



UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA

Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias

División de Ciencias Biológicas

Departamento de Ciencias Ambientales

INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS

**Detección precoz de daño
neurofisiológico por exposición
intrauterina a drogas.**

Tesis

que para obtener el grado de

**DOCTOR EN CIENCIA DEL COMPORTAMIENTO
(OPCIÓN NEUROCIENCIA)**

presenta

Juan Gerardo Martínez Borrayo

Comité tutorial

Dr. Andrés González Garrido (Director)

Dra. Julieta Ramos Loyo

Dr. Hector Martínez Sánchez

Guadalajara, Jalisco

julio de 2010

DETECCIÓN PRECOZ DE DAÑO NEUROFISIOLÓGICO POR EXPOSICIÓN INTRA-UTERINA A DROGAS

Juan Gerardo Martínez Borrayo

Director del proyecto:
Dr. Andrés Antonio González Garrido

Comité tutorial:
Dr. Andrés Antonio González Garrido
Dr. Héctor Martínez Sánchez
Dra. Julieta Ramos Loyo

ÍNDICE	
Índice.....	1
RESUMEN.....	3
ABSTRACT.....	4
Introducción.....	5
Marco Teórico.....	7
Drogas y su Efecto en el Desarrollo Prenatal.....	8
Exposición intraútero de cocaína.....	8
Exposición intraútero a alcohol.....	9
Efectos en el sistema inmune.....	9
Alteraciones de la proliferación de precursores neuronales.....	10
Efectos sobre la regulación del ciclo celular en las células madre neuronales.....	10
Mecanismos de las alteraciones inducidas por el etanol a la migración neuronal.....	11
Efectos del etanol sobre los mecanismos que regulan el proceso de crecimiento neuronal.....	11
La muerte neuronal por etanol: mediadores extracelulares.....	12
Muerte neuronal inducida por etanol.....	12
Alteraciones de la cresta neural y sus derivados por la exposición prenatal a etanol.....	12
Exposición prenatal a etanol y su incidencia en la glía.....	13
Exposición intraútero a nicotina.....	14
Alteraciones Asociadas.....	14
Morfológicas y fisiológicas.....	15
Aprendizaje y memoria.....	16
Atención.....	16
Funciones ejecutivas.....	17
Problemas en las funciones ejecutivas más relacionadas con el procesamiento cognitivo.....	17
Problemas en las funciones ejecutivas más relacionadas con el procesamiento emocional.....	18
Funciones socioemocionales.....	18
Lenguaje.....	19
Limitaciones de los Estudios.....	20
Origen de los Potenciales Relacionados a Eventos (PRE's).....	21
Componentes exógenos.....	22
Los componentes endógenos o tardíos.....	22
Mismatch Negativity (MMN).....	22
MMN y sus posibles aplicaciones.....	25
MMN y sueño.....	25
El sueño.....	25
La MMN y el sueño en los adultos.....	26
El sueño y la MMN en infantes.....	27
Efectos del desarrollo en la Mismatch Negativity.....	28
Relación EEG y PRE's.....	28
Establecimiento de la relación.....	28
Datos con relación a cada banda.....	29
Explicación.....	30
Consumo de Drogas en adolescentes y adultos. Alteraciones	

electrofisiológicas y morfológicas.....	31
Estudios electrofisiológicos.....	31
Experimentación animal.....	31
EEG y consumo de drogas en adolescentes y adultos.....	32
Consumo de drogas y alteración de los Potenciales Relacionados a	32
Eventos (PRE´s) en adolescentes y adultos.....	
Consumo de drogas y detección de alteraciones con estudios de	34
neuroimagen en adolescentes y adultos.....	
Imágenes por resonancia magnética (MRI).....	34
Resonancia magnética funcional (fMRI).....	35
Espectroscopía por resonancia magnética.....	36
Medicina nuclear.....	37
Hallazgos Electrofisiológicos y de Neuroimagen de la Exposición Prenatal a	40
Drogas de Abuso.....	
EEG y exposición prenatal.....	40
Alcohol.....	40
Cocaína.....	42
Narcóticos.....	43
Potenciales relacionados a eventos y exposición prenatal	43
Estudios de neuroimagen y exposición prenatal.....	43
Alcohol.....	44
Marihuana.....	50
Tabaco.....	50
Cocaína.....	51
Síndrome de Abstinencia Neonatal.....	54
Alcohol.....	54
Tabaco.....	55
Cocaína.....	56
Opioides.....	56
Explicación del SAN.....	56
Tratamiento.....	57
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	58
HIPÓTESIS.....	60
OBJETIVOS.....	60
Principal.....	60
Específicos.....	60
METODOLOGÍA.....	61
Sujetos.....	61
Procedimiento General.....	62
Medición del uso de drogas.....	63
Procedimiento para la obtención de la MMN.....	64
Análisis estadístico.....	66
RESULTADOS.....	66
DISCUSIÓN.....	72
BIBLIOGRAFÍA.....	83
ANEXOS.....	113

RESUMEN

A pesar de la noción generalizada de que la exposición intrauterina a drogas afecta el desarrollo fetal no existen marcadores objetivos que detecten tempranamente esta alteración. **Objetivo:** Estudiar la amplitud y latencia de la respuesta tipo mismatch negativity (MMN) ante la presentación binaural de tonos puros en niños expuestos intraútero a una combinación (a dosis mínimas) de drogas versus un grupo control. **Material y Métodos:** en el periodo comprendido de junio 2006 a julio 2008 en el Hospital Civil "Fray Antonio Alcalde" en Guadalajara, Jalisco, se evaluaron 13 recién nacidos cuya edad osciló entre 3 y 21 días de vida extrauterina que durante el embarazo fueron expuestos a una combinación de 2 ó 3 de las siguientes drogas: cocaína, tabaco y alcohol, así como un grupo control pareado según edad, peso y sexo. A los participantes se les registró la actividad electroencefalográfica durante el sueño, mientras se les presentaba binauralmente una secuencia (patrón 20/80) de tonos a 1300 y 1000 Hz respectivamente. Posteriormente se obtuvieron y analizaron los potenciales relacionados con eventos y en particular el componente MMN para cada grupo, además de revisar los expedientes clínicos y realizar encuestas a la familia para obtener información sobre la exposición y otras variables de interés. **Resultados:** En general, se observó una significativa disminución de la latencia con tendencia a una mayor amplitud de la MMN en el grupo de sujetos expuestos a drogas respecto a los controles. También se constató un efecto aditivo de la exposición a drogas aparentemente independiente del tipo, dado por una prolongación significativamente mayor de la latencia de la MMN en el grupo expuesto a 3 drogas respecto al expuesto a solamente 2. **Conclusiones:** El proceso automático de actualización temprana de la información auditiva y su componente electrofisiológico asociado (MMN) resultan sensibles a la exposición intrauterina a drogas constituyendo un probable marcador biológico precoz de afectación del neurodesarrollo.

Palabras Clave:

Cocaína, tabaco, alcohol, MMN, sueño, exposición prenatal a drogas.

ABSTRACT

In spite of the generalized notion on intrauterine drug-exposure could affect the fetal development, there are not any objective marker to early evaluate this idea. **Objective:** To study the amplitude and latency of the Mismatch Negativity (MMN) component during the binaural presentation of pure tones to children intrauterine-exposed to a combination of drugs (at minimum doses) versus a control group. **Material and Methods:** during the period from June 2006 to July 2008 at the Civil Hospital "Fray Antonio Alcalde" located in Guadalajara, Jalisco, 13 new-born aging from 3 to 21 days (extrauterine life) were evaluated. Children were exposed during pregnancy to a combination of 2 or 3 of the following drugs: cocaine, tobacco and alcohol. A control group matched according to age, weight and sex were also evaluated. With the new-borns asleep, EEG was recorded while a sequence of tones (1300 and 1000 Hertz respectively; pattern: 20/80) were binaurally presented. MMN was obtained and compared between conditions and groups. Besides, clinical files were revised and surveys were applied to the family with the aim to obtain data on drug-exposure, among other variables of interest. **Results:** In general, subjects previously exposed to drugs showed a significant decrease of MMN latency, along with a tendency to reach greater voltage amplitudes with respect to the control group. Besides, an additive effect due to the amount of drugs employed was also observed, given the significantly greater MMN latency in the group exposed to 3 drugs with respect to those exposed to 2 drugs. **Conclusions:** The automatic process underlying early auditory information update and its associated electrophysiological component (MMN) seem to be sensitive to intrauterine drug exposure, probably constituting an early biological marker of a neurodevelopmental disturbance.

Keywords:

Cocaine, tobacco, alcohol, MMN, sleep, prenatal drug exposure.

INTRODUCCIÓN

Los estudios realizados en el área de las adicciones nos muestran que son una enfermedad de los centros de recompensa del cerebro; estos centros están involucrados con la capacidad de controlar la atención, dominar la motivación y dirigir la conducta hacia metas de supervivencia. Las drogas adictivas disminuyen esta capacidad de dominio, llevando a los adictos a una progresiva pérdida de control.

Tal vez sea esta la razón por la cual las mujeres envueltas en el consumo de drogas de abuso persisten en esta conducta a pesar de encontrarse en un proceso de gestación. Las estadísticas de consumo de drogas a nivel mundial y en México en lo particular, nos hablan de un aumento en el consumo de drogas, tanto legales como ilegales, por parte de las mujeres embarazadas.

Por lo tanto, este tema ha sido objeto de indagación por parte de investigadores de todo el mundo, dirigiéndose algunos estudios hacia los efectos neurobiológicos de las drogas sobre el producto en desarrollo, mientras que otros se han dirigido a la búsqueda de las secuelas conductuales y cognitivas que tal exposición ha dejado. Sin embargo, estas investigaciones se han enfocado en el rango más severo del espectro de exposición, puesto que resulta una condición relacionada directamente con consecuencias dañinas, relegando a un segundo plano la búsqueda de posibles deficiencias neurológicas, conductuales y cognitivas ante dosis más bajas de exposición.

La mayor parte de las evidencias sobre el tema en cuestión provienen esencialmente o de investigaciones de laboratorio con modelos animales y muestras de tejido cerebral; o bien, de sujetos expuestos prenatalmente a sustancias deletéreas pero cuando están en edad escolar, es decir, cuando ya dan muestras de deficiencias académicas y sociales.

Dadas estas circunstancias, se hace imprescindible investigar los efectos de la exposición moderada a ligera a sustancias de abuso durante la etapa intrauterina, así como buscar indicadores de alteraciones neurocognitivas que permitan identificar de manera temprana a aquellos sujetos que posteriormente podrían presentar dificultades conductuales. De este modo, una detección precoz de efectos deletéreos sobre el desarrollo, mejoraría la eficiencia de la intervención sobre distintos factores de riesgo tales como el soporte familiar, influencia de pares, la competencia como padres que tienen los cuidadores y sus posibles psicopatologías. Además, se podrían desarrollar estrategias para enfrentar los problemas derivados de esta exposición (tales como trastornos de aprendizaje y del neurodesarrollo, entre otros), incluyendo terapias conductuales y cognitivas, intervención farmacológica y programas educativos diseñados *ad hoc*.

El valor de esta investigación consistiría entonces en avanzar un primer paso hacia la búsqueda de una herramienta clínica que sirva para la caracterización temprana de un posible deterioro neurocognitivo, cuya meta final sería lograr obtener datos normativos para el estudio integral de los recién nacidos expuestos a drogas.

Con este propósito general, se revisan a continuación varias investigaciones sobre los efectos de las drogas de abuso sobre el producto en desarrollo y cómo afectan la generación neuronal, su correcta evolución y crecimiento, su supervivencia y el establecimiento de redes neuronales.

También se realiza un breve resumen de las consecuencias morfológicas, fisiológicas y psicológicas que tal exposición acarrea, reseñando cómo se han detectado alteraciones morfológicas que resultan aunadas a un aumento de enfermedades cardíacas y deterioro de la salud en general de los sujetos afectados. En este contexto, se describen distintas afectaciones de la atención, la memoria, funciones ejecutivas y el lenguaje, señalando hallazgos adicionales sobre la alteración de las interacciones sociales y el manejo emocional.

Como parte de los antecedentes teóricos se realiza un análisis de aquellos estudios que han tratado de determinar con mayor precisión cuáles son las bases neurobiológicas que subyacen las deficiencias conductuales y cognitivas observadas, sean neurofisiológicas o imagenológicas.

Se constata que las investigaciones neurofisiológicas parecen sustentarse principalmente en tres técnicas: la electroencefalográfica, los potenciales relacionados a eventos y las oscilaciones cerebrales, evaluadas tanto en usuarios de sustancias adictivas (adultos que consumen habitualmente drogas), como en personas que estuvieron expuestas prenatalmente a las mismas y controles. En términos generales, se ha encontrado que los usuarios de drogas poseen menor potencia absoluta en el análisis cuantitativo del espectro del EEG, junto a una menor amplitud y mayor latencia de distintos componentes de los potenciales relacionados a eventos, así como un predominio de frecuencias lentas en las oscilaciones cerebrales. Hasta donde conocemos, no hay antecedentes de estudios de oscilaciones cerebrales sobre el impacto de la exposición prenatal a drogas.

En lo que se refiere a los estudios imagenológicos, los estudios con los usuarios de las sustancias de abuso han hallado una reducción de diferentes estructuras cerebrales, con disminución de la activación de esas regiones y reducción del metabolismo. Mientras que los estudios con sujetos expuestos intra-útero, ha mostrado deficiencias micro y macroestructurales, alteraciones en tanto en la sustancia blanca como gris, pero con aumento de la actividad neuronal.

Trabajar con este tipo de población es complicado, porque las personas responsables del bienestar de los niños faltan en mayor o menor medida a sus deberes, iniciando con el consumo de las sustancias y posteriormente no atendiendo las indicaciones ni sugerencias de los médicos sobre el cuidado de sus hijos. También son celosos de quien se acerca a ellos, puesto que temen que pueda quitárseles la patria potestad. Sin embargo, muchas veces la única fuente disponible para saber la cantidad de la exposición intrauterina a las sustancias son las propias madres, quienes en ocasiones no saben con certeza cuanto consumieron.

Si a lo anterior agregamos que los niños expuestos suelen nacer en una familia que habitualmente está en el rango de pobreza, sea esta alimentaria o patrimonial, nos percatamos claramente de las dificultades que tendrán que enfrentar en la vida posterior. A esto no debe agregársele el desconocimiento de su condición funcional cerebral. Ese es el sentido de esta tesis.

MARCO TEÓRICO

Aunque los datos varían, se sabe que hay un creciente número de mujeres embarazadas usuarias de las drogas de abuso; así, se reporta que en los Estados Unidos existen aproximadamente 3.3 % de mujeres embarazadas que consumen dos o más bebidas alcohólicas al día (Thomas y Riley, 1998). Otros reportes (Hannigan y Armant, 2000) muestran un aumento en la cantidad de mujeres que consumen alcohol regularmente, de 12.4 % en 1991 a 16.3% en 1996, sobre todo aquellas con consumo fuerte (al menos 5 bebidas por ocasión).

Con respecto al cigarro, el porcentaje de mujeres que fuman mientras están embarazadas se estima entre el 15 y el 20 % (United States Department of Health and Human Services, 1995) o en el 12.3% (Matthews, 2001).

A nivel mundial hay variaciones regionales en el consumo del tabaco ya que en unos países la prevalencia va a la baja, como es el caso de Estados Unidos (10%) e Italia (20%), mientras que en otras regiones permanece alta, como es el caso de Inglaterra con el 43%, 39 % en Sudáfrica y Australia, 35% en Dinamarca, 34% en España y 20% en Sudamérica, Canadá y Alemania (Pichini y Garcia, 2006).

También es común el abuso de varias sustancias a la vez, estimándose que los porcentajes de exposición a diferentes drogas por mujeres en los Estados Unidos es de 4 a 5 % a la cocaína, 17 % a la marihuana, 38 % al cigarro y 73 % al alcohol (Gomby y Shiono, 1991); Vega y colaboradores (Vega, Kolody, Hwang y Noble, 1993) en el más amplio estudio realizado sobre el abuso de sustancias en mujeres embarazadas estimaron que, de casi 30 mil mujeres a las que se les realizaron estudios de orina, el 11.3 % de ellas consumieron alcohol más alguna otra droga (exceptuando tabaco). El cigarro solo constituyó el 8.8 % y el alcohol el 6.7%.

Un estimado más reciente muestra que entre el 11 y el 16 % de las mujeres que visitaron una clínica de atención a mujeres embarazadas había usado al menos una droga ilícita (Farkas, Colbert y Erskine, 1995).

En México (Rosovsky, 2002) la tendencia de consumo de drogas ilícitas ha aumentado progresivamente, de tal manera que en 1988 3.3% de la población había consumido por lo menos una vez en la vida alguna droga de este tipo; mientras que en 1993 fue de 3.90% y en 1998 subió al 5.3%. Sobre todo ha aumentado el consumo de cocaína (Borges y Castro, 2002) ya que en los últimos 20 años el número de usuarios de esta droga es el que más ha crecido (Unikel, Galván, Soriano, Villatoro, Ortiz y Rodríguez, 2002).

En la Encuesta Nacional de Adicciones del 2002 (Consejo Nacional contra las adicciones, 2003) se consigna que la marihuana y la cocaína son las drogas ilícitas más consumidas (ver Tabla 1) ya sea de primera vez o bien de manera consuetudinaria en todos los grupos de edad, sin importar si son población rural o urbana; y que una vez que se consume por primera vez alguna droga, un buen porcentaje de los usuarios recurre a su consumo en varias ocasiones a lo largo del tiempo.

Tabla 1: Prevalencia de uso de drogas ilegales en México (Tomada de Encuesta Nacional de Adicciones 2002. Tabaco, Alcohol y otras drogas; Resumen Ejecutivo. Consejo Nacional contra las Adicciones, 2003).

Prevalencia total, anual y actual del uso de drogas ilegales			
	Uso alguna vez*	Uso en el último año*	Uso en el último mes*
Mariguana	3.48	0.60	0.31
Inhalables	0.45	0.08	0.08
Alucinógenos	0.25	0.01	0.01
Cocaína y otros derivados	1.23	0.35	0.19
Heroína	0.09	0.01	—
Estimulantes tipo anfetamínico	0.08	0.04	0.01

* Porcentaje del total de la población

En las mujeres, los datos de la ENA 2002 indican que consumen menos sustancias que los hombres; por ejemplo, la cocaína es usada regularmente por 4 hombres por cada mujer que la consume, mientras que en el caso del tabaco la proporción es de 3 a 1 y con respecto al alcohol las cifras son de 1.4 varones por cada mujer.

Si tomamos en cuenta el dato obtenido de Romero y Gómez (1997) de que en México, de un total de 7, 710 mujeres, 16.8% reportó haber consumido bebidas alcohólicas durante su último embarazo, podemos esperar que este patrón se conserve en la actualidad dado que el número de mujeres bebedoras de alcohol se ha mantenido estable.

En síntesis, el consumo de drogas ilícitas ha aumentado, sobre todo la marihuana y la cocaína ya sea su consumo de una ocasión o constante, sin importar si se es del campo o de la ciudad y aunque las mujeres consumen en general menos sustancias que los hombres, hay algunas áreas en las que está aumentando su consumo y es probable que en un buen porcentaje sigan utilizándolas en el embarazo.

Drogas y su efecto en el desarrollo prenatal

Tenemos entonces que un buen porcentaje de mujeres sigue consumiendo drogas, tanto lícitas como ilícitas, por ello es esperable que los niños que nazcan en esas condiciones tengan diversas alteraciones que se van presentando a lo largo de su vida; pero, ¿cuáles son los mecanismos por medio de los cuales las drogas alteran el desarrollo embrionario?

Los efectos de la exposición prenatal a drogas es un tema complejo porque afecta diferentes sistemas cuya susceptibilidad varía dependiendo de la droga, del momento del embarazo en el que se da la exposición, del tejido, del tipo de célula y de la dosis, entre otros factores. A continuación se presenta una revisión de los efectos de las drogas de abuso según su tipo.

Exposición intraútero de cocaína

La cocaína puede pasar la placenta y la barrera hematoencefálica por tener bajo peso molecular y alta solubilidad en agua; una vez que ha entrado en contacto con el feto, llega a deteriorar su desarrollo por uno de tres

mecanismos: causa vasoconstricción y ello lleva a hipoxia y a asfixia prenatal, o bien hace que decrezca el metabolismo oxidativo de la glucosa y por ello la disponibilidad de energía y, por último, causa efectos inhibitorios en la replicación de la célula y por ende en el desarrollo del Sistema Nervioso Central (Baraban y Schwartzkroin, 1997).

La exposición intraútero de cocaína interfiere con la recaptura de catecolaminas, como epinefrina y dopamina, que se acumulan post sinápticamente. Ellas activan el adenosín monofosfato cíclico (cAMP) que media muchas respuestas vasodilatadoras en el cerebro, razón por la cual la cocaína induce asfixia en el feto (Pourcyrous, Bada, Blaho, Randolph, Parfenova, Mandrell y otros, 2004).

Se sabe específicamente que la exposición durante el segundo trimestre de embarazo induce demoras en el crecimiento cerebral por aumento de monoaminas; ellas juegan un papel crítico en el desarrollo, tanto en la proliferación celular, migración neuronal y sinaptogénesis (Song, Guan, Ren y He, 2002), puesto que inducen alteraciones del sistema noradrenérgico.

La cocaína *in útero* induce disfunción del receptor D1 a dopamina (Bayer, Brown, Mactutus, Booze y Strupp, 2000) y una anormal diferenciación de las neuronas de la corteza cerebral; por ejemplo, las dendritas de las células piramidales crecen precozmente en el cíngulo anterior (Jones, Stanwood, Reinoso, Washington, Wang, Friedman y otros, 2000). En el periodo embriogénico, específicamente en la corticogénesis (segundo trimestre) produce aumento en las capas III y V de la corteza e incrementa el ácido gamma-aminobutírico (GABA) en áreas ricas en dopamina (Stanwood, Washington y Levitt, 2001).

La cocaína administrada prenatalmente se liga al transportador de dopamina, inhibe su recaptura e inicia acciones varias en el sistema dopaminérgico del cerebro medio (sustancia nigra, área tegmental ventral, putamen caudado, hipotálamo lateral, accumbens y globo pálido), provocando en el feto hipoactividad de las neuronas dopaminérgicas del cerebro medio lo que a la larga se ha relacionado con un déficit de atención (Fang y Rønnekleiv, 1999).

Por otro lado, se sabe también que la cocaína en fetos altera el sistema auditivo a nivel del tallo cerebral (Tan, Sison, Rintelman y Ostrea, 2004), altera el desarrollo de células axo-axónicas en la corteza prefrontal (Morrow, Elsworth y Roth, 2003), perturba el sistema noradrenérgico y por ello la atención sostenida (Booze, Wallace, Silvers, Strupp, Snow y Mactutus, 2006). Se ha reportado trastorno a del desarrollo cerebral, específicamente de la corteza cíngulada anterior (Stanwood, Washington y Levitt, 2001) y hace que disminuya la migración neuronal (Crandall, Hackett, Kosofsky y Bhide, 2004).

Exposición intraútero a alcohol

Efectos en el sistema inmune

El etanol induce alteraciones en las funciones endocrinas e inmunes, específicamente en el eje hipotálamo adrenal, de tal manera que causa un incremento de las concentraciones en plasma de corticoesteroides y elevadas concentraciones en plasma y en la pituitaria de Beta-endorfinas (Angeliogianni y Gianoulakis, 1989); el mecanismo no es bien conocido pero se especula que puede ser resultado de un incremento en la segregación de la hormona para la

liberación de la corticotropina, lo cual lleva a deficiencias en la regulación del eje hipotálamo adrenal.

La consecuencia de esto es que hay un incremento sostenido de la presencia de glucocorticoides a lo largo de la vida, teniendo como resultado un aumento de la vulnerabilidad a las enfermedades, incrementando la incidencia de infecciones (Johnson, Knight, Marmer y Steele, 1981).

Alteraciones de la proliferación de precursores neuronales

La proliferación neuronal ocurre en sitios definidos en periodos restringidos de tiempo y este proceso es alterado por la exposición a alcohol prenatal haciendo que se retarden y extiendan los periodos de generación neuronal. Las consecuencias son varias: retardo en el número de células requeridas para iniciar la generación de neuronas, inicio tardío de la generación de neuronas y una depresión en la neurogénesis, especialmente en la formación hipocampal, el tallo cerebral (Miller, 1996) y el cerebelo (Bonthius y West, 1988).

Parte de la explicación de por qué sucede esto proviene de la afectación que tienen ciertas proteínas que regulan el ciclo celular, entre las que están la ciclina A, la D1 y la cdk2, todas las cuales se reducen por la exposición al alcohol (Siegenthaler y Miller, 2005a).

Este efecto también se debe a la alteración de factores de crecimiento que regulan la proliferación celular; estos factores pueden ser divididos en mitogénicos y antimitogénicos. En los factores mitogénicos tenemos, por ejemplo, el PDGF (platelet-derived growth factor), que reduce su presencia en la medida que aumenta la concentración de etanol (Luo y Miller, 1999); mientras que dentro de los factores anti-mitogénicos podemos mencionar como ejemplo el “transforming growth factor-mediated signal transduction”, mejor conocido como TGF β 1, el cual regula la actividad del ciclo celular. Si este último factor se combina con la presencia de alcohol causa, en cultivos in vitro, una depresión de la actividad de proteínas que están envueltas en la transición de las células en G1 (Siegenthaler y Miller, 2005b).

Efectos sobre la regulación del ciclo celular en las células madre neuronales

Los reportes sobre este tema sugieren que los efectos de la droga dependen del tejido y del tipo de célula; por ejemplo, el etanol inhibe la mitosis de los linfocitos o bien retrasa la progresión del ciclo celular de las células epiteliales; en lo que se refiere a estudios sobre las células madre neuronales, se sabe que dosis altas reducen la proliferación de células progenitoras neuronales, pero si la dosis es pequeña entonces tiene un efecto estimulante (Miller, 1995).

El etanol generalmente reduce la proliferación de células madre neuronales del cerebro en desarrollo mediante la afectación de la expresión de los Cdk (cyclin-dependent kinase), ciclinas (Li, Miller y Luo, 2002) y CKI (cyclin dependent kinase inhibitor) (Beier, Burgin, Kiermaier, Fero, Karsunky, Saffrich y otros, 2000). El resultado es una prolongación de las fases del ciclo celular.

Otros factores involucrados en el ciclo celular de las células madre que pueden alterarse por la presencia de etanol son las telomerasas (Nakahara, Hasimoto, Hirano, Koll, Martin y Preedy, 2003), factores de transcripción y proteínas que regulan la energía celular (Kennedy, 1998).

Mecanismos de las alteraciones inducidas por el etanol a la migración neuronal

La migración neuronal es un componente crítico del desarrollo que provee de un puente entre el nacimiento de una célula y su apropiada integración dentro de una estructura. Las alteraciones de la migración son causadas por interrupciones en el inicio, desarrollo y fin de la migración neuronal. En el caso del Síndrome de Alcohol Fetal (FAS por sus siglas en inglés) se ha investigado el efecto del etanol en cada una de estas fases; por ejemplo, la exposición a etanol puede causar que las neuronas lleguen a la capa equivocada de la corteza cerebral (Miller, 1987); en la medida en la que se distribuyen en las localizaciones inadecuadas, en esa medida se integran a la red sináptica de manera incorrecta (Al-Rabiai y Miller, 1989); consecuentemente, ocurren anomalías en la actividad y el metabolismo cortical (Miller y Dow-Edwards, 1993).

Los estudios de migración neuronal han identificado una serie de posibles mecanismos de la inducción de alteraciones en la migración neuronal debida al etanol; entre ellas encontramos alteraciones tanto en los microambientes que se encuentra la neurona mientras migra (Miller, 2003) y la motilidad de las neuronas dentro de esos ambientes (Tomas, Lázaro, Duran, Marin, Renau y Egea, 2003).

Efectos del etanol sobre los mecanismos que regulan el proceso de crecimiento neuronal

El establecimiento de los circuitos neuronales normales en el Sistema Nervioso Central requiere del control espacial y temporal sobre el crecimiento de las neuritas; este crecimiento se encuentra entre los primeros eventos en el desarrollo de las neuronas después de haber migrado.

Varias investigaciones han mostrado que la exposición a etanol altera el desarrollo de los axones y dendritas, habiendo por lo tanto modificaciones en los circuitos neuronales de diversas áreas cerebrales; pero los resultados han sido contradictorios, algunos autores reportan que el etanol induce las alteraciones morfológicas en las dendritas por medio de la inhibición del número de las dendritas primarias, por ejemplo del hipocampo (Smith y Davies, 1990), mientras que otros estudios reportan la inhibición de la poda de axones que normalmente se da con el tiempo, de tal manera que se pueden comprometer tractos como el corticoespinal (Miller, 1987) y las fibras mossy del hipocampo (West, Hodges y Black, 1981).

Los mecanismos que subyacen a la remodelación de las dendritas no son bien conocidos, pero se sabe que las pequeñas Rho guanosinas trifosfatasa (*Small GTPase*) son esenciales para la transducción de una gran variedad de señales extracelulares en cambios morfológicos, por ello han sido objeto de investigación y los estudios se han enfocado sobre los mecanismos celulares que regulan la extensión y la retracción de los axones durante el crecimiento.

Se ha determinado que el alcohol induce una reorganización y cambio de forma de los astrocitos *in vitro* y se ha sugerido que estos efectos están mediados por decrementos de la actividad de la RhoA (Guasch, Tomas, Minambres, Valles, Renau y Guerri, 2003).

La muerte neuronal por etanol: mediadores extracelulares

La muerte celular inducida por el etanol ocurre durante periodos definidos; estos periodos de tiempo coinciden con los periodos en los que se presentan la neurogénesis y la sinaptogénesis; esto se aplica a partes del cerebro en los que el desarrollo de sus neuronas está relativamente sincronizado, como en los principales núcleos sensoriales del nervio trigémino (Al-Ghoul y Miller, 1993).

El cerebelo también es susceptible a daño inducido por el etanol de una manera dependiente de la dosis; los estudios se han centrado en las células de Purkinje. La cantidad de células perdidas varía entre un 10 y un 70 % dependiendo de la historia de desarrollo y lugar del cerebelo, por ejemplo los lóbulos del I al V son más susceptibles que los VI y VII (Goodlett, Marcussen y West, 1990). En el caso de la formación hipocampal (hipocampo y giro dentado) la exposición prenatal a etanol reduce el número de neuronas (Miller, 1995).

La evidencia de que la muerte neuronal ocurre durante la sinaptogénesis da pie a la hipótesis de que esta muerte se da en neuronas que pierden la competencia con otras por un recurso limitado; las neurotrofinas, que son proteínas que ejercen efectos neuromoduladores en el proceso de la plasticidad cerebral y se ha reportado su disminución por exposición a etanol (Lighth, Brown, Newton, Belcher y Kane, 2002); otro recurso es la BDNF (brain-derived neurotrophic factor), que se encarga de promover la sobrevivencia de las células, por ello la exposición gestacional a alcohol resulta en un decremento significativo de la BDNF que correlaciona con un incremento significativo de la apoptosis en las neuronas corticales (Climent, Pascual, Renau y Guerri, 2002).

Muerte neuronal inducida por etanol

Los mecanismos intracelulares tienen que ver con tres vías: la intrínseca dependiente de la caspasa, la extrínseca dependiente de la caspasa y la vía independiente de la caspasa.

Con respecto a la primera vía las investigaciones se han centrado en los efectos del etanol en la caspasa-3, obteniéndose evidencia de que la exposición a etanol aumenta la activación de la caspasa-3 y a su vez apoptosis (Carloni, Mazzoni y Balduini, 2004). De la vía extrínseca no se sabe mucho, pero se tiene evidencia de que la exposición a etanol induce un incremento de la caspasa-8 lo cual va acompañado de muerte de células granulares cerebelares (Vaudry, Rousselle, Basille, Falluel, Pamantung, Fontaine y otros, 2002). Finalmente, de la vía independiente de la caspasa se tienen pocos datos, pero parece ser que el etanol induce la muerte neuronal por medio de un círculo vicioso: induciendo la liberación del AIF o factor de inducción de apoptosis ("*apoptosis inducing factor*") que inicia un bucle de retroalimentación que a su vez induce la liberación del citocromo C de la mitocondria que redundo en la liberación de más AIF (Porter, 1999).

Alteraciones de la cresta neural y sus derivados por la exposición prenatal a etanol

El primer indicio de que la cresta neural es un lugar de acción del etanol es la descripción de las alteraciones morfológicas faciales que suelen

presentarse en el FAS; pero como también se sabe que de la cresta neural se derivan estructuras vinculadas al Sistema Nervioso Periférico, entonces se han investigado los posibles efectos del etanol en este sistema.

Hay tres apartados que se derivan de la cresta neural: el craneal o cefálico, el cardíaco y el troncal; estudios con animales confirman la hipótesis de que el alcohol incide en la cresta neural ya que estudios con ratas han observado malformaciones cráneo-faciales que son características de los humanos con FAS (Edwards y Dow-Edwards, 1991); estos datos obtenidos con animales refuerzan la suposición de que los fetos humanos, durante las semanas 3 y 4 de su gestación, es el momento donde son más sensibles a los efectos teratológicos faciales del alcohol.

Por otro lado, hay básicamente dos instancias a través de las cuales el alcohol puede afectar al desarrollo de la cresta neural; la primera es la inducción neuronal, que es cuando se reduce la capacidad migratoria de las células mesodermales anteriores (Blader y Strahle, 1998); en segundo lugar provocaría una serie de eventos apoptóticos debido al estrés oxidativo (Chen y Sulik, 1996), a alteraciones en las señales de Ca^{++} (Debelak-Kragtop, 2003), pérdida de las interacciones célula a célula mediadas por L1 (Wilkemeyer y Charness, 1998), pérdida de la señal del ácido retinoico y pérdida de señales tróficas.

Exposición prenatal a etanol y su incidencia en la glía

Tradicionalmente se ve a la glía como un componente pasivo del Sistema Nervioso Central; pero este punto de vista ha cambiado y ahora se le reconoce como un compañero activo de las neuronas, que participan en la neurotransmisión y desempeñan un papel esencial en la conducción axonal, la plasticidad sináptica y el procesamiento de la información.

Hay dos clases de glía: la microglia y la macroglia; esta última comprende a los oligodendrocitos y los astrocitos; nos enfocaremos sobre los astrocitos.

Los estudios experimentales y clínicos proveen evidencia de que la exposición prenatal a etanol afecta la astrogliosis; entre los periodos críticos del desarrollo cerebral, en el cual las células gliales son particularmente susceptibles, está la embriogénesis (Guerri, 1998). Este es un momento en el cual la glía radial se genera y por ello se deteriora la migración neuronal y también la generación y maduración de astrocitos (Guerri, 2002).

El segundo periodo crítico en el cual el etanol puede afectar a la glía es durante el tercer trimestre del embarazo, periodo en el cual hay un gran crecimiento cerebral. Se tienen datos de que el etanol antagoniza el efecto proliferativo de la mitogénesis astrogliosis interfiriendo con la traducción de señales asociadas con la activación de factores de crecimiento (Luo y Miller, 1998) y con importantes neurotransmisores para la proliferación glial (Catlin, Guizzetti y Costa, 2000). Además, la exposición a etanol durante este periodo puede aumentar la apoptosis de neuronas y astrocitos; por ejemplo, la habilidad del etanol para interferir con la mitogénesis astrogliosis y el incremento de la muerte celular puede contribuir a la microencefalia inducida por alcohol. Por otro lado la, exposición a altas concentraciones de alcohol durante el crecimiento neuronal puede producir astrogliosis reactiva (Goodlett, Leo, O'Callaghan, Mahoney y West, 1993) lo cual causa que la glía segregue

componentes tóxicos que dañan a la neurona (Luo, Lindström, Donahue y Miller, 2001).

El daño astrogial inducido por etanol puede afectar diferentes procesos de desarrollo como la guía y disponibilidad de moléculas de soporte trófico (Fields y Stevens-Graham, 2002); la modulación de la formación, maduración y mantenimiento de sinapsis y la regulación de la transmisión sináptica (Nedergaard, Ransom y Goldman, 2003).

Exposición intraútero a nicotina

El hecho de que la madre fume durante su embarazo produce efectos adversos en el feto por medio de dos diferentes vías; primero interviniendo con la función normal de la placenta; como los metabolitos del cigarro pasan a través de la placenta de la madre al feto, ellos actúan como vasoconstrictores reduciendo el flujo sanguíneo uterino con lo que el feto se ve privado de nutrientes y oxígeno, resultando en un episodio de hipoxia fetal y malnutrición; esta es la base del retardo intrauterino del desarrollo visto en muchos infantes hijos de madres fumadoras.

En segundo lugar, la nicotina del cigarro actúa como un teratógeno que interfiere con el desarrollo fetal, específicamente en el desarrollo del sistema nervioso; en útero, la nicotina tiene como receptores blanco los receptores nicotínicos de la acetilcolina cambiando el patrón de proliferación y diferenciación celular (Law, Stroud, Lagasse, Niaura, Liu y Lester, 2003).

La exposición prenatal a nicotina en una proporción de unos 20 cigarros al día, resulta en un acortamiento del periodo gestacional, especialmente si la exposición se produce en los trimestres segundo y tercero; el resultado es un bajo peso del producto al momento del nacimiento (Weitzmana, Byrdc, Aligned y Moss, 2002).

Aún bajos niveles de nicotina parecen alterar el desarrollo del tejido nervioso, especialmente del cerebelo, e interferir con el desarrollo de las vías catecolaminérgicas, sobre todo el sistema noradrenérgico. El hecho de que afecte más al sistema nervioso puede deberse precisamente a que actúa sobre receptores de neurotransmisores (por ejemplo los colinérgicos), los cuales se ha hipotetizado que controlan el patrón de maduración celular (Olds, 1997; Slotkin, 1998).

En resumen, la cocaína ejerce su efecto deletéreo sobre el producto en desarrollo por medio de tres mecanismos: en primer lugar causa vasoconstricción y por ello hipoxia y asfixia prenatal, en segundo hace que decrezca el metabolismo oxidativo de la glucosa y por ello la disponibilidad de energía y en tercer lugar, causa efectos inhibitorios en la replicación celular.

Por su parte, el alcohol afecta al sistema inmune, a la proliferación de precursores neuronales, la regulación del ciclo celular en las células madre, cambia el patrón de migración, crecimiento y muerte neuronal, altera a los derivados de la cresta neural y afecta a la generación y maduración de la glía.

En lo que respecta a la nicotina, produce efectos adversos sobre el feto por medio de dos vías, interviniendo con la función normal de la placenta causando hipoxia fetal y malnutrición y actuando como un teratógeno que interfiere con el desarrollo del Sistema Nervioso.

Alteraciones Asociadas

Hemos visto entonces que la exposición prenatal a drogas de abuso tiene como consecuencia la alteración del desarrollo normal del producto en gestación, sin embargo, permanece la pregunta acerca de la manera en la que se manifiestan estas alteraciones a lo largo de la vida del sujeto.

En términos generales, la exposición prenatal a drogas de abuso se ha asociado a alteraciones morfológicas (tales como deficiencias en el tamaño del producto), fisiológicas (anormalidades cardiovasculares) y neuroconductuales (menores puntuaciones en diversas pruebas neuropsicológicas).

Morfológicas y fisiológicas

Dentro del ámbito de la morfología, las investigaciones están centradas en tres variables: peso, altura y tamaño de la circunferencia de la cabeza del niño al nacer.

Se ha reportado que el alcoholismo maternal durante el embarazo resultó en severas deficiencias en el crecimiento del feto, inclusive en aquellas mujeres en las que el consumo de alcohol fue moderado (Little, 1977).

Un estudio prospectivo (Day, Jasperse, Richardson, Robles, Sambamoorthi, Taylor y otros, 1989) que entrevistó a mujeres cada trimestre, demostró que hay relación entre el consumo de etanol y la aparición de anormalidades morfológicas y de crecimiento (peso, tamaño y perímetro craneal), sobre todo si el consumo de la sustancia es en los dos primeros trimestres. Estos mismos autores (Day, Richardson, Robles, Sambamoorthi, Taylor, Scher y otros, 1990) también reportaron una relación significativa entre el uso de alcohol durante el embarazo y el crecimiento y morfología de los recién nacidos en el seguimiento de los niños durante 8 meses de observación. El uso de alcohol durante el embarazo de los trimestres segundo y tercero y el uso continuo a través del embarazo fueron significativamente relacionados a bajo peso, estatura corta y poca circunferencia craneal en los infantes expuestos.

Otra investigación (Chasnoff, Griffith, Freier y Murray, 1992) señala que la exposición intrauterina a drogas solo afecta el crecimiento del tamaño de la circunferencia de la cabeza. A esta misma conclusión llegaron Kuhn y colaboradores (Kuhn, Kline, Ng, Levin y Susser, 2000) quienes trabajaron sobre la relación entre la cocaína y el crecimiento intrauterino y encontraron que solo hubo problemas cuando el consumo de cocaína fue alto.

También se ha demostrado el impacto del uso maternal de tabaco ya que el peso de los niños al nacer es bajo (Visscher, Feder, Brady, Burns y Bray, 2003), con menor talla y menor perímetro cefálico (Shankaran, Das, Bauer, Bada, Lester, Wright y otros, 2004).

Hay quienes se enfocan en el análisis facial, específicamente en la identificación de patrones persistentes de rasgos faciales dentro de los niños del grupo expuesto a marihuana, alcohol y cocaína (Astley, Clarren, Little, Sampson y Daling, 1992).

Debido a que no todas las investigaciones han encontrado tales alteraciones faciales, se desarrolló un método de diagnóstico que probaron en niños cuya madre había consumido alcohol durante su embarazo; encontrando que realmente hay alteraciones y que su método es eficaz para detectarlas (Astley y Clarren, 2000).

Con el mismo método, estos autores (Astley y Clarren, 2001) relacionaron la exposición a alcohol y su consecuencia en el fenotipo facial con

mediciones estructurales, neurológicas y funcionales de daño cerebral, encontrando una relación que indica que la prueba ayuda a detectar indirectamente alteraciones cerebrales. Inclusive los efectos teratológicos de la exposición intrauterina a drogas van más allá de los que se ven a simple vista y se correlacionan con anomalías fisiológicas en general. Por ejemplo, se ha visto que la exposición intrauterina a “éxtasis” aumenta significativamente el riesgo de padecer defectos congénitos, cardiovasculares y musculoesqueléticos (McElhatton, Bateman, Evans, Pughe y Thomas, 1999); o bien se han hallado deficiencias en la transferencia de carbohidratos (Sarkola, Eriksson, Niemela, Sillanaukee y Halmesma, 2000); mientras otros autores documentan la existencia de una hipotonía en el recién nacido secundaria al uso de cigarrillos durante la gestación por parte de la madre (Dempsey, Hajnal, Partridge, Jacobson, Good, Jones y otros, 2000).

También se ha identificado que el alcohol causa alteraciones en la salud en general del niño y obliga a continuas visitas al hospital (Kvigne, Leonardson, Neff, Brock, Borzelleca y Welty, 2004); aumenta la posibilidad del feto de padecer meningococos (Sørensen, Labouriau, Jensen, Mortensen y Schønheyder, 2004); el riesgo de desarrollar cáncer, sobre todo si las dosis a las que se expone el feto son altas (Ng, Silverstone, Lai y Zelikoff, 2006); y hay problemas cardio-respiratorios, aunque solo cuando las dosis de consumo de la madre fueron altas (Schuetze y Eiden, 2006).

Aprendizaje y memoria

Se ha reportado que los sujetos expuestos prenatalmente a alcohol tienen dificultades para memorizar listas de palabras (Kerns, Don, Mateer y Streissguth, 1997), aunque en menor grado que los pacientes con síndrome Down (Mattson, Goodman, Caine, Delis y Riley, 1999); especialmente para memorizar nueva información (Mattson, Riley, Delis, Stern y Jones, 1996; Mattson, Riley y Gramling, 1998; Jacobson, Jacobson y Sokol, 1993). Se ha descrito un deterioro de su memoria procedimental (Streissguth, Bookstein, Sampson y Barr, 1989), aunque no todos los estudios han encontrado este menoscabo (Olson, Feldman, Streissguth, Sampson y Bookstein, 1998); y al parecer los problemas se agravan en la medida en que la exposición al alcohol se incrementa (Haith, Hazen y Goodman, 1988).

Es de resaltar que estas alteraciones se han encontrado tanto cuando los sujetos son infantes, como cuando son adolescentes o adultos; lo que indica que los problemas relacionados con la exposición a drogas tiene efectos a muy largo plazo; además, estos problemas se han encontrado tanto en los sujetos con una exposición alta y diagnosticados por ello con FAS; como los que estuvieron expuestos a menores cantidades de alcohol, clasificados dentro de las categorías de FAE o Efectos del Alcohol Fetálico (concepto propuesto por Claren y Smith en 1978).

Atención

La exposición prenatal a alcohol se ha visto asociada a problemas con la atención sostenida, entendida como la habilidad para enfocar la atención por periodos largos de tiempo y se le mide con pruebas de desempeño continuo y pruebas de vigilancia.

Nanson y Hiscock (1990) determinaron que los sujetos con consecuencias severas (FAS) como los de exposición moderada (FAE) al

alcohol tuvieron reacciones lentas; otros estudios (Olson, Feldman, Streissguth y Gonzalez, 1992; Coles, Platzman, Raskind-Hood, Brown, Falek y Smith, 1997) no han encontrado deficiencias, a menos que se les pidiera un procesamiento activo de la información, como la comprensión de un texto o aprendizaje de una secuencia de teclas (Olson, Feldman, Streissguth, Sampson y Bookstein, 1998). Se especula que es probable que el problema radique más en las funciones ejecutivas que en la atención sostenida; aspecto que abordaremos más adelante.

Otros estudios se han interesado en el enfoque de la atención, que es la habilidad de sostener la atención en la presencia de estímulos distractores; se le ha encontrado alterada aún con una exposición leve (Streissguth, Sampson, Olson, Bookstein, Barr, Scott y otros, 1994; Jacobson, Jacobson, Sokol y Ager, 1998); y aunque suelen tener bajas calificaciones en pruebas de atención, los sujetos FAS y FAE se desempeñaban mejor que los niños con déficit de atención con hiperactividad (Coles y colaboradores, 1997).

Funciones ejecutivas

El término funciones ejecutivas generalmente se refiere a las funciones cognitivas que están involucradas en la planeación y dirección de la conducta con el fin de llegar a una meta de la manera más eficiente posible.

Pueden ser divididas en dos categorías; en primer lugar se le asocia con habilidades tales como retener y procesar simultáneamente información (memoria de trabajo) así como enfocarse en una sola tarea en un momento dado (inhibir respuestas irrelevantes pero habituales). En segundo término se ha ampliado la definición para incluir acciones relacionadas con el manejo de las emociones, sobre todo con el modo de respuesta ante el cambio en las condiciones en que se obtienen reforzadores, sean positivos o negativos.

Esta separación se robustece porque hay áreas cerebrales más especializadas en cada una de estas habilidades; por ejemplo, lesiones en la región orbitofrontal hacen que los sujetos se desempeñen mal en tareas de toma de decisión relacionadas con la emoción pero no tienen dificultades en las pruebas que miden la cognición (Damasio, 2001; Rolls, Hornak y Mcgrath, 1994). Por otro lado, se sabe que lesiones en las áreas dorsolaterales se asocian con alteraciones cognitivas, sobre todo en la memoria de trabajo (Dias, Robbins y Roberts, 1996).

Problemas en las funciones ejecutivas más relacionadas con el procesamiento cognitivo

Se han reportado alteraciones en las funciones ejecutivas en un amplio rango de desórdenes del desarrollo, entre los que encontramos la exposición prenatal a drogas.

Diversas pruebas miden las funciones ejecutivas. La capacidad de planeación, por ejemplo, es explorada con pruebas llamadas “de planeación progresiva” y se ha encontrado que los sujetos expuestos prenatalmente a alcohol muestran deficiencias en la solución de este tipo de tareas y un mayor número de violaciones a las reglas que lo que lo hacía un grupo control; se han utilizado la torre de Londres o de la torre de Hanoi (Kodituwakku, Handmaker, Cutler, Weathersby y Handmaker, 1995), la prueba de la “Torre de California” (Mattson, Goodman, Caine, Delis y Riley, 1999) y la prueba de “Estimación

cognitiva”, otra prueba que examina las habilidades de planeación y que es difícil de resolver por parte de pacientes con lesiones frontales (Kopera-Frye, Dehaene y Streissguth, 1996).

Pacientes con problemas en las funciones ejecutivas han mostrado también dificultades para el aprendizaje de nueva información, debido a su inhabilidad de emplear estrategias efectivas y por su impulsividad; por ejemplo se encontró que en una prueba de memoria visual, adolescentes con FAS cometieron más errores de perseveración que los controles (Olson, Feldman, Streissguth, Sampson y Bookstein, 1998).

Por su parte, la prueba de disposición de cartas de Wisconsin, que mide la flexibilidad cognitiva, ha sido usada para comparar a los sujetos expuestos a alcohol prenatal y a sujetos controles, observándose que los primeros cometen más errores de perseveración y completan menos categorías (Kodituwakku, May, Clericuzio y Weers, 2001); misma situación que se ha presentado en las pruebas de fluidez verbal o habilidad para generar rápidamente respuestas (Schonfeld, Mattson, Lang, Delis y Riley, 2001) y en las pruebas de inteligencia fluida, donde se mide la habilidad de la persona para resolver problemas nuevos de manera rápida y precisa (Kodituwakku, Handmaker, Cutler, Weathersby y Handmaker, 1995).

Problemas en las funciones ejecutivas más relacionadas con el procesamiento emocional

En lo que se refiere a las funciones ejecutivas relacionadas con la emoción, se les concibe como la respuesta al cambio de las condiciones que otorgan reforzamientos; por ello se han usado pruebas que constan de una fase de aprendizaje y otra de extinción; en ambas se otorgan o suspenden recompensas dependiendo de si los sujetos han dado la respuesta correcta o no y se ha observado un lento aprendizaje en los sujetos expuestos a drogas intra-útero en comparación con sujetos controles (Kodituwakku, May, Clericuzio y Weers, 2001).

Funciones socioemocionales

Si las funciones ejecutivas representan la capacidad para alcanzar una meta de manera eficiente, es entendible que los sujetos expuestos prenatalmente a drogas, exhiban dificultades sociales.

Se les ha reportado con problemas tales como desorden oposicionista desafiante (Linares, Singer, Kirchner, Short, Min, Huseey y otros, 2006) y, muy comúnmente, déficit de atención (Wakschlag, Lahey, Loeber, Green, Gordon y Leventhal, 1997). Suelen ser además depresivos (O'Connor y Paley, 2006) agresivos (Cohen y Erwin, 1994; Bendersky, Bennett y Lewis, 2006) y pueden cometer actos delincuenciales (Cornelius, Leech, Goldschmidt y Day, 2000). También se ha reportado dificultades escolares evidenciadas a través de bajas calificaciones escolares y por constantes reportes de los profesores (Delaney, Covington, Templin, Ager, Nordstrom, Martier y otros, 2000).

Para explorar las relaciones entre las funciones ejecutivas y las deficiencias sociales, Kodituwakku, May, Clericuzio y Weers (2001), usaron dos cuestionarios para padres, el Cuestionario de Conducta Personal y el Inventario de Funcionamiento Ejecutivo para Niños, a la vez que aplicaron diversos estudios para evaluar tanto la parte cognitiva como la parte emotiva de las

funciones ejecutivas. Este análisis mostró que los expuestos a alcohol exhibieron más problemas conductuales que los controles y que a esos problemas se les asocian fuertemente deficiencias en las funciones ejecutivas, tanto cognitivas (número de errores de perseveración en la prueba del Wisconsin), como emocionales (variabilidad en la extinción).

Lenguaje

Los estudios en esta área han estado básicamente dirigidos a establecer las consecuencias dañinas de dos sustancias, el alcohol y la cocaína.

Con respecto al alcohol, los primeros estudios en esta área se caracterizan por tener una muestra muy pequeña; por ejemplo, Shaywitz y colaboradores (Shaywitz, Caparulo y Hodgson, 1981) trabajaron solo con dos niños y describieron en ellos retardos en el desarrollo del lenguaje como resultado de FAS y FAE; otro estudio (Becker, Warr-Leeper y Leeper, 1990) trabajó con 8 niños de la etnia Ojibway que cumplían con los criterios de FAS y encontraron problemas en las habilidades articulatorias y en la estructura del lenguaje, aunque sus conclusiones se consideran limitadas por tener una muestra de un solo grupo étnico.

A los niños con FAS se les describió con retardo en la adquisición del lenguaje y deficiencias en el lenguaje tanto receptivo como expresivo (Church y Kaltenebach, 1997), lo que no es de extrañar ya que la exposición prenatal al alcohol puede causar anomalías estructurales y funcionales.

En lo que respecta a la cocaína, Mentis y Lundgren (1995) llevaron a cabo una detallada evaluación de las habilidades pragmáticas, sintácticas y semánticas de 5 niños con exposición prenatal de cocaína; los niños revelaron tener más problemas en el área de la pragmática, en aspectos tales como el mantenimiento del tópico de conversación e inteligibilidad.

En 1997 un grupo de investigadores utilizaron varias pruebas estandarizadas (*Sequenced Inventory of Communicative Development*, *Peabody Picture Vocabulary Test-Revised* y el *Bayley Scales of Infant Development*) y encontraron problemas y retrasos en el procesamiento receptivo y expresivo, tanto en los expuestos a múltiples drogas como los que solo lo estuvieron a la cocaína, sobre todo si eran hombres (Johnson, Seikel, Madison, Foose y Rinard, 1997).

En un segundo estudio, el mismo equipo de investigación evaluó la fonología en estos grupos (expuestos a múltiples drogas, solo cocaína y controles) incluyendo en el análisis la adición de consonantes al inicio de la palabra, palatalización y simplificación de sílabas; reportando problemas en la asimilación, la reducción de sílabas complejas y la simplificación de sílabas (Madison, Johnson, Seikel, Arnold y Schultheis, 1998).

Adicionalmente, (Koren, Nulman, Rovet, Greenbaum, Loebstein y Einarsen, 1998) se ha mostrado que los infantes con exposición prenatal a cocaína, incluso siendo adoptados, tienen deficiencias en la comprensión verbal y el lenguaje expresivo tal y como es evaluado por la "*Prueba de Lenguaje Reynell*".

Delaney y sus colaboradores (Delaney, Covington, Templin, Kershaw, Nordstrom, Ager y otros, 2000) investigaron el desarrollo del lenguaje expresivo en un grupo de 186 infantes expuestos prenatalmente a cocaína; este estudio sometió a los infantes a prueba con la escala "*Arizona Articulation Proficiency Scale*"; el análisis no reveló diferencias significativas entre este tipo de niños y

los niños controles, pero se notaron problemas en el lenguaje espontáneo (número total de palabras emitidas, tipos de palabras y número de palabras pronunciadas por turno); una de las críticas a este estudio, es que todos los sujetos fueron hijos de afro-americanos, por lo que no se descarta que la muestra estuviera sesgada.

La influencia de la cocaína prenatal en el desarrollo del lenguaje, fue también objeto de una investigación longitudinal por parte de Morrow y colaboradores (Morrow, Bandstra, Anthony, Ofir, Xue y Reyes, 2003) quienes hicieron el seguimiento de 250 niños expuestos durante su gestación a cocaína; para documentar su desarrollo del lenguaje usaron la "*Clinical Evaluation of Language Fundamentals-Pre-School*"; y se encontró que los expuestos a cocaína alcanzaban puntuaciones de dos desviaciones estándar por debajo de la media.

Por último, Bandstra y colaboradores (Bandstra, Vogel, Morrow, Xue y Anthony, 2004) utilizaron la sección de lenguaje de la prueba *NEPSY*, en niños expuestos en útero a cocaína, cuando contaban con 3, 5 y 7 años, encontrando que a más cocaína más problemas de lenguaje.

En resumen, hay alteraciones morfológicas que se evidencian sobre todo en el peso, altura y perímetro cefálico del recién nacido, la presencia de un patrón de rasgos faciales (por ejemplo el del FAS), alteraciones en el tono muscular, cardiovasculares, musculo-esqueléticas y fisiológicas en general (deficiencias de salud y mayor riesgo de enfermarse).

Se han encontrado también problemas en el ámbito conductual y neuropsicológico; en este sentido, se les describe con dificultades en la memoria declarativa y probablemente en la memoria procedimental. Hay problemas en la atención sostenida, en el enfoque de la atención y suelen tener respuestas más lentas que los no expuestos. Presentan anomalías en las funciones ejecutivas ya sean entendidas estas como capacidad de planeación, flexibilidad cognitiva o como respuesta al cambio de las condiciones que otorgan reforzamientos. Tienen alteraciones en las relaciones sociales y por ello se les reporta como depresivos, agresivos, opositoristas, con dificultades escolares y suelen realizar actividades delictivas. Por último, con respecto al lenguaje, se ha asociado con retardo en la adquisición del lenguaje, tanto receptivo como expresivo, en la pragmática y la fonología.

Limitaciones de los Estudios

El problema de las adicciones es grave en todo el mundo y la mayor parte de los estudios realizados hasta el momento coinciden en encontrar alteraciones estructurales o funcionales; sin embargo, existe controversia puesto que hay investigaciones que no han encontrado alteraciones morfológicas (Mills y Graubard, 1987; Sampson, Bookstein, Barr y Steissguth, 1994; Bandstra, Morrow, Anthony, Churchill, Chitwood, Steele y otros, 2001), ni conductuales (Ostrea y Ostrea, 1997; Accornero, Morrow, Bandstra, Johnson y Anthony, 2002; Myers, Dawson, Britt, Lodder, Meloy, Saunders y otros, 2003; Messinger, Bauer, Das, Seifer, Lester, Lagasse y otros, 2004), o cognitivas (Frank, Jacobs, Beeghly, Augustyn, Bellinger, Cabral y otros, 2002; Frank, Rose-Jacobs, Beeghly, Wilbur, Bellinger y Cabral, 2005; Morrow, Vogel, Anthony, Ofir, Dausa y Bandstra, 2004; Luyter, Jamont, Bertholet y Crusio, 2005). Además, algunos estudios no han encontrado que la exposición prenatal a drogas repercuta en problemas durante la etapa de la infancia (Messinger y

otros, 2004), ni se han detectado problemas escolares (Pulsifer, Radonovich, Belcher y Butz, 2004; Behnke, Eyler, Warner, Garvan, Hou y Wobie, 2006).

En la opinión de muchos autores (Carta y Sideridis, 1994; Dixon, 1994; Cosden y Peerson, 1997), en estas investigaciones no se han controlado variables tales como la cantidad, intensidad, frecuencia y tipo de drogas usada, si se usaban una o varias drogas, si se usaba al inicio, al final o durante todo el embarazo y muchos estudios confunden entre la exposición prenatal a drogas y pobres cuidados prenatales, mala nutrición de la madre y también con problemas ambientales del hogar en donde son criados los niños.

Sin embargo, la posibilidad de que la ingestión de drogas por parte de una mujer embarazada pueda causar daño al Sistema Nervioso del producto, hace necesaria la detección de “marcadores específicos del daño neuronal bioquímicos, de neuroimagen, neurofisiológicos que a la vez sean poco agresivos, fáciles de realizar y con alta sensibilidad y especificidad que permitan identificar y tratar precozmente el daño cerebral” (Póo, Campistol y Iriundo, 2000).

Origen de los Potenciales Relacionados a Eventos (PRE's)

Todo estímulo que llega a una persona inicia una secuencia de procesos fisiológicos que son una fuente de entendimiento del procesamiento de la información que ocurre en el periodo comprendido desde que el estímulo es recibido hasta la respuesta que se le da a ese estímulo. A lo largo del tiempo se han desarrollado métodos para examinar estas respuestas, entre los que podemos enumerar distintos métodos de determinación de la conductancia de la piel, mediciones electrodermales, vasculares y cardíacas. Pero estos métodos tienen el problema de que son de latencia larga (no miden procesos que se tardan un segundo o menos de duración), no nos dicen cuales son las diversas fases por medio de las cuales se realiza el procesamiento de la información, son inespecíficos (no se sabe qué área cerebral es la responsable de una determinada respuesta) y son respuestas estereotipadas.

El electroencefalograma (EEG) por su parte, tiene las ventajas de que puede grabar muchos sitios simultáneamente y mostrar un patrón de actividad definido; pero algunos investigadores (Näätänen, 1992) lo consideran poco fructífero para revelar las diferentes etapas en las que se realiza el procesamiento cerebral de la información.

A éste problema es que se enfocan los potenciales relacionados a eventos (PRE's) desde su inicio con Dawson en 1951. El estudio de estos potenciales se basa en la suposición de que la señal y el ruido tienen una suma lineal pero que, mientras la señal es constante, el ruido es aleatorio.

Para evitar el ruido se hace necesario tener numerosas repeticiones del evento de interés, puesto que el ruido decrece en la medida en que aumenta el número de periodos a promediar. De esta manera podemos obtener una “fotografía” temporal del flujo de procesamientos de eventos en el cerebro antes, durante y después de la presentación de estímulos.

Esto es lo que hacen los PRE's, nos muestran la secuencia de eventos fisiológicos del cerebro que corresponden a las etapas psicológicas del procesamiento de la información.

Un primer problema de los PRE's es la falta de resolución espacial, problema que se deriva del hecho de que múltiples lugares cerebrales pueden contribuir a la formación del potencial.

Para enfrentar este problema lo que se debe de hacer es dilucidar el significado de los diferentes componentes que constituyen a un PRE; un componente se le define como un proceso que genera la onda que observamos y para evaluar estos componentes se utilizan métodos estadísticos y de sustracción.

Componentes exógenos

Los PRE'S se dividen en diferentes categorías, dependiendo de qué tan ligados estén a los estímulos externos; así tenemos componentes exógenos y endógenos, los primeros más ligados a los estímulos, mientras que los segundos dependen más del estado de los sujetos.

Tomando como ejemplo los PRE'S derivados de la estimulación auditiva podemos describir los potenciales de tallo cerebral (<10 ms) y las respuestas de latencia media (MLR, por sus siglas en inglés).

Los Potenciales Evocados Auditivos de Tallo Cerebral (PEATC) suelen tener 7 componentes y ocurren antes de los 10 milisegundos, siendo su amplitud y su latencia sensibles a las características de los estímulos e insensibles a la manera en que son presentados y al desempeño de la tarea; mientras que las MLR son respuestas corticales de signo negativo a los 9, 15 y 19 milisegundos y que suelen activarse con tonos que se encuentran en el rango de la frecuencia de la voz humana, se atenúan al dormir el sujeto y son muy sensibles a la anestesia.

Componentes endógenos o tardíos

Estos componentes tardíos no están cercanos a la percepción y son determinados por:

- Inicio y terminado de energía: los potenciales son evocados por un cambio relativamente abrupto en el nivel de energía que es iniciado en los receptores sensoriales
- Cambios en la continuidad del estímulo: ya sea en su intensidad o en su frecuencia; también intervienen aquí la habituación y el periodo refractario y la incertidumbre de cuando se va a presentar un estímulo
- Factores de estado: tales como el grado de alerta, el nivel de activación del sujeto, si se encuentra dormido y el uso de drogas
- Desempeño de tareas: en algunos de estos componentes la amplitud correlaciona con el desempeño en tareas, siendo que se presenta una mayor amplitud cuando el nivel de desempeño es también alto

Los primeros componentes en aparecer son N1 y P2; N1 denota una negatividad que usualmente despunta a los 100 milisegundos después de presentado el estímulo, mientras que P2 indica una positividad que despunta entre los 180 y los 200 ms.

Mismatch Negativity (MMN)

A diferencia de las anteriores, la MMN provee una medición fisiológica de la información sensorial procesada por el cerebro, suele aparecer como a los 100 ms y termina como a los 250 ms; es una respuesta eléctrica cerebral negativa de los potenciales relacionados a eventos, que se presenta al haber un cambio discriminable en una estimulación auditiva repetitiva y que puede ser

iniciada aun a falta de atención por parte del sujeto que está siendo sometido a prueba (Nätänen, 2003)

Se aisló a finales de la década de los 70 (Nätänen, 1992) postulándose como reflejo del funcionamiento de un mecanismo automático y preatencional del procesamiento de estímulos (Kähkönen, Rossi y Yamashita, 2004). Se basa en la formación de una huella o representación neuronal de las características físicas de los estímulos repetidos en la corteza auditiva primaria, con la que se comparan los nuevos estímulos, de manera que si coincide la huella, se mantiene, mientras que, si no lo hace, se genera la MMN (Sánchez y Serra, 2002; Nätänen, Jacobsen y Winkler, 2005).

Su obtención se consigue con un paradigma oddball pasivo, en el que se presentan a los sujetos secuencias de estímulos repetidos estándares, encargados de generar la huella, en las que se intercalan estímulos diferentes, que, por su desigualdad con la huella, generan la MMN. La tarea de los sujetos consiste en ignorar la estimulación auditiva y dirigir la atención a otra situación (Nätänen, 2003).

Este componente se obtiene al restarle a la onda causada por el estímulo estándar la del estímulo infrecuente y resulta un componente negativo con un pico entre los 100 y los 200 ms después de la presentación del estímulo (Gomes, Molholm, . Ritter, Kurtzberg, Cowan y Vaughan, 2000).

Se han descrito dos subcomponentes de la MMN (Cheour, Kushnerenko, Ceponiene, Fellman y Nätänen, 2002)

- El primero tiene su origen en la corteza auditiva primaria y es el resultado del proceso automático de comparación entre el nuevo estímulo diferente y la representación neuronal del estímulo estándar. Esta representación se localizaría en diferentes poblaciones neuronales de la corteza auditiva primaria, dependiendo de si el tipo de desviación se basa en la frecuencia, intensidad y duración del estímulo, en su complejidad o en su estructura fonética
- El segundo se origina en la corteza frontal derecha y se relacionaría con la refocalización de la atención hacia el estímulo diferente, causada por la detección de un cambio en la memoria sensorial auditiva; se interpreta como la señal de aviso del mecanismo preatencional de la focalización de la atención

La MMN es iniciada solo cuando ocurre un cambio en un estímulo perteneciente a una secuencia de estímulos. ¿Qué tipos de cambios son los que inician la MMN?; los siguientes son los determinantes descritos de la MMN (Nätänen, 1992):

- A mayor diferencia entre los estímulos se presenta una mayor amplitud de la MMN
- Cambios en la intensidad: aparece cuando hay cambios en la intensidad relativa no absoluta, es decir, que si un estímulo tiene una intensidad menor que el resto de los estímulos se va a presentar la MMN, e incluso entre menor sea la intensidad el estímulo, comparados con los otros estímulos, más amplia va a ser la MMN
- Cambios en la duración de los estímulos
- Cambios en la localización espacial
- Por omisión de estímulos

- La magnitud de la desviación del estímulo: a mayor incremento en la desviación de la magnitud del estímulo la MMN se hace más larga y temprana
- La probabilidad de desviación del estímulo: la amplitud de la MMN depende fuertemente de la probabilidad de presentación de la secuencia de estímulos
- Intervalo del estímulo (ISI): prolongando el ISI, la MMN no debe presentarse cuando se llega a ciertos límites; la paulatina reducción de la amplitud de la MMN conforme el ISI es prolongado puede reflejar el gradual decaimiento del trazo de memoria en el tiempo
- Predictibilidad: La MMN es un proceso automático y por ello no está influenciada por la capacidad de los sujetos de predecir cuándo se va a presentar un estímulo diferente
- Significado del estímulo: tampoco está afectado por el significado de los estímulos
- Efectos del sueño: en el sueño se produce una latencia más larga en la MMN y está menos distribuida que cuando el sujeto está despierto
- Efectos de las drogas: la MMN parece ser realizada cuando se administra una droga que tiene un efecto general de activación en el Sistema Nervioso y cuando la droga lo inhibe baja la amplitud de la MMN
- Decremento de la respuesta a largo plazo: a veces se produce una reducción en la amplitud de la MMN cuando se hace larga una sesión de experimentos; tiene que ver con un cambio gradual de decremento en la excitabilidad de la corteza; en una sesión de dos horas se puede presentar una MMN bien definida
- Constancia en los estímulos estándar: la MMN se produce pero con una amplitud menor si es el caso de que los estímulos estándar varíen; la atenuación de la amplitud es proporcional al rango de la variación
- Efectos de enmascaramiento: tanto retroactivo como proactivo
- Independencia del Sistema Nervioso Autónomo: algunas investigaciones han medido los potenciales relacionados a eventos junto con las del Sistema Nervioso Autónomo y se ha encontrado que la MMN ocurre aún sin haber una respuesta concomitante, por ejemplo sin cambio de la frecuencia cardíaca

Uno de los grandes debates sobre la MMN ha sido qué tan ligada está o no a la atención; la conclusión a la que se ha llegado es que la MMN depende de un proceso automático que no obedece a que el sujeto esté presentando atención a una tarea; además el decaimiento de la representación sensorial del estímulo en la memoria sensorial no depende de la atención (Mäntysalo y Näätänen, 1987). Por otro lado, la MMN se puede generar cuando los sujetos están dormidos y cuando están anestesiados y en tareas de escucha dicótica, se presenta tanto en el oído que se está atendiendo como en el ignorado (Alho, Sams, Paavilainen, Reinikainen y Näätänen, 1989).

A pesar de lo anterior se ha concluido que hay modificaciones de la intensidad y la frecuencia de la MMN cuando el sujeto presta atención a los estímulos que la generan, por lo tanto se dice que la MMN ciertamente no

depende de la atención, pero sí que está modulada por esta (Woldorff, Hackley y Hillyard, 1991).

A manera de síntesis, Näätänen (1992) propuso la siguiente figura para explicar la dinámica de la evaluación auditiva temprana y las bases neurales de la MMN (ver Figura 1).

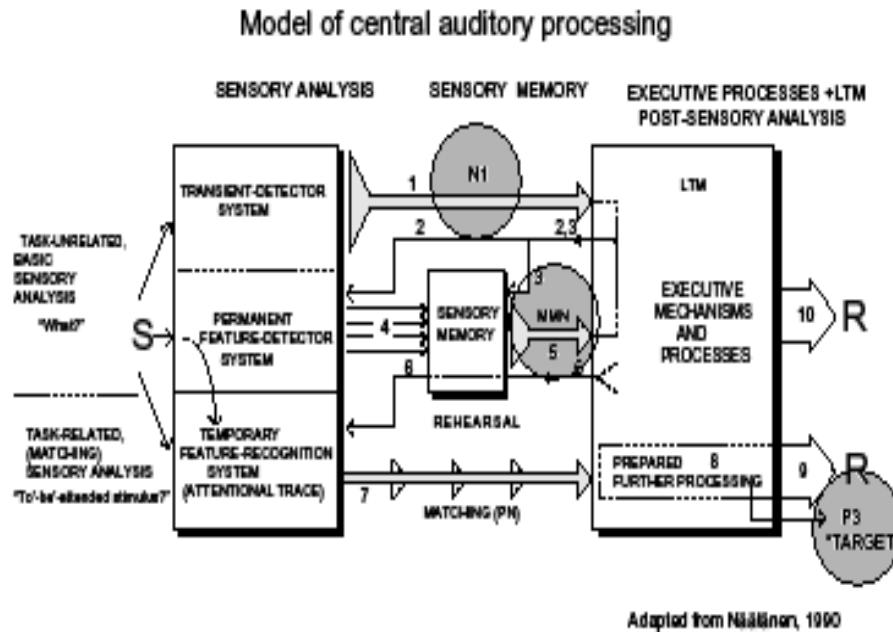


Figura 1: Modelo que ilustra el rol de la atención y la automaticidad en el procesamiento auditivo (Tomado de Näätänen, Risto. Attention and Brain Function, 1992).

MMN y sus posibles aplicaciones

La MMN ha comenzado a usarse dentro del área clínica en diferentes ámbitos, por ejemplo para detectar problemas del desarrollo (Lepänen y Lyytinen, 1997), para estudiar las disfunciones fonológicas y auditivas de la dislexia (Schulte-Körne, Deimel, Bartling y Remschmidt, 1998), determinar el valor de programas de intervención de la dislexia (Kujala, Karma y Ceponiene, 2001), para la detección del deterioro de la percepción auditiva en la esquizofrenia (Michie, Budd y Todd, 2000), determinar el grado de deterioro cognitivo debido a la edad y/o proceso demencial concurrente (Pekkonen, 2000), así como para la prognosis del estado de coma (Kane, Curry y Rowlands, 1996) y el diagnóstico de lesiones frontales (Alho, Woods, Algazi, Knight y Näätänen, 1991).

MMN y sueño

El sueño

De acuerdo a Corsi (1983), el sueño en el hombre se suele dividir en dos grandes categorías, la etapa de sueño lento y la etapa de sueño paradójico o sueño de movimientos oculares rápidos.

Cada una de las etapas de sueño tiene un nivel de profundidad, es decir un grado en la capacidad del sujeto para responder a los estímulos del medio. En general, el organismo sigue recibiendo señales pero durante el sueño se modifica la reactividad y se filtra el significado de los estímulos.

En el sueño paradójico hay al mismo tiempo excitabilidad de la corteza y aumento del umbral sensorial. Se supone que si hay aumento de la excitabilidad debería aumentar la amplitud de los PRE's. Pero como aumenta el umbral sensorial (lo que implica a las vías sensoriales y el tálamo) entonces podría observarse una disminución en la amplitud de los componentes. Tal vez por esta razón los estudios con PRE's durante el sueño han mostrado resultados contradictorios en los adultos.

La MMN y el sueño en los adultos

Sueño lento

De acuerdo a Corsi (1983), el sueño en el hombre, consta de 6 fases: el de somnolencia, nombrado como fase V, que se caracteriza por la presencia del ritmo Alfa; la fase I que es un periodo de transición al sueño, donde hay mezcla de voltajes bajos; la fase II donde aparecen los husos del sueño y el complejo K; la fase III que se le describe con la presencia de una actividad lenta de 2 ciclos por segundo una buena parte del tiempo (entre el 20 y el 50 %); y finalmente la etapa de sueño con movimientos oculares rápidos (MOR, eléctrofisiológicamente muy parecida a la fase I). En frontales y vértex aparecen con frecuencia ondas "dentadas" y la cantidad de Alfa es mayor que en la fase I; no debe de haber ni husos de sueño ni complejos K.

Distintas investigaciones concluyen que en la fase 1 del sueño la MMN aparece superpuesta a N1 y desaparece en la etapa 2 (Nashida, Yabe, Sato, Hiruma, Sutoh, Shinozaki y otros, 2000; Nittono, Momose y Hori, 2001), aunque la amplitud del potencial varía dependiendo de la diferencia física entre los estímulos: si la diferencia es muy grande aparece una onda mayor, incluso si la diferencia es muy grande es posible que la MMN aparezca en la etapa 2 (Sabri, de Lugt y Campbell, 2000); puede ser que la MMN surja aún cuando la diferencia entre los estímulos estándar e infrecuente no sea mucha (Atienza, Cantero y Escera, 2001), lo cual puede causar que haya un solapamiento con las grandes ondas típicas del sueño de ondas lentas (Loewy, Campbell y Bastien, 1996). Por último, si el ISI es muy grande no se presenta la MMN (Winter, Kok, Kenemans y Elton, 1995).

Sueño MOR

La formación de la MMN es posible en la etapa del sueño paradójico, en respuesta a estímulos con una gran diferencia entre ellos (Campbell, Bell y Bastien, 1991), pero está reducida en amplitud (Sallinen, Kaartinen y Lyytinen, 1994; Atienza, Cantero y Gomez, 1997; Nashida, Yabe, Sato, Hiruma, Sutoh, Shinozaki y otros, 2000; Cheour, Leppänen y Kraus, 2000); bien por reducción de la actividad de los lóbulos frontales (Giard, Perrin, Pernier y Bouchet, 1990; Loewy, Campbell y Bastien, 1996; Sallinen y Lyytinen, 1997; Braun, Balkin y Wesenten, 1997; Portas, Krakow, Allen, Josephs, Armony y Frith, 2000) o por cambios en el funcionamiento del tálamo (Atienza, Cantero y Gomez, 2000; Coenen y Drinkenburg, 2002).

Se debe señalar que no todos los estudios han encontrado la MMN en el sueño MOR (Bastuji, García-Larrea, Franc y Mauguire, 1995; Sallinen,

Kaartinen y Lyytinen, 1996); probablemente porque la MMN se solapaba con la siguiente onda positiva a la que denominan P210.

El sueño y la MMN en infantes

Siguiendo de nuevo a Corsi (1983), en el recién nacido se habla de dos tipos de patrones eléctricos: el sueño regular (mejor caracterizado por el llamado trazo alternante) y el irregular (ritmo polimorfo e irregular, en el rango de Theta con voltaje bajo) que corresponden al sueño lento y al sueño paradójico respectivamente.

De recién nacidos, los sujetos entran casi inmediatamente al sueño paradójico; dura como el 50 % del tiempo en que el sujeto está dormido; llegando a estar dormido un máximo de 4 horas seguidas.

Es difícil identificar las diferentes fases del sueño en los niños (Sahni, Schulze, Stefanski, Myers y Fifer, 1995); y es más difícil en los prematuros, puesto que para determinar las fases se usan diferentes índices y cada uno evoluciona de manera independiente; pero sólo hasta la semana 37 de gestación se pueden diferenciar claramente las dos fases de sueño.

En los niños se ha encontrado la MMN, independientemente del estado de sueño en que se encuentren (Alho, Sainio, Sajaniemi, Reinikainen y Näätänen, 1990), al detectar regularidades acústicas y reaccionar neurofisiológicamente a violaciones de tales regularidades, (Cheour, Leppänen y Kraus, 2000; Ceponiene, Kushnerenko, Renlund, Suominen y Näätänen, 2002; Friederici, Friedrich y Weber, 2002; Carral, Huutilainen, Ruusuvirta, Fellman, Näätänen y Escera, 2005); en la discriminación de vocales (Sharma y Dorman, 2000; Phillips, 2001; Cheour, Martynova, Näätänen, Erkkola, Sillanpää y Kero, 2002), aún eliminando el componente acústico (Dehaene-Lambertz y Pena, 2001); y ante ciertos tonos de voz (Rivera-Gaxiola, Johnson, Csibra y Karmiloff-Smith, 2000).

Muchos de los estudios de MMN en recién nacidos se han llevado a cabo en el sueño activo; incluso hay quien afirma que esta es la mejor fase para obtener la MMN (Cheour, Alho, Sainio, Rinne, Reinikainen, Pohjavuori y otros, 1996). Durante el sueño activo la MMN alcanza mayor amplitud en recién nacidos respecto a niños más grandes, pero más tardía en su latencia (Cheour, Kushnerenko, Ceponiene, Fellman y Näätänen, 2002). Además, la MMN se ha obtenido ante cambios en la duración de sonidos “fricativos” (Kushnerenko, Cheour, Ceponiene, Fellman, Renlund, Soininen y otros, 2001) y al distinguir la voz de la madre de la de otras personas (Winkler, Kushnerenko, Horváth, Ceponiene, Fellman, Huutilainen y otros, 2003).

En lo que respecta al sueño pasivo se le ha encontrado ante un cambio en la distribución tonal de un estímulo acústico (Alho, Sainio, Sajaniemi, Reinikainen y Näätänen, 1990) y ante la aparición de una vocal infrecuente (Cheour, Alho, Sainio, Reinikainen, Renlund, Aaltonen y otros, 1997).

Sin embargo, no todos los estudios han encontrado la MMN en recién nacidos; ha habido estudios en los que no se han encontrado cuando trabajaron con niños nacidos a término (Kushnerenko, Ceponiene, Balan, Fellman y Näätänen, 2002) y otros estudios no han podido obtener el componente en prematuros (Fellman, Kushnerenko, Mikkola, Ceponiene, Leipälä y Näätänen, 2004).

Efectos del desarrollo en la Mismatch Negativity

Asumiendo que consistentemente se puede encontrar la MMN en los niños recién nacidos ¿qué tan pronto se puede presentar la MMN en los seres humanos y como es que cambia a lo largo del desarrollo ontogenético? Al parecer, es un potencial muy robusto, puesto que se le ha detectado en niños recién nacidos prematuros utilizando estímulos tan complejos como diferentes tipos de vocales (Cheour, Pohjavuori, Renlund, Aaltonen, Eerola y Näätänen, 1996); por ello no es de extrañar que en niños a término y solo utilizando tonos también se le haya encontrado (Alho, Sainio, Sajaniemi, Reinikainen y Näätänen, 1990). Es por ello que se ha concluido que los recién nacidos tienen habilidades cognitivas tales como la detección automática de estímulos y que la MMN es útil para la evaluación objetiva de estas habilidades (Tanaka, Okubo, Fuchigami y Harada, 2001; Carral, Huotilainen, Ruusuvirta, Fellman, Näätänen y Escera, 2005).

Conforme los niños maduran la variabilidad individual de la MMN va disminuyendo a partir de los 4 meses (Thomas, Whitaker, Crow, Little, Love y Lykins, 1997) y en la medida que crecen la amplitud se incrementa y la latencia se recorta (Kushnerenko, Ceponiene, Fellman y Näätänen, 2002; Cheour, Kushnerenko, Ceponiene, Fellman y Näätänen, 2002); probablemente porque la amplitud potencial de la memoria auditiva resulta considerablemente más pequeña (Cheour, Ceponiene, Leppanen, Alho, Kujala, Renlund y otros, 1996).

A los 7 años de edad un grupo de investigadores (Coch, Grossi, Coffey, Holcomb y Neville, 2002), encontró que las redes neurocognitivas envueltas en el procesamiento auditivo están bien establecidas y tienen una organización similar a la de los adultos. Entre los 7 y 9 años de edad (Molholm, Gomes y Ritter, 2001) se ha descrito que los niños construyen una memoria preatentiva basada en los rasgos que eran constantes y que no estaba afectada por el número de rasgos variantes.

Al parecer, los niños pretérmino están en riesgo de presentar diferentes deficiencias cognitivas ya que en los mismos puede no observarse la MMN al año de nacidos (Fellman, Kushnerenko, Mikkola, Ceponiene, Leipälä y Näätänen, 2004); y puede no presentarse la MMN si los sujetos tienen además dificultades del lenguaje (Mengler, Michie y Hogben, 2003); aunque a los 10 años de edad no se encontraron diferencias entre niños extremadamente prematuros y niños a término (Lindgren, Stjernqvist, Ors y Rosén, 2000).

Relación EEG y PRE'S

Establecimiento de la relación

Las relaciones que se han propuesto son de 2 tipos: que el aumento en el poder, tanto relativo como absoluto, del EEG antes de la aparición de un estímulo tiene algún tipo de relación con la amplitud y la latencia de los PRE's; por otro lado, que variaciones en el poder, tanto absoluto como relativo, del EEG posterior a la aparición de un estímulo tenga relación ya sea con la amplitud o con la latencia de los PRE's.

Los efectos del EEG sobre los potenciales evocados han sido investigados de dos diferentes maneras: en una se evalúa cómo la variabilidad de los valores del EEG entre sujetos afecta la variabilidad en cuanto a la amplitud y la latencia de los PRE's; mientras que en la segunda se trata de correlacionar el registro del EEG que precede y sucede a la aparición del

estímulo con respecto a las medidas de amplitud y latencia grupales de los PRE's.

En este segundo tipo de estudios, se ha encontrado una razonable asociación entre el EEG pre-estímulo y las mediciones post-estímulo de los PRE, sobre todo en cuanto a las bandas Theta y Alfa, relación en el sentido de que a mayor magnitud del EEG pre-estímulo mayor amplitud de los componentes de los PRE's.

Polish (1997) incluso especifica que cambia la relación entre el EEG y los PRE's dependiendo de si los sujetos tienen abiertos o cerrados los ojos, cambia conforme los sujetos envejecen, (a más edad el poder absoluto decrece en las bandas lentas y esta declinación está asociada a una disminución de la amplitud de los PRE's, al menos para el componente P300).

Diversos estudios han mostrado que las amplitudes de los PRE's están positivamente correlacionadas con el poder espectral del EEG, tanto intra como inter sujetos. Personas con una gran amplitud del EEG muestran un incremento en la magnitud de los potenciales evocados; por ejemplo, se reportan correlaciones entre la amplitud de la P300 y el poder espectral del EEG que oscilan entre .3 y .6, sobre todo en las bandas lentas (Delta y Theta), consistentes con diferentes modalidades de estimulación y diferentes edades (Anokhin, Van Baal, Van Beijsterveldt, Geus, Grant y Boomsma, 2001).

En el caso del componente P300, se le ha registrado superimpuesta a diversas ondas lentas de 4 Hz, o rápidas de 40 Hz, a ondas Alfa, Delta y Theta, pero además (de interés para la presente tesis), se ha relacionado con la banda Delta y la MMN (Basar, Basar, Karakas y Schürmann, 1999).

Datos con relación a cada banda

En el caso de la P300, que es el PRE's más estudiado en este sentido, se ha reportado una relación positiva entre el poder espectral del EEG antes del estímulo (sobre todo en las bandas de Theta y Alfa) y la amplitud de la onda P300. Por ejemplo Yordanova y Kolev relacionan el componente P300 con la banda de Theta (Yordanova y Kolev, 1996b); esta relación la encuentran a lo largo del desarrollo de los sujetos ya que la latencia de la máxima respuesta de Theta, al igual que la latencia de la onda P300, decrecen conforme aumenta la edad (Yordanova y Kolev, 1996a), aunque no llegan a ser iguales que la de los adultos (Yordanova y Kolev, 1997). También, se ha relacionado positivamente la onda P300 con el poder de la actividad de Theta relacionada a eventos (esta respuesta, tiene su latencia, que es el momento en el que la respuesta es más prominente y más sincronizada), es decir la que se da posterior a la aparición de un estímulo.

La posibilidad de separar Theta de la onda P300 muestra que la relación entre ellos es funcional, más que resultado de una contribución directa de Theta a P300, sobre todo porque hay ocasiones en que un aumento en la magnitud de la actividad de Theta puede preceder a P300, aunque hay veces que coincide. Esta relación no se restringe al aspecto de la amplitud ya que hay también una fuerte relación entre la latencia del aumento de la actividad de Theta con la latencia de la onda P300, sobre todo P3b (Yordanova y Kolev, 1997); estas relaciones se interpretan como la influencia que tiene el desarrollo en el aceleramiento de las funciones de la memoria, que parece ser el proceso reflejado por la P300.

Con respecto a banda Alfa también existen estudios que la han relacionado con la onda P300 (Basar, Basar-Eroglu, Rosen y Scütt, 1984; Basar, Basar, Karakas y Schürmann, 2001); por ejemplo, usando un paradigma oddball se observaron oscilaciones de Alfa relacionadas a eventos sobre los 400 ms (Basar, Basar, Karakas y Schürmann, 1999).

Con respecto a Delta, se ha relacionado a esta banda con procesos cognitivos; como se había mencionado antes, se le ha relacionado con la MMN; que al parecer es moldeada por una respuesta retardada de Delta, superimpuesta a una respuesta en Theta (Näätänen, 1992).

También a la P300 se le ha vinculado con la frecuencia de gamma, que va de los 40 a los 60 Hz; frecuencia que varias investigaciones relacionan con los procesos cognitivos. Algunos estudios han registrado respuestas P300-40Hz en los humanos, sobre todo en las regiones centrales (Basar, Basar, Karakas y Schürmann, 1999).

En la consideración de Polich (1997), es necesario hacer notar que aunque parece haber una asociación entre el EEG y la P300, desde el momento en que el poder y la sincronización de algunas bandas del EEG están correlacionadas con el tamaño y la latencia de la P300, a pesar de ello, existe el problema de saber exactamente cómo se relacionan las magnitudes físicas del EEG con las de los PRE's.

Explicación

Aunque la fuente de la relación entre el EEG y los PRE's es desconocida, se han propuesto diversas explicaciones para entender esta relación.

En la opinión de Polich (1997), es posible que esté mediada por la "desincronización relacionada a eventos" (ERD) que se presenta al haber un procesamiento de la información. Esta desincronización se origina de una disrupción de la actividad neuronal cortical coherente en la banda de Alfa del EEG y ha sido ligada a las operaciones cognitivas que intervienen en la asignación de recursos atencionales; lo que es muy similar a lo que refleja el componente P300, por ello es posible que durante la realización de una tarea de discriminación en un paradigma oddball, al menos en la modalidad auditiva, el EEG se desincronice conforme la atención se enfoca en el estímulo de interés.

La desincronización relacionada a eventos, se piensa (Intriligator y Polich, 1995) que se origina cuando los recursos atencionales son localizados en alguna operación cognitiva y pueden reflejar los procesos atencionales en una manera similar a como lo hace la P300; es posible que cuando estímulos específicos reciben atención, el EEG se "desincroniza" o reestructura Alfa. Otro probable mecanismo (Anokhin, Van Baal, Van Beijsterveldt, Geus, Grant y Boomsma, 2001) para esta correlación ha sido estudiado desde hace mucho tiempo. Livanov en 1938 propuso que los potenciales resultan de la superimposición y ligamiento en el tiempo de los ritmos del EEG; posteriormente se ha demostrado que los potenciales evocados podían ser modelados como la suma de ondas que estaban ligadas en fase a los estímulos.

Kirino (2004) argumenta que las funciones complejas son manifestaciones de la superimposición de distintas oscilaciones; en su opinión las amplitudes de los potenciales evocados dependen de la amplitud y la fase

de las ondas del EEG antes de la estimulación y que la P300 no es un PRE's meramente endógeno, sino un EEG sincronizado; también argumenta que la sincronización de la actividad eléctrica parece ocurrir durante las etapas de operación del cerebro en las cuales se procesa información.

En este sentido, el tálamo juega un papel importante como marcapasos que impone un ritmo de trabajo a la corteza cerebral; además, los núcleos reticulares pueden actuar a su vez como marcapasos para todo el tálamo y ellos pueden ser suprimidos por la actividad de la formación reticular mesencefálica.

Consumo de Drogas en adolescentes y adultos. Alteraciones electrofisiológicas y morfológicas.

Hemos visto hasta el momento que la exposición prenatal a diversas drogas de abuso tiene consecuencias a corto, mediano y largo plazo en el individuo; pero, dado que se va a trabajar con las técnicas electrofisiológicas reseñadas en las anteriores páginas, pasaremos a describir los hallazgos que con esas técnicas se han obtenido.

En un primer momento abordaremos los estudios realizados tanto en adolescentes como en adultos que consumen o consumieron drogas, con el fin de establecer una comparación con los niños recién nacidos. Posteriormente reseñaremos los estudios de neuroimagen con este mismo tipo de población ya que este tipo de trabajos detectan alteraciones morfológicas y funcionales que ayudan a explicar las alteraciones electrofisiológicas.

Se comenzará con los estudios electrofisiológicos y posteriormente se revisarán brevemente algunos estudios de neuroimagen.

Estudios electrofisiológicos

Experimentación animal

Estudios en modelos animales han mostrado que los recién nacidos son susceptibles a la influencia de las sustancias de abuso puesto que, por ejemplo, la nicotina reduce significativamente el poder absoluto del EEG en las frecuencias de 1 a 2 Hertz (Slawecki, Thomas, Riley y Ehlers, 2000).

De igual manera, los animales que cursan el periodo de su vida que equivaldría al de la adolescencia en los humanos, al ser expuestos a etanol muestran una reducción en la energía espectral del EEG en el rango de 4 a 6 Hz (Slawecki, 2002), también entre los 1 y 4 Hz (Slawecki y Ehlers, 2002) y en general desde 1 a 32 Hz (Slawecki y Ehlers, 2003).

Al ser adultas, las ratas siguen el mismo patrón de reducción de la energía total del EEG, pudiendo detectarse esta reducción en todas las bandas (Ehlers, Kaneko, Wall y Chaplin, 1992) y ante dosis elevadas, e incluso pequeñas de cocaína (Chang, Kuo y Chan, 1994).

Pero no todos los estudios coinciden en encontrar esta baja en la potencia absoluta del EEG; hay algunos que reportan un incremento de la energía total; por ejemplo, el de Chang, Kuo y Chan (1994) que indica que Beta aumenta su potencia absoluta ante una pequeña dosis de cocaína (cuyo incremento produce una baja de Beta), aumento de la potencia absoluta a frecuencias altas (de 32 a 50 Hz) ante la nicotina (Slawecki y Ehlers, 2003) y que la cocaína aumenta la energía total del EEG tanto hipocampal como cortical (Chang, Chan y Chan, 2000).

EEG y consumo de drogas en adolescentes y adultos

Esta situación es más o menos parecida a las que se presenta en los estudios de humanos adultos dependientes de sustancias de abuso; algunos estudios reportan aumento del poder absoluto del EEG en diferentes bandas, mientras que otros reportan una baja del mismo.

Entre los estudios que señalan que baja la energía total encontramos los de Bauer y Kranzler (1994) que reportan que el poder absoluto total del EEG baja; mientras que otros muestran que solo la banda de Alfa es la que baja (Enoch, White, Harris, Robin, Ross, Rohrbaugh y otros, 1999; Winterer, Mahlberg, Smolka, Samochowiec, Ziller, Rommelspacher y otros, 2003); cuando los sujetos usan alcohol es la banda de Beta la que baja ya sea combinado con cocaína (Costa y Bauer, 1997) o el alcohol solo (Rangaswamy, Porjesz, Chorlian, Wang, Jones, Bauer y otros, 2002); por último se ha reportado que es la banda de Theta la que baja su poder (Rangaswamy, Porjesz, Chorlian, Choi, Jones, Wang y otros, 2003).

Por otro lado, los que reportan aumento en el poder del EEG, lo han encontrado en Alfa, tanto en el poder relativo como en el absoluto, al haber consumo de cocaína (Alper, Chabot, Kim, Prichep y John, 1990).

Existen reportes de que hay una combinación de bandas que suben y bajan; por ejemplo, Prichep y sus colaboradores (Prichep, Alper, Kowalik, Vaysblat, Merkin, Tom y otros, 1999), describen la existencia de dos grupos de sujetos, uno en el que Delta y Theta bajan su poder al mismo tiempo que Alfa lo sube y otro en el que Delta lo baja mientras Alfa y Beta lo suben.

Por último, estas modificaciones en el EEG de los dependientes a las drogas de abuso se mantienen por periodos prolongados de tiempo, aún cuando el sujeto ha dejado de consumirlas. Casi todos los estudios indican que existe baja en la potencia absoluta del EEG ya sea para Delta y Theta (Roemer, Cornwell, Dewart, Jackson y Ercegovac, 1995), o solo Delta (Alper, Prichep, Kowalik, Rosenthal y John, 1998; Saletu, Arnold, Anderer, Oberndorfer, Walter, Lesch y otros, 2004); aunque también se ha reportado que es un aumento y no una baja lo que se encuentra, en este caso sobre la banda de Beta (Bauer, 2001).

Consumo de drogas y alteración de los Potenciales Relacionados a Eventos (PRE's) en adolescentes y adultos

Al igual que en el EEG, los investigadores han estado interesados en descubrir algún tipo de efecto del consumo de drogas sobre los potenciales relacionados a eventos; pero aunque podemos observar que consistentemente se reporta una reducción de amplitud acompañada de un incremento de la latencia, también hay estudios que encuentran lo contrario.

El efecto de reducción de la amplitud fue observado en ratas al ser expuestas a nicotina en un periodo postnatal en el componente P300 (Ehlers, Somes, Thomas y Riley, 1997; Slaweki, Thomas, Riley y Ehlers, 2000).

De la misma manera, la onda P300 aumenta su latencia en los usuarios consuetudinarios de cocaína (Moeller, Barrantt, Fisher, Dougherty, Reilly, Mathias y otros, 2004) y se reduce también la amplitud de la onda N400 en dependientes tanto de alcohol como de cocaína (Ceballos, Houston, Smith, Baur y Taylor, 2005).

Por último, quienes están en un periodo de abstinencia no se recuperan fácilmente de su condición porque se ha encontrado que la baja en la amplitud de los potenciales relacionados a eventos persiste durante una buena cantidad de tiempo (Sekine, Niiyama, Abe y Shimizu, 2002; Porjesz y Begleiter, 2003).

Dentro de los estudios discordantes, es decir aquellos que no han encontrado bajas en los potenciales relacionados a eventos, tenemos que no se ha encontrado efecto alguno del uso diario de nicotina sobre la onda P300 (Lindgren, Stengerg y Rosén, 1998) y otros, por el contrario, encuentran un aumento de la amplitud, en este caso de la N1, en ratas expuestas a nicotina en la adolescencia (Slawewski y Ehlers, 2002).

También se ha encontrado que en los hijos de alcohólicos está aumentada ya sea la latencia (Rodríguez, Corral y Cadaveira, 1998) o la amplitud de la onda P300 (Van Der Stelt, 1999), convirtiéndose con ello en un potencial marcador de vulnerabilidad de alcoholismo.

Hablando específicamente de la Mismatch Negativity (MMN) se repite el hallazgo de una baja en la amplitud y un aumento de la latencia del componente en sujetos que consumen diversas drogas.

Con el alcohol se ha reportado el mismo efecto aún en dosis bajas (Jääsleäinen, Schöger y Näätänen, 1999) afectando principalmente al subcomponente frontal (Jääskeläinen, Pekkonen, Hirvonen, Sillanaukee y Näätänen, 1996); muy probablemente mediante la modificación del funcionamiento de los receptores a la adenosina (Hirvonen, Jääskeläinen, Näätänen y Sillanaukee, 2000); lo que además, también se ha reportado para la MMN obtenida del Magnetoencefalograma (Kähkönen, Marttinen y Yamashita, 2005)

Si el consumo de alcohol es crónico se observa disminución en la amplitud de la MMN (Jääskeläinen, Pekkonen, Alho, Sinclair, Sillanaukee y Näätänen, 1995; Realmuto, Begleiter, Odencrantz y Porjesz, 1999), sobre todo cuando se incluye la edad como un factor de análisis (Polo, Escera, Gual y Grau, 1999). El deterioro se extiende hacia la memoria sensorial auditiva, pero preservándose los mecanismos automáticos de detección de cambios en los estímulos que sustentan a la MMN (Ahveninen, Escera, Polo, Grau y Jääskeläinen, 1999; Grau, Polo, Yago, Gual y Escera, 2001).

Posteriormente, si se da el caso de que el sujeto opte por dejar de consumir el alcohol, en los primeros momentos el estado resultante es el de hiperexcitabilidad que se traduce en una reducción de la latencia de la MMN (Ahveninen, Escera, Polo, Grau y Jääskeläinen, 1999) y un aumento de su amplitud (Pekkonen, Ahveninen, Jääskeläinen, Seppä, Näätänen y Sillanaukee, 1998); aunque no todos los estudios encuentran la misma tendencia, puesto que algunos indican que la MMN no difiere entre los abstinentes al alcohol y los controles (Fein, Whitlow y Finn, 2004)

Asimismo, la MMN se le ha investigado como un marcador de riesgo de desarrollar adicción al alcohol, al igual que la P300. En sujetos de alta probabilidad de desarrollar la adicción se encontró que su amplitud era mayor, sobre todo en FZ y FPZ (Zhang, Cohen, Porjesz y Begleiter, 2001); pero, una vez más, no todos los estudios coinciden en sus hallazgos ya que por ejemplo, el estudio de Fein, McGillivray y Finn (2004) no encontró diferencias entre sujetos con riesgo de ser alcohólicos y los controles, ni en la amplitud ni en la latencia de la MMN.

Consumo de drogas y detección de alteraciones con estudios de neuroimagen en adolescentes y adultos

Los avances científicos más recientes han establecido que la adicción a las drogas es una enfermedad crónica. Una de las piezas fundamentales de esta afirmación proviene de los estudios de neuroimagen, que han revelado información sobre los efectos cerebrales de las drogas y han ayudado a explicar las causas y mecanismos de la vulnerabilidad a las drogas de abuso.

Diferentes técnicas revelan diversos aspectos de la estructura y función del cerebro; algunas toman en cuenta la anatomía cerebral, la composición de los tejidos, los procesos bioquímicos y fisiológicos, la actividad de los neurotransmisores, la utilización de energía y el flujo sanguíneo o la distribución y cinética de las drogas. Usadas en combinación y junto con otras técnicas podemos conformar un informe multidimensional de esta compleja enfermedad que es la adicción a las drogas de abuso.

Imágenes por Resonancia Magnética (MRI)

Los estudios de neuroimagen que obtienen imágenes estructurales del cerebro por medio de la Resonancia Magnética (MRI) trabajan para obtener un mapa morfológico y de composición del tejido cerebral; este tipo de estudios ha demostrado que la exposición crónica a las drogas puede agrandar o empequeñecer ciertas regiones del cerebro.

Dado que la corteza frontal es una región cerebral que está relacionada con el pensamiento lógico, la adquisición de metas, la planeación y el auto-control, numerosos estudios de MRI han documentado que las drogas adictivas causan cambios en la forma y composición del tejido de esta región y que estos cambios están asociados con problemas cognitivos y de toma de decisiones de los adictos.

Así, un estudio encontró que los individuos con una historia de abuso de múltiples sustancias tenían más pequeñas las regiones prefrontales que los controles (Liu, Matochik, Cadet y London, 1998). Estos hallazgos se agregan a los de anteriores estudios que asocian anomalías en áreas prefrontales con el abuso de varias sustancias (Stapleton, Morgan, Phillips, Wong, Yung, Shaya y otros, 1995; Volkow, Fowler, Wolf, Hitzerman, Dewey, Bendriem y otros, 1991).

Usando MRI, Schlaepfer, Lancaster, Heidbreder, Strain, Kosel, Fisch y otros (2006) encontraron que el frontal de los usuarios crónicos de sustancias contenía una menor proporción de materia blanca. Similar deficiencia en la sustancia blanca ha sido encontrada en individuos con otros desórdenes psiquiátricos que suelen co-ocurrir con el abuso de diversas sustancias.

Aunque los usuarios de sustancias de abuso suelen consumir más de una a la vez, muchos de los estudios se han centrado en la influencia que ejerce una sustancia en particular. Kim, Lyoo, Hwang, Chung, Sung, Kim y otros, (2006) documentaron la reducción en la densidad de la materia gris en la corteza prefrontal derecha medial en usuarios en etapa de abstinencia de metanfetaminas. En otro estudio, pero ahora centrado en usuarios de cocaína que habían estado en abstinencia por 20 días, se halló una reducción de la densidad de la materia gris en regiones de la corteza frontal, sin haber diferencias significativas en la sustancia blanca (Matochik, London, Eldreth, Cadet y Bolla, 2003).

En lo que respecta a los estudios interesados en el alcohol, se reporta una disminución de la sustancia gris cortical, sobre todo en la corteza prefrontal, en pacientes alcohólicos en tratamiento (Pfefferbaum, Sullivan, Rosenbloom, Mathalon y Lim, 1998), mientras que otro estudio mostró que los individuos dependientes al alcohol tenían una reducción de la sustancia gris de las cortezas prefrontal y parietal (Fein, Sclafani, Cardenas, Goldmann, Shams y Meyerhoff, 2002).

Por otro lado, se ha reportado que la corteza frontal y otras estructuras cerebrales de los alcohólicos comienzan a recuperar sus volúmenes normales a las semanas posteriores de parar de tomar (Pfefferbaum, Sullivan, Mathalon, Shear, Rosenbloom y Lim, 1995; O'Neill, Cardenas y Meyerhoff, 2001; Bendszus, Weijers, Wiesbeck, Metz, Bartsch, Engels y otros, 2001).

Muchos estudios de MRI han mostrado agrandamiento de los ganglios basales en sujetos dependientes de cocaína (Jacobsen, Giedd, Gottschalk, Kosten y Krystal, 2001) y dependientes de las metanfetaminas (Chang, Cloak, Patterson, Grob, Miller y Ernst, 2005; Jernigan, Gamst, Archibald, Fennema, Rivera, Marcotte y otros, 2005). Este agrandamiento es similar al visto en pacientes esquizofrénicos (Gur, Maany, Mozley, Swanson, Bilker y Gur, 1998); dado que los antipsicóticos y los psicoestimulantes, usan los receptores a la dopamina en los ganglios basales, estos resultados sugieren que la dopamina y las estructuras de los ganglios basales están involucrados en la psicosis que ocurre en la esquizofrenia y en el abuso a psicoestimulantes.

Un estudio de MRI revela que un grupo de abusadores crónicos de metanfetaminas tienen severas deficiencias en la materia gris del cíngulo, el límbico y la corteza paralímbica; también tenían más pequeño el hipocampo, que es una estructura clave para la memoria y cuyo decremento correlaciona con un desempeño pobre en la recuperación de palabras (Thompson, Hayashi, Simon, Geaga, Hong, Sui y otros, 2004).

Otro estudio de MRI indica que la amígdala, una estructura que ayuda a formar nuestras respuestas emocionales, es relativamente menor en niños hijos de padres alcohólicos (Hill, De Bellis, Keshavan, Lowers, Shen, Hall y otros, 2001), dato que es interpretado como un marcador de vulnerabilidad a desarrollar un abuso al alcohol.

Resonancia magnética funcional (fMRI)

La resonancia magnética funcional, lo que hace es visualizar cambios en la oxigenación y cambios en el flujo sanguíneo asociado con la actividad cerebral; las investigaciones que se sirven de la fMRI la han usado para obtener información sobre los roles de diferentes áreas cerebrales en la producción de la euforia inducida por cocaína y de la ansiedad de consumirla constantemente (*craving*).

En una investigación se utilizaron sujetos que consumieron una infusión de cocaína quienes reportaron tener una sensación de aceleramiento (*"rush"*) durante un periodo de tiempo que correlacionó con una mayor activación de diversas áreas cerebrales como el caudado, el cíngulo y la corteza prefrontal lateral; mientras que el *"craving"* inició cuando desapareció la euforia, persistió la misma cantidad de tiempo que se mantuvieron muy activas diferentes áreas cerebrales, entre ellas el núcleo accumbens (Breiter, Gollub, Weisskoff, Kennedy, Makris, Berke y otros, 1997; Breiter y Rosen, 1999).

Dos estudios más recientes también observaron correlaciones entre el “craving” y la actividad del accumbens, aunque en este caso la correlación fue negativa, a más ansiedad menos activación; es probable que esta diferencia se deba a cuestiones más bien relacionadas con el método empleado (Kufahl, Li, Risinger, Rainey, Wu, Bloom y otros, 2005; Risinger, Salmeron, Ross, Amen, Sanfilippo, Hoffmann y otros, 2005).

Otros estudios de MRI han demostrado que la vulnerabilidad para la adicción a la cocaína tiene bases neurológicas; por ejemplo, se ha documentado (Wexler, Gottschalk, Fulbright, Lacadie, Rounsaville y Gore, 2001) la activación de la corteza cingulada anterior, una región relacionada con el procesamiento emocional, cuando los usuarios de cocaína miraban un video con escenas ligadas a la cocaína, incluso sin haber sensación de “craving”.

La investigación con MRI también ha revelado deterioros cognitivos en los abusadores crónicos de estimulantes con alteraciones en la activación cerebral. Por ejemplo, se ha correlacionado la dependencia a las metanfetaminas y la pobre capacidad para tomar decisiones correlacionaron con una reducida activación de la corteza prefrontal (Paulus, Hozack, Zauscher, Frank, Brown, Braff y otros, 2002). También se ha evidenciado que el abuso crónico de cocaína causa una baja anormal en el nivel de actividad en todas las áreas de la línea media del cingulado anterior que son cruciales para el control cognitivo y conductual (Kaufman, Ross, Stein y Garavan, 2003).

Se ha comenzado a explorar el rol de los genes en el abuso de drogas; demostrando variaciones genéticas que afectan el metabolismo de neurotransmisores y que por ello parecen afectar la respuesta del cerebro a la influencia de las anfetaminas (Mattay, Golberg, Fera, Hariri, Tessitore, Egan y otros, 2003). Se ha reportado que los individuos con una particular variación en el gen transportador a la serotonina experimentan una gran activación en la amígdala, una región relacionada con el miedo y la ansiedad, en respuesta a estímulos temibles (Hariri, Mattay, Tessitore, Kolachana, Fera, Goldman y otros, 2002). Lo interesante es que esta variación genética podría incrementar la sensibilidad al estrés y por ello la vulnerabilidad a desarrollar adicción a drogas.

Espectroscopía por Resonancia Magnética (MRS)

La MRS mide el metabolismo cerebral, los procesos fisiológicos que tienen que ver con sustancias químicas cerebrales específicas y detecta los metabolitos de las drogas.

Las investigaciones que han trabajado con la MRS la han usado para identificar los cambios bioquímicos relacionados con las drogas que indican daño cerebral; muchos de estos estudios se han enfocado en áreas cerebrales que los modelos clínicos y neuropatológicos han mostrado que están afectados; incluso en algunos casos, los cambios bioquímicos han estado directamente correlacionados con deficiencias cognitivas y conductuales.

Un hallazgo central ha sido que las drogas afectan a los marcadores asociados con la inflamación, el metabolismo de la energía cerebral y la salud neuronal. Por ejemplo, se ha mostrado (Ernst, Chang, Leonido y Speck, 2000) que los abusadores de metanfetaminas tienen una reducción en las concentraciones del N-acetil-aspartato (NAA), una sustancia química que es un indicador de muerte neuronal, en los ganglios basales y la sustancia blanca frontal; esto podría ayudar a explicar las dificultades cognitivas que

experimentan los abusadores de metanfetaminas. Las concentraciones de NAA se han correlacionado con mediciones de la función cognitiva incluso en los sujetos sanos no usuarios de droga (Rae, Lee, Dixon, Blamire, Thompson, Styles y otros, 1998).

También se ha encontrado que los individuos dependientes de la cocaína tienen disminuidos los niveles del NAA, lo que sugiere daño neuronal, al igual que elevada la creatinina que es un indicador de inflamación (Chang, Ernst, Strickland y Mehringer, 1999).

Otras investigaciones han evaluado las interacciones entre el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) y el abuso de drogas en los metabolismos cerebrales; encontrando que los sujetos que abusan de metanfetaminas y los que están contagiados del VIH tienen disminuido el NAA (Chang, Ernst, Speck y Grob, 2005). Por otro lado, el uso prolongado de marihuana y la infección de VIH, cada uno por separado, están asociados con bajos niveles de glutamato, pero al parecer la marihuana puede normalizar el decremento de glutamato en los pacientes con VIH (Chang, Cloak yakupov y Ernst, 2006).

En general, las técnicas de resonancia magnética son especialmente útiles para estudiar los efectos de las drogas en la población pediátrica porque no utilizan ningún tipo de radiación; por ejemplo, en un estudio realizado sobre niños que habían estado expuestos a cocaína o metanfetaminas (Smith, Chang, Yokenura, Gilbride, Kuo, Poland y otros, 2001) encontraron en todo el cerebro que la creatinina estaba elevada sugiriendo anomalías en el metabolismo de la energía.

Medicina nuclear

Se les llama técnicas de imagen en medicina nuclear porque requieren de la inyección de moléculas marcadas con isótopos radioactivos dentro del flujo sanguíneo de la persona a ser estudiada; dado que la vida media de los isótopos es corta esto permite realizar los estudios en las personas sin que ello conlleve consecuencias negativas secundarias, pero por cuestiones de precaución este tipo de estudios no se lleva a cabo en menores de edad.

Tanto la tomografía por emisión de positrones (PET) como la tomografía por emisión de un solo fotón (SPECT) han ayudado a los investigadores a analizar como las drogas afectan a los sistemas de neurotransmisores, sobre todo se han centrado en el sistema dopaminérgico.

La dopamina está altamente concentrada en el estriado, una estructura cerebral que forma parte del sistema de recompensa, por ello determina qué tanto placer se deriva de nuestras experiencias y nos ayuda a centrarnos en las cosas importantes. Los estudios con PET han ligado la presencia de las drogas de abuso con el sistema de recompensa del cerebro, con sus propiedades eufóricas y con la capacidad de dejar de lado las actividades que naturalmente son recompensantes (Di Chiara, 1999; Di Chiara y Imperato, 1988; Leshner, 1997; Volkow, Fowler y Wang, 2003).

Un estudio con el uso de PET en usuarios de cocaína para rastrear el movimiento de la droga dentro y fuera de diversas áreas del cerebro en relación con la intensidad de su intoxicación mostró que la máxima intensidad reportada coincidió con el paso de la cocaína por el estriado (Volkow, Wang, Fischman, Foltin, Fowler, Abumrad y otros, 1997).

Usando el mismo modelo experimental, pero utilizando otros radiotrazadores y tanto el PET como el SPECT, los investigadores

establecieron que la cocaína, anfetamina y el metilfenidato, administrados intravenosamente, producen un alza en la intensidad de la intoxicación al incrementar la cantidad de cocaína en el estriado (Drevets, Gautier, Price, Kupfer, Kinahan, Grace y otros, 2001; Laruelle, Abi-Dargham, van Dyck, Rosenblatt, Zea-Ponce, Zoghbi y otros, 1995; Volkow, Wang, Fowler, Logan, Gatley, Wong y otros, 1999).

Otros estudios han mostrado que no es lo mismo medir el efecto del uso de drogas cuando esta se administra por primera vez que cuando se es usuario habitual de esa droga; por ejemplo, un estudio usando PET reveló que mientras la metanfetamina temporalmente hiperactiva el sistema dopaminérgico, la exposición crónica reduce la disponibilidad de transportadores de dopamina, que es un indicativo de pérdida de células dopaminérgicas (Volkow, Chang, Wang, Fowler, Leonido-Yee, Franceschi y otros, 2001).

Los estudios con PET han explorado el impacto de la cocaína en las estructuras cerebrales, en su actividad y la relación que tienen con la habilidad del individuo para funcionar en diversos ámbitos cognitivos en el momento y después de estar en tratamiento. Estos estudios han mostrado que la cocaína (Volkow, Fowler, Wang, Hitzemann, Logan, Schlyer y otros, 1993) y la metanfetamina (Bolla, Eldreth, London, Kiehl, Mouratidis, Contoreggi y otros, 2003; Volkow, Chang, Wang, Fowler, Ding, Sedler y otros, 2001) reducen la actividad celular en la corteza orbitofrontal, un área cerebral relacionada con el establecimiento de estrategias y la toma de decisiones; por ejemplo, pacientes con lesión cerebral de estas regiones despliegan problemas que son similares a los que tienen los abusadores de sustancias, tales como agresividad, pobre juicio sobre las consecuencias a futuro de sus acciones e inhabilidad de inhibir respuestas inapropiadas (Bechara, Dolan, Denburg, Hindes, Anderson y Nathan, 2001; Eslinger, Grattan, Damasio y Damasio, 1992).

Bolla y colegas (2003) demostraron la liga entre el bajo nivel de metabolismo de la corteza orbitofrontal y el pobre juicio que demuestran tener los usuarios consuetudinarios de cocaína; los investigadores realizaron una serie consecutiva de imágenes de PET mientras jugaban un juego de cartas en la computadora; lo que encontraron fue que los jugadores que habían usado más cocaína demostraron menos activación en la corteza orbitofrontal y fueron los que tuvieron un desempeño más pobre durante el juego.

Los estudios de PET han demostrado que los sujetos que abusan del consumo de alcohol (Volkow, Wang, Fowler, Logan, Hitzemann, Ding y otros, 1996), cocaína (Volkow, Fowler, Wolf, Schlyer, Alpert, Dewey y otros, 1990), heroína (Wang, Volkow, Fowler, Logan, Abumrad, Hitzemann y otros, 1997) y metanfetamina (Volkow, Chang, Wang, Fowler, Ding, Sedler y otros, 2001) todos ellos reducen los niveles de receptores de dopamina, las proteínas en la superficie de la célula que la dopamina activa para estimular la actividad celular. Estos resultados, junto con otras evidencias, han hecho establecer la hipótesis de que la gente con bajos niveles de estos receptores, están en gran riesgo de desarrollar adicción a las drogas. Se especula que tales individuos obtienen menos placer ligado a la dopamina de las actividades diarias y por ello son susceptibles de repetir la euforia que ocurre cuando las drogas masivamente incrementan la dopamina en el cerebro.

Los estudios con PET han sugerido que los síntomas de la dependencia a la cocaína y la ansiedad que caracteriza al periodo de abstinencia pueden ser causadas, al menos en parte, por los efectos de las drogas sobre el sistema de

neurotransmisores conocidos como mu-opioides; en un estudio (Zubieta, Gorelick, Stauffer, Ravert, Dannals y Frost, 1996) los individuos dependientes de la cocaína, quienes estaban dentro de una institución para la recuperación de su adicción y permanecieron en ese lugar por un mes, mostraron una correlación entre la severidad de sus síntomas y los niveles de actividad que mostraban los receptores mu-opioides en diversas áreas cerebrales.

Los estudios con PET han afirmado la importancia de la dopamina en el abuso de nicotina (Brody, Olmstead, London, Farahi, Meyer, Grossman y otros, 2004) y señalan la necesidad de investigar otros químicos en el uso del tabaco. Recientes estudios han mostrado que uno o más de los componentes del humo del cigarro reducen los niveles de la monoaminaoxidasa (MAO) en el cerebro y en diversas partes del cuerpo (Fowler, Volkow, Wang, Pappas, Logan, MacGregor y otros, 1996); la MAO es una enzima que desdobla los neurotransmisores; los hay de dos tipos, la MAO-A y la MAO-B. Una consecuencia de la inhibición de la MAO por el humo del tabaco puede ser la exacerbación de desregulación de la dopamina que refuerza el deseo de fumar y de abusar del uso de otras sustancias; consistente con esta idea, recientes estudios han mostrado que la inhibición de la MAO-A aumenta la autoadministración que hacen los animales (Guillem, Vouillac, Azar, Parsons, Koob, Cador y otros, 2006).

En resumen, la experimentación en modelos animales nos dice que al ser expuestos a drogas el efecto más frecuentemente encontrado es la reducción del poder espectral del EEG en todas las bandas, sin importar si la exposición fue pequeña o elevada. Este mismo patrón se encuentra en los estudios con los humanos. La tendencia común es la de encontrar una baja en la potencia absoluta del EEG en distintas frecuencias la cual se mantiene por periodos prolongados de tiempo.

Esta es la misma propensión que se ha encontrado en los estudios con PRE's y de la MMN en particular: hay una reducción de la amplitud que está acompañada de un incremento de la latencia, patrón que se presenta sin importar la droga consumida, ni la edad del dependiente; además ésta es una condición de la que no se recuperan fácilmente porque al entrar en un periodo de abstinencia la baja en la amplitud persiste por una buena cantidad de tiempo.

La razón por la cual baja la amplitud de la onda del EEG y de los PRE's puede ser explicada por los hallazgos de los estudios de neuroimagen: en general hay una reducción del tamaño de diferentes estructuras cerebrales; se reducen los frontales, baja la proporción de materia blanca y gris de la corteza y del cíngulo, disminuye el tamaño de la amígdala y del hipocampo.

Estos datos son consistentes con los estudios de resonancia funcional: hay reducción de la activación de la corteza prefrontal y del cíngulo y solo aumenta su nivel de activación cuando el sujeto es expuesto a señales ambientales de la presencia a su droga de abuso.

De la misma manera apoyan a esta conclusión los estudios de espectroscopia por resonancia magnética que al medir el metabolismo cerebral se ha encontrado disminución de la NAA debido a daño cerebral y aumento de la creatinina que sugieren disminución del metabolismo de la energía.

Por otro lado, la llamada medicina nuclear nos ha mostrado cómo es el mecanismo fisiológico que sustenta la adicción al analizar el papel que juega la dopamina en el sistema de recompensa el cual está integrado por estructuras

como el estriado; además muestra cómo, en el ciclo de la adicción, la corteza orbitofrontal se deteriora y con ello se menoscaba la toma de decisiones y cómo el síndrome de abstinencia puede ser causado por el sistema mu-opioide.

Hallazgos Electrofisiológicos y de Neuroimagen de la Exposición Prenatal a Drogas de Abuso

Como hemos mostrado, la exposición en útero a diversas sustancias de abuso altera de diversas maneras el desarrollo normal del feto y se ha observado que esto tiene consecuencias a largo plazo; pero como la intención del estudio es encontrar una técnica de evaluación que permita detectar de manera precoz estas deficiencias, entonces se procederá a hacer una revisión de investigaciones que se han realizado con sujetos expuestos en útero a drogas de abuso y sus hallazgos morfológicos y neurofisiológicos, tanto en etapas tempranas como tardías del desarrollo de estos individuos.

EEG y exposición prenatal

Una técnica comúnmente usada en los estudios del desarrollo de la función cerebral es el electroencefalograma (EEG) puesto que es una técnica no invasiva, de fácil acceso y barata, basada en el estudio de la actividad cerebral ya sea espontánea o bien en respuesta a estímulos específicos; una de sus mayores virtudes es que debido a que no requiere una respuesta activa por parte de los participantes puede ser usada en infantes desde sus más tempranas edades.

Alcohol

El primer estudio publicado sobre esta relación de exposición en útero a drogas y alteraciones en las características del EEG es el de Havlicek y compañeros (1977), quienes encontraron un prominente hipersincronismo en todas las etapas del sueño en niños expuestos a alcohol a las 6 semanas de nacidos; por hipersincronismo se entiende un incremento significativo en las bandas más frecuentes comparados con niños normales; por ello en el sueño tranquilo los expuestos a alcohol tuvieron un mayor poder en un amplio rango de frecuencias de banda (desde 1.5 a 17.5 Hz) con un promedio de incremento del 143%; en la etapa de sueño indeterminado el incremento fue de 196% y en el sueño activo fue del 200%.

Estos hallazgos han sido replicados en estudios posteriores (Chernick, Childiaeva y Ioffe, 1983), puesto que el hipersincronismo en el EEG fue hallado en los recién nacidos hijos de madres alcohólicas, sin importar la etapa de sueño en la que se encontrara, aunque el mayor incremento del poder espectral del EEG se presentó en el sueño activo (212%); este estudio mostró que el EEG puede estar afectado en ausencia de alteraciones morfológicas faciales y por ello se constituía en un indicador sensible de toxicidad por exposición a alcohol.

Una duda que despuntó inmediatamente fue la posibilidad de que el hipersincronismo encontrado se debiera a la prematurez en la que se encontraban los sujetos de estudio; para eliminar esta posibilidad se llevó a cabo un estudio (Ioffe, Childiaeva y Chernick, 1984) que mostró una vez más

aumento del poder total del EEG en todas las etapas del sueño, aunque fuera mayor en el sueño de movimientos oculares rápidos (188%), pero sobre todo descartó que el hipersincronismo se debiera a que los sujetos habían nacido de manera prematura

Pero no todos los tipos de exposición al alcohol generan el mismo grado de alteraciones ya que al parecer la exposición infrecuente a grandes cantidades de alcohol puede ser más deletérea que la exposición crónica. Esta afirmación se basa en los datos encontrados por Ioffe y Chernick (1988) en un estudio en el que trabajaron con sujetos agrupados en 4 categorías de exposición a alcohol (ocasional, moderado, fuerte y severo) y en los cuales hallaron mayor poder del EEG en los hijos de madres que consumieron de manera infrecuente pero fuerte el alcohol.

Más aún, se encontró (Scher, Richardson, Coble, Day y Stofer, 1988) que los disturbios en el ciclo de sueño y en la activación eran ambas específicas a la sustancia y al trimestre de exposición. Las alteraciones de los patrones del EEG de sueño/vigilia fueron específicas al primer y tercer trimestre de exposición al alcohol y estuvieron asociadas en general con un incremento en la activación del EEG.

Todos estos estudios utilizando el EEG se centran en niños recién nacidos, pero pronto se realizaron estudios de seguimiento. Spohr y Steinhausen (1987) trabajaron con un grupo multidisciplinario compuesto por psiquiatras, psicólogos y neurólogos e hicieron el seguimiento de sus sujetos hasta la adolescencia; la conclusión principal a la que llegaron es que todos los parámetros de evaluación que habían usado a lo largo de su seguimiento indicaban que las alteraciones que al inicio habían mostrado grandes diferencias entre los niños expuestos a alcohol en útero y niños controles, habían disminuido. Específicamente en el caso del EEG los registros indicaban patrones menos patológicos, probablemente debido a la simple maduración biológica. Cabe aclarar que a pesar de la mejora, ninguno llegó a presentar un nivel "normal" de desempeño.

En otro estudio longitudinal, Ioffe y Chernick (1990) sugieren que el EEG neonatal anormal en niños con exposición prenatal a alcohol predice subsecuentes niveles bajos en pruebas de evaluación del desarrollo dentro de los primeros 10 meses de vida. Estos autores encontraron una relación inversa entre el incremento del poder espectral del EEG durante el sueño de movimientos oculares rápidos y el desarrollo mental; incrementos del poder absoluto total del EEG durante el sueño tranquilo correlacionaron con bajas calificaciones en las áreas verbales, cognitivas y de memoria al ser evaluados entre los 4 y los 7 años de edad.

Más aún, los estudios de EEG pueden ser utilizados no solo durante la infancia sino también durante la adolescencia como una herramienta de evaluación y diagnóstico de las alteraciones causadas en el Sistema Nervioso por la exposición prenatal a sustancias de abuso. Así lo demuestran Kaneko, Philips, Riley y Ehlers (1996), quienes estudiaron además de los adolescentes expuestos a alcohol en útero, a adolescentes con síndrome de Down y a sujetos controles; ambos grupos clínicos tuvieron reducciones significativas en el poder relativo de la banda de Alfa (7.5-12), aunque los de síndrome de Down tuvieron sobre todo un enlentecimiento difuso del EEG, mientras que los adolescentes expuestos a alcohol en útero mostraron reducido el poder del

EEG, particularmente en las frecuencias de Alfa en todo el hemisferio izquierdo.

Cocaína

La cocaína es una droga de reciente aparición cuyo consumo ha ido aumentando considerablemente, incluso en las mujeres embarazadas, motivo por el cual ha sido objeto de diversas investigaciones.

El estudio de Doberczak, Shanzer, Senie y Kandall es el primero en enfocarse en este tema (1988). Ellos encontraron que de 38 niños expuestos a cocaína en útero, 34 mostraron irritabilidad del Sistema Nervioso Central, caracterizado por ráfagas de ondas afiladas. Las anomalías del EEG permanecieron en los sujetos al menos 1 semana de vida ya que en la segunda semana sólo 9 de los 38 sujetos estudiados mostraban patrones de EEG anormales.

Por su parte, Legido, Clancy, Spitzer y Finnegan (1992) evaluaron a niños expuestos a cocaína prenatal mediante el registro del EEG al momento de estar durmiendo. El registro del sueño fue dividido en sueño activo o quieto, el cual a su vez se dividió en sueño inmaduro, el sueño de trazo alterno o maduro (es decir, sueño continuo y con ondas lentas). Aunque fueron poco frecuentes, hubo anomalías en los expuestos a cocaína; ellos tuvieron un inicio temprano (a las 45 semanas de haber nacido) del tipo de sueño maduro (el caracterizado por ondas lentas continuas de sueño). Estos hallazgos indican un tenue efecto neurológico y cognitivo de hipermaduración en niños expuestos a drogas.

Estos dos estudios muestran un patrón de influencia de la cocaína en el desarrollo del cerebro que coincide con los hallazgos de la mayor parte de los estudios del alcohol revisados en la anterior sección, en el sentido de que hay un incremento de la actividad del cerebro de los niños expuestos prenatalmente a drogas; a diferencia de esta posible y anormal hipermaduración.

Prichep, Kowalik, Alper y De Jesús (1995) evaluaron el EEG cuantitativo de un grupo de niños de edad escolar que estuvieron expuestos en útero a cocaína; sus EEG fueron muy parecidos a los de adultos dependientes de la cocaína, al haber un exceso significativo de poder relativo Alfa (punto en el que se parecería a los estudios sobre alcohol y los dos anteriores sobre la hipermaduración), deficiencia en los poderes relativos y absolutos para las bandas de Delta y Theta (aquí difieren de los anteriores) y disturbios en las relaciones interhemisféricas.

Este último punto es un aspecto nuevo a destacar, puesto que en un estudio en el que se trabajó con los efectos prenatales de la exposición a cocaína, se encontró que está asociada a bajas correlaciones espectrales entre áreas homólogas del cerebro en el nacimiento y bajo poder espectral al año de vida (Scher, Richardson y Day, 2000).

De igual manera, Jones y colaboradores (Jones, Field, Davalos y Hart, 2004) examinaron las respuestas emocionales inducidas en sujetos de entre 3 y 6 años de edad que fueron expuestos a cocaína, observando una asimetría mayor en el frontal derecho, al tiempo que mostraban menos reacciones empáticas y menor disposición a realizar las tareas que se les ordenaban.

Narcóticos

Poco después de haber aparecido el primer estudio sobre el área, el estudio de Havlicek y colaboradores, apareció otro estudio pionero, el estudio sobre la exposición a narcóticos durante la etapa gestacionaria por parte de Manfredi y colaboradores (Manfredi, Rocchi, Panerai, Martini, Vegni, Lodi y otros, 1983); mostró cambios en los patrones del EEG en el sueño, habiendo una disminución del sueño activo e incremento del sueño quieto, durante todo el primer mes de vida.

Potenciales relacionados a eventos y exposición prenatal

Dado que se han encontrado anomalías del EEG en los sujetos expuestos en útero a alcohol, de la misma manera se puede esperar que existan anomalías en los estudios que utilicen a los potenciales relacionados con eventos, sobre todo porque existen dificultades en diagnosticar a los niños con exposición prenatal a alcohol sin las alteraciones faciales típicas del síndrome de alcohol fetal.

El primer estudio de este tipo se realizó con el componente conocido como variación contingente negativa, (CNV por sus siglas en inglés) por parte de Buffington, Martin, Streissguth y Smith (1981). Este estudio trabajó con 10 niños diagnosticados con el síndrome de alcohol fetal y 10 niños controles cuyas madres reportaron ingerir ocasionalmente alcohol durante su embarazo; el procedimiento incluyó el uso de estímulos visuales presentados aleatoriamente seguidos por un tono que era apagado cuando el sujeto apretaba un botón. El EEG se registró en Cz, P3 y P4 referidos a los lóbulos de las orejas; encontrando que había gradientes negativos en 4 de los 10 niños con alcohol fetal, menos que los controles que fueron 8 de los 10. Estos hallazgos indican que aunque existen diferencias, a veces estas no alcanzan el grado de significatividad.

Dado que no habían encontrado nada importante, en el anterior estudio recomendaban que se siguieran trabajando en el área; pero no es sino hasta 1996 que se retoma el tema por parte de Kaneko, Ehlers, Philips y Riley (1996), pero ahora con la onda P300. Estos autores aplicaron un paradigma tipo "odd-ball" auditivo tanto a niños con síndrome de alcohol fetal como con síndrome de Down. Estos dos grupos se diferenciaron mediante un análisis de función de las latencias y amplitudes de la onda P300; en los niños con exposición a alcohol se encontraron mayores latencias en las regiones parietales corticales. Se destaca también que la onda negativa N100, la cual está ligada a la atención, no difirió significativamente entre el grupo de niños expuestos al alcohol y los sujetos controles.

Estudios de neuroimagen y exposición prenatal

Dado que los métodos tradicionales (estudios de autopsias, electroencefalograma, los potenciales relacionados a eventos y las pruebas neuropsicológicas) para investigar la existencia de alteraciones debidas a la exposición en útero a drogas de abuso no pueden determinar con precisión las áreas cerebrales alteradas, muchos investigadores han enfocado sus trabajos a los estudios de neuroimagen, por su alta resolución espacial.

Alcohol

El síndrome de alcohol fetal (FAS) fue descrito por primera vez por parte de Jones y colaboradores (Jones, Smith, Ulleland, y Streissguth, 1973) como un conjunto de malformaciones faciales, retardo en el desarrollo y grados variables de disfunciones en diversos órganos y sistemas del Sistema Nervioso Central; posteriormente muchas de estas disfunciones fueron confirmadas por autopsias en las que se observaron que los cerebros de los niños eran más pequeños de lo normal y que faltaba el cuerpo caloso.

Pero los datos provenientes de las autopsias tienen el inconveniente de no poder generalizarse a otro tipo de población que no haya estado expuesta a cantidades tan importantes de alcohol. Ello llevó a sugerir que durante el desarrollo embriológico la exposición intraútero al alcohol tenía como consecuencia alteraciones en la migración neuronal y que las células podrían estar realizando sus conexiones hacia sitios inadecuados.

Estos datos han sido corroborados por investigaciones con modelos animales, muchas de las cuales ya reseñamos con anterioridad. Por ejemplo, ratas y ratones expuestos a alcohol antes del nacimiento presentan microcefalia, alteraciones de la migración neuronal y anomalías del cerebelo (Miller y Dow-Edwards, 1993).

La aparición de las nuevas tecnologías de visualización cerebral ha permitido observar óptimamente la composición estructural del SNC sin invasividad, incluso observando procesos funcionales cerebrales "in vivo" en los niños.

Estudios de caso

El primer estudio del que se tiene noticia que trabajó con estas nuevas técnicas se reportó en 1990 (Gabriell, Salvolini, Coppa, Catassi, Rossi, Manca y otros), aunque el FAS fue solo uno de varios síndromes malformativos y de retardo mental en los que estaban interesados; de hecho, solo se incluyó un solo niño con el síndrome y dan información mínima sobre él; por ejemplo, mencionan escuetamente que el cerebro del niño tenía un daño cerebral difuso.

Posteriormente a este estudio, se evaluaron tres niños hijos de madres alcohólicas (Ronen y Andrews, 1991). Los tres niños tuvieron problemas de holoprosencefalia, donde todos estaban tan afectados que incluso uno de ellos murió al día siguiente del registro, lo cual permitió realizarle la autopsia y confirmar la presencia de severas y amplias anomalías del cuerpo caloso, los ganglios basales, diencéfalo, hipocampo y cerebelo.

Posteriormente a estos estudios que muestran el lado más severo de la exposición intraútero al alcohol, se realizó una investigación orientada a la evaluación de las funciones cerebrales superiores (Mattson, Riley, Jernigan, Ehlers, Delis, Jones y otros, 1992); en 12 sujetos hijos de madres que habían consumido grandes cantidades de alcohol durante el embarazo. De esos 12 niños, 4 habían sido sujeto de evaluaciones cuantitativas (neuropsicológicas, neuroanatómicas y electrofisiológicas); dos de ellos habían tenido el diagnóstico clínico del FAS (los otros dos no cumplían con los requisitos y por ello solo habían estado expuestos prenatalmente al alcohol, referidos como PEA por sus siglas en inglés). Ambos adolescentes tenían inteligencia equivalente a la de un deficiente mental, además de presentar otros déficits diversos, todos ellos severos; la resonancia magnética funcional mostró

anormalidades del cuerpo calloso y reducciones en el tamaño de los ganglios basales y del tálamo. A continuación agruparon a estos dos sujetos, con los otros dos adolescentes diagnosticados con PEA para evaluarlos con la resonancia magnética funcional y la valoración reveló en todos ellos microencefalía. El volumen del cerebro de cada uno de los adolescentes fue en promedio 25% más pequeño que el de los sujetos controles. De manera similar, el volumen del cerebelo fue menor que el de los sujetos sanos en un 20% (Mattson, Jernigan y Riley, 1994). Asimismo se encontró una reducción en el volumen de los ganglios basales, habiendo poca diferencia entre los sujetos tipo FAS y los tipo PEA (Mattson, Riley, Jernigan, Garcia, Kaneko, Ehlers y otros, 1994).

Estudios grupales

Con posterioridad a estos reportes de caso, los esfuerzos se han centrado en estudiar grupos de sujetos diagnosticados ya sea con FAS o bien con PEA. La mayor parte de estos estudios son de un carácter volumétrico, encontrando que los sujetos afectados sufren de reducciones en diversas áreas cerebrales como el volumen total del cerebro, cerebelo, ganglios basales, hipocampo, diencefalo, cuerpo calloso y lóbulos frontales.

Cuerpo calloso

En lo que se refiere al cuerpo calloso, se ha propuesto que los sujetos expuestos a grandes cantidades de alcohol prenatal sufren de agenesia del cuerpo calloso (falta de formación del mismo), una condición rara en la población en general, pero cuya incidencia aumenta en los sujetos expuestos a alcohol. Por ejemplo, 3 de 13 niños expuestos intrauterinamente al alcohol se encontró que sufrían de la agenesia (Riley, Mattson, Sowell, Jernigan, Sobel y Jones, 1995); los restantes niños presentaron disminuciones significativas de diversas áreas callosas, aún cuando se hicieron correcciones basadas en el tamaño total del cerebro.

Posteriores estudios en los que se usó la resonancia magnética funcional, también encontraron anormalidades en el cuerpo calloso en niños con FAS. En uno de ellos (Johnson, Swayze, Sato y Andreasen, 1996) la agenesia del cuerpo calloso fue de parcial a total en 3 de 9 casos, se localizó hipoplasia del cuerpo calloso en 4 y otras anormalidades de la línea media en 5 casos. Un estudio subsecuente (Swayze, Johnson, Hanson, Piven, Sato, Giedd y otros, 1997), con 4 nuevos casos no reportados previamente, mostró un caso adicional de agenesia del cuerpo calloso y otro con anormalidades de la línea media del cerebro. Estos datos indican que la frecuencia y severidad del FAS puede reflejar la severidad de las anomalías de la línea media del cerebro. Sin embargo, no se sabía con claridad de qué manera se manifiesta conductualmente la presencia de un cuerpo calloso pequeño y mal formado.

Sowell y colaboradores (Sowell, Mattson, Thompson, Jernigan, Riley y Toga, 2001) retomaron este tema, con el objetivo de determinar si había alguna relación entre las dismorfologías callosas y el desempeño de niños en pruebas cognitivas. Al revisar las imágenes generadas por medio de resonancia magnética se observó un desplazamiento y reducción del cuerpo calloso que correlaciona con el grado de deterioro observado en el aprendizaje verbal; es por ello que propusieron que el desplazamiento del cuerpo calloso podría constituir un predictor de alteraciones cognitivas.

Aunque se había demostrado una deteriorada transferencia de información interhemisférica usando pruebas de localización de dedos, persistía el desconocimiento acerca de cómo participaba en esto el cuerpo caloso; Roebuck, Mattson y Riley (2002) hipotetizaron que las reducciones del cuerpo caloso deberían estar relacionadas con la ineficiente transferencia de información; hipótesis que fue confirmada por sus datos ya que evaluaron un grupo de niños expuestos a alcohol prenatal quienes cometieron más errores en las pruebas de transferencia de información interhemisférica (“crossed trials”) que en las pruebas en las que no lo requerían. Además, estos datos correlacionaron con las imágenes de la resonancia magnética que revelaron una reducción del cuerpo caloso.

Esta correlación no fue ratificada por un estudio subsecuente realizado por un grupo diferente de investigación (Autti-Rämö, Autti, Korman, Kettunen, Salonen y Valanne, 2002). Este trabajo formó parte de un seguimiento a una muestra de niños expuestos prenatalmente a grandes dosis de alcohol; donde sólo se les aplicó la resonancia magnética a aquellos que presentaban problemas de aprendizaje, pero a pesar de encontrar diferentes disturbios (hipoplasia y malformaciones del vermis, hemisferios cerebrales hipoplásticos, hipoplasia del cuerpo caloso, hipocampo pequeño y ampliaciones de los surcos corticales), no encontraron que estas anomalías estructurales correlacionaran con déficits neuropsicológicos particulares.

En resumen, los estudios con resonancia magnética han mostrado que uno de los puntos de mayor incidencia del alcohol sobre el producto en desarrollo es el cuerpo caloso, inclusive Bookstein, Sampson, Connor y Streissguth (2002) demostraron que la presencia de alteraciones de la forma del cuerpo caloso podría fungir como un importante discriminador entre adultos con una historia de fuerte exposición en útero a alcohol de los que no tienen una historia similar.

Cerebelo

Con respecto al cerebelo ya se tenían datos provenientes de estudios con animales y de autopsias de que podría estar afectado, específicamente el vermis, pero se desconocía hasta qué punto se encontraba alterado en los humanos, por ello midieron esta área por medio de la resonancia magnética en 9 niños y jóvenes expuestos en útero al alcohol, 6 de los cuales cumplían con los criterios del FAS mientras que los tres restantes, aunque estuvieron expuestos a cantidades importantes de alcohol, no presentaban los rasgos faciales típicos del FAS. En el estudio se evaluaron tres regiones del vermis cerebelar, encontrando que la región anterior estaba reducida en comparación con los controles (Sowell, Jernigan, Mattson, Riley, Sobel y Jones, 1996).

Tiempo después un grupo de investigadores (O’Hare, Kan, Yoshii, Mattson, Riley, Thompson y otros, 2005) retomó el tema para explicar cuál es el rol del vermis cerebelar en la cognición. Realizaron dos estudios neuropsicológicos, en los que observaron que la exposición intraútero a alcohol podría estar relacionada con el autismo y la esquizofrenia; por ello estudian a niños, adolescentes y adultos con una severa exposición prenatal a alcohol (PEA) usando un aparato de resonancia magnética funcional de alta resolución y reportan reducción del vermis con dismorfología del mismo (desplazamiento) y que el correlato neuropsicológico más claro de este patrón de

malformaciones del vermis cerebelar son las alteraciones verbales y de la memoria.

Ganglios basales

En lo que respecta a los ganglios basales, Mattson y colaboradores (Mattson, Riley, Delis, Stern y Jones, 1996) usaron la resonancia magnética en 6 niños y adolescentes para realizar un análisis volumétrico que demostró reducciones significativas en diversas áreas cerebrales. Cuando la reducción total de estas áreas fue controlada, los ganglios basales y el núcleo caudado, estaban significativamente reducidos.

Tiempo después, un grupo diferente de investigación (Cortese, Moore, Bailey, Jacobson, Delaney y Hannigan, 2006) retomó el estudio de los ganglios basales, sobre todo el núcleo caudado, pero aunando al uso de la resonancia magnética al de la imagen por espectroscopia ya que con ambos se ofrece una imagen en vivo de la neuroanatomía y de la neuroquímica del FAS y del PEA. Se encontró un núcleo caudado significativamente menor en estos dos grupos de sujetos expuestos comparados con un grupo control, probablemente debido a un aumento del N-acetil-aspartato (un indicador de reducción en la mielinización y un aumento de la muerte neuronal).

Hipocampo

En referencia al hipocampo, Rikonen, Salonen, Partanen y Verho (1999) lo encontraron asimétrico, siendo el del lado izquierdo menor en 6 de 11 sujetos expuestos a alcohol que fueron estudiados con resonancia magnética; además de que esto correlacionó con una hipoperfusión del hemisferio izquierdo mostrada por el SPECT.

A pesar de que muchos estudios sobre la influencia del alcohol en el cerebro en desarrollo han acordado de la potencial malignidad de esta droga. El mecanismo exacto por el cual ejerce estos efectos deletéreos no es bien conocido; pero los experimentos con animales sugieren como probable mecanismo a las alteraciones de la serotonina y la dopamina; puesto que el SPECT puede rastrear la presencia de moléculas específicas en el cerebro, entonces con esta técnica es posible investigar estos sistemas de neurotransmisores. Retomando la anterior investigación, Rikonen y sus colaboradores (Rikonen, Nokelainen, Valkonen, Kolehmainen, Kumpulainen, Könönen y otros, 2005) estudiaron el hipocampo con resonancia magnética, pero lo relacionaron con el metabolismo de la serotonina y la dopamina en los niños expuestos en útero al alcohol utilizando el SPECT; sus hallazgos indican una pequeña reducción no significativa del hipocampo, una reducción de la serotonina, que sí fue significativa, además de un aumento de la dopamina que correlacionó con la presencia del trastorno por déficit de atención.

Lóbulos frontales

Puesto que los sujetos expuestos a alcohol de manera intrauterina suelen tener menor inteligencia, deterioro del lenguaje, alteraciones de la memoria y menoscabo de las funciones ejecutivas, es de suponer que los lóbulos frontales tuvieran disturbios. Para comprobar esta hipótesis Malisza y colaboradores (Malisza, Allman, Shiloff, Jakobson, Longstaffe y Chudley, 2005) obtuvieron tanto imágenes de resonancia magnética como de resonancia magnética funcional durante tareas espaciales que involucraban a la memoria

de trabajo en adultos y niños con PEA. Los niños con PEA mostraron mayor activación en la región inferior media del lóbulo frontal, mientras que los niños controles tuvieron la activación en el lóbulo parietal y en el frontal superior; conforme fue aumentando la dificultad de las tareas, los niños controles aumentaron sus regiones de activación, por ejemplo los frontales, mientras que los niños PEA la disminuyeron. Por su parte los adultos mostraron menor actividad cerebral en general, pero en las tareas simples su actividad fue aún menor en la región frontal inferior media; los adultos controles mostraron más actividad inferior frontal conforme se complejizaron las tareas, patrón que no fue consistentemente visto en los adultos con PEA. Todos los grupos mostraron incremento en la actividad cerebral en el parietal y en el frontal ambos en las regiones superiores, al aumentar la dificultad de la tarea. En conjunto estos resultados indican deterioro de la memoria espacial en todos aquellos sujetos con PEA y que este deterioro no mejora mucho con la edad.

Nuevas técnicas volumétricas

La mayor parte de estos estudios han adolecido de dos problemas: muestra pequeña y baja resolución de las imágenes. Archival y colaboradores (Archibald, Riley, Mattson y Jernigan, 2001) salvaron la primera de esas dificultades con una muestra consistente de 14 sujetos con FAS y 12 con PEA. Estos autores encontraron en el grupo de FAS que el volumen de materia blanca estuvo más afectado que el de materia gris en el cerebelo y los lóbulos parietales. Opinan que esta mayor afectación se debe a que las regiones corticales conectadas por la parte posterior del cuerpo calloso deben de estar más severamente afectadas que las conectadas por la sección delantera. Para detectar esta diferencia entre las diferentes secciones del cuerpo calloso, utilizaron una técnica denominada como morfometría basada en voxels, cuyo análisis permitió detectar anomalías en los lóbulos parietal y temporal, sobre todo del hemisferio izquierdo, la cual consistió en una disminución de la cantidad total de sustancia blanca, además de que las fibras callosas posteriores, las que conectan precisamente las regiones temporales y parietales entre los dos hemisferios, estuvieron también alteradas. Este patrón ya lo habían encontrado en otros estudios en los que habían trabajado con PEA, pero la diferencia es que las alteraciones fueron menos prominentes (Sowell, Thompson, Mattson, Tessner, Jernigan, Riley y otros, 2001).

Posteriormente utilizaron una técnica diferente, la cual consistió en un resonador magnético de alta resolución y un procedimiento de análisis de imagen que les permite evaluar la corteza cerebral (de la que no se sabía mucho), lo cual permitiría una comprensión de las relaciones entre la forma del cerebro y los cambios de la densidad del tejido cerebral y con ello comprender los procesos biológicos que contribuyen a formar las dismorfologías que se han observado en los estudios anteriores. Su hipótesis era que las anomalías se encontrarían en las regiones perisilvianas y en el parietal inferior, las mismas que habían encontrado alteradas en el anteriormente citado estudio; además predijeron que encontrarían alteraciones frontales, las cuales no habían sido reportadas ni en los estudios volumétricos (Archibald, Riley, Mattson y Jernigan, 2001), ni en el basado en voxels (Sowell, Thompson, Mattson, Tessner, Jernigan, Riley y otros, 2001). Esta hipótesis está fundada en el reporte de alteraciones conductuales en estos casos (Mattson y Riley, 1998). Los resultados confirmaron ambas hipótesis (Sowell, Thompson,

Mattson, Tessner, Jeringan, Riley y otros, 2002): hubo anomalías bilaterales en los expuestos a alcohol intraútero en las regiones perisilvianas consistentes en una menor anchura de la corteza al mismo tiempo que encontraron un incremento de la sustancia gris; con disminución altamente significativa en las regiones ventrales de los lóbulos frontales, sobre todo en el hemisferio izquierdo.

Técnicas microestructurales

Señalábamos anteriormente que todos estos estudios tienen un carácter volumétrico, razón por la que sus hallazgos apuntan como norma a una disminución del tamaño de diversas estructuras, sobre todo del cuerpo caloso; pero algunas de las investigaciones (Autti-Rämö, Autti, Korman, Kettunen, Salonen y Valanne, 2002) no han reportado anomalías macroestructurales entre los sujetos estudiados. Esto sugiere que este tipo de estudios pueden no ser adecuados para delinear los efectos de la exposición en útero al alcohol y por ello deben de realizarse evaluaciones microestructurales.

Este tipo de estudios se pueden realizar a través de la técnica que obtiene imágenes por medio del cálculo del tensor de difusión (DTI por sus siglas en inglés). La DTI ha permitido refinar el entendimiento de las condiciones patológicas por medio de las características de difusión del agua en los tejidos a lo largo de diversas direcciones no co-lineares en el espacio. El DTI mapea la dirección de la difusión del agua y es fructífera para visualizar la organización microestructural de los tejidos. Desde hace un poco más de una década que se comenzó a utilizar dentro del campo clínico, ha hecho posible la visualización de los tractos de fibras neuronales, permitiendo el estudio del desarrollo del cerebro y de las enfermedades asociadas con el deterioro de la sustancia blanca.

Como hemos revisado hasta este momento, el cuerpo caloso es uno de los blancos de afectación principales para el uso prenatal de alcohol y es además el mayor tracto de sustancia blanca que cruza la cisura interhemisférica. Estudios en otras patologías han demostrado que la alteración de la sustancia blanca se asocia con problemas conductuales y bajas calificaciones en pruebas neuropsicológicas. Pero también se le ha utilizado para evaluar el grado de alteración que se suscita en alcohólicos crónicos (Pfefferbaum, Sullivan, Hedeus, Adalsteinsson, Lim y Moseley, 2000), encontrándose que el DTI discrimina a los alcohólicos de los controles y que correlaciona con los problemas conductuales, incluso sin evidencia de alteraciones macroestructurales.

Puesto que estos estudios garantizan encontrar resultados de que el cuerpo caloso no se va a encontrar íntegro en los sujetos expuestos en útero al alcohol y que va a poder ser observado usando el DTI, Ma y colaboradores (Ma, Coles, Lynch, LaConte, Zurkiya, Wang y otros, 2005) especularon que la exposición prenatal al alcohol iba a estar asociada con menor volumen intracraneal, menor difusión de la dirección del agua (anisotropía fraccional). De estas dos hipótesis, solo la segunda se comprobó ya que fue cierto que la anisotropía fraccional fue menor, mientras que no se encontraron diferencias significativas en el volumen intracraneal.

Como es probable que el hecho de que no se encontraran diferencias significativas en el volumen intracraneal fueran debidas a que los sujetos de estudio eran adultos diagnosticados con FAS, Wosniak y colaboradores

(Wosniak, Mueller, Chang, Muetzel, Caros y Lim, 2006) estudiaron a niños con PEA esperando encontrar que mostraran menor anisotropía fraccional en el cuerpo calloso y que las mediciones de la integridad microestructural correlacionaran con la dismorfología facial; sin embargo, solo encontraron una menor anisotropía en una región del cuerpo calloso (istmo) y esta no correlacionó con malformaciones faciales.

Marihuana

En Canadá la marihuana parece ser la droga más consumida por las mujeres embarazadas y puesto que se ha determinado que la exposición intrauterina afecta a las funciones ejecutivas provocando problemas con la atención e impulsividad, Smith Fried, Hogan y Cameron (2004) estudiaron los efectos a largo plazo en sujetos de entre los 18 y los 22 años de edad que estuvieron expuestos a la marihuana de manera prenatal.

Su objetivo fue evaluar, por medio de la resonancia magnética funcional, la asociación entre la actividad de la corteza prefrontal de jóvenes adultos durante su respuesta de inhibición y la exposición prenatal a marihuana, con la hipótesis de que cuando se ejecutaran tareas con inhibición de respuestas, los prenatalmente expuestos a la marihuana diferirían de los no expuestos precisamente en el grado de activación de la corteza prefrontal. Los resultados muestran que conforme se incrementó la exposición a la marihuana, hubo un incremento significativo de la actividad neuronal bilateral de la corteza prefrontal durante la respuesta de inhibición; también hubo una atenuación de la actividad del cerebelo izquierdo en la medida en que se incrementó la exposición a la marihuana. Se registraron más errores de comisión por parte de los expuestos que los no expuestos, aunque ambos grupos se desempeñaron con un nivel de eficacia del 85 %. Estos resultados se obtuvieron al controlar el posible efecto de otras drogas como tabaco, alcohol y cafeína, sugiriendo que la exposición a la marihuana en útero está relacionada con alteraciones en la actividad neuronal durante la respuesta de inhibición que persiste hasta la adultez.

Tabaco

Datos epidemiológicos sugieren que más de la mitad de las mujeres que tienen el hábito de fumar, continúan haciéndolo durante su embarazo, resultando como consecuencia el nacimiento de al menos medio millón de nacimientos al año de infantes expuestos al tabaco en los Estados Unidos.

Estudios clínicos han ligado esta exposición al tabaco en útero con problemas motores, verbales e intelectuales en general; además se ha obtenido fuerte evidencia de los efectos disruptivos de la nicotina en el desarrollo cerebral que actúa al ligarse a los receptores nicotínicos de la acetilcolina; la acetilcolina juega un papel importante en el desarrollo del cerebro al promover la división celular.

Estudios con animales han registrado reducciones en el número de células cerebrales y del tamaño del cerebro en general; es tal su impacto, que se ha estudiado su efecto desde la infancia hasta la adolescencia, tanto en ratas como con humanos.

Uno de estos efectos, que además permanece por largo tiempo, son las alteraciones del sistema colinérgico; estudios previos han mostrado que una

reducción en el funcionamiento de la acetilcolina trae aparejada una alteración de la memoria.

Con estos antecedentes Jacobsen y sus colegas (Jacobsen, Slotkin, Westerveld, Menci y Pugh, 2006) realizaron una investigación en la que anticipaban que aquellos adolescentes que estuvieron prenatalmente expuestos a la nicotina iban a tener más problemas de memoria que los adolescentes no expuestos, a pesar de que ambos grupos consumieran habitualmente tabaco y que estuvieran en un periodo corto de abstinencia. Como el hipocampo está ampliamente relacionado con la memoria se utilizó la resonancia magnética funcional para examinar los circuitos neuronales que medían la codificación y el reconocimiento de la memoria.

Los adolescentes fumadores con exposición intrauterina a la nicotina, experimentaron un retardo en las pruebas de memoria visuoespaciales usada para evaluarlos antes de volver a fumar. Se usó la resonancia magnética y se observó que en los expuestos se incrementó la activación de la región del giro parahipocampal y del hipocampo en general de manera bilateral. Todo esto sugiere que en los adolescentes fumadores, la exposición prenatal al cigarro está asociada con alteraciones en la función del lóbulo medial temporal por lo que hay deficiencias concomitantes de la memoria visuoespacial.

Posteriormente, el mismo grupo de investigadores estudió la influencia de la exposición prenatal a la nicotina sobre la microestructura de la sustancia blanca (Jacobsen, Picciotto, Heat, Frost, Tsou, Dwan y otros, 2007); como se había comentado antes, para evaluar la sustancia blanca se usa el DTI que provee una medición cuantitativa de la difusión del agua en los tejidos, si esa difusión tiene una dirección determinada se le conoce como anisotropía fraccional; se sabe que la anisotropía aumenta conforme maduran los sujetos durante la infancia y la adolescencia y que esto correlaciona con los cambios de las habilidades cognitivas. Puesto que la nicotina puede interrumpir la acción de la acetilcolina (como se demostró en el anterior estudio), conjeturaron que la exposición prenatal o su uso en la adolescencia va a estar asociado con cambios en la anisotropía fraccional de la cápsula interna ya que este es un lugar por donde pasan muchas fibras, entre las que podemos mencionar las proyecciones corticofugales y las fibras corticotalámicas.

Se encontró que ambos grupos de adolescentes (los que estuvieron expuestos prenatalmente y los que no) tuvieron un incremento de la anisotropía fraccional en la materia blanca cortical anterior; se encontró también que solo el grupo de adolescentes que no había estado expuesto prenatalmente a la nicotina tuvieron un incremento de la anisotropía fraccional de la cápsula interna.

En su consideración, este patrón de daño sugiere que la maduración de la materia blanca puede ser afectada por la exposición prenatal a nicotina, pero que parece ser más vulnerable durante la adolescencia, probablemente porque en este periodo ocurren grandes cambios en la materia blanca.

Cocaína

Los datos sobre la prevalencia y las características de las embarazadas usuarias de drogas, es ambigua e inconsistente; por ejemplo, en los Estados Unidos, se ha encontrado por parte de Frank y colaboradores (Frank, Zuckerman, Amaro, Aboagye, Bauchner, Cabral y otros, 1988) que en una

muestra de 679 mujeres que se habían registrado en cuidado prenatal, 17% de ellas había usado al menos una vez cocaína en su embarazo.

Otros estudios más recientes (Bhuvanewar, Chang, Epstein y Stern, 2008) citan al *National Survey on Drug Use and Health* del 2005 que señala que del total de 2.4 millones de usuarios de cocaína en los Estados Unidos, aproximadamente el 4 % continua usándola en el embarazo.

A pesar de esta inconsistencia, las potenciales consecuencias dañinas han sido examinadas y han encontrado que los niños expuestos a la cocaína de manera prenatal presentan hemorragia periventricular, hemorragias subependimales, paquigiria y la esquisencefalia.

Pero para el 2001 no se habían realizado estudios de neuroimagen que investigaran el potencial daño microscópico y bioquímico que recibe el cerebro en desarrollo al ser expuesto a la cocaína. Smith y sus colaboradores (Smith, Chang, Yokenura, Gilbride, Kuo, Poland y otros, 2001) utilizaron la espectroscopia por resonancia magnética de protones puesto que ofrece la oportunidad de evaluar diversos marcadores de integridad neuronal y de la glía en regiones cerebrales escogidas. Esta técnica había sido usada en consumidores habituales de cocaína y se habían observado anomalías metabólicas sin alteraciones estructurales; es por ello que el objetivo de la investigación fue determinar la existencia de las alteraciones metabólicas, pero ahora en sujetos expuestos en útero a la cocaína.

Sus hallazgos confirman la alteración bioquímica sin haber alteraciones estructurales del cerebro; específicamente encontraron un incremento de la creatinina en la sustancia blanca de los lóbulos frontales; este aumento de la creatinina sugiere varias opciones: o puede deberse a gliosis en la sustancia blanca, o bien puede ser un producto secundario de la proliferación glial, pero también puede ser un reflejo de anomalías del metabolismo de la energía.

Puesto que la DTI es un procedimiento que investiga la materia blanca y que el anterior estudio había encontrado alteraciones metabólicas de la sustancia blanca en los frontales, Warner y colaboradores (Warner, Behnke, Eyer, Padgett, Leonard, Hou y otros, 2006) procedieron a utilizar esa técnica en niños en edad escolar y correlacionarla con posibles alteraciones en la función ejecutiva.

Sus resultados indican que los niños expuestos a la cocaína mostraban mayores porcentajes de difusión en las fibras frontales de proyección tanto izquierdas como derechas; así mismo, mostraron enlentecimiento en tareas neuropsicológicas elegidas para evaluar las funciones ejecutivas (Stroop y Trail Making test); ambos datos mostraron correlaciones significativas entre ellos. Sin embargo, dado que los sujetos estuvieron expuestos no solo a la cocaína, sino a otras sustancias como marihuana, tabaco y alcohol, realizaron análisis estadísticos para determinar cuál de las alteraciones encontradas se pudieran derivar de cada una de estas drogas o combinaciones de ellas; en particular encontraron que el aumento de los porcentajes de difusión de las fibras izquierdas se relacionaban con la interacción entre cocaína y marihuana; mientras que el desempeño en las tareas neuropsicológicas se explicaban mejor por la presencia de la cocaína sola y la cocaína en conjunto con el tabaco.

Alteraciones en los lóbulos frontales fueron también descubiertas por parte de Rao y colaboradores (Rao, Wang, Gianneta, Korczykoski, Shera, Avants y otros, 2007) en sujetos expuestos prenatalmente a cocaína, pero

utilizando un método de medición del flujo sanguíneo cerebral que consiste en la cuantificación en mililitros de sangre por cada 100 gramos de tejido por minuto. Estos autores reportan que, aunque en cierto sentido es parecida a la técnica BOLD de la resonancia funcional, tiene como ventaja el que provee una mejor calidad de imagen.

Comparados con los controles los sujetos expuestos a drogas mostraron significativamente reducido el flujo sanguíneo cerebral, sobre todo en las regiones posteriores e inferiores del cerebro, pero al mismo tiempo se encontró que en estos sujetos las regiones cerebrales anteriores y superiores tenían aumentado el flujo sanguíneo; además, todas estas modulaciones no se correlacionaron con variaciones en la anatomía del cerebro.

Tomados en conjunto estos datos, sugieren una alteración en las regiones posteriores e inferiores del cerebro que inicia un mecanismo compensatorio en las regiones anteriores y superiores.

Se señalaba antes, al comentar sobre la investigación de Warner y colaboradores (Warner, Behnke, Eyler, Padgett, Leonard, Hou y otros, 2006), que es raro encontrar que una persona use un solo tipo de droga, siendo más común que utilicen varias. Dado que esta situación persiste durante el embarazo, Rivkin y colaboradores (Rivkin, Davis, Lemaster, Cabral, Warfield, Mulken y otros, 2008) estudiaron el influjo de varias drogas (cocaína, tabaco, alcohol y marihuana) mediante la resonancia magnética, concentrándose en un análisis volumétrico de las sustancias blanca y gris, la sustancia gris subcortical, el líquido cerebro espinal y el volumen total de la parénquima; por otro lado, también realizaron la medición del perímetro cefálico.

Los análisis mostraron que los niños con exposición a las drogas, tenían menor cantidad de sustancia gris cortical, menor volumen total de parénquima y menor perímetro cefálico; de manera interesante encontraron que conforme aumentó el número de exposiciones a las sustancias estas tres medidas señaladas disminuyeron. Estos datos sugieren que cada una de las drogas tomadas en conjunto y separadamente están relacionadas con reducción del perímetro cefálico, menor cantidad de sustancia gris cortical y menor volumen total de parénquima, aunque ejercen su influencia de manera acumulativa ejerciendo con ello mayores efectos sobre el tamaño y volumen del cerebro.

En resumen, el alcohol genera un aumento del poder absoluto de un amplio rango de bandas de frecuencias en cualquier etapa de sueño en que se realice el registro tal y como es medido por el EEG, aunque esta afirmación debe matizarse teniendo en cuenta la cantidad de alcohol digerida por la madre y el periodo del embarazo en que se realizó; posteriormente, éste incremento correlacionó con bajas calificaciones en áreas verbales, cognitivas y de memoria.

En lo que se refiere a la cocaína, la exposición intra-útero provocó en niños recién nacidos irritabilidad (caracterizada en el EEG como ráfagas de ondas afiladas) y un tenue efecto de hipermaduración (inicio temprano de un tipo más maduro de sueño). Hay otra consecuencia que es menos descrita, pero también significativa, la existencia de asimetrías interhemisféricas.

Los estudios con PRE's han sido escasos y con resultados poco conclusivos ya que ninguno de los dos estudios revisados encontraron datos que alcanzaran el grado de significación estadística.

En cambio, hay una gran cantidad de estudios de neuroimagen los cuales han demostrado que diversas drogas tienen efectos específicos; al

alcohol se le han asociado alteraciones macroestructurales como la microencefalia, reducción en el tamaño de los ganglios basales, el tálamo, el cerebelo, el cuerpo calloso, el hipocampo y los lóbulos frontales, así como a deficiencias microestructurales de los tractos neuronales.

La marihuana al parecer afecta la capacidad de inhibición de la conducta, dato que se encontró por medio de la resonancia magnética funcional y que observó un incremento significativo de la actividad neuronal bilateral de la corteza prefrontal.

El tabaco afecta a largo plazo al sistema colinérgico y por ello a la memoria, específicamente a la estructura más íntimamente ligada a esa función psicológica que es el hipocampo; además se le ha relacionado con deficiencias en la materia blanca de la cápsula interna.

La cocaína causa alteraciones bioquímicas, particularmente se ha encontrado un aumento de la creatinina en la sustancia blanca de los frontales, que es un indicador de anormalidades en el metabolismo de la energía; además se ha encontrado un mayor porcentaje de difusión isotrópica en las fibras frontales de proyección y una reducción del flujo sanguíneo cerebral. Por último, niños expuestos a cocaína y otras sustancias de abuso, mostraron menor cantidad de sustancia gris cortical con menor volumen total de parénquima y menor perímetro cefálico.

Síndrome de Abstinencia Neonatal

No es de extrañar que, dada la magnitud del problema, el síndrome de abstinencia neonatal (SAN) constituya un problema por sí mismo; en general se dividen los signos clínicos en cuatro áreas (Martínez, Partridge, Bean y Taeusch, 2004): disfunción del Sistema Nervioso Central (que se caracteriza por irritabilidad, reflejos hiperactivos, hipertonía, temblores, llanto agudo y excesivo y disturbios del sueño), disfunción autonómica (sudor excesivo, hipertermia e hipertensión), síntomas respiratorios (taquipnea, apnea, bostezos, hipo, estornudos y congestión nasal) y problemas gastrointestinales (excesivo chupeteo, hiperfagia, regurgitación, vómitos, deposiciones y diarrea).

Alcohol

Una mujer que ingiere alcohol durante su embarazo, se expone no solo a sí misma, sino también al producto; dado que como el alcohol cruza la placenta, los niveles fetales de alcohol en sangre son similares a los de la madre; por ello si la madre deja súbitamente de consumir el alcohol, tanto ella como el feto, desarrollan el síndrome de abstinencia.

El primer caso descrito sobre el SAN en relación al alcohol fue en Canadá (Schaefer, 1962) con un niño nacido de una aborigen de 27 años de edad que había estado consumiendo alcohol ininterrumpidamente desde 2 meses antes de dar a luz. Durante 18 a 24 horas después del nacimiento las enfermeras comenzaron a detectar los primeros signos de anormalidades: irritabilidad, temblor, dificultad para dormir y llanto excesivo que fueron aumentando hasta llegar a su máximo 48 horas después del nacimiento, para ir decreciendo en intensidad hasta el sexto día.

Estudios posteriores han confirmado la presencia de estos signos en el SAN; por ejemplo, Beattie (1986) reportó el caso de un recién nacido cuyos niveles de alcohol en la sangre eran de 200 miligramos por decilitro y que exhibía los signos del SAN: temblor, irritabilidad, movimientos frecuentes de la

boca y vómitos. De igual manera se ha reportado excesivo tono muscular, sudoración, cambios en los patrones de sueño e incremento en la frecuencia cardiaca y respiratoria (Warner, Katikaneni, Cox y Ryan, 1998).

Tabaco

A pesar de que se sabe mucho sobre cómo actúa la nicotina sobre el feto para convertirse en un factor de riesgo, sea interfiriendo con las funciones normales de la placenta o bien actuando como teratógeno, se sabe relativamente poco acerca de cómo se manifiesta el consumo materno durante el embarazo en el niño recién nacido y existe polémica sobre la existencia del SAN con respecto al tabaco.

La investigación de Law y colaboradores (Law, Stroud, Lagasse, Niaura, Liu y Lester, 2003) encontró que los niños expuestos al tabaco estaban altamente activados y reactivos, tal y como lo indicaba su excitabilidad e hipertensión; además encontraron signos del SAN cuando las madres habían tenido un nivel de exposición más bajo (6.7 cigarros al día) de lo que otros estudios sugerían, pero aseguraron que no son capaces de determinar con certeza si los signos que encontraron en los niños indican la presencia del SAN.

Este pronunciamiento suscitó una respuesta por parte de García y colaboradores (García, Puig, Vall, Pacifi y Pichini, 2004) en el que sugerían a los autores del anterior artículo que deberían de separar en su población de estudio a los niños expuestos a una alta cantidad de nicotina, para evitar un efecto de "dilución"; a lo que a su vez los autores replicaron que el diagnóstico del SAN debe de cumplir un patrón, donde los niños deben parecer normales en un primer momento, para después agravar su condición y terminar recuperándose, cosa que ellos no habían observado en su muestra.

Pero en la consideración de Pichini y García (2006) el problema que subyace a la falta de identificación plena del SAN con respecto al tabaco es la ausencia de un instrumento de evaluación que se enfoque en los síntomas de irritabilidad, temblores y problemas de sueño típicamente observados en los recién nacidos hijos de madres con un alto uso de cigarro; además, este instrumento podría ser útil para otros objetivos como medir el impacto de la exposición pasiva al cigarro y la identificación de mujeres que están usando el tabaco durante el embarazo y la lactancia.

Cocaína

Con respecto a la cocaína, por más de una década se han realizado estudios del efecto del consumo de cocaína durante el embarazo sobre el producto y los resultados son contradictorios entre sí.

Parte del problema consiste en la multitud de medidas que se han utilizado para describir la conducta del recién nacido. Muchos estudios se han basado en observaciones clínicas no estandarizadas; otros sí han usado medidas específicas, siendo el más utilizado de todos los instrumentos el sistema Finnegan para evaluar el SAN, pero el problema de este instrumento es que fue originalmente diseñado para medir el SAN de niños expuestos prenatalmente a opioides. Además, muchos estudios no han separado grupos por uso de droga, no han tenido grupos controles y, quienes lo han hecho, solo lo hicieron con base en observaciones clínicas y muy pocos han usado la técnica de doble ciego. Otras investigaciones han utilizado la Escala de

Evaluación Conductual Neonatal Brazelton (NBAS), que es una escala de evaluación estandarizada de la conducta de los niños recién nacidos, que incluye mediciones de conductas que comúnmente son reportadas asociadas con el SAN por cocaína.

Bajo la consideración de que es crítico separar la toxicidad aguda (que se presenta en los sujetos expuestos poco tiempo a la droga) del SAN (la cual definen como la falta de mejoramiento o bien el empeoramiento de las puntuaciones del NBAS), Eyer y colaboradores (Eyer, Behnke, Garvan, Woods, Wobie y Conlon, 2001) realizaron una evaluación separada en diferentes momentos dentro de la primera semana de vida, utilizando tanto exámenes de orina como el NBAS; su hipótesis fue que en la medida en que la orina revelara que se han excretado todos los metabolitos relacionados con la exposición a cocaína debería aparecer un empeoramiento en la condición clínica del infante. Sus resultados indican que no hubo diferencias significativas entre grupos en ninguno de los momentos en los que se realizó la evaluación con el NBAS, aunque hubo diferencias relevantes en algunas puntuaciones que tienen que ver con la alerta y la capacidad regulatoria. Estos resultados sugieren que el efecto de la exposición prenatal no es pasajero y por ello no puede ser resultado de la toxicidad por droga; interpretando los datos como un efecto del SAN. En la opinión de los autores, estos hallazgos no rechazan la posibilidad de que existan consecuencias a largo plazo y por ello sigue siendo necesario realizar investigaciones de seguimiento, usando metodologías más controladas y cuidadosas.

Opioides

Los mecanismos que suscitan el síndrome de abstinencia por el uso de opioides son más o menos conocidos, pero sólo en los sujetos adultos. No se sabe lo mismo en el caso de los sujetos recién nacidos expuestos prenatalmente a los opioides, porque la literatura es inconsistente, aunque parece que el SAN es diferente del síndrome de abstinencia de los adultos.

En los recién nacidos, el SAN por opioides incluye disfunción respiratoria y gastrointestinal, constantes bostezos, estornudos y fiebre; conductualmente se le describe con chupeteo repetido de su pulgar, llora mucho y fuerte, es inquieto e irritable (Barr y Jones, 1994).

Explicación del SAN

El inicio del SAN puede ser tardío comparado con los adultos debido a que el metabolismo es más lento y está típicamente caracterizado por signos de hiperexcitabilidad del Sistema Nervioso Central, como temblor, tensión muscular, aumento de la frecuencia respiratoria, hiperacusia, problemas para dormir y síntomas gastrointestinales, como distensión abdominal y vómito (Coles, Smith, Fernoff y Falek, 1984).

Recientemente las investigaciones se han dirigido a explicar la presencia del SAN; por ejemplo, en relación al alcohol, éste interactúa con ciertos receptores a neurotransmisores. Un receptor que ha recibido mucha atención es el receptor al N-metil-D-aspartato o NMDA. En estudios con animales se ha observado que la administración aguda de alcohol inhibe a los receptores a la NMDA, produciendo por ello efectos inhibitorios. Con la exposición crónica el Sistema Nervioso implementa un mecanismo compensatorio que incrementa el número de receptores a NMDA, proceso conocido como neuroadaptación, pero

durante el periodo de abstinencia en el que el alcohol es eliminado y deja de haber un efecto inhibitorio, además de haber en las células una anormal cantidad de receptores al NMDA, se produce un rebote a la excitabilidad y esta excitabilidad parece ser la que produce algunos de los síntomas del SAN.

Durante la transmisión normal, la activación de los receptores a NMDA excitan a la neurona, pero si este receptor se sobre-activa, se desata una cascada de eventos intracelulares que resultan en la muerte de la neurona. Este proceso llamado excitotoxicidad, ocurre durante el SAN, llevando a la pérdida de neuronas en diversas regiones cerebrales como el hipocampo (Davison, Shanley y Wilce, 1995) y el cerebelo (Thomas y Riley, 1998).

Si fue el caso de que la mamá consumió cocaína, ésta impide la recaptura de neurotransmisores en las terminaciones nerviosas produciendo respuestas exageradas a los neurotransmisores en los órganos efectores y afectando la permeabilidad a los iones de sodio; por ello funciona como un estimulante del Sistema Nervioso Central y como activador del Sistema Simpático, con propiedades vasoconstrictoras potentes provocando disminución del flujo sanguíneo uterino y placentario con hipoxia fetal subsecuente e hipertensión en la madre y el feto, así como reducción del flujo sanguíneo cerebral (Eyler, Behnke, Garvan, Woods, Wobie y Conlon, 2001).

Tratamiento

Los recién nacidos con SAN pueden ser mejor tratados si son colocados donde decrezca la estimulación sensorial. El tratamiento farmacológico con sedantes y tranquilizadores se usa sólo cuando los niños exhiben los síntomas más serios (vómito y ataques), lo que ocurre entre el 30 y el 80 % de todos los niños expuestos a drogas de manera prenatal.

Se han usado muchos agentes para este tratamiento entre los que podemos mencionar opioides, clonidina, hidrato de cloral, clorpromazina, diazepam y fenobarbital, entre otros; sin embargo, se han realizado pocos estudios para determinar el tratamiento más apropiado para el SAN. Johnson y colaboradores (Johnson, Gerada y Greenough, 2003) realizaron una revisión de diversos artículos sobre el tema y concluyen que los opioides son el tratamiento más efectivo para controlar los efectos agudos del SAN por la exposición en útero precisamente a los opioides.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La exposición prenatal a cocaína causa vasoconstricción, hipoxia-asfisia, por decremento inducido del metabolismo oxidativo de la glucosa y la disponibilidad de energía, causando efectos inhibitorios en la replicación celular y por ello, en el desarrollo del Sistema Nervioso Central.

El consumo prenatal de alcohol afecta la proliferación de los precursores neuronales, prolongando el ciclo celular en las células madre neuronales, alterando la migración y el crecimiento neuronal, incluso induciendo muerte celular. Mientras tanto, la nicotina prenatal cambia el patrón de proliferación y diferenciación celular actuando sobre los receptores de neurotransmisores que controlan el patrón de maduración celular, lo que causa alteraciones a niveles conductual, emocional y cognitivo que pueden manifestarse en diversas etapas de la vida.

Para evaluar las alteraciones inducidas por el consumo prenatal materno de drogas de abuso se utilizan diferentes instrumentos, dependiendo de la edad en la que se realiza la evaluación. En edades pediátricas es difícil realizar evaluaciones objetivas, pero resultan imprescindibles para efectuar un diagnóstico y tratamiento precoz, por lo que sería deseable contar con marcadores específicos de daño neuronal, sean provenientes de técnicas de neuroimagen y/o neurofisiológicas, que resulten poco agresivos, fáciles de implementar y con alta sensibilidad y especificidad.

Los diferentes tipos de estudios realizados con adolescentes y adultos usuarios de drogas, nos dicen que su uso prolongado causa una reducción en el funcionamiento fisiológico del cerebro, mientras que varias investigaciones aplicando el electroencefalograma parecen coincidir en que el consumo prenatal de sustancias de abuso parece correlacionar con una disminución en la magnitud de la energía espectral total del EEG (efecto más significativo en algunas frecuencias), que parece perdurar por periodos prolongados de tiempo.

Esta tendencia también se ha reportado en estudios que utilizan PRE's y en aquellos que evalúan la MMN en particular: en general se observa una reducción de la amplitud del componente acompañada de un incremento en su latencia, patrón que parece presentarse sin importar la droga consumida ni la edad del dependiente, además de ser una condición de la que no se recuperan fácilmente los pacientes, porque al entrar en un periodo de abstinencia la baja en la amplitud de la MMN persiste por un tiempo significativo..

En consonancia con los anteriores trabajos, los estudios de neuroimagen han encontrado reducción en el tamaño o nivel de activación de diferentes estructuras cerebrales asociados al consumo prenatal de drogas de abuso, expresados usualmente como una disminución en el flujo sanguíneo local o bien disminución del metabolismo en el área.

Sin embargo, en los estudios realizados con niños recién nacidos expuestos a drogas, los hallazgos son menos concluyentes. En el EEG parecen haber dos efectos constantes: signos interpretados como de irritabilidad e hipermaduración, mientras que los estudios con PRE's han sido muy escasos y con resultados poco concluyentes ya que, en general, ninguno de los reportes presentó datos que alcanzaran el grado de significación estadística. En cambio, predominan los estudios de neuroimagen, donde casi todos parecen señalar que el consumo prenatal de las drogas de abuso causan alteraciones micro (mayor difusión isotrópica en fibras frontales) o

macroestructurales (disminución del tamaño de diversas estructuras cerebrales), o bien se asocian a una reducción metabólica.

Por lo antes expuesto, parecen no haber evidencias concluyentes en torno a si la exposición prenatal a drogas de abuso (en especial la combinación más frecuentemente usada en nuestro medio: cocaína, tabaco y alcohol) determina cambios en los procesos tempranos de reconocimiento y evaluación cognitiva de la información que puedan sustentar la aparición de trastornos posteriores en el desarrollo y maduración de los niños afectados. A pesar de que, como sabemos, las exposiciones prenatales prolongadas y supramáximas a drogas de abuso producen la aparición de síndromes clínicos bien definidos (en ocasiones asociados a importantes trastornos estructurales y/o funcionales del SNC), prácticamente no se ha estudiado el efecto de la exposición a dosis bajas de estas drogas, lo cual es doblemente peligroso, por la potencialmente falsa “sensación” materna de que consumiendo poco satisface sus necesidades sin dañar a su producto.

Es por ello que se ha intensificado la búsqueda de marcadores tempranos de daño neural y trastornos del procesamiento cognitivo en infantes que durante su periodo gestacional estuvieron expuestos a drogas de abuso. En este sentido, tal vez herramientas no invasivas y de alta resolución temporal como los PRE's y en particular el componente MMN podrían aportar a la caracterización diferencial del procesamiento temprano de la información en niños no expuestos versus expuestos intra-útero a drogas de abuso.

HIPÓTESIS

La exposición intrauterina a drogas se manifestará como una alteración en los marcadores tempranos del reconocimiento y tratamiento de la información (MMN)

- a. Niños expuestos a drogas durante la fase intra-útero de su desarrollo mostrarán menor amplitud de la MMN
- b. Niños expuestos a drogas durante la fase intra-útero de su desarrollo mostrarán una mayor latencia de la MMN

OBJETIVOS

Principal

Evaluar los cambios electrofisiológicos cerebrales asociados con la exposición intrauterina a drogas en un grupo de niños expuestos comparados con un grupo control

Específicos

Estudiar la amplitud y latencia del componente MMN obtenido durante la presentación de una tarea odd-ball con estimulación auditiva binaural en un grupo de niños con exposición intrauterina a drogas en comparación con un grupo control.

Evaluar los efectos diferenciales sobre la MMN de la exposición intra-uterina a 2 versus 3 drogas respecto a un grupo de sujetos controles.

Determinar si existen diferencias en las características de la MMN entre los niños expuestos y controles relacionadas con la etapa de sueño.

METODOLOGÍA

Sujetos

Se valoraron sujetos recién nacidos cuyas madres reportaron en un cuestionario haber consumido drogas durante su embarazo o bien aquellos que resultaron positivos en una prueba de detección de drogas; se descartaron aquellos que tuvieron enfermedades o que estuvieron bajo la influencia de un medicamento que afectara el funcionamiento del Sistema Nervioso. Los sujetos fueron evaluados neurológicamente para descartar defectos sensoriales y malformaciones del conducto auditivo.

También se estudió un grupo de sujetos no expuestos a drogas en su gestación y que sirvieron como grupo control pareado; para ello cumplieron con tres principales requisitos: ser del mismo sexo, del mismo peso (más/menos 10 %) y semanas de gestación (más/menos una semana) del sujeto del que sirvieron de control, además de que se descartaron aquellos que tuvieron enfermedades, que estuvieron bajo la influencia de un medicamento que afectara el funcionamiento del Sistema Nervioso.

El objetivo fue parrear por edad gestacional, sexo y peso a los sujetos (ver Tabla 2). La participación fue con consentimiento parental escrito y aprobación previa del proyecto por el Comité de Ética del Instituto de Neurociencias de la Universidad de Guadalajara.

Con el objeto de explorar los datos electrofisiológicos de un grupo mayor de sujetos se añadieron aquellos expuestos a 2 drogas (droga 11, 17, 23, 26, 28, 35 y 39) al grupo de pacientes, además de sus respectivos controles (controles 5, 6, 11, 12, 13, 20 y 21), cuyas características se pueden observar en la tabla.

Tabla 2: Características de los sujetos evaluados (expuestos y controles).

Sujeto	Sexo	Peso	SDG	Droga
3 drogas				
Droga 02	2800	Masculino	37.5	Cocaína, Tabaco y Alcohol
Control 15	2800	Masculino	37	
Droga 03	3000	Femenino	40	Cocaína, Tabaco y Alcohol
Control 14	2800	Femenino	40	
Droga 05	2000	Femenino	37	Tabaco, Cocaína y Alcohol
Control 22	2100	Femenino	36.5	
Droga 10	2700	Masculino	37	Cocaína, Tabaco y Alcohol
Control 18	2970	Masculino	36	

Droga 13	3160	Masculino	39.5	Tabaco, Cocaína y Alcohol
Control 09	3200	Masculino	40	
Droga 22	2870	Masculino	41	Tabaco, alcohol y cocaína
Control 16	3000	Masculino	40	
2 drogas				
Droga 11	1450	Masculino	31	Alcohol y Tabaco
Control 06	1370	Masculino	31	
Droga 17	2700	Masculino	39	Tabaco y alcohol
Control 11	2600	Masculino	39	
Droga 23	3050	Femenino	38	Tabaco y alcohol
Control 21	3040	Femenino	39	
Droga 28	3940	Masculino	39	Cocaína y Tabaco
Control 13	3800	Femenino	39	
Droga 35	1500	Masculino	31	Tabaco y cocaína
Control 05	1680	Femenino	32	
Droga 39	2990	Femenino	37	Tabaco y alcohol
Control 20	2700	Femenino	38	

SDG: Semanas de gestación.

Procedimiento General

Los sujetos fueron conseguidos en la UCINEX (Unidad de Cuidados Intensivos Externos) del Hospital Civil de Guadalajara, Fray Antonio Alcalde. En esta unidad se realizó el primer contacto con la madre por parte de los médicos y se le interrogó sobre la posibilidad de uso de drogas. Si admitió su uso entonces se procedió a entrevistar a la madre o a la persona que legalmente estuviera a cargo del niño para enterarla de los propósitos del estudio y obtener la autorización para realizarlo. Se entrevistaron las madres para obtener información sobre su nivel educativo, nivel socioeconómico, condiciones del embarazo y del parto y el grado de uso de drogas durante su embarazo. Se revisó el expediente clínico de los sujetos con el fin de recopilar información sobre el peso, talla y la edad gestacional obtenida con el método de capurro.

Medición del uso de drogas

Durante la investigación, la confirmación del uso de drogas por parte de la madre es uno de los puntos principales ya que aunque se pueden utilizar otros medios de identificación de uso de sustancias de abuso, tales como los estudios de sangre, pelo, orina y meconio, son limitados cuando son comparados con el uso de cuestionarios, puesto que no dan información sobre aspectos como la frecuencia, cantidad y patrón de consumo de las sustancias, además de que se pueden obtener características sociodemográficas y del estado de salud.

De acuerdo a Dawson (2003) para diseñar adecuadamente una encuesta se deben tener en cuenta los siguientes problemas: el periodo de referencia (desde cuando se le va a preguntar sobre sus hábitos de consumo); entre más pequeño sea el periodo más precisión se puede pedir en las respuestas; el problema es que solo sirve para poblaciones que consumen de manera regular; el periodo de referencia más largo se recomienda cuando los consumidores son moderados e irregulares.

Otro de los puntos a tener en cuenta para el diseño de las encuestas es la cuestión de las cantidades y la frecuencia de consumo; aquí generalmente se pregunta sobre el número de dosis consumidas usualmente y cuál ha sido la mayor cantidad de sustancias consumidas en una ocasión; de ahí se pregunta la frecuencia en la que se consume menos que ese máximo; en el caso del alcohol, generalmente se usa como método de medición las bebidas estándar; pero el problema radica en que es difícil convertir las bebidas en la medición estándar (International Center for Alcohol Policies, 1998). Por último, con toda la información obtenida se debe: estimar el consumo de sustancias (de acuerdo al tiempo de referencia y al número de dosis tomadas por ocasión) y determinar el estatus de consumo (alto, moderado o bajo).

Tomando en cuenta las anteriores sugerencias, se procedió a realizar la encuesta de uso de drogas que se encuentra en la sección de anexos; para determinar el estatus de consumo de drogas. Se dividió el uso de las drogas en cada una de las tres sustancias de interés de la presente tesis.

En el caso de la cocaína, la mayor parte de las investigaciones dividen el consumo de esta sustancia en dos grandes grupos, las de consumo bajo o alto; un grupo de autores que han trabajado por una década en el estudio del consumo de sustancias de abuso durante el embarazo, utilizan como criterio de corte que las mujeres reporten haber consumido 61 días cocaína, si consumían 61 días o más se le consideraba consumidoras altas, pero menos de eso las clasifican de usuarias ligeras (Frank, McCarten, Robson, Mirochnick, Cabral, Park y otros, 1999; Frank, Jacobs, Beeghly, Augustyn, Bellinger, Cabral y otros, 2002; Beeghly, Martin, Rose, Cabral, Heeren, Augustyn y otros, 2006). Otros investigadores utilizaron criterios parecidos: que las mujeres embarazadas reportaran haber usado la cocaína al menos dos veces a la semana (Schuetze y Eiden, 2006; Bendersky, Bennett y Lewis, 2006).

Es por ello que se utilizó como criterio de clasificación del estatus de consumo, el utilizado por el primer grupo de investigadores: que en el autorreporte, las mujeres aceptaran haber consumido cocaína, cuando mucho, por 60 días.

Con respecto al tabaco, unos investigadores establecieron que eran fumadoras menores las que consumían menos de una cajetilla de cigarros al día (Gaworski, Carmines, Faqi y Rajendran, 2004); otros tomaron como criterio

la cantidad de 10 cigarros al día, menos de 10 son consideradas usuarias ligeras y de 10 en adelante son de consumo alto (Jensen, Mabeck, Toft, Thulstrup y Bonde, 2005); tomando como referencia estas medidas, se estableció como punto de corte la cantidad de 15 cigarros al día, que es el punto medio entre los dos criterios anteriores (si es que consideramos que una cajetilla tiene 20 unidades).

Por último, sobre el alcohol, se decidió seguir a Yonker y colaboradores (Yonker, Nilsson, Herlitz y Anthenelli, 2005) dado que ellos basan su clasificación en los lineamientos estipulados por el Instituto Nacional de Abuso del Alcohol y el Alcoholismo de los Estados Unidos. En el estudio, los participantes reportaron la cantidad típica que consumían en un mes. La cantidad de alcohol fue categorizada en cerveza, vino o licor. Esta a su vez fue convertida a tamaño de la bebida: 12, 5 y 1.5 onzas cada una respectivamente; se calcularon el número de bebidas consumidas por semana y los participantes se clasificaron en cuatro grupos por sexo: no tomadores (0 bebidas), ligeros (mujeres una bebida a la semana, hombre menos de 6 bebidas a la semana), moderados (mujeres entre 2 y 7 bebidas a la semana y hombres de 7 a 14) y pesados (mujeres de al menos 8 bebidas y hombres al menos 15 bebidas).

Sin embargo, como en las otras drogas, se decidió agrupar su clasificación en las categorías de bajo y alto consumo y se tomó como criterio umbral de clasificación el de 7 bebidas a la semana; de esta manera, las mujeres de nuestra muestra debieron haber consumido cuando mucho 7 bebidas estándar a la semana para ser clasificadas como usuarias menores.

Procedimiento para la obtención de la MMN

Los sujetos fueron registrados en horario matutino, después de haberseles administrado sus alimentos. Cuando así lo ameritaba la condición de salud del niño fueron trasladados en incubadora, invariablemente acompañados por personal médico de la UCINEX hasta el sitio de registro.

El registro solo se realizó cuando el sujeto estaba dormido, verificado esto por inspección visual. Cuando ocasionalmente se despertaba se interrumpía el registro y se procuraba confortarlo para que volviera a dormir; algunas veces se usó un “chupón” pero nunca se registró mientras estuviera chupeteándolo. Se grabaron periodos de sueño tanto activo como pasivo.

Durante este tiempo se realizó la presentación de una secuencia de estimulación auditiva binaural tipo odd-ball (frecuencia de presentación 20/80) con estímulos de 1000 y 1300 Hertz respectivamente, con una duración de 50 milisegundos cada uno, a un grupo de niños con exposición intrauterina a drogas en comparación con un grupo control.

Lo anterior se realizó con el programa TrackWalker (versión 2.0, Neuronix S.A., 1998), usando un filtraje pasabanda entre .5 y 30 Hz, amplificación: 10000, teniendo los siguientes sitios de registro de acuerdo al sistema internacional 10/20: Fp1, Fp2, F3, F4, C3, C4, Fz, Cz y Pz. Todos los sitios fueron referidos a mastoides cortocircuitadas, usando un electrodo adicional (colocado en FpZ) como tierra; y manteniendo la impedancia por debajo de 5 k Ω .

Para cada etapa de sueño se determinaron ventanas de análisis de 800 ms (100 pre-estímulo y 700 post-estímulo) donde los estímulos tuvieron las siguientes características: el frecuente fue un tono de mil Hz presentado con una frecuencia del 80%; el infrecuente fue un tono de 1300 Hz que apareció

con una frecuencia del 20%. Ambos tonos tuvieron una duración de 50 milisegundos y un intervalo interestímulo fijo de 650 milisegundos. El EEG se registró con periodos de muestreo de 4 milisegundos (250 Hz) sincronizado con el software MindTracer (Neuronic S.A., 1998).

Para la obtención de la MMN se seleccionaron 80 ventanas libres de artefactos por cada condición. Las condiciones en las que se trabajó fueron 4: estímulos frecuentes e infrecuentes en las etapas de sueño lento (SOL) y sueño paradójico (MOR). La eliminación de los artefactos se realizó por inspección visual. La selección de las ventanas se realizó en cada etapa de sueño y para determinar la etapa de sueño se atendieron dos tipos de criterios: electroencefalográficos y conductuales. Los criterios conductuales para la etapa de sueño paradójico fueron la presencia de respiración irregular, movimientos de los ojos y contracciones musculares ocasionales, sobre todo en la cara; mientras que en la etapa de sueño lento, la respiración debió ser pausada y profunda y su musculatura más relajada. Los criterios electrofisiológicos para la determinación de las etapas de sueño fueron la presencia de una actividad electroencefalográfica de bajo voltaje para el sueño paradójico, mientras que para el sueño lento se buscó periodos de mayor voltaje, la presencia de husos de sueño y complejos K.

Una vez obtenidas las ventanas de análisis se promediaron para obtener los grandes promedios grupales por condición. Acto seguido se calcularon los PREs diferencia entre condiciones (PRE promedio estímulos infrecuentes – PRE promedio estímulos frecuentes) para cada uno de los sujetos y el promedio grupal según la exposición a dos y/o tres drogas, calculando además por separado el promedio de todos los niños expuestos y controles.

Para el análisis de la latencia y de la amplitud del componente MMN se evaluó cada uno de los sujetos de los grupos de interés (dos, tres drogas y total versus controles en sueño lento y paradójico) usando el programa TrackWalker mencionado anteriormente. Se determinó el pico de interés y creó una base de datos con la latencia del pico máximo en cada caso (en milisegundos), así como la diferencia de voltajes valle-pico expresada en micro voltios.

Se utilizó un electroencefalógrafo digital modelo Medicid 3E de Neuronic, SA. Los estímulos se presentaron en una computadora adyacente (con el programa MindTracer) mientras se adquiría el EEG en otro sistema (TrackWalker 2.0).

Puesto que la literatura indica que el nivel socio-económico y el grado escolar de los cuidadores, tienen influencia en las deficiencias cognitivas de los niños, se entrevistó al padre o tutor, según fuera el caso para preguntar sobre estos aspectos. Se determinó que el estadio socio-económico en que se ubican es bajo y el grado escolar es de primaria incompleta.

Análisis Estadístico

Los datos fueron analizados utilizando el paquete estadístico *SPSS v. 11.5* para Windows. En primer lugar utilizamos la prueba de Levene (homogeneidad de varianzas) para verificar si los grupos provienen de poblaciones normales.

Se compararon las medias de cada grupo experimental frente a su control, utilizando la prueba no paramétrica *U de Mann-Whitney* para dos muestras independientes. La elección de esta prueba se debe a la violación de los supuestos de normalidad en los grupos, como se mostró arriba.

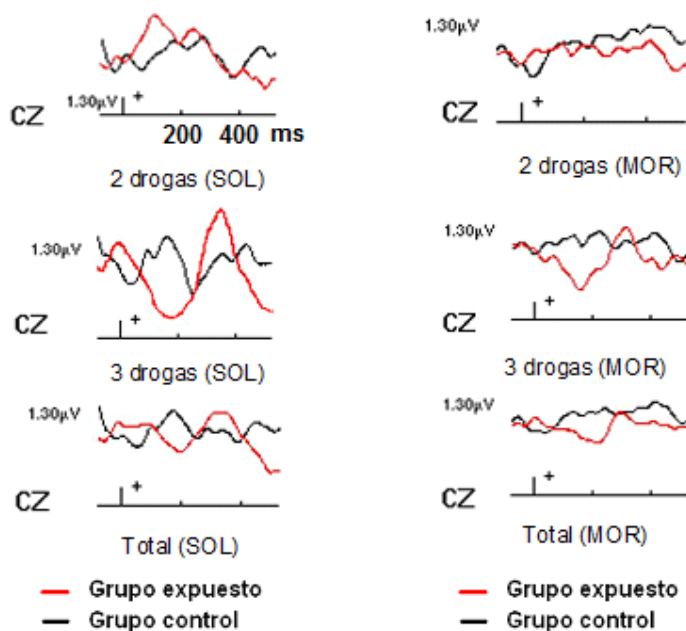
La prueba se realizó tres veces, comparando las medias de los siguientes pares de grupos: dos drogas y su control, tres drogas y su control y el grupo formado por todos aquellos expuestos a drogas y todos los controles; en cada par de grupos se consideraron las siguientes variables: amplitud sueño lento, amplitud sueño paradójico, latencia sueño lento y latencia sueño paradójico.

RESULTADOS

En los sujetos expuestos y sus controles se obtuvieron las respuestas electrofisiológicas promedio a la estimulación auditiva siguiendo el paradigma de registro de la MMN descrito con anterioridad.

La Figura 2 muestra las imágenes de los PRE's diferencia (PRE promedio de estímulos infrecuentes menos PRE promedio de estímulos frecuentes) para los grupos expuestos a dos y tres drogas, así como a ambos en conjunto.

Figura 2: PRE's diferencia para los grupos de niños expuestos y controles durante las etapas de sueño lento y paradójico.



MOR: sueño paradójico

SOL: sueño de ondas lentas

Total: sujetos expuestos a 2 y/o 3 drogas versus controles

La Tabla 3 muestra los resultados de una prueba de homogeneidad de varianzas aplicada para evaluar las características de los PREs diferencia grupales (amplitud y latencia) entre los niños expuestos a 2 ó 3 drogas y el total de niños expuestos evaluados versus controles respectivos.

Tabla 3.- Prueba de homogeneidad de varianzas aplicada a los PREs diferencia grupales de sujetos expuestos a drogas versus controles

	Estadígrafo (Levene)	gl1	gl2	Valor de α
Expuestos a 2 Drogas				
Amplitud (SOL)	6.881	1	12	.022
Latencia (SOL)	2.026	1	12	.180
Amplitud (MOR)	.837	1	12	.378
Latencia (MOR)	.612	1	12	.449
Expuestos a 3 Drogas				
Amplitud (SOL)	2.274	1	10	.163
Latencia (SOL)	.312	1	10	.589
Amplitud (MOR)	20.590	1	10	.001
Latencia (MOR)	.087	1	10	.774
Total de expuestos				
Amplitud (SOL)	6.332	1	24	.019
Latencia (SOL)	.691	1	24	.414
Amplitud (MOR)	2.706	1	24	.113
Latencia (MOR)	1.593	1	24	.219

SOL: sueño de ondas lentas
MOR: sueño paradójico
gl: grados de libertad

La prueba U de Mann-Whitney mostró diferencias significativas en la latencia de la MMN (vector formado por las latencias correspondientes a los valores máximos de voltaje - picos máximos- individuales por cada grupo) entre los sujetos expuestos a 3 drogas y sus controles durante la etapa MOR [$U(5)=2.00$, $p=0.009$], así como para el total de los niños expuestos durante la etapa SOL [$U(12)=42.00$, $p=0.029$]. La Tabla 4 ofrece un resumen de los estadísticos descriptivos (media y desviación estándar) para los valores de voltaje (amplitud) y latencia (picos máximos) de los PREs diferencia promedio cada grupo, así como el valor de la prueba U de Mann-Whitney entre grupos.

Tabla 4. Características de los PREs diferencia promedio en cada grupo.

	Dos drogas		Control		U	Valor de α
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar		
Amplitud (SOL)	6.59	3.28	4.75	1.34	20.00	.620
Latencia (SOL)	311.86	139.26	334.14	69.37	15.00	.259
Amplitud (MOR)	3.74	1.34	3.85	1.78	22.00	.805
Latencia (MOR)	291.14	54.32	283.57	87.35	19.50	.535

	Tres drogas		Control		U	Valor de α
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar		
Amplitud (SOL)	6.69	5.00	6.09	2.14	15.00	.699
Latencia (SOL)	235.17	46.65	299.33	69.32	7.00	.093
Amplitud (MOR)	4.86	2.73	3.37	1.03	14.00	.589
Latencia (MOR)	229.67	55.85	367.50	65.15	2.00	.009*

	Total expuestos		Control		U	Valor de α
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar		
Amplitud (SOL)	6.63	3.98	5.37	1.81	80.00	.840
Latencia (SOL)	276.46	110.39	318.08	68.81	42.00	.029*
Amplitud (MOR)	4.26	2.08	3.63	1.44	69.00	.448
Latencia (MOR)	262.77	61.58	322.31	86.49	55.00	.139

*valor exacto para muestras pequeñas
 SOL: sueño de ondas lentas
 MOR: sueño paradójico
 U: valor del estadígrafo (Mann Whitney)

Una descripción gráfica de los hallazgos encontrados se muestran en las siguientes figuras 3, 4 y 5.

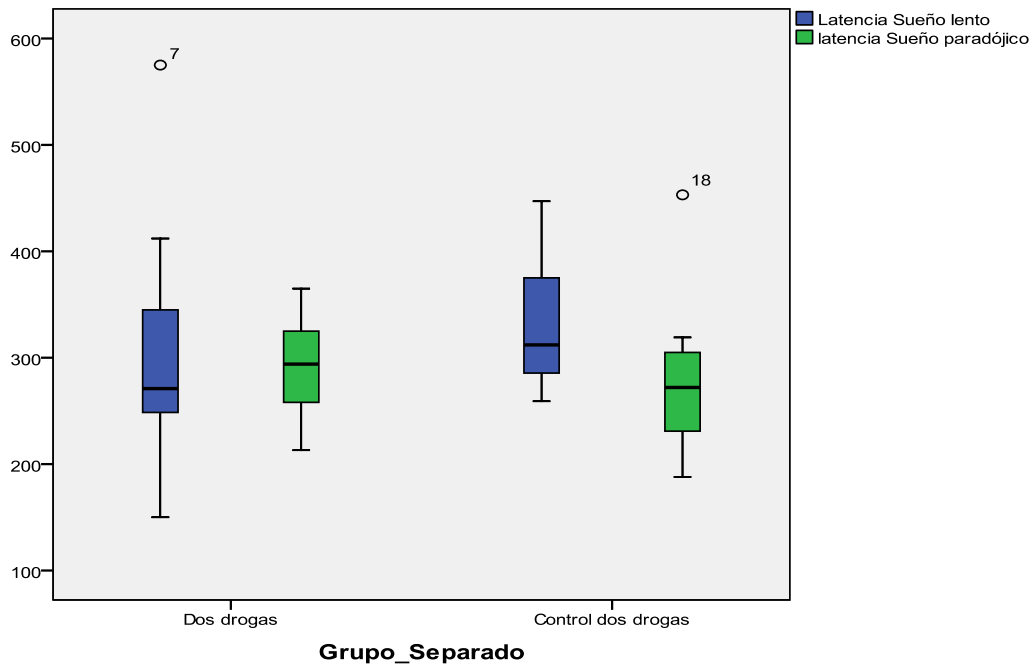


Figura 3: Representación de las latencias del componente MMN según el tipo de sueño en el grupo expuesto a 2 drogas.

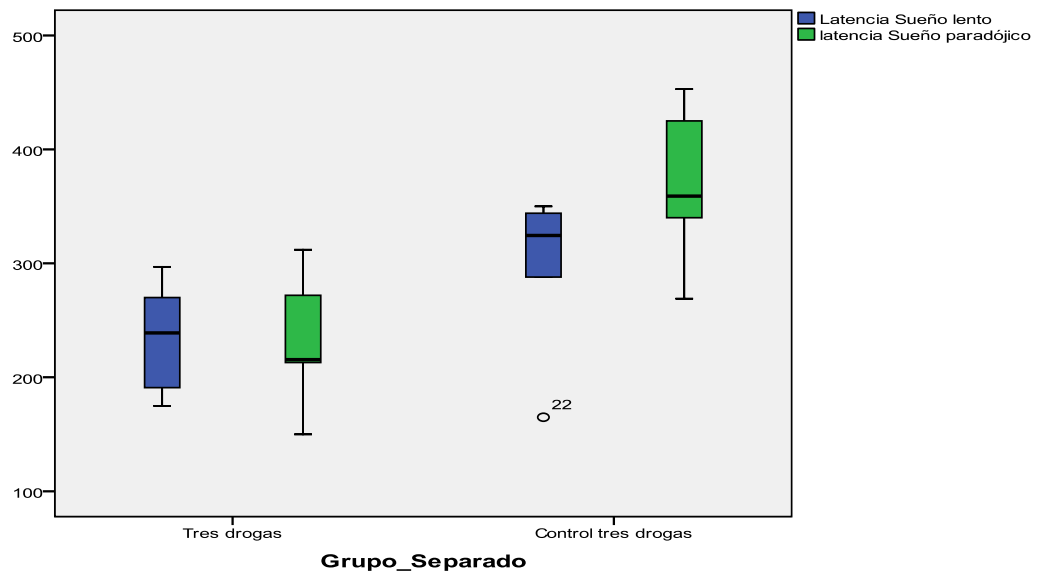


Figura 4: Representación de las latencias del componente MMN según el tipo de sueño en el grupo expuesto a 3 drogas. Diferencias significativas en la latencia del sueño paradójico $**p=0.009$ (diagramas de caja verdes)

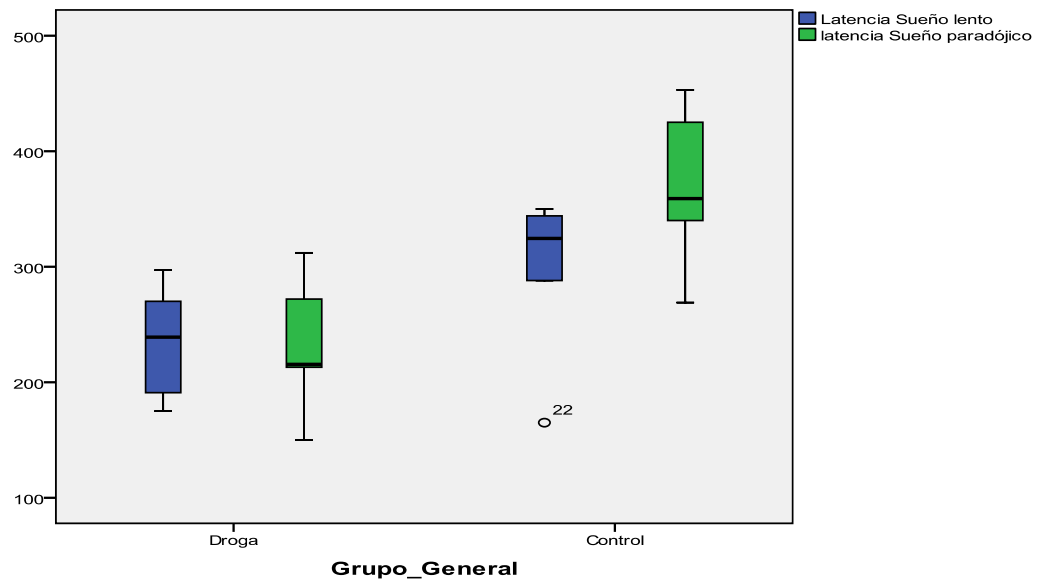


Figura 5: Representación de las latencias del componente MMN según el tipo de sueño para el grupo conformado por todos los sujetos expuestos respecto a sus controles pareados. Diferencias significativas en la latencia del sueño lento $*p=0.029$ (diagramas de caja azules)

DISCUSIÓN

El objetivo principal de este trabajo fue evaluar los cambios cerebrales asociados con la exposición intrauterina a drogas en un grupo de niños expuestos comparados con un grupo control. Para ello estudiamos las características del componente MMN en ambos grupos, esperando encontrar posibles alteraciones en el tratamiento temprano de la información en los niños expuestos.

La elección de esta técnica se debió a que permitía evaluar mejor el procesamiento de la información en niños recién nacidos, al resultar un componente independiente de la atención y que provee una medida objetiva del estado funcional del cerebro; pero sobre todo, porque tiene una alta sensibilidad y especificidad con lo cual permite identificar precozmente el daño cerebral.

Los resultados de la presente investigación son contrarios a la hipótesis inicial de que habría un aumento de la latencia de la MMN en los sujetos expuestos a droga, ya que en realidad se encontró una disminución de la misma; este acortamiento de la latencia se detectó tanto en el grupo de sujetos expuestos a tres drogas como en el grupo de todos los expuestos, aunque en el primer grupo este resultado se presentó cuando los sujetos estaban dentro del sueño paradójico, mientras que el grupo de todos los expuestos la diferencia fue hallada en la etapa de sueño lento.

La disminución de la latencia se considera que es resultado de un efecto de irritabilidad o “hipermaduración”; tal irritabilidad se presenta en el grupo de expuestos a tres drogas y en el grupo total de drogas, probablemente por un efecto acumulativo de las sustancias de abuso. Por último, la disminución de la latencia se presenta tanto en el sueño lento como en el sueño paradójico, lo que parece corresponder entonces con un sustrato metabólico “estable”, es decir, con una condición del desarrollo más que como resultado de un fenómeno fásico asociado al procesamiento de un estímulo determinado.

Irritabilidad

Los resultados nos sugieren que la MMN (y en particular su latencia) representa una medida adecuada para la detección de cambios en el procesamiento de los estímulos ambientales en niños recién nacidos que han sido expuestos prenatalmente a drogas.

Nuestra hipótesis inicial proponía que la latencia de la MMN en los infantes expuestos debería resultar mayor (asumiendo que la droga ejercería cierto grado de interferencia con la ejecución de un proceso automático como el evaluado por la MMN) con respecto a los controles, sin embargo, el resultado fue opuesto. Para explicar este hallazgo es necesario considerar aquí el concepto de “irritabilidad”; estado en el que potencialmente podríamos asumir que se encuentra el Sistema Nervioso Central de los sujetos expuestos a droga.

La “irritabilidad del SNC”, entendida como un estado de activación metabólica paradójica con relación a los requerimientos ambientales de un periodo de tiempo determinado, se asocia a un incremento generalizado en la excitabilidad neural y por consiguiente podría determinar la aparición de respuestas subumbrales o de mayor magnitud a la esperada (Doberczak,

Shanzer, Senie y Kandall, 1988). Este tipo de circunstancia funcional se ha reportado tanto en adultos consumidores habituales de drogas, como en abstinentes de las mismas y en quienes la consumen ocasionalmente. Los estudios cuantitativos del electroencefalograma en adultos han hallado un aumento en la potencia absoluta de dos bandas: Alfa y/o Beta cuando están bajo los influjos de diversas drogas.

Dentro de los estudios que han encontrado un incremento de Alfa están los realizados por Alper, Chabot, Kim, Prichep y John (1990), Prichep, Alper, Kowalik y Rosenthal (1996) y Roemer, Cornwell, Dewart, Jackson y Ercegovac (1995) todos ellos evaluando usuarios de cocaína. Por otra parte, son varias las investigaciones en adultos consumidores y que reportan aumento del ritmo Beta asociado al uso de drogas (Chang, Kuo y Chan, 1994; Costa y Bauer, 1997; Reid, Prichep, Cipler, O'Leary, Tom, Howard y otros, 2003).

Aunque estos estudios reportan cambios cuantitativos del EEG, el hecho de que los PREs representen una expresión particular de este, sugiere la posibilidad de encontrar cambios en sus componente asociados con el consumo de drogas de abuso. Tal es el caso, por ejemplo, del reporte de un aumento en la amplitud del componente N1 en ratas expuestas a nicotina (Slawewski y Ehlers, 2002) y la observación de que en los dependientes crónicos al alcohol se acorta la latencia de P300, sobre todo en sujetos con abstinencia entre 2 y 3 días (Sekine, Niiyama, Abe y Shimizu, 2002). Estos estudios proponen como mecanismo fisiológico subyacente a estas variaciones de los PREs, un efecto de "rebote" hacia la excitabilidad que ocurre al haber un retiro abrupto del alcohol, droga que ejerce un efecto supresor en amplias regiones del Sistema Nervioso Central.

Se ha encontrado también que los fumadores exhiben una MMN de latencia más temprana, interpretando este hallazgo como un incremento de la activación neuronal, efecto correlacionable con el hallazgo de que la composición espectral de la banda Alfa cambia hacia frecuencias más altas (Harkrider y Hedrick, 2005); y que la administración de nicotina acorta la latencia de MMN (Inami, Kirino, Inoue y Arai, 2005).

Estas evidencias no solo surgen de estudios electrofisiológicos. Algunos reportes utilizando imagen por resonancia magnética funcional (IRMf) han mostrado aumento de la respuesta cerebral en el núcleo accumbens, amígdala, cíngulo y lóbulos frontales al inyectar nicotina a fumadores (Stein, Pankiewicz, Harsch, Cho, Fuller, Hoffmann y otros, 1998). Goldstein y colaboradores (2001) observaron un incremento de la activación del giro orbitofrontal en los adictos a la cocaína y al alcohol, comparados con un grupo de controles, al momento de inhibir una respuesta evaluada con la prueba Stroop. Por su parte Tapert y colaboradores (2004) reportaron que jóvenes usuarios de alcohol exhibieron una respuesta anómala caracterizada por mayor activación de áreas parietales, durante la ejecución correcta de una tarea de memoria de trabajo con respecto a controles sanos, sugiriendo una reorganización neural funcional subyacente asociada al consumo de alcohol.

Los niños recién nacidos expuestos prenatalmente a drogas parecen transcurrir por un periodo de "irritabilidad", como ocurre en infantes de madres alcohólicas (Havlicek, Childiaeva y Chernick, 1977) quienes muestran incremento significativo en la energía espectral de las bandas más rápidas comparados con niños normales. Durante el sueño tranquilo, los expuestos a alcohol exhibieron un mayor poder absoluto en un amplio rango de frecuencias

de banda (desde 1.5 a 17.5 Hz) con un promedio de incremento del 143% respecto a los controles, mientras que durante una etapa de sueño indeterminado el incremento fue de 196% y en el sueño activo fue del 200%.

En otro estudio (Doberczak, Shanzer, Senie y Kandall, 1988) se evaluaron a 38 niños expuestos a cocaína en útero y 34 mostraron irritabilidad del Sistema Nervioso Central, donde las anomalías del EEG permanecieron en los sujetos al menos 1 semana posterior al nacimiento.

Al comparar infantes normales y expuestos a alcohol durante el embarazo, en los expuestos se encontró que la energía espectral total del EEG fue mayor (Ioffe y Chernick, 1988), y en una comparación similar Pritchep, Kowalik, Alper y de Jesús (1995) hallaron que el EEG cuantitativo de un grupo de niños de edad escolar presentaba un exceso significativo de poder relativo en las frecuencias Alfa.

Aunque los mecanismos neuronales que corresponderían a esta irritación no se conocen con seguridad se piensa (Doberczak, Shanzer, Senie y Kandall, 1988) que la exposición a drogas, por ejemplo cocaína, bloquea la recaptura de la norepinefrina y dopamina, lo cual incrementa la disponibilidad de neurotransmisores e irritabilidad del Sistema Nervioso Central.

Se sabe que los hijos de madres alcohólicas tienen un patrón de madurez paradójico del EEG (Legido, Clancy, Spitzer y Finnegan, 1992), hay hipersincronismo (Havlicek, Childiaeva y Chernick, 1977; Chernick, Childiaeva y Ioffe, 1983), aumenta el poder absoluto de todas las bandas en todas las etapas, sobre todo en el sueño activo o REM (Ioffe, Childiaeva y Chernick, 1984) y tienen menos sueño activo (Manfredi, Rocchi, Panerai, Martini, Vegni, Lodi y otros, 1983); todo esto correlaciona con posteriores problemas motores y mentales (Ioffe y Chernick, 1990).

El aumento de la amplitud de los componentes de los PRE's en los niños recién nacidos expuestos a drogas se da en sujetos pretérmino, a pesar de que ellos tienen menos energía espectral en general sin importar la etapa de sueño en la que estén (Scher, Sun, Steppe, Guthrie y Sciabassi, 1994; Scher, Sun, Steppe, Banks, Guthrie y Sciabassi, 1994).

Efecto acumulativo de las drogas

En nuestro estudio, la irritabilidad parece ser notoria tanto en el grupo de sujetos expuestos a tres drogas como en el grupo total de expuestos, pero no resulta tan evidente en los niños expuestos a dos drogas. Esto coincide con hallazgos previos que sugieren una potenciación de los efectos dañinos al combinar varias drogas entre sí.

Hay diversas razones que se han propuesto para explicar el consumo de varias drogas al mismo tiempo; una de ellas es que los efectos de una droga potencia las consecuencias de otra; por ejemplo el caso del "speedball", que es la combinación de la cocaína y la heroína en una sola dosis, generalmente inyectada, se utiliza con el fin de evitar los efectos desagradables de la heroína, manteniendo el efecto de euforia de la cocaína. Las investigaciones al respecto no han encontrado evidencia que confirmen los relatos anecdóticos de los usuarios de esta combinación, pero lo que sí se ha reportado es que el consumo de la cocaína hace que los síntomas de la abstinencia de la heroína no sean tan agudos (Leri, Bruneau y Stewart, 2003).

Se ha observado que esta tendencia a consumir varias sustancias tiene como consecuencia una mayor severidad en la dependencia a las drogas. Se

ha reportado una alta prevalencia de fumadores entre los consumidores de alcohol y quienes consumen los dos tipos de sustancias, comparados con los que solo consumen alcohol cumpliendo los criterios del DSM-IV para establecer dependencia, como son experimentar un síndrome de abstinencia o continuar con el consumo del alcohol a pesar de los problemas que esto le ocasiona (Berggren, Berglund, Fahlke, Aronsson, Eriksson y Balldin, 2007).

Los consumidores de alcohol y tabaco suelen exhibir indicadores más severos de alcoholismo (ej. cantidad de sustancia ingerida, inicio del consumo a menor edad, etc) presentando mayores problemas ligados al consumo de alcohol, tales como duración de la dependencia, días a la semana de consumo y número de arrestos bajo influjo de bebidas embriagantes (Schmidt y Smolka, 2007).

La combinación de drogas es probablemente la mejor explicación a la supuesta muerte por sobredosis, ya que esta parece ser debida no tanto a la cantidad, sino a la combinación de drogas (Coffin, Galea, Ahern, Leon, Vlahov y Tardiff, 2003). El consumo combinado de diversas sustancias, entre las que se encuentre el éxtasis (MDMA), tiene una incidencia sobre la aparición de síntomas depresivos medidos según la escala de Beck, principalmente porque el éxtasis causa daño en las neuronas serotoninérgicas (Roiser y Sahakian, 2004).

El abuso de varias sustancias afecta el metabolismo de la glucosa cerebral, particularmente en el giro occipital lateral (Stapleton, Morgan, Phillips, Wong, Yung, Shaya y otros, 1995). Si se consumen al mismo tiempo alcohol y marihuana, el consumo de ambas drogas repercute en una menor activación en las regiones inferiores de los frontales y temporales, evaluadas por medio de la IRM funcional, situación que puede relacionarse a deficiencias en la memoria de trabajo espacial (Schweinsburg, Nagel y Tapert, 2005).

Además, se ha reportado que el uso de éxtasis, cocaína y cannabis deteriora la memoria verbal debido a un menor nivel de activación de las áreas 9, 18, 21, 22 y 45 de Brodmann, medidos por IRM funcional (Raj, Liang, Woodward, Bauernfeind, Lee, Dietrich y otros, 2010). El consumo combinado de varias drogas tiene efectos sobre diversos componentes de la función ejecutiva como sucede con la combinación de cocaína y heroína respecto a la capacidad de cambio de la atención; o con cannabis y cocaína sobre la memoria de trabajo verbal y el razonamiento lógico (Fernández, Pérez, Schmidt y Verdejo, en prensa).

La potenciación de los efectos nocivos de las drogas por el abuso combinado de varias, no se restringe al Sistema Nervioso Central, también se ha reportado una gran variedad de enfermedades cardiovasculares relacionadas. Si se ingiere alcohol y se fuma al mismo tiempo hay un incremento de la presión arterial, aumento del nivel de triglicéridos y una mayor probabilidad de padecer accidentes cardiovasculares (Mukamal, 2006).

Mecanismos

Hay propuestas contradictorias acerca de los mecanismos que subyacen el incremento de la severidad de la dependencia a las sustancias de abuso cuando estas se consumen juntas. Por ejemplo, se propone que la cocaína y sustancias análogas a la cocaína bloquean el deterioro motor inducido por la nicotina, probablemente porque tienen cierta selectividad para los subtipos de receptores nicotínicos neuronales (Damaj, Slemmer, Carroll y Martin, 1999). Se

ha propuesto también que la alta prevalencia de fumadores entre los alcohólicos, puede deberse a una susceptibilidad genética a la adicción (Le, Li, Funk, Shram, Li y Shaham, 2006).

Los estudios con usuarios de drogas nos indican que sí existe un efecto potenciador de los efectos nocivos de las drogas, cuando estos se consumen de manera combinada; esta situación se repite en el caso de los infantes expuestos prenatalmente a drogas.

Sin embargo, no todas las drogas contribuyen en la misma magnitud, ya que parece ser que la cocaína tiene efectos más adversos que otras sustancias; así consumir cocaína más marihuana y/o alcohol, está asociado con decrementos significativos en el peso y talla de los recién nacidos, además de un menor perímetro cefálico, comparados con el consumo de marihuana y/o alcohol, situación que persiste al menos dentro de los primeros dos años de vida (Chasnoff, Griffith, Freier y Murray, 1992).

Presumiblemente esto sucede por afectación del transporte de aminoácidos a través de la placenta, contribuyendo con ello a una restricción del crecimiento fetal; por ejemplo, la nicotina pura o la cocaína pura tienen la capacidad de inhibir el transporte de la arginina, o bien la cocaína pura puede ocasionar una inhibición de la fenilalanina y la valina; pero juntas la nicotina y la cocaína causan la disminución del transporte de la alanina, además de los otros aminoácidos mencionados, efecto que no ocurre cuando estas sustancias actúan por separado (Pastrakuljic, Derewlany, Knie y Koren, 2000).

La reducción del volumen del perímetro cefálico y la disminución de la actividad cerebral pueden ser debidas a una alteración en la sustancia blanca. En este sentido, se ha usado el método de DTI (imagen de difusión de tractos) para evaluar la integridad de la sustancia blanca, midiendo un parámetro (anisotropía fraccional) y comparándolo entre tractos homólogos. Por medio de esta técnica se ha observado que al haber exposición prenatal a varias sustancias hay una reducción de la anisotropía fraccional, ocurriendo la mielinización más temprano en el desarrollo, en particular en regiones centrales, inferior y posterior del cerebro (Walhovd, Westlye, Moe, Slinning, Due-Tønnessen, Bjørnerud y otros, 2010).

Esta exposición a múltiples drogas tiene efectos a largo plazo, pues se ha constatado que la exposición a drogas en el periodo prenatal causa problemas en las rutinas sociales de los niños tales como dificultades para calmarse aún con su cuidador, pues parece no confiar en extraños (Platzman, Coles, Lynch, Bard y Brawn, 2001).

No todos los estudios han encontrado que el uso combinado de varias drogas tenga una interacción entre ellas para causar un mayor impacto sobre el sujeto; por ejemplo, su papel en el síndrome de abstinencia es controversial. Los hijos de mujeres que consumieron al mismo tiempo metadona y cocaína presentaron las mismas puntuaciones en el Sistema de Evaluación Neonatal de Abstinencia a Drogas que los hijos de mujeres que solo expusieron a sus hijos a metadona (Doberczak, Kandall y Wilets, 1991). Otros estudios han señalado altas puntuaciones en las escalas de evaluación del síndrome de abstinencia en los infantes cuyas madres consumieron cocaína y heroína al mismo tiempo, comparados con las que solo consumieron cocaína o heroína de forma aislada (Fulroth, Phillips y Durand, 1989).

Por último, en un estudio en el que se evaluó el desempeño académico de niños que estuvieron bajo el influjo prenatal de marihuana y alcohol no

mostraron interacciones estadísticamente significativas en ninguna medida académica evaluada (Goldschmidt, Richardson, Cornelius y Day, 2004).

Fenómenos fásicos en el sueño

En lo que respecta a las diferencias significativas encontradas en la latencia en las fases de sueño, se mencionaba antes que este es un resultado contradictorio con nuestra hipótesis. Por un lado, las explicaciones de por qué aparece en el sueño lento una disminución de la latencia de los sujetos expuestos a drogas puede ser porque la presencia de drogas modifica la maduración cerebral que promueve el sueño lento. El sueño lento depende mucho de la integridad del tálamo, pero esta región cerebral es un blanco típico de la exposición prenatal al alcohol; de hecho, la aparición de estos signos de irritabilidad en el sueño lento tienen un significado funcional porque están involucrados en la fisiopatología de los desórdenes del sueño.

Por otro lado, la disminución de la latencia en el sueño paradójico puede deberse a la presencia de fenómenos fásicos los cuales pueden estar incrementados por el fenómeno de irritabilidad que ya se explicó. De manera alternativa, puede ser que los problemas respiratorios del síndrome de abstinencia generen un incremento de la activación en esta etapa de sueño que contribuya a la disminución de la latencia de la MMN; tal vez vía alteración de las vías colinérgicas subsecuente a la exposición prenatal a nicotina. Por último, debe considerarse que en los niños recién nacidos el hipocampo está involucrado en la formación del sueño paradójico y es, al mismo tiempo, uno de los blancos principales de la acción del alcohol en la etapa intrauterina.

Sueño lento

Se había dicho que la MMN se puede obtener en los niños en cualquier estado de vigilia o sueño (Alho, Sainio, Sajaniemi, Reinikainen y Näätänen, 1990; Alho, Sajaniemi, Niittyvuopio, Sainio y Näätänen, 1990; Cheour, Alho, Sainio, Rinne, Reinikainen, Pohjavuori y otros, 1996; Cheour, Alho, Sainio, Reinikainen, Renlud, Aaltonen y otros, 1997; Cheour, Alho, Ceponiené, Reinikainen, Sainio, Pohjavuori y otros, 1998; Leppänen y Lyytinen, 1997; Leppänen, Eklund y Lyytinen, 1997).

La explicación de esta facilidad de obtención de la MMN en los niños probablemente se deba a que el sueño juega un papel diferente en ellos: es un estado dominante, puesto que se la pasan la mayor parte del tiempo dormidos (Corsi, 1983). Puede ser que durante los largos periodos del sueño se dé la estimulación de redes neuronales dentro del Sistema Nervioso Central y con ello se facilite la arborización dendrítica, la conexión sináptica y el desarrollo de nuevas redes neuronales (Cheour, Leppänen y Kraus, 2000).

Por otro lado, en los recién nacidos las redes neuronales no están lo suficientemente organizadas y maduras. De ahí que la mayoría, sino todas las conexiones continúan trabajando mientras el recién nacido está durmiendo (Ceponiene, Kushnerenko, Renlund, Suominen y Näätänen, 2002; Cheour, Leppänen y Kraus, 2000).

En el sueño lento hay fenómenos fásicos que suelen ser de corta duración, derivados de la estimulación sensorial, que dependen en parte de la intensidad de estos y están asociados a la privación del sueño (Ferré, Guilleminaul y Lopes, 2006). Si la función del sueño lento es fomentar un efecto de maduración sináptica y de plasticidad neuronal en los niños recién nacidos,

entonces se puede suponer que su alteración sugiere la existencia de problemas en estos procesos madurativos.

De acuerdo a Halász y colaboradores (Halász, 1998; Halász, Terzano, Parrino y Bódizs, 2004), la activación en la fase de sueño lento tiene un significado funcional: asegura la reversibilidad del sueño conectando al durmiente con el medio ambiente, manteniendo la selección de la información entrante y adaptando al organismo a las demandas del mundo exterior; además toma parte de la regulación del proceso del sueño (Halász, Terzano, Parrino y Bódizs, 2004).

Tal activación depende de la hiperpolarización y la sincronización de las neuronas en circuitos tálamo-corticales (Dijk, 1995), por lo que debe considerarse que los husos del sueño en el sueño lento tienen un origen en las redes cortico-talámicas (De Gennaro y Ferrara, 2003) y que el tálamo es una de las estructuras cerebrales que se alteran por la exposición prenatal al alcohol (Mattson, Riley, Jernigan, Ehlers, Delis, Jones y otros, 1992).

El aumento de los fenómenos fásicos resulta de interés porque se ha incrementado la evidencia de que los patrones de activación en el sueño están involucrados en la fisiopatología de los desórdenes del sueño. De acuerdo a la Asociación Americana de los Desórdenes del Sueño (American Sleep Disorders Association, 1992) la activación del EEG es un marcador de la disrupción del sueño. Estos periodos de activación están asociados con un incremento en la magnitud de la activación vegetativa y se presentan sobre todo en la fase lenta del sueño.

El hallazgo de un aumento en la activación durante la fase de sueño lento, nos sugiere que hay una alteración de esta fase, probablemente vinculada a la exposición a drogas en la etapa intrauterina. Sin embargo, se sabe muy poco sobre la posibilidad de usar algunos de sus parámetros como índice de severidad de desórdenes del desarrollo en los procesos de maduración anormal (De Gennaro y Ferrara, 2003), lo cual constituye un área de posterior investigación.

Sueño paradójico

Dormir implica estar expuesto a peligros ambientales y ser capaz de despertarse por la aparición de un estímulo disminuye nuestra vulnerabilidad. Cada etapa de sueño tiene un umbral de reacción a estos estímulos ambientales y tradicionalmente se dice que en la etapa de sueño paradójico nuestra reactividad a los estímulos ambientales es menor, sin embargo, diversos estudios sobre los umbrales de activación conductual en el sueño, muestran que, a pesar de la atonía y de un nivel de umbral sensorial mayor que caracterizan a esta etapa, puede ser relativamente fácil de activar el organismo; esto puede ocurrir porque aquí se presentan los fenómenos fásicos de la etapa REM, por ejemplo potenciales integrados fásicos extra-oculares. Tal parece que la función de estos fenómenos fásicos es evitar tener periodos muy largos de sueño REM en su etapa tónica, que es el momento en donde nuestra vulnerabilidad es mayor (Ermis, Krakow y Voss, 2010); podemos especular que en nuestros sujetos la exposición a drogas ha traído como consecuencia una exacerbación de este fenómeno tal vez asociado a la irritabilidad comentada anteriormente y que se expresa como una reducción de la latencia.

Como se explicaba en la sección del Síndrome de Abstinencia Neonatal, dos de los síntomas que lo caracterizan son disturbios del sueño y problemas respiratorios, donde al parecer estos dos síntomas se retroalimentan positivamente entre sí. Una pequeña privación del sueño está asociado al desarrollo de apnea y a un aumento abrupto de la frecuencia electroencefalográfica (Franco, Seret, Van Hees, Scaillet, Vermeulen, Groswasser y otros, 2004); este es otro probable mecanismo por medio del cual se da la disminución de la latencia de la MMN encontrada en este estudio.

Los estudios farmacológicos indican que la acetilcolina tiene un rol muy importante en la generación del sueño paradójico (Jones, 1991). Debe recordarse que la nicotina prenatal tiene como blanco los receptores nicotínicos de la acetilcolina (Law, Stroud, Lagasse, Niaura, Liu y Lester, 2003) generando, probablemente, con ello la disminución de la latencia encontrada en este estudio.

Otra estructura cerebral que participa en la formación del sueño paradójico es el hipocampo, particularmente en el recién nacido los eventos motores fásicos le proveen a esta región cerebral de estimulación que contribuye a su desarrollo y al refinamiento de su función (Mohns y Blumberg, 2008); como ya se había mencionado antes, esta estructura cerebral es blanco de las drogas en el periodo prenatal, por exposición al alcohol (West, Hodges y Black, 1981; Smith y Davies, 1990; Ronen y Andrews, 1991; Miller, 1995; Miller, 1996; Rikonen, Salonen, Partanen y Verho, 1999; Rikonen, Nokelainen, Valkonen, Kolehmainen, Kumpulainen, Könönen y otros, 2005); es probable entonces que la alteración del hipocampo por la acción de las drogas prenatales haya desregulado el funcionamiento del hipocampo y que por ello se observe una latencia más rápida de la MMN.

Contrariedades de la Investigación

Trabajar con este grupo de población ha sido todo un reto; las circunstancias particulares en las que nacieron los niños estudiados han complicado la detección y su seguimiento.

La primera contrariedad a señalar es que las madres de los niños desconfían de que se les pueda fincar responsabilidad penal o cuestionar su patria potestad por el descuido con el que han llevado su embarazo; generalmente no han recibido seguimiento médico, no se alimentan bien, no mantienen condiciones higiénicas ni en su persona ni en su casa y han consumido drogas legales sin prescripción médica, además de las drogas ilegales acotadas.

El primer filtro de detección del uso de drogas son los médicos que atienden a sus hijos; ellos, al notar señales de que la madre pudiera haber consumido drogas la entrevistan para cuestionarla al respecto, pero la mayoría niegan haber consumido cualquier sustancia. Esta situación se complica con el hecho de que no siempre se puede contar con análisis de orina del niño para determinar la presencia de sustancias en su organismo; además de todas las complicaciones que son inherentes a estos estudios, como el no poder detectar la sustancia más allá de un tiempo limitado y la ausencia de una referencia confiable acerca de la cantidad, frecuencia y patrones de consumo de las sustancias. Cuando las madres llegaron a aceptar haber consumido drogas durante su embarazo, se les buscó para entrevistarlas y tener datos precisos;

pero no siempre fue posible hacerlo ya que en diversas ocasiones eran menores de edad y sus padres, a su vez, no aceptaban que se les realizara la entrevista.

También se presentó la situación de que las madres abandonaron a sus hijos; aceptaban haber consumido drogas, pero en cuanto las daban de alta por su alumbramiento no volvieron a presentarse en el hospital y no se les pudo realizar la entrevista. Al paso del tiempo se evidenció en nuestra muestra un patrón preferente de consumo por parte de las madres durante su embarazo (cocaína, tabaco y alcohol); y sobre ellas se enfocaron nuestros esfuerzos. Sin embargo, al tratar de localizarlas para conseguir su permiso para realizarles exámenes complementarios como la tractografía por resonancia magnética, nos encontramos con diversos problemas para realizar el estudio.

A futuro

Una de las metas a lograr en el futuro es llegar a tener datos electrofisiológicos normativos para el estudio de los recién nacidos. Aunque el presente estudio se ciñó a las recomendaciones generales para lograr la obtención de la MMN, dadas las condiciones propias de los sujetos experimentales (como son la inmadurez y la exposición a drogas) es necesario aumentar el tiempo en que se realiza el paradigma odd-ball para con ello lograr una mayor cantidad total de estímulos, tanto frecuentes como infrecuentes. Además, sería deseable desarrollar un mecanismo automatizado de rechazo de ventanas, el cual ya se encuentra instalado en versiones más recientes del software utilizado para el registro electroencefalográfico. En este mismo tenor, algunas de las referencias bibliográficas recomiendan aumentar la frecuencia en la que se presentan los estímulos infrecuentes (el estudio se realizó en una frecuencia 80-20); la idea general de todas estas modificaciones es lograr mejorar la relación señal-ruido.

Muy ligado al punto anterior y considerando nuestra experiencia actual, el contar con una mayor cantidad de sujetos ayudaría a lograr resultados más confiables; además de que sería posible ir separando los sujetos en otras diversas categorías de análisis, como tipo y cantidades de droga o periodos de exposición, dado que no es lo mismo la presencia de droga al inicio del periodo de gestación que a mediados, al final o durante todo el embarazo. Es por ello que este tipo de investigación sería óptima con un ingreso de pacientes por un periodo prolongado de tiempo (mínimo entre 3 y 5 años) y el seguimiento evolutivo de los mismos por un plazo razonable del desarrollo.

En el grupo de sujetos evaluado en el presente estudio aparecieron algunos con exposición a sustancias de las que no se tiene constancia específica de sus efectos. En particular hay dos tipos de drogas que son de interés porque la población de adictos en México y en Guadalajara suelen consumirlas: diferentes tipos de solventes y pegamentos, así como el *catus Lophophora williamsii*, mejor conocido como peyote.

A partir de esta investigación se abren otras posibilidades interesantes y poco exploradas; por ejemplo, el estudio de gemelos. Se supondría que en un embarazo múltiple todos los productos en gestación estuvieran expuestos por igual a los mismos agentes nocivos y que por ello presentarían los mismos signos y síntomas; pero al momento de la detección de los sujetos experimentales, nos encontramos que solo un gemelo era quien tenía problemas y no el otro, por lo que queda pendiente investigar este punto.

La utilización del componente MMN como herramienta clínica contribuiría mucho a la posible caracterización temprana de un deterioro cognitivo. El propio Näätänen, quien describió la MMN, ha señalado que lo que sigue es utilizarla como instrumento de escrutinio y diagnóstico. Para lograrlo, se debe pasar de los estudios de grupo a los estudios de individuos con el objetivo de predecir la vulnerabilidad de los sujetos a problemas posteriores. Con ello, se podría obtener un índice de desarrollo con el que se compararan los sujetos de estudio y que permitiera detectar diversos tipos de problemas (auditivos, psiquiátricos y/o neurológicos) que modificarán las características del componente. A esto cabría añadir, a modo de complemento, la evaluación de otros componentes de los Potenciales Relacionados a Eventos, cambios cuantitativos electroencefalográficos, así como los resultados derivados de la aplicación de otras técnicas como en el caso de las oscilaciones cerebrales, etc.

En nuestro estudio se expusieron cuatro fuentes de problemas de difícil control: la cantidad de la exposición que varía entre los usuarios, la variación de la exposición de trimestre a trimestre de embarazo, que la exposición raramente es a una sola droga y que diferentes fuentes sobre la exposición a drogas pueden ser contradictorias entre sí. La mejor manera de enfrentar estas dificultades es la de realizar una correcta y exhaustiva entrevista a la madre pero, tal cual se refleja en la literatura, diferentes variables asociadas a la entrevista pueden originar datos diferentes; por ejemplo, si se realiza antes o después del alumbramiento, el periodo de referencia sobre el que se pregunta, el tipo de instrumentos usados (cuestionarios abiertos o cerrados, encuestas y/o entrevistas), etc.

Además, al solicitar una descripción de la cantidad de droga usada, muchas veces el informante no sabe con seguridad cuanto consumió; situación que dificulta la traducción de los datos ofrecidos por el entrevistado a una medida estándar de consumo (por ejemplo, a la pregunta sobre cantidad de alcohol tomado, se puede responder que fueron 4 cervezas, pero las cervezas varían en la cantidad de alcohol que contienen, oscilando entre 4 y 12 grados). Esto dificulta la determinación del grado de exposición a la sustancia que puede haber sido mínima, moderada o alta. Este diagnóstico depende de establecer con exactitud la cantidad de sustancia activa consumida; misma que no se puede saber a través de exámenes toxicológicos puesto que solo indican la presencia de una sustancia que debió de haber sido consumida hace poco tiempo; pero no sobre el consumo antes de que pueda ser detectado, su frecuencia, cantidad y combinación con otras sustancias.

La exposición a drogas intraútero es un importante problema de salud; sin embargo no se cuentan con datos confiables para determinar la prevalencia del mismo. Esto requerirá más investigación y mecanismos más eficientes para detectar a las mujeres que estén en riesgo de consumir sustancias que potencialmente dañen al producto de su gestación, con el objeto de realizar programas de intervención para modificar la conducta adictiva durante el embarazo. Cuando se haya detectado un sujeto expuesto prenatalmente a sustancias de abuso, se necesita seguirlo para determinar factores de riesgo tales como soporte familiar, influencia de pares, la competencia como padres que tienen los cuidadores y sus posibles psicopatologías.

Por último, se sugiere desarrollar estrategias para enfrentar los problemas derivados de esta exposición (tales como trastornos de aprendizaje

y del neurodesarrollo), incluyendo terapias conductuales y cognitivas, intervención farmacológica y programas educativos.

BIBLIOGRAFÍA

- Accornero, V., Morrow, C., Bandstra, E., Johnson, A. y Anthony, J. (2002). Behavioral outcome of preschoolers exposed prenatally to cocaine: role of maternal behavioral health. *Journal of Pediatric Psychology*. 27 (3), 259-269.
- Ahveninen, J., Jaaskelainen, L., Pekkonen, E., Hallberg, A., Hietanen, M., Makela, R., et. al. (1999). Suppression of Mismatch Negativity by Backward Masking Predicts Impaired Working-Memory Performance in Alcoholics. *Alcoholism Clinical and Experimental Research*. 9, 1507-1514.
- Al-Ghoul, W. y Miller, M. (1993). Orderly migration of neurons to the principal sensory nucleus of the trigeminal nerve of the rat. *The Journal of Comparative Neurology*. 330, 464-475.
- Alho, K., Sainio, K., Sajaniemi, N., Reinikainen, K. y Näätänen, R. (1990). Event-related brain potential of human newborns to pitch change of an acoustic stimulus. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 77 (2), 151-155.
- Alho, K., Sajaniemi, N., Niittyvuopio, T., Saino, K. y Näätänen, R. (1990). ERPs to an auditory stimulus change in preterm and full-term infants. En Brunia CHM, Gaillard AWK, Kok A (eds) *Psychophysiological Brain Research*. Tilburg University Press, Tilburg, pp 139-142
- Alho, K., Sams, M., Paavilainen, P., Reinikainen, K. y Näätänen, R. (1989). Event-related brain potentials reflecting processing of relevant and irrelevant stimuli during selective listening. *Psychophysiology*. 26, 514-528.
- Alho, K., Woods, D., Algazi, A., Knight, R. y Näätänen, R. (1991). Lesion of frontal cortex diminish the auditory mismatch negativity in humans. *Society of Neuroscience*. 17, 655.
- Alper, K., Chabot, R., Kim, A., Prichep, L. y John, E. (1990). Quantitative EEG correlates of crack cocaine dependence. *Psychiatry Research: Neuroimaging*. 35 (2), 95-105.
- Alper, K., Prichep, L., Kowalik, S., Rosenthal, M. y John, R. (1998). Persistent QEEG abnormality in crack cocaine users at 6 months of drug abstinence. *Neuropsychopharmacology*. 19 (1), 1-9.
- Al-Rabiai, S. y Miller, M. (1989). Effect of prenatal exposure to ethanol on the ultrastructure of layer V of mature rat somatosensory cortex. *Journal of Neurocytology*. 18, 711-729.
- American Sleep Disorders Association. (1992). Atlas Task Force. EEG arousals: scoring rules and examples. A preliminary report from the sleep disorders Atlas Task Force of the American Sleep Disorders Association. *Sleep*. 15, 174-184.
- Angeliogianni, P. y Gianoulakis, C. (1989). Prenatal exposure to ethanol alters the ontogeny of endorphins response to stress. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*. 13, 564-571.
- Anokhin, A., Van Baal, G., Van Beijsterveldt, C., Geus, E., Grant, J. y Boomsma, D. (2001). Genetic correlation between the P300 event-related brain potential and the EEG power spectrum. *Behavior Genetics*. 31 (6), 545-554.
- Archibald, S., Riley, E., Mattson, S. y Jernigan, T. (2001). Brain dysmorphology in individuals with severe prenatal alcohol exposure. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 43, 148-154.

- Astley, S. y Clarren, S. (2000). Diagnosing the full spectrum of fetal alcohol-exposed individuals: introducing the 4-digit diagnostic code. *Alcohol and Alcoholism*. 35 (4), 400-410.
- Astley, S. y Clarren, S. (2001). Measuring the facial phenotype of individuals with prenatal alcohol exposure: correlations with brain dysfunction. *Alcohol and Alcoholism*. 36 (2), 147-159.
- Astley, S., Clarren, S., Little, R., Sampson, P. y Daling, J. (1992). Analysis of facial shape in children gestationally exposed to marijuana, alcohol and/or cocaine. *Pediatrics*. 89 (1), 67-77.
- Atienza, M. y Cantero, J. (2001). Complex sound processing during human REM sleep by recovering information from long-term memory as revealed by the mismatch negativity (MMN). *Brain Research*. 901, 151-160.
- Atienza, M., Cantero, J. y Dominguez-Marin, E. (2002). Mismatch negativity (MMN): an objective measure of sensory memory and long-lasting memories during sleep. *International Journal of Psychophysiology*. 46, 215-225.
- Atienza, M., Cantero, J. y Escera, C. (2001). Auditory information processing during human sleep as revealed by event-related brain potentials. *Clinical Neurophysiology*. 112, 2031-2045.
- Atienza, M., Cantero, J. y Gomez, C. (2000). Decay time of the auditory sensory memory trace during wakefulness and REM sleep. *Psychophysiology*. 37, 485-493.
- Atienza, M., Cantero, J. y Gomez, C. (1997). The mismatch negativity component reveals the sensory memory during REM sleep in humans. *Neuroscience Letters*. 237, 21-24.
- Autti-Rämö, I., Autti, T., Korman, M., Kettunen, S., Salonen, O. y Valanne, L. (2002). MRI findings in children with school problems who had been exposed prenatally to alcohol. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 44, 98-106.
- Avheninen, J., , L. (2000). Acute and chronic effects of alcohol on preattentive auditory processing as reflected by mismatch negativity. *Audiology and Neurotology*. 5, 303-311.
- Bandstra, E., Morrow, C., Anthony, J., Churchill, S., Chitwood, D., Steele, B., et. al. (2001). Intrauterine growth of full-term infants: impact of prenatal cocaine exposure. *Pediatrics*. 108 (6), 1309-1319.
- Bandstra, E., Vogel, A., Morrow, C., Xue, L. y Anthony, J. (2004). Severity of prenatal cocaine exposure and child language functioning through age seven years: a longitudinal latent growth curve analysis. *Substance Use and Misuse*. 39 (1), 25-59.
- Baraban, S. y Schwartzkroin, P. (1997). Effects of prenatal cocaine exposure on the developing hippocampus: intrinsic and synaptic physiology. *Journal of Neurophysiology*. 77, 126-136.
- Barr, G. y Jones, K. (1994). Opiate withdrawal in the infant. *Neurotoxicology and Teratology*. 16 (2), 219-225.
- Basar, E., Basar, C., Karakas, S. y Schürmann, M. (1999). Are cognitive processes manifested in event-related gamma, alpha, theta and delta oscillations in the EEG? *Neuroscience letters*. 259, 165-168.
- Basar, E., Basar, C., Karakas, S. y Schürmann, M. (2001). Gamma, alpha, delta and theta oscillations govern cognitive process. *International Journal of Psychophysiology*. 39, 241-248.

- Basar, E., Basar-Eroglu, C., Rosen, R. y Scütt, A. (1984). A new approach to endogenous event-related potentials in man: relation between EEG and P300-wave. *International Journal of Neuroscience*. 24, 1-21.
- Bastuji, H., García-Larrea, L., Franc, C. y Mauguiere, F. (1995). Brain processing of stimulus deviance during slow-wave and paradoxical sleep: a study of human auditory evoked responses using the oddball paradigm. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 12, 155-167.
- Bauer, L. (2001). Predicting relapse to alcohol and drug abuse via quantitative electroencephalography. *Neuropsychopharmacology*. 25 (3), 332-340.
- Bauer, L. y Kranzler, H. (1994). Electroencephalographic activity and mood in cocaine-dependent outpatients: effects of cocaine cue exposure. *Biological Psychiatry*. 36, 189-197.
- Bayer, L., Brown, A., Mactutus, C., Booze, R. y Strupp, B. (2000). Prenatal cocaine exposure increases sensitivity to the attentional effects of the dopamine d1 agonist skf81297. *The Journal of Neuroscience*. 20 (23), 8902-8908.
- Beattie, O. (1986). Transplacental alcohol intoxication. *Alcohol and alcoholism*. 21, 121-124.
- Beauchemin, M., De Beaumont, L., Vannasing, P., Turcotte, A., Arcand, C., Belin, P., et. al. M. (2006). Electrophysiological markers of voice familiarity. *The European Journal of Neuroscience*. 23, 3081-3086.
- Bechara, A., Dolan, S., Denburg, N., Hindes, A., Anderson, S. y Nathan, P. (2001). Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition*. 50 (1-3), 7-15.
- Becker, M., Warr-Leeper, G. y Leeper, H. (1990). Fetal alcohol syndrome: A description of oral motor, articulatory, short-term memory, grammatical, and semantic abilities. *Journal of Communication Disorders*. 23, 97-124.
- Beeghly, M., Martin, B., Rose, R., Cabral, H., Heeren, T., Augustyn, M., et. al. (2006). Prenatal cocaine exposure and children's language functioning at 6 and 9.5 years: moderating effects of child age, birth weight, and gender. *Journal of Pediatric Psychology*. 31 (1), 98-115.
- Behnke, M., Eyler, F., Warner, T., Garvan, C., Hou, W. y Wobie, K. (2006). Outcome from a prospective, longitudinal study of prenatal cocaine use: preschool development at 3 years of age. *Journal of Pediatric Psychology* 31(1), 41-49.
- Beier, R., Burgin, A., Kiermaier, A., Fero, M., Karsunky, H., Saffrich, R., et. al. (2000). Induction of cyclin E-cdk2 kinase activity, E2F-dependent transcription and cell growth by Myc are genetically separable events. *The EMBO Journal*. 19, 5813-5823.
- Bendersky, M., Bennett, D. y Lewis, M. (2006). Aggression at age 5 as a function of prenatal exposure to cocaine, gender and environment risk. *Journal of Pediatric Psychology* 31(1), 71-84.
- Bendszus, M., Weijers, H., Wiesbeck, G., Metz, M., Bartsch, A., Engels, S., et. al. (2001). Sequential MR imaging and proton MR spectroscopy in patients who underwent recent detoxification for chronic alcoholism: correlation with clinical and neuropsychological data. *American Journal of Neuroradiology*. 22, 1926-1932.
- Berggren, U., Berglund, K., Fahlke, C., Aronsson, E., Eriksson, M. y Balldin J. (2007). Tobacco use is associated with more severe alcohol dependence, as assessed by the number of DSM-IV criteria, in Swedish male type 1 alcoholics. *Alcohol and alcoholism*. 2007 May-Jun;42(3):247-51

- Bhuvanewar, C., Chang, G., Epstein, L. y Stern, T. (2008). Cocaine and opioid use during pregnancy: prevalence and management. *Primary Care Companion of the Journal of Clinical Psychiatry*. 10 (1), 59-65.
- Blader, P. y Strahle, U. (1998). Ethanol impairs migration of the prechordal plate in the zebrafish embryo. *Developmental Biology*. 201, 185-201.
- Bolla, K., Eldreth, D., London, E., Kiehl, K., Mouratidis, M., Contoreggi, C., et. al. (2003). Orbitofrontal cortex dysfunction in abstinent cocaine abusers performing a decision-making task. *Neuroimage*. 19 (3), 1085-1094.
- Bonte, M., Mitterer, H., Zellagui, N., Poelmans, H. y Blomert, L. (2005). Auditory cortical tuning to statistical regularities in phonology. *Clinical Neurophysiology*. 116, 2765-2774.
- Bonthius, D. y West, J. (1988). Blood alcohol concentration and microencephaly: a dose-response study in the neonatal rat. *Teratology*. 37, 223-231.
- Bookstein, F., Sampson, P., Connor, P. y Streissguth, A. (2002). Midline corpus callosum is a neuroanatomical focus of fetal alcohol damage. *The Anatomical Record*. 269, 162-174.
- Booze, R., Wallace, D., Silvers, J., Strupp, B., Snow, D. y Mactutus, C. (2006). Prenatal cocaine alters alpha2 receptor expression in adolescent rats. *BMC Neuroscience*. 7 (33).
- Borges, G. y Castro, V. (2002). Análisis situacional de la demanda de drogas ilícitas en México. Recuperado el 12 de Diciembre de 2005, de Biblioteca Virtual Salud:http://bvs.insp.mx/harticulo.php?Id_art=865yid_programa=5yid_seccion=1.
- Böttcher-Gandor, C. y Ullsperger, P. (2007). Mismatch Negativity in Event-Related Potentials to Auditory Stimuli as a Function of Varying Interstimulus Interval. *Psychophysiology*. 29 (5), 546-550
- Braun, A., Balkin, T. y Wesenten, N. (1997). Regional cerebral blood flow throughout the sleep-wake cycle. *Brain*. 120, 1173-1197.
- Breiter, H. y Rosen, B. (1999). Functional magnetic resonance imaging of brain reward circuitry in the human. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 877, 523-547.
- Breiter, H., Gollub, R., Weisskoff, R., Kennedy, D., Makris, N., Berke, J., et. al. (1997). Acute effects of cocaine on human brain activity and emotion. *Neuron*. 19 (3), 591-611.
- Brody, A., Olmstead, R., London, E., Farahi, J., Meyer, J., Grossman, P., et. al. (2004). Smoking-induced ventral striatum dopamine release. *American Journal of Psychiatry*. 161 (7), 1211-1218.
- Buffington, V., Martin, D., Streissguth, A. y Smith, D. (1981). Contingent negative variation in the fetal alcohol syndrome: a preliminary report. *Neurobehavioral Toxicology and Teratology*. 3 (2), 183-185.
- Campbell, K. (2002). Event-related potential measures of information processing during sleep. *International Journal of Psychophysiology*. (46), 159-162.
- Campbell, K. y Colrain, I. (2002). Event-related potential measures of the inhibition of information processing: II. The sleep onset period. *International Journal of Psychophysiology*. 46, 19-214.

- Campbell, K., Bell, I. y Bastien, C. (1991). Evoked potential measures of information processing during natural sleep. En R. Broughton y R. Ogilvie, *Sleep, Arousal and Performance* (págs. 88–116). Cambridge, MA: Birkhauser.
- Campbell, K., McGarry, P. y Bell, I. (1988). Information processing during sleep: the effects of high stimulus intensity. En W. Koella, F. Oba'1, H. Schulz y P. Visser, *Sleep* (págs. 376-378). Stuttgart-New York: Gustav Fischer Verlag.
- Carloni, S., Mazzoni, E. y Balduini, W. (2004). Caspase-3 and calpain activities after acute and repeated ethanol administration during the rat brain growth spurt. *Journal of Neurochemistry*. 89, 197-203.
- Carral, V., Huotilainen, M., Ruusuvirta, T., Fellman, V., Näätänen, R. y Escera, C. (2005). A kind of auditory "primitive intelligence" already present at birth. *European Journal of Neuroscience*. 2, 3201-3204.
- Carta, J. y Sideridis, G. (1994). Behavioral outcomes of young children prenatally exposed to illicit drugs: review and analysis of experimental literature. *Topics in Early Childhood Special Education*. 14 (2), 184-216.
- Catlin, M., Guizzetti, M. y Costa, M. (2000). Effects of ethanol on muscarinic receptor-induced calcium responses in astroglia. *Journal of Neuroscience Research*. 60, 345-355.
- Ceballos, N., Houston, R., Smith, N., Baur, L. y Taylor, R. (2005). N400 as an index of semantic expectancies: differential effects of alcohol and cocaine dependence. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 29, 936-943.
- Ceponiene, R., Kushnerenko, E. F., Renlund, M., Suominen, K. y Näätänen, R. (2002). Event-related potential features indexing central auditory discrimination by newborns. *Cognitive Brain Research*. 13, 101–113.
- Chang, A., Chan, J. y Chan, S. (2000). Hippocampal noradrenergic neurotransmission in concurrent EEG desynchronization and inhibition of penile erection induced by cocaine in rat. *British Journal of Pharmacology*. 130, 1553-1560.
- Chang, A., Kuo, T. y Chan, S. (1994). Power spectral analysis of electroencephalographic desynchronization induced by cocaine in the rat. *Neuroscience Letters*. 170 (1), 175-178.
- Chang, L., Cloak, C., Patterson, K., Grob, C., Miller, E. y Ernst, T. (2005). Enlarged striatum in abstinent methamphetamine abusers: a possible compensatory response. *Biological Psychiatry*. 57, 967-974.
- Chang, L., Cloak, C., Yakupov, R. y Ernst, T. (2006). Combined and independent effects of chronic marijuana use and HIV on brain metabolites. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*. 1, 65-76.
- Chang, L., Ernst, T., Speck, O. y Grob, C. (2005). Additive effects of HIV and chronic methamphetamine use on brain metabolite abnormalities. *American Journal of Psychiatry*. 162, 361-369.
- Chang, L., Ernst, T., Strickland, T. y Mehringer, M. (1999). Gender effects on persistent cerebral metabolite changes in the frontal lobes of abstinent cocaine users. *American Journal of Psychiatry*. 156 (5), 716-722.
- Chasnoff, I., Griffith, D., Freier, C. y Murray, J. (1992). Cocaine polydrug use in pregnancy: two years of follow-up. *Pediatrics*. 89 (2), 284-289.
- Chen, S. y Sulik, K. (1996). Free radical and ethanol-induced cytotoxicity in neural crest cells. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*. 20, 1071-1076.

- Cheour, M., Alho, K., Ceponiené, R., Reinikainen, K., Sainio, K., Pohjavuori, M., et. al. (1998) Maturation of mismatch negativity in infants. *International Journal of Psychophysiology*. 29(2):217-26
- Cheour, M., Alho, K., Sainio, K., Reinikainen, K., Renlud, M., Aaltonen, O., et. al. (1997). The mismatch negativity to changes in speech sounds at the age of three months. *Developmental Neuropsychology*. 13 (2), 167-174.
- Cheour, M., Alho, K., Sainio, K., Rinne, T., Reinikainen, K., Pohjavuori, M, et. al. (1996). The ontogenetically earliest discriminative response of the human brain. *Psychophysiology*. 33, 478-481.
- Cheour, M., Ceponiene, R., Lehtokoski, A., Luuk, A., Allik, J., Alho, K. et. al. (1998). Development of language-specific phoneme representations in the infant brain. *Nature Neuroscience*. 1, 351-353.
- Cheour, M., Ceponiene, R., Leppanen, P., Alho, K., Kujala, T., Renlund, M., et. al. (1996). The auditory sensory memory trace decays rapidly in newborns. *Scandinavian Journal of Psychology*. 43, 33-39.
- Cheour, M., Kushnerenko, E., Ceponiene, R., Fellman, V. y Näätänen, R. (2002). Electric brain responses obtained from newborn infants to changes in duration in complex harmonic tones developmental. *Neuropsychology*. 22 (2), 471–479.
- Cheour, M., Leppänen, P. y Kraus, N. (2000). Mismatch negativity (MMN) as a tool for investigating auditory discrimination and sensory memory in infants and children. *Clinical Neurophysiology*. 111, 4–16.
- Cheour, M., Martynova, O., Näätänen, R. E., Sillanpää, M., Kero, P., Raz, A., et. al. (2002). Speech sounds learned by sleeping newborns. *Nature*. 415, 599–600.
- Chernick, V., Childiaeva, R. y Ioffe, S. (1983). Effects of maternal alcohol intake and smoking on neonatal electroencephalogram and anthropometric measurements. *American Journal of Obstetrical Gynecology*. 146(1), 41-47.
- Church, M. y Kaltenbach, J. (1997). Hearing, speech, language, and vestibular disorders in the fetal alcohol syndrome: A literature review. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 21 (3), 495–512.
- Claren, S. y Smith, D. (1978). Fetal alcohol syndrome. *New England Journal of Medicine*. 298 (19), 1063-1067.
- Climent, E., Pascual, M., Renau, J. y Guerri, C. (2002). Ethanol exposure enhances cell death in the developing cerebral cortex: role of brain-derived neurotrophic factor and its signaling pathways. *Journal of Neuroscience Research*. 68, 213-225.
- Coch, D., Grossi, G., Coffey, S., Holcomb, P. y Neville, H. (2002). A developmental investigation of ERP auditory rhyming effects. *Developmental Science*. 5 (4), 467–489.
- Coenen, A. y Drinkenburg, W. (2002). Animal Models for information processing during sleep. *International Journal of Psychophysiology*. 46 (3), 163-175.
- Coffin, P., Galea, S., Ahern, J., Leon, A., Vlahov, D. y Tardiff, K. (2003) Opiate, cocaine and alcohol combinations in accidental drug overdose deaths in New York City, 1990–98. *Addiction*, 98, 739–747
- Cohen, S. y Erwin, E. (1994). Characteristics of children with prenatal drug exposure being served in preschool special education programs in New York city. *Topics in Early Childhood Special Education*, 02711214, vol. 14, issue 2.

- Coles, C., Platzman, K., Lynch, M. y Freides, D. (2002). Auditory and visual sustained attention in adolescents prenatally exposed to alcohol. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 26 (2), 263-271.
- Coles, C., Platzman, K., Raskind-Hood, C. Brown, R., Falek, A. y Smith, I. (1997). A comparison of children affected by prenatal alcohol exposure and attention deficit hyperactivity disorder. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 20, 150-161.
- Coles, C., Smith, I., Fernoff, P. y Falek, A. (1984). Neonatal ethanol withdrawal: characteristics in clinically normal, nondysmorphic neonates. *The Journal of Pediatrics*. 15, 445-451.
- Consejo nacional contra las adicciones. (2003). Encuesta Nacional de Adicciones 2002. Tabaco, alcohol y otras drogas, resumen ejecutivo. Recuperado el 31 de Julio de 2008, de <http://www.conadic.salud.gob.mx/pie/ena2002.html>
- Cornelius, M., Leech, S., Goldschmidt, L. y Day, N. (2000). Prenatal tobacco exposure: is it a risk factor for early tobacco experimentation? *Nicotine and Tobacco Research*. 2, 45-52.
- Corsi, M. (1983). *Psicofisiología del sueño*. México: Trillas.
- Cortese, B., Moore, G., Bailey, B., Jacobson, S., Delaney, V. y Hannigan, J. (2006). Magnetic resonance and spectroscopic imaging in prenatal alcohol-exposed children: preliminary findings in the caudate nucleus. *Neurotoxicology and Teratology*. 28, 597-606.
- Cosden, M. y Peerson, S. (1997). Effects of prenatal drug exposure on birth outcomes and early child development. *Journal of Drug Issues*. 27 (3).
- Costa, L. y Bauer, L. (1997). Quantitative electroencephalographic differences associated with alcohol, cocaine, heroin and dual-substance dependence. *Drug Alcohol Dependence*. 46 (1-2), 87-93.
- Crandall, J., Hackett, H., Kosofsky, S. y Bhide, P. (2004). Cocaine exposure decreases GABA neuron migration from the ganglionic eminence to the cerebral cortex in embryonic mice. *Cerebral Cortex*. 14, 665-675.
- Csépe, V., Karmos, G. y Molnár, M. (1987). Evoked potential correlates of stimulus deviance during wakefulness and sleep in cat: animal model of mismatch negativity. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 66, 571-578.
- Damasio, A. (2001). *El error de Descartes. Emoción, razón y el cerebro humano*. Barcelona: Crítica.
- Damaj, M., Slemmer, J., Carrol, F. y Martin, B. (1999). Pharmacological Characterization of Nicotine's Interaction with Cocaine and Cocaine Analogs. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 289, No. 3, 1229-1236
- Davison, M., Shanley, B. y Wilce, P. (1995). Increased NMDA-induced excitability during ethanol withdrawal: a behavioral and histological study. *Brain Research*. 674, 91-96.
- Dawson, D. (2003). Methodological Issues in Measuring Alcohol Use. *Alcohol Research & Health*. 27 (1), 18-29.
- Day, N., Jasperse, D., Richardson, G., Robles, N., Sambamoorthi, U., Taylor, P., et. al. (1989). Prenatal exposure to alcohol: effects on infant growth and morphologic characteristics. *Pediatrics*. 84 (3), 536-541.

- Day, N., Richardson, G., Robles, N., Sambamoorthi, U., Taylor, P., Scher, M., et. al. (1990). Effect of prenatal alcohol exposure on growth and morphology of offspring at 8 months of age. *Pediatrics*. 85 (5), 748-752.
- De Gennaro, L. y Ferrara, M. (2003). Sleep spindles: an overview. *Sleep Medicine Reviews*. 7 (5), 423-440.
- Debelak-Kragtop, K. A. (2003). Ethanol-induced cephalic apoptosis requires phospholipase C-dependent intracellular calcium signaling. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*. 27, 515-523.
- De Gennaro, L. y Ferrara, M. (2003). Sleep spindles: an overview. *Sleep medicine reviews*. Oct, 7(5):423-40
- Dehaene-Lambertz, G. y Pena, M. (2001). Electrophysiological evidence for automatic phonetic processing in neonates. *Neuroreport*. 12, 3155-3158.
- Delaney, V., Covington, C., Templin, T., Ager, J., Nordstrom, B., Martier, S., et. al. (2000). Teacher-assessed behavior of children prenatally exposed to cocaine. *Pediatrics*, Vol. 106, 4.
- Delaney, V., Covington, C., Templin, T., Kershaw, T., Nordstrom-Klee, B., Ager, J., et. al. (2000). Expressive language development of children exposed to cocaine prenatally: Literature review and report of a prospective cohort study. *Journal of Communication Disorders*. 33, 463-481.
- Dempsey, D., Hajnal, B., Partridge, C., Jacobson, S., Good, W., Jones, R., et. al. (2000). Tone abnormalities are associated with maternal cigarette smoking during pregnancy in in-utero cocaine-exposed infants. *Pediatrics*. 106 (1), 79-85.
- Di Chiara, G. (1999). Drug addiction as dopamine-dependent associative learning disorder. *European Journal of Pharmacology*. 375, 13-30.
- Di Chiara, G. y Imperato, A. (1988). Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*. 85 (14), 5274-5278.
- Dias, R., Robbins, T. y Roberts, A. (1996). Dissociation in the prefrontal cortex of affective and attentional shifts. *Nature*. 380, 69-72.
- Dijk, D. (1995). EEG slow waves and sleep spindles: windows on the sleeping brain. *Behavioural Brain Research*. 69(1-2), 109-116.
- Dixon, S. (1994). Neurological consequences of prenatal stimulant drug exposure. *Infant Mental Health Journal*. 15 (2), 134-135.
- Doberczak, T., Kandall, S. y Wilets, I. (1991). Neonatal opiate abstinence syndrome in term and preterm infants. *The American journal of pediatric hematology/oncology*. 118:933-937
- Doberczak, T., Shanzer, S., Senie, R. y Kandall, S. (1988). Neonatal neurologic and electroencephalographic effects of intrauterine cocaine exposure. *The Journal of Pediatrics*. 113 (2), 354-358.
- Drevets, W., Gautier, C., Price, J., Kupfer, D., Kinahan, P., Grace, A., et. al. (2001). Amphetamine-induced dopamine release in human ventral striatum correlates with euphoria. *Biological Psychiatry*. 49 (2), 81-96.
- Duclaux, R., Challamel, M., Collet, L., Rouillet, I. y Revol, M. (1991). Hemispheric asymmetry of late auditory evoked responses induced by pitch changes in infants: influence of sleep stages. *Brain Research*. 566, 152-158.
- Edwards, H. y Dow-Edwards, D. (1991). Craniofacial alterations in adult rats prenatally exposed to ethanol. *Teratology*. 44, 373-378.

- Ehlers, C., Kaneko, W., Wall, T. y Chaplin, R. (1992). Effects of dizocilpine (MK-801) and ethanol on the EEG and event-related potentials (ERPs) in rats. *Neuropharmacology*. 31 (4), 369-378.
- Ehlers, C., Somes, C., Thomas, J. y Riley, E. (1997). Effects of neonatal exposure to nicotine on electrophysiological parameters in adults rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 58 (3), 713-720.
- Eiselt, M., Schendel, M., Witte, H., Curzi-Dascalova, L., D'Allest, A. y Zwiener, U. (1997). Quantitative analysis of discontinuous EEG in premature and full-term newborns during quiet sleep. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 103, 528-534.
- Enoch, M., White, K., Harris, C., Robin, R., Ross, J., Rohrbaugh, J., et. al. (1999). Association of Low-Voltage Alpha EEG With a Subtype of Alcohol Use Disorders. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*. 23 (8), 1312-1319.
- Ermis, U., Krakow, K. y Voss, U. (2010). Arousal thresholds during human tonic and phasic REM sleep. *Journal of sleep research*. En prensa
- Ernst, T., Chang, L., Leonido, M. y Speck, O. (2000). Evidence for long-term neurotoxicity associated with methamphetamine abuse: A 1H MRS study. *Neurology*. 54 (6), 1344-1349.
- Eslinger, P., Grattan, J., Damasio, H. y Damasio, A. (1992). Developmental consequences of childhood frontal lobe damage. *Archives of Neurology*. 49 (7), 764-769.
- Eyler, F., Behnke, M., Garvan, C., Woods, N., Wobie, K. y Conlon, M. (2001). Newborn evaluations of toxicity and withdrawal related to prenatal cocaine exposure. *Neurotoxicology and Teratology*. 23, 399-411.
- Fang, Y. y Rønnekleiv, O. (1999). Cocaine upregulates the dopamine transporter in fetal rhesus monkey brain. *The Journal of Neuroscience*. 19 (20), 8966-8978.
- Farkas, A., Colbert, D. y Erskine, K. (1995). Anonymous testing for drug abuse in an antenatal population. *British Journal of Obstetrics and Gynecology*. 102, 563-564.
- Fein, G., McGillivray, S. y Finn, P. (2004). Mismatch negativity: no difference between treatment-naive alcoholics and controls. *Alcoholism Clinical and Experimental Research*. 28 (12), 1861-1866.
- Fein, G., Sclafani, V., Cardenas, V., Goldmann, H., Shams, M. y Meyerhoff, D. (2002). Cortical gray matter loss in treatment-naïve alcohol dependent individuals. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 26 (4), 558-564.
- Fein, G., Whitlow, B. y Finn, P. (2004). Mismatch negativity: no difference between controls and abstinent alcoholics. *Alcoholism Clinical and Experimental Research*. 28 (1), 137-142.
- Fellman, V., Kushnerenko, E., Mikkola, K., Ceponiene, R., Leipälä, J. y Näätänen, R. (2004). Atypical auditory event-related potentials in preterm infants during the first year of life: a possible sign of cognitive dysfunction? *Pediatric Research*. 56, 291-297.
- Ferré, A., Guilleminaul, C., Lopes, M. (2006). Patrón alternante cíclico como signo de inestabilidad durante el sueño. *Neurología*. 21 (6), 304-311
- Fernández, M., Pérez, M., Schmidt, J. y Verdejo, A. (2010). Neuropsychological consequences of alcohol and drug abuse on different components of executive functions. *Journal of psychopharmacology*. En prensa
- Fields, R. y Stevens-Graham, B. (2002). New insights into neuro-glia communication. *Science*. 298, 556-562.

- Fowler, J., Volkow, N., Wang, G., Pappas, N., Logan, J., MacGregor, R., et. al. (1996). Inhibition of monoamine oxidase B in the brains of smokers. *Nature*. 379 (6567), 733-736.
- Leri, F., Bruneau, J. y Stewart, J. (2003). Understanding polydrug use: review of heroin and cocaine co-use. *Addiction*. 98, 7–22
- Franco, P., Seret, N., Van Hees, J., Scaillet, S., Vermeulen, F., Groswasser, J. y Kahn, A. (2004). Decreased arousals among healthy infants after short-term sleep deprivation. *Pediatrics*. Aug;114(2)
- Frank, D., Jacobs, R., Beeghly, M., Augustyn, M., Bellinger, D., Cabral, H., et. al. (2002). Level of prenatal cocaine exposure and scores on the Bayley scales of infant development: modifying effects of caregiver, early intervention, and birth weight. *Pediatrics*. 110 (6), 1143-1152.
- Frank, D., McCarten, K., Robson, C., Mirochnick, M., Cabral, H., Park, H., et. al. (1999). Level of In Utero Cocaine Exposure and Neonatal Ultrasound Findings. *Pediatrics*. 104, 1101-1105.
- Frank, D., Rose-Jacobs, R., Beeghly, M., Wilbur, M., Bellinger, D. y Cabral, H. (2005). Level of prenatal cocaine exposure and 48-month iq: importance of preschool enrichment. *Neurotoxicology and Teratology*. 27, 15-28.
- Frank, D., Zuckerman, B., Amaro, H., Aboagye, K., Bauchner, H., Cabral, H., et. al. (1988). Cocaine use during pregnancy: prevalence and correlates. *Pediatrics*. 82 (6), 888-895.
- Fried, M., Watkinson, B. y Gray, R. (2003). Differential effects on cognitive functioning in 13 – to 16 year olds prenatally exposed to cigarettes and marijuana. *Neurotoxicology and Teratology*. 25, 427-436.
- Friederici, A., Friedrich, M. y Weber, C. (2002). Neural manifestation of cognitive and precognitive mismatch detection in early infancy. *Neuroreport*. 13, 1251–1254.
- Fulroth, R., Phillips, B. y Durand, D. (1989). Perinatal outcome of infants exposed to cocaine and/or heroin in utero. *American journal of diseases of children*. 143:905–910
- Gabriell, O., Salvolini, U., Coppa, G., Catassi, C., Rossi, R., Manca, A., et. al. (1990). Magnetic resonance imaging in the malformative syndromes with mental retardation. *Pediatric Radiology*. 21 (1), 16-19.
- García, O., Puig, C., Vall, O., Pacifi, R. y Pichini, S. (2004). Effects of maternal smoking during pregnancy on newborn neurobehavior: neonatal nicotine withdrawal syndrome. *Pediatrics*. 113 (3), 623-624.
- Gasser, T., Jennen, C., Sroka, L., Verleger, R. y Mücks, J. (1988). Development of the EEG of school-age children and adolescents. II. Topography. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 69, 100-109.
- Gaworski, C., Carmines, E., Faqi, A. y Rajendran, N. (2004). In Utero and Lactation Exposure of Rats to 1R4F Reference Cigarette Mainstream Smoke: Effect on Prenatal and Postnatal Development. *Toxicological Sciences*. 79, 157-169.
- Giard, M., Perrin, F., Pernier, J. y Bouchet, P. (1990). Brain generators implicated in the processing of auditory stimulus deviants: a topographic event-related potential study. *Psychophysiology*. 27, 267-640.
- Goldstein, R., Volkow, N., Wang, G., Fowler, J. y Rajaram, S. (2001). Addiction changes orbitofrontal gyrus function: involvement in response inhibition. *Neuroreport*. 12 (11), 2595-2599.

- Gomby, D. y Shiono, P. (1991). Estimating the number of substance-exposed infants. En R. Behrman, Drug exposed infants. Los Altos: The David and Lucile Packard Foundation, Centre for the future of children.
- Goldschmidt, L., Richardson, G., Cornelius, M. y Day, N. (2004). Prenatal marijuana and alcohol exposure and academic achievement at age 10. *Neurotoxicology and teratology*. 26(4):521-32.
- Gomes, H., Molholm, S., Ritter, W., Kurtzberg, D., Cowan, N. y Vaughan, H. (2000). Mismatch negativity in children and adults, and effects of an attended task. *Psychophysiology*. 37, 807-816.
- Goodlett, C., Leo, J., O'Callaghan, J., Mahoney, J. y West, J. (1993). Transient cortical astrogliosis induced by alcohol exposure during the neonatal brain growth spurt in rats. *Brain Research. Developmental Brain Research*. 72, 85-97.
- Goodlett, C., Marcussen, B. y West, J. (1990). A Single day of alcohol exposure during the brain growth spurt induces brain weight restriction and cerebellar purkinje cell loss. *Alcohol*. 7, 107-114.
- Grau, C., Polo, M., Yago, E., Gual, A. y Escera, C. (2001). Auditory sensory memory as indicated by mismatch negativity in chronic alcoholism. *Clinical Neurophysiology*. 112, 728-731.
- Guasch, R., Tomas, M., Minambres, R., Valles, S., Renau, J. y Guerri, C. (2003). RhoA and lysophosphatidic acid are involved in the actin cytoskeleton reorganization of astrocytes exposed to ethanol. *Journal of Neuroscience Research*. 72, 487-502.
- Guerri, C. (2002). Mechanism involved in central nervous system dysfunction induced by prenatal ethanol exposure. *Neurotoxicity Research*. 4, 327-335.
- Guerri, C. (1998). Neuroanatomical and neurophysiological mechanism involved in central nervous system dysfunctions induced by prenatal alcohol exposure. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*. 22, 304-312.
- Guillem, K., Vouillac, C., Azar, M., Parsons, L., Koob, G., Cador, M., et. al. (2006). Monoamine oxidase A rather than monoamine oxidase B inhibition increases nicotine reinforcement in rats. *European Journal of Neuroscience*. 24 (12), 3532-40.
- Gur, R., Maany, V., Mozley, D., Swanson, C., Bilker, W. y Gur, R. (1998). Subcortical MRI Volumes in Neuroleptic-Naive and Treated Patients With Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. 155, 1711-1717.
- Haith, M., Hazen, C. y Goodman, G. (1988). Expectation and anticipation of dynamic visual events by 3.5 month old infants. *Child Development*. 59, 467-469.
- Halász, P. (1998). Hierarchy of micro-arousals and the microstructure of sleep. *Neurophysiologie Clinique = Clinical Neurophysiology*. 28 (6), 461-475.
- Halász, P., Terzano, M., Parrino, L. y Bódizs, R. (2004). The nature of arousal in sleep. *Journal of Sleep Research*. 13 (1), 1-23.
- Hannigan, J. y Armant, R. (2000). Alcohol in pregnancy and neonatal outcome. *Seminars in Neonatology*. 5, 243-254.
- Hariri, A., Mattay, V., Tessitore, A., Kolachana, B., Fera, F., Goldman, D., et. al. (2002). Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amygdala. *Science*. 297 (5580), 400-403.
- Harkrider, A. y Hedrick, M. (2005). Acute effect of nicotine on auditory gating in smokers and non-smokers. *Hearing Research*. 202 (1-2), 114-128.

- Havlicek, V., Childiaeva, R. y Chernick, V. (1977). EEG frequency spectrum characteristics of sleep states in infants of alcoholic mothers. *Neuropadiatrie*. 8 (4), 360-373.
- Hayakawa, F., Watanabe, K., Hakamada, S., Kun, O. y Aso, K. (1987). Fz theta/alpha bursts: a transient EEG pattern in healthy newborns. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 67(1), 27-31.
- Hill, S., De Bellis, M., Keshavan, M., Lowers, L., Shen, S., Hall, J., et. al. (2001). Right amygdala volume in adolescent and young adult offspring from families at high risk for developing alcoholism. *Biological Psychiatry*. 49, 894-905.
- Hirvonen, J., Jääskeläinen, L., Näätänen, R. y Sillanaukee, P. (2000). Adenosine A1/A2a receptors mediate suppression of mismatch negativity by ethanol in humans. *Neuroscience Letters*. 278, 57-60.
- Inami, R., Kirino, E., Inoue, R. y Arai, H. (2005). Transdermal nicotine administration enhances automatic auditory processing reflected by mismatch negativity. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*. 80 (3), 453-461.
- International Center for Alcohol Policies. (1998). What Is a Standard Drink? ICAP Reports No. 5., Washington, DC.
- Intriligator, J. y Polich, J. (1995). On the relationship between EEG and ERP variability. *Int. J. Psychophysiology*. 20, 59-74.
- Ioffe, S. y Chernick, V. (1988). Development of the EEG between 30 and 40 weeks gestation in normal and alcohol-exposed infants. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 30 (6), 797-807.
- Ioffe, S. y Chernick, V. (1990). Prediction of subsequent motor and mental retardation in newborn infants exposed to alcohol in uterus by computerized EEG analysis. *Neuropediatrics*. 21 (1), 11-17.
- Ioffe, S., Childiaeva, R. y Chernick, V. (1984). Prolonged effects of maternal alcohol ingestion on the neonatal electroencephalogram. *Pediatrics*. Sep., 74 (3), 330-335.
- Jääskeläinen, I., Pekkonen, E., Alho, K., Sinclair, J., Sillanaukee, P. y Näätänen, R. (1995). Dose-related effect of alcohol on mismatch negativity and reaction time performance. *Alcohol*. 12 (6), 491-495.
- Jääskeläinen, L., Pekkonen, E., Hirvonen, J., Sillanaukee, P. y Näätänen, R. (1996). Mismatch negativity subcomponents and ethyl alcohol. *Biological Psychology*. 43, 13-25.
- Jääskeläinen, L., Schöger, E. y Näätänen, R. (1999). Electrophysiological indices of acute effects of ethanol on involuntary attention shifting. *Psychopharmacology*. 141, 16-21.
- Jacobsen, L., Giedd, J., Gottschalk, C., Kosten, T. y Krystal, J. (2001). Quantitative morphology of the caudate and putamen in patients with cocaine dependence. *The American Journal of Psychiatry*. 158 (3), 486-489.
- Jacobsen, L., Picciotto, M., Heath, C., Frost, S., Tsou, K., Dwan, R., et. al. (2007). Prenatal and adolescent exposure to tobacco smoke modulates the development of the white matter microstructure. *The journal of Neuroscience*. 27 (49), 13491-13498.
- Jacobsen, L., Slotkin, T., Westerveld, M., Mencl, W. y Pugh, K. (2006). Visuospatial memory deficits emerging during nicotine withdrawal in adolescents with prenatal exposure to active maternal smoking. *Neuropsychopharmacology*. 31, 1550-1561.
- Jacobson, S., Jacobson, J. y Sokol, R. (1993). Prenatal alcohol exposure and infants information processing ability. *Child Development*. 64, 1706-1721.

- Jacobson, J., Jacobson, S., Sokol, R. y Ager, J. (1998). Relation of maternal age and pattern of pregnancy drinking to functionally significant cognitive deficit in infancy. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*. 1998 Apr, 22(2):345-51.
- Javitt, D., Schroeder, C., Arezzo, J. y Vaugahan, H. (1991). Selective inhibition of "processing-contingent" auditory event-related potentials by the phencyclidine (PCP) like agent MK-801. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 79, 65.
- Jensen, M., Mabeck, L., Toft, G., Thulstrup, A. y Bonde, J. (2005). Lower Sperm counts following prenatal tobacco exposure. *Human Reproduction*. 20 (9), 2559-2566.
- Jernigan, T., Gamst, A., Archibald, S., Fennema, C., Rivera, M., Marcotte, T., et. al. (2005). Effects of methamphetamines dependence and HIV infection on cerebral morphology. *American Journal of Psychiatry*. 162, 1461-1472.
- Johnson, J., Seikel, J., Madison, C., Foose, S. y Rinard, K. (1997). Standardized test performance of children with a history of prenatal exposure to multiple drugs/cocaine. *Journal of Communication Disorders*. 30, 45-73.
- Johnson, K., Gerada, C. y Greenough, A. (2003). Treatment of neonatal abstinence syndrome. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*. 88, F2-F5.
- Johnson, S., Knight, R., Marmer, D. y Steele, R. (1981). Immune deficiency in fetal alcohol syndrome. *Pediatric Research*. 15, 908-911.
- Johnson, V., Swayze, V., Sato, Y. y Andreasen, N. (1996). Fetal alcohol syndrome: craniofacial and central nervous system manifestations. *American Journal of Medical Genetics*. 61 (4), 329-339.
- Jones, B. (1991). Paradoxical sleep and its chemical/structural substrates in the brain. *Neuroscience*. 40(3):637-56
- Jones, K., Smith, D., Ulleland, C. y Streissguth, P. (1973). Pattern of malformation in offspring of chronic alcoholic mothers. *The Lancet*. 1267-1271.
- Jones, L., Stanwood, G., Reinoso, B., Washington, R., Wang, H., Friedman, E., et. al. (2000). In utero cocaine-induced dysfunction of dopamine d1 receptor signaling and abnormal differentiation of cerebral cortical neurons. *The Journal of Neuroscience*. 20 (12), 4606-4614.
- Jones, N., Field, T., Davalos, M. y Hart, S. (2004). Greater right frontal EEG asymmetry and nonemphathic behavior are observed in children prenatally exposed to cocaine. *The International Journal of Neuroscience*. 114(4), 459-480.
- Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes. Previsiones de las necesidades mundiales para 2006. (2006). Recuperado el 31 de Julio de 2008, de http://www.incb.org/pdf/e/tr/psy/2005/psychotropic_substances_2005.pdf
- Kähkönen, S., Marttinen, E. y Yamashita, H. (2005). Alcohol impairs auditory processing of frequency changes and novel sounds: a combined MEG y EEG study. *Psychopharmacology*. 177 (4), 366-372.
- Kähkönen, S., Rossi, E. y Yamashita, H. (2004). Alcohol impairs auditory processing of frequency changes and novel sounds: a combined meg and EEG study. *Psychopharmacology*, 1-7.
- Kane, N., Curry, S. y Rowlands, C. (1996). Event related potentials—neurophysiological tools for predicting emergence and early outcome from traumatic coma. *Intensive Care Medicine*. 22, 39-46.

- Kaneko, W., Ehlers, C., Philips, E. y Riley, E. (1996). Auditory event-related potentials in fetal alcohol syndrome and Down's syndrome children. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*. 20 (1), 35-42.
- Kaneko, W., Philips, E., Riley, E. y Ehlers, C. (1996). EEG findings in fetal alcohol syndrome and Down syndrome children. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 98 (1), 20-28.
- Kaufman, J., Ross, T., Stein, E. y Garavan, H. (2003). Cingulate hypoactivity in cocaine users during a GO-NOGO task as revealed by event-related functional magnetic resonance imaging. *Journal of Neuroscience*. 23 (21), 7839-7843.
- Kennedy, J. (1998). Mitochondrial gene expression is impaired by ethanol exposure in cultures chick cardiac myocytes. *Cardiovascular Research*. 37, 141-150.
- Kerns, K., Don, A., Mateer, C. y Streissguth, A. (1997). Cognitive deficits in normal IQ and borderline IQ adults with fetal alcohol syndrome. *Journal of Learning Disabilities*. 30, 685-693.
- Kim, S., Lyoo, I., Hwang, J., Chung, A., Sung, Y., Kim, J., et. al. (2006). Prefrontal grey-matter changes in short-term and long-term abstinent methamphetamine abusers. *International journal of neuropsychopharmacology*. 9, 221-228.
- Kirino, E. (2004). Correlation between P300 and EEG rhythm in schizophrenia. *Clinical EEG and Neuroscience*. 35 (3), 137-146.
- Koditwakku, P., Handmaker, N., Cutler, S., Weathersby, E. y Handmaker, S. (1995). Specific impairments in self-regulation in children exposed to alcohol prenatally. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 19, 1558-1564.
- Koditwakku, P., May, P., Clericuzio, C. y Weers, D. (2001). Emotion-related learning in individuals prenatally exposed to alcohol: an investigation of the relation between set shifting of responses, and behavior. *Neuropsychologia*. 39, 699-708.
- Kopera-Frye, K., Dehaene, S. y Streissguth, A. (1996). Impairment of numbers processing induced by prenatal alcohol exposure. *Neuropsychologia*. 34, 1187-1196.
- Koren, G., Nulman, I., Rovet, J., Greenbaum, R., Loebstein, M. y Einarson, T. (1998). Long-term neurodevelopmental risks in children exposed in utero to cocaine: The Toronto adoption study. *Annals New York Academy of Sciences*. 846, 306-313.
- Kufahl, P., Li, Z., Risinger, R., Rainey, C., Wu, G., Bloom, A., et. al. (2005). Neural responses to acute cocaine administration in the human brain detected by fMRI. *Neuroimage*. 28 (4), 904-914.
- Kuhl, P. (2004). Early language acquisition: cracking the speech code. *Nature Reviews. Neuroscience*. 5, 831-843.
- Kuhn, L., Kline, J., Ng, S., Levin, B. y Susser, M. (2000). Cocaine use during pregnancy and intrauterine growth retardation: new insights based on maternal hair tests. *American Journal of Epidemiology*. 112 (152-2), 112-119.
- Kujala, T., Karma, K. y Ceponiene, R. (2001). Plastic neural changes and reading improvement caused by audiovisual training in reading-impaired children. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 98, 10509-10514.
- Kurtzberg, D., Vaughan, H., Kreuzer, J. y Flieger, K. (1995). Developmental studies and clinical application of mismatch negativity: problems and prospects. *Ear y Hearing*. 16, 105-117.

- Kushnerenko, E., Ceponiene, R., Balan, P., Fellman, V. y Näätänen, R. (2002). Maturation of the auditory change detection response in infants: a longitudinal ERP study. *Neuroreport*. 13 (15), 1843-1848.
- Kushnerenko, E., Ceponiene, R., Balan, P., Fellman, V., Houtilainen, M. y Näätänen, R. (2002). Maturation of the auditory event-related potentials during the first year of life. *Neuroreport*. 13 (1), 47-51.
- Kushnerenko, E., Cheour, M., Ceponiene, R., Fellman, V., Renlud, M., Soinen, K., et. al. (2001). Central auditory processing of durational changes in complex speech patterns by newborns: an event-related brain potential study. *Developmental Neuropsychology*. 19 (1), 83-97.
- Kvigne, V., Leonardson, G., Neff, M., Brock, E., Borzelleca, J. y Welty, T. (2004). Characteristics of children who have full or incomplete fetal alcohol syndrome. *The Journal of Pediatrics*. 145 (5), 635-640.
- Laruelle, M., Abi-Dargham, A., van Dyck, C., Rosenblatt, W., Zea-Ponce, Y., Zoghbi, S., et. al. (1995). SPECT imaging of striatal dopamine release after amphetamine challenge. *Journal of Nuclear Medicine*. 36 (7), 1182-1190.
- Law, K., Stroud, L., Lagasse, L., Niaura, R., Liu, J. y Lester, B. (2003). Smoking during pregnancy and newborn neurobehavior. *Pediatrics*. 111, 1318 –1323.
- Le, A., Li, Z., Funk, D., Shram, M., Li, T. y Shaham, Y. (2006). Increased Vulnerability to Nicotine Self-Administration and Relapse in Alcohol-Naive Offspring of Rats Selectively Bred for High Alcohol Intake. *The Journal of Neuroscience*. 26(6):1872–1879
- Legido, A., Clancy, R., Spitzer, A. y Finnegan, L. (1992). Electroencephalographic and behavioral-state studies in infants of cocaine-addicted mothers. *American Journal of Diseases of Children* (1960). 146(6), 748-752.
- Lepänen, P. y Lyytinen, H. (1997). Auditory event-related potentials in the study of developmental language-related disorders. *Audiology & neuro-otology*. 2, 308–340.
- Leppänen, P., Eklund, K. y Lyytinen, H. (1997). Event-related brain potentials to change in rapidly presented acoustic stimuli in newborns. *Developmental Neuropsychology*. 13 (2), 175-204.
- Leshner, A. (1997). Addiction is a brain disease, and it matters. *Science*. 278 (45), 45-47.
- Li, Z., Miller, M. y Luo, J. (2002). Effects of prenatal exposure to ethanol on the cyclin-dependent kinase system in the developing rat cerebellum. *Brain Research. Developmental Brain Research*. 139, 237-245.
- Lighth, K., Brown, D., Newton, B., Belcher, S. y Kane, C. (2002). Ethanol-induced alterations of neurotrophin receptor expression on Purkinje cell in the neonatal rat cerebellum. *Brain Research*. 924, 71-81.
- Linares, T., Singer, L., Kirchner, L., Short, E., Min, M., Huseey, P., et. al. (2006). Mental health outcomes of cocaine-exposed children at 6 years of age. *Journal of Pediatric Psychology* (31) 1, 85-97.
- Lindgren, M., Stengerg, G. y Rosén, I. (1998). Effects of nicotine in bimodal attention task. *Neuropsychobiology*. 38, 42-49.
- Lindgren, M., Stjernqvist, K., Ors, M. y Rosén, I. (2000). Event-related potential findings in healthy extremely pre-term (< week 29) children at age 10. *Child Neuropsychology*. 6(2), 77-86.
- Little, R. (1977). Moderate alcohol use during pregnancy and decrease infant birth weight. *American Journal of Public Health*. 67, 1154-1156.

- Liu, X., Matochik, J., Cadet, J. y London, E. (1998). Smaller volume of prefrontal lobe in polysubstance abuser: A magnetic resonance imaging study. *Neuropsychopharmacology*. 18 (4), 243-252.
- Loewy, D., Campbell, K. y Bastien, C. (1996). The mismatch negativity to frequent deviant stimuli during natural sleep. *Clinical Neurophysiology*. 98, 493-501.
- Luo, J. y Miller, M. (1998). Growth factor-mediated neural proliferation: target of ethanol toxicity. *Brain Research Reviews*. 27 (2), 157-67.
- Luo, J. y Miller, M. (1999). Platelet-derived growth factor-mediated signal transductions underlying astrocyte proliferations: site of ethanol action. *The Journal of Neuroscience*. 19, 10014-10025.
- Luo, J., Lindström, C., Donahue, A. y Miller, M. (2001). Differential effects of ethanol on the expression of cyclooxygenase in cultured cortical astrocytes and neurons. *Journal of Neurochemistry*. 76, 1354-1363.
- Luyter, F., Jamont, L., Bertholet, J. y Crusio, W. (2005). Prenatal exposure to alcohol does not affect radial maze learning and hippocampal mossy fiber sizes in three inbred strains of mouse. *Behavioral and Brain Functions*. 1 (1), 5.
- Lyytinen, H., Blomberg, A. y Näätänen, R. (1992). Event-Related Potentials and Autonomic Responses to a Change in Unattended Auditory Stimuli. *Psychophysiology*. 29 (5), 523-534
- Ma, X., Coles, C., Lynch, M., LaConte, S., Zurkiya, O., Wang, D., et. al. (2005). Evaluation of corpus callosum anisotropy in young adults with fetal alcohol syndrome according to diffusion tensor imaging. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*. 29 (7), 1214-1222.
- Madison, C., Johnson, J., Seikel, J., Arnold, M. y Schultheis, L. (1998). Comparative study of the phonology of preschool children prenatally exposed to cocaine and multiple drugs and non-exposed children. *Journal of Communication Disorders*. 31, 231-244.
- Malisza, K., Allman, A., Shiloff, D., Jakobson, L., Longstaffe, S. y Chudley, A. (2005). Evaluation of spatial working memory function in children and adults with fetal alcohol spectrum disorders: a functional magnetic resonance imaging study. *Pediatric Research*. 58 (6), 1150-1157.
- Manfredi, L., Rocchi, R., Panerai, A., Martini, A., Vegni, C., Lodi, M., et. al. (1983). Eeg sleep patterns and endogenous opioids in infants of narcotic-addicted mothers. *Revue d'électroencéphalographie et de neurophysiologie clinique*. 13, 199-206.
- Mann, K., Agartz, I., Harper, C., Shoaf, S., Rawlings, R., Momenan, R., et. al. (2001). Neuroimaging in Alcoholism: Ethanol and Brain Damage. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 25 (5), 104-109.
- Mäntysalo, S. y Näätänen, R. (1987). The duration of a neuronal trace of an auditory stimulus as indicated by event-related potentials. *Biological Psychology*. 24, 183-195.
- Martínez, A., Partridge, J., Bean, X. y Taeusch, H. (2004). Perinatal substance abuse. En H. Taeusch, R. Ballard, C. Gleason y M. Avery, *Avery's diseases of the newborn*. Elsevier, 8 edition, 103-118.
- Matochik, J., London, E., Eldreth, D., Cadet, J. y Bolla, K. (2003). Frontal cortical tissue composition in abstinent cocaine abusers: a magnetic resonance imaging study. *Neuroimage*. 19, 1095-1102.
- Mattay, V., Golberg, T., Fera, F., Hariri, A., Tessitore, A., Egan, M., et. al. (2003). Catechol O-methyltransferase val158-met genotype and individual

- variation in the Brain Response to amphetamine. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*. 100 (10), 6186-6191.
- Matthews, T. (2001). Smoking during pregnancy in the 1990s. *National Vital Statistics Reports*. 49 (7), 1-14.
- Mattson, S. y Riley, E. (1998). A review of the neurobehavioral deficit in children with fetal alcohol syndrome or prenatal exposure to alcohol. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*. 22 (2), 279-294.
- Mattson, S., Goodman, A., Caine, C., Delis, D. y Riley, E. (1999). Executive functioning in children with heavy prenatal alcohol exposure. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 23 (11), 1808-1815.
- Mattson, S., Jernigan, T. y Riley, E. (1994). MRI and prenatal alcohol exposure: Images provide insight into FAS. *Alcohol Health and Research World*. 18 (1), 49-52.
- Mattson, S., Riley, E., Jernigan, T., Ehlers, C., Delis, D., Jones, K., et. al. (1992). Fetal alcohol syndrome: a case report of neuropsychological, MRI and EEG assessment of two children. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*. Oct 16(5), 1001-1003.
- Mattson, S., Riley, E. y Gramling, L. (1998). Neuropsychological comparison of alcohol-exposed children with of without physical features of fetal alcohol syndrome. *Neuropsychology*. 12, 146-153.
- Mattson, S., Riley, E., Delis, D., Stern, C. y Jones, K. (1996). Verbal learning and memory in children with fetal alcohol syndrome. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 20, 810-816.
- Mattson, S., Riley, E., Jernigan, T., Garcia, A., Kaneko, W., Ehlers, C., et. al. (1994). A decrease in the size of the basal ganglia following prenatal alcohol exposure: a preliminary report. *Neurotoxicology and Teratology*. 16 (3), 283-289.
- Mattson, S., Riley, E., Sowell, E., Jernigan, T., Sobel, D. y Jones, K. (1996). A decrease in the size of the basal ganglia in children with fetal alcohol syndrome. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*. 20 (6), 1088-1093.
- McElhatton, P., Bateman, D., Evans, C., Pughe, K. y Thomas, S. (1999). Congenital anomalies after prenatal ecstasy exposure. *The Lancet*. 354, 1441-1442.
- Mengler, E., Michie, P. y Hogben, J. (2003). MMN to near threshold frequency deviants in children with specific language impairment. *Australian Journal of Psychology*.
- Mentis, M. y Lundgren, K. (1995). Effects of prenatal exposure to cocaine and associated risk factors on language development. *Journal of Speech and Hearing Research*. 38, 1303-1318.
- Messinger, D., Bauer, C., Das, A., Seifer, R., Lester, B., Lagasse, L., et. al. (2004). The maternal lifestyle study: cognitive, motor, and behavioral outcomes of cocaine-exposed and opiate-exposed infants through three years of age. *Pediatrics*. 113 (6), 1677-1685.
- Michie, P., Budd, T. y Todd, J. (2000). Duration and frequency mismatch negativity in schizophrenia. *Clinical Neurophysiology*. 111, 1054-1065.
- Miller, M. (1987). Effect of prenatal exposure to alcohol on the distribution and time of origin of corticospinal neurons in the rat. *The Journal of Comparative Neurology*. 257, 372-382.

- Miller, M. (2003). Expression of transforming growth factor in developing rat cerebral cortex: effects of prenatal exposure to ethanol. *The Journal of Comparative Neurology*. 460, 410-424.
- Miller, M. (1995). Generation of neurons in the rat dentate gyrus and hippocampus: effects of prenatal and postnatal treatment with ethanol. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*. 19, 1500-1509.
- Miller, M. (1996). Kinetics of the migration of neurons to rat somatosensory cortex. *Brain research. Developmental Brain Research*. 115, 111-122.
- Miller, M. y Dow-Edwards, D. (1993). Vibrissal stimulation affects glucose utilization in the trigeminal/somatosensory system of normal rats prenatally exposed to ethanol. *Journal of Comparative Neurology*. 335 (2), 283-284.
- Miller, M. y Dow-Edwards, D. (1993). Vibrissal stimulation affects glucose utilization in the trigeminal/somatosensory system of normal rats prenatally exposed to ethanol. *The Journal of Comparative Neurology*. 335, 283-284.
- Mills, J. y Graubard, B. (1987). Is moderating drinking during pregnancy associated with a increased risk for malformations? *Pediatrics*. 80 (3), 309-314.
- Moeller, G., Barrantt, E., Fisher, C., Dougherty, D., Reilly, E., Mathias, C., et. al. (2004). P300 Event-related potential amplitude and impulsivity in cocaine-dependent subjects. *Neuropsychobiology*. 50, 167-173.
- Mohns, E. y Blumberg, M. (2008). Synchronous bursts of neuronal activity in the developing hippocampus: modulation by active sleep and association with emerging gamma and theta rhythms. *The Journal of neuroscience*. Oct 1;28(40):10134-44
- Molholm, S., Gomes, H. y Ritter, W. (2001). The detection of constance amidst change in childrens: a dissociation of preattentive and intentional processing. *Psychophysiology*. 38, 969-978.
- Morrow, B., Elsworth, J. y Roth, R. (2003). Axo-axonic structures in the medial prefrontal cortex of the rat: reduction by prenatal exposure to cocaine. *The Journal of Neuroscience*. 23 (12), 5227-5234.
- Morrow, C., Bandstra, E., Anthony, J., Ofir, A., Xue, L. y Reyes, M. (2003). Influence of prenatal cocaine exposure on early language development: Longitudinal findings from four months to three years of age. *Developmental and Behavioral Pediatrics*. 24 (1), 39-50.
- Morrow, C., Vogel, A., Anthony, J., Ofir, A., Dausa, A. y Bandstra, E. (2004). Expressive and receptive language functioning in preschool children with prenatal cocaine exposure. *Journal of Pediatric Psychology*. 29 (7), 543-554.
- Mukamal, K. (2006). The effects of smoking and drinking on cardiovascular disease and risk factors. *Alcohol research & health*. 29(3):199-202
- Myers, B., Dawson, K., Britt, G., Lodder, D., Meloy, L., Saunders, M., et. al. (2003). Prenatal cocaine exposure and infant performance on the brazelton neonatal. *Substance Use y Misuse*. 38 (14), 2065-2096.
- Näätänen, R. (1992). *Attention and Brain Function*. New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates.
- Näätänen, R. (2003). Mismatch negativity: clinical and possible applications. *International Journal of Psychophysiology*. 48, 179-188.
- Nätänen, R., Jacobsen, T. y Winkler, I. (2005). Memory-based or afferent process in mismatch negativity (MMN): a review of the evidence. *Psychophysiology*. 42, 25-32.

- Näätänen, R., Paavilainen, P. y Reinikainen, K. (1989). Do event-related potentials to infrequent decrements in duration of auditory stimuli demonstrate a memory trace in man? *Neuroscience letters*, 107, 347-352.
- Näätänen, R., Paavilainen, P., Rinne, T. y Alho, K. (2007). The mismatch negativity (MMN) in basic research of central auditory processing: a review. *Clinical Neurophysiology*. 118, 2544-2590.
- Nakahara, T., Hasimoto, K., Hirano, M., Koll, M., Martin, C. y Preedy, V. (2003). Acute and chronic effects of alcohol exposure on skeletal muscle c-myc, p53, and Bcl-2 mRNA expression. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*. 285, 1273-1281.
- Nanson, J. y Hiscock, M. (1990). Attention deficits in children exposed to alcohol prenatally. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 656-661.
- Narberhaus, A., Segarra, D., Giménez, M., Caldú, X., Junqué, C. y Bargalló, N. B. (2004). Differential cerebral and neuropsychological consequences in dizygotic twins with prenatal alcohol exposure. *Alcohol and Alcoholism*. 39 (4), 321-324.
- Nashida, T., Yabe, H., Sato, Y., Hiruma, T., Sutoh, T., Shinozaki, N., et. al. (2000). Automatic auditory information processing in sleep. *Sleep*. 23 (6), 1-8.
- Nedergaard, M., Ransom, B. y Goldman, S. (2003). New roles for astrocytes: redefining the functional architecture of the brain. *Trends in Neuroscience*. 26, 523-530.
- Ng, S., Silverstone, A., Lai, Z. y Zelikoff, J. (2006). Effects of prenatal exposure to cigarette smoke on offspring tumor susceptibility and associated immune mechanisms. *Toxicological Sciences*. 89 (1), 135-144.
- Niedermeyer, E. (2005). Maturation of the EEG: development of Waking and sleep patterns. En E. Niedermeyer y F. Lopez da Silva, *Electroencephalography. Basic principles, clinical applications and related fields*. Philadelphia. Lippincott, Williams and Wilkins.
- Nielsen-Bohman, L., Knight, R., Woods, D. y Woodward, K. (1991). Differential auditory processing continues during sleep *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 79, 281-290.
- Nittono, H., Momose, D. y Hori, T. (2001). The vanishing point of the mismatch negativity at sleep onset. *Clinical Neurophysiology*. 112, 732-739.
- Nordby, H., Roth, W. y Pfefferbaum, A. (1988). Event related potentials to time-deviant and pitch-deviant tones. *Psychophysiology*. 25, 249-261.
- Novak, G., Ritter, W., Vaughan, H. y Wiznitzer, M. (1990). Differentiation of negative event-related potentials in an auditory discrimination task. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 255-275.
- O'Connor, M. y Paley, B. (2006). The relationship of prenatal alcohol exposure and the postnatal environment child depressive symptoms. *Journal of Pediatric Psychology*. 31 (1), 50-64.
- O'Connor, M., Brill, N. y Sigman, M. (1986). Alcohol use in primiparous women older than 30 years of age: relation to infants development. *Pediatrics*. 78 (3), 444-450.
- O'Hare, E., Kan, E., Yoshii, J., Mattson, S., Riley, E., Thompson, P., et. al. (2005). Mapping cerebellar vermal morphology and cognitive correlates in prenatal alcohol exposure. *Neuroreport*. 16 (12), 1285-1290.
- O'Neill, J., Cardenas, V. y Meyerhoff, D. (2001). Effects of abstinence on the brain: Quantitative magnetic resonance imaging and magnetic resonance

- spectroscopic imaging in chronic alcohol abuse. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 25 (11), 1673-1682.
- Oades, R., Dittmann, A. y Zerbin, D. (1997). Development and topography of auditory event related potentials (erps): mismatch and processing negativity in individuals 8-22 years of age. *Psychophysiology*. 34, 677-693.
- Okumura, A., Kubota, T., Toyoya, N., Kidoro, H., Maruyama, K., Kato, T., et. al. (2003). Amplitude spectral analysis of maturational changes of delta waves in preterm infants. *Brain y Development*. 25, 406-410.
- Okumura, A., Kubota, T., Tsuji, T., Kato, t., Hayakawa, F. y Watanabe, K. (2006). Amplitude spectral analysis of theta/alfa/beta waves in preterm infants. *Pediatric Neurology*. 34 (1), 30-34.
- Olds, D. (1997). Tobacco exposure and impaired development: a review of the evidence. *Mental retardation and developmental disabilities. Research Reviews*. 3, 257-269.
- Olson, H., Feldman, J., Streissguth, A., Sampson, P. y Bookstein, F. (1998). Neuropsychological deficits in adolescents with fetal alcohol syndrome: clinical findings. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*. Dec;22(9):1998-2012.
- Olson, H., Feldman, J., Streissguth, A. y Gonzalez, R. (1992). Neuropsychological deficits and life adjustment in adolescents and young adults with fetal alcohol syndrome. *Alcoholism: Clinical and Experimental research*. 16, 380.
- Olson, H., Feldman, J., Streissguth, A., Sampson, P. y Bookstein, F. (1998). Neuropsychological deficits in adolescents with fetal alcohol syndrome: clinical findings. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 22, 1998-2012.
- Ostrea, E. y Ostrea, A. (1997). Mortality within the first 2 years in infants exposed to cocaine, opiate, or cannabinoid during gestation. *Pediatrics*. 100 (1), 79-83.
- Otero, G. (2001). Ontogenia y maduración del electroencefalograma. En V. M. Díaz, *Texto de neurociencias cognitivas*. Distrito Federal: Manual Moderno.
- Paavilainen, P., Karlsson, M., Reinikainen, K. y Näätänen, R. (1989). Mismatch negativity to change in spatial location of an auditory stimulus. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 73, 129-141.
- Pastrakuljic, A., Derewlany, L., Knie, B. y Koren, G. (2000). The Effects of Cocaine and Nicotine on Amino Acid Transport across the Human Placental Cotyledon Perfused In Vitro. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 294 (1), 141-146
- Paulus, M., Hozack, N., Zauscher, B., Frank, L., Brown, G., Braff, D., et. al. (2002). Behavioral and functional neuroimaging evidence for prefrontal dysfunction in methamphetamine-dependent subjects. *Neuropsychopharmacology*. 26 (1), 53-63.
- Pekkonen, E. (2000). Mismatch negativity in aging and in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Audiology & neuro-otology*.5, 216-224.
- Pekkonen, E., Ahveninen, J., Jääskeläinen, L., Seppä, K., Näätänen, R. y Sillanauke, P. (1998). Selective acceleration of auditory processing in abstinent alcoholics. *Alcoholism Clinical and Experimental Research*. 22, 605-609.
- Pfefferbaum, A., Sullivan, E., Hedeus, M., Adalsteinsson, E., Lim, K. y Moseley, M. (2000). In vivo detection and functional correlates of white matter

- microstructural disruption in chronic alcoholism. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*. 24 (8), 1214-1221.
- Pfefferbaum, A., Sullivan, E., Mathalon, D., Shear, P., Rosenbloom, M. y Lim, K. (1995). Longitudinal changes in magnetic resonance imaging brain volumes in abstinent and relapsed alcoholics. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 19 (5), 1177-1191.
- Pfefferbaum, A., Sullivan, E., Rosenbloom, M., Mathalon, D. y Lim, K. (1998). A controlled study of cortical gray matter and ventricular changes in alcoholic men over a 5-year interval. *Archives of General Psychiatry*. 55 (10), 905-912.
- Phillips, C. (2001). Levels of representation in the electrophysiology of speech perception. *Cognitive Science*. 25 (5), 711-731.
- Pichini, S. y García, O. (2006). In utero exposure to smoking and newborn neurobehavior. How to assess neonatal withdrawal syndrome. *The drug monitor*. 28 (3), 288-290.
- Platzman, K., Coles, C., Lynch, M., Bard, K. y Brown, J. (2001). Assessment of the Caregiving Environment and Infant Functioning in Polydrug Families: Use of a Structured Clinical Interview. *Infant Mental Health Journal*. 22(3), 351-373 (2001)
- Polich, J. (1997). On the relationship between EEG and P300: individual differences, aging and ultradian rhythms. *International Journal of Psychophysiology*. 26, 299-317.
- Polo, M., Escera, C., Gual, A. y Grau, C. (1999). Mismatch negativity and auditory sensory memory in chronic alcoholics. *Alcoholism Clinical and Experimental Research*. 23 (11), 1744-1750.
- Póo, P., Campistol, J. y Iriondo, M. (2000). Recién nacido de riesgo neurológico en el año 2000. Recomendaciones para el seguimiento, incorporación de nuevos instrumentos. *Revista de Neurología*. 31, 645-652.
- Porjesz, B. y Begleiter, H. (2003). Alcoholism and human electrophysiology. *alcohol research and health*. 27 (2), 153-160.
- Portas, C., Krakow, K., Allen, P., Josephs, O., Armony, J. y Frith, C. (2000). Auditory processing across the sleep-wake cycle: simultaneous EEG and fMRI monitoring in humans. *Neuron*. 28, 991-999.
- Porter, A. (1999). Protein translocation in apoptosis. *Trends in Cell Biology*. 9, 394-401.
- Pourcyrus, M., Bada, H., Blaho, K., Randolph, M., Parfenova, H., Mandrell, T., et. al. (2004). Chronic prenatal exposure to cocaine alters cerebrovascular responses in newborn pigs. *Experimental Biology and Medicine*. 229, 819-825.
- Prichep, L., Alper, K., Kowalik, S. y Rosenthal, M. (1996). Neurometric qEEG studies of crack cocaine dependence and treatment outcome. *Journal of Addictive Diseases*. 15 (4), 39-53.
- Prichep, L., Alper, K., Kowalik, S., Vaysblat, L., Merkin, H., Tom, M., et. al. (1999). Prediction of treatment outcome in cocaine dependent males using quantitative EEG. *Drug and Alcohol Dependence*. 54, 35-43.
- Prichep, L., Kowalik, S., Alper, K. y De Jesus, C., (1995). Quantitative EEG characteristics of children exposed in utero to cocaine. *Clinical EEG (electroencephalography)*. 26 (3), 166-172.
- Prichep, L., Kowalik, S., Alper, K. y De Jesús, C. (1995). Quantitative EEG characteristics of children exposed in uterus to cocaine. *Clinical EEG (electroencephalography)*. 26(3), 166-172.

- Pulsifer, M., Radonovich, K., Belcher, H. y Butz, A. (2004). Intelligence and school readiness in preschool children with prenatal drug exposure. *Child Neuropsychology*. 10 (2), 89-101.
- Rae, C., Lee, M., Dixon, R., Blamire, A., Thompson, C., Styles, P., et. al. (1998). Metabolic abnormalities in developmental dyslexia detected by ¹H magnetic resonance spectroscopy. *The Lancet*. 351 (9119), 1849-1852.
- Raj, V., Liang, H., Woodward, N., Bauernfeind, A., Lee, J., Dietrich, M., Park, S. y Cowan, R. (2010). MDMA (ecstasy) use is associated with reduced BOLD signal change during semantic recognition in abstinent human polydrug users: a preliminary fMRI study. *Journal of psychopharmacology*. 24(2):187-201
- Rangaswamy, M., Porjesz, B., Chorlian, D., Choi, K., Jones, K., Wang, K., et. al. (2003). Theta Power in the EEG of Alcoholics. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 27 (4), 607-615.
- Rangaswamy, M., Porjesz, B., Chorlian, D., Wang, K., Jones, K., Bauer, L., et. al. (2002). Beta Power in the EEG of Alcoholics. *Biological psychiatry*. 51, 831-842.
- Rao, H., Wang, J., Gianneta, J., Korczykoski, M., Shera, D., Avants, B., et. al. (2007). Altered resting cerebral blood flow in adolescents with in utero cocaine exposure revealed by perfusion functional MRI. *Pediatrics*. 120 (5), 1245-1254.
- Realmuto, G., Begleiter, H., Odencrantz, J. y Porjesz, B. (1999). Event-related potential evidence of dysfunction in automatic processing in abstinent alcoholics. *Biological Psychiatry*. 33, 594-601.
- Reid, M., Prichep, L., Ciptet, D., O'Leary, S., Tom, M., Howard, B., et. al. (2003). Quantitative electroencephalographic studies of cue-induced cocaine craving. *Clinical EEG (electroencephalography)*. 34 (3), 110-123.
- Richardson, G., Conroy, M. y Day, N. (1996). Prenatal cocaine exposure: effects on the development of school-age children. *Neurotoxicology and Teratology*. 18 (6), 627-634.
- Riikonen, R., Nokelainen, P., Valkonen, K., Kolehmainen, A., Kumpulainen, K., Könönen, M., et. al. (2005). Deep serotonergic and dopaminergic structures in fetal alcoholic syndrome: a study with nor-B-DIT-single-photon emission computed tomography and magnetic resonance imaging volumetry. *Biological Psychiatry*. 57, 1565-1572.
- Rikonen, R., Salonen, I., Partanen, K. y Verho, S. (1999). Brain perfusion SPECT and MRI in fetal alcohol syndrome. *Developmental Medicine and Child neurology*. 451, 652-659.
- Riley, E., Mattson, S., Sowell, E., Jernigan, T., Sobel, D. y Jones, K. (1995). Abnormalities of the corpus callosum in children prenatally exposed to alcohol. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*. 19 (5), 1198-1202.
- Risinger, R., Salmeron, B., Ross, T., Amen, S., Sanfilippo, M., Hoffmann, R., et. al. (2005). Neural correlates of high and craving during cocaine self-administration using BOLD fMRI. *Neuroimage*. 26 (4), 1097-1108.
- Rivera-Gaxiola, M., Johnson, M., Csibra, G. y Karmiloff-Smith, A. (2000). Electrophysiological correlates of category goodness. *Behavioural Brain Research*. 112, 1-11.
- Rivera-Gaxiola, M., Silva-Pereyra, J. y Kuhl, P. (2005). Brain potentials to native and non-native speech contrasts in 7- and 11-month-old American infants. *Developmental Science*. 8, 162-172.

- Rivkin, M., Davis, P., Lemaster, J., Cabral, H., Warfield, S., Mulken, R., et. al. (2008). Volumetric MRI study of brain in children with intrauterine exposure to cocaine, alcohol, tobacco and marijuana. *Pediatrics*. 121 (4), 741-750.
- Rodriguez, S., Corral, M. y Cadaveira, F. (1998). Event-related potentials elicited by infrequent non-target stimuli in young children of alcoholics: family history and gender differences. *Alcohol and Alcoholism*. 33 (3), 281-290.
- Roebuck, T., Mattson, S. y Riley, E. (2002). Interhemispheric transfer in children with heavy prenatal alcohol exposure. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 26 (12), 1863-1871.
- Roiser, J. y Sahakian, B. (2004). Relationship between ecstasy use and depression: a study controlling for poly-drug use. *Psychopharmacology*. 173:411-417
- Roemer, R., Cornwell, A., Dewart, D., Jackson, P. y Ercegovac, D. (1995). Quantitative electroencephalographic analyses in cocaine-preferring polysubstance abusers during abstinence. *Psychiatry Research*. 58, 247-257.
- Rolls, E., Hornak, D. y Mcgrath, J. (1994). Emotion-related learning in patients with social and emotional changes associated with frontal lobe damage. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 57, 1518-1524.
- Romero, M. y Gómez, C. (1997). La mujer embarazada con problemas de adicciones: consideraciones de género, investigación y tratamiento. Recuperado el 31 de Julio de 2008, de Biblioteca Virtual en Salud: <http://bvs.insp.mx/articulos/5/1/111998.htm>
- Ronen, G. y Andrews, W. (1991). Holoprosencephaly as a possible embryonic alcohol effect. *American Journal of Medical Genetics*. 151-154.
- Rosovsky, H. (2002). El consumo de drogas en México: diagnóstico, tendencias y acciones. Recuperado el 12 de Diciembre de 2005, de Biblioteca Virtual en Salud: http://bvs.insp.mx/harticulo.php?ld_art=846&id_programa=5&id_seccion=1
- Sabri, M., de Lugt, D. y Campbell, K. (2000). The mismatch negativity to frequent deviant during the transition from wakefulness to sleep. *Canadian Journal of Experimental Psychology*. 54, 230-242.
- Sahni, R., Schulze, K., Stefanski, M., Myers, M. y Fifer, W. (1995). Methodological issues in coding sleep states in immature infants. *Developmental Psychobiology*. 28 (2), 85-101.
- Saletu, G., Arnold, O., Anderer, P., Oberndorfer, S., Walter, H., Lesch, O., et. al. (2004). Differences in brain function between relapsing and abstaining alcohol-dependent patients, evaluated by EEG mapping. *Alcohol and Alcoholism*. 39 (3), 233-240.
- Sallinen, M. y Lyytinen, H. (1997). Mismatch negativity during objective and subjective sleepiness. *Psychophysiology*. 34 (6), 694-702.
- Sallinen, M., Kaartinen, J. y Lyytinen, H. (1994). Is the appearance of mismatch negativity during stage 2 sleep related to the elicitation of K-complex? *Electroenceph Clinical Neurophysiology*. 91, 140-148.
- Sallinen, M., Kaartinen, J. y Lyytinen, H. (1996). Processing of auditory stimuli during tonic and phasic periods of REM sleep as revealed by event-related brain potentials. *Journal of Sleep Research*. 5, 220-228.
- Sampson, P., Bookstein, F., Barr, H. y Steissguth, A. (1994). Prenatal alcohol exposure, birthweight and measures of child size from birth to age 14 years. *American Journal of Public Health* September. 84 (9), 1421-1428.

- Sams, M., Paavilainen, P., Alchoh, K. y Näätänen, R. (1985). Auditory frequency discrimination and event-related potentials. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 62, 437-448.
- Sánchez, M. y Serra, J. (2002). Potenciales evocados auditivos y alcohol: características del componente mismatch negativity en el alcoholismo. *Revista de Neurología*. 34, 1049-1055.
- Sarkola, T., Eriksson, P., Niemela, O., Sillanaukee, P. y Halmesma, E. (2000). Mean cell volume and gamma-glutamyl transferase are superior to carbohydrate deficient transferrin and hemoglobin acetaldehyde adducts in the follow-up of pregnant women with alcohol abuse. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 79, 359-366.
- Schaefer, O. (1962). Alcohol withdrawal syndrome in newborn infant of a Yucon indian mother. *Canadian Medical Association Journal*. 87, 1333-1334.
- Scher, M., Richardson, G. y Day, N. (2000). Effects of prenatal cocaine/crack and other drug exposure on electroencephalographic sleep studies at birth and one year. *Pediatrics*. 105 (1), 39-48.
- Scher, M., Richardson, G., Coble, P., Day, N. y Stofer, D. (1988). The effects of prenatal alcohol and marijuana exposure: disturbances in neonatal sleep cycling and arousal. *Pediatric Research*. 24 (1), 101-105.
- Scher, M., Steppe, D., Banks, D., Guthrie, R. y Scwabassi, R. (1995). Maturation trends of EEG-sleep measures in the healthy preterm neonate. *Pediatr Neurol*. 12(4), 314-322.
- Scher, M., Steppe, D., Dahl, R., Ashana, S. y Guthrie, R. (1992). Comparison of EEG sleep measures in healthy full-term and preterm infants at matched conceptional ages. *Sleep*. 15 (5), 442-448.
- Scher, M., Steppe, D., Scwabassi, R. y Banks, D. (1997). Regional differences in spectral EEG measures between healthy term and preterm infants. *Pediatric Neurology*. 17 (3), 218-223.
- Scher, M., Sun, M., Steepe, D., Banks, D., Guthrie, R. y Scwabassi, R. (1994). Comparisons of EEG sleep state-specific spectral values between healthy full-term and preterm infants an comparable postconceptional ages. *Sleep*. 17 (1), 47-51.
- Scher, M., Sun, M., Steppe, D., Guthrie, R. y Scwabassi, R. (1994). Comparisons of EEG spectral and correlation measures between healthy term and preterm infants. *Pediatric Neurology*. 10 (2), 104-108.
- Scherg, M., Vajsar, J. y Picton, T. (1989). A source analysis of the late human auditory evoked potentials. *Journal of Cognitive Neuroscience*. 1, 71-81.
- Schlaepfer, T., Lancaster, E., Heidbreder, R., Strain, E., Kosel, M., Fisch, H., et. al. (2006). Decreased frontal white-matter volume in chronic substance abuse. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 9, 147-153.
- Schmidt, L. y Smolka, M. (2007). Results from two pharmacotherapy trials show alcoholic smokers were more severely alcohol dependent but less prone to relapse than alcoholic non-smokers. *Alcohol and alcoholism*. 42(3):241-6
- Schonfeld, A., Mattson, S., Lang, A., Delis, D. y Riley, E. (2001). Verbal and nonverbal fluency in children with heavy prenatal alcohol exposure. *Journal of Studies on Alcohol*. 62, 239-246.
- Schuetze, P. y Eiden, R. (2006). The Association Between Maternal Cocaine Use During Pregnancy and physiological regulation in 4- to 8- week-old infants: an examination of possible mediators and moderators. *Journal of Pediatric Psychology*. 31(1), 15-26.

- Schuetze, P. y Eiden, R. (2006). The association between maternal cocaine use during pregnancy and physiological regulation in 4- to 8-week-old infants: an examination of possible mediators and moderators. *Journal of Pediatric Psychology*. 31 (1), 15–26.
- Schulte-Körne, G., Deimel, W., Bartling, J. y Remschmidt, H. (1998). Auditory processing and dyslexia: evidence for a specific speech processing deficit. *Neuroreport*. 9, 337–340.
- Schweinsburg, A., Nagel, B. y Tapert, S. (2005). fMRI reveals alteration of spatial working memory networks across adolescence. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 11(5):631-44
- Sekine, A., Niiyama y., Abe, M. y Shimizu, T. (2002). Changes in p300 latency during the early withdrawal period in chronic alcohol-dependent patients: two case reports. *Alcohol and Alcoholism*. 37 (5), 441-443.
- Selton, D., Andre, M. y Hascoët, J. (2000). Normal EEG in very premature infants: referential criteria. *Clinical Neurophysiology*. 111, 2116-2124.
- Shankaran, S., Das, A., Bauer, C., Bada, H., Lester, B., Wright, L., et. al. (2004). Association between patterns of maternal substance use and infant birth weight, length, and head circumference. *Pediatrics*. 114 (2), 226-234.
- Sharma, A. y Dorman, M. (2000). Neurophysiologic correlates of cross-language phonetic perception. *The Journal of the Acoustical Society of America*. 107, 2697–2703.
- Shaywitz, S., Caparulo, B. y Hodgson, E. (1981). Developmental language disability as a consequence of prenatal exposure to ethanol. *Pediatrics*. 68 (6), 850-855.
- Shtyrov, Y. y Pulvermüller, F. (2001). Neurophysiological evidence of memory traces for words in the human brain. *Neuroreport*, 521-525.
- Shtyrov y., Pihko, E. y Pulvermüller, F. (2005). Determinants of dominance: is language laterality explained by physical or linguistic features of speech? *NeuroImage*. 27, 37-47.
- Shtyrov y., Pulvermüller, F., Näätänen, R. y Ilmoniemi, R. (2003). Grammar processing outside the focus of attention: an MEG study. *Journal of Cognitive neuroscience*. 15, 1195-1206.
- Shuler, M. y Nair, P. (1999). Brief report: frequency of maternal cocaine use during pregnancy and infant neurobehavioral outcome. *Journal of Pediatric psychology*. 24 (6), 511-514.
- Siegenthaler, J. y Miller, M. (2005a). Ethanol disrupts cell cycle regulation in developing rat cortex: interaction with transforming growth factor 1. *Journal of Neurochemistry*. 95 (3), 902-912.
- Siegenthaler, J. y Miller, M. (2005b). Transforming growth factor beta 1 promotes cell cycle exit through the cyclin-dependent kinase inhibitor p21 in the developing cerebral cortex. *The Journal of Neuroscience*. 25, 8627-8636.
- Singer, L., Arendt, R., Minnes, S., Salvator, A., Siegel, A. y Lewis, B. (2001). Developing language skills of cocaine-exposed infants. *Pediatrics*. 107 (5), 1057-1064.
- Slawecki, C. (2002). Altered EEG responses to ethanol in adult rats exposed to ethanol during adolescence. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 26 (2), 246-254.
- Slawecki, C. y Ehlers, C. (2002). Lasting effects of adolescence nicotine exposure on the electroencephalogram, event related potential and locomotor activity in the rat. *Developmental Brain Research*. 138, 15-25.

- Slawecki, C. y Ehlers, C. (2003). The effects of corticotropin-releasing factor on the cortical EEG are reduced following adolescent nicotine exposure. *Neuropeptides*. 37, 66-73.
- Slawecki, C., Thomas, J., Riley, E. y Ehlers, C. (2000). Neonatal nicotine exposure alters hippocampal EEG and event-related potentials (ERPs) in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 65 (4), 711-718.
- Slotkin, T. (1998). Fetal nicotine or cocaine exposure: which one is worse? *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 285 (3), 931-45.
- Smith, A., Fried, P., Hogan, M. y Cameron, I. (2004). Effects of prenatal marijuana on response inhibition: an fMRI study of young adults. *Neurotoxicology and Teratology*. 26, 533-542.
- Smith, D. y Davies, D. (1990). Effect of perinatal administration of ethanol on the CA1 pyramidal cell of the hippocampus and purkinje cell of the cerebellum: an ultrastructural survey. *Journal of Neurocytology*. 19, 708-717.
- Smith, L., Chang, L., Yokenura, M., Gilbride, K., Kuo, J., Poland, R., et. al. (2001). Brain proton magnetic resonance spectroscopy and imaging in children exposed to cocaine in uterus. *Pediatrics*. 107, 227-231.
- Song, J., Guan, X., Ren, J. y He, W. (2002). Developmental toxicity of cocaine exposure in mid-pregnancy mice. *Acta Pharmacologica Sinica*. 23 (11), 1029 - 1034.
- Sørensen, H., Labouriau, R., Jensen, E., Mortensen, P. y Schønheyder, H. (2004). Fetal growth, maternal prenatal smoking, and risk of invasive meningococcal disease: a nationwide case-control study. *International Journal of Epidemiology*. 3, 816–820.
- Sowell, E., Jernigan, T., Mattson, S., Riley, E., Sobel, D. y Jones, K. (1996). Abnormal development of the cerebellar vermis in children prenatally exposed to alcohol: size reduction in lobules I-V. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*. 20 (1), 31-34.
- Sowell, E., Mattson, S., Thompson, P., Jernigan, T., Riley, E. y Toga, A. (2001). Mapping callosal morphology and cognitive correlates. Effects of heavy prenatal alcohol exposure. *Neurology*. 57, July (2 of 2), 235-244.
- Sowell, E., Thompson, P., Mattson, S., Tessner, K., Jernigan, T., Riley, E., et. al. (2001). Voxel-based morphometric analyses of the brain in children and adolescents prenatally exposed to alcohol. *Neuroreport*. 12 (3), 515-523.
- Sowell, E., Thompson, P., Mattson, S., Tessner, K., Jernigan, F., Riley, E., et. al. (2002). Regional brain shape abnormalities persist into adolescence after heavy prenatal alcohol exposure. *Cerebral Cortex*. 12, 856-865.
- Spohr, H. L. y Steinhausen, H. C. (1987). Follow-up studies of children with fetal alcohol syndrome. *Neuropediatrics*. 18 (1), 13-17.
- Stanwood, G., Washington, R. y Levitt, P. (2001). Identification of a sensitive period of prenatal cocaine exposure that alters the development of the anterior cingulate cortex. *Cerebral Cortex*. 11, 430-440.
- Stapleton, J., Morgan, M., Phillips, R., Wong, D., Yung, B., Shaya, et. al. (1995). Cerebral glucose utilization in polysubstance abuse. *Neuropsychopharmacology*. 13 (1), 21-31.
- Stein, E., Pankiewicz, J., Harsch, H., Cho, J., Fuller, S., Hoffmann, R., et. al. (1998). Nicotine-induced limbic cortical activation in the human brain: a functional MRI study. *The American Journal of Psychiatry*. 155, 1009–1015.

- Streissguth, A., Bookstein, F., Sampson, P. y Barr, H. (1989). Neurobehavioral effects of prenatal alcohol: Part III, PLS analyses of neuropsychological test. *Neurotoxicology and Teratology*. 11, 493-507.
- Streissguth, A., Sampson, P., Olson, H., Bookstein, F., Barr, H., Scott, M., et. al. (1994). Maternal drinking during pregnancy: attention and short-term memory in 14 year old offspring -a longitudinal prospective study. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 18, 202-218.
- Sussman, E., Kujala, T. H., Lyytinen, H., Alku, P. y Näätänen, R. (2004). Automatic and controlled processing of acoustic and phonetic contrasts. *Hearing Research*. 190, 128-140.
- Swayze, V., Johnson, V., Hanson, J., Piven, J., Sato, Y., Giedd, J., et. al. (1997). Magnetic resonance imaging of brain anomalies in fetal alcohol syndrome. *Pediatrics*. 99(2), 232-240.
- Takano, T. y Ogawa, T. (1998). Characterization of developmental changes in EEG-gamma band activity during childhood using the autoregressive model. *Acta Paediatrica Japonica, Overseas Edition*. 40(5), 446-52.
- Tan, M., Sison, C., Rintelman, W. y Ostrea, E. (2004). Abnormal auditory brainstem response among infants with prenatal cocaine exposure. *Pediatrics*. 113, 357-360.
- Tanaka, M., Okubo, O., Fuchigami, T. y Harada, K. (2001). A study of mismatch negativity in newborns. *Pediatrics International*. 43, 281-286.
- Tapert, S., Schweinsburg, V., Barlett, V., Brown, S., Frank, L., Brown, G., et. al. (2004). Blood oxygen level dependent resonance and spatial working memory in adolescents with alcohol use disorders. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 28 (10), 1577-1586.
- Thomas, D., Whitaker, E., Crow, C., Little, V., Love, L. y Lykins, M. (1997). Event-related potential variability as a measure of information storage in infant development. *Developmental Neuropsychology*. 13 (2), 205-232.
- Thomas, J. y Riley, E. (1998). Fetal alcohol syndrome: Does alcohol Withdrawal play a role? *Alcohol Health and Research World*. 22 (1), 47-53.
- Thompson, P., Hayashi, K., Simon, S., Geaga, J., Hong, M., Sui, Y., et. al. (2004). Structural abnormalities in the brains of human subjects who use methamphetamine. *The Journal of Neuroscience*. 24 (26), 6028-6036.
- Titova, N. y Näätänen, R. (2001). Preattentive voice discrimination by the human brain as indexed by the mismatch negativity. *Neuroscience Letters*. 308, 63-65.
- Tomas, M., Lázaro, F., Duran, J., Marin, P., Renau, J. y Egea, G. (2003). Protective effects of lysophosphatidic acid (LPA) on chronic ethanol-induced injuries to the cytoskeleton and on glucose uptake in rat astrocytes. *Journal of Neurochemistry*. 87, 220-229.
- Unikel, C., Galván, J., Soriano, A., Villatoro, J., Ortiz, A. y Rodríguez, E. (2002). Evolución del consumo de cocaína en México y su presencia en las clases menos favorecidas. Recuperado el 12 de Diciembre de 2005, de Biblioteca Virtual en Salud: http://bvs.insp.mx/harticulo.php?id_art=862&id_programa=5&id_seccion=1
- United States Department of Health and Human Services. (1995). 1994 National household survey on drug abuse: substance abuse and mental health services administration. National Institute on drug abuse.

- Van Der Stelt, O. (1999). Visual P3 as a potential vulnerability marker of alcoholism: evidence from the Amsterdam study of children of alcoholics. *Alcohol and Alcoholism*. 34 (3), 267-282.
- Vaudry, D., Rousselle, C., Basille, M., Falluel, A., Pamantung, T., Fontaine, M., et. al. (2002). Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide protects rat cerebellar granule neurons against ethanol-induced apoptotic cell death. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 99, 6398-6403.
- Vecchierini, M., d'Allest, A. y Verpillat, P. (2003). EEG patterns in 10 extreme premature neonates with normal neurological outcome: qualitative and quantitative data. *Brain and Development*. 25, 330-337.
- Vega, W., Kolody, B., Hwang, J. y Noble, A. (1993). Prevalence and magnitude of prenatal substance exposure in California. *The New England Journal of Medicine*. 329-850.
- Vibeke, M. y Kari, S. (2001). Children prenatally exposed to substances: gender-related differences in outcome from infancy to 3 years of age. *Infant Mental Health Journal*. 22 (3), 334-350.
- Visscher, W., Feder, M., Brady, T., Burns, A. y Bray, R. (2003). The impact of smoking and other substance use by urban women on the birthweight of their infants. *Substance Use & Misuse*. 38 (8), 1063-1093.
- Volkow, N., Chang, L., Wang, G., Fowler, J., Ding, Y., Sedler, M., et. al. (2001). Low level of brain dopamine D2 receptors in methamphetamine abusers: Association with metabolism in the orbitofrontal cortex. *American Journal of Psychiatry*. 158 (12), 2015-2021.
- Volkow, N., Chang, L., Wang, G., Fowler, J., Leonido-Yee, M., Franceschi, D., et. al. (2001). Association of dopamine transporter reduction with psychomotor impairment in methamphetamine abusers. *The American Journal of Psychiatry*. 158 (3), 377-82.
- Volkow, N., Fowler, J. y Wang, G. (2003). The addicted human brain: Insights from imaging studies. *Journal of Clinical Investigation*. 111 (10), 1444-1451.
- Volkow, N., Fowler, J., Wang, G., Hitzemann, R., Logan, J., Schlyer, D., et. al. (1993). Decreased dopamine D2 receptor availability is associated with reduced frontal metabolism in cocaine abusers. *Synapse*. 14 (2), 169-177.
- Volkow, N., Fowler, J., Wolf, A., Hitzerman, R., Dewey, S., Bendriem, B., et. al. (1991). Changes in brain glucose metabolism in cocaine dependence and withdrawal. *The American Journal of Psychiatry*. 148 (5), 621-626.
- Volkow, N., Fowler, J., Wolf, A., Schlyer, D., Alpert, R., Dewey, S., et. al. (1990). Effects of chronic cocaine abuse on postsynaptic dopamine receptors. *American Journal of Psychiatry*. 147 (6), 719-724.
- Volkow, N., Wang, G., Fischman, M., Foltin, R., Fowler, J., Abumrad, N., et. al. (1997). Relationship between subjective effects of cocaine and dopamine transporter occupancy. *Nature*. 386 (6627), 827-830.
- Volkow, N., Wang, G., Fowler, J., Logan, J., Gatley, S., Wong, C., et. al. (1999). Reinforcing effects of psychostimulants in humans are associated with increases in brain dopamine and occupancy of D(2) receptors. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 291 (1), 409-415.
- Volkow, N., Wang, G., Fowler, J., Logan, J., Hitzemann, R., Ding, Y., et. al. (1996). Decreases in dopamine receptors but not in dopamine transporters in alcoholics. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 20 (9), 1594-1598.

- Wada, M., Ogawa, T., Sonoda, H. y Sato, K. (1996). Development of relative power contribution ratio of the EEG in normal children: a multivariate autoregressive modeling approach. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. Jan, 98(1), 69-75.
- Wakschlag, L., Lahey, B., Loeber, R., Green, S., Gordon, R. y Leventhal, B. (1997). Maternal smoking during pregnancy and the risk of conduct disorder in boys. *Archives of General Psychiatry*. Jul, 54 (7), 670-676.
- Walhovd, K., Westlye, L., Moe, V., Slinning, K., Due-Tønnessen, P., Bjørnerud, A., van der Kouwe, A., Dale, A. y Fjell, A. (2010). White matter characteristics and cognition in prenatally opiate -and polysubstance- exposed children: a diffusion tensor imaging study. *American journal of neuroradiology*. 31(5):894-900
- Walter G. Bradley, R. B. (2005). *Neurología clínica: diagnóstico y tratamiento*. España: Elsevier.
- Wang, G., Wolkow, N., Fowler, J., Logan, J., Abumrad, N., Hitzemann, R., et. al. (1997). Dopamine D2 receptor availability in opiate-dependent subjects before and after naloxone-precipitated withdrawal. *Neuropsychopharmacology*. 16 (2), 174-182.
- Warner, C., Katikaneni, L., Cox, T. y Ryan, R. (1998). The impact of prenatal drug exposure on the neonate. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. 25 (1), 169-194.
- Warner, T., Behnke, M., Eyler, F., Padgett, K., Leonard, C., Hou, W., et. al. (2006). Diffusion tensor imaging of frontal white matter and executive function in cocaine exposed children. *Pediatrics*. 118 (5), 2014-2024.
- Weitzmana, M., Byrd, R., Aligned, C. y Moss, M. (2002). The effects of tobacco exposure on children's behavioral and cognitive functioning: implications for clinical and public health policy and future research. *Neurotoxicology and Teratology*. 24, 397-406.
- Werner, S., Stockard, J. y Brickford, G. (1977). *Atlas of neonatal electroencephalography*. New York: Raven Press.
- West, J., Hodges, C. y Black, A. (1981). Prenatal exposure to ethanol alters the organization of hippocampal mossy fibers in rat. *Science*. 211, 957-958.
- Wexler, B., Gottschalk, C., Fulbright, R., Lacadie, C., Rounsaville, B. y Gore, J. (2001). Functional magnetic resonance imaging of cocaine craving. *American Journal of Psychiatry*. 158 (1), 86-95.
- Wilkemeyer, M. y Charness, M. (1998). Characterization of alcohol-sensitive and insensitive fibroblast cell lines expressing human L1. *Journal of Neurochemistry*. 71, 2382-2391.
- Winkler, I., Kushnerenko, E., Horváth, J., Ceponiene, R., Fellman, V., Huotilainen, M., et. al. (2003). Newborn infants can organize the auditory world. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 100 (20), 11812-11815.
- Winkler, I., Paavilainen, P., Alho, K., Reinikainen, K., Sams, M. y Näätänen, R. (1990). The effect of small variation of the frequent auditory stimulus on the event-related brain potential to the infrequent stimulus. *Psychophysiology*. 27, 228-235.
- Winter, O., Kok, A., Kenemans, J. y Elton, M. (1995). Auditory event-related potentials to deviant stimuli during drowsiness and stage 2 sleep. *Electroenceph Clinical Neurophysiology*. 96, 398-412.

- Winterer, G., Mahlberg, M., Smolka, M., Samochowiec, J., Ziller, M., Rommelspacher, H., et. al. (2003). Association analysis of exonic variants of the GABAb-receptor gene and alpha electroencephalogram voltage in normal subjects and alcohol-dependent patients. *Behavior Genetics*. 33 (1), 7-15.
- Woldorff, M., Hackley, S. y Hillyard, S. (1991). The effects of channel-selective attention on the mismatch negativity wave elicited by deviant tones. *Psychophysiology*. 28, 30-42.
- Wosniak, J., Mueller, B., Chang, P., Muetzel, R., Caros, L. y Lim, K. (2006). Diffusion tensor imaging in children with fetal alcohol spectrum disorders. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*. 30 (10), 1799-1806.
- Yonker, J., Nilsson, L., Herlitz, A. y Anthenelli, R. (2005). Sex Differences in spatial visualization and episodic memory as a function of alcohol consumption. *Alcohol & Alcoholism*. 40 (3), 201-207.
- Yordanova, J. y Kolev, V. (1996a). Brain theta response predicts P300 latency in children. *Neuroreport*. 8, 277-280.
- Yordanova, J. y Kolev, V. (1996b). The relationship between P300 and event-related theta EEG activity. *Psychology*. 7 (25).
- Yordanova, J. y Kolev, V. (1997). Developmental changes in the event-related EEG theta response and P300. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 104, 418-430.
- Zhang, X., Cohen, H., Porjez, B. y Begleiter, H. (2001). Mismatch negativity in subjects at high risk for alcoholism. *Alcoholism Clinical and Experimental Research*. 25 (3), 330-337.
- Zubieta, J., Gorelick, D., Stauffer, R., Ravert, H., Dannals, R. y Frost, J. (1996). Increased mu opioid receptor binding detected by PET in cocaine-dependent men is associated with cocaine craving. *Nature Medicine*. 2 (11), 1225-1229.

ANEXOS

ESCALA DE POBREZA ¹

A) POBREZA DE PATRIMONIO

- a. Cuántos viven en tu casa
- b. Cuántos trabajan
- c. Cuánto gana cada uno de ellos
- d. Qué tipo de piso tiene tu vivienda
- e. Cuenta con energía eléctrica SI _____
NO _____
- f. Tienen agua entubada SI _____
NO _____
- g. Tienen baño? SI _____ NO _____
- h. Cuánto dinero es para gastos de la casa (vestido, calzado, educación, renta, gas, teléfono, agua.) _____

NOTA

Para que sea pobre debe de ganar como máximo 54.52 por persona (1755 mensuales por persona)

B) POBREZA ALIMENTARIA

- a. CUÁNTO GANAS AL DIA
- b. CUÁNTO DE ESO DEDICAS A LA COMIDA
- c. QUÉ COMISTE AYER

DESAYUNO	COLACIÓN	COMIDA	COLACIÓN	CENA	COLACIÓN

¹ Medición de Pobreza, variantes metodológicas y estimación preliminar. Secretaria de Desarrollo Social México 2002.

Escala de escolaridad

Nombre:

Nombre del niño:

	Porcentaje
Niños en edad escolar que asisten a la escuela	
Personas de 15 años y más analfabetas	
Personas de 15 años y más con primaria incompleta	
Personas con secundaria incompleta	
Personas con secundaria completa	
Personas con preparatoria incompleta	
Personas con preparatoria completa	
Personas con licenciatura incompleta	
Personas con licenciatura completa	
Personas con cualquier nivel de posgrado	

ENCUESTA SOBRE EL EMBARAZO

NOMBRE DE LA MADRE _____

Nombre del Bebé _____

Fecha _____

de

aplicación _____

• **CONDICIONES DEL EMBARAZO**

Se planeó el embarazo

Sí ___ No ___

Se encontraba bajo tratamiento anticonceptivo

Sí _____ No _____ especifique _____

El embarazo se detectó inmediatamente

Sí _____ No _____

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Número de embarazos									
prematureo									
término									
postérmino									
Aborto									
Óbito Muerto									
cesárea									
Riesgo (placenta previa)									
PARTO									
Fórceps									
vaginal									
DURACIÓN DEL PARTO (Contracción, dolores hasta el nacimiento)									

Semanas de gestación del último embarazo

Tuviste alguna enfermedad Sí_ No_ _____ especifique _____

Traumatismo, golpes, accidentes, durante el embarazo:

En qué mes del embarazo? _____

Se presentaron complicaciones

Sí _____ No _____ especifique _____

Ingirió la madre algún medicamento durante le embarazo

Sí _____ No _____ especifique: _____

En qué mes _____ cuál _____ motivo _____ bajo prescripción médica

Sí_ No___

Llevaste control prenatal Sí _____ No ___ -Número de consultas _____

CUÁNTOS KILOS AUMENTÓ DURANTE EL EMBARAZO

1. 3-6
2. 3-9
3. 9-12
4. 12-15
5. 15-18
6. 18-21

CONDICIONES DEL PARTO

En dónde fue atendida durante el parto _____

Edad de la mamá al nacer el niño _____

Edad del papá al nacer el niño _____

Se utilizó algún tipo de anestesia (bloqueo, anestesia general

Sí _____ No _____ especifique: _____

Hubo llanto inmediato del bebe al nacer

Sí _____ No _____ causa _____

INFECCIONES DURANTE EL EMBARAZO

CUÁLES _____

VAGINALES _____

RESFRIADO

VIRALES (RUBEOLA, SARAMPIÓN)

URINARIAS:

VENÉREAS (SÍFILIS, GONORREA, HERPES GENTIAL, SIDA

ENFERMEDADES DURANTE EL EMBARAZO

RIESGOS MÉDICOS PREVIOS AL EMBARAZO

CIRUGÍAS

DIABETES

TOXOPLAMOXIS

CONDICIONES DEL EMBARAZO

EMBARAZOS MÚLTIPLES

BAJA PRESIÓN SANGUÍNEA

HIPERTENSIÓN O TOXEMIA

PROBLEMAS PLACENTARIOS

ANEMIA O CONTEO ANORMAL DE GLÓBULOS

ANORMALIDAD FETAL

PELVIS ESTRECHA

RUPTURA PREMATURA Y ESPONTÁNEA DE LAS MEMBRANAS

SANGRADO VAGINAL DURANTE EL EMBARAZO

PREGUNTAS SOBRE EL BEBÉ

PESO DEL BEBÉ AL NACER _____ TALLA _____

PERI. CRANEO _____

TEMBLORES _____ ICTERICIA _____ ANEMIA _____ RH

POSITIVO _____ ANOXIA _____ HIPOXIA _____ COLOR AL NACER (

MORADO, AZULADO, NEGRO) _____ PUNTAJE DEL APGAR _____ USO

DE FÓRCEPS _____ IRRITABLES _____ LUGAR DEL BEBÉ EN LA

FAMILIA _____

CUESTIONARIO DE USO DE DROGAS

DATOS GENERALES DE LA MADRE

NOMBRE DE LA MADRE:

FECHA DE NACIMIENTO:

NACIONALIDAD:

ESCOLARIDAD:

LUGAR QUE OCUPA EN LA
FAMILIA:

DOMICILIO:

TELÉFONO: _____

HORARIO DE TRABAJO:

INGRESOS:

DATOS GENERALES DEL BEBÉ

NOMBRE DEL NIÑO(a):

FECHA DE NACIMIENTO:

LUGAR QUE OCUPA EN LA
FAMILIA: _____

PERSONAS QUE VIVEN CON EL
NIÑO:

MADRE _____

PADRE _____

AMBOS _____

HERMANOS _____

OTROS _____

SI NO VIVE LA MADRE O EL
PADRE ESPECIFIQUE LA
CAUSA _____

1. ¿Cuáles eran las drogas que usaste durante tu embarazo?

2. ¿Cuál es la que más usaste (Porcentaje de uso)?

Drogas	Porcentaje %
Alcohol	
Tabaco	
Marihuana	
Cocaína	
Anfetaminas	
Solventes (inhalantes)	
Otra	

3. Edad de inicio

Drogas	Edad de inicio
Alcohol	
Tabaco	
Marihuana	
Cocaína	
Anfetaminas	
Solventes (inhalantes)	
Otra	

4. Uso de durante el embarazo

Drogas	Inicio (semanas 1 – 12)	A medias (13-24)	Al final (25-36)	Todo el embarazo
Alcohol (cantidad en mililitros)				
Tabaco (número de cigarros)				
Marihuana (número de carrujos)				
Cocaína (número de líneas/rocas)				
Anfetaminas (número de pastillas)				
Solventes/inhalantes (cantidad en mililitros)				
Otra				

5. Uso durante el embarazo (al día)

Drogas	
Alcohol (cantidad en mililitros)	
Tabaco (número de cigarros)	
Marihuana (número de carrujos)	
Cocaína (número de líneas/rocas)	
Anfetaminas (número de pastillas)	
Solventes/inhalantes (cantidad en mililitros)	

6. Máxima cantidad reportada en una sola ocasión

Drogas	
Alcohol (cantidad en mililitros)	
Tabaco (número de cigarros)	
Marihuana (número de carrujos)	
Cocaína (número de líneas/rocas)	
Anfetaminas (número de pastillas)	
Solventes/inhalantes (cantidad en mililitros)	
Otra	