



UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA

Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias
División de Ciencias Biológicas
Departamento de Ciencias Ambientales

INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS

Estudio de la actividad eléctrica cerebral en niños expuestos intraútero a cocaína, tabaco y alcohol

Tesis

que para obtener el grado de

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

presenta

Graciela Jiménez Almaraz

Comité tutorial

Dr. Andrés González Garrido (Director)

Dr. Félix Héctor Martínez Sánchez

Dr. Daniel Zarabozo E. de Rivera

Mtro. Sergio Meneses Ortega

Mtro. Alfonso Gutiérrez Padilla

Guadalajara, Jalisco

Diciembre 2010

Resumen

Las exposiciones mínimas a ciertas drogas o sus combinaciones durante el embarazo usualmente son consideradas por la población afectada como inocuas para el desarrollo del feto. **Objetivo:** Estudiar los parámetros cualitativos y cuantitativos de la actividad eléctrica cerebral en niños expuestos intraútero a dosis mínimas de cocaína, tabaco y alcohol 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 estudiaron 7 recién nacidos cuya edad osciló entre 3 y 21 días de vida extrauterina que fueron expuestos intrauterinamente a cocaína, tabaco y alcohol y un grupo control pareado según edad, peso y sexo. A los participantes se les registró la actividad electroencefalográfica (EEG) durante el sueño, además de revisar su expediente clínico y realizar encuestas a la familia para obtener información sobre la exposición y otras variables de interés. **Resultados:** La inspección visual del EEG mostró un trazado ligeramente más lento y menos organizado en los niños expuestos. El examen cuantitativo demostró un decremento significativo de la energía absoluta y relativa en las bandas lentas y total -particularmente hacia regiones posteriores- con disminución de la coherencia, especialmente durante la fase de sueño de Movimientos Oculares Rápidos (MOR) en los niños expuestos respecto al grupo control. **Conclusiones:** La exposición intrauterina a esta combinación de drogas (cuando se trata de exposiciones mínimas) altera significativamente la calidad y magnitud de las variables electroencefalográficas durante los diferentes estados del sueño en las primeras etapas de la vida, aunque la variabilidad individual podría enmascarar cambios más sutiles que podrían repercutir posteriormente en el neurodesarrollo.

Palabras Clave:

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

Abstract

Minimal exposure during pregnancy to certain drugs of abuse, or their combinations, are usually considered as innocuous for fetus development by addicted patients. **Objective:** To study qualitative and quantitative parameters of the cerebral electrical activity in intrauterine exposed children to cocaine, tobacco and alcohol versus a group control. **Material and Methods:** during the period between June 2006 to July 2008 at the Civil Hospital "Fray Antonio Alcalde" located in Guadalajara, Jalisco, seven new born children (aging between 3 and 21 days of extra-uterine life) that were intra-uterine exposed to minimal doses of cocaine, tobacco and alcohol were studied, in comparison with a control-matched group according to age, corporal weight and sex. Electrical brain activity (EEG) was recorded from all the participants while they were asleep. Besides, their clinical files were revised, and surveys were designed and administered to the family with the aim of to obtain further data on the drug-exposure and other variables of interest. **Results:** The EEG visual inspection showed slightly slower and less organized electrical brain activity among exposed children. Quantitative analysis showed a significant decrease in absolute, total and relative power in slow bands, along with a decremented coherence -particularly towards posterior regions- during the REM stage, in exposed children with respect to the control group. **Conclusions:** The intrauterine exposure to this drug combination (when it consists of minimum exposures) does significantly changed the quality and/or magnitude of the electroencephalographic variables of the different sleep states during the first stages of the life, although the individual variability could mask subtle changes than they could subsequently influence on neurodevelopment.

Keywords:

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

Índice

Resumen	2
Abstract	3
Índice	4
Agradecimientos	7
Introducción	8
Antecedentes	11
Neurodesarrollo.....	13
Migración celular	15
Formación de conexiones y contribución del ambiente	16
Mielinización.....	17
Recuperación de la función después del daño.....	17
Mecanismos neuronales de recuperación funcional	18
Reinervación.....	18
Rebrote.....	19
Supersensibilidad por denervación	19
Farmacología durante el periodo perinatal	19
Factores que influyen en la transferencia placentaria de las drogas	20
Factores que influyen en la distribución de drogas en el feto	20
Efectos de la exposición a droga en útero	21
Afectación producida por el Alcohol	21
Exposición a Alcohol intraútero.....	24
Criterios diagnósticos del Síndrome de Alcohol Fetal (SAF).....	26
Clasificación del Síndrome de Alcohol Fetal.....	27
Afectación producida por la Cocaína	28
Exposición a Cocaína intraútero	29
Exposición a Cocaína en Adultos	31
Afectación producida por la Nicotina	31
Exposición a Nicotina intraútero.....	32
Exposición a Nicotina en Adultos.....	33
Estudios de Nicotina y Alcohol	35
Estudios de Nicotina y Alcohol en Humanos.....	35
Estudios de Nicotina y Alcohol en Modelos Animales	36
Electroencefalograma	36
EEG en Niños.....	36
Características del EEG del Recién Nacido (RN).....	37
Fases Del Sueño	40
EEG en Adultos.....	42
EEG en Modelos Animales	42
Estudios de EEG – Drogas	42
Exposición al Alcohol y EEG en Niños	42
Exposición al Alcohol y EEG en Adultos	43
Exposición al Alcohol y EEG en Modelos Animales.....	43
Exposición a Cocaína y EEG en Niños	43
Exposición a Cocaína y EEG en Adultos	44
Exposición a Cocaína y EEG en Modelos Animales.....	45
Estudios de Nicotina y EEG en Niños	45
Estudios de Nicotina y EEG en Adultos.....	45
Estudios de Nicotina y EEG en Modelos Animales	45
Estudios de Coherencia	46

Coherencia y Correlación	47
Planteamiento del Problema	50
Objetivo General.....	52
Objetivos Específicos	52
Hipótesis.....	52
Metodología.....	52
Tipo de estudio	52
Participantes	52
Variable Independiente	53
Variables Dependientes	53
Variables Sociales	53
Criterios de Inclusión.....	53
Criterios de No Inclusión.....	53
Medición del uso de drogas.....	54
Definiciones Operacionales.....	55
Metodología del registro del EEG	55
Procedimiento.....	56
Instrumentos utilizados.....	57
Análisis de datos	57
Resultados	59
Características del grupo control.....	62
EEG de Sueño durante la fase de Movimientos Oculares Rápidos (MOR) 62	
Potencia Absoluta (Sueño MOR).....	64
Potencia Relativa (Sueño MOR)	66
Frecuencia Media (Sueño MOR)	68
Coherencia (Sueño MOR)	70
EEG de Sueño durante la fase de Ondas Lentas (SOL).....	71
Potencia Absoluta (Sueño SOL)	72
Potencia Relativa (Sueño SOL).....	73
Frecuencia Media (Sueño SOL).....	73
Coherencia (Sueño SOL).....	74
Discusión.....	75
Conclusiones	84
Anexo 1	99
EEG de Sueño durante la fase de Movimientos Rápidos (MOR). Potencia Absoluta.	99
Anexo 2	100
EEG de Sueño durante la fase de Movimientos Oculares Rápidos (MOR). Potencia Relativa.....	100
Anexo 3.....	101
EEG de Sueño durante la fase de Movimientos Oculares Rápidos (MOR). Frecuencia Media.	101
Anexo 4.....	102
EEG de Sueño durante la fase de Movimientos Oculares Rápidos (MOR). Coherencia.	102
Anexo 5.....	105
EEG de Sueño durante la fase de Ondas Lentas (SOL). Potencia Absoluta.	105
Anexo 6.....	108

EEG de Sueño durante la fase de Ondas Lentas (SOL). Potencia Relativa.	108
Anexo 7	110
EEG de Sueño durante la fase de Ondas Lentas (SOL). Frecuencia Media.	110
Anexo 8	112
EEG de Sueño durante la fase de Ondas Lentas (SOL). Coherencia.	112
Anexo 9	115
Descripción de los resultados de las variables socioculturales en 42 sujetos expuestos a distintas drogas.	115
Anexo 10	117
Crecimiento y desarrollo intrauterino	117
Anexo 11	118
Relación entre el peso al nacimiento y la edad gestacional	118
Anexo 12	119
Evaluación APGAR	119
Anexo 13	120
Estimación de la Edad Gestacional.	120
Método Capurro	120
Anexo 14	121
Test Silverman-Anderson	121
Anexo 15	122
Encuesta sobre el embarazo	122
Anexo 16	125
Cuestionario de uso de drogas.	125
Anexo 17	128
Escala de Pobreza según el Nivel Socioeconómico	128
Anexo 18	129
Encuesta del nivel educativo	129
Anexo 19	130
Carta de Consentimiento Informado	130
Anexo 20	131
Comité de Ética	131

Agradecimientos

Agradezco a Dios, por los momentos tan bellos de mi existencia.

A mis padres, por darme la vida y la oportunidad de estudiar.

A mi pareja por acompañarme en el camino.

A mi hija por enseñarme a ver la vida diferente.

Al Dr. Andrés González Garrido y a la Dra. Fabíola Gómez por toda su comprensión, sabiduría, paciencia y gratitud, que siempre mostraron.

Al Dr. Zarabozo, Dr. Martínez y Mtro. Meneses por sus observaciones tan pertinentes y sus preguntas que me ayudaron a crecer y superarme como persona, al igual que al Dr. Gutiérrez por todas las facilidades otorgadas dentro del Hospital.

Gracias a todos mis maestros a lo largo de mi vida, a mis compañeros de clase y laboratorio por los momentos tan agradables de estudio.

A toda mi familia, mis tíos por ser como mis padres y a todos mis primos por apoyarme en todo momento.

Pero sobre todo a los niños y sus padres que sin ellos no hubiera podido realizar este trabajo.

Gracias a todos.

Introducción

El consumo de sustancias adictivas representa un problema de salud pública a nivel mundial. El problema del abuso de drogas, sus determinantes y consecuencias han sido abordados en México desde la investigación epidemiológica y psicosocial en forma continua desde el inicio de la década de los años setenta, por lo cual se organiza la Encuesta Nacional de Adicciones (ENA), en donde se busca conocer los factores asociados a la utilización de sustancias legales como ilegales, así como las necesidades de atención y el uso de servicios relacionados con el abuso de las mismas (ENA, 2002).

Medina (2009) indica en el boletín de la Encuesta Nacional de Adicciones (ENA, 2008) que en México el consumo de bebidas alcohólicas incrementa la posibilidad de ingerir drogas ilegales, así como que el inicio en edades tempranas eleva el riesgo de dependencia. Córdoba (2009) informó que el principal problema en el consumo de bebidas alcohólicas, son las grandes cantidades ingeridas por ocasión. En lo referente al tabaco este mismo autor menciona que el consumo de cigarro disminuyó del 26.4% al 20.4%., siendo la edad promedio de inicio de consumo de 17.1 años. Este mismo estudio reporta que el 35.6% del Total de la población mexicana (27 millones) entre 12 y 65 años habían fumado alguna vez. También resulta llamativo que el 23.3% (11 millones) que nunca han fumado sin embargo, han estado expuesto al humo ambiental del tabaco, considerándose como el mayor grupo de riesgo el conformado por las mujeres y los adolescentes.

En lo referente al consumo de drogas ilegales, los hombres presentan mayor prevalencia (4:1; ENA, 2008). No obstante, el índice de crecimiento del consumo es mayor en las mujeres, en quienes el consumo de drogas ilegales se duplicó del 2002 al 2008. En este último reporte, la marihuana y la cocaína continuaban siendo las sustancias predilectas, duplicándose el consumo de cocaína en los últimos seis años al pasar del 1.2% en 2002 al 2.4% en 2008.

El resto de las drogas ilegales se usan con mucha menor frecuencia, como es el caso de los alucinógenos (0.4%), los inhalables (0.7%) y la heroína (0.2%).

Asimismo, de 2002 a la fecha, el consumo de drogas legales como el alcohol se elevó de 5.03% a 6%. Respecto al consumo en mujeres entre 12 y 25 años de edad, dependientes de cocaína, éste aumentó seis veces en el mismo periodo y cuando consumen lo hacen igual que los varones. En los pasados seis años el uso de drogas aumentó a mayor velocidad entre la población femenina con respecto a los hombres y de hecho se duplicó al pasar de 0.9 a 2 por ciento.

Estas cifras resultan en un incremento del consumo entre mujeres en edad fértil y por consiguiente durante el embarazo. De las mujeres adictas que resultan embarazadas un número significativo son adolescentes, a lo que se agrega un perfil de poliuso de drogas, bajo nivel socio-económico, desnutrición, baja escolaridad y una menor percepción sobre el riesgo que implica el consumo (ENA, 2008). El consumo de alcohol por lo general se inicia entre los 14 –18 años. Su ingesta durante el embarazo aumenta el riesgo de aborto espontáneo y esterilidad. De hecho, algunos estudios han demostrado que la barrera placentaria es atravesada por multitud de sustancias, entre ellas el alcohol, lo que convierte al feto en un sujeto pasivo de la drogadicción materna y con mayor susceptibilidad de presentar el denominado Síndrome de Alcohol Fetal (SAF) (Alvear y cols., 1998).

Por otra parte, se ha reportado que el consumo de tabaco se ha asociado con abortos espontáneos, ruptura prematura de membranas, bajo peso, problemas respiratorios (apnea), síndrome de muerte súbita, prematuros con determinado grado de hipoxia e isquemia (Swamy y cols., 2009). Mientras tanto, se ha reportado que la cocaína puede provocar separación prematura de placenta ocasionando mayor índice de abortos espontáneos, disminución del perímetro cefálico, infartos cerebrales perinatales, bajas puntuaciones en el APGAR, alteraciones neurológicas como patrones de sueño alterado, temblores, hipertonía, hipotonía,

irritabilidad y convulsiones, mismas que pueden aparecer inmediatamente después del nacimiento y durar varios días (Seidel y cols. 1998). Los efectos de las drogas son variados y dependen de la susceptibilidad y vulnerabilidad individual, así como también del tipo de droga consumida, la frecuencia de uso, la combinación de drogas, la etapa gestacional y la intensidad del consumo.

Aún en la actualidad existe controversia sobre el deterioro que ocasionan las diferentes drogas sobre el desarrollo cognoscitivo de los niños con exposición intrauterina y en particular en lo que respecta al peso específico de factores genéticos y ambientales que influyen en el desarrollo del feto. Esta controversia se debe en mucho a problemas metodológicos en las investigaciones precedentes, que podrían afectar los resultados y la interpretación de las mismas.

La ausencia de acuerdos sobre el posible impacto en el desarrollo de la exposición prenatal a drogas (en particular de la exposición a bajas dosis), la carencia de marcadores objetivos que permitan medir o predecir la influencia nociva de las mismas y el conocimiento sobre el patrón más popular de consumo en nuestro medio nos llevó a concebir la realización de un estudio acerca del efecto combinado de la exposición intrauterina a dosis mínimas de cocaína, tabaco y alcohol sobre la actividad eléctrica cerebral de niños expuestos versus controles, a través del análisis cualitativo y cuantitativo del EEG.

Antecedentes

Para que una sustancia se considere como “droga”, tiene que alterar el estado de conciencia modificando la percepción, la sensación, el estado de ánimo y la actividad, tanto física como mental. Las drogas ocasionan dependencia, tolerancia y síndrome de abstinencia. Las drogas como la cocaína, nicotina, alcohol, anfetamina, morfina y heroína activan el mismo sistema mesolímbico haciéndolas reforzantes para el organismo por medio de la transmisión dopaminérgica en el núcleo accumbens (Wanat y cols., 2008).

Se ha propuesto que el alcohol inhabilita la inhibición de GABA en el área tegmental ventral ocasionando que no se libere dopamina hacia el núcleo accumbens, mientras que la cocaína aumenta la cantidad de dopamina en el espacio intersináptico inhibiendo la recaptura de dopamina (Hummel y Unterwald, 2003).

De acuerdo a la Encuesta Nacional de Adicciones (ENA, 2002), con información del Sistema de Vigilancia epidemiológica de las adicciones (SISVEA, 2002), las drogas que más se consumen en la república mexicana son el tabaco y el alcohol (Ver Figura 1).

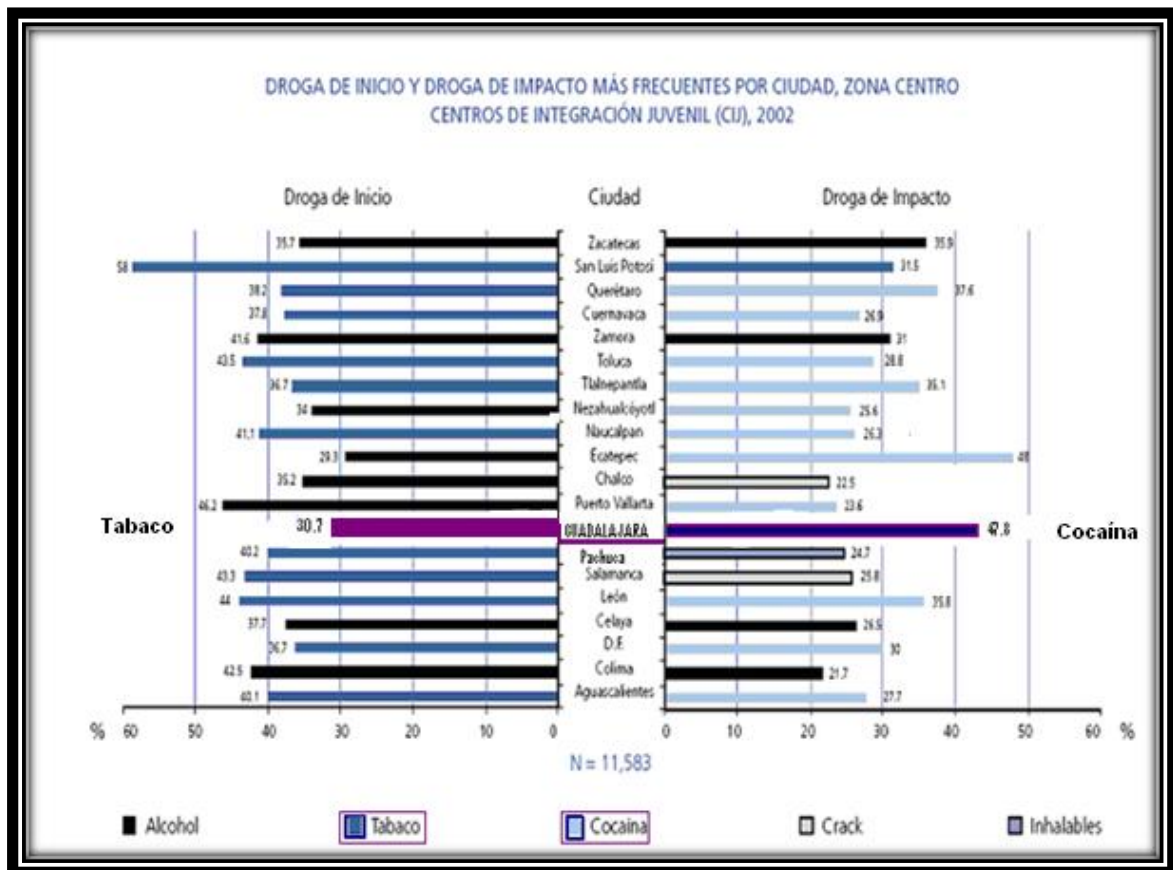


Figura 1. Drogas de inicio e impacto por ciudad. (Tomado de ENA 2002).

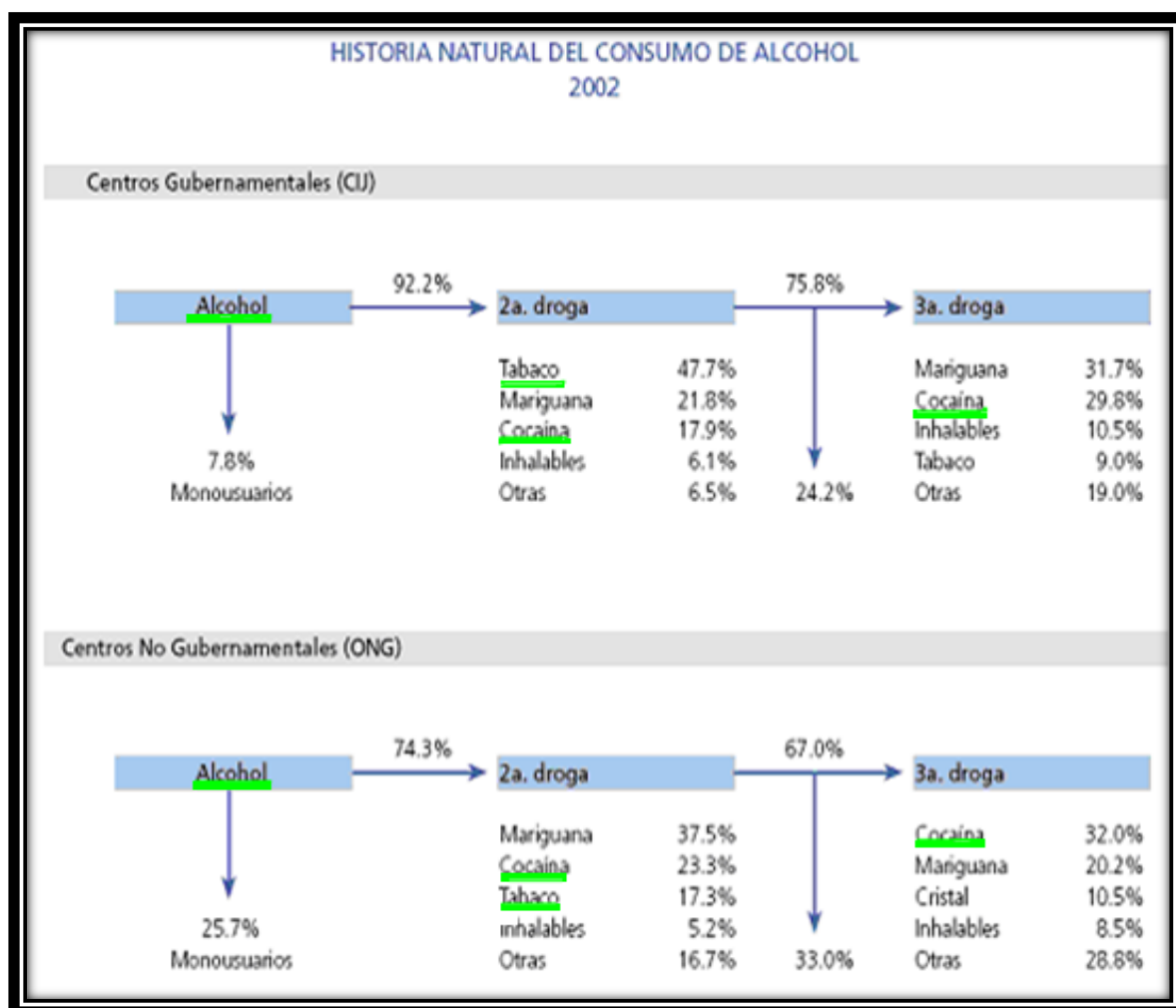
En la Figura 1 se puede apreciar que el tabaco (30.7%), es la droga más común de inicio en Guadalajara, mientras que la droga de impacto predominante es la cocaína (47.8%), definiéndose como droga de impacto aquella que, según la percepción del consumidor, le causa más daño.

La Encuesta Nacional de Adicciones (2008) menciona que los adolescentes resultan más propensos a alcanzar un nivel de dependencia a las drogas una vez que han usado alguna de ellas (hasta en un 39 por ciento de los jóvenes por debajo de 18 años). También se detectó que cuando el padre de familia usa drogas es 4.4 veces más probable que su hijo también lo haga. La probabilidad sube a 4.6 si se trata del hermano, y hasta 10 veces si es un amigo. El cuadro social es peor aún; hasta un 43 por ciento de los jóvenes entre 12 y 25 años de edad está expuesto a las drogas y de ellos la mitad llega a consumir la sustancia de manera experimental, 13 por ciento sostiene un uso frecuente y 2 por ciento de los hombres y 1.2 por ciento de las mujeres alcanzan niveles de dependencia.

En la Tabla 1 se puede apreciar la historia del consumo de alcohol en el 2002, según datos del SISVEA, donde se le concede mucha importancia a la combinación de alcohol, tabaco y cocaína. En general, son muy pocos los consumidores monousuarios, con un elevado porcentaje de consumidores de 2 ó 3 drogas, tanto en los centros de tratamiento gubernamentales como en los no gubernamentales.

Tabla 1.

Historia del Consumo del Alcohol. (ENA 2002).



Neurodesarrollo

Con el objeto de comprender mejor el posible impacto de la exposición a las drogas durante el desarrollo intrauterino, revisaremos brevemente algunos aspectos del neurodesarrollo y sus diferentes fases o etapas.

El desarrollo del Sistema Nervioso Central (SNC) comprende un período temprano de la organogénesis en el que tiene lugar la división y migración celular dentro del tejido nervioso. Los cambios más importantes pueden agruparse en varias fases:

- ✚ Fase I: Inducción de la placa neural de 3-4 semanas de gestación (SDG), Proliferación neuronal. Organogénesis embrionaria del sistema nervioso central (SNC) desde la concepción. Multiplicación y posterior proliferación de neuroblastos (8-25 semanas de gestación)
- ✚ Fase II: Migración neuronal. Migración y diferenciación de neuroblastos con crecimiento de los axones y dendritas de 8-34 SDG.
- ✚ Fase III: Agregación neuronal o celular 8-34 SDG .Formación de conexiones interneuronales con sinapsis y síntesis de neurotransmisores.
- ✚ Fase IV: Diferenciación celular o de neuroblastos. Células nerviosas indiferenciadas en neuronas especializadas, vías específicas. Formación de glioblastos seguida de diferenciación de astrogliá y oligodendroglía. Recubrimiento de los axones por mielina, 25 SDG- 20 años. Formación de conexiones y la estabilización de otras, de la 5 SDG a los 4 años de vida.
- ✚ Fase V: Sinaptogénesis. Estado adulto, maduro.
- ✚ Fase VI: Muerte neuronal. Eliminación de algunas conexiones formadas inicialmente y el mantenimiento de otras, 2-16 años (Rains, 2004).

La proliferación ocurre en diferentes momentos en diversas regiones del SNC. Una de las consecuencias de la proliferación celular diferencial es el desarrollo de estructuras en el S.N. embrionario. Los resultados de la proliferación diferencial se observan en todas las etapas de neurogénesis. Al día 35 de gestación aparecen 3 protuberancias en el extremo rostral del S.N. embrionario y durante las siguientes semanas la proliferación celular diferencial los conforma en las 3 grandes subdivisiones del cerebro, el cerebro anterior, el cerebro medio y el cerebro posterior.

Este proceso es alterado por la exposición a alcohol prenatal, haciendo que se retarde y extiendan los periodos de degeneración neuronal (el cual consta de 4 fases: G1 –preparación para las entradas y salidas del ciclo celular-, G2 –preparación para la mitosis-, M –la mitosis- y S –replicación del ADN-).

Las consecuencias de la exposición al alcohol pueden ser varias: retardo en el número de células requeridas para iniciar la generación de neuronas, inicio tardío de generación de neuronas y una depresión en la neuronogénesis, especialmente en la formación hipocámpal, el tallo cerebral (Miller, 1996) y el cerebelo (Bonthius y West, 1988).

Migración celular

Cuando la neurona deja de dividirse se dispara su movimiento o migración desde la capa ventricular en la superficie interna del S.N. en desarrollo, donde tiene lugar la mayor parte de la división celular, hacia nuevas áreas.

Las neuronas en diferentes regiones se retiran del ciclo mitótico en distintos momentos. El destino final de la neurona en migración está atado al momento en que pierde la capacidad para la replicación del DNA, que se refiere como fecha de nacimiento. Las capas están formadas desde adentro hacia afuera por olas de migraciones de células, cada ola pasa a través de la capa más profunda previamente establecida. Como excepción, las estructuras profundas de sustancia gris de los hemisferios cerebrales, como los ganglios basales, se desarrollan a partir de células que han experimentado proliferación continua después de migrar a una posición entre las capas ventricular y cortical.

El mecanismo de migración neuronal involucra células gliales especializadas que radian desde la capa ventricular y sirven como andamiaje que guía el movimiento de las neuronas en migración hacia sus destinos finales. Una vez que las neuronas alcanzan su destino se agregan con

neuronas similares para formar capas o núcleos. También asumen una orientación particular, proceso que es perturbado en las células hipocámpicas de algunos individuos (ej. pacientes con esquizofrenia). 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 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).

Formación de conexiones y contribución del ambiente

Sigue sin conocerse cómo las neuronas en desarrollo realizan conexiones específicas con otras neuronas. Tanto los factores intrínsecos (genéticamente determinados) como los factores extrínsecos (generados ambientalmente) contribuyen a la conectividad del SN maduro. Se sabe que la exposición a cocaína durante el segundo trimestre de embarazo induce demoras en el crecimiento cerebral por aumento de monoaminas; mismas que desempeñan un papel crítico en el desarrollo, tanto en la proliferación celular, migración neuronal como en la sinaptogénesis (Song, y cols., 2002), puesto que podrían relacionarse con alteraciones del sistema noradrenérgico.

El desarrollo cerebral es según Miller (2006) flexible y adaptable, incluyendo una multitud de adaptaciones y variedad de respuestas (que pueden aparecer superpuestas) ante alteraciones internas como las relacionadas a mutaciones espontáneas del genoma, variaciones externas (ej. respuesta al estrés) u otras (ej. cambios causados por la exposición a toxinas o drogas).

La plasticidad cerebral es la habilidad del cerebro para experimentar un cambio adaptativo como respuesta a los estímulos ambientales y a la pérdida de la función debida a un daño. La influencia del ambiente es más evidente en las etapas finales del desarrollo, en muchas instancias las instrucciones genéticas han programado una sobreabundancia de conexiones, las cuales

eventualmente disminuyen por la eliminación de axones y sinapsis así como a través de la muerte neuronal. Estos procesos de poda y agotamiento de la actividad funcional (y los estímulos ambientales que los activan) se vuelven importantes debido a que en muchas instancias, las conexiones que sobreviven dependen de las conexiones que reciben la mayor estimulación ambiental (Rains, 2004).

Mielinización

La mielinización es un proceso por medio del cual el axón en desarrollo llega a estar enrollado en una hoja glial, esto mejora la velocidad de la transmisión neuronal y su eficiencia. Diversas estructuras se mielinizan en diferentes momentos (conocidos como ciclos mielogenéticos). La función de las últimas cortezas en mielinizarse (parietal posterior y prefrontal) comprende la regulación del funcionamiento de orden superior, mientras que las estructuras como las vías sensoriales y motoras se mielinizan más temprano. El momento del desarrollo en el que la mielinización se completa resulta un marcador de maduración para una vía o estructura particular. Aunque esta hipótesis es pausable, no está de ningún modo establecida de manera inequívoca. Aún los axones desmielinizados tienen capacidad de transmisión neuronal, aunque esta sea más lenta que la que ocurre en axones mielinizados (Rains, 2004).

La mielinización no es un marcador de actividad neuronal *per se*; es posible que las diferencias regionales en el momento de completar la mielinización resulten más bien marcadores crudos de la maduración funcional. Por ejemplo, se sabe que el proceso de mielinización no se completa en la corteza prefrontal sino hasta la segunda década de la vida (Rains, 2004).

Recuperación de la función después del daño

El factor más importante que afecta la recuperación funcional tras una lesión cerebral es la edad del individuo en el momento de la lesión. El

Principio de Kennard establece que mientras más temprano en la vida se presente la lesión, mejor será la recuperación (Rains, 2004).

De modo más específico, tras una lesión del hemisferio cerebral izquierdo los niños entre los 2 y 3 años pueden no ser verbalmente respondedores durante semanas. Después de esto comienzan a aprender el lenguaje aparentemente desde su principio, a través de las etapas que previamente habían transitado. Uno o dos años más tarde su lenguaje equivale al de un niño normal de la misma edad. Sin embargo, el precio de la reorganización después de lesiones cerebrales se logra a expensas (muchas veces) del funcionamiento intelectual general.

Mecanismos neuronales de recuperación funcional

El Sistema Nervioso Central (SNC) no agrega neuronas en un grado significativo después del nacimiento. Es incapaz de regenerar axones dañados de modo que se reconecten con sus blancos previos, como son capaces de hacerlo las neuronas periféricas. Rains (2004) menciona que existen 4 procesos de modificación estructural en el SNC que parecen estar relacionados con la recuperación de la función: reinervación, rebrote, supersensibilidad por denervación y reorganización regional de la representación funcional cortical.

Reinervación

Una neurona que ha perdido su blanco crece hacia un nuevo blanco que se conecta con él. El factor de crecimiento nervioso (NGF) es importante en el desarrollo del sistema nervioso y participa en el desarrollo de nuevas conexiones después de una lesión cerebral. Aunque el cortar las neuronas septales que se proyectan al hipocampo normalmente causa que cerca de la mitad de las neuronas mueran, inyectar NGF en el ventrículo lateral vecino, después del corte parece reducir la muerte celular.

Rebrote

Las lesiones cerebrales sólo causan la muerte de neuronas cuando los blancos de estas neuronas pierden su entrada (denervadas). Las neuronas vecinas hacen brotar terminales adicionales para conectarse con el área denervada (rebrote) como respuesta a una lesión en el cerebro, médula espinal y/o sistema nervioso periférico. Algunas de las nuevas conexiones producidas por rebrote en el SNC son fisiológicamente funcionales y parece ser este un mecanismo que contribuye a la reparación funcional. No obstante, el rebrote puede a veces resultar en conexiones equivocadas y el proceso no ser adaptativo o normal.

Supersensibilidad por denervación

Cuando las fibras aferentes a un músculo son cortadas, el músculo se vuelve hipersensible a la aplicación de su neurotransmisor, lo que resulta en la proliferación de receptores sobre la membrana postsináptica. La supersensibilidad por denervación es una adaptación neuroquímica a la lesión que ayuda a compensar la remoción de la entrada hacia la estructura denervada.

Hay evidencias empíricas en modelos experimentales animales como el mono acerca de que lesiones in útero pueden causar reorganización dramática del cerebro, incluyendo sus patrones circunvolutivos, mientras que lesiones tempranas pueden causar mayores alteraciones en la conectividad neuroanatómica. Aunque los cerebros de los infantes son capaces de experimentar una marcada reorganización, es claro que el cerebro adulto también es capaz de reorganizarse de manera adaptativa en respuesta a una lesión (Rains, 2004).

Farmacología durante el periodo perinatal

Tucker (2003) menciona que las drogas en la madre pueden alterar y producir cambios fisiológicos en el embarazo como incremento en el volumen del plasma, alteración de la motilidad gastrointestinal, cambios en la función

renal. La placenta, la edad gestacional y maduración enzimática hepática proporcionan una pequeña protección al feto ante las drogas. La biotransformación ocurre en el hígado por medio de reacciones enzimáticas que hacen más polar a la droga (más soluble en agua). Cuando existe hiperventilación en el embarazo puede incrementarse la droga en el sistema pulmonar porque cruza los alveolos, incrementándose la sangre pulmonar.

Diversos cambios en el PH afectan la disolución y absorción de drogas, donde el volumen de distribución se incrementa durante el embarazo por el incremento del volumen plasmático. Al existir un incremento del volumen del plasma sanguíneo, decrece el nivel del agua y esto afecta el nivel de agua en el espacio extracelular.

Factores que influyen en la transferencia placentaria de las drogas

- ✚ Soporte de drogas maternal y fetal
- ✚ Superficie de la placenta
- ✚ Difusión entre las sangres maternal y fetal
- ✚ Características físico-químicas de las drogas
- ✚ Gradiente de concentración
- ✚ Concentración de las drogas
- ✚ El grado de hemoglobina u otras proteínas en la circulación
- ✚ Concentración de proteínas
- ✚ Permeabilidad de la barrera placentaria

Factores que influyen en la distribución de drogas en el feto

Las drogas cruzan la placenta por difusión que es el proceso mediante el cual partículas de gases, líquidos o sólidos se mezclan como resultado de su movimiento espontáneo, causado por agitación térmica y las sustancias disueltas se mueven de una región de alta concentración a otra de menor concentración. Cuando la placenta madura, la distancia entre la sangre maternal y el feto decrece, incrementándose el número y tamaño de los

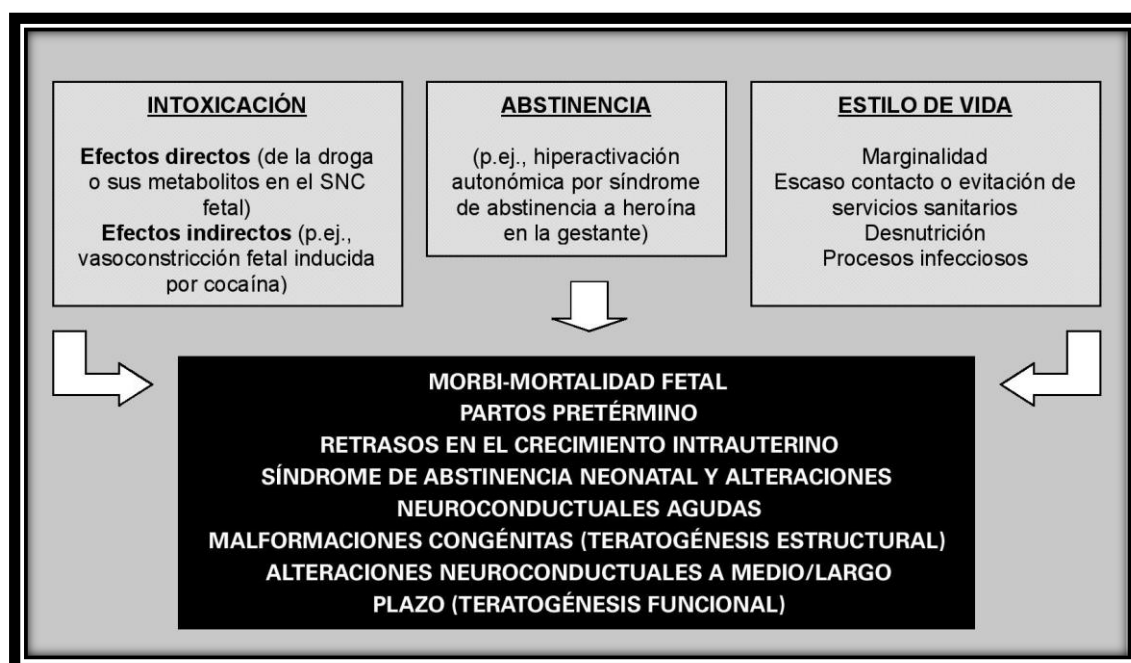
capilares, con lo que pasa más droga al feto en el tercer trimestre que en el primero (Tucker, 2003).

Efectos de la exposición a droga en útero

El feto es un receptor pasivo de todas las drogas que entran en el sistema materno. El consumo de drogas afecta en tres ámbitos principales: la intoxicación, la abstinencia y el estilo de vida (Ver Tabla 2).

Tabla 2.

Ámbitos de Afectación de las drogas. [Tomado de Calvo B.H. (2004) Maternidad, infancia y drogas: implicaciones clínicas. *Adicciones*, 16 ;(4)].



Afectación producida por el Alcohol

El término Síndrome de Abstinencia neonatal (SAN) fue utilizado para describir el retiro de opioide, pero actualmente se ha empleado para el retiro de otras drogas. Las combinaciones de múltiples drogas por parte de la madre incrementa el riesgo de SAN en el feto (Belik y Hawes, 2006). El feto no es inmune al desarrollo de la dependencia química. El SAN afecta el SNC produciendo hipersensibilidad, problemas respiratorios, disfunción autonómica y problemas gastrointestinales, donde la severidad depende del

tipo de droga, el tiempo y duración de la exposición, el tipo de metabolito y excreción de la madre y el feto, consiguiendo los síntomas aparecer hasta 72 horas después del nacimiento (Ver Tabla 3). En general, la respuesta a la droga en el recién nacido es similar a la del adulto por compartir la misma organización neurológica (Tucker, 2003).

Las drogas más frecuentemente asociadas con SAN son:










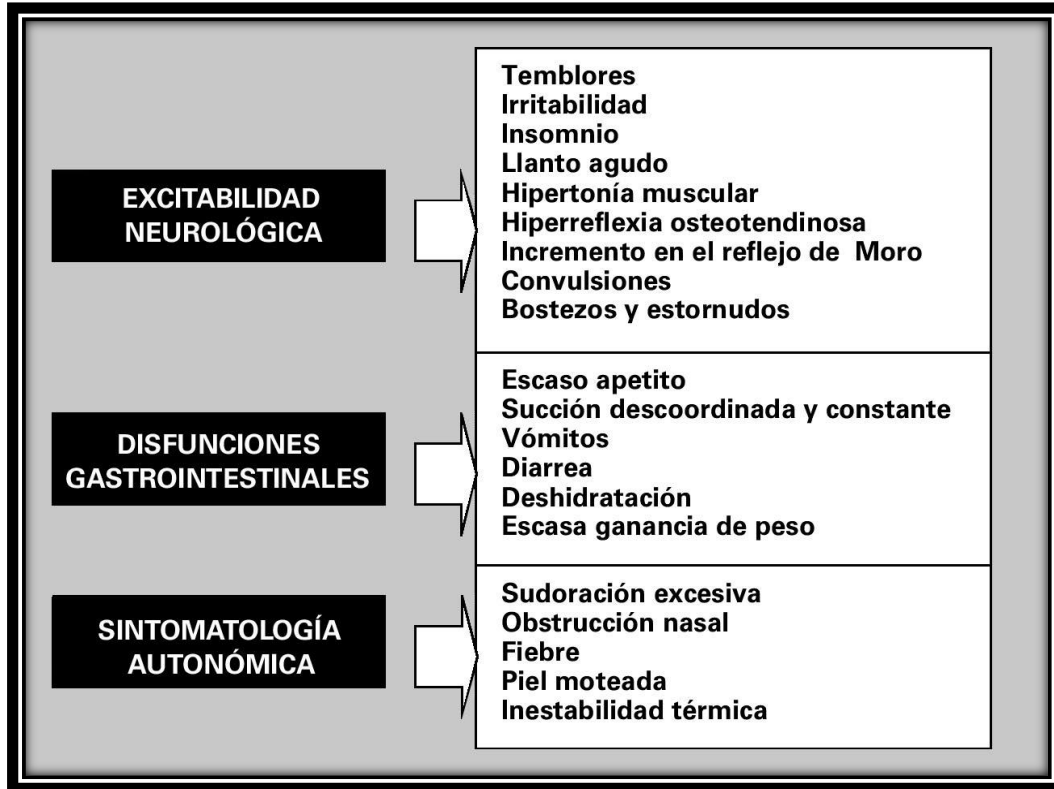
- | | |
|--|---|
|  Opioide y narcóticos |  Codeína |
|  Heroína y metadona |  Morfina |
|  Barbitúricos |  Cocaína |
|  Diazepan |  Nicotina |
|  SSRIs |  Cafeína |
|  Marihuana | |

Tabla 3.

Principales efectos del Síndrome de abstinencia. [Tomado de Calvo B.H. (2004) Maternidad, infancia y drogas: implicaciones clínicas. *Revista de Adicciones*, 16(4)].



Belik y Hawes (2006) mencionan que los narcóticos producen un mayor efecto en la madre y el feto como bajo peso al nacimiento, prematuros y retraso intrauterino del crecimiento. La abstinencia a heroína ocurre en un plazo de 48-72 horas en un 50-80% de infantes expuestos a esta droga.

La nicotina se transfiere por la placenta, manifestando deterioro en la regulación autonómica y afectando la capacidad de ser confortado, causando temblores exagerados, taquicardia, irritabilidad, reducción de sustancia gris cortical, (Rifkin y cols., 2008), retraso en el crecimiento intrauterino, bajo peso, (150-250 gramos menos), disminución en la talla, reducción en la circunferencia cefálica, incremento en la frecuencia de abortos espontáneos (Ehlers, y cols., 1997).

En general, el uso maternal de más de una droga hace difícil atribuir un determinado efecto sobre el recién nacido a una droga específica. Algunas características que pueden hacer sospechar que el recién nacido estuvo expuesto a drogas intraútero son el bajo peso para la edad gestacional, anomalías faciales, reflejos hiperactivos, temblores, mioclonías, sudoración, convulsiones, fiebre, bostezo frecuente, estornudos, apneas regurgitaciones y vómito (Matic 2008).

La escala más usada para evaluar al recién nacido para SAN es la escala desarrollada por Finnegan para evaluar los síntomas de abstinencia. El análisis de orina del recién nacido es el mejor método de investigación para detectar uso maternal de la droga. Otros tipos de pruebas son el análisis del meconio que permite detectar drogas desde la 18ª semana de gestación, cuando las drogas comienzan a acumularse en el meconio. Este examen determina confiablemente la exposición acumulativa a la cocaína y sus metabolitos. El alcohol se detecta en sangre solamente 12 horas después de la ingestión. Por otra parte, la cocaína se puede detectar en orina 6-8 horas del uso posterior en la madre y hasta 48-72 horas en el recién nacido. La detección de drogas depende de muchas variables, incluyendo metabolismo individual de la droga, el estado de la hidratación, la ruta de la administración y la frecuencia de la ingestión (Matic, 2008).

Exposición a Alcohol intraútero

El grado de afectación por la exposición prenatal al alcohol depende de la cantidad, duración del consumo de la madre y varias características maternas como edad, comorbilidad con desórdenes psiquiátricos, bajo nivel socioeconómico y problemas familiares. Aproximadamente el 6% de la descendencia de mujeres alcohólicas presenta Síndrome de Alcohol Fetal (FAS), aunque si el producto tiene un hermano previo que haya padecido FAS el riesgo crece a 70% (Jacobson y cols., 2002).

Las anomalías dependen del tiempo de la exposición; si es en el primer trimestre presentan anomalías morfológicas, en el segundo trimestre afecta el crecimiento, y durante todo el embarazo altera el SNC afectando básicamente el crecimiento corporal en parámetros como talla, peso y perímetro cefálico, aunque también se han encontrado déficits en hipocampo, lóbulo frontal, cuerpo calloso y ganglios basales, así como retraso mental, dificultades de aprendizaje, memoria, solución de problemas, déficit de atención e hiperactividad y desórdenes del sueño (Abel, 1984; Ripabelli y cols., 2006).

La exposición a alcohol durante la gestación puede tener consecuencias profundas, pero no todas las células embrionarias son igualmente afectadas. La embriología molecular se ha enfocado en la vulnerabilidad del embrión y la susceptibilidad para las malformaciones faciales del FAS. Estudios usando ratones y pollos muestran que la exposición al alcohol en fases tempranas del desarrollo produce la muerte de las células destinadas al desarrollo de estructuras faciales, es decir, las células de las crestas neurales craneales (Larkby y Day, 1997).

La susceptibilidad del tejido depende del trimestre del desarrollo (periodo crítico). Ciertos tejidos como cara, corazón o tracto urogenital son más sensibles a las malformaciones inducidas por el alcohol entre las semanas 3 -6. Estudios con ratones expuestos a alcohol en cantidades mínimas de 0.2 a 0.5 % el alcohol sólo causa muerte celular si es administrado antes de la migración de las células de la cresta neural al ectodermo; ya emigradas para formar la cara son resistentes a la apoptosis y no resultan en malformaciones faciales (Smith, 1990). La evidencia menciona que la exposición prenatal al alcohol en la fase de migración ocasiona microcefalia, anomalías como agénesis, disgenesia del cuerpo calloso, displasia del septo-óptico, reducción del cuerpo calloso, ganglios basales y cerebelo, así como anomalías de la materia gris en región temporo-parietal que persisten hasta la adolescencia (Autti-Rämö y cols., 2002; Sowell, y cols., 2002). Otro estudio efectuado en 462 niños expuestos a alcohol intrauterino que se evaluaron cuando tenían 7 años de edad, se

encontró una interacción entre el mayor consumo de alcohol por la madre y un incremento en la posibilidad de ocurrencia de problemas neuroconductuales, específicamente relacionados con un trastorno de la atención en edades posteriores (Chiodo y cols., 2010). En casos extremos las malformaciones de FAS presentan espina bífida, ausencia de cuerpo calloso y pérdida de neuronas motoras espinales, en la Figura 2 se aprecian las etapas más vulnerables del embrión (Sher, 1997).

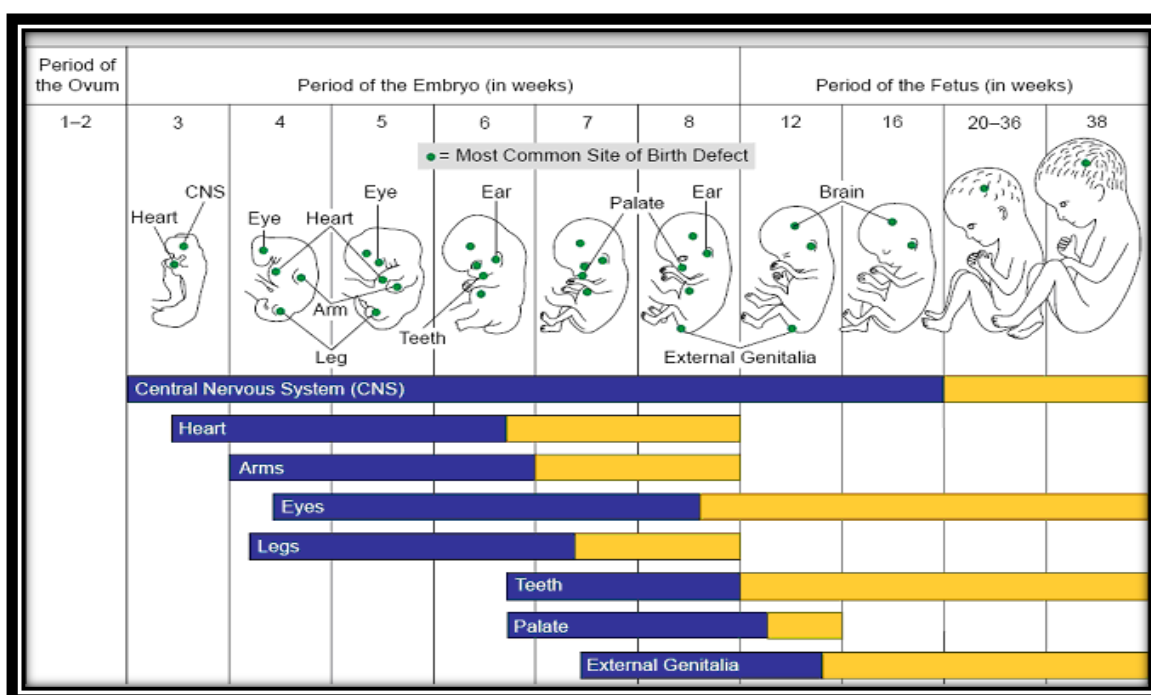


Figura 2. Ilustra la vulnerabilidad del feto en los diferentes períodos del desarrollo. La porción azul de las barras representan los períodos más sensibles durante los que el consumo de alcohol (agente teratogénico) produce anomalía. La barra amarilla representa el periodo en que los defectos fisiológicos y las anomalías son menores. (Fuente: Larkby, C., and Day, N.(1997). The effects of prenatal alcohol exposure alcohol .Health & Research world, 21 (3), pág.193).

Criterios diagnósticos del Síndrome de Alcohol Fetal (SAF)

Deficiencia en el crecimiento (tanto en el período prenatal como en el postnatal); rasgos faciales dismorfológicos (pequeña apertura de ojos, labio superior delgado, nariz chata, estatura disminuida, circunferencia craneal pequeña, puente nasal bajo, hendidura palpebral corta, subdesarrollo de la mandíbula), anomalías del SNC o déficit del neurodesarrollo (retraso mental, déficit de atención, hiperactividad e impulsividad).

Jacobson y cols., (2002) mencionan que estos criterios no están presentes en todos los niños que han sido expuestos a alcohol prenatalmente, porque pueden presentarse problemas muy sutiles desde el punto de vista neuroanatómico y neuroconductual. El déficit más consistente aparece en la aritmética, atención y desempeño socio-emocional, además de irritabilidad durante la infancia, agresividad, incapacidad de generalizar una situación, problemas en establecer conceptos, con un coeficiente Intelectual por lo general normal (Kodituwakku y cols., 2006).

El diagnóstico se realiza por medio de entrevista con la madre, valoración psicológica y neurológica. Los rasgos asociados con los FAS pueden cambiar con la edad, complicando el diagnóstico. Antes de los 2 años de edad los trastornos de SNC son difíciles de evaluar y las anomalías faciales pueden no ser claramente evidentes.

Clasificación del Síndrome de Alcohol Fetal

Jacobson y cols., (1998) refieren cuatro prototipos del Síndrome de Alcohol Fetal: 1) el niño exhibe alguna característica deformativa facial; 2) presencia de alguna anomalía congénita (cardíaca, renal, ocular o auditiva); 3) déficit en el neurodesarrollo o déficit neuroconductual sin ostentar anomalía facial -éste es el más común-; 4) presencia de los tres déficit previos: anomalía facial + anomalía congénita + problemas en el desarrollo o comportamiento (alteraciones en funciones ejecutivas, impulsividad, dificultades de memoria, atención, entre otras).

El alcohol puede producir alteraciones neurológicas y retardo de crecimiento. Day y cols., (2002) y Smith y cols., (1986) mencionan una reducción del perímetro cefálico al nacer y hasta los catorce años, por exposición prenatal a alcohol, mientras que Jones y cols., (1973) evaluando una muestra de 8 niños hijos de madres con alcoholismo crónico, mostraron microcefalia y déficit en el peso que se debía más a una desnutrición maternal pre y postnatal, que al efecto del alcohol. El seguimiento a un año de esta muestra de estudio demostró que sólo el 38% del Total alcanzó un

peso normal. Robbins y cols., (2006) mientras tanto, reportaron dismorfismos faciales así como disminución del tamaño del hipocampo y el cuerpo caloso.

Afectación producida por la Cocaína

Proviene del arbusto *Erythroxylon coca* de América del sur. Con 120 kilos de hojas se obtiene un kilo de pasta de coca con la que se procesa la cocaína. La cocaína se conoce como coca, nieve, dama blanca, crack (cocaína de base libre), basuco (pasta base de cocaína). Es una sustancia psicoestimulante que bloquea la actividad transportadora de la dopamina (DA), elevando DA extracelular en el núcleo accumbens, estriado dorsal, corteza frontal y en el sistema límbico.

Welter (2007) reporta que la cocaína tiene una vida media de 50 minutos y de unas 6 horas aproximadamente para su metabolito benzoylecgonina en sangre, que permanece días en orina. También se puede usar el análisis del cabello como un marcador biológico para detectar la exposición a cocaína gestacional o a cualquier otra droga de abuso.

Goh y cols. (2007), postularon que la presentación clínica de toxicidad de la cocaína aguda incluye las manifestaciones del SNC: agitación, rigidez del músculo, coma, edema del cerebro, hidrocefalia, arritmia ventricular, hipertensión severa, espasmo, hipertermia, aumento de la actividad motora.

Alvarado (2006) menciona que el uso crónico de cocaína ocasiona erosiones de la mucosa, perforación del tabique, sinusitis, bronquitis, paro respiratorio, fibrilación ventricular, ataque cardíaco y hemorragias cerebrales. En el síndrome de abstinencia se presenta insomnio, irritabilidad, depresión, cansancio, alteraciones de la memoria y de la concentración, aumento del apetito y cuadro paranoide extremo.

En un estudio con 20 sujetos adictos y sus controles para investigar las variaciones en el grosor cortical realizado por Hans Breiter (2008), se encontró que los adictos a cocaína tenían un volumen cortical global menor,

en particular en áreas que regulan la función de recompensa y participan en la toma de decisiones.

La marcada delgadez cortical de estas áreas no se veía compensada por aumentos en otras regiones del cerebro. Aunque la corteza de algunas regiones frontales es típicamente más gruesa en el hemisferio derecho que en el izquierdo, esta relación era inversa en los adictos. En todo el cerebro, los adictos tenían una variación mucho menor en el espesor cortical que los controles.

Exposición a Cocaína intraútero

Bandstra y cols. (2001), encontraron que la exposición a cocaína prenatal ocasiona menor ganancia del peso materno por el menor consumo de comida, reduciendo el transporte de ácidos grasos y aminoácidos por la placenta. Además, la vasoconstricción uterina afecta el crecimiento por el deterioro del traslado de nutrientes al feto.

Un grupo de niños expuestos intraútero a cocaína mostraron escasas habilidades motoras al mes de vida extrauterina, aunque mejoraban las mismas con el transcurrir del tiempo (Miller y cols., 2005). Bateman y Chiriboga (2000) mencionan que a dosis altas disminuye la circunferencia de la cabeza del feto, mientras que Bandstra, y cols., (2002), Sallee y cols., (1995), así como Mirochnick y cols., (1995) hallaron que disminuye en aproximadamente 1.28 cm sin afectar el peso. Sin embargo, un estudio llevado a cabo por Frank, y cols., (1990), concluyó que la cocaína y la marihuana no alteran la talla ni la circunferencia craneal del recién nacido. Lester y cols., (2002) encontraron que niños expuestos a cocaína tenían pobre calidad de movimientos, alta excitabilidad, hipertonia y/o hipotonía. Mientras tanto Gleason y cols., (1993, 1995 y 1997) encontraron vasodilatación cerebral, hipoxia e hipertensión en cerebelo y tallo cerebral para este tipo de pacientes. Matic (2008), menciona un incremento en el riesgo de necrotización de enterocolitis y hemorragias en el SNC. Fulroth, Phillips y Durand (1989) y Rivkin y cols., (2008) reportaron mayor incidencia de prematuros, retardo del crecimiento, microcefalia, hemorragias

intraventriculares, anomalías del tracto genitourinario y defectos gastrointestinales, temblores, postura anormal, dificultad para consolarlo, irritabilidad, letargo, bradicardia, taquicardia, hipertermia, hipotermia, hiperalertamiento (Bauer y cols., 2005, Chiriboga y cols., 1993), así como una alta incidencia de patrones cardiorrespiratorios anormales (Chasnoff y cols., 1989).

En un estudio con madres con depresión posparto y uso de cocaína, no se encontró diferencia con los controles, independientemente de la cantidad de cocaína o el trimestre en que transcurrió la exposición (Salisbury y cols., 2007).

Algunos autores mencionan que todavía es muy controversial la teratogenia y potencial tóxico de la exposición fetal a la cocaína (Bauer y cols., 2005, Chiriboga y cols., 1993), ya que los resultados no se han podido reproducir (Beeghly y cols., 2006), debido al uso de muestras pequeñas, factores de confusión como un ambiente empobrecido en la familia, malnutrición de la madre y carencia de cuidado prenatal, además de que la madre a menudo es poliusuaria. También lo anterior se ha visto influido por realizar las investigaciones en niños a término, cuando podría ocurrir que los pretérmino se afecten menos por la exposición prenatal disminuida. Otros han señalado la presencia de problemas en el aprendizaje y en el comportamiento a largo plazo (Singer, Garber y Kliegman, 1992), así como déficit de atención, mientras que otros estudios han fallado en evidenciar diferencias cognitivas relacionadas con la exposición prenatal (Chiriboga, 1998).

LaGasse y cols., (2003) acuñaron el término “Cocaetil” para referirse a la combinación de cocaína y alcohol, misma que relacionaron con disminución en el crecimiento fetal. La exposición prenatal a la cocaína, así como otras drogas, se ha ligado a un fenómeno de disregulación, traducida generalmente como problemas en el despertar. En comparación a los casos en que las madres solo consumieron una droga, los niños expuestos a cocaína, tabaco o marihuana parecen exhibir menores medidas neonatales y

mayor sensibilidad a la alerta. La combinación de cocaína con metanfetaminas se ha relacionado con patrones de sueño anormales, pobre alimentación, temblores e hipertensión, mayor precocidad, retraso y disminución del crecimiento, así como hemorragia placentaria a modo de riesgo coexistente (Oro y Dixon, 1987).

Exposición a Cocaína en Adultos

Se ha reportado que personas adictas a la cocaína presentan anomalías como menor volumen en la corteza cerebral, disminución en regiones frontales del hemisferio derecho, relacionados con disfunción en áreas que son responsables de la atención y toma de decisiones, así mismo también se encontraron diferencias en cambios en la corteza cingular que parecen corresponder al consumo de cocaína pero no al de nicotina o alcohol, sugiriendo que estos cambios son resultado de la exposición a largo plazo a la cocaína (Marks y cols.,2008).

Madoz (2009) menciona que el consumo de cocaína produce cambios a nivel molecular y celular afectando el comportamiento y el rendimiento cognitivo ya que altera el sistema dopaminérgico que influye en los neurotransmisores del circuito frontal dorsolateral y prefrontal afectando las funciones ejecutivas. La cocaína inhibe la recaptura de dopamina y provoca una hipersensibilidad a receptores D1 y D2 en la membrana postsináptica, influyendo en el correcto funcionamiento de los sistemas noradrenérgicos, serotoninérgico, GABAérgicos, opioides y glutamatérgicos.

Afectación producida por la Nicotina

Miller (2006), alude que la nicotina actúa sobre receptores colinérgicos, afectando las catecolaminas de modo tal, que el feto expuesto a nicotina incrementa su concentración en sangre volviéndose un “segundo fumador”. La nicotina actúa como un inhibidor o bloqueador de los receptores colinérgicos del cerebro que a largo plazo causa reducción de acetilcolina lo que incrementa la dependencia (Kenny y Markou, 2006).

La nicotina cuando entra al cuerpo se distribuye rápidamente por medio del flujo sanguíneo y tiene la capacidad de cruzar la barrera hematoencefálica, (en promedio, una bocanada de humo de cigarro tardaría alrededor de 7 segundos en llegar al cerebro), cada cigarrillo envía al aire 70 mg de alquitranes y 25 mg de monóxido de carbono y su vida media en el cuerpo es de 2 horas, oscilando entre 1 a 4 horas de acuerdo a la variabilidad individual. La mayor parte se metaboliza en el hígado transformándose en uno de sus metabolitos inactivos -la cotinina- y solamente el 7% de la nicotina se excreta por vía renal sin transformarse junto con la cotinina. También pasa a la leche materna y atraviesa la barrera placentaria.

Exposición a Nicotina intraútero

Källén (2000), en un estudio retrospectivo que realizó en bebés expuestos a nicotina intraútero, reportó un mayor riesgo de asociación de la exposición a nicotina, con malformaciones múltiples, pero aún se necesitan mayor número de investigaciones para inferir este hecho. Shankaran y cols., (2004) evaluaron 2 grupos de niños expuestos a nicotina a dosis mínimas y máximas respectivamente, reportando un menor rendimiento al promedio en cuanto a sus habilidades motoras. En este contexto, otra investigación realizada en adolescentes (12–18 años) expuestos intrauterinamente a tabaco, encontró una disminución del grosor de la corteza orbitofrontal, correlacionable con un aumento en la probabilidad de consumo de drogas al llegar a la adolescencia (Shahrdad y cols., 2009).

El hecho de que la madre fume durante su embarazo puede producir efectos adversos en el feto. Los metabolitos actúan como vasoconstrictores reduciendo el flujo sanguíneo uterino privando al feto de nutrientes y oxígeno lo que puede ocasionar episodios hipóxicos y malnutrición (González-Garrido y Gómez-Velázquez, 2005), retraso intrauterino, disminución del peso, parto prematuro, reducción en la talla y perímetro cefálico, disminución en la circunferencia torácica, incremento del tono, síndrome de muerte súbita,

infecciones respiratorias, otitis media, asma, excitabilidad e impulsividad, así como déficit en memoria de trabajo y visoespacial (Pichini y cols., 2006).

Además, la nicotina del cigarro actúa como un teratógeno que interfiere con el desarrollo fetal, específicamente en el desarrollo del sistema nervioso. La nicotina hace cambiar el patrón de proliferación y diferenciación celular (Law, y cols., 2003), alterando el desarrollo del tejido neural especialmente en el cerebelo e interfiriendo con el desarrollo de neurotransmisores como las catecolaminas (NA); los cuales se ha hipotetizado que controlan o modulan el patrón de maduración celular (Olds, 1997; Slotkin, 1998).

El efecto de la exposición prenatal al cigarro, ocasiona desregulación de receptores colinérgicos nicotínicos en el desarrollo del cerebro, acortamiento de la fase de proliferación del cerebro (diferenciación neuronal), reducción del volumen de la materia gris (Rivkin y cols., 2008); en corteza prefrontal en ambos hemisferios y en el cíngulo anterior derecho (Levin y cols., 1996; Slikker, y cols., 2005).

Exposición a Nicotina en Adultos

En el cerebro se han descrito cuatro sistemas o ejes de adicción: El locus ceruleus y el sistema de la norepinefrina. La sustancia negra con el núcleo accumbens y el sistema de la dopamina. Los núcleos del rafe y el sistema de la serotonina. El núcleo gigante-celular de la formación reticulada y el sistema de la acetilcolina. Si bien todos intervienen en los procesos de adicción a distintas drogas, en la adicción a la nicotina tiene principal importancia el Sistema Mesolímbico-Dopaminérgico y en su Síndrome de Abstinencia interviene el Locus Ceruleus y el Sistema de la Norepinefrina. La estimulación del Sistema Mesolímbico-Dopaminérgico (considerado como el centro cerebral del placer y de la gratificación) es responsable de la farmacodependencia, en la cual el sujeto intenta encontrar el efecto euforizante (también denominado "craving"). El Locus Ceruleus es responsable del estado de alerta y de vigilia; su estimulación por parte de la nicotina mejora las funciones cognitivas, la capacidad de concentración, y

puede reducir las reacciones de estrés, proporcionando una impresión de seguridad y de relajación en las situaciones críticas.

La adicción al tabaco por ende, parece resultar de un cambio progresivo en los circuitos cerebrales que actúan como reforzadores del hábito. La nicotina estimula las neuronas dopaminérgicas estriatales produciendo liberación de dopamina en el núcleo accumbens, el striatum y la corteza frontal. Aunque los receptores específicos de la nicotina se ubican en la vía colinérgica, se ha demostrado la interacción entre vías colinérgicas y dopaminérgicas del cerebro que son áreas que participan en el aprendizaje, memoria, atención, y recompensa. La estructura química de la nicotina es similar a la de la acetilcolina, activan receptores colinérgicos y propician incrementos en la liberación de dopamina. Pero a diferencia de la acetilcolina, cuando la nicotina entra en el cerebro activa los receptores colinérgicos y puede afectar el funcionamiento normal del mismo y el incremento en la liberación de dopamina (similar al ocasionado por la heroína y la cocaína) parece ser responsable de las sensaciones placenteras experimentadas por muchos fumadores.

El consumo regular de nicotina ocasiona cambios tanto en el número de receptores colinérgicos, como en su sensibilidad a la nicotina y la acetilcolina, donde algunos de estos cambios pueden ser responsables del desarrollo de la tolerancia a la nicotina. Una vez que se ha desarrollado tolerancia, el usuario de nicotina debe proveer regularmente al cerebro de dicha sustancia para mantener su funcionamiento dentro de un rango estable. Si los niveles de nicotina caen, entonces el adicto comienza a tener sensación de incomodidad y aparecen los síntomas de abstinencia. Aunque el principal efecto de la nicotina ocurre por activación directa de sus receptores específicos en la vía colinérgica, se ha demostrado la presencia de mecanismos interactivos entre las vías de neurotransmisión colinérgica y dopaminérgicas en el cerebro. Estos cambios en los circuitos cerebrales actúan como reforzadores del hábito y de búsqueda de la droga aún en ausencia de exposición (González-Garrido y Gómez-Velázquez, 2005).

Se ha planteado que el fumar de manera crónica ocasiona deterioro cognoscitivo por probable afectación del lóbulo frontal, con hipo activación del cíngulo anterior, corteza orbitofrontal y corteza prefrontal (Neuhaus y cols., 2006). Sin embargo, otros autores no han logrado diferencias significativas atribuibles a este factores (Aşçioglu y cols., 2004).

Estudios de Nicotina y Alcohol

Estudios de Nicotina y Alcohol en Humanos

Sheehy (2001), reportó que mujeres que beben niveles altos de alcohol presentan mayor posibilidad de usar otras drogas ilícitas. En un estudio de revisión, González-Garrido y Gómez-Velázquez (2005), mencionan que el consumo de tabaco durante el embarazo se ha asociado con un mayor riesgo de bajo peso en el recién nacido, cambios en la presión sanguínea, constricción de las arterias, incremento del alertamiento, síndrome de dificultad respiratoria, hipoxia, apneas y síndrome de muerte súbita, tal vez a causa de un desarrollo anormal en el sistema respiratorio por la exposición al humo del cigarro (King y Fabro, 1983), ya que en ocasiones los niños tienen mayor posibilidad de contraer asma si las madres fuman más de 10 cigarrillos al día, existiendo una mayor prevalencia de mujeres fumadoras en las zonas urbanas (Prado y cols., 2005). De ahí la necesidad de que los programas preventivos incluyan componentes específicos contra el consumo de tabaco en la mujer (González- Molina 1989).

La exposición al alcohol se ha asociado con un crecimiento más lento. Cornelius y Day (2000), encontraron una relación inversa entre el uso de tabaco maternal en el embarazo y el peso, talla y circunferencia de la cabeza, reducción del crecimiento de los huesos largos, hiperactividad, y anomalías del tono muscular. Otros autores observaron que el consumo de tabaco y alcohol influyen en el riesgo para enfermedad coronaria en adultos, pero no se evidenciaba este riesgo en el beber moderado (Mukamal 2006).

Chiriboga (2003) encontró que la combinación de alcohol con nicotina se ha vinculado a retraso mental, microcefalia y mayor probabilidad de aborto por la interferencia en la implantación de la placenta.

Estudios de Nicotina y Alcohol en Modelos Animales

En un estudio con ratas expuestas al vapor del alcohol durante 14 días los investigadores encontraron un incremento en las frecuencias del EEG, así como mayor probabilidad de desarrollar ansiedad o depresión, estos mismos autores al investigar la nicotina también encontraron cambios en el EEG con disminución de ondas lentas y de la actividad motora (Slawecki y cols., 2004).

Electroencefalograma

El Electroencefalograma (EEG) es el registro de la actividad eléctrica cerebral medida sobre el cuero cabelludo. Actualmente se utiliza el Sistema Internacional 10-20 descrito por Jasper que designa 21 sitios de registro que guardan una relación entre la proporción y el tamaño de la cabeza del individuo. El resultado final de un registro de EEG es la secuencia de oscilaciones en la diferencia de voltaje entre dos electrodos en función del tiempo, estas oscilaciones son producidas por los campos postsinápticos que se generan en el cerebro.

EEG en Niños

Los primeros estudios en niños fueron realizados por Hans Berger en 1932, quien pudo señalar la existencia de cambios en el EEG dependientes de la edad (Otero, 2001).

D'Angiulli y cols., (2006) reportan que la técnica del EEG ha demostrado ser útil para evidenciar los efectos de la Exposición Prenatal al Alcohol (EPA), como un marcador neurofisiológico del desarrollo fetal temprano, mostrando evidencias de que la EPA tiene invariables consecuencias sobre el desarrollo.

De hecho, se ha reportado que el EEG neonatal es un buen predictor del estado neurológico del recién nacido en estado crítico y en las secuelas del desarrollo neurológico en los primeros dos años de vida (Hernández y cols., 2007).

La madurez eléctrica cerebral del neonato se establece de forma progresiva y después de las 36 semanas postconcepcionales los patrones electrofisiológicos empiezan a resultar más estables lo que parece evidenciar la adaptabilidad del cerebro al riesgo de nacimiento precoz (Scher, 1996).

Se ha encontrado en el EEG que la magnitud de Delta disminuye con aumento del sincronismo interhemisférico al aumentar la edad gestacional y concepcional. Es importante señalar que la vida extrauterina de bebés prematuros no acelera la maduración del EEG pero Nunes y cols., (1997) expresan que puede influir en la adquisición de patrones del comportamiento durante el sueño de ondas lentas (SOL).

Koterazawa y cols., (1990) evaluaron a recién nacidos entre 37 y 41 semanas de edad concepcional encontrando una disminución progresiva de Delta1 (0.5-2 Hz), mientras que Delta2 (2.2-3.8 Hz), Theta1 (4.0-5.4 Hz) y Theta2 (5.6-7.8 Hz) aumentaban con la edad concepcional, no reportando cambios significativos para Alfa (8.0-12.8 Hz) y Beta (13.0-29.8 Hz). El desarrollo del EEG parece depender de la edad concepcional por lo que los prematuros presentan mayor energía en Delta1 y con disminución en Delta2, Theta1 y 2 en comparación con bebés a término. Ver Tabla 4.

Características del EEG del Recién Nacido (RN)

Los cambios electroencefalográficos en el recién nacido forman parte de manifestaciones fisiológicas múltiples que reflejan el proceso de maduración del SNC. Fernández y González (2001) mencionan que el recién nacido pasa más del 70 % del tiempo dormido, estado que resulta interrumpido por breves periodos de vigilia por lo que los estudios electroencefalográficos

generalmente se toman durante el sueño. A continuación se enlistan las características fundamentales de cada fase del sueño espontáneo:

1) Sueño tranquilo o SOL

- a) ojos cerrados
- b) respiración regular
- c) tono muscular conservado
- d) ausencia de movimientos oculares
- e) ausencia de movimientos faciales con excepción del chupeteo
- f) variabilidad de la frecuencia cardiaca menor a 15 latidos por minuto.
- g) EEG: pueden diferenciarse 2 patrones durante el sueño tranquilo en el recién nacido a término: el primero está caracterizado por la actividad de ondas lentas continuas de 0.5 a 2 Hz y de gran amplitud que resulta máxima en regiones occipitales, a las que puede superponerse actividad más rápida entre 18 y 25 Hz. El segundo es el denominado "tracé alternant" que consiste en episodios de ondas de gran amplitud entre 1 y 3 Hz, generalizadas y con una duración promedio entre 2 y 6 segundos. Estos patrones alterna con periodos de bajo voltaje de duración similar (entre 4 y 8 segundos) y suele desaparecer a las 3 ó 4 semanas de vida.

2) Sueño activo o MOR

- a) ojos cerrados, alternancia entre abrir y cerrar los ojos.
- b) respiración irregular
- c) ausencia de tono muscular
- d) movimientos oculares rápidos
- e) variabilidad Total de la frecuencia cardiaca mayor de 15 latidos por minuto
- f) movimientos faciales (sonrisas, muecas, suspiros, fruncimiento del entrecejo) y corporales (retorcimiento y estiramientos, movimiento de las extremidades, vocalizaciones).
- g) EEG: el trazado es de actividad mediana y consiste en ondas con cierta ritmicidad de frecuencia entre 4 y 8 Hz. Tiene una amplitud relativamente baja menor de 50 microvolt (μv) y puede presentarse un trazado de baja amplitud continuo con ondas lentas superimpuestas de forma intermitente o continúa.

3) Sueño transicional

Periodos de sueño que muestran algunas características que no pueden ser clasificadas como sueño tranquilo o activo. Ocurre entre periodos de sueño tranquilo y activo (al inicio del sueño y en la transición sueño –vigilia). El sueño transicional disminuye de manera progresiva con el desarrollo. El recién nacido tiene ciclos de sueños con duración de 45 a 60 minutos, donde el 55% corresponden a sueño activo y el resto a sueño tranquilo y transicional.

Monod y Tharp (1997) han reportado que existe mucha variabilidad en la actividad bioeléctrica en esta etapa, afectando las generalizaciones de un individuo a otro y en ocasiones de un momento a otro, especialmente durante el sueño SOL. Tal vez esa sea una de las causas de que existan muy pocos trabajos sobre el EEG y los ciclos de sueño en los recién nacidos. En bebés con edad concepcional entre 31- 38 semanas, por ejemplo, se han reportado ciclos de sueño de 57-65 minutos con una duración de MOR de 47 a 52% y SOL de alrededor de 27%, donde el paso de una etapa a otra parece definirse bien por la inhibición tónica de la barbilla en la transición hacia sueño activo; las ondas agudas y husos aparecen en sueño lento en la tercera semana con gran variación interindividual, mientras las ondas occipitales rítmicas aparecen hacia la quinta semana y se definen bien sobre la semana once (Curzi-Dascalova y cols., 1981,1985).

Los periodos definidos como sueño activo y sueño lento se detectan desde la edad de 27 semanas de gestación. Después de las 35 semanas de gestación la cantidad de sueño indeterminado se reduce al 10% y al término predomina el sueño activo (MOR), que se diferencia del sueño lento por la rapidez de los ritmos cardiacos respiratorios, pausas respiratorias y una amplitud más baja del ritmo cardiaco como se había comentado con anterioridad.

Scher y cols., (1996) han mostrado diferencias para los estados del sueño entre niños pretérmino y “a término”, donde en el pretérmino predominan pocos movimientos oculares y del cuerpo, ciclos ultradianos más

largos (70 minutos vs. 53 minutos en los “a término”), un “tracé alternant” más abundante (34% vs. 28%) y menos sueño MOR (13% vs.17%).

Siegel (2004) encontró que en el sueño No REM, también conocido como sueño de ondas lentas (SOL) o sueño quieto, el nivel metabólico del cerebro y la temperatura están a sus niveles más bajos, mientras que en el sueño de movimientos oculares rápidos (REM), sueño de ondas rápidas (MOR) o activo, la temperatura y metabolismo alcanzan un máximo (igual o mayor que al despertarse). Ver Tabla 4.

Fases Del Sueño

- ✚ Fase 1 SOL (No REM o quieto). Es la fase de sueño ligero y poco reparador en la que se perciben la mayoría de los estímulos, auditivos y táctiles, que suceden alrededor. El tono muscular está disminuido en relación con la vigilia y aparecen movimientos oculares lentos. La actividad cerebral combina el patrón Alfa con Theta de baja amplitud.
- ✚ Fase 2 SOL. En esta fase se produce un bloqueo que comprende una desconexión del entorno, es decir, el sistema nervioso bloquea las vías de acceso de la información sensorial, lo cual facilita que se concilie el sueño. El sueño es parcialmente reparador, el tono muscular es menor que en la fase 1 y desaparecen los movimientos oculares. La actividad cerebral es predominantemente Theta, aunque aparecen algunas ondas Delta.
- ✚ Fase 3 SOL. Fase en la que hay una mayor profundidad del sueño pero no Total, si el durmiente despertase se encontraría confuso y desorientado; además es esencial para el descanso. El tono muscular es aún más reducido y tampoco hay movimientos oculares. En esta fase, la actividad cerebral es preferentemente Delta, aunque con presencia de actividad Theta.
- ✚ Fase 4 SOL. Es la fase de mayor profundidad del sueño con la actividad cerebral más lenta, es decir, predomina la actividad Delta. Al igual que la Fase 3, es esencial para el descanso. La falta de sueño en estas dos

fases provoca somnolencia durante el día. El tono muscular está muy reducido.

- ✚ Fase 5 MOR (REM o activo). Es la fase en la que se presentan los sueños en forma de narración. El tono muscular es nulo (parálisis o atonía muscular), esto impide que representemos lo que se está soñando. La actividad cerebral de esta fase es rápida, mayoritariamente Theta de baja amplitud con ráfagas de actividad Beta. En la Tabla 4 se resume lo que algunos autores han señalado sobre los tipos de sueño y las características del EEG.

Tabla 4.

Características del EEG según la fase de sueño y edad.

Edad	Tipo de sueño	Características del EEG	Autor
27-36 Semanas de edad Concepcional (SEC)	MOR	Discontinuo, explosiones temporales de Theta, ráfagas de Delta	Torres, F., Anderson, C.(1985). The normal EEG of the human newborn. <i>Journal Clinical Neurophysiology</i> , 2(2); 89-103.
32 SEC		Valores espectrales mas altos en sueño MOR en C3 y O1, diferencias inter e intra hemisféricas	Scher, M.S., Steppe, D.A., Sclabassi, R.J., Banks, D.L. (1997). Regional differences in spectral EEG measures between healthy term and preterm infants. <i>Pediatric Neurology</i> , 17(3):218-23.
32 SEC	SOL	Valores espectrales bajos en Alfa y Beta, Theta en sueño Sol y Delta en todas las etapas de sueño	Scher, M.S., Sun, M., Steppe, D.A., Banks, D.L., Guthrie, R.D., Sclabassi, R.J. (1994). Comparisons of EEG sleep state-specific spectral values between healthy full-term and preterm infants at comparable postconceptional ages. <i>Sleep</i> , 17(1):47-51.
27-44 SEC		Asincrónicos, en línea media actividad Delta y Beta que asemejan trance-alternat, actividad de fondo simétrica	Zaret BS, Guterman B, Weig S. (1991) Circumscribed midline EEG activity in neurologically normal neonates. <i>Clinical Electroencephalography</i> . 22(1):13-22.

EEG en Adultos

El análisis del EEG es útil para el diagnóstico de distintos estados disfunciones, así mismo para evaluación de algún efecto de una droga. Al realizarse estudios de EEG, son más claras las diferencias en EEG de adultos entre normales y patológicos, Verdejo y cols. (2007) observaron adultos en donde el consumo de drogas se relaciona con alteraciones neurocognitivas vinculadas al funcionamiento de diversas regiones cerebrales, desorganización y asimetría del EEG.

EEG en Modelos Animales

Ehlers y cols., (1997) mostraron que ratas hembras expuestas a nicotina durante la gestación (un microgramo por kilo), presentaron mayores amplitudes del EEG en comparación con los machos, además de una reducción significativa en las respuestas del hipocampo a cambios en los estímulos auditivos, aunque este tipo de estudios resultan de difícil extrapolación a modelos humanos.

Estudios de EEG – Drogas

Exposición al Alcohol y EEG en Niños

Havlicek y cols., (1977) estudiaron hijos de madres alcohólicas donde encontraron hipersincronismo del EEG en las 3 fases de sueño (SOL, transicional y MOR). Este grupo presentaba durante el sueño SOL un poder absoluto significativamente más alto en las frecuencias desde 1.5 a 17.5 Hz. En sueño MOR encontraron un poder absoluto significativamente más alto en la gama de frecuencias entre 0.1 y 17.5 Hz con hipersincronía a las 6 semanas, sin que esto haya podido interpretarse como signos de abstinencia al alcohol porque de haberla debían aparecer sus síntomas con anterioridad a esta fecha. Otro grupo de científicos evaluó a recién nacidos de 30-40 SDG con exposición intrauterina a alcohol encontrando en el EEG un incremento global del poder espectral lo que parece indicar que la exposición

podría interferir con la maduración normal del cerebro. Además, señalaron que la exposición única a cantidades altas de alcohol podría ser incluso más dañina al cerebro fetal que la exposición crónica continua (Scher y cols., 1994).

Exposición al Alcohol y EEG en Adultos

El EEG ha demostrado ser útil en la evaluación de los efectos del alcohol en seres humanos adultos (Ehlers y cols., 1989). Rangaswamy, y cols., (2003), estudiaron a personas dependientes del alcohol, encontrando en el sexo masculino un incremento en el poder absoluto de la banda Theta hacia regiones centrales y parietales, mientras que en las mujeres esto sólo ocurría en regiones parietales.

Exposición al Alcohol y EEG en Modelos Animales

Investigaciones realizadas por Slawecki (2002) en ratas expuestas a etanol entre los días 35-40, reportan un incremento hipocampal de Theta, con aumento de ondas lentas en corteza frontal y parietal, mientras que similares observaciones se han encontrado en humanos (mayor potencia absoluta total del EEG en adolescentes con relación a adultos), lo cual parece evidenciar diferentes efectos del alcohol relacionados con la edad de exposición (Criado y cols., 2008).

Exposición a Cocaína y EEG en Niños

Estudiando 27 niños expuestos a cocaína intrauterino, Jones y cols., (2004), reportaron que al ser evaluados a los 6 años, presentaban una asimetría frontal del poder global espectral que alcanzaba mayores magnitudes en el hemisferio derecho, describiendo además menos reacciones empáticas y una menor habilidad para realizar tareas que implicaran cooperación, lo que se interpretó como que la exposición a la cocaína puede alterar el desarrollo socio-emocional del infante.

Wada y cols., (1996) examinaron a 39 bebés con exposición intrauterina a cocaína encontrando que 34 niños tenían un EEG anormal al nacimiento, indicativo de irritabilidad del SNC, pero que estas anomalías no se podían explicar o predecir clínicamente sobre la base de un trastorno neurológico o por variables perinatales en la primera semana de vida. A la segunda semana de vida sólo 9 persistían con un EEG anormal, mientras que entre los 3 y 12 meses de edad el EEG se normalizó, explicando que estas anomalías neurofisiológicas podrían estar relacionadas con cambios en la función y disponibilidad de neurotransmisores. Sin embargo, Legido y cols., (1997) examinaron tempranamente a hijos de adictas a cocaína sin encontrar diferencias significativas en el EEG en cuanto a su madurez respecto a controles sanos.

Scher y cols., (2000) evaluaron los efectos neurofisiológicos de la exposición prenatal a cocaína en casos en los que la madre consumió una o más líneas de cocaína diarias durante el primer trimestre. El grupo de niños expuestos no mostró diferencias significativas en cuanto al peso, talla, circunferencia craneal o edad gestacional con los no expuestos, aunque la exposición prenatal a cocaína se asoció a menores correlaciones espectrales entre regiones homólogas al nacimiento, así como a valores de poder espectral más bajos al año de edad.

Exposición a Cocaína y EEG en Adultos

En el caso de sujetos dependientes a cocaína se ha reportado un aumento del poder absoluto y relativo de Alfa, así como déficit en los poderes absolutos y relativos de Theta y Delta, predominantemente sobre regiones anteriores (Pritchep, y cols., 1999; Alper y cols., 1990). Sin embargo, otros autores han encontrado que en sujetos adictos a cocaína y alcohol el poder absoluto de Beta es significativamente mayor en áreas frontales, postulando que estas sustancias inducen una desincronización del EEG en frontales con lo que se reducen los componentes espectrales de Alfa, como ocurre en niños expuestos prenatalmente a cocaína (Costa y cols., 1997; Chang y cols., 1999).

Exposición a Cocaína y EEG en Modelos Animales

Estudios con ratas expuestas a cocaína prenatalmente al día 11 de gestación, han demostrado un incremento de dopamina en el putamen y caudado, lo que podría producir cambios cerebrales que se han relacionado con un decremento de la permanencia en el lugar de preferencia (Ren y cols., 2009). Otro estudio con ratones inyectados con cocaína reportó un incremento en las frecuencias lentas, posiblemente debido a una mayor actividad oscilatoria en el área talamocortical, o de manera alternativa, por una sobreinhibición de las neuronas talamocorticales, pero sin cambios en las frecuencias rápidas como Gamma (Urbano y cols., 2009).

Estudios de Nicotina y EEG en Niños

Scher y cols. (1994) evaluaron a recién nacidos prematuros encontrando disminución de valores espectrales en las bandas Theta, Alfa y Beta durante la fase de sueño SOL, mientras que otro estudio en madres adolescentes adictas a la nicotina mostró una mayor posibilidad de riesgo de padecer alguna afectación clínica y prematuridad tanto para la madres como para el feto (Aliyu y cols., 2010).

Estudios de Nicotina y EEG en Adultos

El alcohol interactúa con la nicotina induciendo efectos placenteros (Funk y cols., 2006). Entre los efectos asociados al consumo de nicotina están el incremento a la excitación, la atención visual y la percepción, disminuyendo el tiempo de reacción en tareas de atención en adultos (Vázquez-Palacios y cols., 2004).

Estudios de Nicotina y EEG en Modelos Animales

Existen pocos estudios sobre el efecto de la nicotina en el EEG. Slawecki y cols., (2004) estudiaron ratas expuestas a nicotina entre el día 4 y 9 posnatales, reportando desorganización sináptica en el hipocampo dorsal, con disminución de la energía espectral en frecuencias entre 1 y 4 Hz, así

como reducción de actividad motora, y aumento de ansiedad. Estas consecuencias pueden ser el resultado de la desorganización sináptica en el hipocampo, o de una mayor susceptibilidad a los efectos teratogénicos de la exposición a la nicotina (Slawecki y cols., 2000). Sankar y cols., (2000) por su parte, administraron nicotina intraútero 2mg, (dosis similar al consumo de una fumadora moderada) a roedores, logrando localizar cambios en la replicación celular y diferenciación neuronal, con reducción en el grosor de la corteza somatosensorial, principalmente en neuronas piramidales.

Estudios de Coherencia

La coherencia se define como una representación numérica de la fuerza de la relación lineal normalizada entre la actividad entre dos canales diferentes para una banda de frecuencia elegida. Varía entre 0 ó 0% (ninguna asociación) y un valor cercano a 1 ó 100%, lo que indica interrelación lineal o asociación Total, (Antonie, 1972), o que las dos señales son exactamente iguales (son la misma señal). También se ha definido como la tendencia de señales como las del EEG, de aumentar y decaer en sincronía. La coherencia es usualmente medida entre dos canales, lo que se interpreta como una forma de medir que tan semejantes entre sí son dos señales. Para graficar la Coherencia se utiliza la potencia cruzada que es la superposición de los gráficos de cada canal mostrando las armónicas que se hallan en ambos (Nuwer, 1992).

Varios estudios sugieren que la integridad de las conexiones interhemisféricas influye sobre la coherencia, siendo las bandas principalmente estudiadas Alfa y Beta. La evidencia experimental sobre la coherencia del EEG en la banda de Alfa se ha reflejado en la actividad en conexiones cortico-corticales predominando en conexiones talamocorticales, siendo principalmente utilizado el análisis de coherencia para estudiar aspectos del desarrollo normal y patológico del cerebro humano, como ocurre en la Enfermedad de Alzheimer y el TDAH (Kiper, 2010), o para estudiar la actividad mental durante el cálculo matemático, o la evolución de distintos trastornos del Neurodesarrollo.

El análisis de coherencia es la correlación que existe entre dos pares de canales EEG e informa sobre los componentes frecuenciales comunes a ellos, junto con la magnitud de su asociación. Sus elementos son: el *espectro de potencia cruzada*; (expresión que tienen en común ambas señales), el *espectro de coherencia (simetría entre las señales)*; y el *espectro de fase (sincronía de señales)*. La base del análisis matemático es la Transformada rápida de Fourier (TRF). El producto obtenido se denomina EEG cuantificado (EEGc) y permite caracterizar la señal obtenida en forma numérica, posibilitando de este modo su posterior procesamiento matemático y estadístico.

Entre los métodos matemáticos no paramétricos aplicados al análisis del EEGc se encuentra el coeficiente de correlación de Pearson aplicado a la covarianza del análisis de Fourier. La covarianza permite establecer el grado de similitud entre 2 señales eléctricas, pero es directamente dependiente de la amplitud de las mismas. Para independizarla de la amplitud se le divide por la raíz cuadrada del producto de la varianza de cada señal. La covarianza normalizada se transforma en el coeficiente de correlación, conocido también como Coherencia.

Para su análisis generalmente se seleccionan segmentos de 2 segundos libres de artefactos, se promedian los resultados de cada época y se aplica la TRF con análisis estadísticos como podrían ser pruebas paramétricas (prueba de proporciones) o no paramétricas (Kruskal-Wallis) (Vidal y cols., 2007).

Coherencia y Correlación

Si se aplica el método de la transformada rápida de Fourier (TRF) se obtiene el valor de la amplitud de los componentes de frecuencia de las señales bioeléctricas de interés, los cuales se pueden agrupar en bandas de frecuencia particular. A través de la TRF se calculan los espectros de coherencia. Esta se utiliza para establecer posibles relaciones funcionales entre diferentes regiones del cerebro, ya que es sensible a cambios en la

relación de fase entre las señales registradas (Guevara y cols., 2006). La coherencia se basa en el análisis espectral y al igual que la correlación se emplea para establecer relaciones funcionales entre diferentes regiones del cerebro, debido a que la coherencia es sensible a los cambios en la relación de fase entre las señales registradas. Tanto el análisis de la coherencia como el de la correlación son similares y brindan información sobre la semejanza morfológica de señales EEG en aspectos como su polaridad y su fase en el tiempo.

Como dificultad que presenta el espectro de coherencia es que no puede ser calculado a partir de un único segmento de señal registrada y no solo es sensible a cambios de fase, sino también a cambios de amplitud en las señales. La coherencia se calcula como un índice positivo (que va de cero a uno) y la correlación se maneja como positiva o negativa (con valores de -1 a +1). Si la coherencia es estable en fase y amplitud, la coherencia permanecerá estable en el valor de +1.

Entre los espectros de correlación y de coherencia existen varias diferencias y Guevara (2006) señala las siguientes:

- ✚ El valor del coeficiente de coherencia oscila entre el valor de cero y uno, el de correlación está entre uno y menos uno.
- ✚ El valor de la coherencia se ha obtenido por la transformación al dominio de la frecuencia, mientras que el valor de la correlación se obtiene en el dominio del tiempo, por lo que es más rápido el cálculo del espectro de coherencia por medio de TRF, pero también se puede calcular la correlación a través de una transformación al dominio de la frecuencia e igualar el tiempo de cálculo del espectro de coherencia y correlación.
- ✚ La correlación no se ve afectada por las diferencias de amplitud de cada segmento de señal, a diferencia de la coherencia que al ser calculada para varios segmentos de una señal, sí se afecta por los cambios en la relación de amplitud entre ellos. La coherencia depende de la estabilidad, tanto de la fase como de la amplitud de las señales, mientras que la correlación solo se afecta por los cambios de fase.

- ✚ La correlación refleja la relación de fase de cada par de segmentos de señal, mientras que la coherencia refleja solamente la estabilidad de la relación de fase en un conjunto de segmentos. La coherencia de un segmento de un par de señales siempre es uno, sin importar la relación de fase entre ellos. No tiene sentido calcular la coherencia para un solo par de segmentos de dos señales, pero sí lo tiene calcular la correlación entre ellos.

La coherencia obtenida a partir de varios segmentos seguirá valiendo uno solo si se conserva la misma relación de fase y amplitud a lo largo de todos ellos, mientras que la correlación seguirá reflejando la relación de fase entre dichos segmentos de señal, independiente de los cambios de amplitud. En la medida en que varíe la relación de fase y amplitud de un segmento a otro la coherencia disminuirá, reflejando de este modo los cambios en la estabilidad de la relación entre las señales (Guevara y cols., 2006). La coherencia mide la co-variación entre dos señales como una función de la frecuencia mediante el análisis de la relación de fase entre las señales de EEG. La correlación considera tanto la relación de fase como la polaridad entre las dos señales que se están analizando, no tomando en cuenta la amplitud o voltaje de la señal y permite determinar el grado de semejanza entre dos señales eléctricas durante un periodo de tiempo determinado (Guevara y cols., 2006).

Planteamiento del Problema

El consumo de drogas es un acto ancestral, que desde hace mucho se convirtió en un problema de salud pública por las consecuencias que acarrea y por los millones de personas afectadas en todo el mundo. Además, la existencia de mujeres adictas en edad fértil promueve la posibilidad de exposición de sus productos en el curso de la gestación.

En la década de 1980 se observó un incremento generalizado en el consumo de drogas de abuso, aunque las que siguen ocupando los primeros lugares por su incidencia son el alcohol y el tabaco, tal vez por el hecho de ser consideradas como sustancias “legales”.

En México el consumo de la triada cocaína, tabaco y alcohol sigue vigente y en aumento. Simplemente en el 2008 la Encuesta Nacional de Adicciones menciona que 4.5 millones de personas entre los 12 y 65 años consumen drogas. De hecho, en la Encuesta Nacional de Adicciones del 2002 se encontró que, de acuerdo a la distribución de los sitios en los que el porcentaje de residentes refirió haber probado droga alguna vez en su vida, las ciudades de mayor incidencia son Tijuana 14.7%, Ciudad Juárez 9.2%, Guadalajara 7.6% y el Distrito Federal con el 7.2%.

Algunas de las consecuencias que puede ocasionar el consumo de drogas durante el embarazo son: niños prematuros, con bajo peso, menor estatura, reducción de la circunferencia craneal, retraso en el desarrollo, síndrome de abstinencia fetal (SAF), que en el futuro podría provocar problemas cognoscitivos, de aprendizaje, comportamiento e incluso un menor cociente intelectual.

Considerando el importante problema social asociado a esta creciente problemática y la noción popular de que una exposición breve o fugaz a las drogas de abuso puede que no afecte el desarrollo del niño, así como la inexistencia de un perfil característico en la actividad eléctrica cerebral del

recién nacido expuesto a drogas intraútero, nos propusimos estudiar el efecto combinado de la exposición intrauterina a dosis mínimas de cocaína, tabaco y alcohol sobre la actividad eléctrica cerebral de estos niños. Esto implicaría el análisis cualitativo y cuantitativo del EEG en un grupo de niños expuestos intraútero versus un grupo control pareado.

De aquí que la pregunta de investigación pueda ser resumida como: ¿cuáles son las características electrofisiológicas de la actividad eléctrica cerebral en niños entre 3 y 30 días de nacidos, expuestos intraútero a dosis mínimas de cocaína, tabaco y alcohol en comparación con niños controles?

Objetivo General

Estudiar los parámetros cualitativos y cuantitativos de la actividad eléctrica cerebral en niños expuestos intraútero a cocaína, tabaco y alcohol versus un grupo control.

Objetivos Específicos

Analizar comparativamente, desde el punto de vista cualitativo, la organización y maduración de la actividad de base electroencefalográfica en niños expuestos a cocaína, tabaco y alcohol, versus un grupo control.

Estudiar comparativamente el poder absoluto, poder relativo y frecuencia media en cada banda de frecuencia y Total, en el grupo de niños expuestos y controles.

Evaluar medidas cross-espectrales de banda ancha (coherencia inter-hemisférica) en niños expuestos intraútero a cocaína, tabaco y alcohol respecto a los niños controles.

Hipótesis

Los niños expuestos intraútero a dosis muy bajas de cocaína, tabaco y alcohol presentarán cambios en el EEG (menor organización, incremento de Delta y Theta, con disminución de Alfa y disminución de la coherencia global) respecto a sujetos controles.

Metodología

Tipo de estudio: Comparativo

Participantes

Grupo expuesto a drogas (GE). Siete participantes recién nacidos entre la semana 37-40 de edad gestacional, de entre 3 y 30 días de nacido con antecedentes de exposición a dosis bajas de cocaína, tabaco y alcohol durante el desarrollo intrauterino (ver criterios de consumo).

Grupo control sano (GCS). Siete participantes recién nacidos entre la semana 37-40 semanas de edad gestacional, de entre 3 y 30 días de nacido, pareados con el grupo experimental según el sexo, peso y edad gestacional, sin antecedentes de exposición alguna a drogas.

Variable Independiente

Exposición intraútero a cocaína, alcohol y tabaco.

Variables Dependientes

Medidas del EEG: organización global, potencia absoluta, potencia relativa, coherencia interhemisférica.

Variables Sociales

Nivel socioeconómico, escolaridad, personas que dependen de la progenitora, aspectos socio geográficos, edad de la madre, estado civil.

Criterios de Inclusión

Grupo expuesto a drogas

- ✚ Niños entre 3 y 30 días de vida extrauterina
- ✚ Peso superior a 1,500 gramos al nacer
- ✚ Antecedentes de madre consumidora de cocaína, tabaco y alcohol.

Criterios de No Inclusión

- ✚ Niños menores de 72 horas de nacimiento.
- ✚ Niños que presenten enfermedades que afecten el SNC (como meningitis, enfermedades cerebrales metabólicas, edema cerebral, traumatismo craneal, encefalitis, epilepsia, hidrocefalia, hipertensión intracraneal, esclerosis, parálisis cerebral, anormalidades cromosómicas, toxoplasmosis, rubeola, citomegalovirus, SIDA).

- ✚ Peso menor a 1,500 gramos.
- ✚ Si a juicio del médico tratante el infante difícilmente sobreviviría al momento de su evaluación.
- ✚ Que sus familiares decidan no participar en el estudio.

Medición del uso de drogas

La confirmación del uso de drogas por parte de la madre constituye uno de los elementos esenciales de la investigación, en particular para determinar el periodo de referencia (periodo de consumo), las cantidades consumidas y la frecuencia de consumo con el objeto de clasificar a las usuarias según su estatus de consumo (alto, moderado o bajo).

Para determinar este rango en cuanto al consumo de cocaína, se debe considerar que la mayoría de los reportes dividen el consumo durante el embarazo en dos grandes grupos (*alto*: consumo con una duración de más de 60 días; o *ligero*: consumo por menos de 60 días; Frank y cols., 1999, 2002; Beeghly y cols., 2006). En nuestro caso todas las mujeres aceptaron haber tenido un consumo menor a 60 días en su autorreporte.

Con respecto al tabaco, los criterios de clasificación del consumo varían. En el presente trabajo se tomó como referencia a Gaworski y cols., (2004), quienes consideran como fumadoras menores, a aquellas que consumen menos de una cajetilla (20 cigarros) por día. En nuestro estudio las madres participantes reportaron fumar dosis mínimas entre 3 y 20 cigarrillos diarios.

En lo referente al alcohol, la ENA (2002) clasifica que un trago o copa es igual a: 1 Lata o botella mediana de cerveza (330 ml), 1 Jarro o jícara de pulque de 500 ml, 1 Vaso de 120 ml de vino de mesa, Destilados: brandy, ron, whisky, vodka, ginebra, 1 Vaso o copa de bebida con licor (30 ml), 1 Botella de *coolers* de vino (330 ml), 1 Copa "farolazo" (30ml). Asimismo la ENA (2002) clasifica el consumo de alcohol de forma tal que los sujetos del presente estudio clasificaron en la categoría de "bebedor poco frecuente,

alto” por el consumo que se situaba entre 3 a 24 cervezas por ocasión (Ver Tabla 5).

Tabla 5.

Clasificación de Consumo de Alcohol (ENA, 2002).

Clasificación	Consumo
Abstemio	Nunca ha consumido alguna copa completa de alcohol.
No bebió en el último Año	Ha consumido alcohol, pero no lo ha hecho en el último año.
Bebedor poco frecuente bajo	Consumió alcohol en el último año y nunca tomó 5 copas o más en una sola ocasión.
Bebedor poco frecuente alto	Consumió alcohol en el último año, (sin incluir el último mes) bebiendo por lo menos cinco copas o más en una ocasión.
Bebedor moderado Bajo	Consumió alcohol en el último mes y nunca tomó cinco copas o más en una sola ocasión.
Bebedor moderado Alto	Consumió alcohol en el último mes o en el último año (sin incluir la última semana) bebiendo por lo menos cinco copas o más en una sola ocasión

Definiciones Operacionales

No-exposición: se definió como no consumo de cocaína, tabaco, alcohol o cualquier otra sustancia de abuso durante todo el embarazo.

Exposición: se definió como ingesta maternal de cocaína, tabaco, alcohol, asentado en la entrevista y en el expediente.

Metodología del registro del EEG

Para el registro monopolar del EEG se utilizaron todos los sitios del cuero cabelludo según el Sistema Internacional 10-20 (Fp1, Fp2, F3, F4, C3, C4, P3, P4, O1, O2, F7, F8, T3, T4, T5, T6, Fz, Cz y Pz), en un electroencefalógrafo digital modelo MEDICID 3E usando el programa TrackWalker, versión 2.0, ambos de NEURONIC, SA.

✚ Periodo de muestreo: 5 milisegundos (frecuencia de 200 Hz.).

- ✚ Ganancia amplificada: 10,000.
- ✚ Conversor Analógico Digital (A/D): 16 bits.
- ✚ Filtros: pasabanda entre 0.5 y 30 Hz.
- ✚ Se seleccionaron 20 ventanas de EEG de 2000 milisegundos libres de artefactos y de actividad paroxística en cada uno de los tipos de sueño.
- ✚ Los montajes de voltaje se encontraron en los rangos de frecuencia siguientes Delta: 1.5-3.5; Theta: 4.0 -7.5; Alfa: 8.0 -12.5 y Beta: 13- 19 Hz.
- ✚ Medidas cross-espectrales de banda ancha (poder absoluto y relativo, coherencia interhemisférica).
- ✚ Referencias en ambas orejas cortocircuitadas.
- ✚ Impedancia por debajo de 5 kilo Ω .
- ✚ Condición: sueño continuo durante 25 minutos donde seleccionamos épocas de sueño SOL y MOR.

Procedimiento

Un médico especialista en Neonatología del Antiguo Hospital Civil de Guadalajara “Fray Antonio Alcalde” evaluó y detectó a los hijos de madres toxicómanas. El neonatólogo administró las escalas de Silverman-Anderson, Escala Capurro de Edad Gestacional y Escala de valor de riesgo al nacer. Después se realizó la historia clínica de la madre e hijo, aplicándose las escalas para determinar el nivel socioeconómico y nivel educativo. Posteriormente a estos pasos se entrevistó a la madre, tutor, representante legal o familiar más cercano al niño, a quien se le explicó la naturaleza de la investigación y se le presentó una carta de confidencialidad y consentimiento informado, donde se describían los objetivos, métodos, beneficios y posibles riesgos previstos. Se les informó que eran libres de no participar en el estudio y de revocar en cualquier momento su consentimiento a la participación. Obtenido el consentimiento escrito se registró el EEG del niño en el Área de Neurociencias del Antiguo Hospital Civil de Guadalajara “Fray Antonio Alcalde”; siendo quién acompañado por un médico residente o pasante. El registro del EEG se realizó durante sueño continuo por unos 25 minutos,

procediendo “fuera de línea” al análisis visual de trazado y obtención de los parámetros cuantitativos de interés. La inspección visual del trazado del EEG perteneciente a cada uno de los sujetos estudiados se realizó por un médico especialista en la materia “a ciegas” respecto a la pertenencia del niño a uno u otro grupo. Los datos de la inspección visual de cada EEG comprendieron un reporte separado (en cada sujeto) de las dos fases de sueño de interés para el estudio en curso (sueño de ondas lentas: SOL, y sueño caracterizado por movimientos oculares rápidos: MOR).

Instrumentos utilizados

- ✚ Electroencefalógrafo digital
- ✚ Evaluación de la condición al nacimiento APGAR
- ✚ Estimación de la Edad Gestacional Método Capurro
- ✚ Valoración de Silverman –Andersen
- ✚ Historia Clínica perinatal
- ✚ Historia Clínica de la Madre
- ✚ Escala de Nivel socioeconómico
- ✚ Valoración del Riesgo al nacer
- ✚ Encuesta del nivel educativo

Análisis de datos

A partir del registro electroencefalográfico se seleccionó un grupo de 20 épocas de 2000 milisegundos, libres de artefactos. Mediante la transformada rápida de Fourier, se obtuvieron matrices de espectros cruzados, con los que se calculó la coherencia interhemisférica (Cohinter), expresada mediante la transformación Z. Debe mencionarse que la técnica de la coherencia es una medida espectral cruzada de banda ancha, que cuantifica el grado de sincronización cortical entre la actividad registrada en dos derivaciones homólogas del EEG, permitiendo realizar inferencias sobre las interrelaciones que diferentes áreas cerebrales mantienen entre sí atendiendo a una banda de frecuencia cualquiera (Cantero 2000).

Además, a partir del cuadrado de la amplitud de la senoide (potencia) en cada frecuencia, se calcula y grafica el espectro de potencia agrupados en las frecuencias asignadas a las bandas clásicas (ver sección registro del EEG). Este procedimiento se hizo por separado tanto en segmentos de sueño MOR como de sueño SOL. En ambos casos se calculó el promedio individual de los valores cuadráticos de voltaje para cada banda de frecuencia y Total elaborando una matriz para su análisis estadístico por medio de ANOVAs para grupos independientes en cada caso.

Resultados

Descripción Socio-cultural de los casos estudiados que resultaron expuestos a cocaína, tabaco y alcohol.

Se estudiaron siete casos de hijos de madre toxicómana tomados de una muestra total de 42 sujetos expuestos a varios tipos de drogas (ver Anexo 9), según las variables mencionadas. La edad del grupo expuesto a drogas intrauterinamente (cocaína, tabaco y alcohol) osciló entre 3 y 21 días de vida extrauterina durante el periodo comprendido de Junio del 2006 a Julio del 2008, en el Hospital Civil "Fray Antonio Alcalde" en Guadalajara, Jalisco. La edad media de las madres al momento del parto de niños del grupo expuesto fue de 19.6 años (Intervalo de confianza (IC) de 95%; 12.99- 26.2 años). De éstas el 28% (2) eran menores de edad.

El tiempo medio de consumo previo de drogas de estas madres fue de tres años. Se reportó una frecuencia de consumo de tabaco entre 3 y 20 cigarrillos diarios durante todo el embarazo.

El alcohol alcanzó una frecuencia de consumo cada semana entre 3 y 24 cervezas hasta el cuarto mes de embarazo, mientras que el uso de cocaína resultó en la inhalación esporádica de una línea hasta el quinto mes de embarazo. De estos siete casos, 71% de ambos padres consumían drogas, uno había muerto en la cárcel y una mamá estaba encarcelada por traficar con drogas. El nivel de estudios de las madres involucradas fue de primaria incompleta y solo una refería haber cursado hasta el tercer semestre de preparatoria. Estas madres vivían en promedio con otras siete personas en la misma casa, sin contar con todos los servicios (agua, luz, gas). El piso era de cemento en todos los casos y convivían con animales como perro, gato, gallinas, alacranes y tarántulas. El ingreso económico promedio per cápita reportado fue de 1,950 pesos mensuales.

Ninguna de las madres se encontraba bajo tratamiento anticonceptivo. En promedio se detectó el embarazo alrededor de la séptima semana de gestación. Dos de las madres reportadas tenía entre una y tres gestaciones

previas y en un solo caso se habían presentado abortos previos. Durante el embarazo, la vía oral fue la forma de administración de las drogas en un 63%. Siguiendo los criterios de inclusión, todas las madres consumieron más de una droga (cocaína, tabaco y alcohol) durante la gestación. Antes del embarazo las madres referían haber usado algunas drogas adicionales (marihuana y tonsol). La gestación no fue controlada en 6 de los 7 casos. Además, 2 de las 7 madres presentaron infección de vías urinarias acompañada de cérvico-vaginitis, que fue tratada con antibióticos.

En los 7 casos la media de Semanas de Gestación (SDG) fue de 38.9 (IC: 95%, 37.4-40.4). El 43% presentaron 37 SDG y el 57% de los partos fue a término (38- 41 SDG). En un caso el parto fue eutócico y en el resto distócico. El peso medio de los recién nacidos fue de 2780 gramos (IC: 95%, 2434-3125 gramos) y en un solo caso se presentó un peso inferior a los 2000 gramos. Predominó el sexo masculino (4 casos), con un promedio de talla de 48.71 centímetros, aunque en 2 niños se presentó una talla entre 49-52 cm. El promedio del perímetro cefálico en la muestra de estudio fue de 33.8 cm. con un promedio de edad materna de 19.8 años. El APGAR promedio fue satisfactorio (9/8 al 1 y 5 minutos respectivamente), mientras que uno de los casos mostró una malformación congénita (ausencia de pabellón auricular).

Los niños estuvieron hospitalizados un promedio de 11 días. Los diagnósticos clínicos detectados en estos siete casos fueron: síndrome de aspiración de meconio, infección por corioamnionitis, céfalo-hematoma parietal derecho, blefaroconjuntivitis, deshidratación por pobre ingesta, todos tratados con antibióticos de amplio espectro. El 28% de los niños presentaron un problema sociofamiliar importante, por lo que al alta hospitalaria intervino la trabajadora social y uno de ellos fue abandonado por la madre. A continuación se muestra un ejemplo del EEG obtenido en un sujeto control y en uno de los casos expuestos a drogas intraútero (Ver Figuras 3 y 4).



Figura 3. EEG durante el sueño fisiológico de un recién nacido control (37 semanas de gestación).

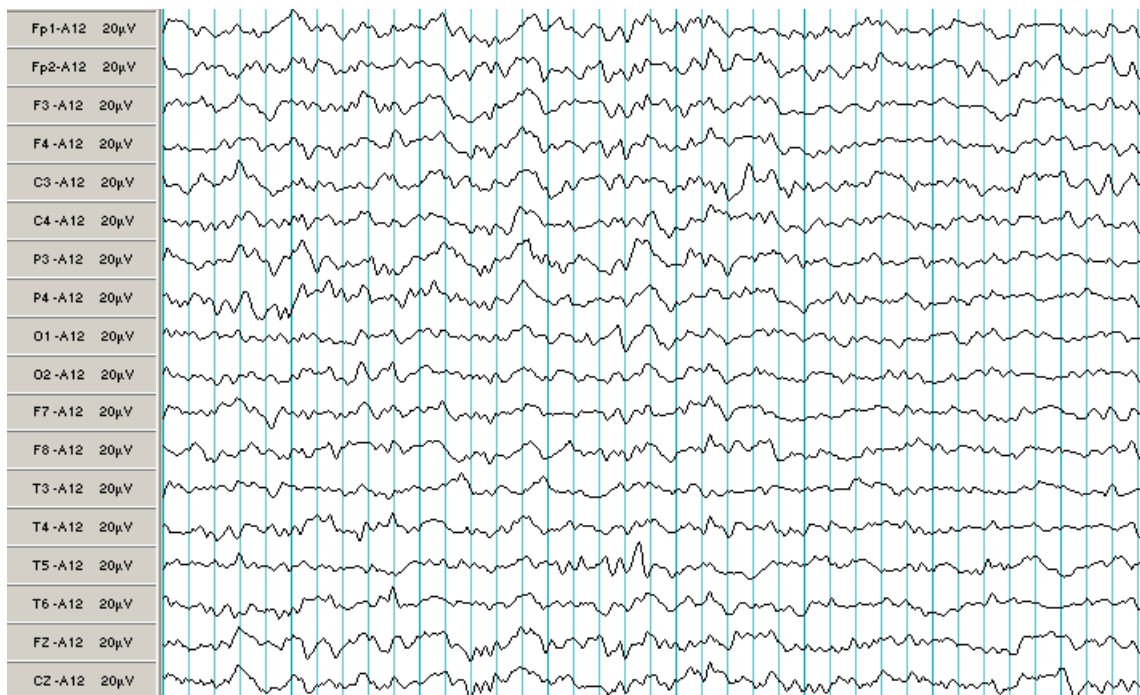


Figura 4. EEG durante el sueño fisiológico de un recién nacido expuesto intraútero a cocaína, tabaco y alcohol (40 semanas de gestación).

Características del grupo control

El grupo control se seleccionó según edad gestacional, sexo y peso, cuidando otras variables como nivel socio-económico familiar y complicaciones obstétricas reportadas, entre otras (ver Tabla 6).

Tabla 6.

Características generales promediadas de los niños evaluados.

Grupo	Sexo	Peso	SDG	Talla	Perímetro Cefálico	Edad materna	APGAR al minuto	APGAR 5 MIN.
Grupo expuesto	3F/4M	2,780	38.9	48.7	33.8	19.8	9	8
Controles	3F/4M	2,730	37.0	46.0	33.1	24.3	7	9
Rango	1	1,200	5	9	1.5	14	4	1
Mínimo	1	2000	36	43	33	14	5	8
Máximo	2	3200	41	52	34.5	28	9	9
Media	1.5	2791.4	38.6	48.7	33.9	19.6	7.5	8.7
Desviación Estándar	0.51	346.61	1.66	3.28	0.63	5.32	1.52	0.52

Las características comparadas de ambos grupos respecto a la población normal los sitúa dentro de los límites normales de los parámetros considerados en las normas pediátricas mexicanas de desarrollo infantil (Ver Anexo 10).

EEG de Sueño durante la fase de Movimientos Oculares Rápidos (MOR)

La evaluación cualitativa comparativa del EEG durante la fase de sueño de Movimientos Oculares Rápidos (MOR) en una muestra de 7 niños expuestos intraútero a dosis mínimas de cocaína, tabaco y alcohol en comparación con controles pareados por sexo, peso y edad gestacional, mostró diferencias significativas en cuanto a la organización general del trazado entre los grupos (ligeramente menor organización en el grupo expuesto) aunque no se detectaron grafoelementos paroxísticos con connotación patológica en ninguno de los casos evaluados.

El análisis cuantitativo de la actividad cerebral, basado en el análisis espectral del EEG mostró similitud general en cuanto a la magnitud y disposición topográfica de los espectros de potencia promedio de ambos grupos, con un ligero incremento de la energía para las bandas lentas en la región frontal izquierda en el grupo de expuestos (Ver Figura 5).

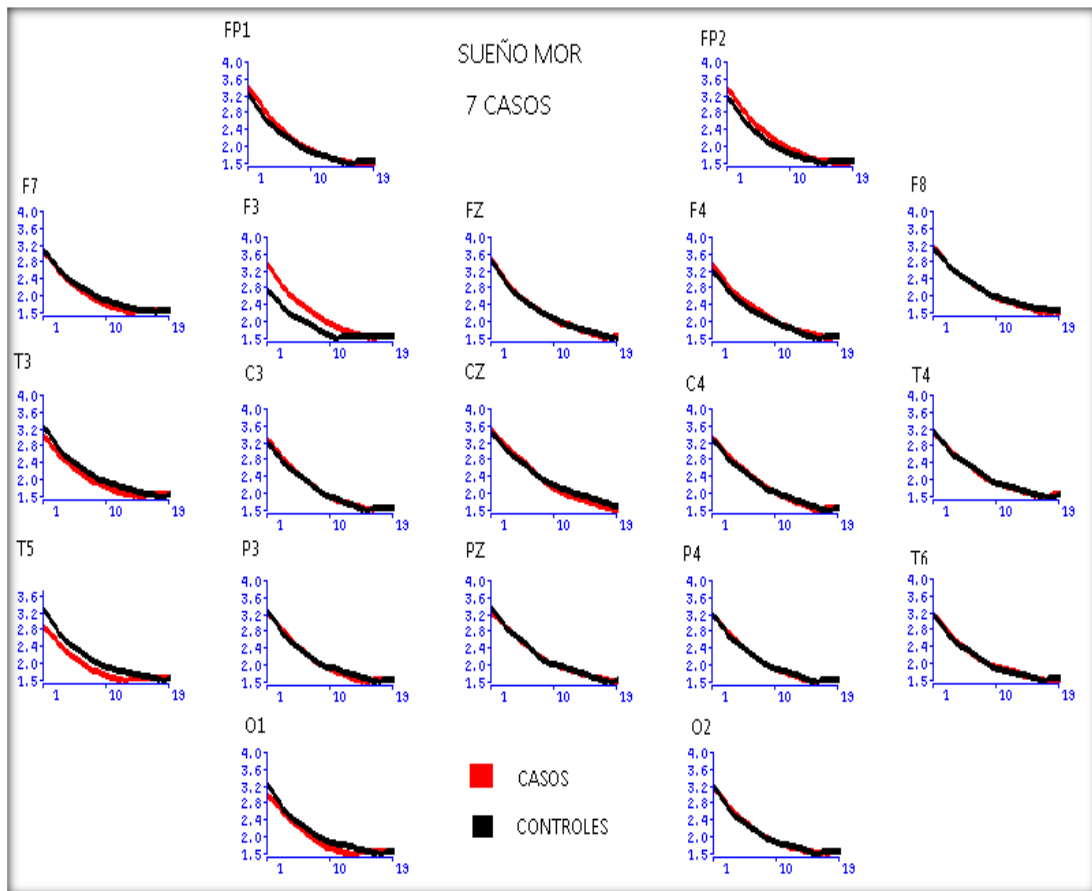


Figura 5. Espectros de potencia del EEG en los grupos de estudio durante la fase de sueño MOR. Eje X: frecuencias. Eje Y: valores cuadráticos de voltaje expresados en microvolts (μV)².

El modelo de las medidas espectrales de Banda Ancha aproxima el espectro cruzado (como una constante sobre ciertas bandas de frecuencias, o como una función de paso de aproximación al espectro) para definir medidas como Potencia Absoluta, Potencia Relativa y Frecuencia Media.

Potencia Absoluta (Sueño MOR)

El análisis de cada una de las medidas de banda ancha se realizó aplicando un Análisis de Varianza de grupos no relacionados para cada banda de frecuencia considerando 2 factores [grupo (2) y derivación o sitio de registro (19)].

En la potencia absoluta (PA) de la Banda Delta se encontraron diferencias significativas para el sitio de registro [$F(18,216)=13.38$, $p=0.000$] y la interacción grupo x derivación [$F(18,265)=2.80$, $p=0.0002$], (Ver Figura 6).

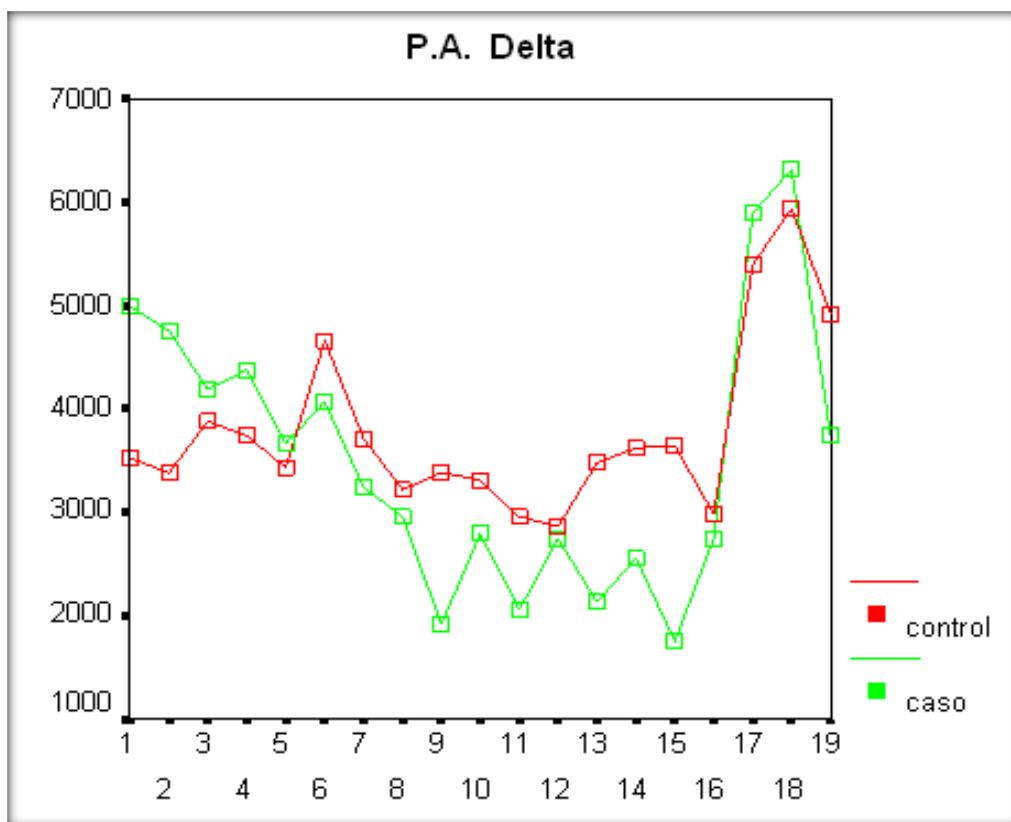


Figura 6. Potencia Absoluta en la Banda Delta en los grupos de estudio durante la fase de sueño MOR. Eje X: sitios de registro. Eje Y: valores cuadráticos de voltaje (μV)².

En la Banda Theta, también aparecieron diferencias significativas para el sitio de registro [$F(18,216)=18.67$, $p=0.0000$] y la interacción grupo x derivación [$F(18,265)=1.90$, $p<0.05$], (Ver Figura 7).

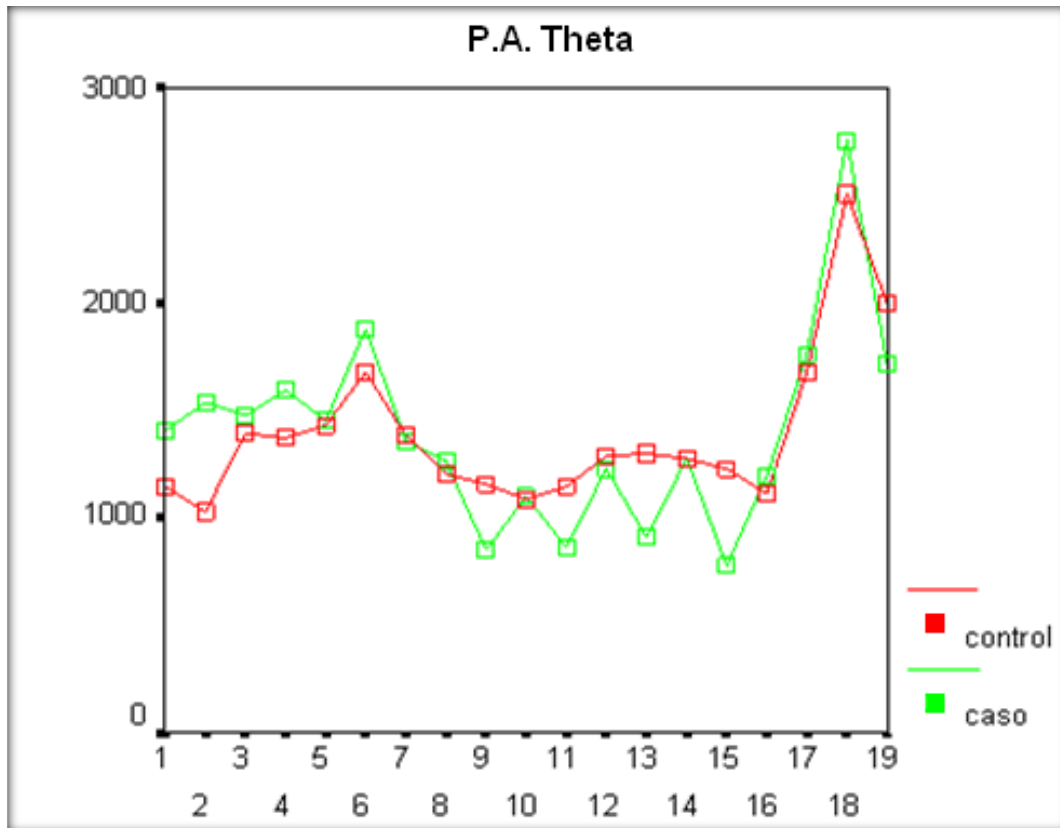


Figura 7. Potencia Absoluta en la Banda Theta en los grupos de estudio durante la fase de sueño MOR. Eje X: sitios de registro. Eje Y: valores cuadráticos de voltaje ($\mu\text{V})^2$.

Para el caso de las banda Alfa y Beta, sólo se encontraron diferencias significativas para el factor sitio de registro [$F(18,216)=8.09$, $p=0.0000$] y [$F(18,216)= 2.99$, $p=0.0001$]. Ver Anexo 1A y 1B, respectivamente.

En cuanto a la P.A. total, se constataron diferencias significativas relacionadas con la derivación [$F(18,216)=15.49$, $p=0.0000$] y la interacción grupo x derivación [$F(18,265)= 2.62$, $p=0.0005$. Ver Figura 8.

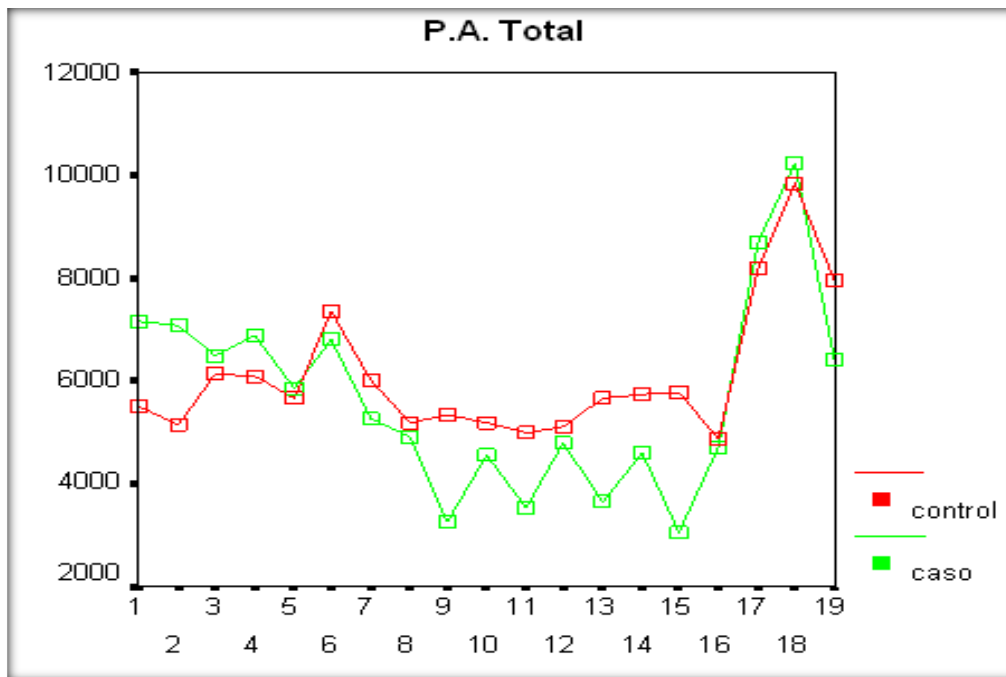


Figura 8. Potencia Absoluta Total en los grupos de estudio durante la fase de sueño MOR. Eje X: sitios de registro. Eje Y: valores cuadráticos de voltaje (μV)².

Potencia Relativa (Sueño MOR)

En cuanto al poder relativo (PR) de la banda Delta, se detectaron diferencias significativas para el factor derivación [$F(18,216)=4.97, p=0.0000$] y la interacción grupo x derivación [$F(18,265)=1.81, p=0.0255$; Figura 9], mientras que en la banda Theta sólo se encontraron diferencias significativas para el factor derivación [$F(18,216)=4.73, p=0.0000$; ver Anexo 2A].

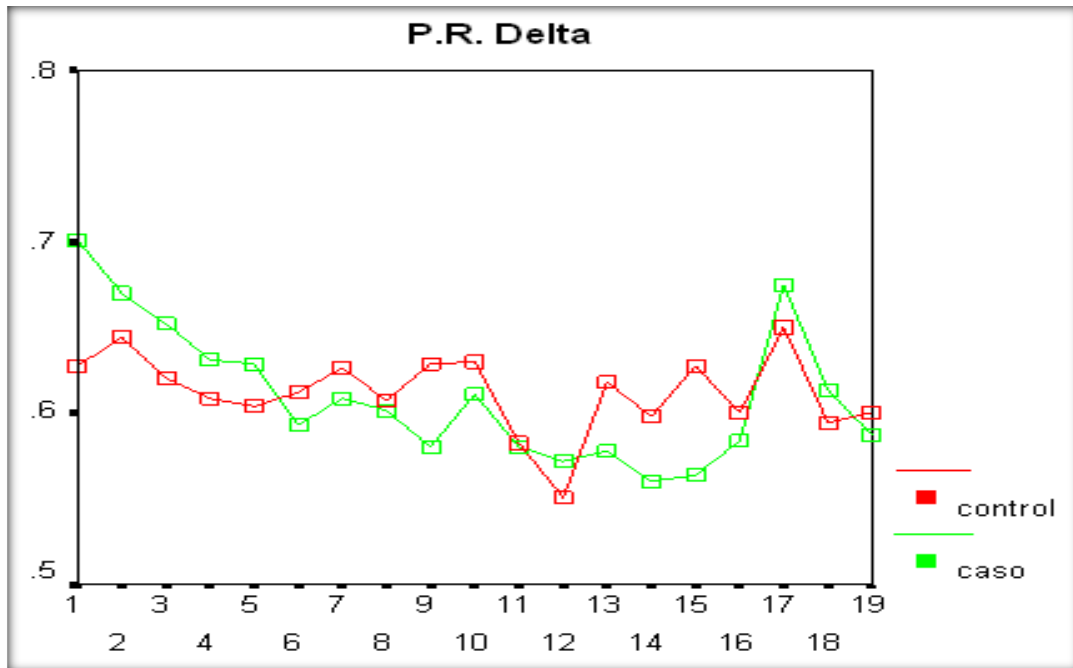


Figura 9. Potencia Relativa en la Banda Delta en los grupos de estudio durante la fase de sueño MOR. Eje X: sitios de registro. Eje Y: representación porcentual respecto al total de la energía espectral.

En la banda Alfa sólo se encontraron diferencias significativas para el factor derivación [$F(18,216)=4.29$, $p=0.0000$; Anexo 2B], mientras que en Beta aparecieron tanto para el factor derivación [$F(18,216)=7.17$, $p=0.0000$], como para la interacción grupo x derivación [$F(18,216)=1.69$, $p<0.05$]. Ver Figura 10.

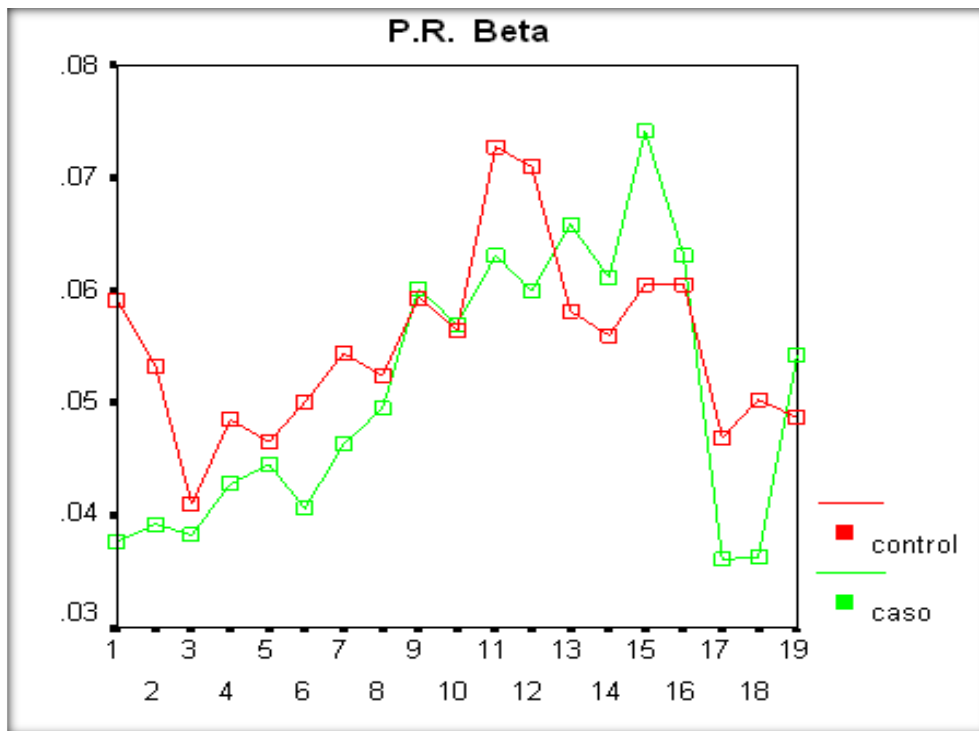


Figura 10. Potencia Relativa en la Banda Beta en los grupos de estudio durante la fase de sueño MOR. Eje X: sitios de registro. Eje Y: representación porcentual respecto al total de la energía espectral.

Frecuencia Media (Sueño MOR)

En el caso de la Frecuencia Media de la Banda Delta se hallaron diferencias significativas para el factor sitio de registro [$F(18,216)=2.43$, $p=0.0014$] y la interacción grupo x derivación [$F(18,216)=2.22$, $p=0.0038$]. Ver Figura 11.

En la Banda Theta no se encontraron diferencias significativas en ningún factor o interacción, mientras que en Alfa sólo aparecieron relacionadas con el factor derivación [$F(18,216)=2.55$, $p=0.0000$; Anexo 3A], al igual que en Beta [$F(18,216)=4.05$, $p=0.0000$; Anexo 3B]. El análisis de la Frecuencia Media Total mostró diferencias significativas para el factor derivación [$F(18,216)=5.83$, $p=0.0000$] y la interacción grupo x derivación [$F(18,216)=2.11$, $p<0.05$], como puede apreciarse en la Figura 12.

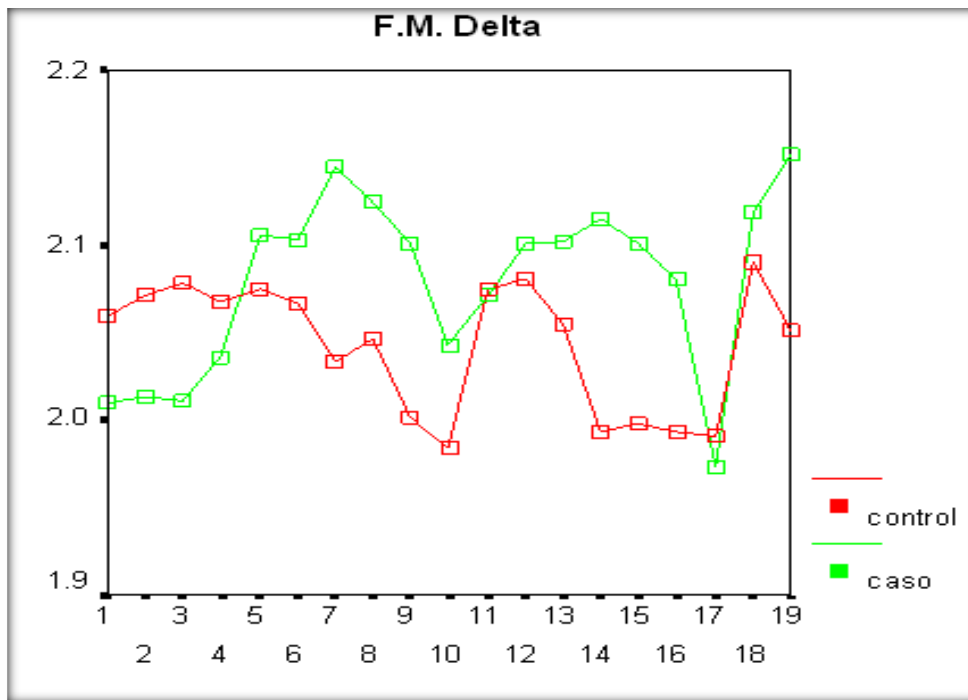


Figura 11. Frecuencia Media en la Banda Delta en los grupos de estudio durante la fase de sueño MOR. Eje X: sitios de registro. Eje Y: frecuencia (Hz).

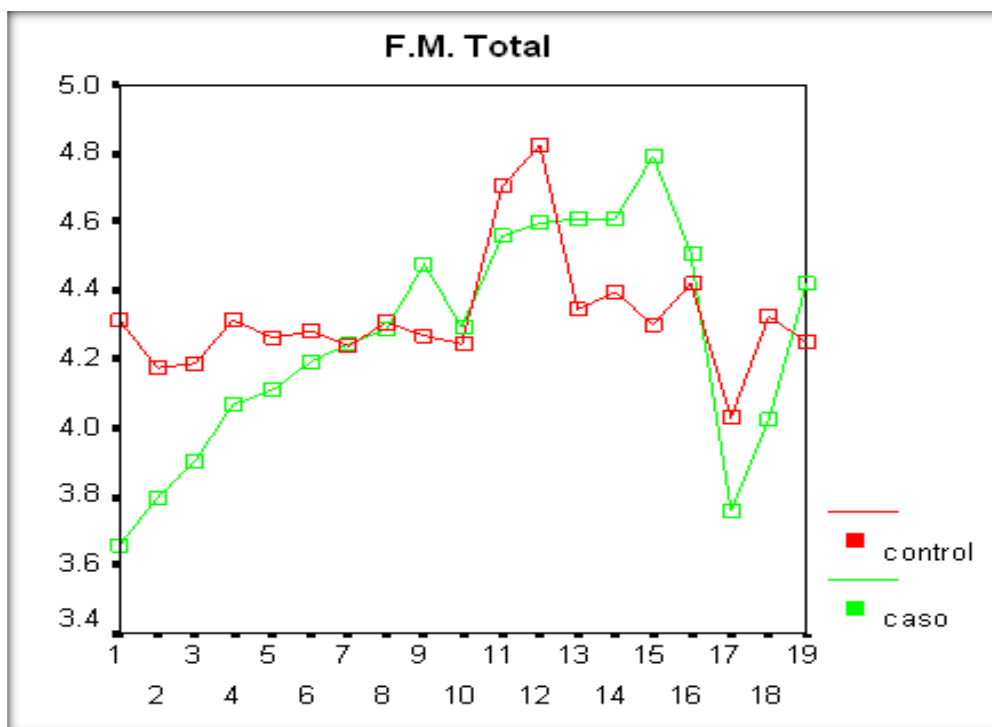


Figura 12. Frecuencia Media Total en los grupos de estudio durante la fase de sueño MOR. Eje X: sitios de registro. Eje Y: frecuencia (Hz).

Coherencia (Sueño MOR)

El análisis de la Coherencia en la Banda Delta mostró diferencias significativas para el sitio de registro [$F(18,216)=79.41$, $p=0.000$] y la interacción grupo x derivación [$F(18,265)=1.66$, $p<0.05$]. Ver Figura 13.

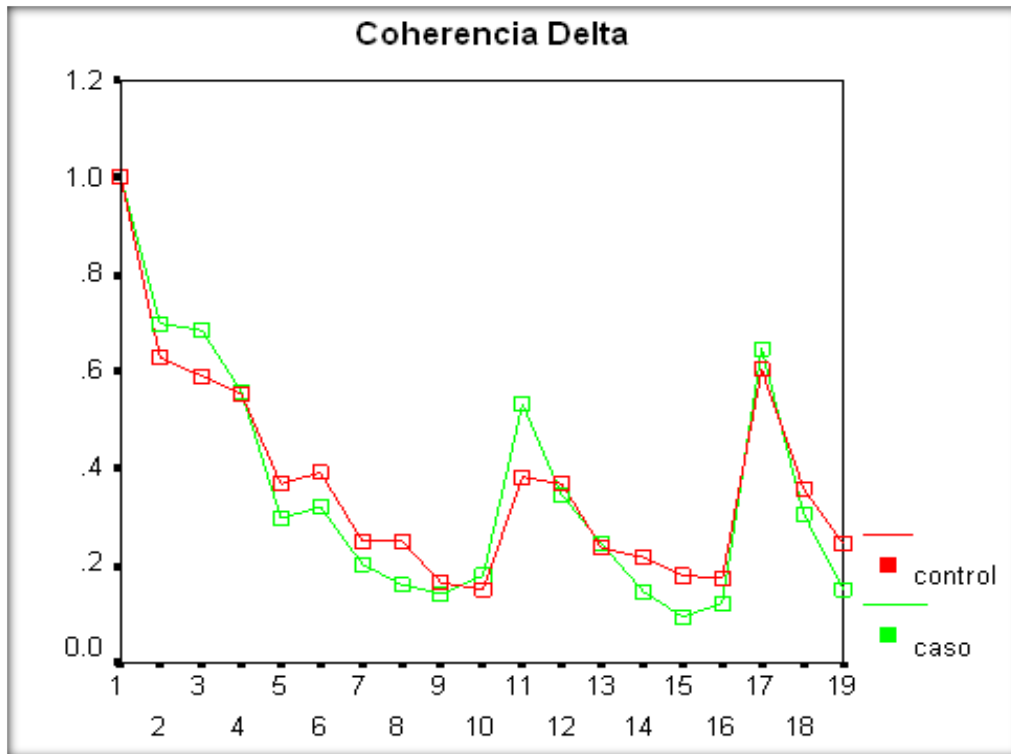


Figura 13. Coherencia en la banda Delta en los grupos de estudio durante la fase de sueño MOR. Eje X: sitios de registro. Eje Y: valor del estadígrafo.

En la banda Theta aparecieron diferencias significativas en el factor derivación [$F(18,216)=103.43$, $p=0.0000$] y la interacción grupo x derivación [$F(18,216)=1.93$, $p=0.0149$; Figura 14]; mientras que en Alfa sólo estuvieron presentes para el factor derivación [$F(18,216)=70.07$, $p=0.0000$; Anexo 4A]. En el caso de la Coherencia en la banda Beta sólo se encontraron diferencias significativas para el factor sitio de registro [$F(18,216)=50.56$, $p=0.0000$; Anexo 4B], mientras que la Coherencia Total reportó diferencias significativas únicamente respecto al factor sitio de registro [$F(18,216)=102.21$, $p=0.0000$; Anexo 4C].

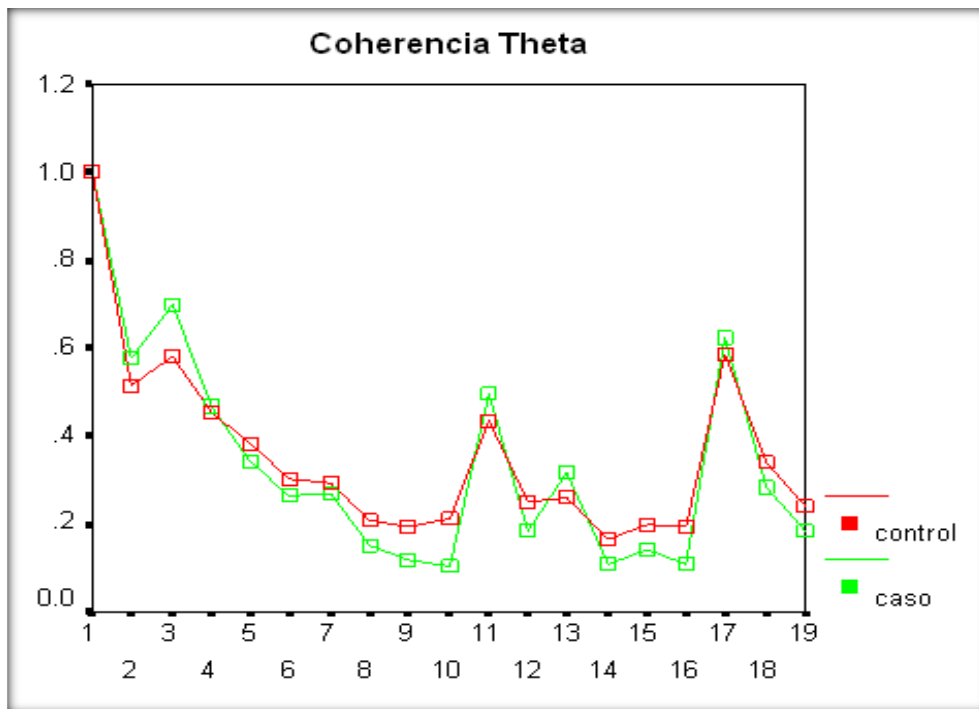


Figura 14. Coherencia en la Banda Theta en los grupos de estudio durante la fase de sueño MOR. Eje X: sitios de registro. Eje Y: valor del estadígrafo.

EEG de Sueño durante la fase de Ondas Lentas (SOL)

La inspección visual del trazado del EEG durante esta fase de sueño mostró una ligera diferencia entre los grupos estudiados respecto a la organización general de la electrogénesis cerebral, que se mostró discretamente más polirrítmica y con mayor lentitud aparente en cinco casos del grupo grupo expuesto a drogas respecto a uno observado con estas características en el control. En ningún niño se constató la presencia de actividad epileptiforme de carácter patológico.

El análisis cuantitativo del EEG mostró una tendencia a que el espectro correspondiente a frecuencias por debajo de 10 Hz resultara con una mayor magnitud generalizada en el grupo grupo expuesto a drogas respecto al control. Esta tendencia pareció ser más relevante en regiones fronto-centrales de ambos hemisferios. Ver Figura 15.

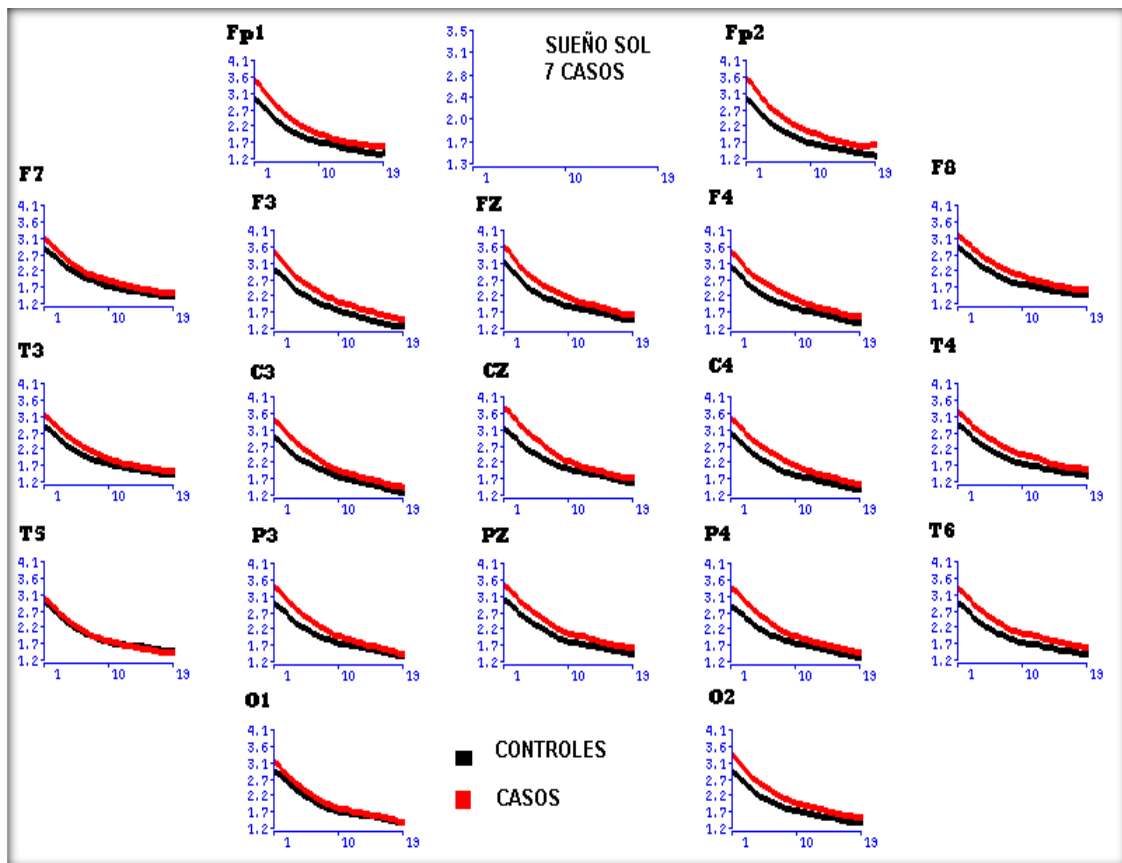


Figura 15. Espectros de potencia del EEG en los grupos de estudio durante la fase de sueño SOL. Eje X: frecuencias. Eje Y: valores cuadráticos de voltaje expresados en microvolts (μV)².

Potencia Absoluta (Sueño SOL)

El análisis de cada una de las medidas de banda ancha se realizó aplicando un Análisis de Varianza de grupos no relacionados para cada banda de frecuencia considerando dos factores [grupo (2) y derivación o sitio de registro (19)].

En cuanto a la potencia absoluta (PA) para la banda Delta se encontrarán diferencias significativas para el sitio de registro [$F(18,216)=4.48$, $p=0.000$]; Anexo 5A], al igual que en Theta [$F(18,216)=14.57$, $p=0.0000$]; Anexo 5B], Alfa [$F(18,216)=7.05$, $p=0.000$]; Anexo 5C], Beta [$F(18,216)=4.48$, $p=0.000$]; Anexo 5D] y la potencia total [$F(18,216)=11.28$, $p=0.000$]; Anexo 5E].

Potencia Relativa (Sueño SOL)

En cuanto al poder relativo (PR) de la banda Delta, se detectaron diferencias significativas para el factor derivación [$F(18,216)=5.87$, $p=0.0000$; Anexo 6A], al igual que en la banda Theta [$F(18,216)=2.51$, $p=0.0000$; Anexo 6B]. Sin embargo, en la Banda Alfa, se encontraron diferencias significativas tanto para el sitio de registro [$F(18,216)=7.15$, $p=0.0000$] como para la interacción grupo x derivación [$F(18,265)=1.89$, $p<0.05$; Figura 16], mientras que para Beta sólo hubo diferencias demostrables entre las derivaciones [$F(18,216)= 9.57$, $p=0.000$; Anexo 6C].

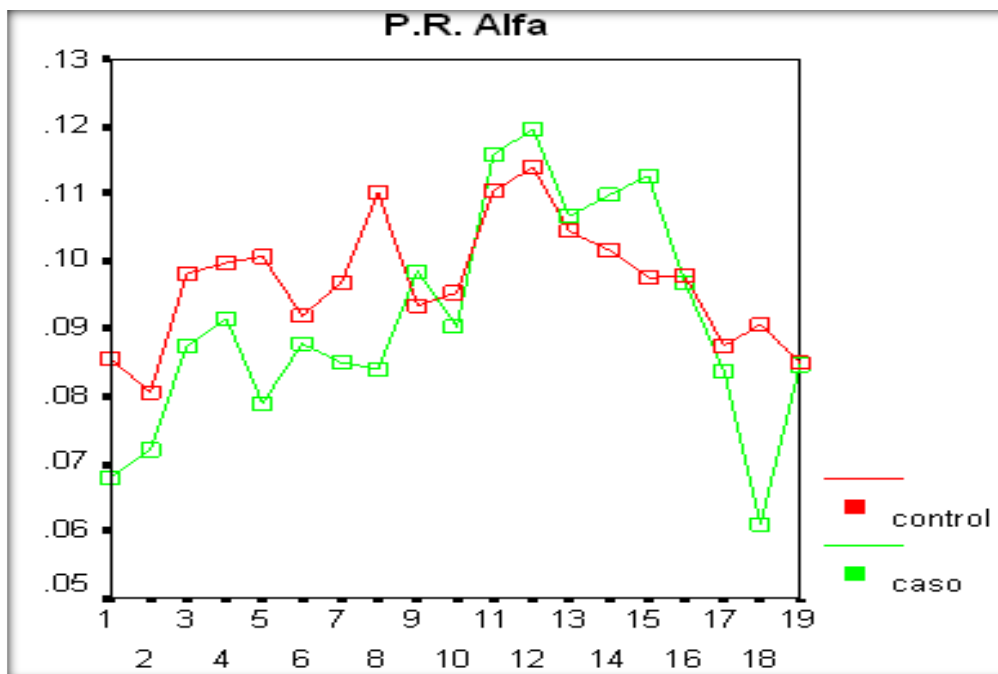


Figura 16. Potencia Relativa en la Banda Alfa en los grupos de estudio durante la fase de sueño SOL. Eje X: sitios de registro. Eje Y: representación porcentual respecto al total de la energía espectral.

Frecuencia Media (Sueño SOL)

El análisis de la Frecuencia Media (FM) en la banda Delta reveló diferencias significativas para el factor derivación [$F(18,216)=2.35$, $p=0.0020$; Anexo 7A], como también sucedió en Theta [$F(18,216)=2.43$, $p=0.0014$; Anexo 7B], Alfa [$F(18,216)=2.13$, $p=0.0020$; Anexo 7C] y Beta [$F(18,216)=4.29$, $p=0.0000$; Anexo 7D]. Sin embargo la FM Total mostró

diferencias significativas para el sitio de registro [$F(18,216)=7.48$, $p=0.0000$] y la interacción grupo x derivación [$F(18,265)=1.94$, $p<0.05$; Figura 17].

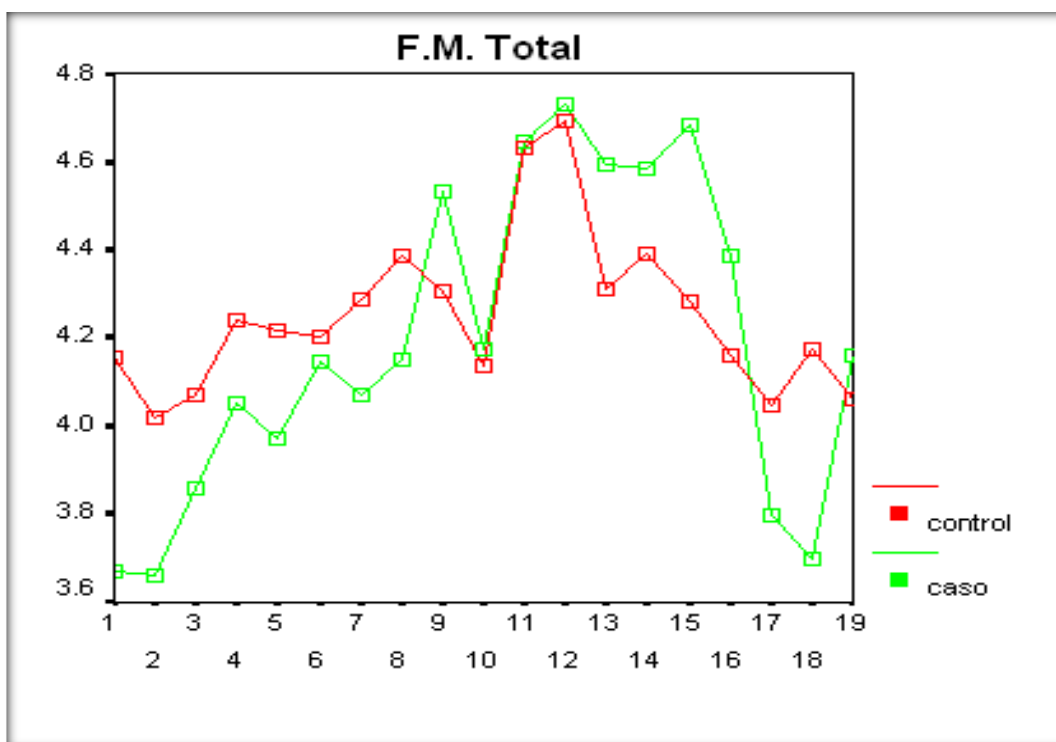


Figura 17. Frecuencia Media Total en los grupos de estudio durante la fase de sueño SOL. Eje X: sitios de registro. Eje Y: frecuencia (Hz).

Coherencia (Sueño SOL)

En el análisis de Coherencia de la Banda Delta se encontraron diferencias significativas para el factor sitio de registro [$F(18,216)=99.99$, $p=0.0000$; Ver Anexo 8A]. Asimismo, en las Bandas Theta, Alfa, Beta y la Coherencia Total sólo se encontraron diferencias significativas para el factor sitio de registro [$F(18,216)=90.82$, $p=0.0000$; Anexo 8B], [$F(18,216)=70.07$, $p=0.0000$; Anexo 8C], [$F(18,216)=54.45$, $p=0.0000$; Anexo 8D] y [$F(18,216)=122.50$, $p=0.0000$; Anexo 8E] respectivamente.

Discusión

El abuso de drogas ha ido convirtiéndose mundialmente en un severo problema de Salud Pública a lo largo de las últimas décadas. El uso y abuso de drogas se ha incrementado de manera continua desde los decenios de 1960 y 1970 hasta la fecha. A pesar de ello existe cierta permisividad social hacia el consumo de alcohol y tabaco por considerarse drogas “legales”, en especial cuando el consumo no es consuetudinario, o ha altas dosis. Las mujeres que las consumen no se identifican como toxicómanas o drogodependientes, en cambio las mujeres que solo consumen cocaína tienen mayor conciencia de que están desarrollando una conducta antisocial (Gómez y cols., 2008).

Este fenómeno fue extensible a nuestra muestra de estudio. Las madres de los niños que participaron en nuestro estudio no se percibían a sí mismas como toxicómanas, ya que consumían una dosis “mínima y ocasional”, ya que la acepción cotidiana de “abuso o toxicómana” suele referirse al uso de dicha sustancia en cantidades excesivas de lo que se considera “habitual” por lo que se consideraban, en todo caso, como toxicómanas “sociales”, como si fuera una “dosis segura” por tal razón nos interesamos en estudiar el consumo mínimo de estas drogas durante el embarazo, ya que no existe una dosis que pueda considerarse sin riesgo de afectación fetal, aunque se conoce que las afectaciones pueden disminuir al cese del consumo de drogas a lo largo del embarazo (Calvo, 2004).

En Guadalajara la incidencia para el consumo de drogas es 2 a 1 en comparación con la ciudad de México y Monterrey. Asimismo en la ciudad de Guadalajara se tiene mayor incidencia, en experimentar algún tipo de droga a más temprana edad entre 19 - 25 años (MERC, 2004). En nuestro estudio las madres tenían en promedio 19 años, previo a su embarazo, consumían drogas con una media de tres años.

En México no se tiene un control estadístico confiable acerca de la incidencia de hijos de madres toxicómanas, solamente de los ciudadanos mexicanos que han probado alguna droga (4.5 millones en el 2008; ENA,

2008). Este incremento progresivo en el consumo de drogas obligó a que se creara un Sistema de Vigilancia Epidemiológica de las Adicciones (SISVEA) que conforma un sistema de información sobre las tendencias de consumo y el perfil de los usuarios. La información que arroja es obtenida de la población con problemas de dependencia a alcohol, tabaco u otras drogas, que acuden a centros de tratamiento. En el 2008, el SISVEA concluyó que la población masculina es el mayor consumidor, aunque con una tendencia creciente de consumo entre mujeres y adolescentes. Estos resultados implican un motivo de alerta ya que es durante su edad fértil femenina donde más se consume y la combinación de embarazo y drogas aumenta el riesgo de abortos espontáneos, alteraciones neurológicas y síndrome de abstinencia. En el caso de la presente investigación, las madres de los casos estudiados ya habían presentado abortos previos, posiblemente a causa de lo prematuro de sus embarazos, por el uso de drogas o efectos combinados de estas y otras variables socioculturales.

En la literatura se pueden encontrar datos controversiales sobre la toxicidad de las drogas (Miller y Hassanein, 1971). Aunque resulta polémico el tipo de daño que puede producir la exposición intrauterina a drogas, usualmente se consideran algunos indicadores como prematuridad, menor peso, disminución del perímetro cefálico y talla. La determinación exacta de las consecuencias para el recién nacido es compleja, y varía de acuerdo a la droga que fue consumida por la madre. Sumado a ello, se sabe estadísticamente que las madres adictas suelen abusar de varias sustancias. El cuadro se complica al considerar la cantidad y variedad de drogas consumidas, trimestre de exposición, la falta de cuidados prenatales, el status socioeconómico, la exposición a enfermedades infectocontagiosas, otros problemas de salud, pobre alimentación, si los padres aceptan el consumo y permiten realizar el estudio, ya que la mayoría de las madres exhiben renuencia a decir que consumieron drogas durante la gestación (tal vez porque el Dpto. de Trabajo Social podría prohibirles la custodia del hijo), entre otros factores que intervienen directamente sobre la salud del feto y el recién nacido. Por tal razón, existen muy pocas investigaciones que estudien a recién nacidos con exposición intrauterina dentro del primer mes de vida.

Desafortunadamente los estudios existentes sobre la exposición intrauterina a drogas han utilizado condiciones metodológicas muy dispares, por ejemplo, usando modelos animales, evaluando adultos crónicos, recién nacidos prematuros y muy pocos con niños recién nacidos a término y exposición intrauterina a distintas drogas (la mayoría de los autores utiliza como criterio de inclusión el consumo de 4 o más drogas, lo que puede influir de manera distinta tanto en organización y funcionalidad como en la predisposición a ciertas patologías) o con rangos de edad bastante amplios. Algunos no controlaban la variable sexo, lo que ha ocasionado la imposibilidad de establecer una comparación entre resultados enteramente reproducibles, de forma fiable y exacta.

La mayor relevancia de este estudio radica en la relativa homogeneidad de la muestra en cuanto a sexo, peso y semanas de gestación, así como en los niveles socioculturales de las madres, y lo más importante, en la similitud del consumo de la triada cocaína, tabaco y alcohol a dosis mínimas; (tabaco 3 diarios, alcohol 3 cervezas a la semana y cocaína una línea cada 2 meses) “permisibles” por la sociedad, ocasionando esto que una consumidora no se considere a sí misma como toxicómana o drogadicta, sino como consumidora “social”, (esporádica), ya que en México es muy común que las personas crean y digan coloquialmente “un cigarrito no te hace daño”, “una cervecita de vez en cuando es buena para que tengas suficiente leche”; “la levadura de la cerveza te ayuda”, e inclusive algunos ginecólogos toleran el consumo de cerveza (hasta una diaria en el último mes), ya que como son consideradas “drogas legales”, a dosis pequeñas se cree erróneamente que “no causan daño”. A esto habría que aunar el hecho de que algunos indicios de la exposición no son obvios sino hasta meses o años más tarde.

Por tal motivo nuestra muestra es reducida pero de selección estricta, ya que es difícil encontrar madres que solamente hayan consumido 3 drogas a “dosis mínimas”, que acepten el consumo y además participen voluntariamente en un estudio donde evalúan a su hijo, ya que no perciben que puede tener algún daño neurológico. Aún a dosis imperceptibles, algunos

niños desarrollaron un cuadro parecido al síndrome de abstinencia, pero de poca intensidad clínica.

El EEG es una herramienta muy útil, tanto en niños como en adultos ya que muestra los cambios durante la maduración. En el recién nacido existe una gran variedad de patrones electrográficos normales que aparecen, desaparecen y cambian durante este período.

Tal y como se documentó en los antecedentes, los cambios cerebrales más importantes en la ontogenia ocurren en los tres primeros meses de vida. Sin embargo, los patrones del EEG pueden ser diversos debido a la variabilidad individual, la aparición de artefactos por movimiento involuntarios, etc.

En general, la persistencia o reaparición de patrones eléctricos cerebrales en una edad posterior a la que corresponde el desarrollo estadísticamente se denomina dismadurez. Al nacimiento existe una pobre sincronía interhemisférica que se va a ir incrementando paulatinamente con la edad. Es por ello que la asincronía y asimetría persistentes pueden resultar patológicas. Se conoce que durante el primer año de vida existe un descenso del tiempo de sueño en fase MOR (desde un 50% en el nacimiento hasta un 30% a los 12 meses) y un incremento del tiempo de latencia entre el inicio del sueño y la primera fase MOR. Se sabe además, que los recién nacidos pasan la mayor parte del día durmiendo (entre 16 y 18 horas), por tal motivo nos interesamos en estudiar el EEG durante el sueño dividiéndolo en sueño MOR y sueño SOL, con el conocimiento de que a partir del octavo mes de vida fetal el sueño está completamente estructurado, denotando la existencia de una adecuada organización córtico-subcortical.

En cuanto al sueño MOR, se conoce que los bebés pasan más tiempo en este tipo de sueño porque se cree que interviene en el desarrollo y maduración del cerebro. En esta fase del sueño transcurren ajustes neuroendocrinos, transmisión neuronal y síntesis proteica que son importantes para la integración de diferentes sistemas que operan en el SNC. Cualquier

alteración del SNC, por consiguiente, interferiría con la modulación de la actividad cerebral y por ende alteraría la estructura del sueño probablemente contribuyendo a trastornos en la maduración cerebral que podrían expresarse como alteraciones del neurodesarrollo tanto cognitivas como comportamentales (Idiazábal-Aletxa y Aliagas-Martínez 2009).

Es en este contexto teórico en el que interpretamos los resultados del presente estudio. Detectamos que la organización del EEG mostró una mejor distribución de frecuencias y que la actividad eléctrica cerebral resultó ligeramente más rápida en el grupo control que en el de niños expuestos para las 2 fases del sueño estudiadas. A pesar de evaluarse como más polirrítmico el EEG de varios sujetos del grupo expuesto a drogas intraútero, en ninguno de los casos se constató presencia de actividad paroxística de carácter anómalo.

En cuanto a la distribución espectral en el Sueño MOR, podríamos resumir los hallazgos del siguiente modo: el grupo expuesto presentó una menor potencia en las bandas Delta, Theta y Total con respecto al grupo control, particularmente en la región temporo-occipital izquierda, efecto que al parecer originó la interacción significativa encontrada entre los factores grupo y derivación, lo cual es compatible con los efectos registrados para la potencia relativa (aumento grupo control) y la frecuencia media (disminución en los controles) de la banda Delta y el Total. Además, el análisis de coherencia mostró una tendencia a la disminución de la misma en el grupo de niños expuestos, particularmente hacia regiones posteriores, efecto probablemente relacionado con la interacción entre los factores grupo y derivación señalada para Delta y Theta.

El análisis cuantitativo de los segmentos del sueño SOL mostró una tendencia similar, en cuanto a las potencias absolutas y relativas, a la reportada para el sueño MOR (mayor energía en el grupo control), aunque tal vez debido a la gran variabilidad individual este efecto no alcanzó significación estadística, salvo en el caso de la PR para Alfa. Ni la coherencia ni la

frecuencia media aportaron datos relevantes a la potencial diferencia entre los grupos de estudio para este tipo de sueño.

En resumen, a pesar de lo reducido de los grupos y la innegable variabilidad individual, pudieron encontrarse diferencias significativas en la distribución espacial de los parámetros estudiados entre los niños expuestos y sus controles para distintas medidas cuantitativas del EEG, especialmente durante el sueño MOR.

El mayor “enlentecimiento” comparativo del EEG en los controles podría interpretarse como parte de un efecto de incremento anómalo en la maduración cortical en los sujetos afectados, probablemente relacionado con la exposición intrauterina a drogas. En cuanto a la estructura del sueño, el sueño MOR suele presentarse de forma difusa e irregular en niños entre 32 y 34 semanas, pero en nuestro caso los sujetos expuestos tenían este rasgo a pesar de estar, en promedio, alrededor de las 40 semanas de vida. Esta característica podría ser compatible con una maduración acelerada e indiscriminada del desarrollo cortical por efecto directo de las drogas, que debería ser distinguida de un verdadero progreso en el neurodesarrollo normal. En este sentido, coincidimos con la noción expresada por Ricardo (2004), respecto a que una desviación en el desarrollo de la actividad eléctrica cerebral puede correlacionar con la aparición de patrones electroencefalográficos anormales que no pueden ser considerados normales a ninguna edad, lo que se ha asociado con una disfunción específica del SNC. De hecho, se señala que el poder absoluto y relativo de las bandas Delta y Theta decrece con la edad y el poder de Alfa y Beta se incrementa, por lo que estas variables del EEG se asumen como indicativos de maduración (Ricardo, 2004). Se ha reportado que niños con bajo nivel socioeconómico, ambientes empobrecidos, problemas ambientales y sanitarios, antecedentes patológicos, desnutridos, entre otros factores, muestran cambios en la maduración del EEG caracterizados esencialmente por aumento de poder relativo Theta o variabilidad en los patrones electroencefálicos no relacionados con los que corresponden a su edad cronológica (Harmony y cols., 1990).

Especulando sobre la base de los resultados mencionados, existen trabajos que mencionan que la presencia de una disfunción asimétrica en el hemisferio izquierdo es observable en niños con retardo del desarrollo del lenguaje, donde también existe relación entre la dosis de drogas que conformaron la exposición y una disminución en el lenguaje receptivo, y el procesamiento de sonidos, con la imposibilidad asociada de mantener la atención y la concentración por períodos de tiempo mínimos como para permitir el aprendizaje (Allende y cols., 2007).

La presencia de cambios en la magnitud cuantitativa de la actividad lenta del EEG ha sido observada en pacientes con TDAH, y aunque sería prematuro aventurar una relación entre los cambios observados en los niños expuestos y la posterior aparición de un trastorno del desarrollo de este tipo. De cualquier modo, los cambios del EEG observados entre los grupos no deben responder a un efecto del sexo, el peso corporal o el tiempo de gestación, sino casi exclusivamente a la combinación de las 3 drogas evaluadas (cocaína, tabaco y alcohol). Aunque se ha señalado que la exposición a drogas ocasiona partos prematuros, los sujetos evaluados eran a término, posiblemente debido a una afectación menor (si es que hubo alguna) de las dosis mínimas a las que se expusieron sobre esta variable.

Existen algunos antecedentes en la literatura que parecen enfatizar la relación que señalamos entre los cambios del EEG demostrados en el presente estudio y la presencia o aparición posterior de un trastorno del desarrollo. En este sentido, el análisis de la potencia relativa demostró una distribución significativamente distinta entre los grupos evaluado con predominio de la representación proporcional de las bandas lentas. Se ha reportado la existencia de ondas Theta agudas: solas o entremezcladas con ondas Theta y/o Delta en personas con intoxicación por drogas, traumatismos y neoplasias, interpretándose este cambio como debido a una probable mayor irritabilidad neuronal que en el caso de que las ondas de Theta fueran focales podrían indicar la presencia de una lesión orgánica (Hagemann y cols., 2008).

Respecto a las medidas de coherencia del EEG, se piensa que la misma está mediada por fibras de asociación cortico-corticales cortas y largas, así como por fibras de asociación cortico-subcorticales. Una coherencia alta ha sido considerada como evidencia de conexiones anátomo-funcionales entre las áreas corticales subyacentes a los electrodos de registro (Ricardo, 2004). No obstante, una perfecta coherencia interhemisférica no es sinónimo de normalidad (puede ser patológica), ni un trazado aparentemente desorganizado implica necesariamente anormalidad.

En nuestro estudio se evidenciaron diferencias en la coherencia entre los grupos, bandas y sitios de registro, lo que podría aportar nuevos elementos sobre las alteraciones que provoca la exposición intrauterina a dosis mínima de cocaína, tabaco y alcohol. En general, la coherencia resultó menor en el grupo expuesto a drogas. Las diferencias en la coherencia podrían deberse a una carencia de conexiones sinápticas adecuadas o a problemas en la migración neuronal, entre otras causas, lo que ocasionaría cambios en la maduración cerebral con probable afectación cognitiva o comportamental en un plazo más largo vía afectación de circuitos cortico-estriado-talámicos (Dupuy, 2009) o de la conectividad interhemisférica (Lazar y cols., 2010).

Algunos investigadores especulan sobre si una asimetría interhemisférica superior al 50% correlaciona con anomalías estructurales del hemisferio de menor voltaje (Cantero, 2000). Aunque en nuestra muestra no se demostró este tipo de anomalías, sí se observó un deterioro de la coherencia en los niños expuestos, con cierta asimetría de energía de predominio izquierdo.

Una adecuada maduración está influenciada por la funcionalidad y disponibilidad de neurotransmisores, la sincronidad de los ritmos y de los mecanismos homeostáticos del sueño, que tienen varias modificaciones durante el periodo neonatal como parte del proceso de establecimiento de los patrones electrofisiológicos “normales” o adecuados para su edad. Parece no haber un patrón estricto de desarrollo madurativo (Allende y cols., 2007), ya que es un proceso lento que se inicia intrauterinamente y está basado en

modificaciones bioquímicas, fisiológicas y anatómicas, aunque la migración neuronal, la ramificación dendrítica y la mielinización constituyen la base estructural de este proceso que termina en la adultez (Matute y cols., 2009). Aunque los ritmos lentos predominan en los primeros 2 años de vida, su exceso puede ser considerado como variante de disfunción cerebral. En nuestro estudio se evidenciaron diferencias mucho menos significativas en el sueño SOL que en el sueño MOR. Tal vez este fenómeno se relacione con la diferencia en los tiempos fisiológicos de maduración relativa para ambos tipos de sueño, es decir, que la exposición previa al nacimiento pueda afectar más al MOR, mientras que una alteración en etapas posteriores del desarrollo podría afectar más la estructura del sueño SOL.

Se requieren estudios posteriores para determinar las relaciones que se establecen entre el peso, sexo y la edad gestacional con los valores del espectro del EEG. Sin embargo, nuestros resultados enfatizan la importancia de realizar una evaluación neurofisiológica temprana en casos expuestos a cocaína, tabaco y alcohol a dosis mínimas, aunque muchas veces la misma madre consumidora no se considere toxicómana, porque la misma sociedad tolere esa ingesta sin considerarla dañina.

Una limitación de nuestro estudio radica en el pequeño tamaño de la muestra estudiada. Se necesitará una muestra mayor para poder esclarecer con certeza el carácter de las alteraciones producidas por la exposición a dosis bajas de esta triada de drogas, sin embargo, aún con esta limitante pudo demostrarse una probable afectación del SNC asociada a la exposición a dosis bajas de drogas de abuso. En cualquier caso, no sólo la exposición a drogas, sino la sola presencia de un ambiente empobrecido desde la concepción, podría conllevar al desarrollo de dificultades posteriores en el aprendizaje y la socialización, de ahí la importancia de que estos infantes reciban estimulación temprana y educación inicial, para poder beneficiarse de la plasticidad en el desarrollo propia de esta edad.

Conclusiones

Para conocer el efecto de cada droga se necesita un estudio de madres adictas a drogas puras y que no sean poli-usuarias, así como un estudio a largo plazo, con muestras validadas epidemiológicamente para descartar la variabilidad esperada y controlar otras variables concomitantes como enfermedades médicas y desajustes sociales.

El desarrollo del Sistema Nervioso Central fetal se puede afectar por una exposición a dosis importantes de drogas, aunque los resultados clínicos de esta exposición todavía son controversiales por la variabilidad en los sujetos estudiados tanto respecto al tipo de exposición intrauterina como por la dependencia de factores como la susceptibilidad individual, cantidad de droga consumida, calidad de la misma, frecuencia e intensidad de la exposición, entre muchos otros.

Este estudio demostró la presencia de diferencias significativas en distintos parámetros cuantitativos del EEG entre un grupo expuesto a dosis bajas de tabaco, cocaína y alcohol y un grupo control pareado. A pesar de constituir una noción generalizada entre los consumidores de drogas el hecho de que la exposición prenatal a dosis mínimas de estas podría no causar daño al producto, los presentes resultados parecen demostrar la susceptibilidad del feto a la exposición a estas dosis, lo que constituye una alerta importante en cuanto a una posible afectación futura del desarrollo de estos productos.

A pesar de que la observación clínico-morfológica y conductual del niño expuesto resulta inapreciable para su caracterización, resultados como los presentes enfatizan que el uso más extensivo de técnicas de exploración neurofisiológica como el EEG, podrían ser de gran utilidad para la detección temprana de afectación en el neurodesarrollo por ser de bajo costo, no invasivas, de buena resolución temporal, fáciles y prácticas en su instrumentación, lo que permitiría evaluar, detectar y tratar tempranamente una afectación potencial del SNC en estos niños.

Asimismo, deben realizarse estudios de sueño con nuevas técnicas de análisis que generen información más específica y completa de la fisiología del sueño y sus funciones. El estudiar comparativamente una misma actividad cerebral en diferentes estados de activación (sueño, somnolencia, vigilia o con estimulación como los PRE's) podría redundar en un mejor conocimiento de las desviaciones patológicas en estadios tempranos de las mismas.

Aunque las posibles acciones preventivas no fueron objeto del presente estudio, nuestros resultados indican la elevada necesidad de informar a la población general sobre estos temas, detectar e intervenir a madres potenciales con problemas de adicción, fortalecer los programas de interacción comunitaria, así como garantizar una participación más activa de los Centros de integración juvenil, obligando a las adictas embarazadas a internarse en clínicas de rehabilitación y otras instancias en la prevención y tratamiento de los adictos a drogas de abuso, así como la consideración de probables modificaciones en el Código Civil para sustentar responsabilidad penal en el abuso de drogas durante el embarazo.

Referencias Bibliográficas

- Antonie,R.(1972).Handbook of electroencephalography and clinical neurophysiology. *Elsevier Scientific Publication Corporation*; 5.
- Allende J.L., Marrero M., Lerner M. (1997). Asimetría de la potencia Theta en niños con trastornos del lenguaje. Un estudio de electroencefalografía cuantificada. *Trabajo presentado en el Congreso Mundial de Neurología*. Buenos Aires.
- Abel, E.L. (1984). Prenatal effects of alcohol. *Drug Alcohol Dependence*, 14(1), 1-10.
- Al-Rabiai, S., & Miller, M.W. (1989). Effect of prenatal exposure to ethanol on the ultrastructure of layer V of mature rat somatosensory cortex. *Journal Neurocytology*, 18(6); 711-29.
- Alper, K.R., Chabot, R.J., Kim, A.H., Prichep, L.S., John, E.R. (1990). Quantitative EEG correlates of crack cocaine dependence. *Psychiatry Research*, 35(2), 95-105.
- Alvarado, Álvarez I. (2006). Atracción Fatal, ellas y las drogas. *Revista Tentación*, 49, 12- 21.
- Alvear, J., Andreani, S., Cortés, F. (1998).Fetal alcohol syndrome and fetal alcohol effects: importance of early diagnosis and nutritional treatment. *Revision Medical Children*, 126(4), 407-12.

- American Academy of Pediatrics. (2000). Developed by National Center for Health Statistics in collaboration with the National center for chronic Disease prevention and Health Promotion.
- Arriola, M. (2008) Opinion, Encuesta Nacional de Adicciones 2008. *La crónica de hoy*, p.2 B http://es.kiosko.net/mx/np/mx_cronica.html
- Aşçıoğlu, M., Dolu, N., Gölgeli, A., Süer, C., & Ozesmi.(2004). Effects of cigarette smoking on cognitive processing. *International Journal of Neuroscience*, 114(3),381-90.
- Autti-Rämö, I., Autti, T., Korkman, M., Kettunen, S., Salonen, O., & Valanne, L.(2002). MRI findings in children with school problems who had been exposed prenatally to alcohol. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 44 (2),98–106.
- Aliyu, M.H., Salihu, H.M., Alio, A.P., Wilson, R.E., Chakrabarty, S., Clayton, H.B. (2010) Prenatal smoking among adolescents and risk of fetal demise before and during labor. *Journal Pediatric Adolescent Gynecology* . 23 (3) :129-35.
- Bamford, O.S., & Carroll, J.L., (1999). Dynamic ventilatory responses in rats: normal development and effects of prenatal nicotine exposure. *Respiratory Physiology*, 117(1),29-40.
- Bandstra, E.S., Morrow, C.E., & Vogel, A.L., et al. (2002). Longitudinal influence of prenatal cocaine exposure on child language functioning. *Neurotoxicology and Teratology*, 24(3),297–308.
- Bandstra, E.S., Morrow, C.E., Anthony, J.C., Accornero, V.H., & Fried, P.A. (2001). Longitudinal investigation of task persistence and sustained attention in children with prenatal cocaine exposure. *Neurotoxicology and Teratology*, 23(6),545-59.
- Bateman, D., & Chiriboga, Claudia, A. (2000). Dose-Response Effect of Cocaine on Newborn Head Circumference. *Journal of Pediatrics*, 106,e33.
- Bauer, R., Charles, Langer, John, C., Shankaran, Seetha, Bada, Henrietta, S., & Lester, Barry. et al.(2005) Acute Neonatal Effects of Cocaine Exposure During Pregnancy. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 159, 824-834.
- Beeghly, M., Martin, B., Rose, R., Cabral, H., Heeren, T., Augustyn, M. (2006). Prenatal cocaine exposure and children's language functioning at 6 and 9.5 years: moderating effects of child age, birthweight, and gender. *Journal of Pediatric Psychology*. 31 (1) , 98–115.
- Belik, J., & Hawes, J. (2006). Neonatal Abstinence Syndrome. *Emedicine Specialties Medscape*. <http://www.emedicine.com/ped/topic2760.htm>
- Bendersky, M., Bennett, D. & 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.
- Breiter, H. (2008). Decreased Absolute Amygdala Volume in Cocaine Addicts, *Neuron*, 60(1), 174-188.
- Bonthius, D.J., & West, J.R.(1988). Blood alcohol concentration and microencephaly: a dose-response study in the neonatal rat. *Neurotoxicology and Teratology*, 37(3),223-31.
- Calderón-González, P.L., Parra-Rodríguez, M.A., Rodríguez-Martínez, Z. Lestayó-O'Farrill, J., Gutiérrez-Gil, Montejo-Pujadas, Y. (2004). Electroencefalografía convencional y cuantitativa en pacientes con distrofia miotónica de Steinert. *Revista de neurología*, 39(1):12-17.

- Calvo, B.H. (2004). Maternidad, infancia y drogas: implicaciones clínicas. *Revista Adicciones*, 4 (16), 1-20.
- Cantero, J.L., Atienza, M., & R.M. Salas. (2000). Valor clínico de la coherencia EEG como índice electrofisiológico de conectividad córticocortical durante el sueño. *Revista de Neurología*, 31 (5), 442-454.
- Chang, A., Kuo, T., & Chan, S. (1994). Power spectral analysis of electroencephalographic desynchronization induced by cocaine in the rat. *Neuroscience Letters*, 170 (1), 175-178.
- Chang, L., Ernst, T., Strickland, T., & 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. J., Hunt, C. E., Kletter, R. & Kaplan, D. (1989). Prenatal cocaine exposure is associated with respiratory pattern abnormalities. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 152(5), 559-564.
- Chiodo LM, da Costa DE, Hannigan JH, Covington CY, Sokol RJ, Janisse J, Greenwald M, Ager J, Delaney-Black V. (2010) The Impact of Maternal Age on the Effects of Prenatal Alcohol Exposure on Attention. *Alcohol Clinical and Experimental research*.
- Chiriboga, C.A., Bateman, D.A., Brust, J.C., & Hauser, W.A. (1993). Neurologic findings in neonates with intrauterine cocaine exposure. *Pediatric Neurology*, (9), 115-119.
- Chiriboga, C.A. (1998). Neurological correlates of fetal cocaine exposure. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 21(846), 109-25.
- Chiriboga, C.A. (2003). Fetal alcohol and drug effects. *Neurology*, 39(6), 267-79.
- Córdoba Villalobos José Ángel (2009). *Consejo Nacional contra las Adicciones*. Boletines. http://www.conadic.salud.gob.mx/prensa/boletines2009/presena_161009.html.
- Cornelius, M.D., & Day, N.L. (2000). The effects of tobacco use during and after pregnancy on exposed children. *Alcohol Research & Health*, 24(4):242-9.
- Corsi, Cabrera, M. (1983). Desarrollo ontogénico del sueño. En Corsi, C. (Eds.), *Psicofisiología del sueño*. (pp. 129-142). México: Editorial Trillas.
- Costa, L., & Bauer, L. (1997). Quantitative electroencephalographic differences associated with alcohol, cocaine, heroin and dual-substance dependence. *Drug and Alcohol Dependence*, 46(1-2), 87-93.
- Curzi-Dascalova, L., Monod, N., Guidasci, S., & Korn, G. (1981). Waking-sleeping transition in the newborn baby and in infants before the age of 3 months. *Review Electroencephalography Clinical Neurophysiology*, 11(1):1-10.
- Curzi-Dascalova, L., Peirano, P., Silvestri, L., & Korn, G. (1985). Sleep organization in normal premature newborn infants, polygraphic study. *Review Electroencephalography Clinical Neurophysiology*, 15(3):237-42.
- D'Angiulli, A., Grunau, P., Maggi, S., & Herdman, A. (2006). Electroencephalographic correlates of prenatal exposure to alcohol in infants and children: a review of findings and implications for neurocognitive development. *Alcohol*, 40(2), 127-33.
- Dawson, D. (2003). Methodological Issues in Measuring Alcohol Use. *Alcohol Research & Health*, 27 (1), 18-29.
- Dang-Vu, T.T., Desseilles, M., Peigneux, P., & Maquet, P. (2006). A role for sleep in brain plasticity. *Pediatric Rehabilitation*, 9 (2), 98-118.
- Day, N.L., Leech, S.L., Richardson, G.A., Cornelius, M.D., Robles, N., & Larkby, C. (2002). Prenatal alcohol exposure predicts continued deficits in offspring

- size at 14 years of age. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 26(10),1584–1591.
- Dupuy, F.E., Clarke, A.R., Barry, R.J., McCarthy, R., Selikowitz, M. (2010). EEG coherence in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: Differences between good and poor responders to methylphenidate. *Psychiatry Research*, 17 (5).
- Ehlers, C.L., Wall, T.L., Schuckit, M.A. (1989). EEG spectral characteristics following ethanol administration in young men. *Electroencephalography Clinical Neurophysiology*, 73(3):179-87.
- Ehlers, C.L., Chaplin, R.I., & Kaneko, W.M.,. (1992). Effects of chronic corticosterone treatment on electrophysiological and behavioral measures in the rat. *Psychoneuroendocrinology*, 17 (6),691-9.
- Ehlers, C.L., Somes, C., Thomas, J., & Riley, E.P.(1997). Effects of neonatal exposure to nicotine on Electrophysiological parameters in adult rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 58(3),713-20.
- Ehlers, C.L., & Somes, C. (2002). Long latency event-related potentials in mice: effects of stimulus characteristics and strain. *Brain Research Reviews*, 957(1),117-28.
- Encuesta Nacional de Adicciones. (2002) Tabaco, alcohol y otras drogas, resumen ejecutivo.Revista Investigacion Consejo Nacional contra las adicciones, 1-35.
- Encuesta Nacional de Adicciones. (2008, Septiembre). *Periódico la Jornada*. www.jornada.unam.mx/2008/09/23.
- Frank, D., Bauchner, H., & Parker, S. et al. (1990).Neonatal body proportionality and body composition after in utero exposure to cocaine and marijuana. *Journal of Pediatrics*, (117), 622–626.
- 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. *Journal of 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. *Journal of Pediatrics*, 104, 1101-1105.
- Fernández, Harmony, T. y González, Garrido, A. (2001). EEG y Cognición. En Alcaraz, V., Guma, E. (Eds.), *Texto de Neurociencias Cognitivas*.(pp.351-370).México: Manual Moderno.
- Fulroth, R., Phillips, B., & Durand, D. J. (1989).Perinatal outcome of infants exposed to cocaine and/or heroin in utero. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 5 (143).
- Funk, G., Marinelli, P.W., and Lê, A.D.(2006). Biological Processes Underlying Co-Use of Alcohol and Nicotine: Neuronal Mechanisms, Cross-Tolerance, and Genetic Factors, 29,(3): 186–192.
- Gaworski, C., Carmines, E., Faqi, A., & 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.
- Guevara, Perez, M. Hernandez, Gonzalez, M. (2006). Aplicación de la correlación al análisis de señales bioeléctricas cerebrales. En *Registro y análisis automatizado de señales bioeléctricas cerebrales durante la ejecucion sexual*. Mexico : universidad de Guadalajara
- Guevara, Perez, M., Hernández, González, M., Amezcua, Gutiérrez, C., Rizo, Martínez, L., Ruiz, Díaz, M. (2009). Correlacion electroencefalográfica como

- índice de acoplamiento funcional entre áreas cerebrales : su aplicación en las neurociencias. En Matute E. (ed.). *Cerebro: conducta y cognición*. Mexico: Universidad de Guadalajara.
- Gleason, C.A., Lida, H., O'Brien, T.P., Jones, Jr., Cone, E.J., & Traystman, R.J. (1993). Fetal responses to acute maternal cocaine injection in sheep. *American Journal of Physiology*, 265,9-14.
- Gleason, C.A., & Traystman, R.J. (1995). Cerebral responses to maternal cocaine injection in immature fetal sheep. *Pediatric Research*,38(6),943-8.
- Gleason, C.A., Lida, H., Hotchkiss, K.J., Northington, F.J., & Traystman. R.J. (1997). Newborn cerebrovascular responses after first trimester moderate maternal ethanol exposure in sheep. *Pediatric Research*, 42(1),39-45.
- Goh, Y.I., Verjee, Z., & Koren, G.(2010). Alcohol content in declared non-to low alcoholic beverages: implications to pregnancy. *The Canadian Journal of Clinical Pharmacology*, 17(1),47-50.
- Gómez, Moya, Josefa; Valderrama-Zurián, Juan, Carlos; Girva, Caramés, Tamara; Tortajada, Navarro, Silvia; y Guillot, Mosterin, Jorge. (2008). Mujeres dependientes de alcohol o cocaína: un estudio comparativo desde una perspectiva cualitativa. *Adicciones*, 20 (3),237-244.
- González-Garrido, A.A., y Gómez-Velázquez, F.R. (2005). Aspectos neurofisiológicos y psicológicos del consumo del tabaco. *Anuario de investigación en adicciones*, 5 (1), 7-10.
- González- Molina, J. (1989). La mujer fumadora un riesgo sobreañadido: Los temas de los días mundiales sin tabaco. *Organizacion Mundial de la Salud*.
- Hagemann D. y cols., (2008). Skull thickness and magnitude of EEG alpha activity. *Clinical Neurophysiology*, 119, 1271-1280.
- Harmony T., Erzsebet Marosi, Díaz de León A.E., Becker, J., Fernández-Harmony T. (1990). Analysis Of electroencephalographic Maturation. En *Machinery of the Mind: Data, Theory, and Speculations About Higher Brain Function*. (Ed). Roy J.E., Birkhäuser, p.p 360-366.
- Havlicek, V., Childiaeva, R., & Chernick, V. (1977). EEG frequency spectrum characteristics of sleep states in infants of alcoholic mothers. *Journal of pediatric neurobiology*, 8(4),360-73.
- Hernández-Duarte, A. M., F., Domínguez, Dieppa, M. C. y Roca, Molina. (2007). Polisomnografía neonatal en el recién nacido con asfixia grave al nacer. *Revista de Neurología*, 44(7), 392-396.
- Hummel, M., & Unterwald, E.M. (2003) .Intra-accumbens pertussis toxin sensitizes rats to the locomotor activating effects of a single cocaine challenge. *Brain Research*, 965 (1),100-107.
- Idiazábal-Aletxa, M.A., y Aliagas-Martínez, S. (2009). Sueño en los trastornos del neurodesarrollo. *Revista de Neurología*, 48 (2): 13-6.
- Instituto Nacional de Estadística Geografía e Informática (2006, 24 de mayo). *El INEGI da a conocer los resultados definitivos del II conteo de población y vivienda 2005*. Comunicado número 087/06 Aguascalientes, Aguascalientes, 1-8.
- International Center for Alcohol Policies. (1998). What Is a Standard Drink? *ICAP Reports* No. 5. Washington, DC.
- Jacobson, S., Jacobson, J., & Sokol, R. (1998). Preliminary evidence of working memory and attention deficits in 7 years-old prenatally exposed to alcohol. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 22, 61a.

- Jacobson, J.L., Jacobson, S.W. (2002) Effects of prenatal alcohol exposure on child development. *Alcohol Research & Health*, 26(4),282-6.
- Jensen, M., Mabeck, L., Toft, G., Thulstrup, A., & Bonde, J. (2005). Lower, Sperm counts following prenatal tobacco exposure. *Human Reproduction*, 20 (9), 2559-2566.
- Jones, K.L., Smith, D.W., Ulleland, C.N., & Streissguth, A.P. (1973). Pattern of malformation in offspring of chronic alcoholic mothers. *Lancet*, 1(7815),1267-71.
- Jones, N., Field, T., Davalos, M. & Hart, S. (2004). Greater right frontal EEG asymmetry and nonemphatic behavior are observed in children prenatally exposed to cocaine. *The International Journal of Neuroscience*, 114(4), 459-480.
- Källén, K. (2000) .Maternal smoking during pregnancy and infant head circumference at birth. *Early Human Development*, 58(3),197–204.
- Källén, K. (2000).Multiple malformations and maternal smoking. *Pediatric and perinatal epidemiology*, 14 (3) :227-33.
- Kenny, P.J., & Markou, A. (2006).Nicotine self-administration acutely activates brain reward systems and induces a long-lasting increase in reward sensitivity. *Neuropsychopharmacology*, 31(6),1203-1211.
- King, J.C., & Fabro, S.(1983). Alcohol consumption and cigarette smoking: effect on pregnancy. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 26 (2),437-448.
- Kiper, D. C., K. M. (2010). Visual Stimulus–Dependent Changes in Interhemispheric EEG. *jn.physiology.org* , 3077-3099.
- Kodituwakku, P.W.(2009). Neurocognitive profile in children with fetal alcohol spectrum disorders. *Developmental Disabilities Research Reviews*, 15(3),218-24.
- Kodituwakku, P., Coriale, G., Fiorentino, D., Aragón, A.S., Kalberg, W.O., & Buckley, D., et. al. (2006). Neurobehavioral characteristics of children with fetal alcohol spectrum disorders in communities from Italy: Preliminary results. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 30(9):1551-61.
- Koterazawa, K., Kodama, S., & Nakamura, H. (1990). A power spectral analysis of the EEG in the newborns. Developmental changes of normal babies. *No To Hattatsu*, 22(6),573-81.
- LaGasse, L.L., Messinger, D., Lester, B.M., Seifer, R., Tronick, E.Z., & Bauer, C.R., et. al. (2003). Prenatal drug exposure and maternal and infant feeding behaviour. *Archives of Disease in Childhood Fetal Neonatal*, 88(5), 391-9.
- Larkby, C. & Day, N. (1997).The effects of prenatal alcohol exposure alcohol. *Health & Research world*, 21(3), 193.
- Larsson , A., & Engel, J.A. (2004). Neurochemical and behavioral studies on ethanol and nicotine interactions. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 27(8),713-20.
- Lázár, A.S., Lázár, Z.I., Bíró, A. M., Györi, Z. Tárnok, C., Prekop, Keszei, A. K., Stefanik, Gáboros, J. P., Halász, Bódizs, R. (2010). Reduced fronto-cortical brain connectivity during NREM sleep in Asperger syndrome: An EEG spectral and phase coherence study. *Clinical Neurophysiology*, 10 (04).
- Law, K., Stroud, L., Lagasse, L., Niaura, R., Liu, J., & Lester, B. (2003). Smoking during pregnancy and newborn neurobehavior. *Journal of Pediatrics*, 11, 1318 –1323.
- Legido, A. (1997) Intrauterine exposure to drugs. *Revista de Neurología*, 25(141),691-702.

- Lester, D. (2002). Alcohol law changes and homicide in Iceland. *Psychological Reports*, 91 (3),742.
- Madoz-Gúrpide, A. (2009). El consumo de cocaína y sus repercusiones neuropsicológicas. *Interpsiquis*, 1.
- Mardomingo, Martín, M.A., Solís, Sánchez, G., Málaga, Guerrero, C., Cuadrillero, Quesada, Pérez, Méndez, y Matesanz, Pérez, J.L. (2003). Consumo de Drogas durante el embarazo y morbilidad neonatal: cambios epidemiológicos en los últimos 10 años. *Anales de Pediatría*, 58(6) 574-9.
- Makris N, Gasic GP, Kennedy DN, Hodge SM, Kaiser JR, Lee MJ, et al. (2008) Predisposición al abuso de drogas en adictos a la cocaína. *Revista de neurología*.
- Marks, G.A., Shaffery, J.P., Oksenberg, A., Speciale, S.G., Roffwarg, H.P. (1995). A functional role for REM sleep in brain maturation. *Behavioural Brain Research*, 69 (1-2),1-11.
- Marjorie, Beeghly, Edward, Z., Tronick. (2000) Effects of prenatal exposure to cocaine in early infancy: Toxic effects on the process of mutual regulation. *National Institute of Drug Abuse Reviews*, 6,59-67.
- Matic, A. (2008). Neonatal abstinence syndrome - case report. *Acta Medica Medianae*, 47(1),55-59. www.edfak.ni.ac.yu/amm.
- Matute, E., Inozemtseva, O., González, A.L. (2009). Factores ambientales y biológicos que modulan la maduración cerebral y el desarrollo cognitivo. En (ed.) Matute E. *Cerebro: conducta y cognición*. México: Universidad de Guadalajara.
- Medina Mora Maria Elena (2009). *Consejo Nacional contra las Adicciones*. Boletines. http://www.conadic.salud.gob.mx/prensa/boletines2009/presena_161009.html
- Merc, Analistas de Mercados. (2004). Estudio realizado en México, Guadalajara y Monterrey con una muestra Total de 2,838 entrevistas con un margen de error muestral de +/- 1.8 %. *MERC Sociedad: Drogadicción, México*. <http://www.mercgfk.com/sociedad/drogadiccion.pdf> .
- Miller, H.C., & Hassanein, K. (1971). Diagnosis of impaired fetal growth in newborn infants. *Journal of Pediatrics*, 48, 511–522.
- 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.W., & Dow-Edwards, D.L. (1993). Vibrissal stimulation affects glucose utilization in the trigeminal/somatosensory system of normal rats and rats prenatally exposed to ethanol. *Journal of Comparative Neurology*, 335(2),283-4.
- Miller, M. (1996). Kinetics of the migration of neurons to rat somatosensory cortex. *Developmental Brain Research*, 115, 111-122.
- Miller, M.W. (2006) Brain development normal processes and the effects of alcohol and nicotine. *Oxford University press* 2006 page 4-6.
- Miller- Loncar, C., Lester, B.M., Seifer, R., Lagasse, L.L., Bauer, C.R., Shankaran, S., Bada, S.A., Wright, L.L., Smeriglio, V.L., Bigsby, R., Liu, J. (2005) Predictors of motor development in children prenatally exposed to cocaine. *Neurotoxicology Teratology*, 27 (2) :213-20 .
- Mirochnick, M., Frank, D.A., Cabral, H., Turner, A., & Zuckerman, B.(1995). Relation between meconium concentration of the cocaine metabolite benzoylecgonine and fetal growth. *Journal of Pediatrics*,126(4),636–638.

- Mitsis, E.M., Cosgrove, K.P., Staley, J.K., Bois, F., Frohlich, E.B., & Tamagnan, G.D., et. al. (2009). Age-related decline in nicotinic receptor availability with [(123)I]5-IA-85380 SPECT. *Neurobiology of Aging*, 30(9),1490-1497.
- Monod, N., Tharp, B.(1977).The normal E.E.G. of the neonate. *Reviews Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 7(3),302-15.
- Montes-Rodríguez, C.J., Rueda-Orozco, A., Urteaga-Urías, A.R., Aguilar-Roblero, B., y Prospero-García, De la O.(2006).La restauración neuronal a la reorganización de los circuitos neuronales: una aproximación a las funciones del sueño. *Revista de Neurología*, 43 (7), 409-415.
- Mukamal, K.J. (2006).The effects of smoking and drinking on cardiovascular disease and risk factors. *Alcohol Research & Health*, 29(3),199-202.
- Neuhaus, A., Bajbouj, M., Kienast, T., Kalus, P., Von, Haebler, D., & Winterer, G., et. al.(2006). Persistent dysfunctional frontal lobe activation in former smokers. *Journal Psychopharmacology (Berl)*, 186(2),191-200.
- Norma oficial mexicana. (2001, 31 de octubre). Reglamento Interior de la Secretaría de Salud, para la prevención y control de los defectos al nacimiento. *Diario Oficial de la Federación*.
- Nunes, M.L., Da, Costa, J.C., & Moura-Ribeiro, M.V. (1997).Polysomnographic quantification of bioelectrical maturation in preterm and fullterm newborns at matched conceptional ages. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 102(3),186-91.
- Nuwer, M. R. (1992). Topographics mapping frequency analysis, and other digital technics in electroencephalography. In M. Aminoff, *Electrodiagnostics in clinical neurology*.
- Olds, D.L., Eckenrode, J., Henderson, C.R. Jr., Kitzman, H., Powers, J., & Cole, R., et. al. (1997). Long-term effects of home visitation on maternal life course and child abuse and neglect. Fifteen-year follow-up of a randomized trial. *The Journal Of the American Medical Association*, 278(8), 637-43.
- Otero, Gloria. (2001). Ontogenia y maduración del electroencefalograma. En (ed.) Alcaraz, Romero, V.M. y Guma, Díaz, E. *Texto de Neurociencias Cognitivas*. México: Manual Moderno.
- Organización Mundial de la Salud. (2008).¿Por qué el tabaco es una prioridad de salud pública?. <http://www.who.int/tobacco/es/index.html>.
- Oro, A.S., Dixon, S.D. (1987).Perinatal cocaine and methamphetamine exposure: maternal and neonatal correlates. *The Journal of Pediatrics*, 111(4),571-8.
- Peirano, P.D., & Algarín, C.R. (2007). Sleep in brain development. *Biological Research*, 40(4),471-478.
- Criado, J. R., Derek, N.W.,Brendan, M., Walker, Ehlers C.L. (2008). Effects of Adolescent Ethanol Exposure on Sleep in Adults Rats. *Alcohol*, 42(8): 631–639.
- Pichini S, Garcia-Algar O. (2006). In utero exposure to smoking and newborn neurobehavior: how to assess neonatal withdrawal syndrome? , *Therapeutic Drug monitoring*. 28(3):288-90.
- Prado G. J.A., Macheto Navarro T., Martin del Campo R. (2005) Programa de acción Tabaquismo. *Anuario de Investigacion en Adicciones*, 5 (1) .
- 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.

- Poblano, A., Flores, B., Arteaga, C., Flores, T., Elías, Y., & Pineda, G. (2006). Thinner abuse alters peak of frequency of EEG spectra analyses. *Archivos de Neuro-Psiquiatria*, 64(4), 937-40.
- Rains, Dennis, G. (2004). Neuropsicología del Desarrollo. En *Principios de Neuropsicología Humana*. (p.p. 393- 400). México: Mc Graw Hill.
- Rains, Dennis, G. (2004). Recuperación de la función. En *Principios de Neuropsicología Humana*. (p.p. 426- 428). México: Mc Graw Hill.
- Rangaswamy, M., Porjesz, B., Chorlian, D.B., Choi, K., Jones, K.A., Wang, K., Rohrbaugh, J., O'Connor, S., Kuperman, S., Reich, T., Begleiter, H. (2003) Theta power in the EEG of alcoholics. *Alcohol Clinical Experimental Research*;27(4):607-15.
- Ren, J.Q., Jiang, Y., Wang, Z., McCarthy, D., Rajadhyaksha, A.M., Tropea, T.F., Kosofsky, B.E., Bhide, P.G. (2009). Prenatal L-DOPA exposure produces lasting changes in brain dopamine content, cocaine-induced dopamine release and cocaine conditioned place preference. *Biological Psychiatry*. 15;66(8):769-6.
- Ripabelli ,G., Cimmino, L., & Grasso, G.M. (2006). Alcohol consumption, pregnancy and fetal alcohol syndrome: implications in public health and preventive strategies. *Annali di Igiene*,18(5),391-406.
- Rivkin, Michael, J., Davis, Peter, E., Lemaster, Jennifer, L., Cabral, Howard, J., Warfield, Simon, K., & Mulkern, Robert, V. et. al. (2008). Volumetric MRI Study of Brain in Children with Intrauterine Exposure to Cocaine, Alcohol, Tobacco, and Marijuana. *Journal of Pediatrics*, 121(4) 741–750.
- Robbins, James, M., Bird, T. M, Tilford, John, M., Reading, J. Alex, Cleves, Mario, A., & Aitken, Mary, E., et. al. (2006). Reduction in Newborns With Discharge Coding of In Utero Alcohol Effects in the United States, 1993 to 2002. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 12 (160),1224-1231.
- Salisbury, Amy, L., Lester, Barry, M., Seifer, Ronald, LaGasse, Linda, Bauer, Charles, R. & Shankaran, Charles, et. al. (2007). Prenatal Cocaine Use and Maternal Depression: Effects on Infant Neurobehavior. *Neurotoxicology and Teratology*, 29(3), 331–340.
- Sankar ,T. R., Seidler, F. J., Slotkin, T. A. (2000) Evoca la nicotina prenatal alteraciones de la exposición de la estructura celular del hipocampo y la corteza somatosensorial , *Pharmacology*, 300, (1) 124-133.
- Scher, M.S, Sun, M., Steppe, D.A., Guthrie, R.D., & Sclabassi, R.J. (1994) Comparisons of EEG spectral and correlation measures between healthy term and preterm infants. *Pediatric Neurology*, 10(2),104-8.
- Scher, M.S. (1996). Normal electrographic-polysomnographic patterns in preterm and fullterm infants. *Seminars in Pediatric Neurology*, 3(1),2-12.
- Scher, M.S., Sun, M., Steppe, D.A., Banks, D.L., Guthrie, R.D., & Sclabassi, R.J. (1994). Comparisons of EEG sleep state-specific spectral values between healthy full-term and preterm infants at comparable postconceptional ages. *Journal Sleep*, 17(1):47-51.
- Scher, M.S., Dokianakis, S.G., Sun, M., Steppe, D.A., Guthrie, R.D., & Sclabassi, R.J.(1996) Computer classification of sleep in preterm and full-term neonates at similar postconceptional term ages. *Journal Sleep*, 19(1),18-25.
- Scher, M.S., Steppe, D.A., Sclabassi, R.J., Banks, D.L. (1997). Regional differences in spectral EEG measures between healthy term and preterm infants. *Pediatric Neurology*, 17(3):218-23.

- Scher, M.S., Richardson, G.A., & Day, N.L.(2000). Effects of prenatal cocaine/crack and other drug exposure on electroencephalographic sleep studies at birth and one year. *Journal of Pediatrics*, 105(1 Pt 1), 39-48.
- Schuetze, P., & 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.
- Seidel, M.H., Pathak, A., Rosestein, B.J. (1998) Capitulo en: *Atención primaria del recién nacido*. (p.p 385-387). España: Elseiver.
- Shahrdad L., Eamonn F., Leonard G., Perron M., Pike B., Richer L., Séguin, J., Toro R., Veillette S., Pausova, Z., Paus, T. (2009) Orbitofrontal Cortex and Drug Use During Adolescence , Role of Prenatal Exposure to Maternal Smoking and *BDNF* Genotype, *Archives of General Psychiatry* , 66 (11) :1244-1252 .
- Shankaran, S., Das, A., Bauer, C.R., Bada, H.S., Lester, B., & Wright, L.L. et. al. (2004). Association Between Patterns of Maternal Substance Use and Infant Birth Weight, Length, and Head Circumference. *Journal of Pediatrics*,114(2),226-34.
- Sheehy, J.G., Hellyer, P.W., Sammonds, G.E., Mama, K.R., Powers, B.E., & Hendrickson, D.A. et. al. (2001) Evaluation of opioid receptors in synovial membranes of horses. *American Journal of Veterinary Research*, 62(9),1408-1412.
- Sher, Kenneth, J. (1997). "Psychological Characteristics of Children of Alcoholics". *Alcohol Health and Research World*, 21 (3), 247–253.
- Siegel, Jerome, M. (2004 enero). ¿Por que dormimos? *Revista Investigación y Ciencia*, 328.
- Singer, L.T., Garber, R., & Kliegman, R. (1992). Neurobehavioral sequelae of fetal cocaine exposure. *Journal of Pediatrics*, 120(4 Pt 1),661-2.
- Sistema de Vigilancia Epidemiológica de las Adicciones. (2001). Consejo estatal contra las adicciones en Jalisco. *Centros de Tratamientos no gubernamentales*.
- Sistema de Vigilancia Epidemiológica de las Adicciones. (2002). Consejo estatal contra las adicciones en Jalisco. *Centros de Tratamientos no gubernamentales*.
- Sistema de Vigilancia Epidemiológica de las Adicciones. (2008). Consejo estatal contra las adicciones en Jalisco. *Centros de Tratamientos no gubernamentales*.
- Slawecki CJ. (2002) Altered EEG responses to ethanol in adult rats exposed to ethanol during adolescence. *Alcohol Clinical and Experimental Ressearch*, 26: 246-254.
- Slawecki, C.J., Thorsell, A., & Ehlers, C.L. (2004).Long-term neurobehavioral effects of alcohol or nicotine exposure in adolescent animal models. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1021, 448-52.
- Slawecki CJ, Betancourt M, Cole M, Ehlers CL. (2001) Periadolescent alcohol exposure has lasting effects on adult neurophysiological function in rats. *Brain Research Developmental Brain Research*. 31;128(1):63-72.
- Slikker, W. Jr., Xu, Z.A., & Slotkin, T.A. (2005).Mode of action: disruption of brain cell replication, second messenger, and neurotransmitter systems during development leading to cognitive dysfunction developmental neurotoxicity of nicotine. *Critical Reviews in Toxicology*, 35(8–9),703–711.

- Slotkin, T.A. (1998). Fetal nicotine or cocaine exposure: which one is worse? *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 285(3), 931-45.
- Smith, I.E., Coles, C.D., Lancaster, J., Fernhoff, P.M., & Falek, A. (1986). The effect of volume and duration of prenatal ethanol exposure on neonatal physical and behavioral development. *Journal Neurobehavioral toxicology and teratology*, 8(4), 375–381.
- Smith, D., & 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.
- Song, J., Guan, X.W., Ren, J.Q., & He, W. (2002) Developmental toxicity of cocaine exposure in mid-pregnancy mice. *Acta Pharmacologica Sinica*, 23(11), 1029-34.
- Sowell, E.R., Thompson, P.M., Mattson, S.N. et al. (2002). Regional brain shape abnormalities persist into adolescence after heavy prenatal alcohol exposure. *Cerebral Cortex*, 12(8), 856–865.
- Swamy, G. K., Roelands, J.J., Peterson, L. B., Fish, J.L., Oncken, A.C., & Pletsch, K.P. et. al. (2009). Predictors of adverse events among pregnant smokers exposed in a nicotine replacement therapy trial. *Journal Obstetrics Gynecology*; 201:354.e1-7.
- Torres, F., Anderson, C. (1985). The normal EEG of the human newborn. *Journal Clinical Neurophysiology*, 2(2); 89-103.
- Tronick, E. Z., Frank, D. A., Cabral, H., Mirochnick, M., & Zuckerman, B. (1996). Late dose–response effects of prenatal cocaine exposure in newborn neurobehavioral performance. *Journal Pediatrics*, 98, 76–83.
- Turcker, Blackburn, S. (2003). Prenatal Period and Placental physiology. En *Maternal fetal & neonatal Physiology: a clinical perspective* (pp 80- 90). Unites States of America: Saunder Elsevier.
- Urbano FJ, Bisagno V, Wikinski SI, Uchitel OD, Llinás R.R. (2009) Cocaine acute "binge" administration results in altered thalamocortical interactions in mice. *Biological Psychiatry*, 66(8):769-76
- Vázquez-Palacios, G. H. y Bonilla-Jaime. (2004). Receptores nicotínicos cerebrales y trastornos neuropsiquiátricos. Revisiones en neurociencia. *Revista de Neurología*, 39 (12), 1146-1160.
- Verdejo-García, A., Pérez-García, M., Sánchez-Barrera, M., Rodríguez-Fernández, A., y Gómez-Río, M. (2007). Neuroimagen y drogodependencias: correlatos neuroanatómicos del consumo de cocaína, opiáceos, cannabis y éxtasis. *Revista de Neurología*, 44, 432-439.
- Vidal Figueredo, R. J., Pellegrino, F. C., Riquelme, L. (2007) . Análisis y estandarización de los valores de coherencia cerebral interhemisférica en caninos adultos. *Investigación Veterinaria*, 9(1): 111-122.
- Wada, M., Ogawa, T., Sonoda, H. & Sato, K. (1996). Development of relative power contribution ratio of the EEG in normal children: a multivariate autoregressive modeling approach. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 98(1), 69-75.
- Wanat, M.J., Sparta, D.R., Hopf, F.W., Bowers, M.S., Melis, M., & Bonci, A. (2008). Strain Specific Synaptic Modifications on Ventral Tegmental Area Dopamine Neurons After Ethanol Exposure. *Biological Psychiatry*, 65(8), 646-53.
- Welter, M., Vallone, D., Samad, T.A., Meziane, H., Usiello, A., & Borrelli, E. (2007). Absence of dopamine D2 receptors unmasks an inhibitory control over the

brain circuitries activated by cocaine. *The Proceedings of the National Academy of Sciences Online*, 104(16), 6840-5.

Yonker, J., Nilsson, L., Herlitz, A., & Anthenelli, R. (2005). Sex Differences in spatial visualization and episodic memory as a function of alcohol consumption. *Alcohol & Alcoholism*, 40 (3), 201-207.

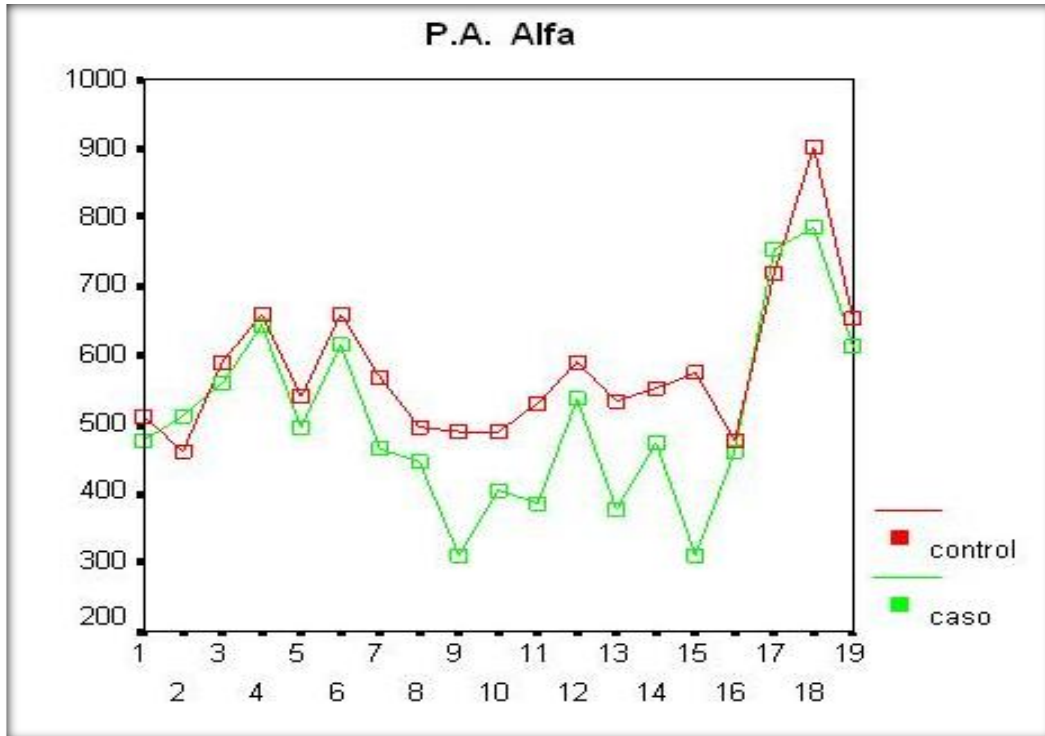
Zaret, B.S., Guterman, B., & Weig, S. (1991). Circumscribed midline EEG activity in neurologically normal neonates. *Clinical Electroencephalograms*, 22(1), 13-22.

ANEXOS

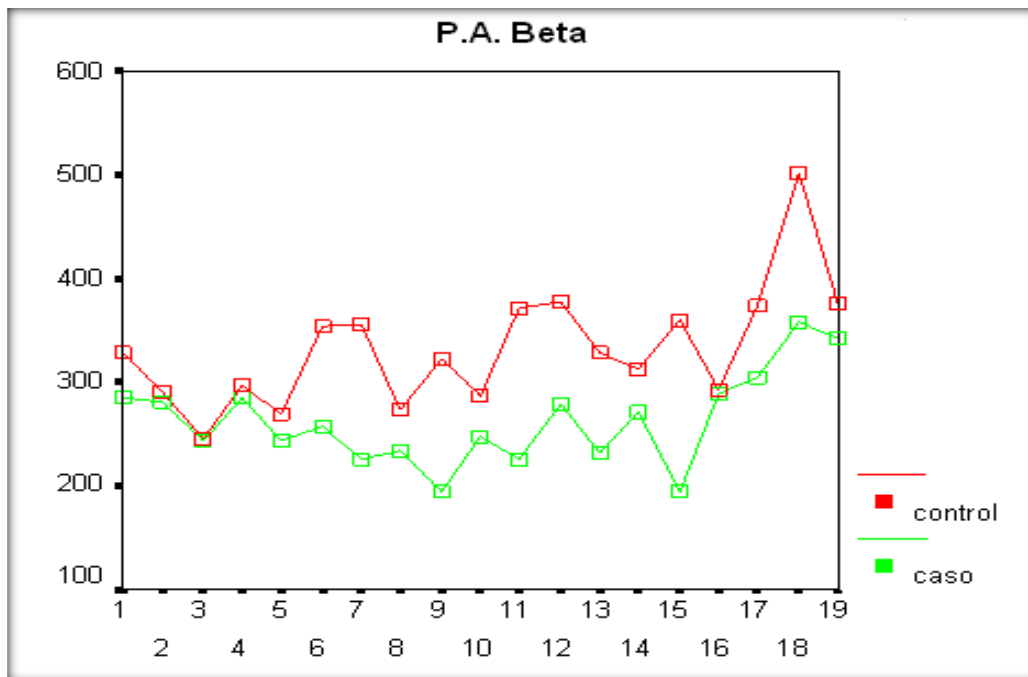
**FASE DE SUEÑO
MOVIMIENTOS
OCULARES RÁPIDOS
(MOR)**

Anexo 1

EEG de Sueño durante la fase de Movimientos Rápidos (MOR). Potencia Absoluta.



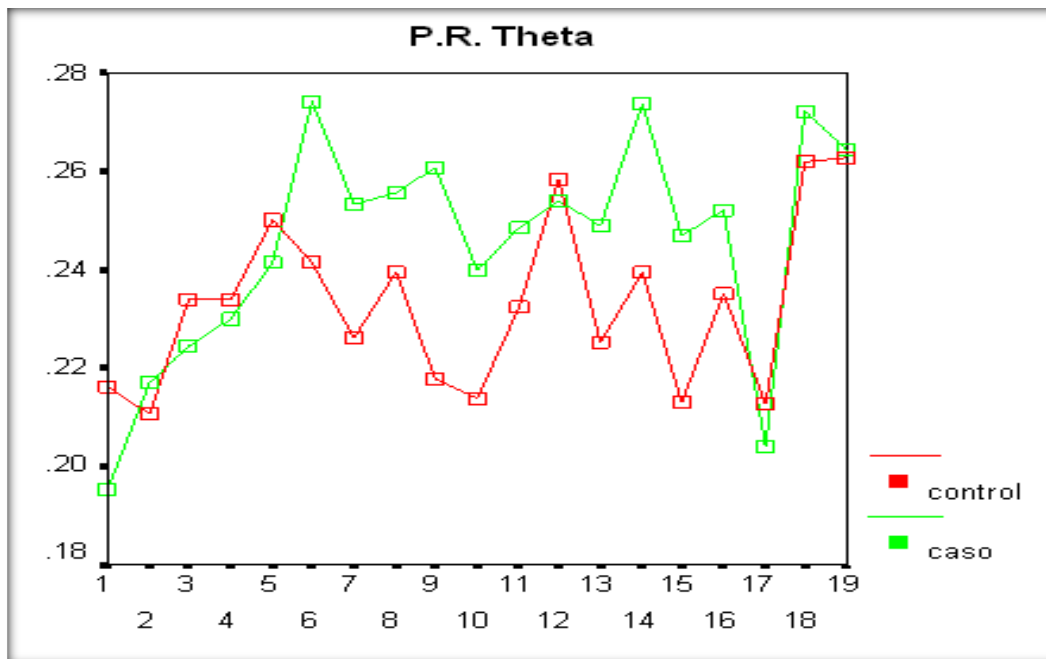
1A. Potencia Absoluta en la Banda Alfa en los grupos de estudio durante la fase de sueño MOR. Eje X: sitios de registro. Eje Y: valores cuadráticos de voltaje (μV)².



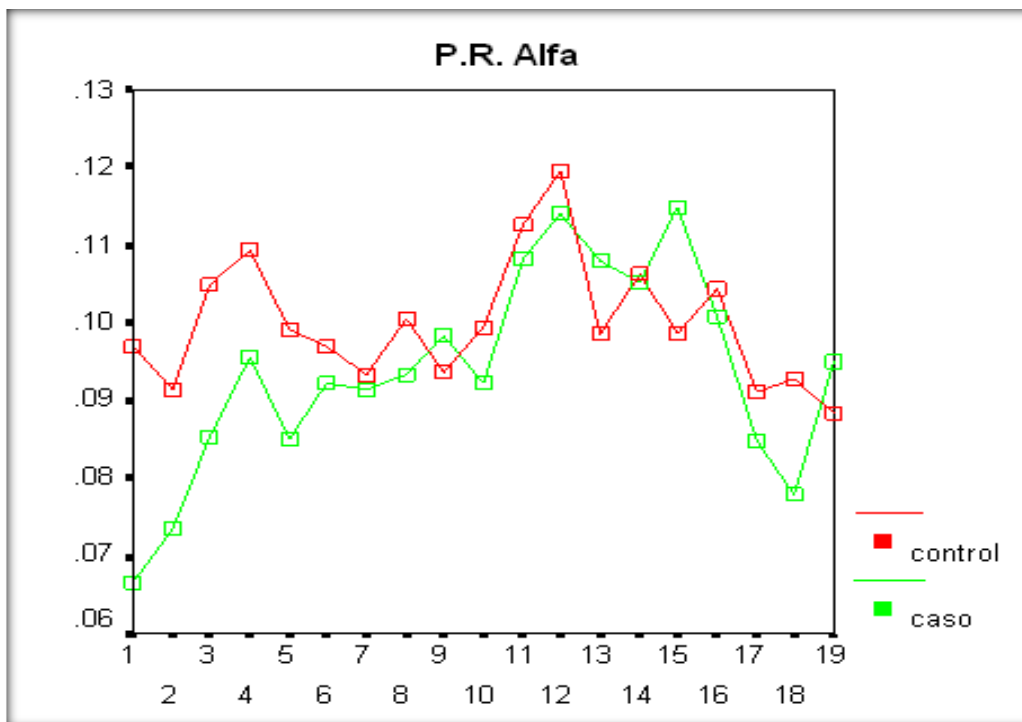
1B. Potencia Absoluta en la Banda Beta en los grupos de estudio durante la fase de sueño MOR. Eje X: sitios de registro. Eje Y: valores cuadráticos de voltaje (μV)².

Anexo 2

EEG de Sueño durante la fase de Movimientos Oculares Rápidos (MOR). Potencia Relativa.



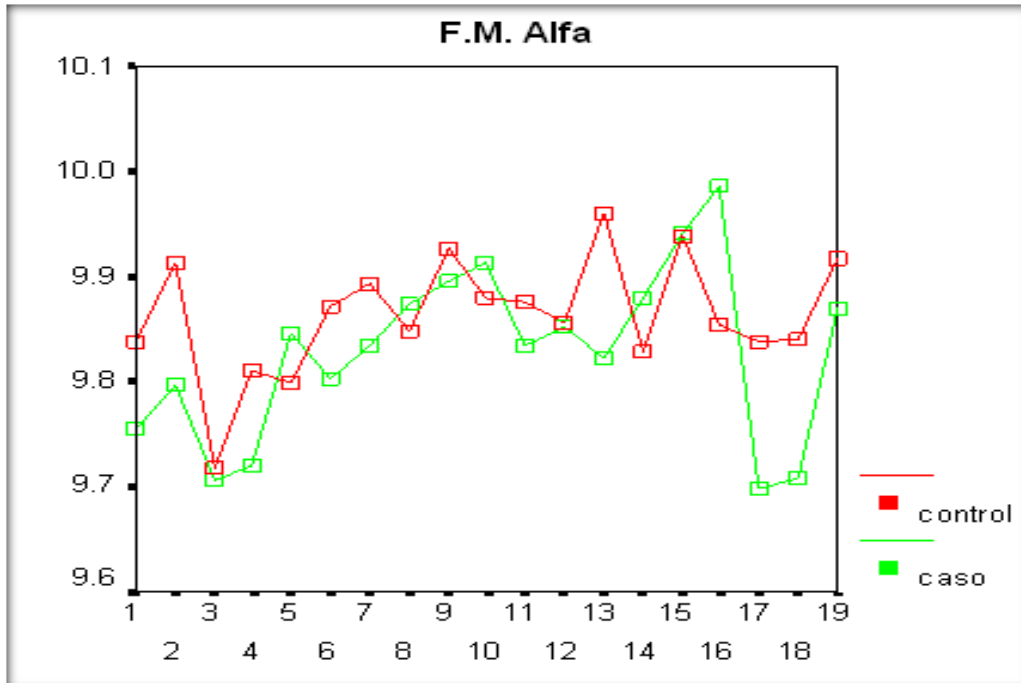
2A. Potencia Relativa en la Banda Theta en los grupos de estudio durante la fase de sueño MOR. Eje X: sitios de registro. Eje Y: representación porcentual respecto al total de la energía espectral.



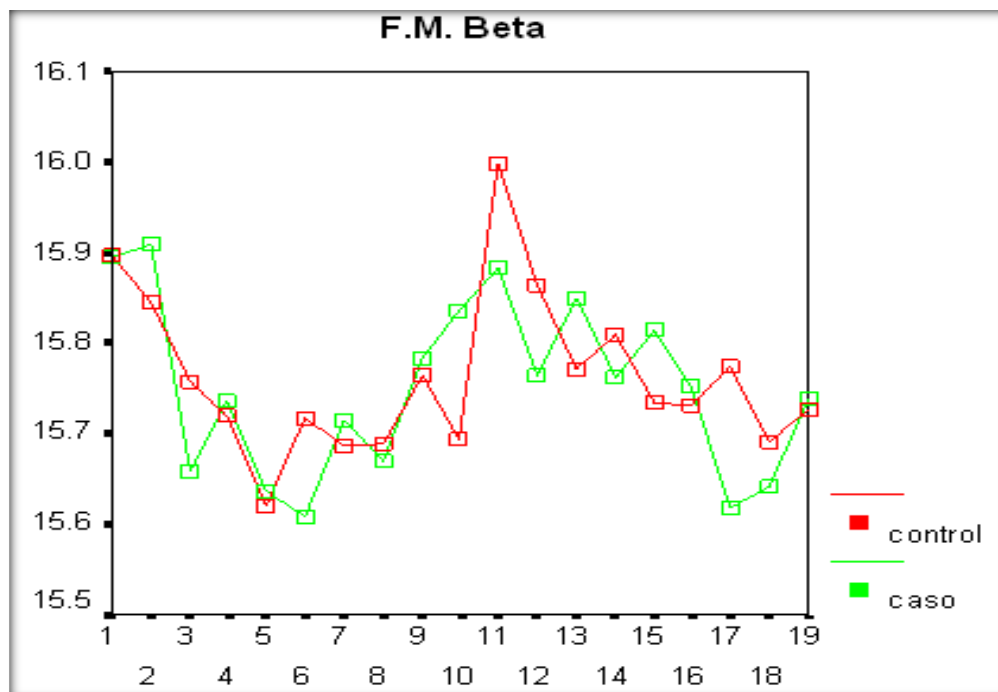
2B. Potencia Relativa en la Banda Alfa en los grupos de estudio durante la fase de sueño MOR. Eje X: sitios de registro. Eje Y: representación porcentual respecto al total de la energía espectral.

Anexo 3

EEG de Sueño durante la fase de Movimientos Oculares Rápidos (MOR). Frecuencia Media.



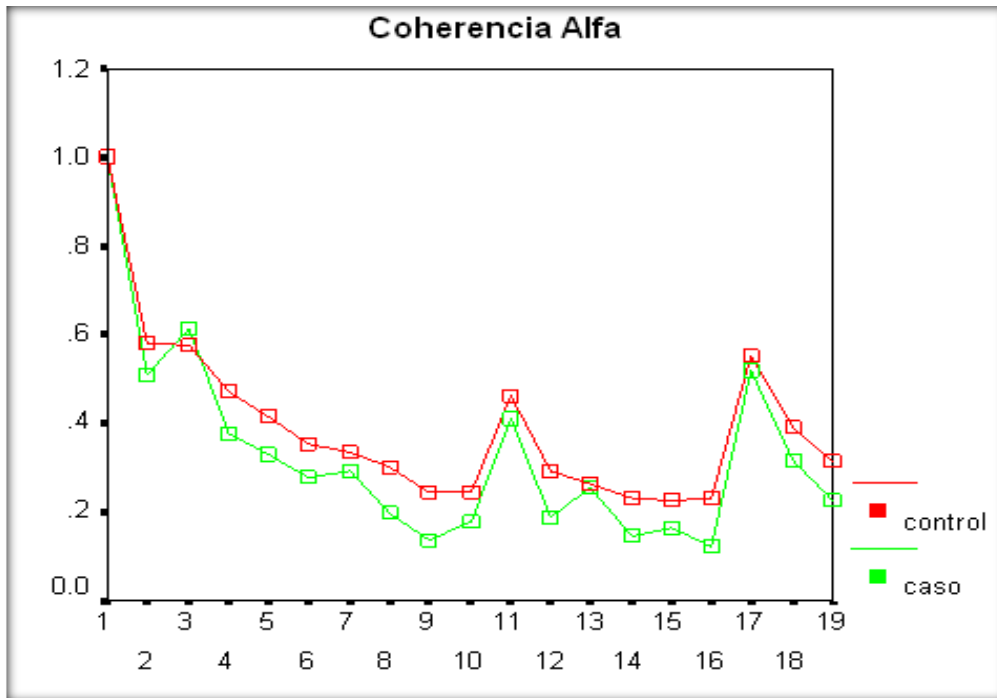
3A. Frecuencia Media en la Banda Alfa en los grupos de estudio durante la fase de sueño MOR. Eje X: sitios de registro. Eje Y: frecuencia (Hz).



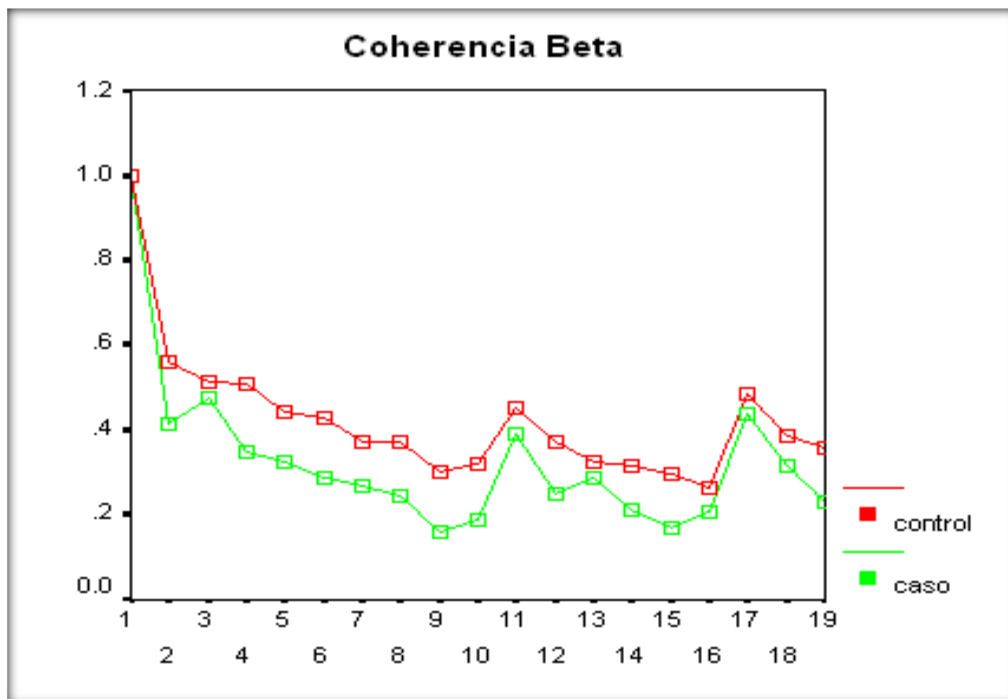
3B. Frecuencia Media en la Banda Beta en los grupos de estudio durante la fase de sueño MOR. Eje X: sitios de registro. Eje Y: frecuencia (Hz).

Anexo 4

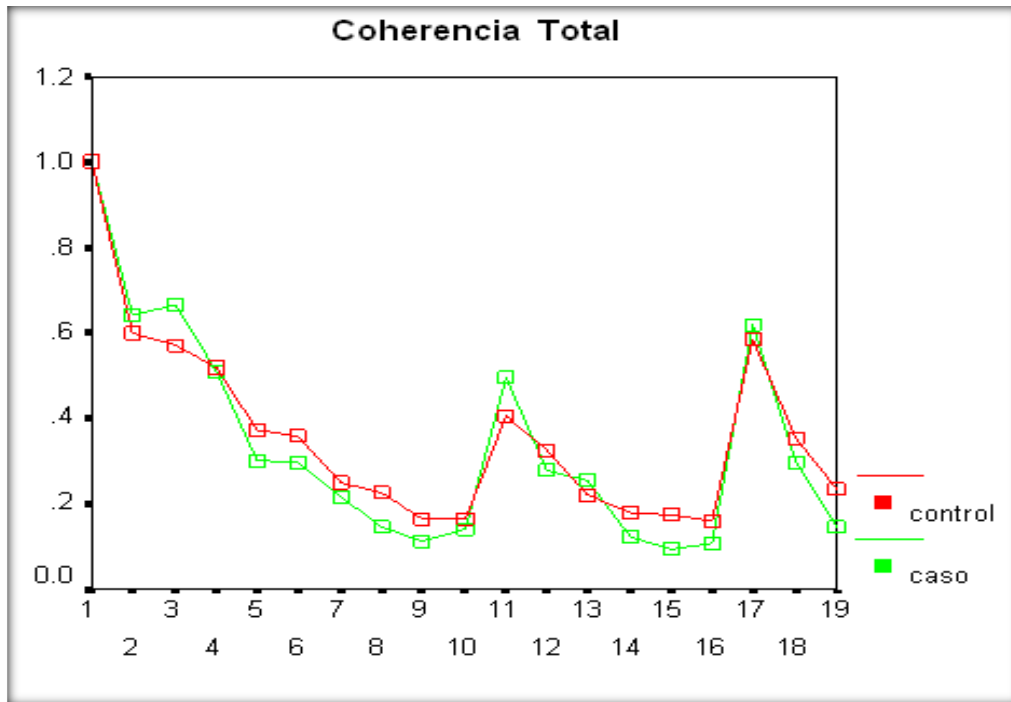
EEG de Sueño durante la fase de Movimientos Oculares Rápidos (MOR). Coherencia.



4A. Coherencia en la Banda Alfa en los grupos de estudio durante la fase de sueño MOR.
Eje X: sitios de registro. Eje Y: valor del estadígrafo.



4B. Coherencia en la Banda Beta en los grupos de estudio durante la fase de sueño MOR.
Eje X: sitios de registro. Eje Y: valor del estadígrafo.

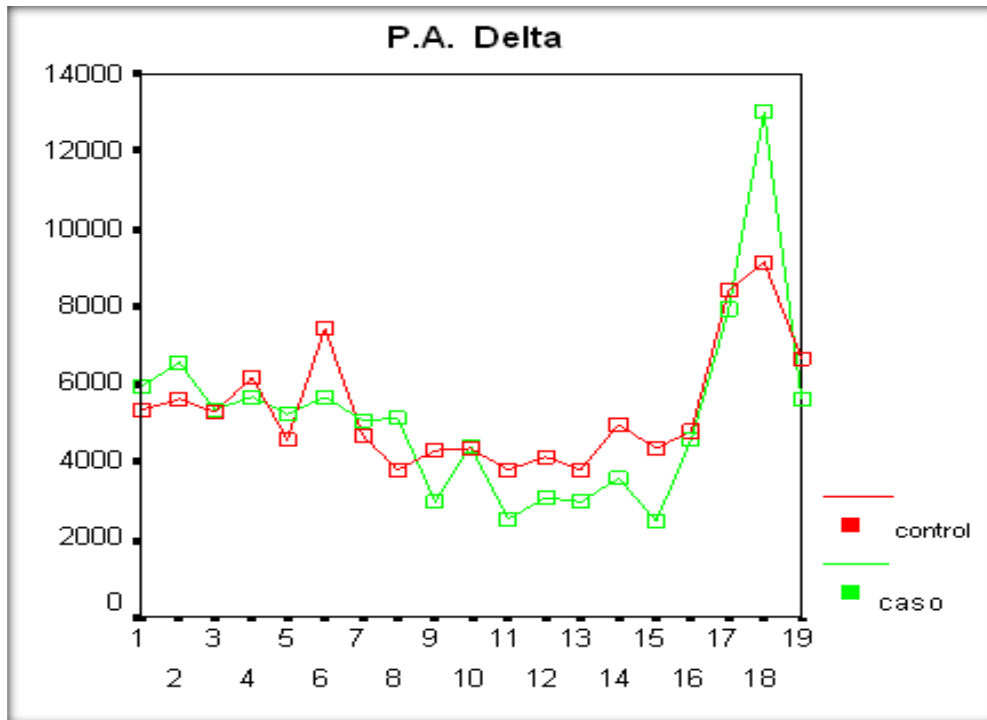


4C. Coherencia Total en los grupos de estudio durante la fase de sueño MOR. Eje X: sitios de registro. Eje Y: valor del estadígrafo.

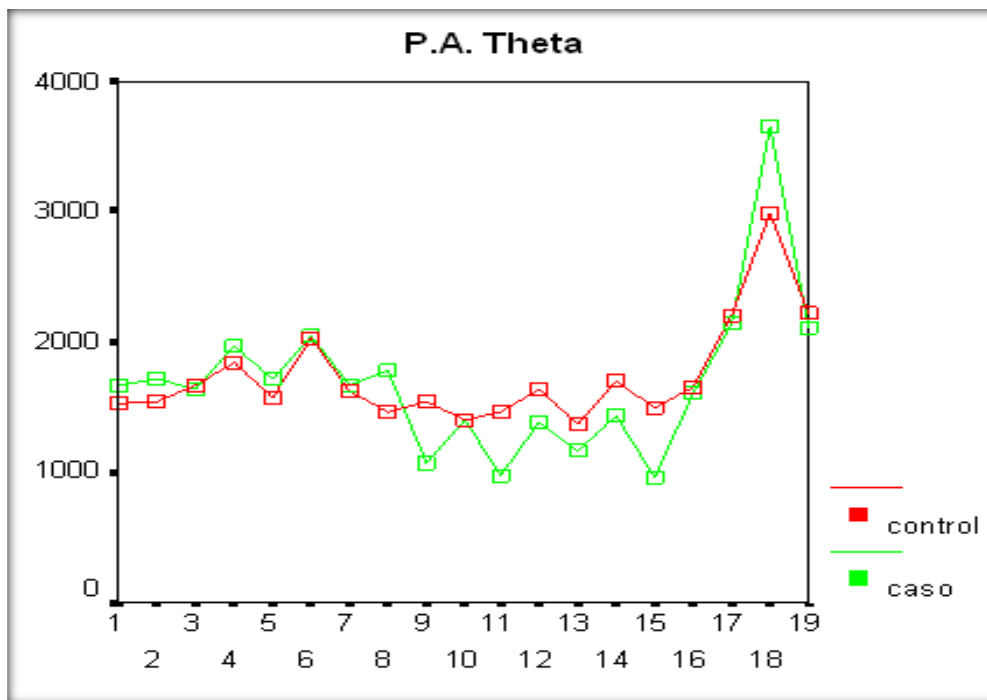
FASE DE SUEÑO LENTO (SOL)

Anexo 5

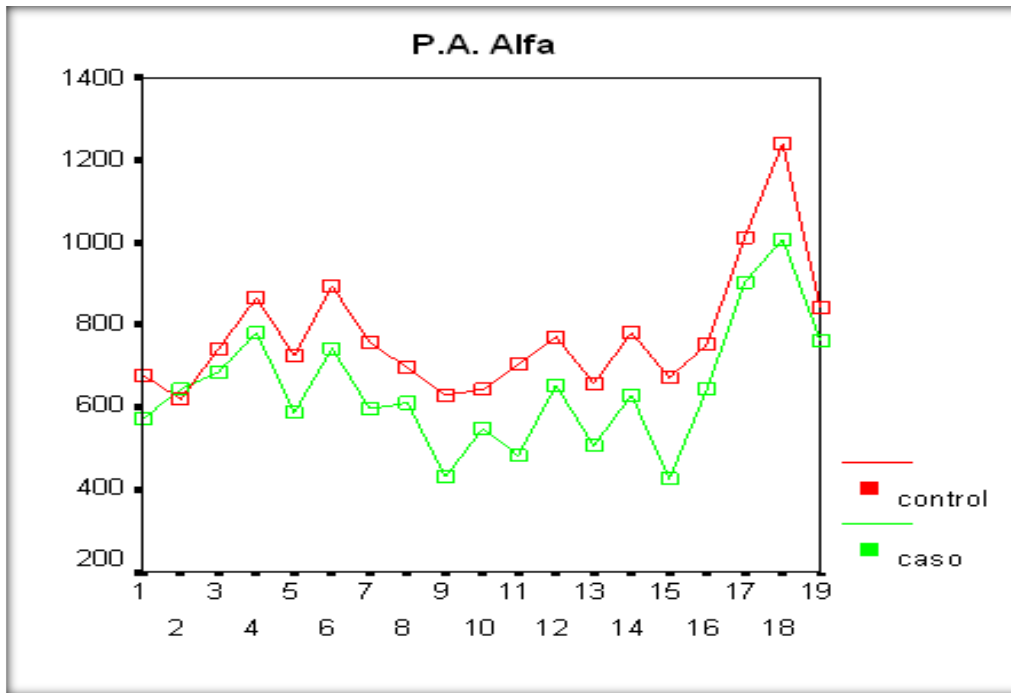
EEG de Sueño durante la fase de Ondas Lentas (SOL). Potencia Absoluta.



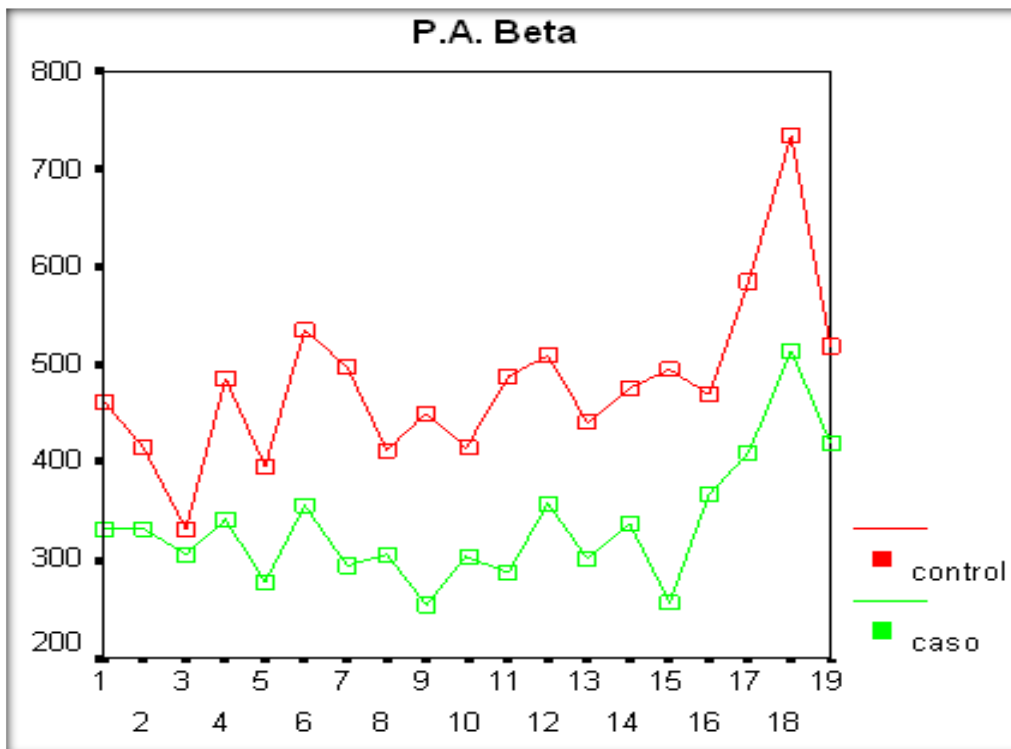
5A. Potencia Absoluta en la Banda Delta en los grupos de estudio durante la fase de sueño SOL. Eje X: sitios de registro. Eje Y: valores cuadráticos de voltaje (μV)².



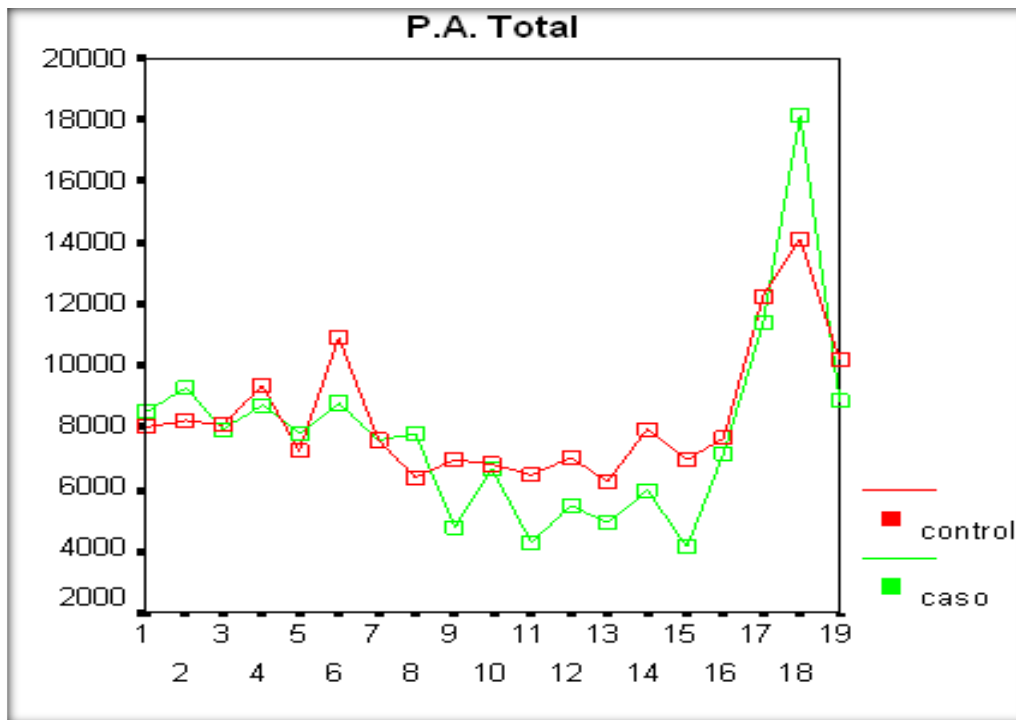
5B. Potencia Absoluta en la Banda Theta en los grupos de estudio durante la fase de sueño SOL. Eje X: sitios de registro. Eje Y: valores cuadráticos de voltaje (μV)².



5C. Potencia Absoluta en la Banda Alfa en los grupos de estudio durante la fase de sueño SOL. Eje X: sitios de registro. Eje Y: valores cuadráticos de voltaje (μV)².



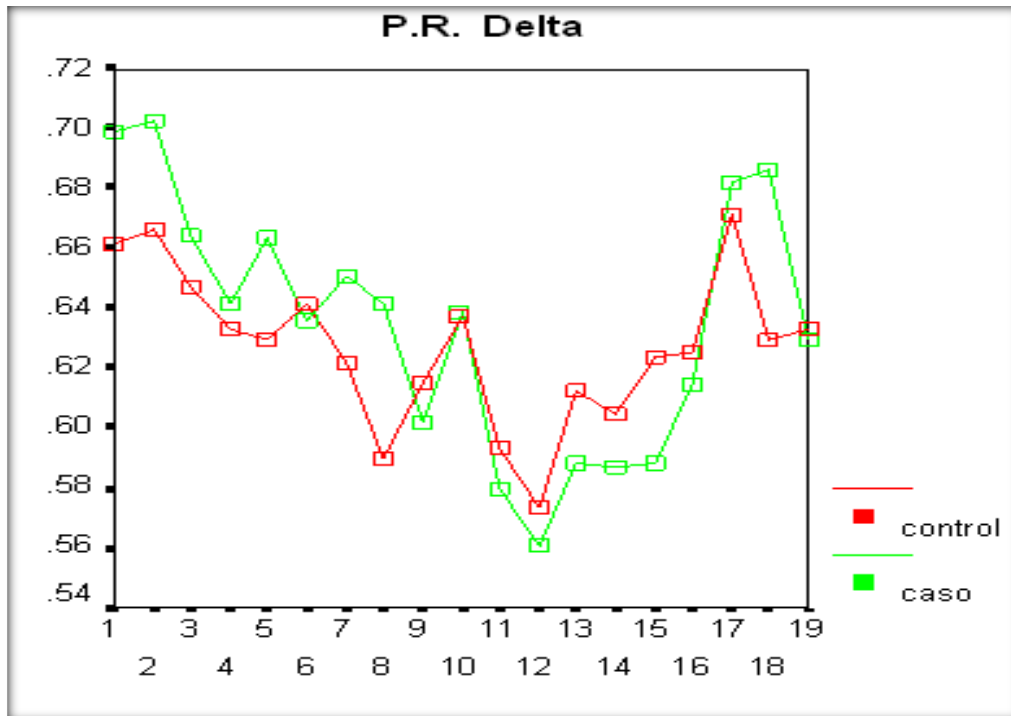
5D. Potencia Absoluta en la Banda Beta en los grupos de estudio durante la fase de sueño SOL. Eje X: sitios de registro. Eje Y: valores cuadráticos de voltaje (μV)².



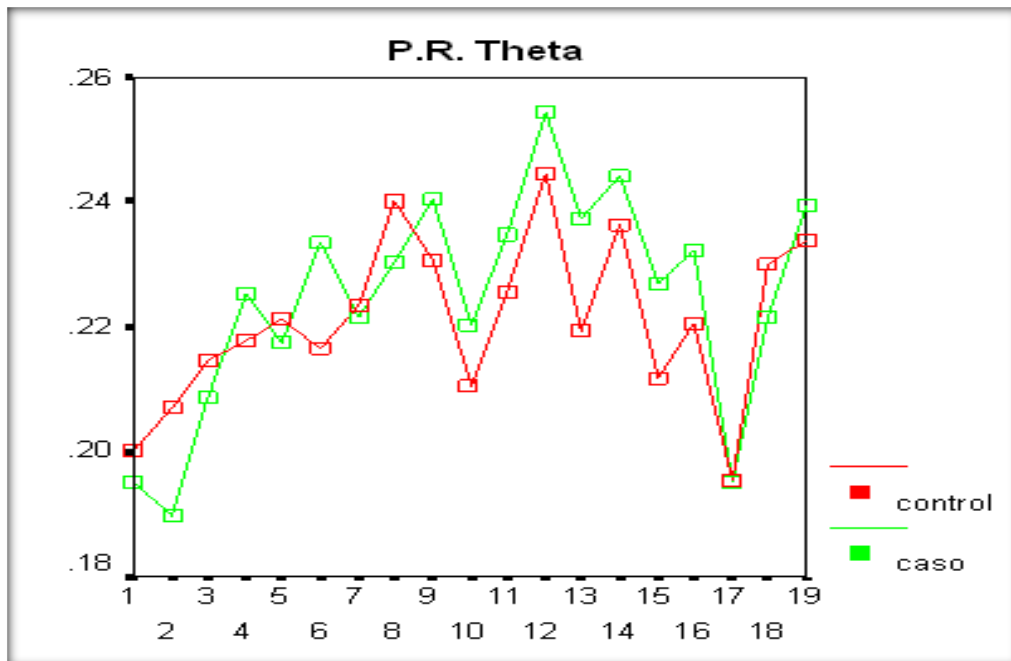
5E. Potencia Absoluta Total en los grupos de estudio durante la fase de sueño SOL. Eje X: sitios de registro. Eje Y: valores cuadráticos de voltaje (μV)².

Anexo 6

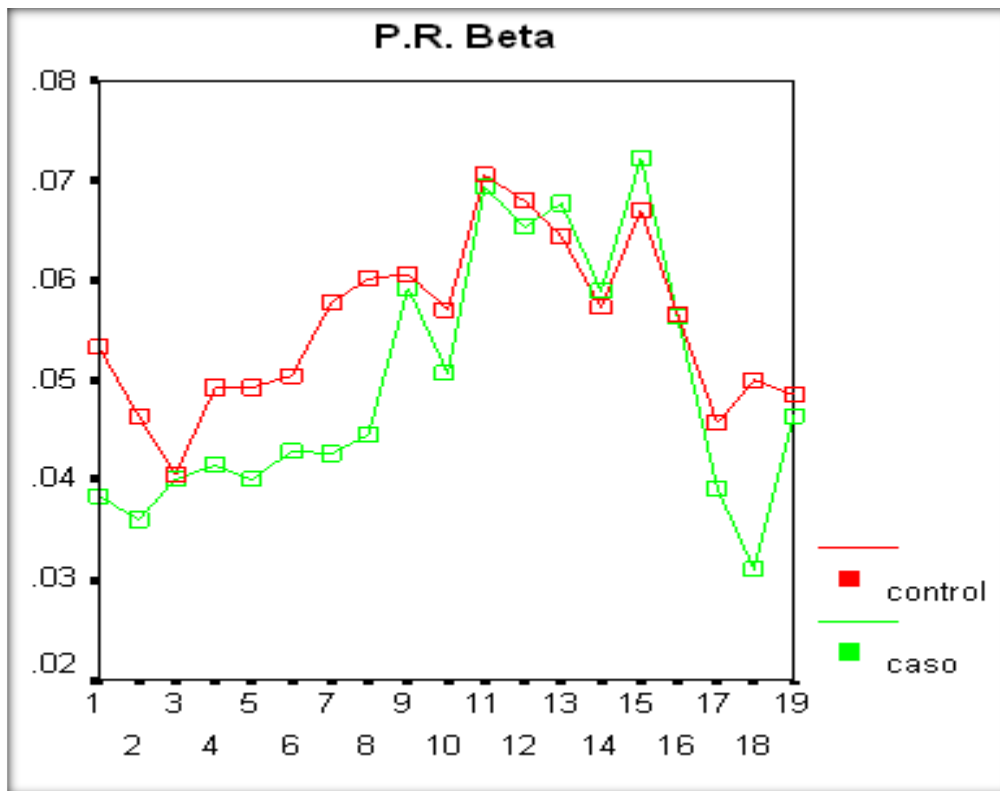
EEG de Sueño durante la fase de Ondas Lentas (SOL).
Potencia Relativa.



6A. Potencia Relativa en la Banda Delta en los grupos de estudio durante la fase de sueño SOL. Eje X: sitios de registro. Eje Y: representación porcentual respecto al total de la energía espectral.



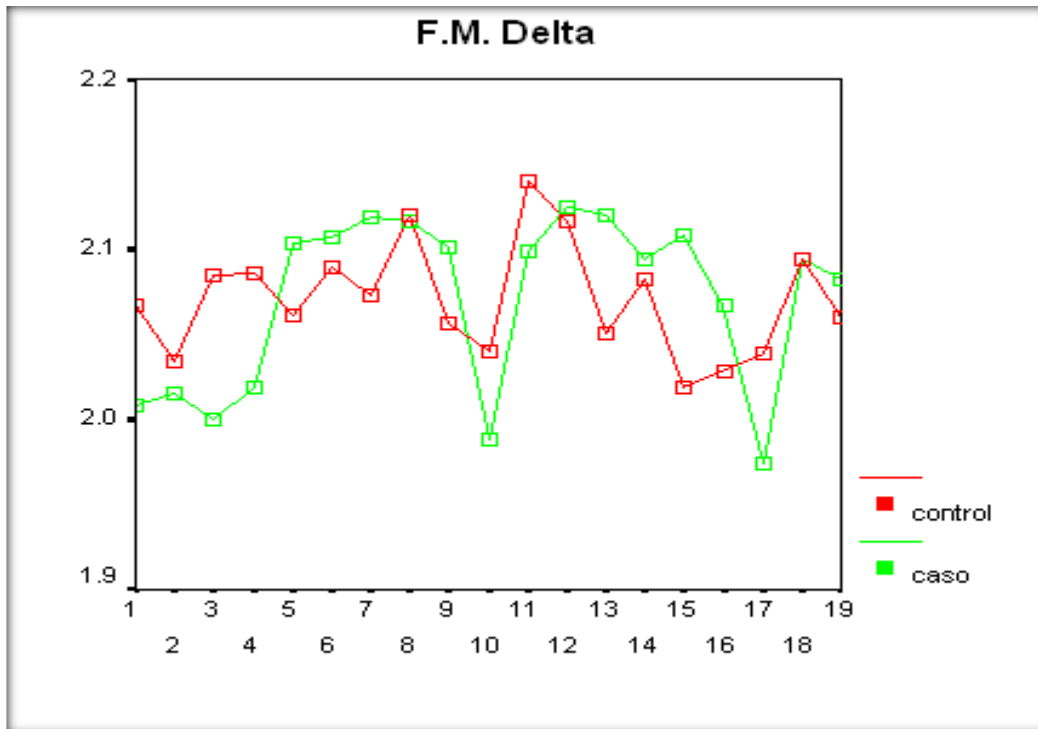
6B. Potencia Relativa en la Banda Theta en los grupos de estudio durante la fase de sueño SOL. Eje X: sitios de registro. Eje Y: representación porcentual respecto al total de la energía espectral.



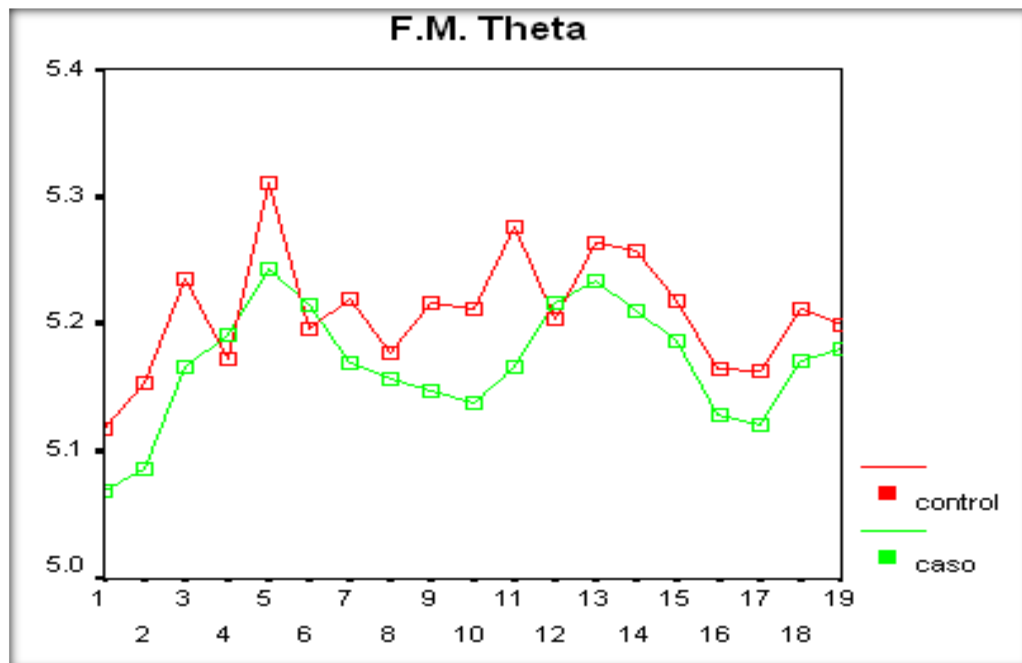
6C. Potencia Relativa en la Banda Beta en los grupos de estudio durante la fase de sueño SOL. Eje X: sitios de registro. Eje Y: representación porcentual respecto al total de la energía espectral.

Anexo 7

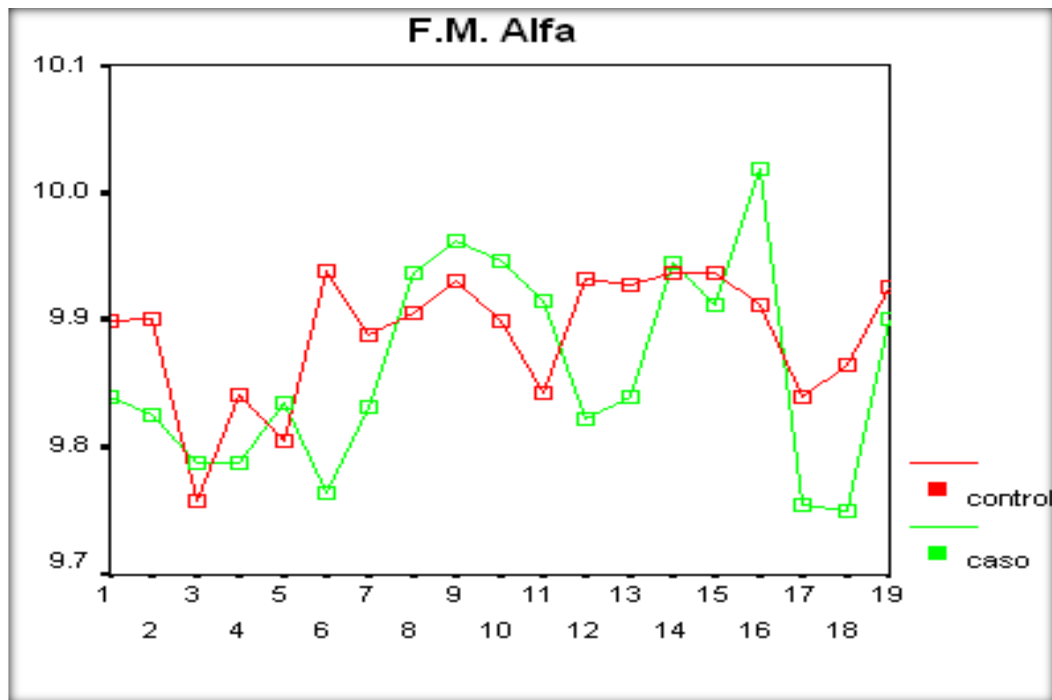
EEG de Sueño durante la fase de Ondas Lentas (SOL). Frecuencia Media.



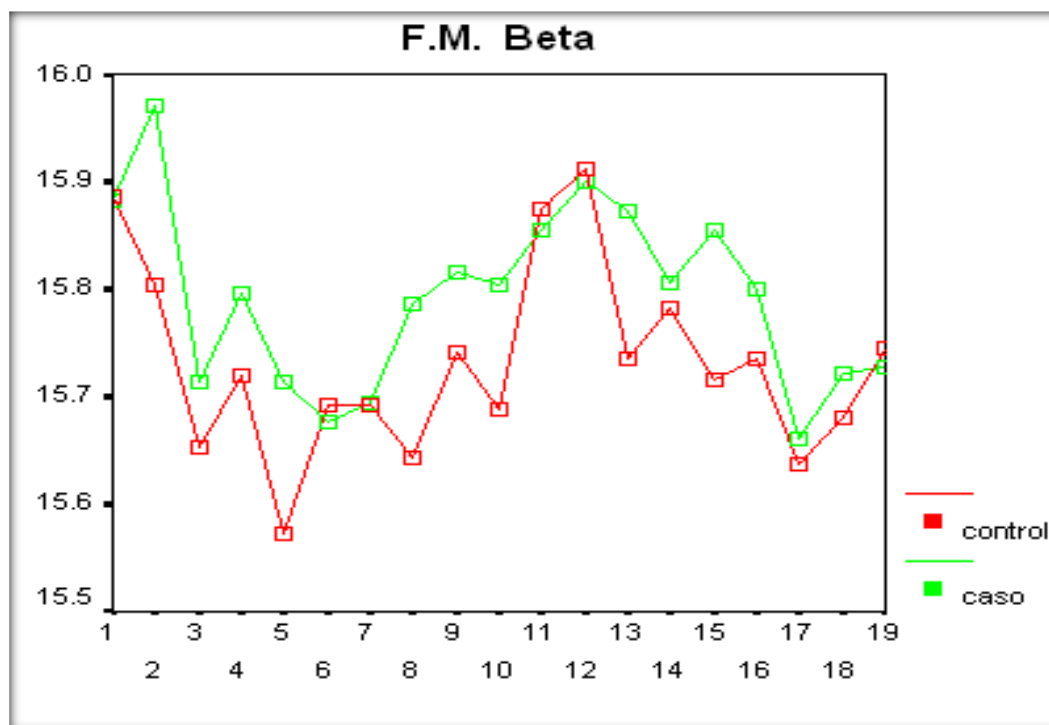
7A. Frecuencia Media en la Banda Delta en los grupos de estudio durante la fase de sueño SOL. Eje X: sitios de registro. Eje Y: frecuencia (Hz).



7B. Frecuencia Media en la Banda Theta en los grupos de estudio durante la fase de sueño SOL. Eje X: sitios de registro. Eje Y: frecuencia (Hz).



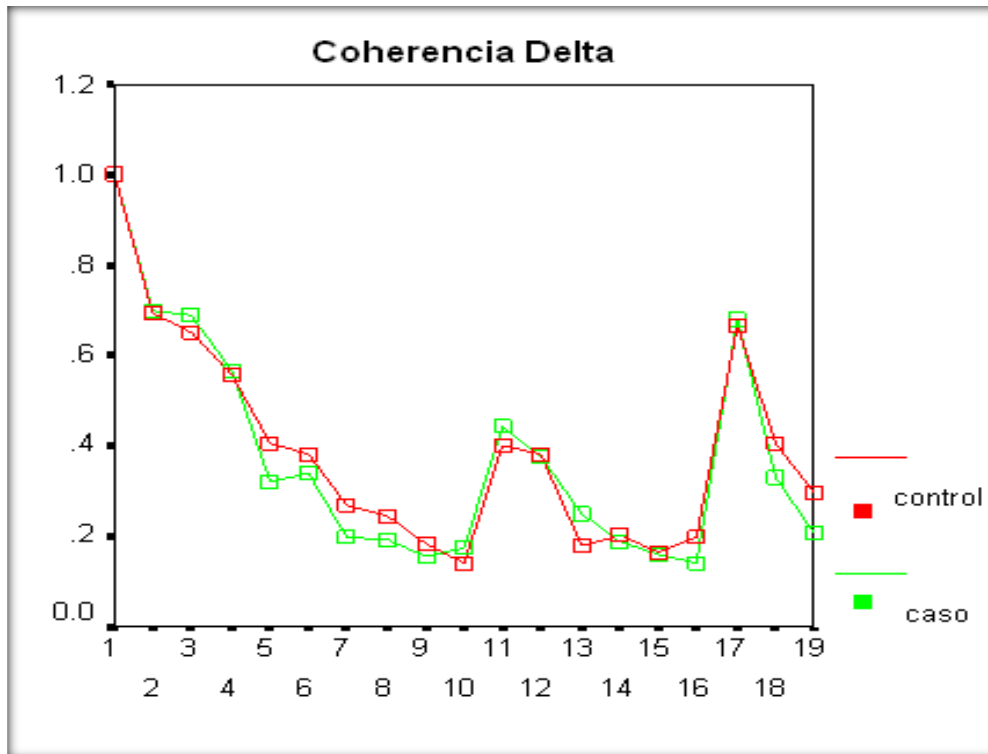
7C. Frecuencia Media en la Banda Alfa en los grupos de estudio durante la fase de sueño SOL. Eje X: sitios de registro. Eje Y: frecuencia (Hz).



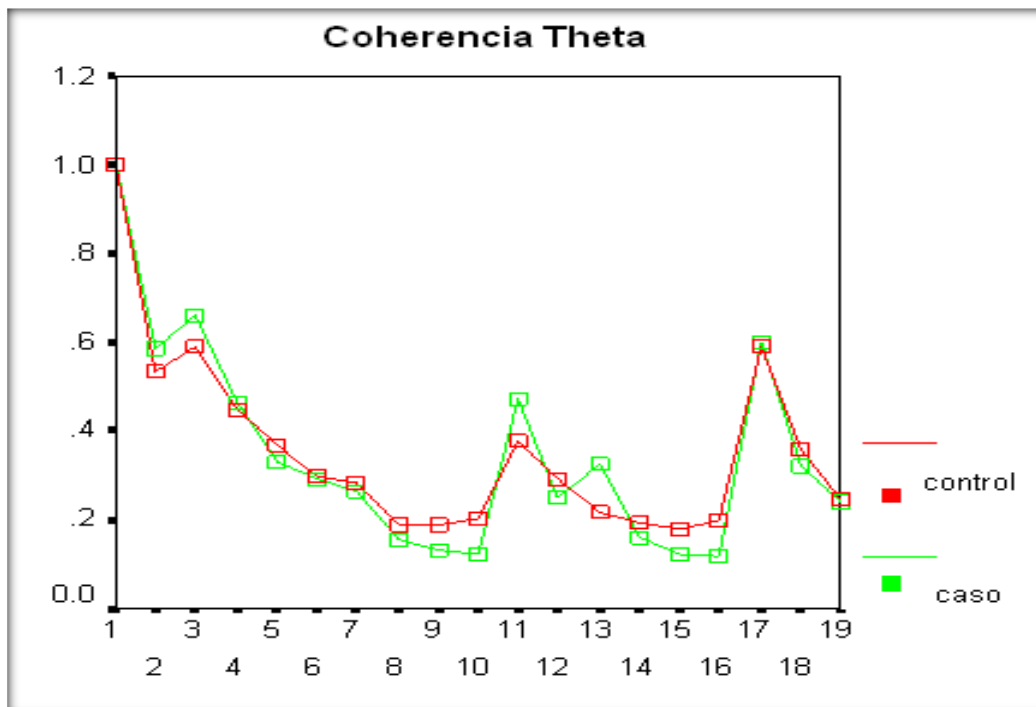
7D. Frecuencia Media en la Banda Beta en los grupos de estudio durante la fase de sueño SOL. Eje X: sitios de registro. Eje Y: frecuencia (Hz).

Anexo 8

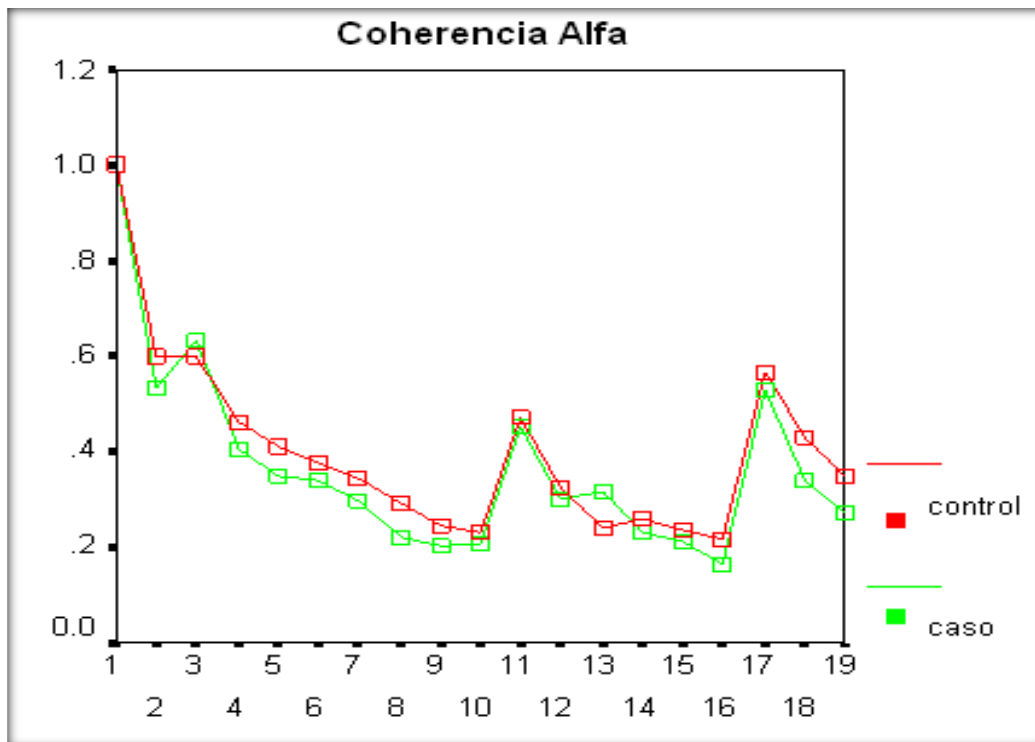
EEG de Sueño durante la fase de Ondas Lentas (SOL). Coherencia.



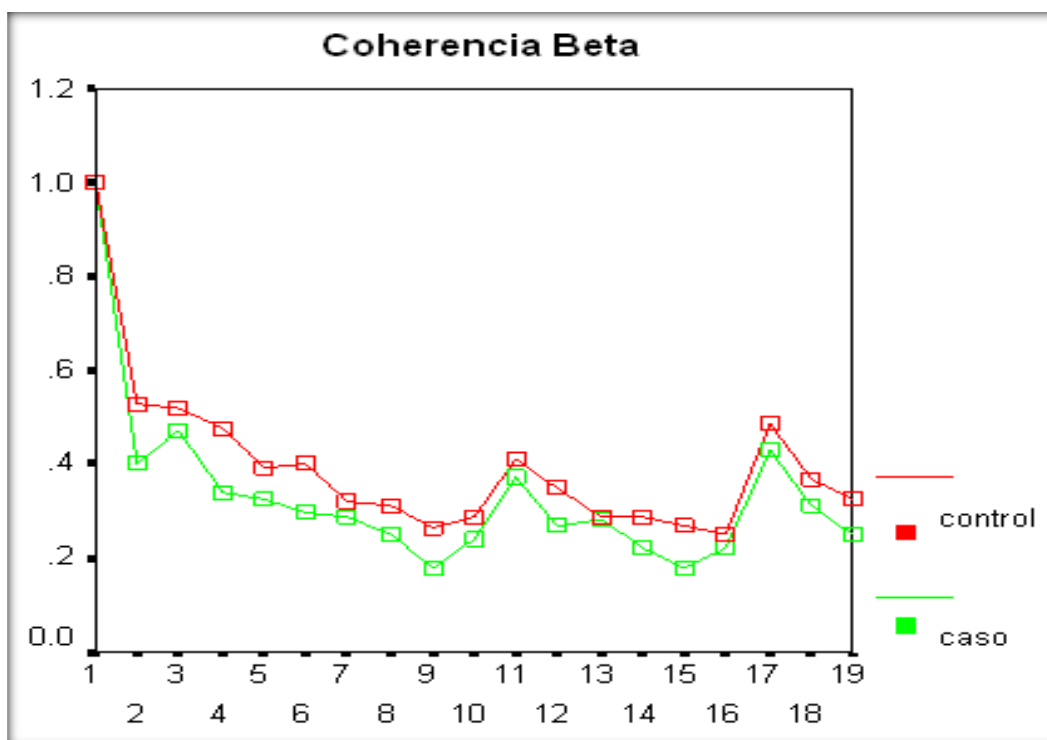
8A. Coherencia en la Banda Delta en los grupos de estudio durante la fase de sueño SOL.
Eje X: sitios de registro. Eje Y: valor del estadígrafo.



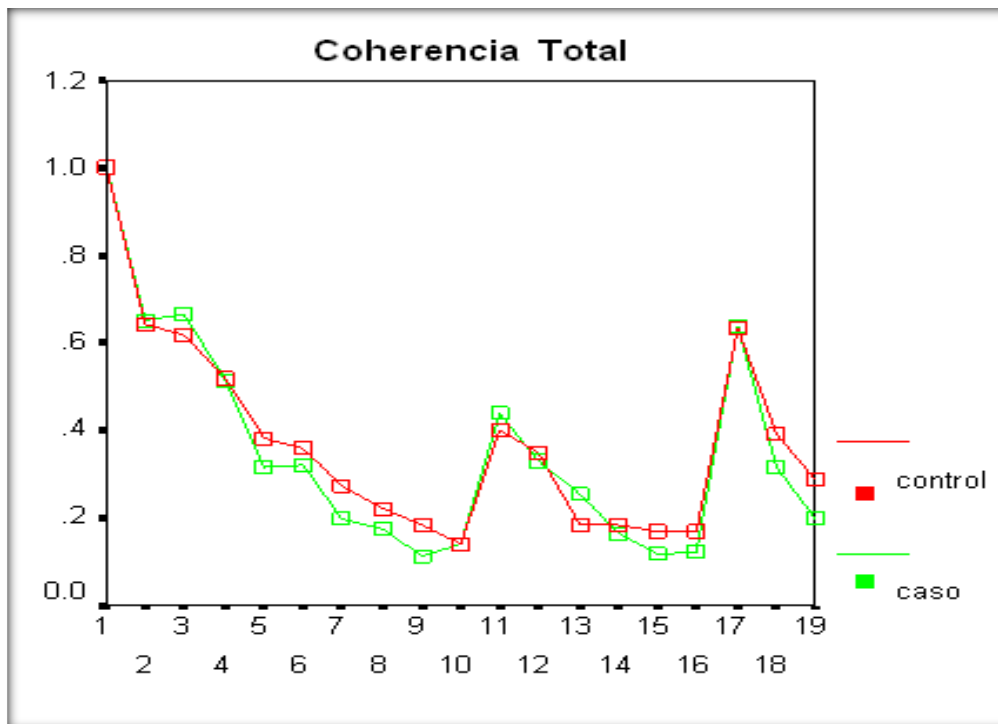
8B. Coherencia en la Banda Theta en los grupos de estudio durante la fase de sueño SOL.
Eje X: sitios de registro. Eje Y: valor del estadígrafo.



8C. Coherencia en la Banda Alfa en los grupos de estudio durante la fase de sueño SOL.
Eje X: sitios de registro. Eje Y: valor del estadígrafo.



8D. Coherencia en la Banda Beta en los grupos de estudio durante la fase de sueño SOL.
Eje X: sitios de registro. Eje Y: valor del estadígrafo.



8E. Coherencia Total en los grupos de estudio durante la fase de sueño SOL. Eje X: sitios de registro. Eje Y: valor del estadígrafo.

Anexo 9

Descripción de los resultados de las variables socioculturales en 42 sujetos expuestos a distintas drogas.

De un universo de 42 sujetos expuestos intrauterinamente a diversas drogas la edad media de las madres al parto fue de 24 años (IC: 95%, 21- 27 años). De estas 6 resultaron ser menores de edad (14-17 años).

El tiempo medio de consumo previo de drogas de estas madres fue de 4.5 años (IC: 95%, 0.88 - 8.27 años), con un promedio de consumo de 10.6 cigarrillos diarios (IC: 95%, 2.87- 18.33); una media de consumo de alcohol de 20.67 cervezas (IC: 95%, 7.58 – 48.92) por semana y un consumo promedio de cocaína de una línea cada 2 meses, diazepam 2 tabletas cada 8 días; tonsol (inhalación 3 veces por semana) y marihuana (un cigarrillo cada 15 días) durante todo el embarazo.

Cuatro de las 42 madres (9.5%) presentaba de 1 a 2 gestaciones previas y el 19 % de las mismas tenían de 3 a 9 hijos. También 4 madres refirieron haber presentado abortos previos. Durante el embarazo el 88% de las madres usaron la vía de administración inhalada/fumada, el 57.1% la vía oral y solamente una madre refirió usar la vía intravenosa (2%). En la gestación el 61.9% de las pacientes consumió tabaco, el 47% cocaína, el 45% alcohol, 11.9% tonsol y el 2.3% opio. El 66% de las madres estudiadas consumió más de una droga. Cuatro de ellas estaban encarceladas por traficar con drogas. La gestación no fue controlada en el 97% de los casos y un 11.9% de las madres estaban infectadas por cervico-vaginitis.

De los 42 embarazos estudiados, la media de edad gestacional fue de 36.7 SDG (IC: 95%, 35.5 - 37.8 SDG). El 12% nació entre la semana 29 y la 32, el 17.5% entre la semana 33-36 SDG, el 65% de la semana 37 a 40 SDG y el 5 % entre la semana 41-44 SDG. El 19 % de los partos fue eutócico, se reporta un 7.1% de partos con carácter de fortuito y el resto resultó distócico. Sin embargo, sólo el 1% de los recién nacidos precisaron reanimación

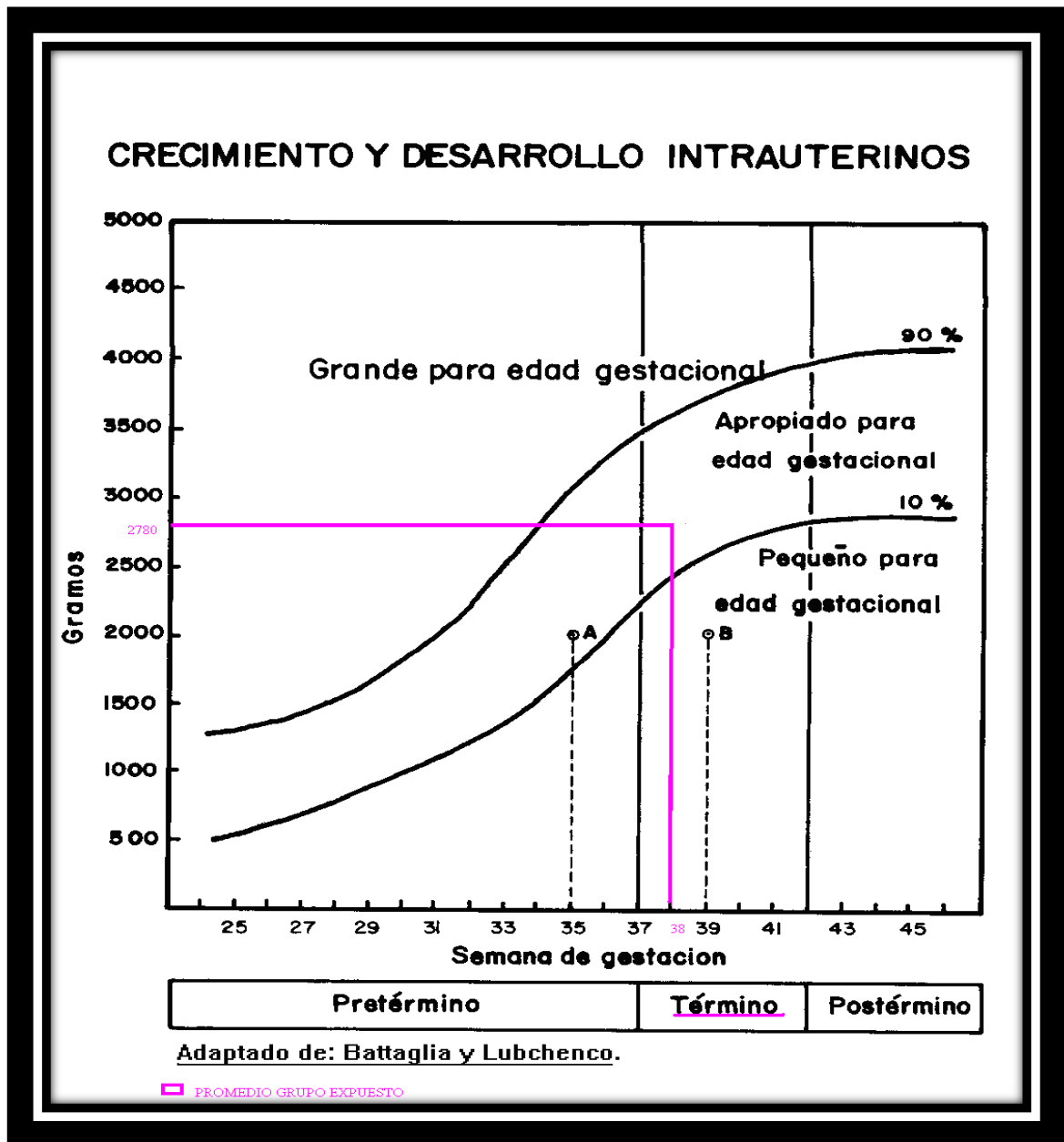
neonatal. El sexo masculino fue el mas frecuente (n=26) vs 16 niñas. La media de la talla corporal fue de 47centímetros y el promedio del perímetro cefálico fue 31 centímetros. El peso medio de los recién nacidos fue de 2,477gram (IC: 95%, 2,196-2,758).El 36% de los niños pesaron menos de 2500 gramos, mientras que el 11% resultó de bajo peso para su edad gestacional. El 4.7% de los niños presentó algún tipo de malformación (uno con pie equino y uno con ausencia de pabellón auditivo derecho).

Sólo uno de los niños estudiados presentó Síndrome de Abstinencia Neonatal agudo. El 19% de los niños presentaron un problema sociofamiliar importante por lo que al alta hospitalaria fueron manejados por la trabajadora social, donde 2 de los niños referidos fueron dados en adopción.

Los principales diagnósticos de estos 42 niños fueron síndrome de dificultad respiratoria, neumonía, cianosis, taquiapnea, prematurez, entre otras menos frecuentes como enterocolitis necrosante, peritonitis meconial, síndrome de aspiración del meconio, corioamnionitis, céfalo-hematoma parietal derecho, retraso en el crecimiento (por tabaco y alcohol), microcefalia, diarrea, candidiasis en cuello, blefaroconjuntivitis, deshidratación por pobre ingesta, hipertensión arterial, irritabilidad, hipertonicidad, temblores, succión frenética (por la cocaína), sufrimiento fetal (por benzodiacepina), hipoglucemia, anemia, microcefalia con fontanelas cabalgadas.

Anexo 10

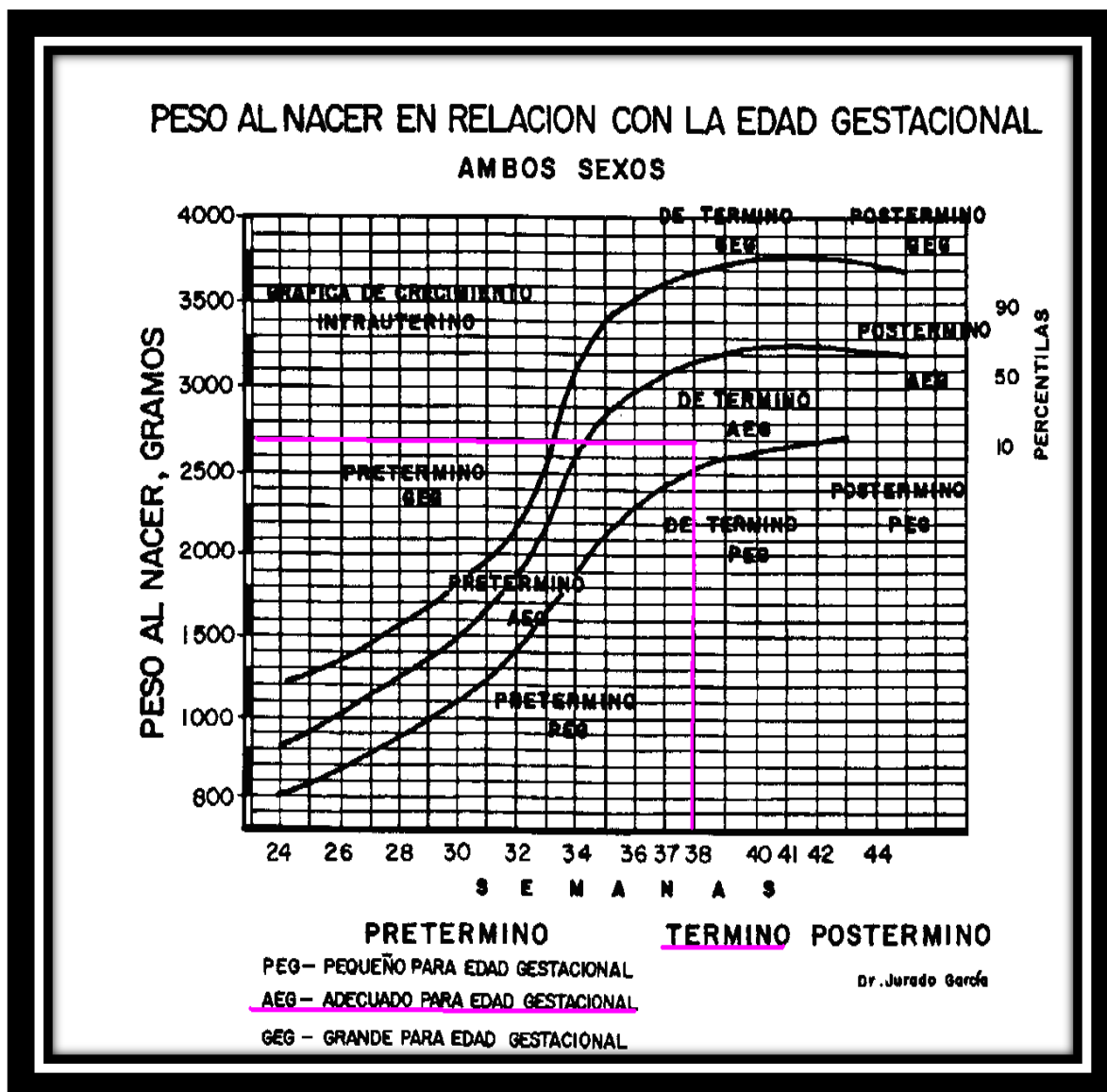
Crecimiento y desarrollo intrauterino



Crecimiento y desarrollo intrauterino según las normas oficiales médicas para la población mexicana. (Tomado de la Norma Oficial Mexicana NOM-034-SSA2-2002, para la prevención y control de los defectos al nacimiento. 2001. Reglamento Interior de la Secretaría de Salud. Diario Oficial de la Federación).

Anexo 11

Relación entre el peso al nacimiento y la edad gestacional



Relación entre el peso al nacimiento y la edad gestacional según las normas oficiales médicas para la población mexicana. (Tomado de la Norma Oficial Mexicana NOM-034-SSA2-2002, para la prevención y control de los defectos al nacimiento. 2001 .Reglamento Interior de la Secretaría de Salud, Diario Oficial de la Federación).

Anexo 12

Evaluación APGAR





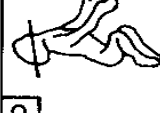



VALORACION DEL RECIEN NACIDO METODO DE APGAR			
SIGNO	0	1	2
FRECUENCIA CARDIACA	AUSENTE	MENOR DE 100	MAYOR DE 100
ESFUERZO RESPIRATORIO	AUSENTE	REGULAR E HIPO- VENTILACION	BUENO. LLANTO FUERTE
TONO MUSCULAR	FLACIDO	ALGUNA FLEXION DE LAS EXTREMI- DADES	MOVIMIENTOS ACTIVOS BUENA FLEXION
IRRITABILIDAD REFLEJA	SIN RESPUESTA	LLANTO. ALGUNA MOVILIDAD	LLANTO VIGOROSO
COLOR	AZUL. PALIDO	CUERPO SONROSADO MANOS Y PIES AZULES	COMPLETAMENTE SONROSADO

Evaluación de la condición al nacimiento APGAR. (Tomado de la Norma Oficial Mexicana NOM-034-SSA2-2002, para la prevención y control de los defectos al nacimiento. 2001. Reglamento Interior de la Secretaría de Salud. Diario Oficial de la Federación).

Anexo 13

Estimación de la Edad Gestacional.

Método Capurro

EDAD GESTACIONAL							
SOMATICOYNEUROLOGICO	A	FORMA DEL PEZON .	Pezón- apenas visible. No se visualiza Areola.	Pezón bien definido Areola- 0.75 cm.	Areola bien definida . No sobresaliente. 0.75 cm.	Areola sobresaliente. 0.75 cm.	
	B	TEXTURA DE LA PIEL .	Muy fina Gelatinosa .	Fina y Lisa	Lisa y moderadamente gruesa Descamación superficial.	Gruesa, rígida surcos superficiales. Descamación superficial.	Gruesa y Apérgamina-da.
	C	FORMA DE LA OREJA .	Plana y sin forma.	Inicia engrosamiento del borde .	Engrosamiento Incompleto sobre mitad anterior.	Engrosada e incurvada totalmente.	
	K= 204 días	TAMAÑO DEL TENDÓN MARIPO .	No palpable	Diámetro 0.5 cm.	Diámetro 0.5-1.0 cm.	Diámetro >1.0 cm.	
	D	PLIEGUES PLANTARES .	Ausentes	Pequeños surcos rojos en mitad anterior.	Surcos rojos definidos en mitad ant. Surcos 1/3 anterior .	Surcos sobre mitad anterior.	Surcos profundos que sobrepasan 1/2 anterior.
K= 200 días	SIGNO : "DE LA BUFANDA"						
K= 200 días	SIGNO : "CABEZA EN GOTA"						
MÉTODO DE CAPURRO PARA EVALUAR LA EDAD GESTACIONAL							

Estimación de la Edad Gestacional Método Capurro. (Tomado de la Norma Oficial Mexicana NOM-034-SSA2-2002, para la prevención y control de los defectos al nacimiento. 2001. Reglamento Interior de la Secretaría de Salud. Diario Oficial de la Federación).

Anexo 14

Test Silverman-Anderson

El test de Silverman-Anderson, se utiliza para la valoración de la dificultad respiratoria en neonatología, un valor superior a tres significa que hay una discreta dificultad respiratoria, un valor entre tres y cinco significa que hay una dificultad respiratoria moderada y un valor superior a cinco significa que la dificultad respiratoria es grave. Un valor superior a siete necesita de ventilación asistida.

Test Silverman Anderson	0	1	2
Movimientos tóraco-abdominales	Rítmicos y regulares	Tórax inmóvil. Abdomen en movimiento	Disociación tóraco-abdominal
Tiraje intercostal	No	Leve	Intenso y constante
Retracción xifoidea	No	Leve	Intensa
Aleteo nasal	No	Leve	Intensa
Quejido espiratorio	No	Leve e inconstante	Intenso y constante

Valoración del Test de Silverman –Anderson. (Tomado de Ibarra Fernández J. A.. 2007. Valoración de la ventilación; 68).

Anexo 15

Encuesta sobre el embarazo

Fecha de aplicación _____

Nombre de la madre _____ Nombre del Bebé _____

✚ CONDICIONES DEL EMBARAZO

1. Se planeó el embarazo: Si _____ No _____
2. Se encontraba bajo tratamiento anticonceptivo: Si _____ No _____
Especifique _____
3. El embarazo se detectó inmediatamente: Si _____ No _____

Numero de embarazos	1	2	3	4	5	6	7	8	9
prematureo									
término									
posttermino									
aborto									
Obito Muerto									
cesarea									
Riesgo (placenta previa)									
PARTO									
Forceps									
vaginal									
DURACION DEL PARTO (Contracción, dolores hasta el nacimiento)									

4. Semanas de gestación del último embarazo _____
5. Tuviste alguna enfermedad Sí _____ No _____ Especifique _____
6. Traumatismo, golpes o accidentes durante el embarazo: _____
7. En qué mes del embarazo? _____
8. Se presentaron complicaciones: Sí _____ No _____ Especifique _____
9. Ingirió la madre algún medicamento durante le embarazo:
Sí _____ No _____ Especifique _____

10. En qué mes _____ cual _____ motivo _____
11. Bajo prescripción médica Sí _____ No _____
12. Llevaste control prenatal Sí _____ No _____ Número de consultas _____
13. CUÁNTOS KILOS AUMENTÓ DURANTE EL EMBARAZO
- A) 3-6
 - B) 3-9
 - C) 9-12
 - D) 12-15
 - E) 15-18
 - F) 18-21

✚ CONDICIONES DEL PARTO

1. Dónde fue atendida durante el parto _____
2. Edad de la mamá al nacer el niño _____
3. Edad del papá al nacer el niño _____
4. Se utilizó algún tipo de anestesia (bloqueo, anestesia general)
Sí _____ No _____ especifique: _____
5. Hubo llanto inmediato del bebé al nacer:
Si _____ No _____ causa _____

✚ INFECCIONES DURANTE EL EMBARAZO

Cuáles _____

- A) Vaginales
- B) Resfriado
- C) Virales (rubéola, sarampión)
- D) Urinarias
- E) Venéreas (sífilis, gonorréa, herpes genital, sida)
- F) Enfermedades durante el embarazo
- G) Riesgos médicos previos al embarazo
- H) Cirugías
- I) Diabetes
- J) Toxoplasmosis
- K) Condiciones del embarazo
- L) Embarazos múltiples
- M) Baja presión sanguínea

- N) Hipertensión o toxemia
- O) Problemas placentarios
- P) Anemia o conteo anormal de glóbulos
- Q) Anormalidad fetal
- R) Pelvis estrecha
- S) Ruptura prematura y espontánea de las membranas
- T) Sangrado vaginal durante el embarazo

PREGUNTAS SOBRE EL BEBÉ

Peso del bebé al nacer_____Talla_____Perímetro Cefálico_____

Temblores____Ictericia____Anemia____RH-positivo____Anoxia____

Hipoxia____Color al nacer (morado, azulado, negro)_____

Puntaje APGAR_____ Uso de fórceps_____ Irritabilidad_____

Lugar del bebé en la familia_____

Anexo 16

Cuestionario de uso de drogas.

DATOS GENERALES DE LA MADRE

Nombre de la madre:

Domicilio:

Fecha de nacimiento:

Teléfono:

Nacionalidad: _____

Escolaridad: _____

Horario de trabajo:

Lugar que ocupa en la familia:

Ingresos: _____

DATOS GENERALES DEL BEBE

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 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)				

5. Frecuencia de 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/nhalantes (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/nhalantes (cantidad en mililitros)	
Otra	

Clasificación de uso de drogas:

Alta: la que haya usado drogas todo el embarazo o al menos 34 semanas de manera frecuente

Baja: la que haya usado drogas 17 semanas o menos aunque haya sido de manera frecuente

Clasificación de frecuencia

		Frecuencia	
		Baja	Alta
Uso de drogas	18 semanas o menos		
	19 semanas o mas		

Anexo 17

Escala de Pobreza según el Nivel Socioeconómico

Escala de Nivel Socioeconómico

Escala de pobreza ¹

1. Pobreza de patrimonio
2. Cuántos viven en tu casa
3. Cuántos trabajan
4. Cuánto gana cada uno de ellos
5. Qué tipo de piso tiene tu vivienda
6. Cuenta con energía eléctrica Sí_____ No_____
7. Tienen agua entubada Sí_____ No_____
8. Tienen baño Sí_____ No_____
9. Cuánto dinero es para gastos de la casa (vestido, calzado, educación, renta, gas, teléfono, agua, etc.) _____

NOTA

Para que sea calificado como pobre debe de ganar a lo mucho 54.52 por persona (1,755 mensuales por persona)

POBREZA ALIMENTARIA

- A) Cuánto ganas al día
- B) Cuánto de eso dedicas a comida
- C) Qué comiste ayer

DESAYUNO	COLACION	COMIDA	COLACION	CENA	COLACION

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

Anexo 18

Encuesta del nivel educativo

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	

Anexo 19

Carta de Consentimiento Informado

Por medio de la presente yo, _____, siendo mayor de edad y en pleno uso de mis facultades mentales, doy mi pleno consentimiento para que mi hijo _____, sea sujeto de estudio como parte de la investigación “Estudio de la actividad eléctrica cerebral en niños expuestos intraútero a cocaína, tabaco y alcohol”, que consiste en el registro del EEG en reposo en todas las derivaciones del sistema internacional 10/20, obtención de 20 ventanas de 1 segundo de duración para obtener medidas espectrales que se compararán intra e intergrupalmente para obtener potencia absoluta, potencia relativa y coherencia interhemisférica.

Asimismo acepto que los resultados obtenidos con tales procedimientos sean usados en eventos como son carteles, conferencias, forums, artículos y cualesquier otro foro de difusión científica, con el conocimiento de que se guardará el anonimato de los involucrados en la investigación.

Nombre y firma del padre o tutor del sujeto de estudio

Guadalajara, Jalisco, a ____ de _____, del 2009.

Anexo 20
Comité de Ética