

Facultad de Ciencias Médicas

Dr. Salvador Allende

## **IMPACTO DE LA GENETICA EN EL ALCOHOLISMO. UN ENFOQUE DESDE LA LOGICA DIFUSA**

### **The role of genetics in alcoholism. An approach from diffuse logic**

\*Dra. Nuvia Pérez Cruz. Animas núm.165 entre Consulado e Industria. Centro Habana. Ciudad de La Habana.Teléfono: 8639614. [antares@infomed.sld.cu](mailto:antares@infomed.sld.cu)

\*\*Lic. Manuel de Jesús Antón Lolo. Animas núm.165 entre Consulado e Industria Centro Habana. Ciudad de La Habana.Teléfono: 8639614. [anton@infomed.sld.cu](mailto:anton@infomed.sld.cu)

\*Especialista Segundo Grado en Farmacología. Asistente.

\*\*Licenciado en Física. Profesor auxiliar. Investigador auxiliar Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas Victoria de Girón.

## **RESUMEN**

El alcohol es una de las drogas más consumida en la historia de la humanidad. Numerosos estudios implican la presencia de varios genes que pudieran predisponer al alcoholismo, aunque no se dispone de la suficiente certeza al respecto. No menos importantes son los aspectos sociales como el contexto familiar y las crisis asociadas a él. Se recopilaron datos de la literatura sobre prevalencia del alcoholismo, riesgo de aparición en familiares de primer grado y en adoptados en hogares de no alcohólicos; se construyó una simulación basada en dos muestras ideales, calculando en cada caso la predisposición al alcoholismo, mediante un modelo apoyado en la lógica difusa y en la fórmula de Bayes . Como resultado se obtuvo que, dado un individuo del cual se sabe que presenta la predisposición genética, la posibilidad de que sea alcohólico es de 34 %.

**Palabras clave :** ALCOHOLISMO/genética, ALCOHOLISMO/predisposición; ALCOHOLISMO/lógica difusa, DROGAS/genética, ALCOHOLISMO/Bayes.

## **ABSTRACT**

Alcohol is one of the most addicted drugs in history of mankind. Various studios imply the presence of several genes which can predispose to alcoholism even when there is not enough certainty about it. With no less importance are the social aspects as the domestic context and its associated crisis. Data was compiled on literature about the prevalence of alcoholism, risks of appearance in first degree relatives and in adopted of in homes of non alcoholics; Based in two ideal samples a simulation was made, titrating in each case , alcoholism predisposition; by ways of a model based in diffuse logics and Bayes logic. As a result we obtained given an individual , of whom we knoe that has the genetic predisposition, the possibility of alcohol dependence is of a 34%.

**Key Words:** Alcoholism/genetics, Alcoholism/predisposition,Alcoholism/ diffuse logic, Drougs/ genetics, Alcoholism/Bayes.

## INTRODUCCION

Pocos consideran el consumo de drogas como una enfermedad, como un problema de salud pública. Es común la creencia de que el adicto es aquel individuo de clase social baja, marginal, con una conducta reprobable; excluyéndose de esta categoría a los consumidores de drogas pertenecientes a la clase media o alta, que suelen tener un *status* social respetable y una conducta pública plausible .<sup>1</sup>

Estas consideraciones se refuerzan con la arbitraria clasificación de las drogas en legales e ilegales, considerándose legales al alcohol, la nicotina y el café, y en algunos países la marihuana. Se habla también de "hábitos" y no de "adicciones" cuando se hace referencia a su consumo, aumentándose de ese modo la incertidumbre acerca del alcance del problema, ya sea desde el punto de vista médico o del verdadero impacto en la sociedad.

Desde el punto de vista médico-fisiológico, las sustancias que causan adicción afectan un número importante de sistemas neurotransmisores, siendo el sistema mesolímbico dopaminérgico, conocido como circuitos de recompensa, la vía principal. Independientemente del sistema afectado, el resultado final es el aumento en la liberación del neurotransmisor dopamina. A largo plazo, el consumo de drogas provoca cambios adaptativos somáticos que implican alteraciones a nivel de conexiones sinápticas, de la neurotransmisión y de componentes moleculares.<sup>2</sup>

Las personas consumen drogas porque les proporcionan placer; nadie se hace adicto a una sustancia que le cause disforia, reacciones desagradables y experiencias negativas. Pero los consumidores crónicos de drogas están al tanto también de sus consecuencias a largo plazo, de que no todo es placer, de que el riesgo para la salud es alto; y conocen de ello por su propia experiencia y por la amplia campaña de educación que desarrollan los organismos de salud en todo el mundo, a pesar de lo cual continúan el consumo.

Se conoce que determinadas situaciones como las crisis familiares, dadas por malas relaciones interpersonales, divorcio, muerte, enfermedades crónicas, violencia doméstica, situaciones judiciales etcétera, están muy relacionadas y funcionan como factor desencadenante del hábito alcohólico al provocar trastornos de conducta.<sup>3</sup>

Entonces cabría preguntarse: ¿Existe una predisposición genética, una personalidad propensa y vulnerable al alcoholismo, o es este sólo un problema social? ¿En qué proporción ambas vertientes influyen en el fenómeno?

## Objetivo

Estimar la posibilidad de convertirse en alcohólicos para los sujetos que han heredado la predisposición genética al alcoholismo.

## MATERIAL Y METODO

Se recopilaron datos de diversas fuentes de la literatura sobre prevalencia del alcoholismo, riesgo de aparición en familiares de primer grado y en adoptados en hogares de no alcohólicos. Aceptando que los datos obtenidos constituyen estimaciones de fuentes independientes entre sí y de muy diverso grado de precisión, lo cual introduce un apreciable grado de incertidumbre en el conocimiento que se tiene del problema, se emplea un modelo apoyado en la lógica difusa y en la fórmula de Bayes para construir una simulación de un experimento del tipo "conocido el efecto —el alcoholismo— se trata de determinar el grado de influencia de alguna de las posibles causas —en este caso la predisposición genética"; es decir, se simula un experimento longitudinal retrospectivo del tipo "caso-control", basado en dos muestras ideales: una, la "experimental", de alcohólicos y otra, los "controles", de no alcohólicos. Se estima en cada caso la predisposición al alcoholismo, y finalmente, la "posibilidad" de que sea alcohólico un individuo que tiene la predisposición genética al alcoholismo, lo cual puede dar una idea aproximada a priori, dado que los datos de partida son estimaciones para toda la nación, del impacto de la predisposición genética sobre el problema del alcoholismo en el país.

## DESARROLLO

El alcohol es quizás la droga más consumida en la historia de la humanidad, sobre todo en occidente. El beber es un acto con un valor social entre los adultos del sexo masculino, principalmente. En Cuba, 45,2 % de la población mayor de 15 años consume bebidas alcohólicas, con un índice de prevalencia de alcoholismo entre 7 y 10 %, con predominio en edades comprendidas entre 15 y 44 años. En los últimos años, el consumo ha aumentado notablemente, 90,4 % de la población inicia la ingestión antes de los 25 años y la mayoría de los bebedores-problema se encuentra entre 25 y 42 años.<sup>3</sup>

Pero existen diferencias étnicas y culturales con respecto a la susceptibilidad al alcohol y sus efectos, que hacen sospechar la presencia de un factor genético.

Estos son algunos datos:

- El riesgo para dependencia al alcohol es de tres a cuatro (3–4) veces mayor para los familiares de primer orden del paciente alcohólico.<sup>4</sup>
- En un estudio de adopción con 600 hijos de padres biológicos alcohólicos, adoptados en hogares de no alcohólicos, las tasas de alcoholismo fueron de 23% en los varones vs. 15% de los controles (hijos de padres biológicos no alcohólicos en hogares sin alcoholismo) y de 5% en las mujeres vs. 3% en los controles.<sup>4</sup>

### *Estudios genéticos*

La drogodependencia más estudiada desde el punto de vista genético es también el alcoholismo, numerosos estudios avalan la implicación de, al menos, 5 genes en la predisposición a esta conducta adictiva: 1) Alteración en el locus DRD2 del receptor D2 de dopamina.<sup>5</sup> 2) Alteraciones en los genes que codifican las enzimas encargadas del metabolismo del alcohol. 3) Mutaciones genéticas en el gen OPRM1 que codifica para el receptor opioide m .<sup>6</sup> 4) Variaciones en alelos que afectan la funcionalidad del NPR-1, el receptor para el neuropéptido.<sup>7</sup> 5) Alteración en el gen CHRM2, localizado en una región del cromosoma 7, estrechamente vinculado con el alcoholismo y la depresión.<sup>8</sup>

¿Cuál es el impacto de la predisposición genética en el problema del alcoholismo?

Es evidente que si la predisposición influye en un grado notable en el alcoholismo, esto debe ser tenido en cuenta a la hora de diseñar las políticas para enfrentar el problema y en las decisiones acerca de en qué proporción habría que invertir en recursos materiales y humanos, educación, propaganda, trabajadores sociales y otros aspectos puramente sociales, por un lado, y en métodos de pesquiasaje, diagnóstico y detección temprana de la predisposición, por otro; es decir, en recursos sociales y de salud. Si la predisposición no tiene un impacto significativo y el alcoholismo es un problema casi exclusivamente social habría que invertir en educación, sensibilizar a la sociedad sobre las consecuencias del consumo de alcohol, no sólo a través de la reflexión y el análisis, sino llegando a compromisos de acción entre los medios de comunicación, el Estado y la familia, que permitan hacer frente a esta situación. Si es un problema de salud (si lo que determina la adicción es la genética), habría que recomendar invertir en salud, en detección precoz de la predisposición, para entonces realizar un trabajo educativo especial selectivo sobre estos sujetos. Si ambos factores influyen de modo significativo, entonces hay que adoptar decisiones acerca de qué proporción de recursos se dedica a una y otra vertiente.

¿Cuál es el impacto de la predisposición genética al alcoholismo en la prevalencia de alcoholismo en la población? Esas cifras no se tienen, ya que no se ha podido hacer un pesquiasaje genético por lo novedoso del tema, lo cual determina que el conocimiento al respecto es aún incompleto y el pesquiasaje es caro y requiere tecnología muy novedosa.

Por esa razón, se intentará una aproximación al problema usando lógica difusa, partiendo de los datos conocidos, criterios de expertos y suposiciones de trabajo de los autores. Se tomarán datos de la literatura y se harán aproximaciones pertinentes para modelar el problema.

La lógica difusa, es una variante de lógica basada en el concepto de conjunto difuso, que es aquel donde existe cierto grado de incertidumbre acerca de la pertenencia o no de sus elementos; la pertenencia es entonces expresada en grados de certeza mediante un número que puede variar continuamente entre cero y uno, y que expresa el grado de creencia del autor acerca de la pertenencia o no, basado en suposiciones justificadas o en criterio de expertos. Como este número no es el resultado de un experimento probabilístico riguroso no puede ser llamado *probabilidad* ni tratado según los métodos de la estadística frecuencialista tradicional (el llamado enfoque objetivo). Se ha propuesto que se denomine

*posibilidad* y se trata desde un enfoque Bayesiano, apelando a lo que se ha dado en llamar enfoque subjetivo. La lógica difusa y los conjuntos difusos fueron descritos por primera vez a mediados de los años 60 por el ingeniero Lotfi Zadeh. Se utiliza cuando están involucradas definiciones y conocimientos no estrictamente definidos o cuando la complejidad del proceso en cuestión es muy alta y no existen modelos matemáticos precisos, como es el caso que nos ocupa.<sup>9, 10, 11</sup>

De la información expuesta anteriormente, se nota que, en el experimento de hijos de padres con predisposición, adoptados en hogares de no alcohólicos, 23 % (entre los varones, que son los más expuestos por razones culturales y son la vertiente mayor del problema) se hace alcohólico. Pero, sin embargo, se puede suponer que en la población, en general, donde estos hijos se quedan en hogares donde, además de heredar la predisposición, se les da ejemplo de consumo de alcohol, este porcentaje sea mayor. De acuerdo con los datos de riesgo de caer en la dependencia para familiares de 1er. orden del alcohólico, el riesgo es de 3 a 4 veces mayor, pero una cierta fracción de estos descendientes, que serán alcohólicos, no habrá heredado la predisposición. Debido a que pretendemos estimar el impacto de la predisposición en términos de "lo que estimemos o más", escogeremos en este caso el valor menor de riesgo (= 3), con el propósito de excluir, al menos parcialmente, una parte de los que no heredaron la predisposición. Seleccionaremos como estimado para la posibilidad de convertirse en alcohólicos, si se tiene la predisposición, al porcentaje de varones adoptados que se hacen alcohólicos, que es de 23 % en el trabajo mencionado arriba. Por esa razón, podría ser que de  $23 \times 3 = 69$  %, hasta  $23 \times 4 = 92$  % de los que hereden predisposición, se conviertan en alcohólicos si permanecen en hogares donde reciben el ejemplo de consumo de alcohol. Para excluir de nuevo a los no predispuestos, preferiremos el valor menor, es decir, 69 %, que aproximaremos a 70 % para trabajar con valores más cómodos.

Proponemos una simulación basada en dos muestras ideales; una de alcohólicos y otra (control o testigo) de no alcohólicos y estudiemos en cada muestra la predisposición al alcoholismo en los sujetos que la integran. Supongamos, sobre la base de lo discutido antes, que 70 % de los alcohólicos tiene la predisposición, es decir, empleando el lenguaje de la lógica difusa: un alcohólico escogido al azar tiene 70 % de posibilidades de portar predisposición genética y, por tanto, 30 % de no portarla. En el caso de los no alcohólicos, sólo 15 % de ellos (según se estima del estudio de adopción de hijos de padres biológicos alcohólicos) tiene la predisposición, es decir, un no alcohólico seleccionado al azar tiene una posibilidad de 0.85 de no pertenecer al conjunto de los portadores de predisposición genética al alcoholismo. En términos formales sería:

Sujeto alcohólico 0 {Conjunto de predispuestos genéticos; valor de pertenencia

$$\mu_{P+} = 0.70 \}$$

$$O \text{ sea: } A \in \{ P+; \mu_{P+} = 0.70 \}$$

Sujeto no-alcohólico 0 {Conjunto de no predispuestos genéticos; valor de pertenencia  $\mu_{P-} = 0.85$  }

$$O \text{ sea: } NA \in \{ P-; \mu_{P-} = 0.85 \}$$

Donde:

A: individuo alcohólico.

P+: Conjunto de los que portan la predisposición genética.

$\mu_{P+}$ : Función de pertenencia de A a P+, en este caso = 0.70.

NA: Individuo no alcohólico,

P- : Conjunto de no predispuestos genéticamente al alcoholismo.

$\mu_{P-}$  : Función de pertenencia de NA a P-; en este caso = 0.85.

El problema ahora es, a partir de estos estimados ¿Cuál es la posibilidad de que un individuo portador de la predisposición genética sea un alcohólico? Es decir, ¿Cuál será el valor de  $\mu_A$  para un individuo portador de la predisposición?

$$P+ \in \{ A; \mu_A = ? \}$$

Para estimar el valor buscado de la función de pertenencia se usará la fórmula de Bayes. El procedimiento es el que sigue:

Construiremos una tabla bajo la suposición de que se tienen dos grupos independientes de individuos: un grupo de alcohólicos y otro de no alcohólicos. Ambos grupos se fraccionarán en portadores de predisposición y no portadores. De acuerdo con la discusión previa y considerando una prevalencia de alcoholismo de 10 %, la tabla se verá de la siguiente manera:

		Predisposición		
		SI (+)	NO (-)	
Alcohólico	SI (A)	0.70	0.30	1.00
	NO (NA)	0.15	0.85	1.00
Sensibilidad (V+)	P(+ A) =	0.70		
beta (F-)	P(- A) =	0.30		
Alfa (F+)	P(+ NA) =	0.15		
Especificidad (V-)	P(- NA) =	0.85		

Si escogemos la prevalencia como  $P(A) = 0.10$ , o sea, de 10 %, entonces tendremos que  $\mu_A = P(A/+)$ , es decir, un valor predictivo positivo y para calcular su valor se emplea la fórmula de

$$\mu_A = P(A|+) = \frac{P(+|A)P(A)}{P(+|A)P(A) + P(+|NA)P(NA)}$$

Bayes:

de donde se obtiene:

$$\mu_A = P(A|+) = \frac{0.70 \times 0.10}{0.70 \times 0.10 + 0.15 \times 0.90} = 0.34$$

Es decir:

$P+0 \{ A; \mu_A = 0.34 \}$ .

## CONCLUSIONES

- En términos prácticos, los resultados de la simulación predicen que, en promedio, debemos esperar que 34 % ( $\mu_A = 0.34$ ) de los que heredan la predisposición genética al alcoholismo tengan posibilidad de ser alcohólicos; en lenguaje común, unos 34 individuos de cada 100.
- La lógica difusa y el enfoque subjetivo de la probabilidad, basado en el teorema y la Fórmula de Bayes, usados en conjunto, pueden proporcionar una herramienta adecuada y de relativamente fácil uso, para estimar aproximaciones de la influencia de factores, cuyo conocimiento adolece de incertidumbres sobre diversos problemas de salud o sociales.

## RECOMENDACIONES

- En virtud de que 34 individuos de cada 100 es un valor considerable (más de un tercio de los que heredan la predisposición), estimamos que la heredabilidad puede tener un considerable impacto en el alcoholismo como adicción y, por ende, como problema social con una fuerte vertiente genética y esta posibilidad se debe tener en cuenta en las decisiones acerca de las estrategias para enfrentar el problema.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Goldstein A. Adicción. Barcelona: Ediciones en Neurociencias S.L.; 1996.
2. Fernández-Espejo E. Bases neurobiológicas de la drogadicción. Rev Neurol. 2002;34:659-64.
3. Cortés Torres D, Gorrita Pérez R, Alfonso Hernández L. Patrones de consumo relacionados con el alcohol en la población masculina de un consultorio. Revista de Ciencias Médicas. La Habana. 2006;12(1):1-2.
4. Psicofarmacología on line [homepage en Internet]. Drogodependencia. Ed. Tamayo JM c1999. Disponible en: <http://www.psicofarmacologia.bizland.com/drogas.html> [Citado 11 ene 2004].
5. Escarabajal Arrieta M.D. Alteraciones genéticas relacionadas con el alcoholismo. Revista de neurología. 2003;37(5):471-480.
6. Van den Wildenberg E, Wiers RW. *et al.* A Functional Polymorphism of the  $\mu$ -Opioid Receptor Gene (*OPRM1*) Influences Cue-Induced Craving for Alcohol in Male Heavy Drinkers Alcoholism: Clinical and Experimental Research. 31 (1):1-10.
7. Davies, AG, Bettinger JC. *et al.* Natural Variation in the *npr-1* Gene Modifies Ethanol Responses of Wild Strains of *C. elegans*. Rev Neuron. 10 Jun 2004;42(5):731-743.
8. Encuentran gen que parece vinculado al alcoholismo y a la depresión. Disponible en: <http://www.infomed.sld.cu/servicios/aldia/> [ Citado 8 sept 2004].
9. Cortés Morató J y Antoni Martínez Riu. Lógica difusa. Diccionario de filosofía [CD-ROM]. Barcelona: Ed. Herder S.A.;1996.
10. Fuzzy Logic. Routledge Encyclopedia of Philosophy [CD-ROM].v10, Gen ed: Edward Craig. . London: New York : Con ed: Luciano Floridi; 1998.
11. Wikipedia. La enciclopedia libre. [homepage en Internet]. Lógica difusa. URL disponible en: [http://es.wikipedia.org/wiki/L%C3%A1gica\\_difusa](http://es.wikipedia.org/wiki/L%C3%A1gica_difusa) [Citado 14 nov 2007]