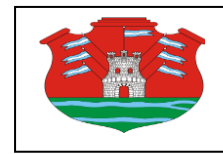




Uso y Abuso de Psicotrópicos:  
Integrando Acciones Políticas y Científicas Nacionales



## SIMPOSIO

### Uso y Abuso de Psicotrópicos: Integrando Acciones Políticas y Científicas Nacionales

*Coordinadores: Dr. Juan Carlos Molina y Lic. Pablo Dragotto*

Instituto de Investigación Médica Mercedes y Martín Ferreyra  
Friuli 2434, 5016-Córdoba, Argentina. Teléfono: 351-4681465

7 de Marzo de 2018  
09:30-13:00 hrs

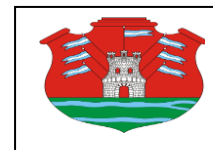
Representantes de SEDRONAR, de CONICET y de la Universidad Nacional de Córdoba han generado una nueva alternativa de interacción entre estas instituciones. Dicha interacción procura promover la integración y fortaleza de múltiples esfuerzos nacionales y regionales relacionados con el uso y abuso de drogas legales e ilegales. El presente simposio se basa en el sincero deseo de compartir, entre los miembros de estas instituciones y la comunidad en general, el conocimiento y las acciones que se generan en el plano de la política nacional y en referencia a la acción científica; en este último caso representativa de la Provincia de Córdoba. El simposio ha sido programado en tres etapas secuenciales. La primera de ellas reúne la presentación de líneas de trabajos científicos, preclínicos y clínicos, relacionados con el uso y abuso del alcohol, de distintos psicoestimulantes y de drogas con propiedades ansiolíticas. La segunda sección de este simposio está definida por disertaciones de autoridades de SEDRONAR en referencia a políticas nacionales tendientes a la reducción del consumo de drogas y al desarrollo de planes de prevención primaria en la República Argentina. La tercera sección procura generar un intercambio constructivo entre los disertantes y asistentes, destinado a la formulación de propuestas y acciones que promuevan la salud de nuestra población y el avance del conocimiento general y específico relativo a la temática bajo análisis.



Universidad  
Nacional  
de Córdoba

I N I M E C

---



**Roberto Esteban Moro**

*Secretario de Estado, Sedronar  
(Secretaría de Políticas Integrales sobre Drogas de la Nación Argentina)*

*Sedronar (Secretaría de Políticas Integrales sobre Drogas de la Nación Argentina)  
Sarmiento 546. CABA. Teléfono: 011 4320 1200 int 1226  
rmoro@sedronar.gov.ar*

**Plan Nacional de Reducción de la Demanda: Ejes, Logros y Desafíos.**

Se presentarán los ejes de gestión del Plan Nacional de Reducción de la Demanda, la estrategia y las principales líneas de acción planteadas para el periodo 2016 – 2020. Siendo el basamento en la evidencia científica uno de los principios rectores del Plan Nacional, en concordancia con los acuerdos internacionales con los organismos de referencia (OMS, OPS, CICAD, UNODC, entre otros). Considero este encuentro con investigadores de alta relevancia para nuestra gestión.

---

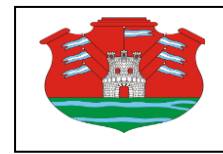
**Pablo Alberto Dragotto**

*Director Nacional de Prevención en Materia de Drogas  
(Secretaría de Políticas Integrales sobre Drogas de la Nación Argentina)*

*Sedronar (Secretaría de Políticas Integrales sobre Drogas de la Nación Argentina)  
Sarmiento 546. CABA. Teléfonos: 011 4320 1200 int 1231  
pdragotto@sedronar.gov.ar;pabloadragotto@gmail.com*

**Líneas de Acción Preventiva de SEDRONAR**

Se presentarán las líneas de acción de la Dirección de Prevención, describiendo las estrategias y actividades planteadas en los distintos contextos en los que se llevan a cabo las mismas: Educativo, Laboral, Contextos de Encierro y ámbitos masivos de ocio y recreación (nocturnidad). Cada uno de estos ámbitos requiere la elaboración de estrategias específicas ajustadas también según los niveles preventivos (universal, selectiva e indicada). Se expondrán ejemplos de implementación, de los materiales elaborados y del monitoreo que se lleva a cabo, así como de los niveles de articulación necesarios. Esperamos con gran expectativa el intercambio con los participantes del evento.



**Dra. Paula Abate**

*Investigadora Independiente CONICET  
Prof. Titular de Neurofisiología y Psicofisiología, Facultad de Psicología,  
Universidad Nacional de Córdoba*

*Laboratorio de Psicología Experimental Centro de Investigaciones Psicológicas (CIPsi - CONICET - UNC). Facultad de Psicología, Universidad Nacional de Córdoba. Enfermera Gordillo esquina Enrique Barros, Ciudad Universitaria (5000), Córdoba, Argentina.  
Tel.: 351 535- 3890 int. 60201. Mail: [pabate@unc.edu.ar](mailto:pabate@unc.edu.ar); [paulaabate@gmail.com](mailto:paulaabate@gmail.com)*

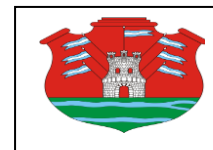
**Aprendizaje durante la ontogenia temprana: Implicancias del sistema opioide en la modulación de aprendizajes mediados por el etanol.**

Las primeras etapas del desarrollo de un organismo han sido sindicadas como periodos sensibles a los efectos reforzadores del alcohol. Experiencias con la droga durante momentos próximos al nacimiento y/o la lactancia promueven patrones posteriores de búsqueda y de consumo étlico. Asimismo, el sistema de neurotransmisión opioide regula, al menos en parte, estos procesos. El bloqueo farmacológico prenatal del sistema opioide, previo a la exposición étlica, suprime el incremento de respuestas apetitivas y consumatorias hacia la droga en ratas neonatos e infantes. Por otra parte, las ratas infantes aprenden rápidamente a auto-administrarse etanol y la re-exposición al etanol, bajo el efecto del antagonismo opioide, inhibió la expresión de esta respuesta operante. A partir de nuestros resultados fue posible determinar que es necesaria la activación de receptores opioides mu, delta y kappa para el procesamiento de los efectos reforzadores del etanol, a edades tempranas. Los niveles de opioides, así como la expresión de promotores de estos péptidos -en áreas cerebrales que participan en el procesamiento de estímulos reforzantes- también son modulados como consecuencia de estas experiencias tempranas con la droga.

El reforzamiento por alcohol implica la activación del sistema opioide endógeno (encefalinas, endorfinas y dinorfinas). Esta activación puede aumentar el valor hedónico y los efectos de refuerzo de la droga. Los cambios inducidos por el etanol en la transmisión opioidérgica pueden inducir el reforzamiento por alcohol y a las respuestas neuroadaptativas producidas por la exposición prolongada a la droga. La transmisión opioidérgica se ve alterada por el etanol en distintos niveles. En adultos, la transmisión  $\beta$ -endorfinérgica y encefalinérgica, a través de la activación de los receptores opioides mu y delta, desempeña un papel clave en el refuerzo del etanol y el aumento en el consumo de la droga.

El tratamiento prenatal con etanol también induce cambios selectivos en el contenido de metionina-encefalina en la corteza prefrontal y en otras regiones de ratas infantes y adolescentes de 30 días. Esto sugiere que cambios en la expresión de la encefalina mesocorticolímbica son esenciales en el refuerzo por etanol en etapas tempranas del desarrollo.

En conclusión, existe una alta afinidad por el etanol durante periodos tempranos, esta preferencia se evidencia en el incremento de conductas apetitivas y consumatorias asociadas a la droga. Esta predisposición hacia la droga implica cambios en el sistema opioide.



**Liliana Marina Cancela**

*Investigadora Principal CONICET*

*Prof. Titular Toxicología, Departamento Farmacología, Facultad de Ciencias Qu3micas, Universidad Nacional de C3rdoba*

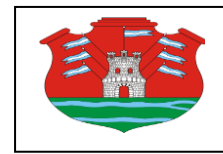
*Vicedirectora del Instituto de Farmacología Experimental de C3rdoba IFEC-CONICET-UNC*

*IFEC-CONICET. Departamento de Farmacología, Facultad de Ciencias Qu3micas, Universidad Nacional de C3rdoba. Haya de la Torre y Medina Allende. Ciudad Universitaria. C3rdoba.*

*Argentina. [lcancela@fcq.unc.edu.ar](mailto:lcancela@fcq.unc.edu.ar)*

**La transmisi3n glutamat3rgica como blanco del tratamiento para la adicci3n a coca3na y la comorbilidad con des3rdenes de estr3s.**

La adicci3n a drogas est3 asociada con cambios en la neuroplasticidad de circuitos cerebrales involucrados en la motivaci3n, la recompensa y los mecanismos de memoria y aprendizaje. El glutamato es el principal neurotransmisor excitatorio en el cerebro, y su contribuci3n a la plasticidad sin3ptica y los procesos de motivaci3n, recompensa y memoria y aprendizaje ha sido muy bien caracterizada en modelos animales. Uno de los factores clave en la vulnerabilidad a desarrollar adicci3n a drogas es la comorbilidad con des3rdenes originados por exposici3n a situaciones de estr3s. En la 3ltima d3cada, un rol clave para la neurotransmisi3n glutamat3rgica ha sido consolidado para el desarrollo de la adicci3n a distintas drogas. Nuestro laboratorio ha realizado valiosos aportes modelos en modelos animales de sensibilizaci3n y de autoadministraci3n de drogas, en cuanto a los mecanismos glutamat3rgicos implicados en el desarrollo y reca3da a la adicci3n a coca3na inducido por estr3s o drogas. El rol jugado por los receptores ionotr3picos o metabotr3picos glutamat3rgicos as3 como el balance entre la liberaci3n y el “clearance” de glutamato estrechamente relacionado a la activaci3n de los receptores ha sido nuestro principal foco de inter3s. En este contexto, el estudio de los transportadores de glutamato es fundamental ya que regulan los niveles de glutamato extracelulares. Nosotros demostramos que un modelo de sensibilizaci3n a coca3na inducido por estr3s facilit3 la adquisici3n de la conducta de autoadministraci3n a coca3na, aument3 los niveles de glutamato extracelulares, disminuy3 los niveles del transportador GLT-1, y provoc3 una potenciaci3n de sinapsis excitatorias en n3cleo accumbens core (un n3cleo del circuito de la recompensa clave en la traducci3n de la motivaci3n en acci3n). De manera interesante, tambi3n observamos que la administraci3n de f3rmacos que act3an primariamente sobre la neurotransmisi3n glutamat3rgica, o indirectamente por revertir procesos neuroinflamatorios, es efectiva para revertir la facilitaci3n de la conducta de autoadministraci3n a coca3na y los cambios neurobiol3gicos asociados. Estas evidencias sugieren que la normalizaci3n de la homeostasis de glutamato mediante la reversi3n de los cambios en los transportadores de glutamato, ofrece la posibilidad de un nuevo tratamiento para reducir la comorbilidad entre adicci3n a drogas y des3rdenes de estr3s.



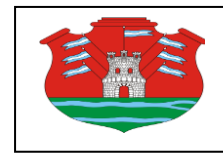
**Juan Carlos Molina**

*Investigador Principal CONICET  
Prof. Titular Psicobiología Experimental, Fac. Psicología, Universidad Nacional de Córdoba  
Miembro Honorario del Comité Científico y Ético de SEDRONAR*

*Laboratorio de Alcohol, Ontogenia y Aprendizaje (INIMEC, CONICET, UNC). Friuli 2434,  
5016- Córdoba, Argentina. Teléfono: 351-4681465, internos 202 y 218.  
jmolina@immf.uncor.edu y juancmolina2003@hotmail.com.ar*

**Alteraciones Inherentes a la Exposición Etílica durante la Gestación y la Lactancia:  
Generación de Apetencia hacia la Droga y Riesgos Inherentes a la Plasticidad Respiratoria.**

El consumo de alcohol durante el embarazo representa la primera causa congénita de discapacidad intelectual. El Espectro de Desórdenes Fetales del Alcohol implica diversas alteraciones neurológicas que afectan el desarrollo del individuo. Dentro de este espectro se encuentra como extremo al denominado Síndrome Fetal de Alcohol caracterizado por dismorfismos faciales, retraso en el crecimiento y numerosas alteraciones neurocomportamentales. Más allá de esta seria problemática existen otro número significativo de alteraciones que pueden generarse por la exposición etílica prenatal o por el consumo de la droga durante la lactancia. El Laboratorio de Alcohol, Ontogenia y Aprendizaje (INIMEC-CONICET-UNC), creado en 1983, ha generado líneas de investigaciones destinadas a comprender capacidades sensoriales y de aprendizaje durante la vida fetal y posnatal temprana. Estas capacidades son analizadas a partir de la exposición intrauterina a la droga o cuando la misma contamina la leche materna. Se prioriza la investigación relacionada a cómo las experiencias tempranas con la droga repercuten sobre el posterior uso y abuso del etanol. Los investigaciones permitieron determinar: i) procesamiento sensorial etílico en fases gestacionales tardías, durante la lactancia y a través de la eliminación infantil no metabólica de la droga, ii) sensibilidad temprana exacerbada respecto a propiedades reforzantes etílicas en fetos y neonatos y sensibilización progresiva a dichas propiedades, iii) capacidad de aprendizaje asociativo fetal, neonatal e infantil inherente al olor y gusto de la droga y sus efectos motivacionales, iv) perduración de memorias que promueven la afinidad etílica, v) alteración de la díada madre-lactante por el proceso tóxico, generadora de sensibilidad a estresógenos en la progenie, vi) concomitantes dopaminérgicos, gabaérgicos y opiodérgicos de efectos motivacionales tempranos del etanol, vii) rol determinante del acetaldehído cerebral en la sensibilidad perinatal al efecto reforzante etílico. Se sumaron investigaciones clínicas que convalidaron memorias fetales relativas a la preferencia sensorial hacia el etanol. Actualmente, procesos de aprendizaje temprano etílico son investigados en relación a efectos depresores sobre la plasticidad respiratoria, intentando contribuir al esclarecimiento de daños neurológicos ocasionados por la hipoxia temprana y analizando sus concomitantes neurobiológicos (disrupción del sistema serotoninérgico). Este fenómeno alude también a eventos desencadenantes del Síndrome de Muerte Súbita del Lactante. Un significativo esfuerzo de los miembros del laboratorio consiste en extender el conocimiento pertinente en distintos ámbitos educacionales, sanitarios y políticos, priorizando la articulación de medidas de prevención primaria en cuanto al consumo de alcohol durante el embarazo y la lactancia.



**María Gabriela Paglini**

*Investigadora Independiente CONICET  
Profesora Adjunta, Cátedra de Virología, Fac. Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba*

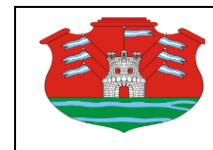
*Instituto de Investigación Médica Mercedes y Martín Ferreyra, INIMEC-CONICET-UNC. Friuli  
2434, 5016- Córdoba, Argentina. Teléfono: 351-4681465*

*Instituto de Virología "Dr. J. M. Vanella", Facultad de Ciencias Médicas, UNC.*

[gpaglini@immf.uncor.edu](mailto:gpaglini@immf.uncor.edu)

**Plasticidad neuronal asociada a drogas psicoestimulantes**

En nuestro laboratorio estamos interesados en comprender fenómenos de plasticidad neuronal asociados a drogas psicoestimulantes. Particularmente nos interesan las respuestas neuroadaptativas, provocadas por anfetaminas y sus derivados, que involucran procesos de plasticidad sináptica tanto funcional como estructural. Enfocamos nuestra atención en la participación de un complejo proteico "Cdk5/p35" como modulador clave de estas respuestas neuroadaptativas. En este contexto, demostramos que el desarrollo y la expresión de la sensibilización a anfetamina, en un protocolo de dos inyecciones, se manifiesta solo cuando los animales son entrenados y evaluados en un ambiente novedoso y es acompañada de un aumento de la proteína p35. Además, mostramos que tanto dosis agudas como crónicas de anfetamina, no solo incrementan la expresión de p35 sino también provocan un aumento transiente de expresión de su forma truncada altamente activa, p25, con un consiguiente aumento de la actividad de Cdk5 y de los niveles de expresión de la proteína PAK (un sustrato de Cdk5) involucrada en la morfogénesis de espinas dendríticas, probablemente como respuesta adaptativa a la exposición de psicoestimulantes. Las espinas dendríticas, son estructuras altamente dinámicas y constituyen el sitio donde reside la plasticidad estructural dependiente de experiencias o estímulos. El estudio de la plasticidad sináptica estructural inducida por psicoestimulantes ha sido clásicamente estudiada en áreas del circuito de recompensa, dejando de lado otras áreas límbicas, como el hipocampo, el cual también participa en este proceso. A partir de nuestros hallazgos y que existen cada vez más evidencias que las drogas de abuso usurpan mecanismos celulares y moleculares involucrados en otras formas de plasticidad sináptica, nos motivó a pensar que Cdk5 y sus activadores específicos podrían participar de manera crítica en la generación y/o mantenimiento de las espinas dendríticas inducidas por psicoestimulantes en neuronas hipocámpales. Para desafiar esta hipótesis, realizamos experimentos in vivo y demostramos que el tratamiento con anfetamina en animales juveniles, en un contexto novedoso, provoca la generación de espinas dendríticas en neuronas piramidales del hipocampo. Asimismo, fuimos los primeros en describir dicho efecto in vitro, tanto en cultivos primarios de neuronas disociadas de hipocampo como en cultivos organotípicos de hipocampo. A partir de la utilización de diferentes estrategias moleculares y farmacológicas, demostramos que es necesario que Cdk5 esté activa y regulada por p25 para que dicho fenómeno se desarrolle. Actualmente seguimos indagando en la cascada de señalización intracelular, incorporando nuevas moléculas, como el factor neurotrófico derivado de cerebro (BDNF) y su receptor TrkB, como posibles actores en la generación de las nuevas espinas dendríticas inducidas por anfetamina. Teniendo en cuenta que psicoestimulantes como anfetamina y su derivado el metilfenidato son comúnmente usados como tratamiento para desórdenes del tipo Déficit de Atención con Hiperactividad, es de suma importancia comprender en detalle las respuestas neuroadaptativas que ocurren en el cerebro inmaduro durante la administración de estos agentes. Más aún, comprender los eventos moleculares y celulares subyacentes a la plasticidad sináptica inducida por la administración de estas drogas, puede brindarnos blancos potenciales para desarrollar terapias más eficaces.



**Ricardo Marcos Pautassi**

*Investigador Independiente CONICET  
Prof. Titular Neurofisiología y Psicofisiología, Fac. Psicología, Universidad Nacional de Córdoba*

*Instituto de Investigación Médica Mercedes y Martín Ferreyra, INIMEC-CONICET-UNC.  
Friuli 2434, 5016- Córdoba, Argentina. Teléfono: 351-4681465  
rpautassi@gmail.com*

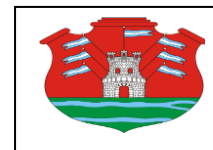
**¿Qué adolescentes están a riesgo de alcoholismo y por qué?  
Del laboratorio a la política pública y la generación de nuevos tratamientos**

Los trastornos por uso de alcohol, lejos de ser patologías de la adultez, tienen su etiología en la infancia y adolescencia, e incluso en la vida prenatal asociado al consumo materno de alcohol durante la gestación. Sin embargo, aun cuando el consumo adolescente de alcohol sea normativo, sólo algunos adolescentes progresan hacia la dependencia. Nuestra línea de investigación analiza determinantes individuales, ambientales y genéticos para discriminar adolescentes a riesgo de desarrollar problemas con el alcohol; y evalúa nuevos tratamientos para los afectados.

Investigaciones en humanos, realizadas por nuestro grupo o en colaboración con proyectos dirigidos por la Dra. Pilatti, han indicado que aquellos que se iniciaron temprano al consumo de alcohol (antes de los 14 años, aproximadamente) aumentan dramáticamente sus posibilidades de tener problemas con el alcohol. En modelos pre-clínicos hemos observado que luego de recibir alcohol los adolescentes exhiben, al ser comparados con los adultos, más efectos placenteros pero menos efectos aversivos, menos sedación y sueño, y mayor estimulación. Las ratas adolescentes exacerban su consumo de alcohol luego del estrés o de dosis bajas de alcohol, pero las adultas no son afectadas por estas situaciones. Es probable que este patrón idiosincrático de respuesta al alcohol ponga a los adolescentes a riesgo de iniciar, continuar y escalar el contacto con esta droga. Algunos de estos rasgos se exacerban en adolescentes expuestos al alcohol in-útero, aún a cantidades bajas; un resultado asociado a alteraciones en la expresión génica del sistema opiáceo y en sectores del ADN que lo regulan.

Recientemente hemos creado dos familias de ratas, criadas a lo largo de varias generaciones en función de si sus padres consumieron poco o mucho alcohol en la adolescencia. Los hijos de los padres de alto consumo heredaron la alta preferencia por el alcohol y exhibieron alta ansiedad e insensibilidad al efecto tóxico del alcohol. Estos modelos de crianza nos permitirán evaluar tratamientos (por ejemplo, exposición a ambientes enriquecidos o a ejercicio físico) para disminuir el consumo de alcohol y, quizás más importante, nos permitirán identificar, luego de la aplicación de técnicas de secuenciamiento y expresión génica, “genes candidatos” asociados a un mayor riesgo de alcohol en la adolescencia.

En conjunto, nuestros trabajos apoyan políticas públicas que intentan demorar el inicio al consumo y la disponibilidad de alcohol en niños y adolescentes, y que intentan evitar el consumo gestacional de alcohol.



**Mariela Fernanda Pérez**

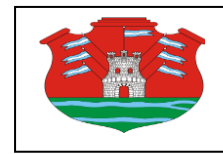
*Investigadora Independiente de CONICET  
Prof. Adjunta, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba (UNC)  
Prof. Encargada de Farmacología I, Carrera de Farmacia-FCQ-UNC  
Directora Alterna del Departamento de Farmacología FCQ-UNC.*

*IFEC-CONICET, Departamento de Farmacología, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Haya de la Torre y Medina Allende s/n Ciudad Universitaria, CP 5000, Córdoba, Argentina. Te: 351 535385  
mfperetz@fcq.unc.edu.ar.*

**Implementación de una estrategia no farmacológica como alternativa terapéutica para el síndrome de abstinencia a benzodiazepinas**

Las Benzodiazepinas son prescritas principalmente para trastornos de ansiedad y sueño, entre otros. El tratamiento a largo plazo puede causar dependencia a estas drogas, la cual se evidencia durante la discontinuación de su administración por la aparición del síndrome de abstinencia, donde la ansiedad es uno de los síntomas predominantes. Actualmente se propone que el desarrollo de adicción y/o dependencia es un proceso patológico de aprendizaje, que involucra la activación de vías de señalización intracelulares y cambios adaptativos a nivel de la plasticidad neuronal similares a los que ocurren durante el aprendizaje y la formación de memorias. Nuestra línea de investigación propone caracterizar los mecanismos y estructuras cerebrales involucradas en la dependencia a benzodiazepinas, así como las vías de señalización que participan para encontrar nuevos blancos terapéuticos para este y otros trastornos relacionados. Experimentos previos de nuestro laboratorio mostraron que un aprendizaje asociativo dependiente de contexto subyace al desarrollo de dependencia a diazepam, generando cambios importantes en la transmisión sináptica en una estructura cerebral relacionada con estos procesos, como es el hipocampo. Este tipo de aprendizajes puede ser interferido por la pre-exposición al contexto de administración de la droga, un efecto conocido como inhibición latente. Considerando estos antecedentes, uno de los objetivos de esta línea de investigación es desarrollar estrategias terapéuticas que prevengan la aparición del síndrome de abstinencia a diazepam en un modelo animal de dependencia, interfiriendo con el proceso de aprendizaje mencionado. Por otra parte y sabiendo que el óxido nítrico juega un rol importante en los procesos de aprendizaje, en la transmisión sináptica en el hipocampo, así como en la expresión del síndrome de abstinencia a benzodiazepinas, otro objetivo es determinar si la inhibición latente puede alterar la plasticidad funcional y la señalización mediada por óxido nítrico en el hipocampo. Nuestros resultados indican que la implementación de esta estrategia durante la administración de diazepam, puede ser considerada como una herramienta no farmacológica efectiva para prevenir el síndrome de abstinencia, si es diseñada apropiadamente para seres humanos, tal como se ha utilizado para otras patologías dependientes de contexto. Alteraciones funcionales y moleculares dependientes de óxido nítrico en el hipocampo podrían explicar, al menos en parte, los efectos de esta estrategia comportamental.





**Angelina Pilatti**

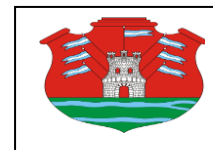
*Investigadora Adjunta CONICET  
Prof. Asistente Metodología de la Investigación y Técnicas Psicométricas,  
Fac. Psicología, Universidad Nacional de Córdoba*

*Instituto de Investigaciones Psicológicas, IIPSI, Unidad Ejecutora CONICET. Córdoba, Argentina.  
Universidad Nacional de Córdoba  
Facultad de Psicología, Universidad Nacional de Córdoba. Enrique Barros y Enfermera Gordillo s/n,  
Ciudad Universitaria, 5000, Córdoba, Argentina. Teléfono: 0351-156655324  
angepilatti@gmail.com*

**¿Cuál es la ocurrencia de consumo de alcohol en niños, adolescentes y jóvenes y qué factores aumentan el riesgo de iniciar y escalar este consumo?**

Los mecanismos que subyacen a la relación entre un inicio temprano del consumo de sustancias y el riesgo a presentar problemas relacionados con este consumo no son claros. Limitaciones importantes de muchos trabajos locales son el diseño transversal y la obtención de datos sólo en individuos mayores de 12 años. Nuestro grupo de trabajo, que cuenta con la colaboración del Dr. Ricardo Pautassi, intenta superar estas limitaciones describiendo longitudinalmente y en muestras grandes de niños, adolescentes y jóvenes, el consumo de tabaco, marihuana y tabaco, incluso desde antes del inicio regular, e identificando sub-poblaciones a riesgo de presentar. Examinamos la relación que factores generales (rasgos de personalidad, exposición temprana al alcohol) y factores específicos (normas sociales de consumo de pares y padres, motivos de consumo) mantienen sobre estas conductas adictivas. Una parte importante de nuestro trabajo es el diseño de instrumentos de recolección de datos (cuestionarios, escalas) validados y sensibles a las características culturales de nuestro medio. Desde 2014 realizamos la encuesta ELSA (Estudio Longitudinal Sobre Alcohol) que examina conductas de consumo de sustancias desde el ingreso a la universidad y durante los años subsiguientes. Hasta el momento examinamos dos cohortes de ingresantes universitarios ( $\geq 4000$  cada muestra, 2014 y 2016, Córdoba Capital) y actualmente estamos realizando la primera recolección de la cohorte 2018. Asimismo, estamos examinando, longitudinalmente, dos muestras de niños y adolescentes cordobeses ( $\geq 1000$  c/u). Encontramos que sólo el 24% de niños y adolescentes (10-15 años) no tomó alcohol alguna vez en su vida. La progresión asociada a la edad muestra aumentos drásticos: el 10% de los niños de 10 años y el 80% de los adolescentes de 15 tomó alguna vez  $\geq 1$  vaso. Un 20% de niños y adolescentes (10-15) tiene consumo episódico excesivo (CEEA;  $\geq 42/70$  gramos de alcohol puro, dependiendo de edad y sexo, por ocasión de consumo) cada vez que toma alcohol, mientras que el 68% de estudiantes universitarios de primer año realiza CEEA  $\geq 1$  por mes.

El inicio temprano del consumo (IT+:  $\leq 14$  años), las previas, normas sociales permisivas hacia el uso de sustancias, una baja percepción de riesgo del consumo y factores de personalidad como extroversión e impulsividad, exacerbaban aún más los indicadores de consumo. Por ejemplo, el 88% de los estudiantes con IT+ presenta CEEA comparado con el 66% con IT- ( $\geq 15$ ). Asimismo, la media de gramos de alcohol consumidos por ocasión es de 67 y 31 entre los adolescentes bebedores (13-18) que hacen y no hacen previa, respectivamente. Estos resultados pueden aplicarse para el diseño de estrategias preventivas centradas en el individuo (e.g., aumentando percepción de riesgo o minimizando el impacto de la impulsividad), la familia o escuela (e.g., modulando las normas sociales y la aprobación del consumo, o detectando precozmente individuos a riesgo) y la sociedad en su



conjunto (e.g., dando base racional a leyes y políticas tendientes a demorar el acceso de alcohol a los menores o reducir la disponibilidad o facilidad de acceso a las sustancias).

**Miriam Beatriz Virgolini**

*Investigadora Adjunta CONICET*

*Prof. Adjunta Toxicología, Departamento Farmacología, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba*

*Directora de la Carrera de Especialización de Toxicología Clínica, Facultad de Ciencias Químicas, UNC*

*IFEC-CONICET. Departamento de Farmacología, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba. Haya de la Torre y Medina Allende. Ciudad Universitaria. Córdoba. Argentina. virgoli@fcq.unc.edu.ar*

**De los gusanos a las ratas, los efectos del etanol están aumentados por la exposición perinatal a plomo: implicancias para la población infantil**

El plomo (Pb) es un metal que aún a dosis bajas induce alteraciones comportamentales en niños. En un estudio clínico demostramos que aproximadamente el 18% de la población pediátrica de la ciudad de Córdoba tiene niveles de Pb en sangre superiores a los considerados de referencia para niños pequeños. Este dato adquiere relevancia en el contexto de que la exposición temprana a tóxicos ambientales condicionaría la respuesta del organismo a un evento desafiante en el futuro. Al respecto hemos demostrado que la exposición a bajos niveles de Pb durante el desarrollo perinatal en ratas induce una mayor vulnerabilidad a la adicción evidenciado como un mayor consumo voluntario y autoadministración operante de etanol en relación los controles. En la búsqueda de un mecanismo que explique estas diferencias, demostramos que la inhibición farmacológica o genética de CAT (enzima que metaboliza el etanol a acetaldehído en cerebro) reduce el consumo de etanol en animales expuestos a Pb durante el desarrollo, en tanto que su estimulación lo incrementa. Cuando la enzima ALDH cerebral (que metaboliza el acetaldehído a acetato) es inhibida, el consumo de estos animales se muestra incrementado. Estos resultados contrastan con los efectos de la acumulación periférica de acetaldehído que resultaron en la disminución del consumo de etanol en los animales expuestos a Pb. Así, se propone que la enzimas metabolizadoras de etanol serían moduladas por Pb, con una prevalencia de los efectos reforzantes de etanol por sobre los aversivos resultantes de la acumulación periférica de acetaldehído. Por otra parte, demostramos que el alcohol consumido voluntariamente es suficiente para inducir hiperactividad selectivamente en el grupo expuesto a Pb. Estos resultados son coincidentes con los que hemos reportado en un organismo modelo, el *Caenorhabditis elegans*, un nemátodo de 1 mm de longitud el cual, cuando es expuesto a dosis bajas de Pb durante el desarrollo, muestra una menor tolerancia a la sedación locomotora producida por etanol y una mayor recuperación de esta conducta en relación a los controles. La gran disponibilidad de cepas transgénicas, mutantes y con ganancia de función convierten a *C. elegans* en un excelente modelo para estudiar los mecanismos que subyacen a las bases neurobiológicas de la adicción a drogas. La confluencia de los resultados de ambos modelos animales y su proyección clínica abrirá nuevas avenidas para el estudio del impacto futuro que produce la huella perinatal producto de la exposición a tóxicos ambientales en etapas tempranas del desarrollo.