.**

Ignacio Eduardo Vega Tepos, Jesús Miguel Suarez Uriarte, Héctor Hugo Briseño Prado, Fernando Del Castillo Salceda.

### **63. RESUMENES DE LOS TRABAJOS DEL FORO DE ESTIGACIÓN CIENTÍFICA DE ESTUDIANTES DE MEDICINA 2015.**

### **87. RESUMENES DE LOS TRABAJOS DEL FORO DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA DE ESTUDIANTES DE NUTRICIÓN 2015**

## INFORMACIÓN GENERAL

### **97. Normas para los autores.**

# INDEX

## EDITORIAL

**4. Distinguish Physicians of Veracruz**  
**Dr. Carlos Rodríguez Mendoza**  
Ferruccio Asta Rodríguez

## LETTERS TO THE EDITOR

**6. Humanistic management in practice of medicine**  
Aurora Díaz-Vega, María Eugenia Hamsho-Díaz.

## REVIEW ARTICLES

**9. Neurobiological implications of alcohol dependence**  
Edmundo Denis-Rodríguez, Noé López-Amador, Patricia Denis-Rodríguez, Guadalupe Melo-Santiesteban.

## ORIGINAL ARTICLES

**17. Comparison of the effect of desflurane and sevoflurane on platelet aggregation in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy.**  
Víctor Ramón Morgado Oropeza, Víctor León Ramírez, Janaí Santiago López, Jaime García Chávez.

**24. Association of use of alternative medicine with depression and / or anxiety in patients with chronic kidney disease.**  
Miguel A. Márquez-Domínguez, Omar I. Salas-Nolasco, René Ocampo-Ortega.

**33. Characteristics associated with schizophrenia in patients already diagnosed**  
Dulce Ivonne Olvera-López, Fernando González-Ortiz.

**39. Preventive culture for the breast cancer screening in urban women vs marginalized women.**  
**María Graciela Carrillo Toledo, Cecilia Margarita González Gálvez, Carmen Sofía del Socorro Silva Cañetas, Josué Pérez Acosta.**

**46. Clinical factors learning environment in relation to academic performance surgical residents**

Julio Cesar Viñas-Dozal, Silvia María Quirino Manuel Saiz Calderón-Gómez, Mario González-Santés, Pedro Gutiérrez-Aguilar.

**52. Students' ability to deal with an ethical dilemma in medicine**

Armín Rivera-Moreno, Pedro Gutiérrez-Aguilar, Manuel Saiz Calderón-Gómez, Julio Cesar Viñas-Dozal.

## SCIENTIFIC LETTERS

**56. Pseudomixoma peritonei. Case report**  
Angel T. Jaimes-Torres, Pedro G. Coronel-Brizio, Oscar Melin-Herrera, Lilia Puente-Palacios, Enrique Sánchez-Valdivieso.

**60. Simple nephrectomy as a treatment for multicystic renal dysplasia.**  
Ignacio Eduardo Vega Tepos, Jesús Miguel Suarez Uriarte, Héctor Hugo Briseño Prado, Fernando Del Castillo Salceda.

**63. ABSTRACTS OF PAPERS OF SCIENTIFIC RESEARCH FORUM OF MEDICAL STUDENTS 2015.**

**87. ABSTRACTS OF PAPERS OF SCIENTIFIC RESEARCH FORUM OF NUTRITION STUDENTS 2015.**

## GENERAL INFORMATION

**97. Guidelines for authors.**

# Veracruzanos Ilustres: Dr. Carlos Rodríguez Mendoza (1891-1965)

## Veracruzanos Ilustres: Dr. Carlos Rodríguez Mendoza Ferruccio Asta Rodríguez

El día 6 de Marzo del año de 1891 en Zacatecas, México, nació el tercer y último hijo de la pareja cubana conformada por Margarita Mendoza Guerra y Manuel Rodríguez Álvarez; Carlos Rodríguez Mendoza. El motivo de su nacimiento en suelo mexicano fue una grata coincidencia, pues, autoexiliados de Cuba por razones de seguridad personal y buscando apoyos internacionales para continuar con su gesta libertaria, el matrimonio Rodríguez Mendoza viajaba por México y Estados Unidos junto con sus dos hijos mayores Manuel y Antonio.

Poco se sabe de la vida estudiantil básica del Dr. Carlos Rodríguez, su familia vivió en Cuba hasta la muerte de su madre, Doña Margarita, razón por la cual su tía materna, Piedad Mendoza y su marido Jorge Rojas quienes en aquel entonces vivían en Veracruz, adoptaron a los 3 hijos. Al terminar la preparatoria el joven Carlos parte hacia la capital de México para estudiar medicina en la Universidad Autónoma de México; viviendo en la época de la Revolución Mexicana sus primeras prácticas profesionales consistieron en atender a los heridos que llegaban al hospital improvisado en la Escuela de Mascarones.

Cuando Veracruz es tomado en 1914, Rodríguez Mendoza junto con los doctores Marcelino Fuentes y Joaquín Perea, viajan desde la capital de México disfrazados de campesinos, con sombreros de palma y huaraches, cargando atados de leña entre las que venían escondidas medicinas que les había surtido la Cruz Blanca para socorrer a la población.

El Dr. Carlos Rodríguez Mendoza trabajó durante muchos años como Médico Sanitario del Puerto, y luego como médico de la compañía petrolera El Águila. Fue Director del Hospital Aquiles Serdán; radiólogo en la Beneficencia Española y jefe de los laboratorios del Hospital General.

Durante el período de 1914 - 1915 prestó sus servicios profesionales en el lazareto establecido en la Isla de Sacrificios durante la epidemia de peste, y durante 1920 ayudó a aislar a los enfermos durante la epidemia de vómito negro.

Es el fundador del laboratorio de química de la Facultad de Medicina de la Universidad Veracruzana, el cual en



su honor lleva su nombre; colaboró en la fundación del Hospital General de Veracruz; fundador y Director de la Benemérita Cruz Roja de Veracruz. Además, en 1933 fundó la Escuela Secundaria Libre.

En el ámbito de la docencia y la academia, escribió varios libros pedagógicos sobre física y química médica, impartió diversas cátedras en la Heroica Escuela Naval de Veracruz, en la Escuela Náutica Mercante y durante más de treinta años en el Ilustre Instituto Veracruzano.

Llegó a tener en su domicilio un laboratorio de química, donde se dedicó a la investigación ligada a las ciencias médicas, incursionó en procesos de química industrial, e incluso llegó a producir jabones medicinales y de baño.

En el año de 1920 contrae nupcias con Ida Prampolini Negri, quien nació en Campeche. La pareja Rodríguez Prampolini tuvo cinco hijos, la mayor Margarita, odontóloga; Carlos, ingeniero civil; Ida, doctora en historia del arte; Manuel, médico y por último Consuelo, pianista y maestra en pedagogía musical.

## Veracruzanos Ilustres: Dr. Carlos Rodríguez Mendoza (1891-1965)

Si no surgían emergencias con algún paciente los domingos la familia Rodríguez Prampolini acostumbraba salir de excursión a lugares o pueblos cercanos, en ocasiones tomaban el ferrocarril a la Antigua, donde siguiendo su vocación de maestro de tiempo completo disertaba sobre conchas caracoles y moluscos, en las noches estrelladas impartía una muy amena cátedra de astronomía a parientes y amigos, así

mismo se le conoce por su fanatismo hacia el béisbol, era asiduo asistente y partidario de las Águilas de Veracruz.

Falleció en el hospital Aquiles Serdán en 1965, a los 64 años de edad, rodeado de su familia, amigos y seres queridos.

# La gestión humanista en la práctica de la medicina.

## HUMANISTIC MANAGEMENT IN PRACTICE OF MEDICINE

Aurora Díaz Vega\*, Ma. Eugenia Hamsho Díaz\*

\*Facultad de Medicina, Universidad Veracruzana, Veracruz, Ver.

### Resumen Correspondencia:

Dra. Aurora Díaz Vega  
Facultad de Medicina  
Universidad Veracruzana  
Calle Iturbide s/n entre Carmen Serdán y Av. 20 de Noviembre.  
Colonia Flores Magón. Veracruz, Ver.  
Teléfono: (229) 932 22 92  
Correo: aurdiaz@uv.mx

**Recibido para su publicación:**30-10-2015

**Aceptado para su publicación:** 02-11-2015

“La medicina es la más humana de las artes, la más artística de las ciencias, la más científica de las humanidades”. Edmund Pellegrino

Medicina se puede definir como “arte y ciencia del diagnóstico, tratamiento y prevención de las enfermedades y del mantenimiento de la salud”<sup>(1)</sup>

Esta definición está enfocada en la praxis de la profesión, centrada en el quehacer profesional y no en los sujetos que intervienen en ella. Define a la Medicina en función a las acciones que realiza el profesional de la salud y no considera a la Medicina como una práctica social y humana.

Pero la Medicina va más allá, o debería hacerlo. No se trata de la gestión de una profesión que trate con objetos inertes, sino que, ambos, médico y paciente son sujetos que piensan, sienten y además, padecen.

Para Ruy Pérez Tamayo, “la medicina solo tiene las siguientes tres funciones: preservar la salud; curar, o aliviar, cuando no se puede curar, y siempre apoyar y acompañar al paciente; y evitar las muertes prematuras e innecesarias. Cuando alguien pregunta: ¿para qué sirve la medicina?, podríamos contestarle con la siguiente frase: «Para que hombres y mujeres vivan jóvenes y sanos toda su vida, y finalmente mueran sin sufrimientos y con dignidad, lo más tarde que sea

posible».” Y termina diciendo, “Hasta donde yo sé, para eso sirve la medicina, y no sirve para nada más.”<sup>(2)</sup>

Si la medicina trata de seres humanos entonces está debería tener en todos los casos un enfoque humanista. Sin embargo, en ocasiones existen factores que desvían a los médicos y diferentes profesionales de la salud de esta vertiente. Entre estos factores se encuentran, como se menciona en la tesis de grado “Humanismo en la Medicina” de Perla Judith Marín Pérez, la tecnificación de la práctica médica, los avances tecnológicos, las grandes instituciones proveedoras de servicios, y el manejo burocrático y administrativo que se les da a los pacientes, han apartado a los médicos de la corriente humanista de la medicina, tecnificándola, no enseñando al médico a enfrentar el dolor y el sufrimiento sino eludiéndolo.

Resulta necesario entender qué es el Humanismo para poder establecer porque resulta necesario éste en la gestión de la Medicina.

El Diccionario de la Real Academia define el término «humanismo» como: 1. Cultivo o conocimiento de las letras humanas. 2. Movimiento renacentista que propugna el retorno a la cultura grecolatina como medio de restaurar los valores humanos. 3. Doctrina o actitud vital basada en una concepción integradora de

# La gestión humanista en la práctica de la medicina.

los valores humanos.

Las definiciones anteriores no logran abarcar lo que se pretende decir con la idea de humanismo en la medicina. “No se trata de que los médicos, para cumplir de manera adecuada con sus funciones profesionales, deban ser expertos en literatura clásica y contemporánea, o cultivar el griego y el latín, o recitar a Petrarca y citar de memoria algunos cantos de la Divina Comedia, sino más bien que practiquen el bien, que sean benignos y caritativos...”<sup>(2)</sup>

Y continúa su discurso citando al Maestro Ignacio Chávez, en ocasión del III Congreso Mundial de Cardiología, celebrado en Bruselas en septiembre de 1958, donde pronunció un discurso titulado: «Grandeza y miseria de la especialización médica. Aspiración a un nuevo humanismo» al referirse a los progresos de la medicina científica y de la especialización, diciendo: «...no hay peor forma de mutilación espiritual de un médico que la falta de cultura humanística. Quien carezca de ella podrá ser un gran técnico en su oficio, podrá ser un sabio en su ciencia, pero en lo demás no pasará de un bárbaro, ayuno de lo que da la comprensión humana y de lo que fija los valores del mundo moral».<sup>(2)</sup>

El humanismo surge como un movimiento filosófico en el siglo XIV que retoma las bases de la antigua escuela grecolatina; su base principal es la cultura, considera al hombre como eje esencial a partir del cual gira la vida, la ciencia, la literatura, las artes, la filosofía y la política; acentúa los valores que emanan de la naturaleza como la igualdad, la individualidad, la dignidad y la libertad; aprecia la belleza, el respeto, importancia y admiración por la vida y el pensamiento razonable.

El humanismo se ha aplicado en el campo de la salud adaptándose con bases en el pensamiento filosófico, en algunos casos desde una perspectiva neokantiana donde tanto la experiencia como el pensamiento son fuentes de conocimiento<sup>(3)</sup>

Para Pedro Laín Entralgo, representante más reconocido en los países iberoamericanos del neokantismo aplicado en la medicina, ésta estaría determinada por la presión coincidente e inarmónica de tres exigencias ineludibles: la tecnificación, la socialización y la hominización de la medicina<sup>(4)</sup>

Recientemente, el humanismo ha surgido como base de la gestión de diferentes disciplinas, corroborando la importancia de que la medicina no se aparte de este pensamiento.

La gestión humanista, es una escuela de pensamiento que “se basa en la idea de que el bienestar del ser humano y de los individuos son el criterio último y el fin

general de toda actividad material, social y/o cultural (Bédard & Chanlat, 2000). Tiene como interés poner al ser humano en el corazón de las preocupaciones de la gestión pública, el Mercado y la ciencias, trayendo como consecuencia que las preocupaciones humanistas se integren en las prácticas cotidianas de la gestión y dejar de ser vistas como piezas añadidas o como aspectos vinculados con la bondad<sup>(5)</sup>

“La gestión humanista parte del entendido de que el ser humano es la razón de ser de cualquier actividad humana, incluida la constitución y operación de organizaciones de cualquier índole y proveniente de cualquier sector. Por lo tanto, este modelo de gestión no excluye a las organizaciones privadas de las sociales o públicas, ni aquellas que tienen como eje de su operación la generación de riqueza económica de aquellas que tienen una finalidad social o ambiental. Desde la lógica de la gestión humanista, todas las organizaciones deberán buscar, por principio, la mejora del ser humano, sin importar cuál sea su ámbito de acción o de incidencia”.<sup>(5)</sup>

En el ámbito de la medicina no tendría por qué ser diferente esta percepción o enfoque. La relación médico-paciente constituye el aspecto más sensible y humano de la medicina y uno de los binomios de relaciones humanas más complejas. En ella intervienen las características de la personalidad del paciente, del médico y el contenido verbal y no verbal (transferencia, cotransferencia y empatía)<sup>(6)</sup>

“Déjenme contarles una historia: el 27 de julio de 1987, el jefe de la institución gubernamental de salud donde trabajaba, tuvo a bien encargarme, junto con otras dos personas, de un módulo para la atención de pacientes con SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida)..... a las pocas muestras tomadas aparecía el primer paciente positivo. –No sabía qué hacer, no tenía conocimiento suficiente acerca de la enfermedad para la cual no había cura hasta ese momento... - ¿Cómo decirle que probablemente (en aquel entonces así se decía) se fuera a morir pronto?... ¡Qué difícil fue para mí enfrentarme a aquello!”<sup>(7)</sup>

Este texto muestra un ejemplo de la cotidianidad a la que se enfrentan muchos médicos en el ejercicio de su profesión. Situación donde los sentimientos y la ética se presentan como elemento sustancial, acompañando al informe del diagnóstico médico.

Esta sensibilidad se pierde, en muchos casos, porque además de aprender a lidiar con el dolor, deben solventar problemas legales y burocráticos, invirtiendo gran parte del tiempo en acatar los lineamientos y normas de las políticas de salud, las condiciones

# La gestión humanista en la práctica de la medicina.

económicas de los servicios públicos de salud, entre otros muchos factores.

Por lo tanto, adquiere importancia rescatar la habilidad para identificarse, ser empático y asertivo, la cual no es cuestión solo de psicología empírica, sino que es posible aprenderla mediante la orientación humanista; en psicología, por su parte, esto se nombra “el descubrimiento del yo en el tú”. Lipps introdujo el concepto Eifühlung (sentir dentro, como si se estuviera dentro del otro) que posteriormente se tradujo como empatía, entendida comúnmente como el proceso mediante el cual una persona es capaz de colocarse imaginariamente en el rol y la situación del otro con el fin de comprender sus sentimientos, su punto de vista, sus actitudes y tendencias a actuar en esa situación, conociendo y comprendiendo los límites que impone el conocimiento del otro<sup>(8)</sup>

El humanismo, entonces, no estaría limitada solo a la conciencia, inteligencia e intención del médico, sino que como hombre van más allá de la acción intencionada y racional. La capacidad de contemplarse a sí mismo desde afuera y de auto proyectarse es una característica distintiva y fuente de las cualidades más elevadas del hombre<sup>(9)</sup>, por lo que verse a sí mismo y alcanzar la empatía es equivalente a la concepción del humanismo en el campo de la medicina.

Para reforzar la idea anterior se puede decir que “un elemento que caracteriza al ser humano es su autoconciencia. La toma de conciencia de la propia existencia tiene una función importante en la estimulación y la unificación de la actividades realizadas de las personas, se encuentra enraizada en la historia de la raza humana y es indispensable para cualquier plan de vida que el ser humano desee realizar. El sentido continuo de autoconciencia y la capacidad de generar complejas autorrepresentaciones o representaciones mentales de la propia identidad, son procesos de autoevaluación y autocrítica que permiten al ser humano reflexionar acerca de su naturaleza y su sentido de trascendencia.”<sup>(6)</sup>

## Reflexiones finales

Si “la medicina es la más humana de las artes, la más artística de las ciencias y la más científica de las humanidades” no puede permitirse el olvidarlo.

Son los médicos y los diferentes profesionales de la salud los responsables de lograr darle nuevamente a la praxis médica, un enfoque que permita la dignificación constante y permanente de la profesión.

Incorporar el humanismo en la medicina, o bien, rescatar la gestión humanista en el ejercicio de la

profesión es la propuesta presentada en este trabajo.

“El desarrollo del ser humano es el medio y el fin del humanismo, teniendo como elemento central el respeto y procuración de la dignidad humana.”<sup>(5)</sup>

## REFERENCIAS

1. Costa, S. (2011). La Comunicación en el hospital: la gestión de la comunicación. Madrid: Comunicación Social.
2. Tamayo, R. P. (2013). Humanismo y medicina. Gaceta Médica de México, 149:349-53.
3. H.A. (2003). Ciencia y humanismo en medicina. México: Siglo XXI.
4. Stepke, F. (1997). Más allá del cuerpo: la construcción narrativa de la salud . México: Andres Bello.
5. O. Arandia, L. Portales. (2015). Fundamentos de la gestión humanista: una perspectiva filosófica. AD-minister, 26 :123 - 147.
6. Palacio, T. (2009). Humanismo científico, calidad en salud y complejidad. México: uk.
7. Díaz, A. Memorias médicas de vida y muerte. Veracruz. 1998. U.V.
8. Ariza, C. (2009). Calidad del cuidado de enfermería al paciente hospitalizado. . España: Pontificia Universidad Javeriana.
9. Varo, J. (2000). Gestión estratégica de la calidad en los servicios sanitarios: un modelo de gestión hospitalaria. España: Ediciones Díaz de Santos.

# Implicaciones neurobiológicas de la dependencia alcohólica

## Neurobiological implications of alcohol dependence

Edmundo Denis-Rodríguez\*, Noé López Amador\*, Patricia Denis Rodríguez\*, Guadalupe Melo Santiesteban\*

\*Instituto de Medicina Forense, Universidad Veracruzana

### Correspondencia:

Dr. Edmundo Denis Rodríguez  
Instituto de Medicina Forense, Universidad Veracruzana  
Juan Pablo II esquina Palmeras  
Fracc. Costa Verde  
C.P. 94294  
Boca del Río, Veracruz  
Tel. 01 229 2083091  
e-mail: edderod@doctor.com

Recibido para su publicación: 27-04-2015

Aceptado para su publicación: 12-05-2015

### RESUMEN

El alcoholismo es una entidad crónica que representa un importante problema de salud pública. Se ha vinculado con diversos factores genéticos, neuroquímicos y psicosociales. La exposición crónica al alcohol induce cambios en los circuitos neurales que controlan los procesos de motivación, incluyendo los mecanismos de recompensa y el control de la ansiedad. Estos cambios afectan a los sistemas que utilizan moléculas de señalización, como la dopamina, los opioides endógenos, el ácido gamma-aminobutírico (GABA), el glutamato, la serotonina y algunos otros sistemas implicados en el control del estrés, como el factor liberador de corticotropina y el neuropéptido Y. La serotonina se ha relacionado con una multitud de condiciones entre las que se incluye la alimentación, la regulación del peso corporal, el establecimiento de jerarquías sociales, la agresión y la ideación suicida, así como el trastorno obsesivo compulsivo, la ansiedad, los trastornos afectivos y, por supuesto, el alcoholismo. La participación de la serotonina constituye la base de nuevos tratamientos farmacológicos de la dependencia alcohólica, entre los cuales el ondansetron ha dado los resultados más

promisorios.

Palabras clave: Serotonina, dependencia alcohólica, etanol

### ABSTRACT

Alcoholism is a chronic condition; it represents a major public health problem. It has been associated to genetic, neurochemical and psychosocial factors. Chronic exposition to ethanol induces changes in neural circuits controlling motivation, reward and anxiety. These changes affect signaling molecules such as dopamine, endogenous opioids, GABA, glutamic acid, serotonin, corticotropin releasing factor and Y neuropeptide. Serotonin is associated to multiple functional or pathological conditions such as feeding, body weight regulation, social hierarchies, aggression, suicidal ideation, obsessive-compulsive disorder, anxiety, mood disorders and alcoholism. Serotonin function is the basis of new pharmacologic approaches; ondansetron has the most promising results so far.

**Keywords:** Serotonin, alcoholic dependence, ethanol

# Implicaciones neurobiológicas de la dependencia alcohólica

## INTRODUCCIÓN

El alcoholismo es una entidad crónica que representa un importante problema de salud pública. Aunque su forma de manifestación es variada, en general inicia con el consumo habitual de bebidas alcohólicas y evoluciona al uso y abuso problemático de la mismas, uso severo con problemas físicos y, finalmente, adicción<sup>(1)</sup>. La adicción al alcohol se define como la dependencia física, psicológica o fisiológica al mismo, cuya supresión causa síntomas de privación al individuo, hasta el punto que detenerla resulta muy difícil y causa alteraciones psicológicas graves<sup>(2)</sup>.

La dependencia alcohólica se ha vinculado con diversos factores genéticos, neuroquímicos y psicosociales. En relación al aspecto genético, se ha observado que el 40 al 60% de la variabilidad hereditaria del alcohol puede ser explicada por factores genéticos (3). En estudios genéticos realizados en gemelos se encontró una concordancia del 54% en gemelos monocigóticos y 28% en dicigóticos. Se han implicado diversos genes, algunos de ellos relacionados con el metabolismo hepático del alcohol (como la alcohol deshidrogenasa y la aldehído deshidrogenasa) o con la participación de neurotransmisores (gen del receptor D2 de dopamina, DRD2, gen del GABA-A y del NMDA, etc)<sup>(1)</sup>.

La base de la adicción podría estar en una alteración genética que sería similar a una alteración en el sentido de deficiencia del sistema de gratificación. Así, en un esfuerzo por compensar las deficiencias en el sistema dopaminérgico, las personas adictas a distintas sustancias pueden tratar de estimular los circuitos mesocorticolímbicos del cerebro, especialmente el núcleo accumbens, hipocampo, hipotálamo y núcleos septales<sup>(4)</sup>.

El sistema neuroinmune (es decir, el sistema inmune y los componentes del sistema nervioso que regulan las respuestas inmunes) y en particular el sistema inmune innato, desempeñan un papel importante en el desarrollo de las adicciones, incluyendo el alcoholismo, particularmente en el contexto de situaciones que generen estrés. Ciertas células del sistema neuroinmune son activadas por el estrés y por factores externos como el alcohol, lo cual induce genes que participan en la inmunidad innata; a nivel local, especialmente en la corteza frontal, inhibe la capacidad de toma de decisiones, la cual es una característica de la adicción al alcohol y otras drogas<sup>(5)</sup>.

La mayor parte de las acciones del etanol se deben a su interacción con dos receptores concretos: el receptor GABA (también denominado complejo receptor GABA-

ionóforo Cl-) y el receptor NMDA (N-metil-D-aspartato) del glutamato. Aunque hay otros neurotransmisores inhibidores (glicina, adenosina), el GABA es el neurotransmisor inhibitor por excelencia del SNC: las neuronas que lo utilizan como neurotransmisor disminuyen de manera transitoria las respuestas de otras neuronas a estímulos posteriores. Por el contrario, el glutamato es el neurotransmisor excitador por excelencia del SNC: la respuesta de las neuronas inervadas por neuronas glutamatérgicas se ve aumentada.

El etanol potencia la acción del GABA y antagoniza la acción del glutamato; consecuentemente, a nivel cerebral, el etanol potencia al inhibidor e inhibe al excitador: sus acciones son propiamente las de un depresor del SNC<sup>(6)</sup>.

La exposición crónica al alcohol induce cambios en los circuitos neurales que controlan los procesos de motivación, incluyendo los mecanismos de recompensa y el control de la ansiedad. Estos cambios afectan a los sistemas que utilizan moléculas de señalización, como la dopamina, los opioides endógenos, el ácido gamma-aminobutírico (GABA), el glutamato, la serotonina y algunos otros sistemas implicados en el control del estrés, como el factor liberador de corticotropina y el neuropéptido Y<sup>(7)</sup>.

Estas neuroadaptaciones producen cambios en la sensibilidad a los efectos del alcohol tras la exposición repetida (tolerancia y sensibilización) y el síndrome de abstinencia posterior a la interrupción de su consumo crónico<sup>(8)</sup>. El Sistema serotoninérgico ha sido ampliamente estudiado en relación a la fisiopatología de la dependencia alcohólica. Sin embargo, antes de hablar de ello, haremos una breve revisión de las características básicas del sistema serotoninérgico.

## EL SISTEMA SEROTONINÉRGICO

La 5-hidroxitriptamina (5-HT), comúnmente conocida como serotonina, es una monoamina sintetizada en las neuronas serotoninérgicas del sistema nervioso central y en las células enterocromafines del tracto gastrointestinal. Fue descubierta en 1948 por Rapport et al, quienes buscaban sustancias vasoconstrictoras implicadas en la hipertensión, y recibió dicho nombre debido a su presencia en el suero y sus propiedades vasoactivas.

La serotonina se puede encontrar en plantas y animales. En el reino animal, puede encontrarse en los sistemas neuronales de todos los organismos, desde la *Drosophila* hasta el ser humano<sup>(9)</sup>.

En el ser humano, la serotonina se sintetiza a partir del

# Implicaciones neurobiológicas de la dependencia alcohólica

aminoácido triptófano. Una vez ingerido, el triptófano se convierte en serotonina por medio de una serie de reacciones. En primera instancia, el L-triptófano es hidroxilado a 5-hidroxi-L-triptófano (5-HTP) por medio de la triptófano hidroxilasa. Esta enzima tiene dos isoformas, las 1 y la 2; la isoforma 2 es responsable de la síntesis neuronal de serotonina<sup>(10)</sup>.

El 5-HTP es convertido a serotonina por medio de la L-aminoácido descarboxilasa, la cual requiere de vitamina B6, vitamina B3 y magnesio como cofactores. La barrera hematoencefálica es impermeable a la serotonina periférica pero no al 5-hidroxi-triptófano; por consiguiente, la cantidad de serotonina producida en el cerebro depende de la cantidad de triptófano disponible para su paso por la barrera hematoencefálica. A diferencia del triptófano, que requiere una proteína transportadora, el 5-HTP atraviesa la barrera hematoencefálica fácilmente<sup>(9)</sup>.

Alrededor del 95% de la serotonina periférica se sintetiza y se almacena en las células enterocromafines del tracto gastrointestinal; sólo una pequeña fracción del total corporal de serotonina se produce en las neuronas del núcleo del rafe. La serotonina periférica es captada rápidamente por las plaquetas, donde se almacena casi toda la serotonina periférica.

En el sistema nervioso central la serotonina se almacena en gránulos secretorios y es liberada por las neuronas serotoninérgicas hacia una sinapsis. Aquí, la acción de la serotonina finaliza por la recaptación de la misma a través de un transportador localizado en la membrana de las terminales axónicas. Una vez en la terminal presináptica, la serotonina es metabolizada a ácido 5-hidroxiindol acético (5-HIAA) por medio de la monoaminoxidasa (MAO); de ahí se transporta a la periferia donde es eliminada por la orina<sup>(11)</sup>.

Existe una gran cantidad de receptores de serotonina en todo el cuerpo, lo cual explica sus numerosas funciones y su implicación en diversas patologías. Hasta la fecha se conocen al menos siete familias de receptores, denominados 5-HT1 al 7. Algunas de las familias tienen subclases. Los primeros receptores descubiertos son las familias 5-HT1 al 4 y, por consiguiente, son las mejor estudiadas<sup>(11)</sup>.

El receptor 5-HT1 se encuentra como autoreceptor y en posición postsináptica. Las formas postsinápticas del 5-HT1 (subclases A, B y D) ejercen su función al incrementar el recambio de AMPc; por otro lado, la subclase C funciona por medio del fosfatidilinositol. Los receptores 5-HT2 y 5-HT-3 son ambos postsinápticos; sin embargo, son funcionalmente diferentes<sup>(12)</sup>. Los 5-HT2 funcionan por medio del fosfatidilinositol en tanto que los receptores 5-HT3

funcionan por medio de canales iónicos unidos a ligando y son moduladores positivos de la función de la dopamina. Estos receptores también ejercen su efecto por medio de neurotransmisores como el GABA y la colecistoquinina, las cuales tienen efectos indirectos sobre la dopamina. Finalmente, los receptores 5-HT4 funcionan por medio de la adenilato ciclasa y se distribuyen ampliamente a lo largo de todo el sistema límbico, incluyendo el núcleo accumbens<sup>(13)</sup>. Los receptores 5-HT1b se localizan en terminales pre y postsinápticas y funcionan como autoreceptores y heteroreceptores que median la liberación de serotonina y otros neurotransmisores. Se distribuyen ampliamente en todo el sistema nervioso central, incluyendo ganglios basales, hipocampo y corteza. Los receptores 5-HT1b participan en la fisiopatología de la depresión, ansiedad, personalidad antisocial y alcoholismo. El gen del receptor 5-HT1b se encuentra en el cromosoma 6<sup>(14)</sup>.

La serotonina se ha relacionado con una multitud de condiciones entre las que se incluye la alimentación, la regulación del peso corporal, el establecimiento de jerarquías sociales, la agresión y la ideación suicida, así como el trastorno obsesivo compulsivo, la ansiedad, los trastornos afectivos y, por supuesto, el alcoholismo<sup>(15)</sup>. Además, se ha vinculado con numerosas funciones corporales, como el sistema motor, los ciclos de sueño y vigilia, los ritmos circadianos, la estabilidad respiratoria, el desarrollo embriológico y el procesamiento de los mecanismos de recompensa.

No es de sorprender que las neuronas serotoninérgicas se localicen en numerosas regiones del sistema nervioso, como la médula espinal, cerebelo, corteza frontal, hipotálamo, hipocampo y núcleo estriado<sup>(16)</sup>. Existe una amplia cantidad de información acerca de la genética, anatomía, neuroquímica y electrofisiología del sistema serotoninérgico, pero en realidad se desconocen parcialmente los mecanismos de la función de la serotonina, tanto en condiciones normales como en relación a diversas patologías<sup>(17)</sup>.

## LA SEROTONINA EN LA DEPENDENCIA ALCOHÓLICA

La dependencia alcohólica es una alteración cerebral progresiva determinada por las propiedades estimulantes y depresoras del etanol, y presenta una gran dificultad para eliminarla a pesar de los numerosos intentos para reducir o limitar el consumo de dicha sustancia. En años recientes han surgido numerosos estudios clínicos y preclínicos que sugieren

# Implicaciones neurobiológicas de la dependencia alcohólica

que el sistema serotoninérgico puede estar implicado en la fisiopatología de la dependencia alcohólica<sup>(18)</sup>. Los cambios neurológicos adaptativos inducidos por la exposición al alcohol y otras drogas de abuso pueden estar relacionados con la regulación alterada de los sistemas de señalización, transcripción genética y expresión proteínica a nivel celular. De esa manera, la búsqueda de los mecanismos moleculares que contribuyen a la iniciación y mantenimiento de los procesos adictivos del alcohol se ha convertido en el objetivo principal de la neurociencia del alcoholismo<sup>(4)</sup>.

## IMPLICACIONES GENÉTICAS

Dentro de los genes serotoninérgicos implicados en la neurobiología de la dependencia alcohólica, la investigación se ha enfocado principalmente en el gen del transportador de la serotonina (SERT). Dicho gen tiene dos variantes: el genotipo largo (LL), el genotipo corto (SS) y el portador (LS); se ha evidenciado que los portadores del genotipo largo LL induce una mayor expresión del transportador y con ello se reduce la disponibilidad de serotonina en la sinapsis; esa observación sólo se aprecia en sujetos normales no alcohólicos y sería un factor predisponente para el desarrollo de dependencia alcohólica<sup>(19)</sup>. En ese grupo de pacientes, la serotonina induce una disminución de la actividad dopaminérgica, lo cual es de relevancia en los mecanismos de recompensa mediados por dopamina<sup>(14)</sup>.

Otro de los genes estudiados es el receptor 5-HT1b; en estudios animales se han encontrado mutaciones que modifican el patrón de consumo de sustancias; ello es evidenciado por el hecho de que dos antagonistas del receptor 5-HT1b (anpirtolina y piperacina) reducen el consumo o la preferencia del alcohol en ratones<sup>(20)</sup>. El mismo autor realizó un estudio del polimorfismo A161T del receptor 5-HT1b en individuos alcohólicos crónicos, sin encontrar evidencias de aumento de la susceptibilidad; sin embargo, en alcoholismo asociado a depresión, ansiedad o conducta antisocial, pudiera tener cierta relevancia<sup>(3)</sup>.

En otro estudio se analizó la frecuencia del polimorfismo G861C del gen del receptor 5-HT1b en alcohólicos antisociales, sin encontrar evidencias de aumento de la susceptibilidad al desarrollo de dependencia alcohólica; sin embargo, la asociación de dicho polimorfismo con el del gen del transportador de serotonina aumenta el riesgo de desarrollo de dependencia alcohólica<sup>(21)</sup>.

Finalmente, se ha analizado la frecuencia del polimorfismo trialélico del gen del transportador de

serotonina (SLC6A4) y de los genes de los receptores 5-HT3a y 5-HT3b en individuos alcohólicos, siendo más frecuente el polimorfismo del gen del receptor 5-HT3b<sup>(22)</sup>. Ello es de suma importancia terapéutica dado que se trata del sitio de acción del ondansetrón, uno de los medicamentos usados en la dependencia alcohólica que mejores resultados ha obtenido<sup>(23)</sup>. Llama la atención que en un meta-análisis realizado recientemente en una población de 8885 participantes no se encontró relación alguna entre los polimorfismos del gen SLC6A4 y la dependencia alcohólica<sup>(24)</sup>.

## IMPLICACIONES NEUROQUÍMICAS

Algunos estudios experimentales relacionan a la serotonina con la génesis de la dependencia alcohólica; desde hace más de 20 años es conocida la relación existente entre los niveles bajos de serotonina en la sinapsis y el desarrollo de impulsividad y más recientemente, de dependencia alcohólica. La actividad serotoninérgica a nivel cerebral ha sido estudiada desde distintos enfoques.

Por medio de tomografía de emisión de positrones (PET) se ha estudiado la actividad serotoninérgica en diversas zonas del cerebro; recientemente se evidenció que la producción de serotonina era mucho menor en las áreas 9, 10 y 32 de Brodmann en individuos alcohólicos pero mayor en el área 19 que corresponde al lóbulo occipital y la circunvolución temporal superior izquierda<sup>(25)</sup>. Lo anterior sugiere que el consumo de alcohol va de la mano con anomalías serotoninérgicas en regiones cerebrales implicadas en los mecanismos de planeación, juicio, autocontrol y regulación emocional. Observaciones similares se han realizado en individuos con conducta antisocial, ideación suicida y dependencia alcohólica<sup>(26)</sup>.

Por otro lado, se ha observado que la disponibilidad del transportador de serotonina pudiera ser un elemento clave en las concentraciones de serotonina en la sinapsis; en individuos alcohólicos sin comorbilidades asociadas (como depresión o trastornos de ansiedad), los polimorfismos del gen del transportador se traducen en una menor disponibilidad del transportador<sup>(27)</sup>.

De las 7 familias de receptores de serotonina, se ha observado que el receptor 5-HT3 se potencia rápidamente por efecto del etanol y es responsable de mediar la rápida transmisión de serotonina que induce la liberación de dopamina en el circuito de recompensa<sup>(28)</sup>. De los nueve núcleos serotoninérgicos, el ráfé dorsal y medio y el central posterior aportan la

# Implicaciones neurobiológicas de la dependencia alcohólica

inervación serotoninérgica más densa hacia las regiones corticales y del cerebro medio. Fibras gruesas y proyectadas del rafé medio inervan el hipocampo y las regiones septales en tanto que fibras finas inervan al sistema límbico (incluyendo al núcleo accumbens) y las regiones estriada y cortical<sup>(29)</sup>.

Estas proyecciones varían no sólo en su morfología sino en su sensibilidad a los efectos de la serotonina. El estudio de la distribución de los receptores es de suma importancia para el desarrollo de nuevas opciones en el tratamiento de la dependencia alcohólica<sup>(30)</sup>.

## IMPLICACIONES TERAPÉUTICAS

Hasta el momento, la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos sólo ha aprobado tres medicamentos para el tratamiento de la dependencia alcohólica: disulfiram, naltrexona y acamprosato y solo el 20% de los pacientes elegibles son tratados con alguno de estos medicamentos<sup>(31)</sup>. Sin embargo, a partir del conocimiento de las bases neuroquímicas de la dependencia alcohólica se han podido desarrollar otros medicamentos que gradualmente van ganando sustento basado en evidencias.

Basándose en el papel que la serotonina tiene en la regulación de los mecanismos neurales del estrés y el estado de ánimo, se han estudiado diversos fármacos dirigidos al sistema serotoninérgico, para el manejo de condiciones diversas como la depresión, el trastorno de ansiedad, la ideación suicida y la dependencia alcohólica; se ha observado que el aumento de la concentración sináptica de serotonina al bloquear su recaptación reduce el consumo de alcohol. Existen algunas evidencias que fundamentan el papel de la serotonina en la respuesta al etanol: a) el uso impulsivo de alcohol se relaciona con bajos niveles de serotonina y altos niveles de dopamina; b) los síntomas de ansiedad pueden relacionarse con estados hiposerotoninérgicos; c) el uso de alcohol aumenta la actividad de la serotonina en un cerebro hiposerotoninérgico; d) la serotonina interactúa con la dependencia alcohólica al estimular sus propiedades de recompensa<sup>(30)</sup>.

### **Inhibidores de la recaptación de serotonina (IRS):**

Los estudios preclínicos y clínicos han demostrado la existencia de una relación inversa entre la actividad serotoninérgica y el consumo de alcohol. Se ha estudiado la habilidad de los IRS fluoxetina, paroxetina y citalopram para reducir el consumo de alcohol en sujetos alcohólicos. Sin embargo, existe una gran

variabilidad en los resultados obtenidos, oscilando entre un 10 y un 70%. Se ha observado que diversos factores afectan la eficacia terapéutica de los IRS, entre los que se incluyen la edad, el subtipo y la magnitud del consumo de alcohol<sup>(32)</sup>.

Se sabe que los IRS suprimen el consumo de alcohol en animales pero lo que no se sabe es si su efecto es específico del etanol o actúa sobre todo el patrón de consumo, incluyendo el hambre, la sed, etc. Al parecer los IRS suprimen el hambre en ratas e incluso se ha visto que pueden suprimir selectivamente la ingesta de carbohidratos. Sin embargo, a pesar de tener resultados preclínicos promisorios, los estudios clínicos en alcohólicos sin depresión han sido inconsistentes<sup>(33)</sup>.

En diversos estudios se ha analizado la eficacia de la fluoxetina en el tratamiento de la dependencia alcohólica, usando periodos de tratamiento de hasta 12 semanas; sin embargo, no se ha observado ninguna diferencia con el placebo (34). En pacientes con alcoholismo asociado a trastornos antisociales se ha utilizado la paroxetina, siendo superior al placebo en los parámetros de ansiedad y en la reducción del consumo etílico<sup>(35)</sup>.

En conclusión, se acepta que los IRS no tienen utilidad en todos los tipos de dependencia alcohólica, sino en aquellos de inicio tardío o asociados a trastornos depresivos o de ansiedad.

**Antidepresivos tricíclicos;** Aunque los antidepresivos tricíclicos no participan directamente en el metabolismo de la serotonina, tienen la capacidad de inhibir la recaptación de la noradrenalina y de la serotonina<sup>(31)</sup>.

Uno de los depresivos tricíclicos estudiados ha sido la desipramina con buen efecto en los parámetros de depresión pero escaso efecto en relación a la dependencia alcohólica y la posibilidad de recurrencias<sup>(32)</sup>.

**Agonistas parciales 5-HT<sub>1</sub>:** Entre los agonistas parciales del receptor 5-HT<sub>1</sub> se ha estudiado la bupiriona. Se ha postulado que la administración crónica de bupiriona aumenta la función de la serotonina en el espacio sináptico e inhibe la función del autoreceptor<sup>(33)</sup>. En estudio en animales se observó reducción en el consumo de alcohol, aunque sus resultados son inconsistentes.

En algunos estudios en pacientes con dependencia alcohólica se ha visto que la bupiriona no tiene un beneficio real sobre el consumo de alcohol sino sobre el trastorno de ansiedad asociado<sup>(34)</sup>. Sin embargo, no

# Implicaciones neurobiológicas de la dependencia alcohólica

debe pasarse por alto que la ansiedad como tal, especialmente en pacientes con abstinencia, es un factor de riesgo para la recurrencia en el consumo de alcohol, lugar donde la bupiriona puede ser de gran beneficio <sup>(35)</sup>.

**Antagonistas 5-HT<sub>2</sub>:** Se han realizado estudios con la ritanserina; en animales, se observó reducción en el consumo del alcohol; sin embargo, en estudios realizados en pacientes con dependencia alcohólica, no se encontraron diferencias significativas en relación al placebo. Dosis más altas no son viables dado el riesgo de prolongar el intervalo QT y aumentar el riesgo de arritmia cardíaca y muerte súbita <sup>(13)</sup>.

Recientemente fue aprobado el uso de la Lorcaserina en el tratamiento de la obesidad, tomando en cuenta el papel de la serotonina en diversos impulsos humanos, entre ellos la necesidad de alimentarse. A partir de su eficacia se ha sugerido su utilización en otros trastornos adictivos, como la dependencia alcohólica. Aún debe valorarse su eficacia en estudios clínicos <sup>(36)</sup>.

**Antagonistas 5-HT<sub>3</sub>:** Los receptores de 5-HT<sub>3</sub> se localizan en zonas mesocorticolímbicas y por consiguiente, su interacción con la dopamina puede participar en la mediación de los mecanismos de recompensa y adicción. En estudios en animales se observó reducción del consumo de alcohol en ratas dosificadas con ondansetron, el antagonista 5-HT<sub>3</sub> más estudiado en relación a la dependencia alcohólica. En un estudio clínico se observó que el pre-tratamiento con ondansetron disminuía los efectos subjetivos inducidos por el alcohol a dosis bajas, incluyendo el deseo de seguir tomando <sup>(13)</sup>. Los mismos autores observaron que la administración de dosis de 1, 4 o 16 microgramos/kg/día disminuía el número de bebidas alcohólicas diarias así como el número de días con algún consumo. Se ha observado que el ondansetron es especialmente útil en pacientes alcohólicos de inicio temprano en los que se asume que el componente genético es de mayor magnitud que en alcohólicos de inicio tardío (34). Se piensa que el ondansetron bloquea los receptores sobrerregulados en alcohólicos de inicio temprano pero que ya tienen años tomando <sup>(31)</sup>.

**Combinación de fármacos:** El alcohol actúa en diversos sistemas neuroquímicos del cerebro, algunos de ellos interrelacionados. Por consiguiente, el uso de dos o más medicamentos dirigidos a distintos puntos en la cadena de los sistemas de recompensa y adicción pudieran tener efectos aditivos o sinérgicos.

La combinación que más se ha estudiado es hasta el momento el ondansetron (antagonista de los receptores 5-HT<sub>3</sub>) y la naltrexona (antagonista de los receptores mu opioides), especialmente en pacientes con dependencia alcohólica de inicio temprano <sup>(37)</sup>. Dicha asociación se basa en los siguientes fundamentos: 1) En los pacientes con dependencia alcohólica de inicio temprano se han documentado alteraciones serotoninérgicas y opioides; 2) se ha demostrado la existencia de sinergia entre el receptor 5-HT<sub>3</sub> y los opioides endógenos en el sistema dopaminérgico mesocorticolímbico; 3) la naltrexona ha demostrado su efectividad pero al apego al medicamento es bajo dada la frecuencia de náusea y vómito con su administración; el efecto antiemético del ondansetron pudieran evitar dicha reacción adversa <sup>(38)</sup>.

En un estudio realizado en 20 pacientes con dependencia alcohólica de inicio temprano se observó que la combinación de ondansetron y naltrexona fue superior al placebo y a cualquiera de los dos medicamentos en forma unitaria <sup>(39)</sup>. Dado que se trata de un número reducido de pacientes, aún debe estudiarse la verdadera significancia de esta asociación en el subgrupo de pacientes de inicio temprano.

## CONCLUSIONES

El alcoholismo es una entidad crónica que constituye una línea continua entre el uso ocasional y social de alcohol y la dependencia alcohólica con los fenómenos psicológicos y emocionales que ello conlleva; aunque el alcoholismo tiene un origen multifactorial en el que el factor psicológico y emocional siempre había sido considerado como primordial y preponderante, de unos años a la fecha ha quedado claro que se trata de una enfermedad con un fondo neuropsicobiológico cada vez más estudiado.

Se han visto alteraciones inducidas por el consumo agudo o crónico del alcohol en diversos sistemas neurobiológicos, incluyendo principalmente al dopaminérgico, gabaérgico, opioide y serotoninérgico <sup>(40)</sup>. Las relaciones existentes entre dichos sistemas y la localización central cerebral en puntos de recompensa y satisfacción de impulsos, deja de manifiesto la importante relación existente entre un factor externo como el consumo de alcohol y el surgimiento de manifestaciones de toxicidad mediadas por neurotransmisores.

La serotonina es una amina de suma importancia en diversos procesos fisiológicos y patológicos, entre los

# Implicaciones neurobiológicas de la dependencia alcohólica

que se ha estudiado en forma extensa a la dependencia alcohólica con sus comorbilidades asociadas. La importancia de la serotonina ha quedado de manifiesto con el surgimiento de numerosas opciones terapéuticas, algunas comprobadas y otras en experimentación, dirigidas a los puntos críticos en la síntesis, recaptación y acción fisiológica de la serotonina a nivel cerebral.

La investigación de la farmacoterapia serotoninérgica en la dependencia alcohólica es la punta del iceberg que permitirá descubrir un tratamiento efectivo para una enfermedad multifactorial y multifacética.

## REFERENCIAS

1. Moussas G, Christodoulou C, Douzenis A. A short review on the aetiology and pathophysiology of alcoholism. *Annals of General Psychiatry*; 2009; 8:10.
2. Gil-Verona JA, Pastor JF, Barbosa M. Neurobiología de la adicción a las drogas de abuso. *Revista de Neurología*. 2003; 36(4): 361-365.
3. Lee S, Lin W, Huang S. The relationship between serotonin receptor 1B polymorphisms A-161T and alcohol dependence. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2009; 33(9): 1589-1595.
4. Moonat S, Starkman B, Sakharkar A. Neuroscience of alcoholism: molecular and cellular mechanisms. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2010; 67: 73-88.
5. Crews F. Immune function genes, genetics and the neurobiology of addiction. *Alcohol Research*. 2012; 34(3): 355-361
6. Ayesta FJ. Bases bioquímicas y neurobiológicas de la adicción al alcohol. *Adicciones*. 2002; 4(1): 63-78.
7. Cowen MS, Lawrence AJ. Alcoholism and neuropeptides: an update. *CNS & Neurological Disorders*. 2006; 5: 233-239.
8. Gilpin N, Koob G. Neurobiology of alcohol dependence. *Alcohol Research and Health*. 2008; 31 (3): 185-194.
9. Jonnakuty C, Gragnoli C. What do we know about serotonin? *Journal of Cellular Physiology*. 2008; 217: 301-306.
10. Hung AS, Tsui TY, Lam JC. Serotonin and its receptors in the human CNS with new findings: a mini-review. *Current Medicinal Chemistry*. 2011; 18: 5281-5288.
11. Pytliak M, Vargova V, Mechírova V. Serotonin receptors: from molecular biology to clinical applications. *Physiological Research*. 2011; 60: 15-25.
12. Modica MN, Pittala V, Romeo G. Serotonina 5-HT3 and 5-HT4 ligands: an update on chemistry research in the last few years. *Current Medicinal Chemistry*. 2010; 17: 334-362.
13. Johnson B. Role of the serotonergic system in the neurobiology of alcoholism: implications for treatment. *CNS Drugs*. 2014; 18(15): 1105-1118.
14. Budde H, Sander T, Wernicke C. Serotonin transporter promoter polymorphism and dopaminergic sensitivity in alcoholics. *Journal of Neural Transmission*. 2010; 117: 133-138.
15. Popova NK. From gene to aggressive behavior: the role of brain serotonin. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2008; 38(5): 471-475
16. Navailles S, Deurwardere P. Presynaptic control of serotonin on striatal dopamine function. *Psychopharmacology*. 2011; 213: 213-242
17. Best J, Nihjout F, Reed M. Serotonin synthesis, release and reuptake in terminals: a mathematical model. *Theoretical biology and Medical Modeling*. 2010; 7:34
18. Marcinkiewicz, CA. Serotonergic systems in the pathophysiology of ethanol dependence. *ACS Chem Neurosci*. 2015; Epub ahead of print.
19. Ait-Doud N, Roache J, Dawes J. Can serotonin transporter genotype predict craving in alcoholism?. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2011; 33(8): 1329-1335.
20. Lee S, Choi S, Han D. Clinical manifestations of alcohol withdrawal symptoms related to genetic polymorphisms of two serotonin receptors and serotonin transporter. *European Addiction Research*. 2009; 15: 39-46.
21. Wang T, Lee S, Chen S. Interaction between

# Implicaciones neurobiológicas de la dependencia alcohólica

serotonin transporter and serotonin receptor 1B genes polymorphisms may be associated with antisocial alcoholism. *Behavioral and Brain Functions*. 2012; 8:18.

22. Pascale E, Ferraguti G, Codazzo C. Alcohol dependence and serotonin transporter functional polymorphisms 5-HTTLPR and rs25531 in an Italian population. *Alcohol Alcohol*. 2015; 50(3): 259-65.

23. Enoch MA, Gorodetsky E, Hodgkinson C. Functional genetic variants that increase synaptic serotonin and 5-HT receptor sensitivity predict alcohol and drug dependence. *Molecular psychiatry*. 2011; 16: 1139-1146.

24. Villalba K, Attonito J, Mendy A. A meta-analysis of the associations between the SLC6A4 promoter polymorphism (5HTTLPR) and the risk for alcohol dependence. *Psychiatr Genet*; 2015; 25(2): 47-58.

25. Nishikawa M, Diksic M, Sakai Y. Alterations in brain serotonin synthesis in male alcoholics measured using positron emission tomography. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2009; 33(2): 233-239.

26. Brown A, George D, Fujita M. PET DASB imaging of serotonin transporters in patients with alcoholism. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2007; 31(1): 28-32.

27. Ho PS, Shih MC, Ma K. Availability of serotonin transporter in patients with alcohol dependence. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2011; 12: 134-142.

28. Contreras NA, Mancillas, M. El papel de la serotonina en la dependencia al alcohol: bases e implicaciones clínicas. *Médica Sur*. 2005; 12(1): 1-10.

29. Gonzalez I, Feria A. Serotonin-dopamine interaction: experimental evidence and therapeutic relevance. *Archivos de Neurociencia*. 2009; 14(1): 40-57.

30. Kenna G. Medications acting on the serotonergic system for the treatment of alcohol dependent patients. *Current Pharmaceutical Design*. 2010; 16: 2126-2135

31. Williams S. Medications for treating alcohol dependence. *American Family Physician*. 2005; 72(9): 1776-1780.

32. Naranjo CA; Knoke DM. The role of selective serotonin reuptake inhibitors in reducing alcohol consumption. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2001; 62(20): 18-25.

33. Myrick H, Brady K, Malcolm R. New developments in the pharmacotherapy of alcohol dependence. *The American Journal on Addictions*, 2001; 10: 3-15.

34. Mann K. Pharmacotherapy of alcohol dependence: a review of the clinical data. *CNS Drugs*. 2004; 18(8): 485-504.

35. Book SW, Thomas SE, Randall PK. Paroxetine reduces social anxiety in individuals with a co-occurring alcohol use disorder. *Journal of Anxiety Disorders*. 2008; 22(2): 310-318.

36. Higgins GA, Fletcher PJ. Therapeutic potential of 5-HT<sub>2C</sub> receptor agonists for addictive disorders. *ACS Chem Neurosci*. 2015 (epub ahead of print).

37. Arias AJ, Sewell RA. Pharmacogenetically driven treatments for alcoholism: are we there yet?. *CNS Drugs*. 2012; 26(6): 461-467.

38. Garbuth C. Efficacy and tolerability of naltrexone in the management of alcohol dependence. *Current Pharmaceutical Design*. 2010; 16: 2091-2097.

39. Popova S, Mohapatra S, Patra J. A literature review of cost-benefit analyses for the treatment of alcohol dependence. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2011; 8: 3351-3364.

40. Vythilingum B, Hugo C, Maritz S. Pharmacological challenge with a serotonin 1D agonist in alcohol dependence. *Biomed Central Psychiatry*. 2005; 5, 31.