



Centros de Integración Juvenil, A.C.

Para vivir sin adicciones

**Cerebro
y sustancias
psicoactivas.
Elementos básicos
para el estudio de la
neurobiología
de la adicción**

SERIE TÉCNICA DE TRATAMIENTO
Y REHABILITACIÓN

DIRECTORIO

DR. ROBERTO TAPIA CONYER
Presidente del Patronato Nacional

SRA. KENA MORENO
Fundadora de CIJ y Vicepresidenta Vitalicia del Patronato Nacional

MTRA. CARMEN FERNÁNDEZ CÁCERES
Directora General

DR. RICARDO SÁNCHEZ HUESCA
Director General Adjunto Normativo

DR. ÁNGEL PRADO GARCÍA
Director General Adjunto de Operación y Patronatos

LIC. IVÁN RUBÉN RÉTIZ MÁRQUEZ
Director General Adjunto Administrativo

Coordinación General

Mtra. Carmen Fernández Cáceres

Elaboración

Dra. Laura Margarita León León

Dr. Óscar Lázaro de la Torre

Corrección

Lic. Araceli García Domínguez

Diseño Editorial

Lic. Víctor Gerardo Gutiérrez Campos



Centros de Integración Juvenil, A.C.

Para vivir sin adicciones

**Cerebro
y sustancias
psicoactivas.
Elementos básicos
para el estudio de la
neurobiología
de la adicción**

D.R. © 2016 Centros de Integración Juvenil, A.C.

ISBN 978-607-7917-20-5

Avenida San Jerónimo núm. 372

Col. Jardines del Pedregal, Álvaro Obregón

01900, Ciudad de México

www.gob.mx/salud/cij

ÍNDICE

Página

Introducción	1
Factores neurobiológicos y genéticos	3
Estructura del cerebro	7
Neurona	15
Células de soporte del Sistema Nervioso	19
¿Qué es Neurotransmisión?	21
Diferentes tipos de neurotransmisiones	24
Ácido Gamma Aminobutírico (GABA)	27
Glutamato	27
Dopamina	28
Noradrenalina	30
Serotonina	31
Acetilcolina	32
Diferentes tipos de receptores	34
Neurobiología de la conducta adictiva	36
La anatomía de la adicción	38
Circuito de recompensa	39
Cambios estructurales relacionados con el consumo de sustancias psicoactivas	41
Receptores dopaminérgicos	41
Plasticidad de las Espinas Dendríticas	42
Corteza frontal	43
Hipocampo	44
Ínsula	45

Conceptos referidos al uso de sustancias: abuso, dependencia, tolerancia, síndrome de abstinencia y craving	47
Propiedades farmacológicas de las sustancias psicoactivas	49
Estimulantes del Sistema Nervioso Central	50
<i>Estimulantes mayores: cocaína, anfetaminas y metanfetaminas</i>	50
<i>Estimulantes menores: nicotina</i>	60
Depresores del Sistema Nervioso Central	62
Etanol o alcohol	62
Benzodicepinas (BZD)	64
Gamma Hidroxibutirato (GHB)	66
Disolventes industriales y otros inhalables	67
Opiáceos	70
Heroína	72
Alucinógenos	74
Cannabinoides	82
Referencias	86

INTRODUCCIÓN

Cada uno de nuestros actos y pensamientos son controlados por el cerebro; este es el órgano más complejo del cuerpo humano y se encuentra dividido en unidades funcionales, las cuales trabajan en armonía para regular las funciones básicas de cada persona permitiéndole tener conciencia de su ambiente y la capacidad para comprender y asignar un significado a lo que contempla y aprende, manipular y abstraer de un modo eficiente a través de una función integradora, que coordina las actividades de todos los sistemas del cuerpo.

El abuso y dependencia a sustancias psicoactivas puede alterar diferentes áreas cerebrales encargadas de la regulación de procesos fisiológicos, ya que durante el periodo de consumo se generan cambios neuroquímicos y estructurales que ocasionan problemas clínicos severos; el daño está condicionado al patrón de consumo, las características de las sustancias y frecuencia de consumo, edad, género y constitución biológica (genética y física) del usuario. Un factor determinante sobre la severidad del daño causado a los circuitos cerebrales es el inicio del consumo a edad temprana como la adolescencia, debido a que el cerebro no ha alcanzado su madurez biológica, haciéndolo doblemente vulnerable.

Tomando en consideración que los trastornos por el uso de sustancias apuntan a una enfermedad cerebral que altera su funcionamiento de forma aguda, como el estado de intoxicación, el cual puede ser reversible en un inicio pero que ante una historia de frecuentes síndromes de intoxicación alternados con síndromes de abstinencia, provocan una desestabilización del funcionamiento de neurotransmisores, receptores y transportadores en los circuitos cerebrales específicos del área de recompensa (área tegmental ventral, núcleo accumbens) y la región llamada global (hipotálamo, septum, amígdala, área ventral del núcleo olfatorio, parte del área cingulada y la corteza prefrontal), dan como resultado la alteración permanente e irreversible de estructuras esenciales, manifestándose por otras enfermedades psiquiátricas como es el caso de los trastornos de ansiedad, del afecto, la esquizofrenia y otras psicosis, entre otros.

El consumo crónico de drogas ocasiona fenómenos de tolerancia y dependencia tanto psicológica como física, provocando un deterioro en el control de impulsos y por ende, sobre el consumo de drogas; al suspender éste se presenta el síndrome de abstinencia, acompañado de la búsqueda, el deseo intenso y compulsivo de consumir (craving), a pesar de saber las consecuencias nocivas que le pueden ocasionar. El consumo crónico supone además un factor desencadenante de otras enfermedades mentales, como lo refieren diversas investigaciones clínicas, acotando que un gran número de personas con adicción a sustancias psicoactivas sufren alguna enfermedad psiquiátrica (National Institute on Drug Abuse [NIDA] 2008)

En este documento se revisan los principios básicos de la anatomía y las funciones cerebrales primordiales para poder comprender los sustratos neurobioquímicos que intervienen en el mecanismo de la adicción y cómo estas drogas alteran por diferentes vías la estabilidad cerebral y del organismo del consumidor; todo esto con la intención de sensibilizar y proporcionar a los profesionales de la salud, educación y público en general interesado en temas de adicciones, de una manera clara y concreta, los elementos necesarios para examinar la neurociencia de la dependencia a sustancias psicoactivas, con la información retomada de la evidencia científica publicada actualmente.

Mtra. Carmen Fernández Cáceres

Directora General

FACTORES NEUROBIOLÓGICOS Y GENÉTICOS

Aunque el consumo de drogas a cualquier edad puede llevar a la adicción, las investigaciones muestran que cuanto más temprano se comienza a consumirlas mayor es la probabilidad de progresar al abuso. Esto puede ser un reflejo de los efectos dañinos que tienen las sustancias adictivas sobre el cerebro en su fase de desarrollo; aunque también depende de varios factores tempranos de vulnerabilidad, tanto biológica como social, incluyendo vulnerabilidad genética, enfermedad mental, relaciones familiares inestables y la exposición al abuso físico o sexual (NIDA, 2008).

En el siglo pasado se pensaba que el periodo crítico para el desarrollo y maduración del cerebro eran los primeros años de la infancia; sin embargo, investigaciones realizadas en los últimos 30 años concluyen que la maduración cerebral se prolonga hasta los 25 años de edad, lo que hace a la niñez y la adolescencia etapas muy importantes para el desempeño saludable de la vida del adulto.

A continuación, se destacan algunos de los hallazgos neurobiológicos y genéticos que pueden influir en el desarrollo de adicción en los adolescentes:

- Los científicos han observado que durante la adolescencia las conexiones nerviosas y las vías de conexión en el cerebro cambian para satisfacer las necesidades del individuo; es decir, hay una reorganización más eficiente del cerebro con remoción de conexiones redundantes y aumento en la velocidad de comunicación, lo cual se relaciona con el progreso de las habilidades cognitivas o de razonamiento.
- Los estudios de neuroimagen muestran que las partes del cerebro asociadas con funciones básicas como las áreas motoras y sensoriales maduran más temprano, mientras que las regiones involucradas en la planeación y toma de decisiones, tales como la corteza prefrontal (CPF) encargada del control de

impulsos y emociones, muestra una maduración tardía e incluso no presenta características adultas sino hasta los 20 o 25 años de edad. La investigación también revela que el centro de recompensa del cerebro, el estriado ventral, está más activo durante la adolescencia que en la adultez, asimismo, que el cerebro en los adolescentes puede tener conexiones más fortalecidas entre las regiones del razonamiento y las relacionadas con las emociones.

- Los cambios en la CPF durante la adolescencia son fundamentales, ya que tienen un papel central y un alto grado de conectividad con una gran diversidad de áreas corticales y subcorticales, las cuales están directamente relacionadas con procesos cognitivos, tales como la formación de la memoria, el aprendizaje, la emoción, la motivación y el juicio, que determinan en gran parte la adecuada toma de decisiones.
- Durante la adolescencia, a pesar de que las funciones ejecutivas y la toma de decisiones son comparables a las de un adulto, existen conductas de riesgo (como el uso de sustancias) incluso cuando se conocen las consecuencias que puede tener esta acción. Esto se entiende a través del estudio de dos redes importantes en la aparición de estas conductas: la primera, un sistema de control cognitivo que consiste en las regiones prefrontal y parietal, así como la corteza cingulada anterior que facilitan las funciones ejecutivas, y la segunda, un sistema afectivo que incluye regiones importantes en el proceso de la recompensa y la relevancia social y emocional, que incluye a la amígdala, estriado ventral, corteza orbitofrontal, corteza prefrontal medial y el surco temporal superior.
- El desarrollo de conductas de riesgo y el uso de sustancias psicoactivas parece estar relacionado con la maduración de la conectividad entre ambos sistemas (la corteza prefrontal y el sistema límbico). Se ha propuesto un modelo neurobiológico del desarrollo del cerebro adolescente, en donde el sistema límbico se desarrolla antes que la corteza prefrontal, sugiriendo que las conductas de riesgo están favorecidas por un sistema límbico más maduro que la primera.
- Nuevas evidencias han mostrado la capacidad de las sustancias psicoactivas de modular funciones cognitivas y emocionales durante este periodo de desarrollo, por ejemplo, la exposición a nicotina en el periodo peri-adolescente puede tener un gran impacto en la neurotransmisión colinérgica del cerebro;

asimismo, el alcohol actúa en el sistema glutamatérgico, GABAérgico, puede producir cambios cognitivos y emocionales semipermanentes y afecta otros sistemas de neurotransmisión; por otro lado, los cannabinoides endógenos son activos en el circuito hipocampal y la CPF como neuromoduladores de la transmisión glutamatérgica y GABAérgica, por lo que fumar marihuana en la adolescencia, podría tener efectos profundos y duraderos favoreciendo el desarrollo de trastornos psiquiátricos, como la esquizofrenia y la depresión, entre otros.

Un aspecto importante relativo a los sustratos neuronales que pueden participar en el inicio de la conducta adictiva, es la mayor o menor susceptibilidad del individuo ante los efectos euforizantes de las drogas, basado en variaciones en la funcionalidad de algunos sistemas de neurotransmisores, (Ambrosio, 2011) por ejemplo:

- Estudios de neuroimagen sugieren que una mayor presencia de receptores del subtipo D_2 de dopamina en el cerebro de las personas puede ser un factor protector ante los efectos euforizantes de los psicoestimulantes como las anfetaminas.
- Además, estudios en modelos animales han sugerido que la función disminuida de los sistemas glutamatérgico y opioide puede generar una mayor susceptibilidad a la dependencia de sustancias psicoactivas.

Algunos autores han relacionado varios genes a ciertas adicciones y han identificado hasta 400 genes afectados por el consumo excesivo de alcohol, cocaína y heroína, de manera que la predisposición individual para los trastornos graves por abuso de sustancias se determina 60 por ciento genéticamente y 40 por ciento por otras causas, (Gil-Verona, 2003).

Numerosos trabajos basados en estudios familiares señalan que los trastornos por dependencia de sustancias adictivas están influidos por la transmisión hereditaria, cuyos mecanismos son muy complejos e implican a varios genes poligenéticos, por ejemplo:

- Sólidos datos implican al gen receptor D_2 de dopamina en ciertas adicciones (alcohol, cocaína y nicotina), específicamente el alelo menor ATaql del gen DRD2.
- Se ha descrito una mutación en el gen receptor dopaminérgico D_{41} , que es 2.5 veces más común en quienes presentan dependencia a la heroína que en la población no usuaria; sin embargo, se advierte que muchas personas tienen este gen y no desarrollan adicción, sólo se incrementa el riesgo ante el consumo.
- Existen variaciones congénitas de la funcionalidad de los sistemas de neurotransmisores, influida directamente por respuestas fisiológicas adversas tras las primeras exposiciones, provocando la no facilitación de la continuación del consumo en algunos individuos y actuando como factores protectores. Tal es el caso de las alteraciones funcionales de las enzimas alcohol deshidrogenasa (ADH) y aldehído deshidrogenasa (ALDH), encargadas del metabolismo del alcohol y cuyas deficiencias se traducen en una acumulación de acetaldehído en el organismo, lo cual produce efectos aversivos en los sujetos; de este modo, las personas deficientes en este gen beben menos cantidades de alcohol o no suelen ser consumidores habituales. (Lorenzo, 2009).
- Datos recientes sugieren que la ausencia del gen CaMKIV está relacionada con una vulnerabilidad a los efectos reforzadores de la cocaína, es decir, incrementa la sensibilidad a esta sustancia, por lo que se le puede considerar un gen protector.

Estudios experimentales han demostrado que sustancias psicoactivas como el éxtasis y el alcohol son neurotóxicas, y pueden causar neuroinflamación y neurodegeneración; asimismo, se ha demostrado que el éxtasis, la cocaína, el alcohol y los opiáceos activan a las células gliales (microglía y astrocitos) liberando sustancias pro-inflamatorias que causan neurotoxicidad.

ESTRUCTURA DEL CEREBRO

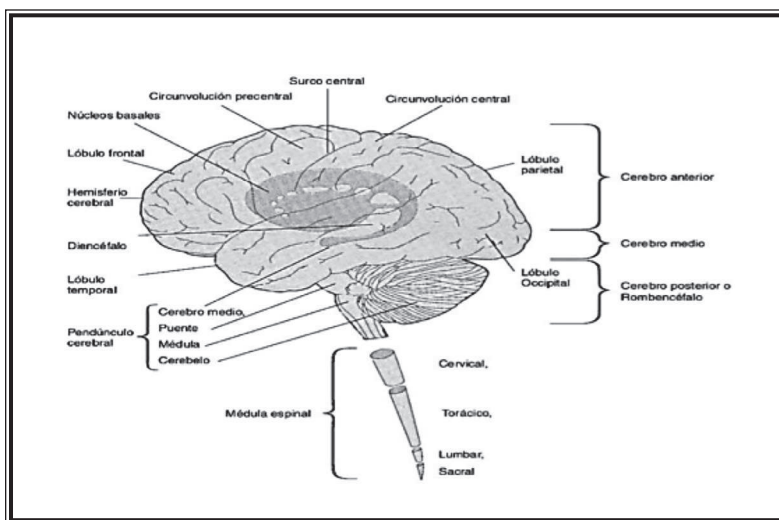
El sistema nervioso es el principal sistema de comunicaciones del cuerpo y se divide en las regiones central y periférica. El Sistema Nervioso Central (SNC) está constituido por el cerebro y la médula espinal y el Sistema Nervioso Periférico (SNP) abarca todos los nervios que están fuera del SNC, mismos que se distribuyen a lo largo del cuerpo.

El cerebro regula las funciones básicas del cuerpo a través del procesamiento de la información proveniente de los cambios en el estado del mismo y que causan reacciones fisiológicas automáticas y también sentimientos, como hambre, sed, dolor o miedo; estos cambios corporales se manifiestan topográficamente en el SNC, específicamente en el tronco cerebral superior y la corteza cerebral, comportándose como disparadores de las respuestas de la corrección fisiológica. También intervienen en la interrupción de las acciones de corrección cuando la desviación se rectificó.

El cerebro humano es el resultado de millones de años de evolución y es el órgano más complejo del cuerpo; es una masa de materia gris y blanca que pesa en promedio 1,500 gramos en los adultos, con un volumen de alrededor de 1,100 centímetros cúbicos (cm^3) en mujeres, y de 1,240 cm^3 en hombres (Allen, 2005), aunque puede haber variaciones. Está compuesto por grasa y tejido gelatinoso y lo integran 100 mil millones de células nerviosas llamadas neuronas, cada una se conecta con más de 10 mil neuronas a través de un proceso conocido como sinapsis; estas células trabajan unidas para procesar información sensorial y cognitiva (emociones, sentimientos, pensamiento, memoria e inteligencia), coordinar las actividades físicas al mismo tiempo que detecta con rapidez los cambios perjudiciales para aplicar respuestas que corrijan esas condiciones, función inconsciente denominada homeostasis. La médula espinal, con un peso de 30 gramos y una longitud de 45 centímetros en hombres y 43 en mujeres, es la encargada de llevar impulsos nerviosos a los 31 pares de nervios raquídeos, controla las acciones reflejas y transmite información sensorial y motora entre el cuerpo y el cerebro para que éste pueda reaccionar apropiadamente a su entorno; es vital para sostener la vida y controla procesos básicos como la respiración, el ritmo cardíaco y el flujo sanguíneo.

La médula también contiene receptores para las drogas opioides, como heroína y morfina, por ello estas sustancias puedan causar depresión respiratoria e incluso la muerte.

Figura 1. Sistema nervioso



Fuente: Kandel, E. & Schwartz, J. (1995). *Principles of Neural Science*.

El SNC (Figura 1) está integrado en diferentes regiones con funciones especializadas que trabajan de manera conjunta; estas regiones se encargan de realizar y coordinar funciones específicas, por ejemplo una persona que lee, las palabras ingresan a su cerebro a través de los ojos y son transformadas en información que se transmite célula a célula a regiones del cerebro que procesan la información visual, le dan un significado y producen un recuerdo.

La capa exterior del cerebro es la corteza, formada por revestimientos de células nerviosas albergadas en pliegues o circunvoluciones, está separada por cisuras y surcos que incrementan su área de superficie, razón por la cual es el órgano con mayor dimensión en el cuerpo humano; bajo la corteza corren millones de axones que in-

terconectan a las neuronas, permitiendo la comunicación entre las distintas zonas del cerebro y la coordinación de la conducta.

El cerebro humano actual está compuesto por dos hemisferios y para su estudio se puede dividir de acuerdo con criterios filogenéticos (evolutivos) y embriológicos (desarrollo) en tres: prosencéfalo (cerebro anterior), mesencéfalo (cerebro medio) y rombencéfalo (cerebro posterior), a partir de los cuales, se dará origen a las estructuras que lo conforman como se muestra en la siguiente tabla (Redolar, 2009):

Tabla 1. División del cerebro

División Principal	Subdivisión	Estructuras a las que da origen
Prosencéfalo (cerebro anterior)	Telencéfalo	Hemisferios cerebrales, neocorteza, ganglios basales, amígdala, hipocampo, dos ventrículos laterales.
	Diencefalo	Tálamo, hipotálamo, tercer ventrículo y el lóbulo posterior de la glándula pituitaria.
Mesencéfalo (cerebro medio)	Mesencéfalo	Tectum, tegmento, acueducto cerebral y pedúnculos cerebrales.
Rombencéfalo (cerebro posterior)	Metencéfalo	Cerebelo, protuberancia/puente, cuarto ventrículo.
	Mielencéfalo	Bulbo raquídeo/médula oblongada; cuarto ventrículo

Adaptado de: Redolar, D. (2009). Cerebro y Adicción.

En los seres humanos el prosencéfalo o cerebro anterior es el más complejo y evolucionado para posibilitar la capacidad de pensamiento abstracto, la asociación de ideas, el control de las emociones, la planificación, toma de decisiones, la memoria, así como la conducta.

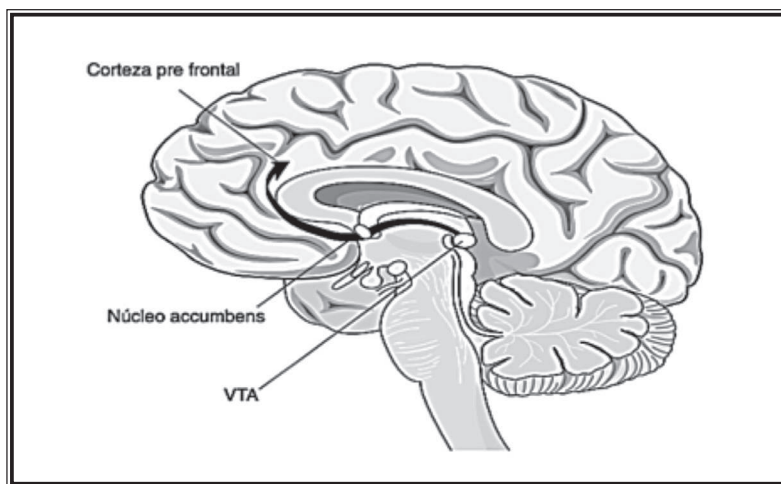
El telencéfalo, que da origen a los hemisferios cerebrales y los ventrículos laterales, contiene bajo su corteza muchas otras estructuras importantes entre las que se encuentran los ganglios basales, que son estructuras que intervienen en la conducta motora voluntaria y consisten en el núcleo caudado, putamen, globo pálido y la amígdala, esta última es también parte del sistema límbico.

En conjunto el caudado y el putamen forman el estriado; bajo este hay una zona significativa para la dependencia de sustancias y la motivación conocida como Núcleo Accumbens (N. Acc.), formado por las regiones interna y externa.

El N. Acc. es una zona cerebral sumamente importante involucrada en la motivación y el aprendizaje, así como en la emisión de señales sobre el valor motivacional de los estímulos (Carlson, 2008 & Kovacs, 1998). Las drogas incrementan la producción de dopamina en este núcleo, lo que se considera un evento trascendente en el mecanismo de reforzamiento del consumo de las drogas y por tanto en la adicción a las mismas (Figura 2).

La proyección dopaminérgica del Área Tegmental Ventral (ATV) al N. Acc. o estriado ventral se conoce como Sistema Mesolímbico Dopaminérgico y es el sistema neurotransmisor más fuertemente implicado en el potencial productor de dependencia de las drogas psicoactivas (Miller, 1991).

Figura 2. Vía Dopaminérgica Mesolímbica



Fuente: NIDA (2007). Understanding Drug Abuse and Addiction: What Science Says.

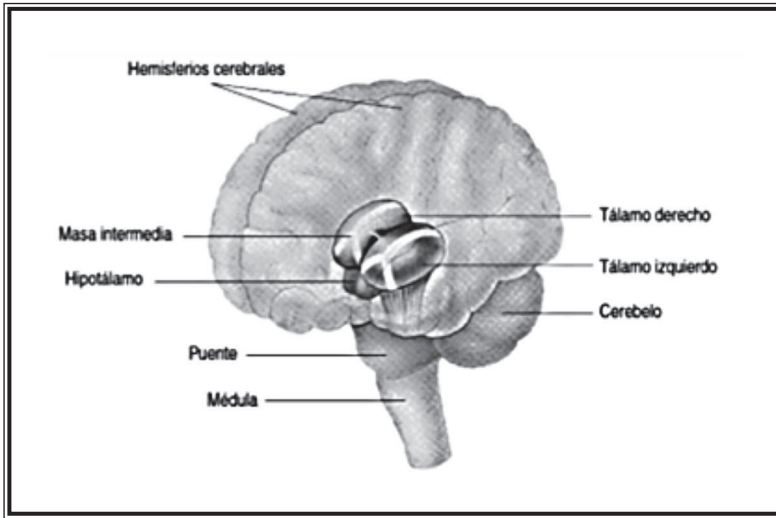
Algunas zonas relevantes del diencefalo (Figura 3) son: el tálamo, el hipotálamo y el lóbulo posterior de la glándula pituitaria.

El tálamo funciona como estación de transmisión de información sensorial y motora, que fluye hacia y desde la corteza y otras zonas del cuerpo del cerebro. Sus núcleos medio dorsal y anterior, contienen conexiones con el sistema límbico, encargados de la regulación de la conducta emocional (Navarro, 2014).

El hipotálamo regula las señales hormonales y las funciones corporales básicas (relacionadas, por ejemplo, con el equilibrio de agua, temperatura corporal y hormonas reproductivas) y responde a los cambios en estas funciones; el hipotálamo también secreta hormonas que viajan al lóbulo posterior de la glándula pituitaria. En el sistema límbico, el hipotálamo tiene más que ver con la expresión de las emociones que con la génesis de los estados afectivos.

El lóbulo posterior de la glándula pituitaria o neurohipófisis, está formado por un tejido nervioso que almacena las hormonas ADH (Hormona Antidiurética) y oxitocina, segregadas por las fibras de los núcleos supraópticos y paraventriculares del hipotálamo.

Figura 3. Diencefalo



La figura muestra la ubicación de los dos lóbulos del tálamo, unidos por la masa intermedia. Bajo el tálamo está el hipotálamo y la glándula pituitaria, que regulan funciones autónomas, endócrinas y viscerales.

Fuente: Pinel JPJ. (1990). Biopsychology.

El mesencéfalo o cerebro medio (ver Figura 1) está conformado por el techo o tectum, que constituye la porción posterior del acueducto cerebral; el pie o pedúnculos cerebrales, que son cilindros de sustancia blanca que establecen relaciones y funciones de conducción entre el bulbo, puente, cerebelo, cerebro; y el tegmento, que es la porción comprendida entre el tectum y el pie y que contiene una lámina de sustancia gris llamada sustancia negra. A su vez, esta posee proyecciones dopaminérgicas hacia el lóbulo posterior, implicadas en la coordinación y ejecución de movimientos del cuerpo. La degeneración de neuronas en la sustancia negra produce los síntomas característicos del mal de Parkinson.

La región del cerebro medio donde se une con la médula espinal se conoce como rombencéfalo o cerebro posterior (ver Figura 1), y está formado por el metencéfalo (protuberancia o puente y cerebelo) y el mielencéfalo (médula).

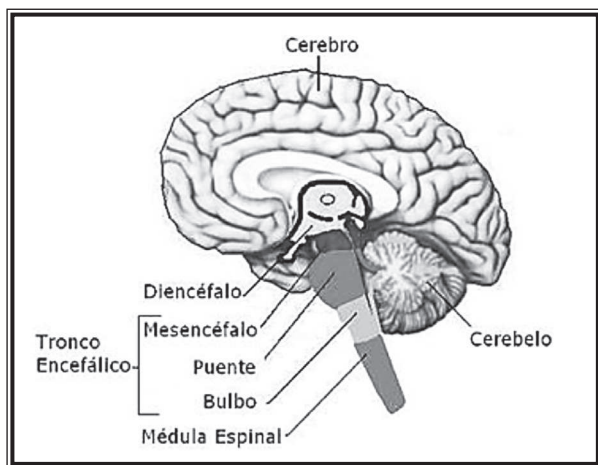
El puente es una estación de transmisión de señales que van de la corteza al cerebelo, implicado en la coordinación y los movimientos del cuerpo.

El cerebelo, ubicado en la parte posterior del cuarto ventrículo, se comunica con el cerebro a través de los pedúnculos superiores, con el puente a través de los pedúnculos medios y con el bulbo raquídeo por los pedúnculos inferiores. Actúa en el control motor de las actividades motoras que se inician en alguna otra parte del sistema nervioso.

El bulbo raquídeo, situado por debajo del puente y por encima de la médula espinal, constituye la porción inferior del tronco encefálico. Su función esencial es la transmisión de impulsos de la médula espinal al cerebro para regular los latidos del corazón, movimientos respiratorios, entre otros.

El tallo cerebral (Figura 4), también conocido como tronco encefálico, comprende estructuras del mesencéfalo y rombencéfalo, y controla las funciones básicas esenciales para vivir como la frecuencia cardíaca y la respiración; en los seres humanos, esta estructura del cerebro primitivo permanece activa no solo como mecanismo de alerta vital para la supervivencia, sino también para el mantenimiento del ciclo sueño-vigilia (Navarro, 2014).

Figura 4. Tronco encefálico



Fuente: Kolb, B. (1996). *Whishaw IQ Fundamentals of human neuropsychology*.

Existen sistemas o circuitos que interconectan diversas estructuras de las diferentes áreas del cerebro, por ejemplo el Área Tegmental Ventral (ATV), ubicada en el mesencéfalo y rica en células dopaminérgicas con proyecciones hacia las regiones del sistema límbico (circuito mesolímbico) y al lóbulo frontal (circuito mesocortical) (Lorenzo, 2008). Además, las drogas psicoactivas ejercen poderosos efectos sobre estos circuitos, lo que lleva a la liberación de grandes cantidades de dopamina, constituyéndose un refuerzo positivo (motivacional) que provoca el fenómeno de la dependencia.

El sistema límbico, también llamado cerebro medio o emocional, está formado por una serie de estructuras cerebrales interconectadas, esenciales para la motivación, las emociones y el aprendizaje (Kandel, 1985) además de los estímulos que son críticos o primitivos para la supervivencia, como la búsqueda de alimento, deseo sexual y conducta de defensa conocidos como ataque-huida (Miller, 1991); este sistema se conecta con otras estructuras que controlan y regulan la capacidad de sentir placer, conformando el circuito de gratificación cerebral implicado directamente en el desarrollo de la adicción.

Dentro de las estructuras más significativas del sistema límbico además del ATV, tálamo e hipotálamo, es importante mencionar también a:

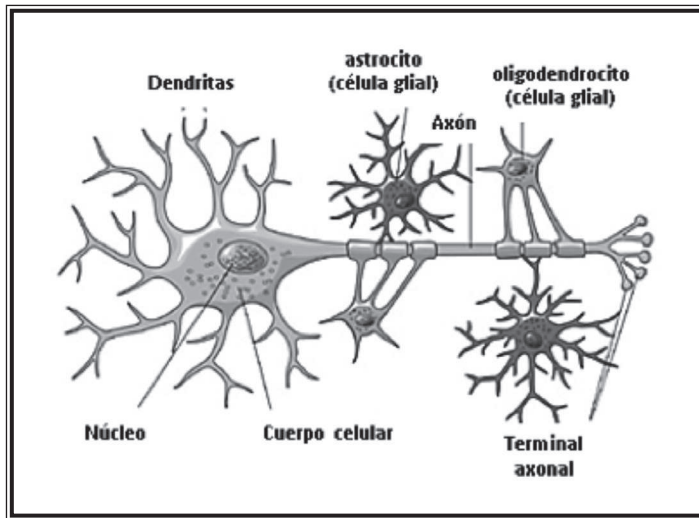
- El hipocampo, que cumple una función destacada en la memoria, especialmente a largo plazo.
- La amígdala, localizada en la región anteroinferior del lóbulo temporal, la cual se conecta con el hipotálamo y el área prefrontal, regulando emociones como el miedo, la alegría, la ira, la afición, la repugnancia y la sorpresa, así como la expresión de los estados de ánimo, siendo el principal medio que identifica el peligro, por lo que es fundamental para la supervivencia (Navarro, 2014) además, coordina las funciones del aprendizaje y memoria a corto plazo.

Todas estas estructuras y sistemas reciben información sensorial de otras zonas del cerebro y al pasar por el neocórtex o cerebro racional, dan como resultado las reacciones emocionales y las conductuales apropiadas para cada estímulo externo.

NEURONA

Es el tipo de célula perteneciente al SNC cuyo rasgo diferencial es la excitabilidad que presenta su membrana plasmática, la cual permitirá no solamente la recepción de estímulos sino también la conducción del impulso nervioso entre las propias neuronas, o en su defecto, con otro tipo de células, tales como las fibras musculares propias de la placa motora (Purves, 2004); tiene dos funciones principales, la propagación del potencial de acción (impulso o señal nerviosa) a través del axón y su transmisión a otras neuronas o a células efectoras para inducir una respuesta.

Figura 5. Neurona



Fuente: Carlson, N. (2007). Physiology of behavior.

La neurona puede tener diversas formas, tamaños y variedades, no obstante, tienen en común las siguientes regiones estructurales básicas (Figura 5): soma o cuerpo celular, dendritas, axón y botones terminales (Cardinal, 2002) la forma y estructura de cada neurona se relaciona con su función específica.

El soma o cuerpo celular por definición, es la parte de la neurona que contiene al núcleo y éste a su vez, engloba al material genético o ácido desoxirribonucleico (ADN), además de otras estructuras de sostén de la célula, convirtiéndolo en el centro metabólico de la neurona. El cuerpo celular está rodeado por una membrana especializada que ayuda a regular el entorno interno celular. Es selectivamente permeable, permite entrar y salir sólo a ciertas moléculas con el fin de mantener el equilibrio y funcionamiento celular adecuado.

El ADN se utiliza en la división y crecimiento celular, aunque también desempeña una función en las neuronas maduras, en las que se emplea para sintetizar proteínas en respuesta a una amplia variedad de estímulos. Las sustancias psicoactivas pueden afectar la expresión del ADN, produciendo cambios a corto o largo plazo en la función neuronal y en la conducta.

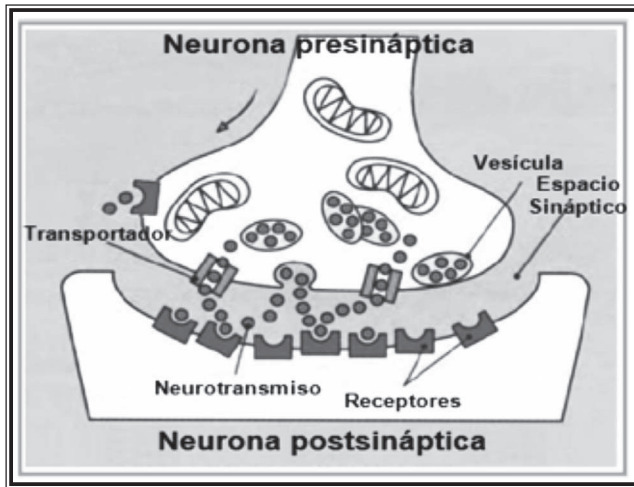
Las dendritas son protuberancias sumamente ramificadas que se extienden desde el soma de la neurona y reciben señales químicas de otras neuronas. Esta ramificación, junto con la presencia de espinas dendríticas (pequeñas protuberancias en la superficie de una dendrita, en la que un botón terminal de otra neurona forma una sinapsis) permite que muchas neuronas puedan converger en una sola célula nerviosa, facilitando la coordinación e integración de muchos mensajes complejos.

La cantidad de espinas dendríticas puede aumentar o disminuir ante la exposición de sustancias psicoactivas (Cowan, 2001; Franklin, 2001 & Eish, 2000) alterando la comunicación entre neuronas y contribuyendo a los efectos conductuales y neurológicos de las sustancias.

El axón es una larga protuberancia que se extiende desde el soma y transmite información del cuerpo de la célula hacia los botones terminales. A lo largo del axón se transportan ciertos compuestos, como los neurotransmisores, y también se propagan los impulsos nerviosos. El montículo axónico es el lugar del soma, donde nace el axón.

Los botones terminales son las estructuras bulbosas al final de los axones, en estos se almacenan moléculas de señales químicas en pequeños paquetes o vesículas (Kandel, 1985). Cuando una señal apropiada llega al botón terminal, se libera un neurotransmisor a la sinapsis o hendidura sináptica, que es el espacio entre el botón terminal y la membrana de la siguiente célula o dendrita con la que se comunica (Figura 6). A la membrana del botón terminal que transmite el mensaje se le denomina membrana presináptica y a la membrana de la neurona receptora, postsináptica.

Figura 6. Botón terminal



Fuente: Carlson, N. (2007). Physiology of behavior.

La hendidura sináptica contiene fluido extracelular, a través del cual se pueden propagar sustancias químicas para interactuar con una variedad de proteínas de la membrana conocidas como receptores.

La forma y estructura de cada neurona se relaciona con su función específica, que puede ser:

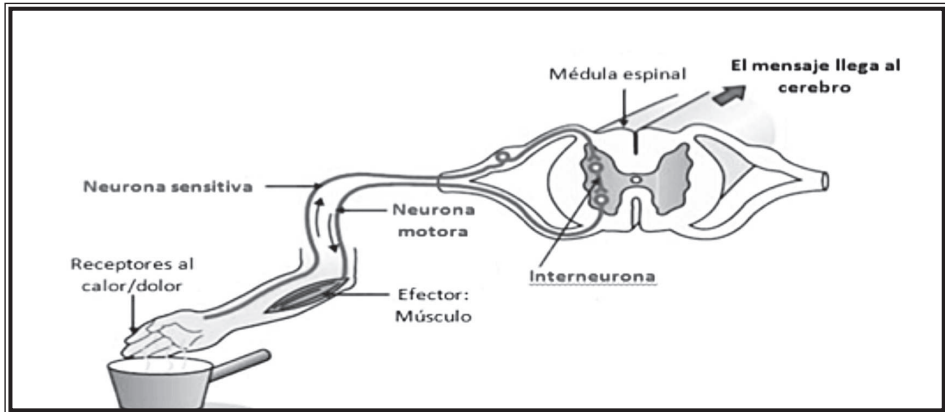
- Recibir señales desde receptores sensoriales (receptores al calor, presión, dolor).
- Conducir estas señales como impulsos nerviosos, que consisten en cambios en la polaridad eléctrica (de negativo a positivo) a nivel de su membrana celular.
- Transmitir las señales a otras neuronas o a células efectoras.

De acuerdo con su función, las neuronas pueden dividirse en:

- Neuronas sensitivas. Conducen los impulsos de la piel u otros órganos de los sentidos a la médula espinal y al cerebro.

- Neuronas motoras. Llevan los impulsos fuera del cerebro y la médula espinal a los efectores (músculos y glándulas), tienen largos axones.
- Interneuronas. Tienen pequeños axones y conducen impulsos solo a una región inmediata (Figura 7).

Figura 7. Neuronas sensitivas, motoras e interneuronas



Fisiología. Aspectos somato-sensoriales del movimiento.

Fuente: Anderson, P. (2002). Assessment and development of executive function (EF) during childhood. Child neuropsychology.

Las sustancias psicoactivas alteran muchos aspectos de la comunicación entre las neuronas; los cambios en la liberación o reabsorción de neurotransmisores desempeñan un importante papel en el mecanismo de acción de muchas sustancias psicoactivas, por ejemplo, la cocaína y las anfetaminas impiden la reabsorción de los neurotransmisores dopamina y norepinefrina, prolongando de este modo las acciones de estos transmisores.

CÉLULAS DE SOPORTE DEL SISTEMA NERVIOSO

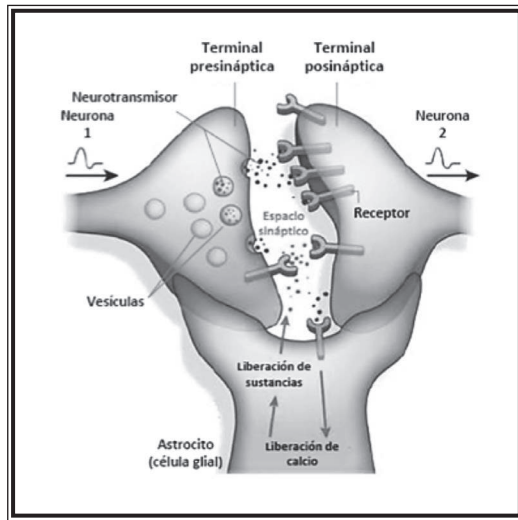
Las células gliales, también conocidas como células de sostén o soporte del SNC, apoyan la función neuronal atenuando el efecto químico y físico del resto del organismo sobre ellas, al mismo tiempo que suministran nutrientes y algunas sustancias químicas que intervienen para enviar mensajes; estas células evitan que los mensajes neuronales se mezclen e incluso actúan como gestores domésticos, destruyendo y eliminando los desechos de las neuronas que han muerto debido a enfermedad o lesión; dentro de estas células están los astrocitos, oligodendrositos y microglíocitos.

Los astrocitos son, junto con las neuronas, las células más abundantes del cerebro. Una investigación liderada por el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (Pérez-Álvarez, 2014) ha descubierto que dichas células están involucradas en los procesos relacionados con la memoria y el aprendizaje, también controlan y regulan la eficacia de la comunicación entre neuronas; por tanto, este fenómeno los relaciona con los procesos de transmisión y almacenamiento de información en el cerebro, además de actuar como barreras físicas entre las conexiones sinápticas de neuronas vecinas, permitiendo la neurotransmisión al mismo tiempo que remueven el exceso de neurotransmisores del espacio extracelular (Allen, 2009).

A pesar de que las células gliales carecen de excitabilidad eléctrica, los astrocitos tienen la misma diversidad de receptores a neurotransmisores que las neuronas y excitabilidad bioquímica, tal es el caso de los receptores glutamatérgicos, cuya activación produce la liberación de Ca^{++} que puede propagarse de un astrocito a otro a través de grandes distancias, y no solo se comunican entre ellos, sino que también hacen contacto con miles de sinapsis formadas entre muchas otras neuronas diferentes (Kandel, 1985) esto quiere decir que las sinapsis no solo consisten en una neurona presináptica y una postsináptica, ya que en muchos casos tienen proyecciones astrocíticas que envuelven la sinapsis.

Esta relación espacial tan cercana ha llevado a proponer el término de sinapsis tripartita (Figura 8) por constar de tres elementos, en reconocimiento a la contribución de los astrocitos.

Figura 8. Sinapsis tripartita



Participación activa de astrocitos a través de la estimulación de receptores y liberación de sustancias.

Fuente: Carlson, N. (2007). Neurobiología del Comportamiento.

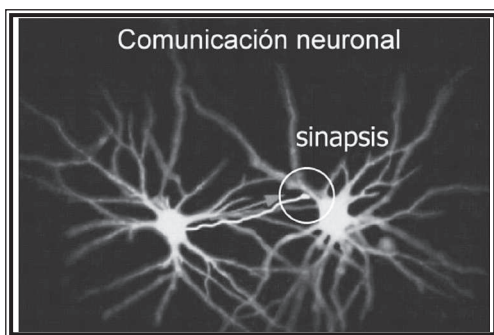
¿QUÉ ES NEUROTRANSMISIÓN?

Las neuronas se comunican entre sí a través de un sistema rápido, preciso y sumamente sofisticado que requiere energía e interacciones químicas, formando redes de comunicación que transmiten señales por zonas definidas del sistema nervioso.

La comunicación entre estas células puede ser eléctrica y química, esta última sucede cuando no hay continuidad física entre ellas; así, la transferencia de información en el cerebro está mediada por contactos funcionales especializados entre neuronas, sitios denominados sinapsis (Figura 9), donde se liberan sustancias químicas o mensajeros químicos (neurotransmisores) que pueden excitar o inhibir a la neurona que recibe la información a través de la unión a receptores específicos; en las condiciones de reposo, el neurotransmisor se encuentra almacenado en vesículas del botón sináptico de la neurona que libera el contenido al exterior en respuesta a la estimulación.

Cuando se libera el mensajero químico y se une a los receptores se ponen en marcha mecanismos para inactivarlo, es recapturado por las bombas en la terminal que lo liberó para ser reutilizado posteriormente, pero parte de este puede ser inactivado por enzimas específicas.

Figura 9. Comunicación neuronal



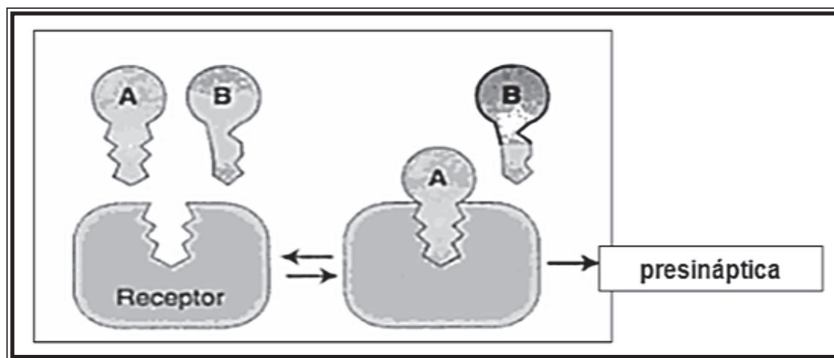
Fuente: Carlson, N. (2007). *Neurobiología del Comportamiento*.

La liberación sináptica de neurotransmisores está restringida a sitios específicos de la terminal, llamados sitios activos.

Hay diferentes sitios de sinapsis; las adendríticas, las axiomáticas y las axoaxonales.

La unión del neurotransmisor a su receptor da lugar a una serie de procesos en el interior de la célula, los cuales generan un cambio en la función de la misma. La relación entre el neurotransmisor y su receptor específico se asemeja a la que existe entre una llave y su cerradura (Figura 10).

Figura 10. Analogía neurotransmisor-receptor y llave-cerradura



El ir y venir de los neurotransmisores (neurotransmisión) es una característica de la respuesta cerebral a la experiencia y al medio ambiente; es de suma importancia mencionar que las terminales nerviosas poseen proteínas de membrana que permiten el paso selectivo de iones (sodio, potasio, calcio, cloro) dentro o fuera de ellas. Estas proteínas se denominan canales iónicos, los cuales funcionan a manera de túneles con compuertas, las cuales son controladas por sustancias o cambios eléctricos en la membrana de la célula; cuando estos canales son activados ocurre un cambio en la estructura de las proteínas, provocando su apertura y así el ingreso o salida de iones de la célula, por lo que estos canales juegan un papel muy importante en la neurotransmisión. Ante el estímulo que aparece sobre la neurona, el neurotransmisor sale de su vesícula hacia el espacio sináptico, este proceso se conoce como exocitosis y consiste en la fusión de las membranas vesicular y presináptica (ver Figura 6).

El proceso de transmisión se divide en tres fases para su mejor comprensión:

- Fase 1. Cuando una célula es estimulada, se transmite el impulso a toda la célula. Al llegar a la terminal axonal, el estímulo hace que comiencen a liberarse los neurotransmisores que están almacenados en las vesículas sinápticas hacia el espacio sináptico.
- Fase 2. El neurotransmisor viaja por el espacio sináptico hasta que encuentra un receptor específico en la membrana celular de la siguiente neurona. Esta acción produce un estímulo en el cuerpo de la otra célula efectuando así la transmisión del mensaje. A mayor estímulo, mayor liberación de neurotransmisor al espacio sináptico, hasta que se ocupan todos los receptores disponibles.
- Fase 3. En este momento, el neurotransmisor sobrante es recaptado por transportadores membranales de la neurona presináptica una vez que ha cumplido su función, o es destruido por enzimas antes de ser recapturado; al ocurrir esto, se da la señal para que se detenga la liberación del neurotransmisor, cumpliendo la función de retroalimentación negativa; es decir, frenando la liberación del neurotransmisor.

En el consumo de sustancias psicoactivas, uno de los mecanismos primarios de acción de la cocaína es bloquear la recaptación de los neurotransmisores, incrementando con esto su concentración en la hendidura sináptica y también sus efectos; en cambio, las anfetaminas, actúan revirtiendo el mecanismo de recaptación, de manera que se libera un neurotransmisor a la hendidura sináptica independientemente de los potenciales de acción.

DIFERENTES TIPOS DE NEUROTRANSMISORES

El neurotransmisor es una sustancia química o biomolécula, llamado también mensajero químico, cuya principal función es la transmisión de información de una neurona a otra atravesando el espacio sináptico que separa dos neuronas consecutivas, afectándola de forma específica (Carlson, 2008); su acción inicia al ser liberado en la extremidad de una neurona, mientras se desarrolla la propagación del influjo nervioso, fijándose en los puntos precisos de la membrana de la neurona siguiente. Esta biomolécula debe cumplir con los siguientes criterios:

- Se sintetiza en la neurona.
- Está presente en la neurona presináptica.
- Se libera en cantidad suficiente para producir un efecto postsináptico.
- Produce el mismo efecto si se libera de forma natural (endógena) o si se aplica como fármaco (exógena).
- En condiciones de reposo, se encuentra almacenado en vesículas en el botón sináptico.

Actualmente se han descubierto muchos tipos de neurotransmisores, aunque en general existen tres categorías:

- 1) Los transmisores aminoácidos que incluyen glutamato, GABA, glicina y aspartato (Shepherd, 1986).
- 2) Las monoaminas norepinefrina y dopamina (catecolaminas) y serotonina (indoleamina) son derivados de aminoácidos.
- 3) Los neurotransmisores péptidos (cadenas de aminoácidos) de moléculas grandes, generalmente se sintetizan en el soma y se transportan a lo largo de los axones hasta los botones terminales.

Existen distintas regiones del cerebro donde se ubican zonas para neurotransmisores específicos, así como otras regiones o "áreas de proyección" en las que los axones de los somas se proyectan hacia éstas y donde en última instancia se liberan neurotransmisores, esto permite que ciertas zonas del cerebro desempeñen funciones específicas.

El efecto del neurotransmisor puede ser de excitación, si despolariza la membrana, o inhibitorio, si la repolariza. Dentro del primer grupo, o excitatorios, se encuentran las catecolaminas (dopamina, adrenalina y noradrenalina), la serotonina, el glutamato y el aspartato; mientras que entre los inhibidores destacan el GABA (ácido gamma-amino-butírico) y las endorfinas. El delicado balance entre el tono excitador y el inhibidor en una compleja red neuronal permite el funcionamiento armónico del organismo (Purves, 2004)

Tabla 2. Principales neurotransmisores

Grupo	Nombre	Precursor	Tipo de receptor	Sitio de síntesis	Funciones
Aminoácidos	Ácido γ -amino butírico	Glutamato	GABA _A , GABA _B y GABA _C	SNC	Funciones inhibitorias
	Glutamato	Glutamina	AMPA, kainato, NMDA,	SNC	Funciones excitadoras
	Acetilcolina	Glucosa (Aco-A) y colina	Muscarínicos y nicotínicos	SNC, nervios parasimpáticos	Contracción muscular. Regulación de la función cardíaca. Motilidad gastrointestinal. Regulación de secreciones glandulares.
Monoaminas	Dopamina	Tirosina	D ₁ , D ₂ , D ₃ , D ₄ , D ₅	SNC	Control motor. Participa en los procesos de motivación y en diferentes procesos cognitivos.
	Noradrenalina		α_1 , α_2 , β_1 y β_2	SNC nervios simpáticos	Atención, estado de alerta y vigilancia, regulación del hambre y saciedad. Aumento de la frecuencia cardíaca y regulación de la tensión arterial. Procesos relacionados con el aprendizaje
	Adrenalina			SNC glándulas suprarrenales (médula adrenal)	
	Serotonina	Triptófano	5-HT ₁ , 5-HT ₂ , 5-HT ₇	SNC, células cromafines intestinales	Regulación de la función cardiovascular y gastrointestinal. Agregación plaquetaria. Procesos cognoscitivos. Percepción sensorial. Regulación de la temperatura y del dolor.
Péptidos	Endorfinas Enkefalinas Dinorfinas	Proopiomelano cortina Proencefalina Prodinorfina	Mu, Delta y Kappa.	SNC	Modulación del dolor y del comportamiento afectivo. Funciones neuroendocrinas y regulación del sistema nervioso autónomo.

Lorenzo, (2009). *El cerebro y las drogas, sus mecanismos neurobiológicos.*

ÁCIDO GAMMA AMINOBUTÍRICO (GABA)

El ácido gamma aminobutírico (GABA), es el principal neurotransmisor inhibitorio que se sintetiza casi exclusivamente a partir de glutamato; es abundante en el SNC de vertebrados porque se expresa en aproximadamente 30 por ciento de todas las sinapsis. En diversas áreas cerebrales las neuronas GABAérgicas se encuentran en gran densidad, tal es el caso del estriado, donde aproximadamente 95 por ciento de las neuronas son GABAérgicas; sin embargo, se han identificado áreas cerebrales adicionales donde existe una gran cantidad de este tipo de neuronas como el globo pálido, la sustancia negra y el cerebelo.

Existen tres tipos de receptores GABAérgicos el receptor GABA_A, GABA_B y GABA_C (Tabla 2), el GABA reduce la excitabilidad neuronal básicamente por la activación de los receptores GABA_A; se ha sugerido que los receptores GABA también están implicados en procesos de modulación de la memoria.

Los transportadores de GABA (GAT) están localizados en la membrana plasmática y se encargan de remover el GABA del espacio extracelular con la finalidad de terminar los eventos sinápticos desencadenados por la liberación de GABA. Las alteraciones en la neurotransmisión GABAérgica pueden resultar en alteraciones severas en la actividad cerebral.

GLUTAMATO

El aminoácido L-glutamato es el principal neurotransmisor excitatorio; las neuronas glutamatérgicas se encuentran en gran proporción en la corteza cerebral y estas proyectan a una gran variedad de estructuras subcorticales que incluyen al hipocampo, amígdala, sustancia negra, N. Acc. y septum lateral. Se sintetiza a partir de glutamina y, de acuerdo con la unión con el agonista más frecuente, se identifican cuatro tipos de receptores: AMPA, de NMDA, de Kainato y de Quisqualato (Tabla 2).

El glutamato liberado es removido del espacio sináptico por un mecanismo específico de transporte, tanto en la membrana de neuronas glutamatérgicas como en células gliales circundantes; en las células gliales el glutamato se convierte en glutamina y, a su vez, la glutamina puede ser convertida a glutamato. Este participa en el proceso de con-

solidación de la memoria, regula la función neuroendocrina al influenciar la liberación de hormonas hipofisiarias, está involucrado en la recepción y procesamiento de estímulos ambientales y de la conducta motora; sin embargo, la liberación excesiva de glutamato puede producir daño neuronal. La hiperactivación de receptores glutamatérgicos está implicada en patologías como el Alzheimer, Parkinson y en fenómenos epilépticos al desencadenar y mantener las crisis.

DOPAMINA

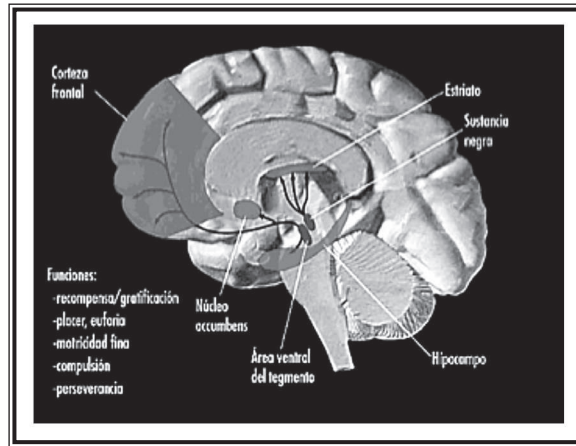
Al igual que noradrenalina y adrenalina, es una catecolamina que se sintetiza a partir de la tirosina; es la molécula precursora de noradrenalina en todo el SNC y neuronas noradrenérgicas periféricas. Las neuronas dopaminérgicas se pueden dividir en tres tipos:

- Neuronas de proyecciones ultracortas.
- Neuronas de proyecciones cortas.
- Neuronas con largas proyecciones.

Para fines prácticos se describe a las neuronas con largas proyecciones, esta clase consiste en neuronas dopaminérgicas que surgen ya sea en el campo retrorubral, en la sustancia negra o en el ATV, y que tienen proyecciones hacia el neocórtex, la corteza límbica y otras estructuras límbicas (por ejemplo el N. Acc. y el complejo amigdalóide); a estas proyecciones se les denomina circuito mesocortical o mesolímbico (Figura 11).

La frecuencia de disparo de las neuronas dopaminérgicas coincide con la cantidad de dopamina liberada; existen cinco receptores dopaminérgicos que van del D₁ al D₅ (Tabla 2), la mayor parte de los receptores dopaminérgicos se pueden encontrar de manera posináptica; sin embargo, algunos están localizados presinápticamente. La activación de receptores presinápticos es un mecanismo que permite modular la liberación de dopamina.

Figura 11. Vías dopaminérgicas



Fuente: Stahl, S. (2002). Psicofarmacología esencial: bases neurocientíficas y aplicaciones clínicas.

La acción de la dopamina en la sinapsis termina con la recaptura a través de proteínas de transporte (transportador de dopamina, DAT), este se localiza en la terminal dopaminérgica en donde tiene la función de inactivar y reciclar dopamina desde el espacio sináptico hacia la terminal nerviosa.

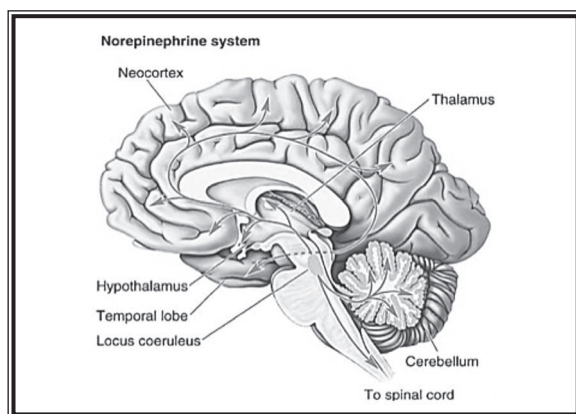
La dopamina interviene en conductas motivadas: ingesta de agua, de alimento, conducta sexual y juega un papel importante tanto en el sistema de recompensa, atención y memoria como en procesos adictivos.

La disfunción en la neurotransmisión dopaminérgica puede favorecer varias patologías psiquiátricas y neurológicas, por ejemplo, la hiperactividad del sistema dopaminérgico está relacionada con algunos trastornos psicóticos, como alucinaciones y estados maníacos; por otra parte, la hipoactividad del sistema parece estar implicada con disfunción motriz, déficit en el comportamiento dependiente de motivación y alteraciones en la percepción emocional.

NORADRENALINA

La noradrenalina (también llamada norepinefrina) es una catecolamina que deriva de la tirosina, adicionalmente es el precursor directo de la adrenalina, también conocida como epinefrina; básicamente las neuronas noradrenérgicas están agrupadas en dos conjuntos de núcleos de manera bilateral, el área tegmental ventral y el locus coeruleus. El locus coeruleus es una fuente difusa de proyecciones noradrenérgicas que inerva la corteza cerebral, el hipocampo, la amígdala, el septum, el tálamo, el hipotálamo y la médula espinal (Figura 12). En la médula suprarrenal la norepinefrina es convertida a epinefrina.

Figura 12. Vías noradrenérgicas



Fuente: Stahl, S. (2002). *Psicofarmacología esencial: bases neurocientíficas y aplicaciones clínicas*.

Únicamente unas cuantas neuronas usan epinefrina, las cuales están ubicadas junto con células noradrenérgicas en la médula oblonga, núcleo del tracto solitario y el fascículo medial longitudinal.

Existen dos tipos de receptores adrenérgicos/noradrenérgicos, los receptores α y los receptores β (Tabla 2).

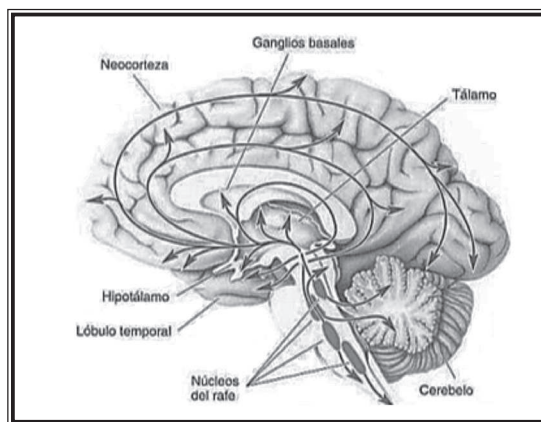
Las consecuencias funcionales de la activación de estos receptores pueden tener tanto efectos excitatorio como inhibitorios

Por otra parte, la noradrenalina frecuentemente produce efectos inhibitorios. La activación de receptores α y β produce un efecto prácticamente opuesto, por ejemplo la activación de receptores α produce una disminución en el calibre de los vasos sanguíneos (vasoconstricción) mientras que la estimulación de receptores β produce un incremento en el calibre de los vasos (vasodilatación). Otras funciones reguladas por este tipo de receptores son: control del apetito (hambre y saciedad), atención y alerta, sueño/vigilia, capacidad de respuesta a estímulos, aprendizaje, reacción al estrés (ansiedad, depresión) y conducta sexual.

SEROTONINA

Las neuronas proveen la única fuente de serotonina en el SNC, cuyo precursor es el triptófano, por lo que la disponibilidad de este es un factor limitante en la síntesis de serotonina; el área más importante donde existen neuronas serotoninérgicas son los núcleos del rafe; el núcleo posterior (dorsal) y medial tienen proyecciones hacia diversas regiones cerebrales incluyendo corteza, hipocampo, estructuras límbicas, estriado, tálamo, mesencéfalo e hipotálamo (Figura 13).

Figura 13. Vías serotoninérgicas



Fuente: Stahl, S. (2002). *Psicofarmacología esencial: bases neurocientíficas y aplicaciones clínicas*.

La familia de receptores de serotonina consta de siete miembros, lo que da lugar a la regulación de funciones biológicas diversas (ver Tabla 2); la serotonina influencia los procesos relacionados con la memoria, el aprendizaje la conducta sexual y regulación de la alimentación. Al parecer, también está implicada en regular el comportamiento agresivo. Las alteraciones en la regulación de la serotonina están ligadas a procesos como ansiedad, trastornos alimenticios, trastornos del sueño y trastornos afectivos.

ACETILCOLINA

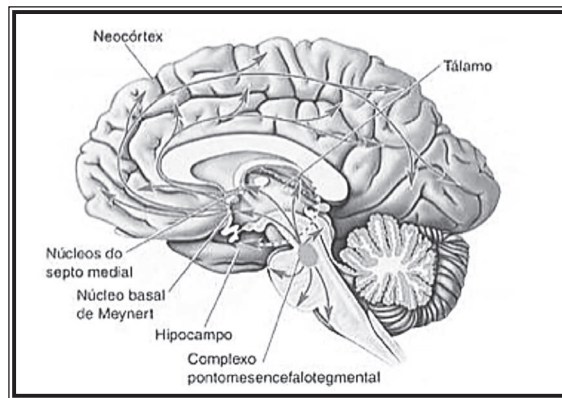
La acetilcolina es un neurotransmisor presente en el SNC y SNP involucrado en mediar funciones motoras y autonómicas. Es el único neurotransmisor que no es un aminoácido o derivado de ellos, se sintetiza a partir de Acetil coenzima A (un derivado del metabolismo de la glucosa) y colina, derivada de la dieta y de la fosfatidilcolina.

Los receptores de acetilcolina consisten en dos grandes grupos, los receptores nicotínicos y los muscarínicos (ver Tabla 2); como su nombre lo indica, los nicotínicos son activados por nicotina (baja concentración).

El sistema colinérgico en el cerebro se puede dividir en tres diferentes subsistemas:

- Motoneuronas colinérgicas de la médula espinal. Son el componente motor eferente de los nervios espinales y craneales, regulan el impulso desde el cerebro y la médula espinal hasta los efectores (músculos y glándulas) lo que origina la contracción de las fibras musculares o la secreción glandular.
- Interneuronas y neuronas de proyección local. Las neuronas más representativas de este tipo, son las interneuronas en el estriado, estas interactúan con terminales dopaminérgicas de neuronas que proyectan desde la sustancia negra hacia el estriado; adicionalmente existen interneuronas colinérgicas dispersas en la corteza, el hipocampo y en el bulbo olfatorio.
- Neuronas de proyección. Incluye a las neuronas del núcleo septal medial y las neuronas de la banda horizontal de Broca, las cuales proyectan al hipocampo e inervan el bulbo olfatorio. Las neuronas de la región magnocelular del núcleo preóptico y la región magnocelular del núcleo de Meynert (Figura 14) proyectan a la corteza cerebral y a la amígdala.

Figura 14. Vías colinérgicas



Fuente: Stahl, S., (2002). Psicofarmacología esencial: bases neurocientíficas y aplicaciones clínicas.

En el SNC la acetilcolina está implicada en el control de ciertas actividades motoras y en procesos asociados a memoria y aprendizaje.

DIFERENTES TIPOS DE RECEPTORES

Los receptores son complejos proteínicos ubicados en distintas regiones de la membrana celular, con la que se unen los neurotransmisores para iniciar la comunicación de una señal entre neuronas. Existen receptores específicos para cada neurotransmisor, por ejemplo los opioides sintéticos como la heroína y la morfina se ligan a receptores opioides, los cannabinoides se unen con receptores cannabinoides, y la nicotina se liga con receptores nicotínicos.

Distintas clases de sustancias psicoactivas son capaces de vincularse con receptores diferentes al mismo tiempo, interfiriendo con la función normal de los transmisores y produciendo los efectos característicos de cada clase de sustancias, lo que se traduce en poderosos efectos sobre la conducta de quien las consume.

Las drogas y algunos medicamentos tienen dos mecanismos básicos de transducción de señales importantes (Redolar, 2009; Volkow, 2004 & Volkow, 2003).

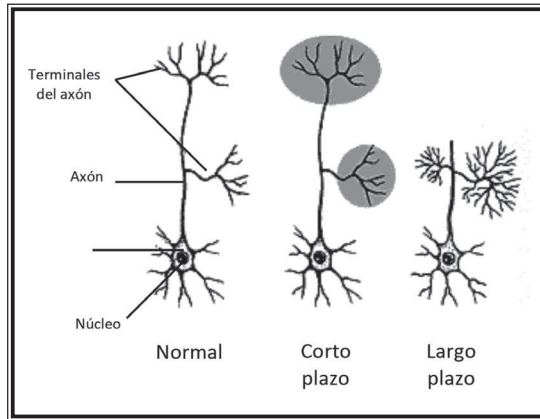
- 1) La unión de los neurotransmisores con los receptores puede causar la apertura directa de los canales de iones, ya que la unión de un ligando con el receptor abre el canal de iones, permitiendo rápidos cambios en la membrana postsináptica; un ejemplo de este tipo de canal es el receptor del ácido gama aminobutírico $GABA_A$, al que se pueden ligar las benzodiacepinas y barbitúricos para aumentar la apertura de este canal, alternatively, la unión del ligando puede resultar en la propagación de una señal mediante la generación de segundos mensajeros.
- 2) El segundo mensajero puede abrir un canal de iones o iniciar una serie de reacciones bioquímicas que producen cambios a largo plazo en la función neuronal de la célula postsináptica, esto incrementa la diversidad de las señales que pueden transmitirse, así como sus consecuencias (Volkow, 1997 & Wonnacott, 1990), un ejemplo de este tipo de receptor se conoce como acoplado con proteína G, situación que también sucede con los receptores de dopamina que, según el subtipo de receptor, la unión del ligando puede estimular o inhibir la producción de monofosfato cíclico de adenosina (AMPC).

Los receptores intervienen no sólo en los efectos inmediatos y reforzadores de las sustancias psicoactivas, sino también en los procesos de la tolerancia y la abstinencia, por ejemplo la tolerancia a las benzodiazepinas y barbitúricos, que se desarrolla mediante cambios en la estructura del receptor GABA_A, donde el receptor se adapta a la presencia de la sustancia, lo que da lugar a la tolerancia, que es la necesidad de dosis cada vez mayores para producir el mismo efecto, lo que a su vez ocasiona cambios estructurales para adecuar la presencia de la sustancia y no presentar síntomas de abstinencia.

En resumen, las sustancias psicoactivas de abuso afectan principalmente a un neurotransmisor o grupo de ellos por los mecanismos de estimulación o inhibición (algunas de estas drogas imitan a los neurotransmisores) de manera que, en condiciones normales, los péptidos opioides endógenos (encefalinas, endorfinas y dinorfinas), así como los cannabinoides endógenos (anandamida, 2 araquidonil glicerol) modulan la neurotransmisión de forma natural y habitual, por lo que las drogas con fines recreacionales como los opiáceos, la marihuana y el hashis, que son tan similares a las sustancias endógenas, son capaces de imitar y estimular sus receptores. Otro ejemplo es el de la nicotina, que tiene la facultad de unirse a los receptores nicotínicos (receptores de acetilcolina).

Las drogas tienen efectos tóxicos sobre las neuronas, este es acumulativo tras ser consumidas en forma repetitiva y crónica, lo que ocasiona daño en la estructura de las mismas como se puede apreciar en la Figura 15, la cual muestra el daño producido por el consumo crónico de éxtasis en los axones que liberan serotonina (*metilen-dihidroxi-ment-anfetamina*), dando como resultado una alteración de la neurotransmisión serotoninérgica, lo cual se relaciona con las alteraciones en la memoria a largo plazo observadas en estos sujetos. De manera similar, otras metanfetaminas dañan neuronas dopaminérgicas y causan consecuencias significativas en el pensamiento y habilidades motoras.

Figura 15



NEUROBIOLOGÍA DE LA CONDUCTA ADICTIVA

El comportamiento aberrante que se presenta en la adicción, ha sido visto por algunos investigadores como una elección de la persona con adicción, pero estudios recientes (sobre todo de imagenología cerebral) han revelado alteraciones en ciertas regiones del cerebro que afectan procesos importantes como la motivación, la recompensa y los mecanismos de control de impulsos (Kalivas, 2005), por lo que actualmente se considera que el consumo de sustancias no “pasa” por la voluntad del consumidor, sino que va más allá de ella, redefiniendo a la adicción a las drogas como una enfermedad del cerebro, siendo el comportamiento anormal el resultado de esa alteración; tal es el caso de otras enfermedades crónicas como la insuficiencia cardíaca, que es una enfermedad del corazón y las alteraciones en el flujo sanguíneo son el resultado de la disfunción del miocardio, de igual manera, la elevación de la glucosa en sangre es el resultado de un mal funcionamiento del páncreas.

Por tanto, cuando la persona inicia el consumo de alguna sustancia lo hace de manera voluntaria para sentir el efecto, pero una vez que se desarrolla la adicción el control sobre la conducta de consumo disminuye. Aunque los estudios de neuroimagen consistentemente muestran alteraciones en la función cerebral de personas con adicción, estas no se presentan en todos los individuos; sin embargo, ello no le resta importancia a las evidencias.

Para que se desarrolle la adicción se requiere de una exposición crónica a las sustancias y su expresión involucra una relación compleja entre los componentes biológicos y sociales de las personas. Esto explica, entre otras cosas, porqué algunas personas se hacen adictas y otras no, aun cuando consuman las mismas sustancias, y también porqué las explicaciones biológicas o sociales de la adicción, por si solas, resultan poco exitosas. Estudios recientes han mostrado como el uso de drogas afecta la expresión genética, la producción de proteínas y los circuitos neuronales, por lo cual el componente biológico de la adicción debe continuar investigándose.

Es probable que la adicción sea el resultado de cambios neurobiológicos asociados a perturbaciones suprafisiológicas, crónicas e intermitentes en el sistema dopaminérgico, que ocurren en el mismo circuito que tiene que ver con importantes funciones biológicas. Estas adaptaciones en el sistema dopaminérgico provocan una respuesta mayor al incremento de dopamina en la persona que padece alguna adicción, y una menor a la generada por hechos biológicos como la alimentación, el sexo y otras actividades placenteras (Goldstein, 2002). A nivel celular, la exposición crónica a las drogas altera la morfología de las neuronas en el circuito dopaminérgico, alterando la expresión de ciertos factores de transcripción que tienen que ver con la producción de proteínas relacionadas con la plasticidad sináptica. Esto se traduce a nivel comportamental, en usar las drogas "porque quiero" (en el caso de la persona adicta) y no "porque me gusta", en el caso de quienes no han generado adicción (Volkow, 2004).

Al nivel de los neurotransmisores, se han documentado los cambios adaptativos en cuanto a la dopamina pero también para otros neurotransmisores como el GABA, la serotonina, los neuropéptidos y el glutamato. De esta manera, se sabe que en las personas dependientes a la cocaína, existe una disminución de receptores a dopamina tipo 2 (D_2), particularmente en la corteza prefrontal y el giro del cíngulo anterior,

regiones del cerebro avocadas a la inhibición del funcionamiento de otras áreas en esquemas de control.

El mal funcionamiento de estas estructuras se ha encontrado en personas con Trastorno Obsesivo Compulsivo y en comportamiento desinhibido, situación que corrobora que este circuito cerebral es el responsable de la conducta compulsiva de la persona con adicción y la falta de control del consumo.

Por otra parte se han encontrado otros circuitos alterados, particularmente el mesolímbico, que incluye el N. Acc., la amígdala y el hipocampo, relacionados con el alto aprecio que se le otorga a las drogas y la menor valoración de los reforzadores naturales.

Aunque se ha avanzado considerablemente en la identificación de los circuitos neurales y de las bases celulares que posibilitan la conducta activadora, sólo se ha logrado comprender parcialmente la dirección del comportamiento; es decir, los sustratos que permiten que un comportamiento tenga preferencia con respecto a otro. Los estudios neurobiológicos de la activación comportamental se han centrado en tres regiones cerebrales: la amígdala, la corteza prefrontal (CPF) y el Núcleo Accumbens (N. Acc.).

LA ANATOMÍA DE LA ADICCIÓN

Son múltiples las estructuras cerebrales involucradas en el proceso de la adicción, pero las más destacadas por los investigadores son el sistema límbico (tálamo, hipotálamo, hipocampo, amígdala cerebral, cuerpo caloso, septo y mesencéfalo), los núcleos basales y la corteza frontal, lo cuales conforman circuitos que son alterados por el consumo de drogas:

- Circuito de Recompensa (N. Acc. y ATV).
- Circuito de Dirección y Motivación (tálamo, corteza orbito frontal y giro anterior del cíngulo).
- Circuito de Memoria y Aprendizaje (amígdala e hipocampo).
- Circuito de Control de Impulsos (corteza prefrontal y giro anterior del cíngulo).

CIRCUITO DE RECOMPENSA

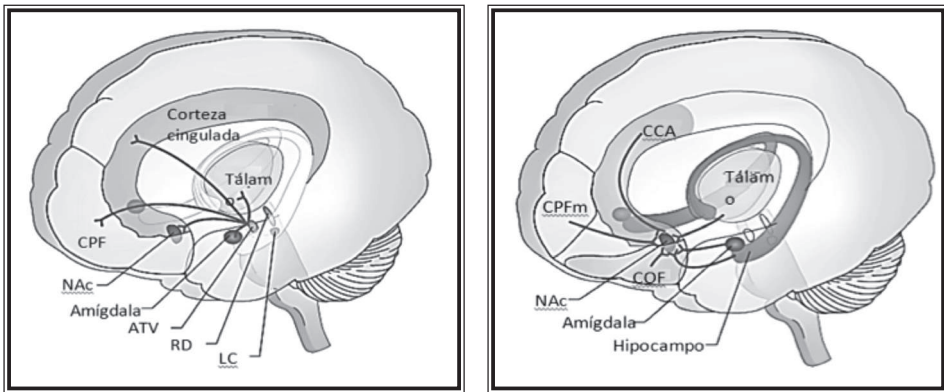
La adicción se ha definido como una enfermedad cerebral en donde se encuentra especialmente afectado el circuito de recompensa, por lo que para el tema central será la descripción de las alteraciones de este circuito y otras estructuras cerebrales estrechamente relacionadas.

La dopamina es el neurotransmisor que utiliza este circuito para la transmisión de información, juega un papel primordial en la adicción debido a su habilidad para regular la influencia de la recompensa, espera de la recompensa, la motivación, las emociones y los sentimientos del placer. La liberación transitoria de dopamina en el estriado ventral es un evento necesario (aunque no suficiente) en el complejo proceso de generar la sensación de recompensa o placer, su incremento parece ser directamente proporcional a la sensación de "elevación" que el sujeto experimenta.

La respuesta condicionada se desencadena únicamente cuando la dopamina es liberada repetidamente en forma de agudos y transitorios picos en respuesta a las sustancias psicoactivas o medicamentos que incrementan el contenido de dopamina intracelular en las regiones límbicas, incluyendo al N. Acc. (ver Figura 2). El efecto de refuerzo se debe a la capacidad de la droga para superar la magnitud y duración de los rápidos incrementos de dopamina sobre el N. Acc., lo que sobrepasa a los efectos provocados por reforzadores naturales como la comida y el sexo.

Si los reforzadores naturales producen liberación de dopamina ¿por qué estos no conducen al proceso adictivo? Las diferencias en la liberación de dopamina pueden ser tanto cualitativas como cuantitativas, ya que cuando es inducida por sustancias psicoactivas es de mayor magnitud (de cinco a 10 veces) y duración que la producida por los reforzadores naturales. Adicionalmente, el incremento de dopamina producido por reforzadores naturales ocasiona habituación; por su parte, el incremento derivado del uso de sustancias psicoactivas no la produce.

Figura 16. Circuito de recompensa cerebral



Fuente: Hyman et al., (2006). Neural Mechanisms of Addiction: The Role of Reward-Related Learning and Memory.

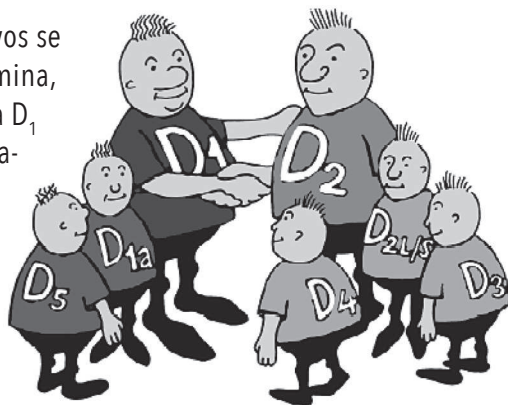
Se muestran aferentes dopaminérgicas que se originan en el área tegmental ventral (ATV) y liberan dopamina hacia el núcleo accumbens (N Acc.) y muchas otras áreas límbicas. También muestra otros núcleos monoaminérgicos, el noradrenérgico locus coeruleus (LC) y el serotoninérgico del núcleo del Rafé Dorsal (RD) encargado de modular la dependencia a las sustancias psicoactivas y otras acciones.

En este panel se observan regiones glutamatérgicas que son importantes para la recompensa (área prefrontal medial, CPFm), corteza orbitofrontal (COF), corteza cingulada anterior (CCA), tálamo, hipocampo y amígdala, los cuales mandan proyecciones excitatorias hacia el N Acc. Las sustancias psicoactivas alteran este circuito de recompensa de forma compleja, y esto conduce a la adicción.

CAMBIOS ESTRUCTURALES RELACIONADOS CON EL CONSUMO DE SUSTANCIAS PSICOACTIVAS

Receptores Dopaminérgicos

Los primeros cambios neuroadaptativos se detectan en los receptores de dopamina, estas proteínas pertenecen a la familia D_1 y la familia D_2 . Los receptores de la familia D_1 incluyen a los receptores D_1 y D_5 , mientras que los receptores de la familia D_2 incluyen a los receptores D_2 , D_3 y D_4 . Los receptores de la familia D_1 son activadores, excitan la neurona postsináptica y permiten que la información pase de la neurona pre-



sináptica a la postsináptica. Los receptores de la familia D_2 son inhibidores, limitan la activación de la vía neuronal correspondiente. El equilibrio entre las respectivas funciones de D_1 y D_2 hace posible el funcionamiento correcto de la neurona. Si se produce un desequilibrio en la cantidad relativa de los receptores o se altera su capacidad funcional pueden aparecer trastornos neurológicos y psiquiátricos.

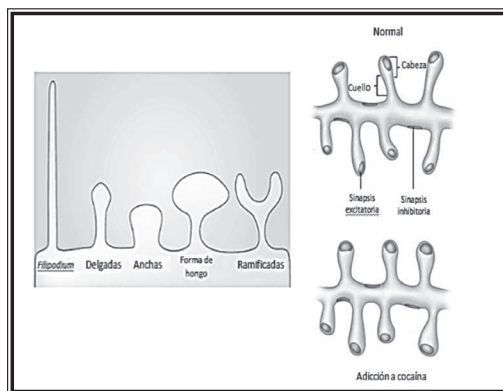
Uno de los parámetros del sistema dopaminérgico más estudiados en la adicción es la expresión de receptores D_2 ; algunos grupos de investigación han aplicado técnicas de neuroimagen (tomografía por emisión de positrones) para detectar la densidad de receptores D_2 que se expresan en el N. Acc. y estriado dorsal. Con todas las sustancias adictivas estudiadas (cocaína, alcohol y opiáceos) consumidas de forma crónica, se observa una disminución de la expresión de receptores D_2 en las estructuras cerebrales mencionadas, tal disminución es muy estable en el tiempo y se ha observado que persiste en los pacientes, incluso después de casi un año de haber abandonado el consumo. Además, esta alteración en el número de receptores D_2 explica, en parte, la disminución de los efectos placenteros producidos por la sustancia psicoactiva y el síndrome de falta de energía y anhedonia, asociado a la abstinencia.

La activación de los receptores de la familia D1 es crucial en la generación de modificaciones en la fisiología neuronal; se ha descrito que la hiperestimulación de esos receptores, inducida por el consumo crónico de la droga resulta también fundamental en el aprendizaje de las conductas propias de la adicción.

Plasticidad de las espinas dendríticas

Existe una gran variedad de literatura basada en la experiencia acerca de la plasticidad en las espinas dendríticas, aunque existe poca evidencia sobre la relación entre estos cambios estructurales y comportamientos particulares. Una hipótesis es que la sinaptogénesis de las espinas dendríticas consecuente a la administración de sustancias psicoactivas, está involucrada en la mayoría de la sinapsis excitatorias. Las espinas por sí mismas tienen una morfología variada, con varios tamaños y formas, se cree que la morfología regula la fisiología de las espinas, donde grandes cabezas de espinas se correlacionan con conexiones sinápticas más fuertes. En algunos estudios se ha establecido que la exposición a estimulantes, causa un incremento en la densidad de las espinas sinápticas en neuronas espinosas del N. Acc. (Figura 17).

Figura 17. Normal.- Morfología de las espinas sinápticas. Adicción a cocaína.



Fuente: Bock, J., Gruss, M., Becker, S., & Braun, K. (2005).

Experience-induced changes of dendritic spine densities in the prefrontal and sensory cortex: correlation with developmental time windows.

Estudios en modelos animales han mostrado un incremento en la densidad de las espinas dendríticas y en el tamaño de las cabezas en el estriado y corteza prefrontal después de 45 minutos de administración aguda de cocaína en ratas en abstinencia por la administración crónica de dicha sustancia. En estudios donde se han evaluado las diferencias de género, se ha observado que el incremento en la densidad de espinas dendríticas es mayor en el sexo femenino.

La estabilidad atípica las hace candidatas para mediar la plasticidad neuronal subyacente a largo plazo, lo que conduce a los efectos en la conducta observados en los pacientes con adicciones que finalmente los hacen recaer.

Corteza Frontal

Cuando el consumo de drogas se presenta a edades tempranas como la adolescencia, se tiene como resultado la alteración del funcionamiento cerebral, debido a que fue interrumpida la adecuada maduración del cerebro por la interacción neurotóxica de las drogas consumidas, impactando principalmente las funciones cognitivas y ejecutivas en adultos con dependencia a sustancias. Existen estudios de neuroimagen donde se confirma que existe una relación entre el uso de sustancias en adolescentes y la integridad de la sustancia blanca, en los circuitos frontales y parietales, observándose que el volumen total de la corteza prefrontal y el volumen de la sustancia blanca es significativamente menor en adolescentes con trastornos por el uso de sustancias en comparación con sujetos no consumidores.

En otro estudio similar con la técnica de resonancia magnética funcional, se examinaron las regiones frontales de hombres y mujeres tratando de encontrar diferencias sobre los daños ocasionados, detectando un menor volumen de la corteza prefrontal en mujeres adolescentes con trastornos por el uso de sustancias, mientras que los hombres con la misma circunstancia mostraron un volumen mayor de la corteza prefrontal con respecto a los sujetos controles, concluyendo que probablemente estas diferencias se deben a mayor vulnerabilidad del cerebro del sexo femenino.

La corteza participa en muchos aspectos de la dependencia a las sustancias, desde los efectos psicoactivos de las drogas sobre las sensaciones y percepciones, hasta complejos pensamientos y comportamientos asociados con la avidez de la droga y el uso incontrolado de la misma.

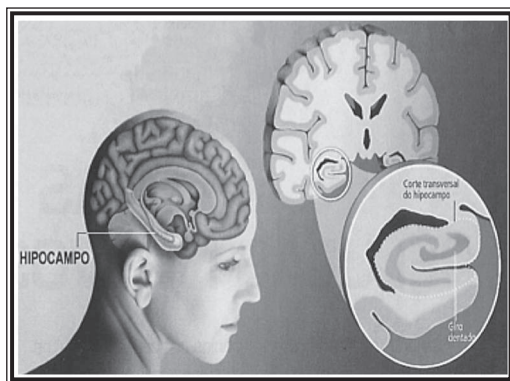
Hipocampo

Recientemente el hipocampo (Figura 18) ha tomado gran importancia debido a su papel en la iniciación, mantenimiento y tratamiento de la adicción. Parte de esto se debe a que las sustancias psicoactivas son potentes reguladores negativos de un importante proceso llevado a cabo en el hipocampo: la neurogénesis.

Durante años se consideró que las neuronas eran las únicas células del organismo que no tenían la capacidad de reproducirse; sin embargo, actualmente existen evidencias de que el proceso de neurogénesis durante la vida adulta se lleva a cabo en el bulbo olfatorio y en el hipocampo.

Cabe destacar que se ha propuesto que las neuronas en el hipocampo adulto participan en la neuroplasticidad, es decir en la habilidad del cerebro adulto a adaptarse a nueva información o ambientes, por lo que la administración crónica de sustancias psicoactivas como los opiáceos, el tetrahidrocannabinol (THC) y el etanol disminuyen la función hipocampal y, por lo tanto, el nacimiento de nuevas células en el giro dentado del hipocampo, deduciendo que esta alteración provoca una disrupción en el aprendizaje asociativo, promoviendo la generalización de asociaciones entre experiencias con sustancias psicoactivas y estímulos con el incremento en la susceptibilidad a recaer.

Figura 18. Hipocampo



Fuente: Tracey, J., Shors, (2015). Estimulado, Cérebro produz e preserva novas células nervosas.

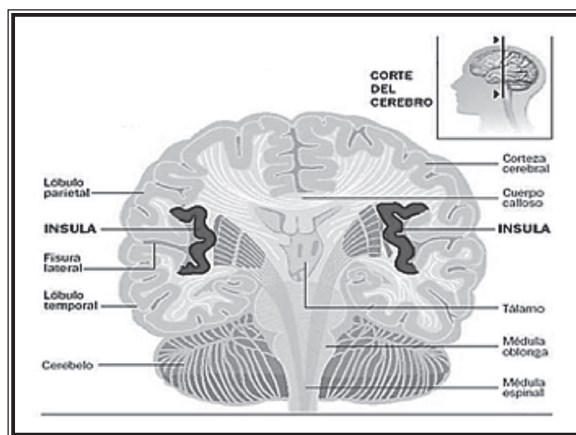
Por otra parte, evidencias recientes han mostrado que adolescentes con trastornos por uso de alcohol tienen una reducción en el volumen izquierdo y derecho del hipocampo, que se correlaciona con la edad de inicio y la duración del trastorno, lo que sugiere una asociación directa entre el desarrollo de trastornos por el uso de alcohol y reducción del volumen hipocampal.

Sin embargo, en un estudio posterior que contemplaba únicamente a adolescentes sin comorbilidades se observó reducción en el hipocampo izquierdo. Aunque estos individuos parecen ser usuarios habituales, más que tener un trastorno por el uso de sustancias, estos hallazgos sugieren una influencia compleja del uso de sustancias y la estructura hipocampal. Esta misma vía parece ser común para otro tipo de adicciones conductuales, como la adicción al juego (ludopatía), el uso de Internet, etcétera.

Ínsula

Otra estructura recientemente implicada en el proceso adictivo es la ínsula, esta tiene un papel primordial en producir experiencias interoceptivas y subjetivas (Figura 19) su principal función se concentra en los estados afectivos, por lo que su disfunción o la de su conectividad con otras estructuras cerebrales puede desencadenar psicopatologías caracterizadas por un procesamiento aberrante de las emociones; también es parte de un sistema que regula la sensibilidad visceral, la respuesta gustativa, la percepción visceral motora y somatosensorial y conducta alimentaria, por lo que alteraciones en esta estructura pueden interferir con la percepción de la recompensa.

Figura 19. La ínsula son dos zonas de la corteza cerebral que se encuentran en ambos hemisferios, separan la corteza temporal y la parietal inferior.



Fuente: Navarro, A. "El funcionamiento cerebral",
Monografías de neuropsicoeducación, Asociación Educar.

El estudio de la corteza insular tiene particular interés en la adicción debido a su probable papel en la urgencia para consumir sustancias psicoactivas, como se menciona en algunos estudios realizados en pacientes fumadores, quienes al sufrir daño de la corteza insular, perdieron el deseo por fumar, a diferencia de pacientes que presentan daño en otras regiones cerebrales.

Los nuevos conocimientos indican que la corteza insular tiene un rol central como mediadora del deseo compulsivo o craving experimentado por los adictos durante la abstinencia. Estas evidencias sugieren que la ínsula es una estructura crítica necesaria para la motivación explícita del consumo de sustancias psicoactivas.

El conocimiento de que la ínsula es el sustrato neurobiológico del sistema interoceptivo, hace de éste un blanco con un buen potencial para desarrollar nuevas terapias, orientadas a aliviar el deseo de consumir, con el propósito de evitar la reincidencia (Contreras, 2008).

CONCEPTOS REFERIDOS AL USO DE SUSTANCIAS: ABUSO, DEPENDENCIA, TOLERANCIA, SÍNDROME DE ABSTINENCIA Y CRAVING

El término de abuso se emplea para referirse al patrón de uso de una sustancia fuera de los márgenes social o médicamente aceptados en una determinada cultura, mientras que el hábito se define como el conjunto de conductas repetitivas que un individuo realiza, en este caso el consumo de una droga, pero sin mediar todavía el fenómeno de la tolerancia y dependencia, es decir, sin llegar a la necesidad de aumento de dosis.

La adicción se define por la necesidad imperiosa de realizar una determinada acción buscando placer, euforia o alivio de ciertas sensaciones displacenteras, aun sabiendo que a medio y largo plazo dicha conducta produce efectos negativos a diferentes niveles, por lo cual la adicción es equiparable, en los sistemas internacionales de clasificación, al de dependencia.

Según el DSM-IV-TR (APA 2000) dependencia se refiere a un grupo de síntomas cognoscitivos, comportamentales y fisiológicos que indican pérdida de control del uso de una sustancia psicoactiva y en la que el sujeto continúa consumiendo, a pesar de la aparición de problemas significativos relacionados con ella; existe un patrón de repetida autoadministración que a menudo conlleva a la tolerancia, al síndrome de abstinencia y a una ingestión compulsiva de la sustancia.

Por tolerancia se entiende la necesidad de recurrir a cantidades crecientes de la sustancia para alcanzar el efecto deseado o la disminución de los efectos con la cantidad habitual de consumo, como reacción a la tolerancia física y psíquica.

Cada sustancia tiene diferente potencial para crear tolerancia y dependencia, además influyen las características de cada sujeto en la individualidad de dichos efectos.

El proceso básico por el que una persona se hace adicta a una sustancia se inicia con pequeños consumos de la misma, que favorecen la compulsión de seguir consumiendo (efecto *priming*) y la aparición del craving, o necesidad imperiosa de consumo. Cuando este abuso se hace crónico, se produce en el cerebro una neuroadaptación que hace que la persona sufra los efectos de tolerancia y abstinencia, definiéndose de esta manera el fenómeno de la dependencia.

Se define como craving, a aquella conducta marcada por la necesidad de consumo de sustancias y la falta de control sobre el mismo, asentada sobre una base neuroquímica. En este término se engloban aspectos fisiológicos (tolerancia, abstinencia, búsqueda del efecto euforizante de las sustancias) y psicológicos (incluidos los promovidos por la interacción social).

El síndrome de abstinencia es un conjunto de síntomas físicos y de expresividad psíquica que se produce en el sujeto dependiente de una sustancia cuando se suspende la toma de la misma de manera brusca; su clínica, intensidad y duración dependen, entre otros factores, del tipo de sustancia. Generalmente se inicia dicho cuadro a las pocas horas del último consumo (de ahí que muchos adictos indiquen que necesitan una dosis para evitar el cuadro de abstinencia) y suele perdurar con mayor o menor intensidad unos cuantos días tras ese último consumo.

Este cuadro de abstinencia, se relaciona con el mantenimiento de la conducta adictiva y también con la recaída en la misma, si bien no es el único factor determinante (APA, 2000, OMS [Organización Mundial de la Salud] 1992 & Miller, 1991). Estos hallazgos clínicos (abstinencia, tolerancia, dependencia, etc.) tienen en el sistema nervioso central su correlato fisiológico.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS DE LAS SUSTANCIAS PSICOACTIVAS

La investigación en el ámbito de las adicciones ha tenido importantes avances, logrando conocer los principales sitios de acción de la mayoría de las sustancias psicoactivas, como cocaína, heroína, anfetaminas, nicotina y alcohol; asimismo, han sido definidos los componentes del sistema de recompensa y sus conexiones con áreas cerebrales involucradas en la motivación y emociones, logrando grandes descubrimientos acerca de los sistemas de mensajeros químicos como la dopamina, la noradrenalina y la serotonina entre los más estudiados, los cuales tienen un papel relevante en el desarrollo de la adicción.

Es por ello que, desde el punto de vista farmacológico, se distinguen varios grupos de drogas con mecanismos de acción diferentes y que se pueden agrupar como lo propone el Instituto Nacional de Abuso de Drogas en Estados Unidos (NIDA, por sus siglas en inglés) de la siguiente forma:

Tabla 3

Clasificación Farmacológica de las Drogas

a) Estimulantes del sistema nervioso

- Mayores: cocaína (crack), anfetaminas, metanfetaminas, éxtasis.
- Menores: nicotina y cafeína.

b) Depresores del sistema nervioso

- Alcohol.
- Barbitúricos.
- Benzodiacepinas.
- Éxtasis líquido o GHB.
- Disolventes industriales y otros inhalables.

c) Opiáceos:

- Morfina.
- Heroína.
- Fentanil.
- Codeína.

d) Alucinógenos:

- Con efectos similares a los de la LSD (LSD, mescalina, psilocibina y otros).
- Anestésicos disociativos (ketamina y fenciclidina).

e) Cannabinoides:

- Marihuana, hachís y otros derivados.

Cruz, S. (2014). Los efectos de las drogas: de sueños y pesadillas.

ESTIMULANTES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC)

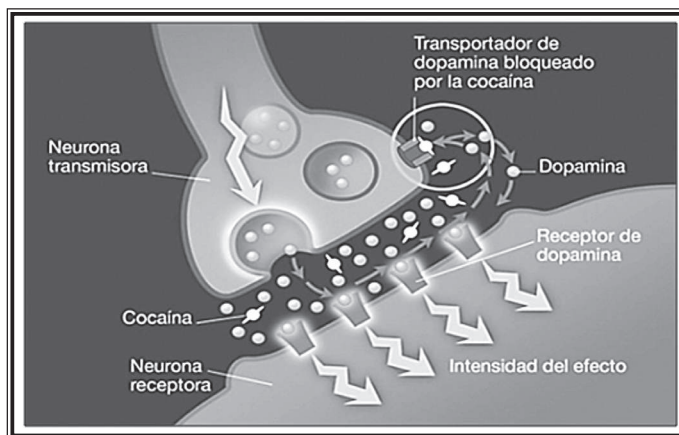
Como su nombre lo indica, los estimulantes son un grupo de sustancias que estimulan el Sistema Nervioso Central e incluyen una amplia variedad de sustancias; sin embargo, a continuación se explican los cambios ocasionados por el consumo de cocaína, anfetaminas, metanfetaminas y nicotina, las cuales constituyen un grupo de sustancias con un alto potencial de abuso.

Estimulantes mayores: cocaína, anfetaminas y metanfetaminas

La presencia de cocaína en el SNC provoca un aumento de la concentración de dopamina, noradrenalina y adrenalina liberada en el espacio sináptico como resultado de la unión de la cocaína al transportador de dopamina inhibiendo su recaptura, lo que satura las terminales nerviosas y produce una sobreestimulación (Figura 20). Este exceso de dopamina, es el responsable de los efectos eufóricos de la cocaína.

Cuando se consume de forma repetida, la cocaína puede inducir cambios a largo plazo en el sistema de gratificación del cerebro, así como en otros sistemas, lo que crea tolerancia y eso a su vez conlleva a la adicción.

Figura 20. La cocaína bloquea las bombas de recaptura de neurotransmisores estimulantes produciendo su acumulación



Fuente: NIDA, (2010). *Cocaína: Abuso y adicción*.

La cocaína se comporta como una amina simpaticomimética de acción indirecta, es capaz de imitar las acciones de las catecolaminas no actuando directamente sobre los receptores adrenérgicos o dopaminérgicos, sino aumentando la disponibilidad del neurotransmisor dopamina en la hendidura sináptica a nivel del denominado "circuito neural básico de recompensa de los mamíferos superiores", localizado en el área limbo-pálido-estriatal e incluye el área tegmental ventral (ATV), el núcleo accumbens (N. Acc.), el núcleo pálido ventral, el hipotálamo lateral y la corteza prefrontal (CPF).

Aspectos clínicos. La cocaína (benzoyl-methylecgonina, C17, H21, NO4) es un alcaloide preparado de las hojas de la planta *Erythroxylon coca*. La pasta de coca también se denomina sulfato de cocaína, pasta base o simplemente pasta y se trata del producto bruto o no refinado, que resulta del primer proceso de extracción de la cocaína mediante la maceración de las hojas de coca con ácido sulfúrico u otros productos químicos (alcalinos, solventes orgánicos, amoníaco, etc.). Contiene de 40 a 85 por ciento de sulfato de cocaína y sirve de base para la posterior elaboración de clorhidrato de cocaína, que es la forma ácida, la cual se obtiene por tratamiento de la pasta de coca con ácido clorhídrico, obteniendo un polvo blanco cristalino (cristales escamosos blancos) con sabor

amargo que puede inhalarse vía intranasal, disolverse en agua para inyección intravenosa, ingerirse por vía oral o aplicarse directamente en las mucosas, donde ejerce un efecto anestésico característico. Algunos consumidores la combinan con heroína, lo que se conoce como speedball, con la finalidad de evitar los efectos desagradables de rebote.

El crack o piedra es una forma de cocaína base, que se obtiene añadiendo amoníaco a una solución acuosa de clorhidrato de cocaína en presencia de bicarbonato sódico para alcalinizarla, se calienta a 98°C y la base libre se precipita en forma de pasta, que al secar tiene aspecto de porcelana, la cual se tritura en escamas, pesando cada una de ellas entre 125 a 300 mg (una o dos dosis). Se inhala en recipientes calentados o se fuma pulverizada y mezclada con tabaco, mariguana, fenciclidina (PCP), etc., en forma de cigarrillos. El popular nombre de crack procede del ruido de crepitación que producen los cristales cuando se calientan, esta presentación es más barata y sus adictos numerosos, por lo que implica mayores riesgos a la salud (Pascual, 2001).

La cocaína esnifada (clorhidrato de cocaína) inicia su efecto farmacológico a los dos o tres minutos, con un pico máximo de efecto a los 15 a 30 minutos y tiene una duración de 30 a 60 minutos. La cocaína en presentación de crack (pasta base o piedra) inicia su efecto farmacológico a los ocho o 10 segundos, con un pico máximo de efecto a los cinco a 10 minutos, con una duración de hasta 60 minutos (Caballero, 2005).

85 por ciento de la cocaína es metabolizada por tres vías diferentes: la primera, mediante colinesterasas plasmáticas que la metabolizan a ecgoninametiléster; la segunda, por medio de hidrólisis no enzimática a benzoilecgonina, ambos con escasa acción farmacológica; el tercer metabolito es producido a través de reacciones de N-desmetilación y es llamado norcocaína, el cual es farmacológicamente activo y tiene un papel importante en la toxicidad cardiaca y hepática.

Existe evidencia que demuestra que el consumo crónico de cocaína lleva a un desajuste en el sistema dopaminérgico, así como a una reducción en los niveles basales de dopamina. Recientes estudios en modelos animales y humanos evidencian la existencia de alteraciones estructurales y neurofisiológicas ocasionadas por el consumo crónico o periódico de la cocaína. Dichos análisis concluyen lo siguiente:

- La adicción a cocaína se debe en parte a la neuroadaptación de circuitos inducidos por la sustancia; estas neuroadaptaciones causan hipersensibilidad a

claves asociadas con la cocaína, toma de decisiones impulsiva, conductas ritualistas anormales y vulnerabilidad de la recaída persistente.

- Esta droga ejerce una influencia indirecta sobre la retransmisión glutamatérgica en el sistema límbico, produciendo cambios persistentes en la función neuronal.
- Aparentemente, la cocaína media la plasticidad sináptica de la corteza del N. Acc., que es parte del sistema límbico y se ha implicado en los efectos primarios de recompensa, así como la repuesta instrumental a los estímulos relevantes para la motivación.
- Involucra procesos biológicos de generación de energía, estructura del citoesqueleto, función mitocondrial, metabolismo energético y señalización celular en los efectos reforzadores y de recompensa de la cocaína.
- Clínicamente se observa toma de decisiones perjudiciales para sí mismo a partir de un pobre juicio, que en el caso de la cocaína como de otros estimulantes entre ellos las metanfetaminas, esta mediada por una disfunción de la corteza orbitofrontal, la cual es regulada por el sistema dopaminérgico mesolímbicocortical.

La cocaína provoca alteraciones a diferente nivel derivado de que es potente estimulante del SNC por acción dopaminérgica, los efectos físicos son los siguientes: vasoconstricción periférica, taquicardia, incremento de la contractilidad cardíaca, hipertensión, midriasis, temblor y sudoración por acción sobre los receptores α y β -adrenérgicos; asimismo, incremento de la temperatura por aumento de la actividad física, vasoconstricción y alteración directa del centro hipotalámico de control térmico (Morales-Bustamante, 2012).

A dosis bajas produce incremento del tono vital y de la energía, disminución del apetito, insomnio, aumento del rendimiento intelectual y físico, hiperactividad motora, verbal e ideatoria, disminución de la fatiga e incremento del disfrute de los placeres. Tras un consumo moderado, los consumidores no adictos experimentan habitualmente un periodo de cansancio y en ocasiones, disforia y deseo de tomar cocaína que dura horas. Con dosis más altas o en personas predispuestas, provoca efectos psicológicos con alteraciones de la capacidad crítica y discriminativa, ilusiones y/o alucinaciones auditivas, táctiles y visuales, estereotipias, bruxismo, convulsiones,

euforia y en ocasiones, disforia, anorexia, incremento de ansiedad y suspicacia, asimismo aumento del insight y de la autoestima (grandiosidad).

El fenómeno apetencia o craving (deseo intenso de consumir cocaína) es un fenómeno complejo que resulta de la capacidad de refuerzo positivo de la cocaína (el placer y la "euforia cocaínica") como de refuerzo negativo (la denominada "abstinencia motivacional" por la que los estímulos placenteros habituales dejan de motivar), que impulsa a la repetición compulsiva de ciclos de intoxicación-apetencia. Una vez instalada, la apetencia se dispara por elementos del ambiente que activan el sistema límbico (la amígdala y el córtex cingulado). El craving se reproduce con facilidad tras meses de abstinencia e incluso años.

Las recaídas, la psicosis cocaínica y las crisis de angustia se han atribuido también a fenómenos de esta índole. Esta droga es considerada una de las sustancias con mayor índice de recaídas después de un periodo de abstinencia; ahora se sabe que el craving y la recaída en el consumo de cocaína se precipitan por tres estímulos mayores (McLay, 2001):

- a) Un evento estresante
- b) Un estímulo asociado al consumo de sustancia o
- c) Reexposición al consumo de sustancia.

Desde el punto de vista conductual, la cocaínomanía se entiende como un proceso de aprendizaje condicionado y complejo que implica de manera crítica a la amígdala, el N. Acc. y la CPF. El potencial de abuso reside sobre todo en sus efectos positivos; el abuso está regido por reglas de condicionamiento operante, el control sobre el consumo depende del ambiente y es modificable y las alternativas de refuerzo pueden modificar el abuso. Se ha comprobado la disminución de la concentración de sustancia gris en la corteza insular, orbitofrontal, cingulada y temporal de pacientes cocaínómanos, y la detención de la maduración cerebral en el lóbulo frontotemporal de adictos a cocaína crónicos (Caballero, 2005).

La dependencia a cocaína está dada por el bloqueo de la recaptación de serotonina y el consumo crónico de esta sustancia, que produce cambios en estos neurotransmisores con una disminución de la biodisponibilidad que se refleja en la disminución

de los metabolitos 3-metoxi-4-hidroxifenetilenglicol (MHPG) y ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA). Estos efectos sobre la neurotransmisión catecolaminérgica y serotoninérgica constituyen la base de la dependencia (Caballero, 2005).

El cuadro clínico del síndrome de abstinencia es un proceso secuencial que implica una respuesta fisiológica y psicológica a la supresión de la sustancia y se divide en tres fases:

Primera fase de bajada o Crash: puede tener una duración variable de nueve horas a cinco días, se caracteriza por la aparición de agitación, depresión, anorexia, insomnio con letargia e intenso craving; esta fase termina con síntomas como fatiga, anhedonia, irritabilidad, cefaleas, mialgias, agotamiento físico, hipersomnias con despertar frecuente, hiperfagia y nulo deseo de consumir.

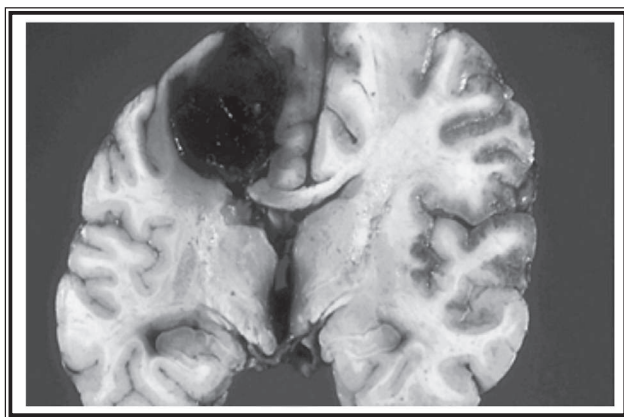
Segunda fase: dura de una a 10 semanas y en ella se normaliza el ritmo del sueño, el estado de ánimo, disminuye la ansiedad y el deseo de cocaína, para evolucionar a un cuadro clínico con disforia, anhedonia, anergia, incremento de la ansiedad, irritabilidad e intenso craving.

Tercera fase: tiene una duración indefinida y se caracteriza por eutimia, respuesta hedónica normal, recuerdos de los efectos agradables del consumo de cocaína y deseo periódico de consumir con relación a estímulos condicionados.

La mayoría de los adictos a la cocaína utilizan otras drogas, especialmente sustancias depresoras como alcohol, tranquilizantes, opiáceos, entre otros, con el fin de contrarrestar los efectos estimulantes y desagradables de la cocaína como el "crash", que se manifiesta con una intensa depresión, irritabilidad, ansiedad, agitación, hiperfagia y sueño intranquilo.

La coadministración de alcohol y cocaína da lugar a la síntesis hepática del metabolito Éster Etilico de Cocaína (cocaetilen o etilcocaína), que posee doble actividad farmacológica y tóxica a nivel hepático y del SNC (Figura 21), en el cual actúa bloqueando la recaptación de dopamina (responsable de la euforia), pero sin los efectos serotoninérgicos.

Figura 21. Hemorragia cerebral producida por la cocaína



Fuente: Jiménez, P. (2015). "Así destruyen las drogas, esto es lo que le pasa a tu cerebro cuando te pasas con las drogas", en Ciencia Xplora (en línea).

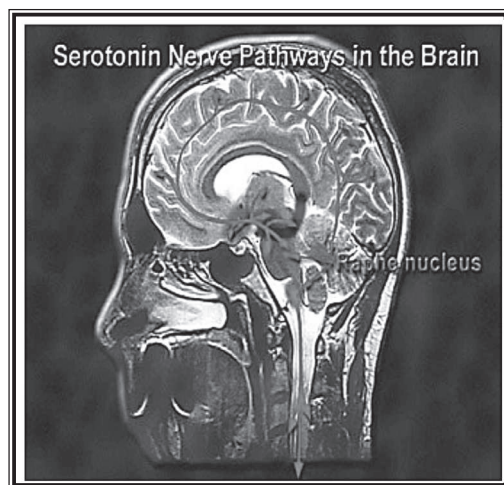
Clínicamente este metabolito posee una actividad 40 veces más tóxica sobre el sistema cardiovascular que la cocaína por sí sola, ocasionando arritmias y elevando hasta 20 veces el riesgo de muerte súbita al aumentar la demanda de oxígeno miocárdico y ejerciendo un efecto depresor directo al miocardio (Lorenzo, 2009 & Morales, 2012).

Las anfetaminas o β -fenil-isopropil-amina, también conocidas como benzedrina, tienen un efecto estimulante sobre el SNC muy parecido al de la cocaína y es a partir de esta que se derivan otros compuestos como las metanfetaminas, dentro de las más conocidas la *Metilen-Dioxi-Met-Anfetamina* (MDMA) también llamada éxtasis; *Tenanfetamina* (MDA) o píldora del amor o Adán; la *3,4-metilendioxi-etilamfetamina* (MDEA) conocida como Eva; y la Desoxiefedrina o crystal, entre otros compuestos similares. Todas ellas tienen un mecanismo de acción indirecto, ya que no se unen a un receptor específico para alguno de los neurotransmisores naturales sino que engañan y se unen a las bombas de recaptura (transportadores) de la dopamina; de esta manera, las bombas en lugar de recuperar la dopamina de la hendidura para regresarla a la célula introducen anfetaminas y ocasionan finalmente una elevación artificial de dopamina al igual que la cocaína, aunque con un mecanismo diferente pero clínicamente relevante para experimentar sensaciones placenteras.

Los transportadores de dopamina no son los únicos afectados por las anfetaminas, ya que las variaciones en la composición química de las sustancias les confieren preferencia (no exclusividad) por los transportadores de unos u otros neurotransmisores (Cruz, 2014). Por ejemplo, la anfetamina induce preferentemente la liberación de dopamina y noradrenalina, mientras que la metanfetamina tiene un poco más de afinidad por el transportador de noradrenalina; por otra parte, la MDMA y los compuestos similares actúan con mayor afinidad sobre los transportadores de serotonina (Figura 22).

Estas sustancias facilitan la liberación de noradrenalina al ser transportadas hasta las terminaciones nerviosas por el mecanismo de recaptación, lo que explicaría, en parte, los efectos centrales como el incremento de la actividad motora, la disminución del cansancio y los efectos periféricos de taquicardia, sudoración y dificultad en la micción.

Figura 22. Las metanfetaminas actúan sobre las vías de la serotonina.



Fuente: Carlson, N. (2007). *Neurobiología del Comportamiento*.

Aspectos clínicos. Las anfetaminas tienen un uso clínico restringido a la narcolepsia y a casos específicos de control de peso por obesidad mórbida bajo un control estricto, la única presentación legal es la vía oral, por lo que la existencia de cualquier otro tipo de presentación como la intravenosa, la esnifada o fumada son para uso recreacional; tal es el caso del éxtasis y el cristal, que si bien comparten los efectos estimulantes de las anfetaminas comunes y corrientes, no así las alteraciones de la sensopercepción como las alucinaciones, la expansividad, la sociabilidad acentuada y los estados de empatía.

Bajo la ingestión de grandes cantidades de esta droga, se presentan trastornos de la percepción como la psicosis o trastorno psicótico inducido por sustancias, de acuerdo con la clasificación del DSM-IV TR, también conocida como psicosis anfetamínica, con síntomas y signos muy parecidos a los cuadros de la esquizofrenia, los cuales pueden deberse a la descarga de 5-hidroxitriptamina (5-HT) a partir de las neuronas triptaminérgicas y de dopamina en el sistema mesolímbico; asimismo, delirios de tipo paranoide y crisis de pánico.

Se absorben en el tracto gastrointestinal rápidamente después de su ingestión y cuando son inhaladas se detectan rápidamente en el torrente sanguíneo. Una vez administradas, las anfetaminas se distribuyen en la mayor parte del cuerpo y se concentran en los riñones, los pulmones y el cerebro, y son expulsadas vía renal; además, debido a su alta liposolubilidad, en usuarias embarazadas pueden atravesar la barrera placentaria, lo cual afecta al feto, y son capaces de excretarse mediante la leche materna.

Las anfetaminas ingeridas por vía oral pueden presentar sus efectos aproximadamente una hora después de ser consumidas, teniendo una vida media de 12 horas, a diferencia de la cocaína que es de dos horas máximo; si se inyecta o se aspira, sus efectos son casi instantáneos y la vida media es de cuatro a cinco horas.

Los efectos físicos son similares al del consumo de cocaína, presentando vasoconstricción periférica, taquicardia, incremento de la contractilidad cardíaca, hipertensión, midriasis, fotofobia, temblor y sudoración, así como importante aumento de la temperatura corporal debido a la vasoconstricción y alteración directa del centro hipotalámico de control térmico, lo cual puede causar hipertermia maligna o golpe de calor, síntoma considerado como una urgencia médica.

Los efectos psicológicos de las anfetaminas se deben a su acción dopaminérgica, por ejemplo a dosis bajas (10-30 mg) producen euforia, aumento de la energía, mejora de la

atención, disminución del apetito y de la sensación de fatiga, aumento de la frecuencia cardíaca y tensión arterial, del umbral del sueño, así como del rendimiento intelectual y físico, hiperactividad motora, sensación de invulnerabilidad, conductas repetitivas y estereotipadas e incremento del disfrute de los placeres. A dosis altas (70-90 mg), se presenta la exacerbación de los síntomas anteriormente mencionados, asociándose a la inquietud, náuseas, vómito, temblor generalizado, hiperactividad, irritabilidad y conductas violentas, insomnio, fiebre, sudoración, arritmias cardíacas, confusión, alucinaciones, cuadros psicóticos y delirios paranoides; una de las alucinaciones característica de este tipo de consumidores es la sensación de tener insectos bajo la piel (formicación), estados de pánico e intentos de homicidio o suicidio. Es importante mencionar que el cuadro clínico puede concluir en convulsiones y hemorragias cerebrales.

La combinación de muchas horas de actividad física sin comer, sin una regulación adecuada de la temperatura y sin percibir el cansancio físico es muy peligrosa y puede conducir a un cuadro de deshidratación con fiebre, fatiga extrema, destrucción de masa muscular y falla renal. Adicionalmente, se tienen evidencias de daños en las terminales nerviosas de neuronas de serotonina que se asocian a cuadros de depresión difíciles de tratar.

El éxtasis ejerce sus efectos en las regiones ricas en serotonina, que regulan funciones tales como la formación de la memoria (el hipocampo), las emociones (la amígdala), las percepciones (la corteza), el control del hambre y la temperatura corporal (el hipotálamo), produciendo un aumento de las percepciones sensoriales a nivel de la corteza, haciendo los sentidos más agudos e intensificándolos al mismo tiempo que los distorsiona. Al actuar sobre esas zonas también producen deterioro del juicio, pensamiento confuso, conductas estereotipadas como movimientos repetitivos sin ningún propósito, falta de control de la temperatura corporal y bruxismo (NIDA, 2007).

El abuso crónico produce cambios significativos en el funcionamiento cerebral, ocasionando alteraciones emocionales (como la depresión), cognitivas y funcionales (como la psicosis), mismas que pueden perdurar mucho tiempo después de cesar el consumo y, en ocasiones, ser irreversibles.

A las pocas horas o incluso varios días después de interrumpir el consumo de dosis altas por periodos prolongados se presentan los síntomas de abstinencia, mismos que son contrarios a los efectos agudos como fatiga, sueño excesivo y prolongado

(más de 18 horas), pesadillas, falta de concentración y de motivación, hiperfagia y depresión, lo que ocasiona la necesidad de volver a consumir.

Los aspectos de refuerzo positivo producidos por las anfetaminas y sus mecanismos de dependencia se deben, fundamentalmente, a su capacidad de liberar dopamina de las terminales dopaminérgicas y a las acciones de esta amina sobre estructuras de las vías mesolímbicas y mesocorticales (Lorenzo, 2009).

Estimulantes menores: nicotina

La nicotina es otro estimulante legal y con gran potencial adictivo; la administración aguda de esta droga tiene varios efectos en el cerebro, siendo los más inmediatos el incremento en la concentración, el estado de alerta y una disminución de la ansiedad.

Aspectos clínicos. Una vez fumada, tarda sólo de siete a 10 segundos en llegar al cerebro (Lorenzo, 2009), siendo tan eficiente como si fuera la vía intravenosa. La nicotina se une de forma preferente a los receptores nicotínicos de acetilcolina en el SNC; el receptor principal es el $\alpha 4\beta 2$ del ATV, al unirse a dicho receptor, la nicotina produce una liberación de dopamina en el N. Acc. (área de recompensa) produciendo una sensación de placer y calma, siendo este el mecanismo de refuerzo positivo a corto plazo por el que se establece la adicción. Además de la liberación de dopamina, también se presenta la liberación de otros neurotransmisores como noradrenalina y serotonina (Méndez, 2010) así como de opioides endógenos, lo que explica los múltiples efectos que tiene sobre prácticamente todo el organismo, al estimular la cadena de ganglios que se encuentra a los lados de la médula espinal.

El efecto adictivo de la nicotina se explica por la liberación de dopamina en el estriado y el sistema límbico, lo mismo que el efecto alertante y el aumento de la atención, donde posiblemente intervienen el aumento de los neurotransmisores norepinefrina y acetilcolina. El efecto sobre el sistema neurovegetativo puede ser explicado en gran parte por la liberación que se hace de la acetilcolina y norepinefrina, los dos principales neurotransmisores de este sistema.

La neurotransmisión dopaminérgica en el sistema mesolímbico con liberación de dopamina en la porción cubierta del N. Acc. es el mecanismo crítico por el que las drogas de abuso, incluida la nicotina, mantienen una conducta adictiva por el refuerzo

positivo que se origina; esta liberación de dopamina depende de las dosis y se ve favorecida por la inhibición de la enzima Mono-Amino-Oxidasa (MAO), encargada de degradar las catecolaminas, ocasionando que estas se encuentren en abundancia, produciendo efectos estimulantes característicos.

La nicotina se metaboliza en 80 o 90 por ciento en el hígado por efecto de la enzima CYP2A6 desdoblándola a cotinina, que tiene una vida de eliminación larga, por lo que puede detectarse con facilidad en fluidos corporales y ser un parámetro de la cantidad de nicotina introducida por el fumador, así como del fumador pasivo. Finalmente, es eliminada de 10 a 15 por ciento mediante la orina.

La nicotina permanece en la sangre alrededor de dos horas, por lo que es necesario tener un consumo frecuente para mantener los niveles sanguíneos estables, a fin de evitar los desagradables síntomas de la abstinencia, también llamado refuerzo negativo, ocasionado por la dependencia física que provoca esta sustancia.

Los efectos buscados por los consumidores de tabaco son referidos como placenteros, persiguiendo una ligera estimulación de las funciones cognitivas y estados de ánimo, así como prevenir los desagradables síntomas de la supresión en consumidores crónicos.

Dentro de los efectos físicos de la nicotina sobre el organismo se encuentran: aumento en el metabolismo, en la frecuencia cardíaca y tensión arterial, relajación muscular e inhibe algunos reflejos medulares como el rotuliano, entre los más frecuentes.

Paradójicamente, se ha reportado que la administración crónica de nicotina produce un incremento en el número de receptores nicotínicos, situación que ha sido vinculada con los síntomas del síndrome de abstinencia que se presentan al interrumpir el consumo y que se caracteriza por estado de ánimo disfórico, irritabilidad, cansancio, sueño, aumento del apetito, inquietud psicomotora, lentitud en pensamiento e incapacidad para concentrarse (Cole, 1995).

Los síntomas aparecen desde el primer día de la suspensión del consumo, alcanzando la mayor intensidad al segundo o tercero; un porcentaje importante de fumadores continúa presentando síntomas al cabo de un mes, aunque el deseo de fumar puede continuar durante varios meses e incluso años.

Los síntomas de abstinencia se asocian a un enlentecimiento de las ondas cerebrales en el electroencefalograma (EEG), cambios durante el sueño en los movimientos

oculares rápidos (REM), deterioro de algunas pruebas neuropsicológicas y disminución del metabolismo.

La dependencia a nicotina está referida como un proceso rápido aunque variable según el tipo de fumador, provocando la necesidad constante e irreprimible de consumir cigarrillos, esta es mantenida para evitar el malestar físico ocasionado por la supresión, el cual se acompaña de una dependencia psicológica, manifestada por una serie de conductas para afrontar o disminuir diversas situaciones estresantes de una forma socialmente aceptada.

Depresores del Sistema Nervioso Central

Son aquellas sustancias que disminuyen o inhiben el funcionamiento del Sistema Nervioso Central (SNC), su consumo ocasiona efectos de relajación, sedación, sueño, analgesia, hasta repercusiones críticas como la inhibición de respuestas autónomas y reflejos de deglución y el centro respiratorio, lo cual conduce al coma y muerte. Estas sustancias alteran el equilibrio entre los neurotransmisores y favorecen la transmisión inhibitoria, disminuyendo la información excitatoria.

Etanol o alcohol

El etanol es una droga legal de alto consumo a nivel mundial, asociada a diversos problemas de salud y que produce diversos efectos conductuales; esta sustancia tiene múltiples mecanismos de acción en el SNC, pues de manera aguda facilita la neurotransmisión GABAérgica al incrementar la entrada de cloro a través del receptor GABA_A que inhibe la transmisión glutamatérgica, a través de su interacción con los receptores NMDA, incrementando la transmisión serotoninérgica al retardar la recaptura de serotonina, por lo que mejora la función del receptor de serotonina 5-HT₃ y receptores nicotínicos neuronales (acetilcolina). Otra consecuencia importante del consumo agudo de alcohol es que aumenta la liberación de opioides endógenos como las endorfinas, encefalinas y dinorfinas (Lorenzo, 2008).

Las acciones moleculares del alcohol en el cerebro son complejas e involucran numerosos mecanismos y vías de señalización; este órgano se ve afectado de forma

irreversible durante la morfogénesis. Se ha demostrado que el consumo durante la gestación puede llevar a una gran variedad de alteraciones físicas, conductuales y cognitivas en el producto, siendo su máxima expresión la presencia del Síndrome Alcohólico Fetal.

Las regiones que son más susceptibles al efecto del alcohol son la corteza prefrontal, la corteza del cíngulo, el hipocampo y el cerebelo, pero también afecta el funcionamiento celular, neuroquímico y molecular que se llevan a cabo durante el desarrollo fetal, incluyendo alteraciones en la expresión de genes y en interacciones celulares que interfieren con la respuesta de factores de crecimiento y mutagénicos, además de favorecer la formación de radicales libres y alterar las funciones de las células gliales.

Aspectos clínicos. El metabolismo del etanol se lleva a cabo en el hígado en 90 por ciento, se elimina por la orina y aproximadamente cinco por ciento a través del pulmón; a ello se debe el aliento alcohólico mediante el cual se basa la medición para el alcoholímetro. La absorción se inicia rápidamente en el duodeno y el yeyuno, para luego ser metabolizado por dos enzimas, la primera, llamada Alcohol Deshidrogenasa (ADH) y la segunda, Aldehído Deshidrogenasa (ALDH), las cuales se encuentran en las paredes del estómago, el intestino y el hígado.

Un aspecto de relevancia para el consumo de esta sustancia en mujeres es que la ADH se encuentra disminuida o ausente (Prospero, 2014), lo cual ocasiona el aumento de los efectos tóxicos y como consecuencia daño hepático en menor tiempo que en los hombres; además, la mujer posee menor volumen de líquido corporal debido a una mayor cantidad de grasa, es por ello que ella desarrolla dependencia a esta sustancia en la mitad del tiempo que lo hace un hombre.

Los efectos físicos causados por la intoxicación de alcohol están relacionados con la cantidad ingerida, la graduación de las bebidas alcohólicas, el patrón de consumo, la cronicidad de este y el género del usuario; a dosis bajas produce una aparente estimulación porque inhibe estructuras del cerebro que normalmente tiene funciones inhibitorias; a su vez, si el consumo continúa, la inhibición abarca estructuras relacionadas con la coordinación motriz (cerebelo) y el equilibrio. A dosis mayores se deprimen centros nerviosos básicos y puede producirse un estado de inconciencia y si el uso es excesivo se afectan centros vitales localizados en el tallo cerebral, ocasionando coma y muerte (Cruz, 2014).

El síndrome de abstinencia del alcohol parece estar relacionado con la reducción de la inhibición del GABA y con el aumento de la actividad del glutamato, al actuar este último como un neurotransmisor excitador neuronal, dando como resultado la presencia de síntomas como insomnio, anorexia, falta generalizada de interés, aumento de la actividad psicomotora y sudoración. En casos más severos de intoxicación como el delirium trémens, la sintomatología se presenta aproximadamente a las 12 horas después de haber suspendido el consumo de alcohol, mediante un cuadro caracterizado por la agitación motora, elevado estado de ansiedad, desorientación, estado de confusión, alucinaciones visuales terroríficas (como microzoopsias) alucinaciones cenestésicas o delirio de formicación.

Debido al desequilibrio hidroelectrolítico asociado con falla orgánica múltiple, los pacientes que no reciben tratamiento oportuno presentan hasta 15 por ciento de riesgo de muerte.

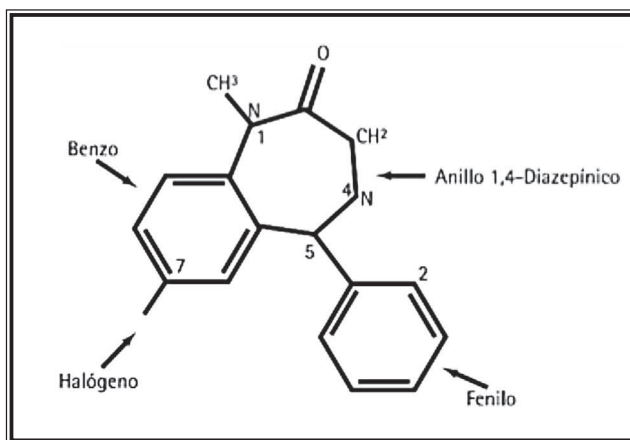
Benzodiacepinas (BDZ)

Los ansiolíticos, hipnóticos y sedantes comprenden un grupo heterogéneo de sustancias que difieren en su estructura química; sin embargo, tienen efectos muy similares que convergen y se definen por una disminución de la actividad global del Sistema Nervioso Central (SNC); entre ellos se encuentran las benzodiacepinas, barbitúricos y fármacos hipnóticos-sedantes no benzodiacepínicos no barbitúricos.

Las benzodiacepinas (BDZ) son fármacos sintéticos ansiolíticos, cuyo núcleo común es el anillo benzodiacepínico (Figura 23). Su uso clínico farmacológico comenzó en la década de 1960 con el primer agente, el clordiazepóxido. A la fecha se han sintetizado más de dos mil diferentes BDZ, aunque sólo algunas de ellas alcanzaron uso clínico; en la actualidad se usan más de 30 tipos.

Aspectos clínicos. Ejercen su acción sobre receptores específicos localizados a nivel del SNC, las glándulas adrenales, los riñones, la glándula pineal y las plaquetas, los cuales forman parte del complejo macromolecular del receptor del ácido gamma-aminobutírico (CMRGB).

Figura 23. Estructura química de las benzodiazepinas.



Fuente: CIJ. (2015). Consumo de drogas: riesgos y consecuencias.

La unión del ácido gamma-aminobutírico o receptor $GABA_A$ y una benzodiazepina produce una serie de cambios alostéricos en la estructura del receptor, lo que activa al complejo generando una alteración en la permeabilidad de los canales de cloro, con el posterior incremento del flujo de cloro y la hiperpolarización de la célula; derivado del GABA, que controla la excitabilidad neuronal en todas las regiones cerebrales, las benzodiazepinas provocan efectos depresores como sedación, amnesia e incoordinación motora al incrementar la función de este.

Debido a que incrementan la actividad GABAérgica, inhibiendo la actividad cerebral, las benzodiazepinas producen un efecto de somnolencia y calma. Cuando estos fármacos son administrados por un periodo prolongado se requiere de una mayor dosis para obtener el efecto deseado, lo cual se conoce como tolerancia. Existe evidencia de que los sedantes e hipnóticos afectan el sistema mesolímbico dopaminérgico, lo que provoca efectos de reforzamiento y aumenta la motivación a repetir su uso.

Las BZD y sus metabolitos activos se fijan a las proteínas plasmáticas en un porcentaje muy alto (85 a 99 por ciento); su volumen de distribución dependerá de la

liposolubilidad y puede variar desde el clordiazepóxido (0.26-0.58 L/kg), al diazepam (0.95 -2 L/kg) (Broscheit, 2008). Aquellas que se encuentran disponibles clínicamente se absorben en su totalidad después de su administración oral, una vez en sangre se unen a proteínas plasmáticas y son metabolizadas en el hígado a través del citocromo P-450 para luego ser eliminadas por la orina; la velocidad de eliminación y la duración del efecto es variable, ya que pueden ser de acción corta (midazolam), intermedia (alprazolam, lorazepam) o prolongada (diazepam). La dependencia fisiológica se puede desarrollar tanto con dosis terapéuticas como fisiológicas.

Efectos físicos. Las benzodiacepinas tienen utilidad médica y son fármacos indicados para reducir la ansiedad, inducir el sueño y controlar las convulsiones, pero el uso crónico o el abuso de estas sustancias en dosis mayores a las prescritas por el especialista, o sin instrucción clínica puede ocasionar complicaciones en diferentes aparatos y sistemas. Los principales signos son la disminución de las constantes vitales, tales como frecuencias respiratoria, cardíaca, temperatura y tensión arterial, acompañado de apatía, sedación, somnolencia, letargo, incoordinación motora, ataxia, disartria, en ocasiones la reacción previa al cuadro de sedación puede ser de agresividad. Administrados en dosis altas producen depresión respiratoria y cardiovascular de forma indirecta al deprimir el SNC; si el consumo es únicamente de benzodiacepinas pueden ser seguras y la mortalidad es poco frecuente; sin embargo, si se consumen con otras drogas depresoras como el alcohol, se potencian los efectos depresores e incluso puede derivar en la muerte.

El uso crónico y abuso produce dependencia psíquica y física; entre los siete y los 10 días después de suprimir el consumo de BDZ se presenta el síndrome de abstinencia, caracterizado por un estado de excitabilidad generalizado, con síntomas como ansiedad, inquietud, irritabilidad, insomnio, pesadillas, dolor de cabeza, rigidez muscular, fatiga, debilidad, visión borrosa, temblor, mareo, hipersensibilidad a la luz y al sonido, etc.; en casos severos pueden ocurrir convulsiones.

Gamma Hidroxibutirato (GHB)

Es un anestésico depresor de procedencia ilegal; es un polvo blanco que al ser disuelto se presenta generalmente como un líquido incoloro, en ocasiones teñido, sin olor

y más bien salado. Actualmente es conocido como éxtasis líquido, muy popular entre los jóvenes que frecuentan clubes, discotecas, fiestas, antros, raves, etc.; esta sustancia también se consume en píldoras.

Dentro de sus efectos físicos se refieren: relajación, deterioro del habla, incoordinación motora y del equilibrio; los consumidores de dosis bajas muestran signos de estimulación y desinhibición, como estar muy inquietos, dispuestos a realizar cualquier acción, además se presenta un aumento de la frecuencia cardíaca y de la tensión arterial y midriasis, estos efectos se presentan entre los cinco y los 20 minutos después de haber sido ingerida la sustancia. En ocasiones se observa la presencia de sentimientos de grandeza, agresividad, actos violentos, irritabilidad y paranoia (se sienten perseguidos y con ideas de referencia).

Ante el uso de dosis mayores se presenta un importante incremento de la temperatura corporal (fiebre), sudoración intensa, dolor de cabeza, visión borrosa, mareos, irritabilidad, agresividad, ansiedad y en ocasiones náuseas y vómito. Es común que esta droga se mezcle con otras como el alcohol, provocando sedación importante y olvido; se ha utilizado esta mezcla para abusar sexualmente de mujeres que la consumen en forma involuntaria, por lo que es conocida como la “droga de la violación”.

Es importante resaltar que existe un margen muy pequeño entre las cantidades de GHB que producen desinhibición y aquellas que producen sedación, por lo que con facilidad pueden producirse estados de coma y ocasionar la muerte.

El uso crónico de esta sustancia causa estados de desnutrición, ya que inhibe el hambre, ruptura de vasos sanguíneos en el cerebro, trombosis cerebral, manifestaciones psiquiátricas como cuadros de psicosis de tipo paranoide (delirios persecutorios -ideas de referencia, suspicacia-), entre otros.

Disolventes industriales y otros inhalables

Los inhalables son las drogas menos estudiadas. Se trata de sustancias volátiles que producen vapores químicos que se aspiran para provocar efectos psicoactivos (NIDA, 2011). El término “inhalables” abarca una amplia variedad de sustancias químicas, cuya característica principal es que rara vez o nunca son usadas por otra vía que no sea la de la inhalación y poseen efectos farmacológicos que se encuentran en cientos

de productos diferentes, por lo cual es difícil lograr una clasificación precisa. Por lo anterior, se han agrupado en cuatro grupos, de acuerdo con el NIDA:

1. Disolventes volátiles: son líquidos que se vaporizan a temperatura ambiente como diluyentes y removedores de pintura (thinner, que contiene tolueno y xileno), líquidos para lavar en seco, quitagrasas, gasolina, pegamento, marcadores, etc.
2. Aerosoles: son rociadores que contienen propulsores y disolventes e incluyen las pinturas pulverizadas y los atomizadores para desodorantes y fijadores de pelo, entre otros.
3. Gases: engloban tanto anestésicos de uso médico (éter, cloroformo, halotano y óxido nítrico), como otros productos domésticos o comerciales que los incorporan (encendedores de butano, tanques de gas propano, refrigerantes, etc.).
4. Nitritos: a diferencia de las tres categorías descritas, los nitritos (ciclohexílicos, isoamílicos o isobutílicos) no actúan sobre el SNC, sino que dilatan los vasos sanguíneos, relajan la musculatura, aumentan el ritmo cardíaco y producen una sensación de calor que puede durar varios minutos. Dentro de los más conocidos y populares están los "poppers" y se utilizan como intensificadores del placer durante las relaciones sexuales; otros son las sustancias limpiadoras de las cabezas de videos, limpiadores de cuero, etc.

Dentro del mecanismo de acción de los inhalables, ha sido reportada la Inhibición del receptor glutamatérgico N-Metil-D-Aspartato (NMDA), siendo las subunidades NR1-NR2B las más sensibles, inhibiendo así las corrientes catiónicas, incrementando la activación: $\alpha 1\beta 1$ GABA_A, $\alpha 1$ glicina 5-HT3.

Las investigaciones alrededor de este tipo de drogas se han desarrollado en cerebros de ratas y primordialmente con tolueno y refieren que dentro de los mecanismos de acción a nivel neuroquímico se encuentran la inhibición de receptores Ach nicotínicos, la regulación de los receptores Ach muscarínicos en el hipocampo, la inhibición de los canales de Ca^{++} dependientes de voltaje y acoplados a proteína G, así como la alteración de la actividad de los canales iónicos ligados a voltaje, la señalización del Ca^{++} , ATPasas y proteínas G (Shelton, 2014).

Es importante comentar que el mecanismo de acción de estas sustancias es muy parecido al del alcohol, la principal diferencia es la potencia del tolueno, la cual es entre 100 a mil veces más potente que el alcohol.

En términos generales, se ha reportado que los inhalables modulan la actividad dopaminérgica del mesolímbico incrementando la cantidad de dopamina en el ATV y N. Acc, a través de la liberación de dopamina somatodendrítica, de esta manera se refuerza la conducta adictiva, asociándose la alteración persistente de la función dopaminérgica con un déficit cognitivo y conductual persistente.

Los nitritos son potentes dilatadores de vasos sanguíneos, lo que ocasiona que haya una menor perfusión sanguínea y oxigenación del cerebro; las dosis altas de esta droga pueden producir metahemoglobinemia, una condición en la que el nitrito se une a la hemoglobina de la sangre impidiéndole el transporte de oxígeno; esta droga es utilizada frecuentemente para buscar placer sexual.

Los inhalables presentan dependencia cruzada con otras drogas tranquilizantes como el alcohol, el oxazepam y el pentobarbital; el consumo crónico provoca daño estructural, siendo las áreas más afectadas la periventricular, subcortical (núcleos de la base y tálamo) y la sustancia blanca.

Aspectos clínicos. La inhalación es la principal vía de administración de estas sustancias, por lo que los pulmones son la principal vía de absorción, a través de los cuales pasan a la sangre y al sistema nervioso a los pocos minutos de haber sido inhalados (Cruz, 2014), de esta forma atraviesan rápidamente las membranas celulares y son distribuidos hacia el tejido graso para luego ser metabolizados en gran medida por el citocromo P-450 en el hígado y ser eliminados mediante la orina.

Los efectos duran entre 15 y 45 minutos, lo que hace que el consumidor vuelva a inhalar para mantener el efecto, esto conlleva el riesgo de intoxicación severa por efecto sumatorio y con ello la muerte súbita, como ocurre con el tolueno, el cual bloquea los canales de sodio en el corazón, mismos que desempeñan un papel fundamental en el mantenimiento del ritmo cardíaco, sensibilizándolo a los efectos de la adrenalina y noradrenalina que producen un aumento de la frecuencia cardíaca; esta combinación de alteraciones en el ritmo y frecuencia son los responsables de lo que se conoce como muerte súbita por inhalación (Cruz, 2014).

Los efectos físicos buscados por los consumidores son semejantes a un estado de embriaguez como la euforia, la hiperactividad, hilaridad, alucinaciones auditivas y visuales; la alteración del estado de conciencia se percibe como algo placentero y, por lo tanto, existe un refuerzo psicológico. A mayor dosis se presenta depresión del SNC con confusión.

Estudios en humanos han documentado el desarrollo de tolerancia en sujetos que inhalan crónicamente sustancias que contienen tolueno y butano (solventes volátiles); sin embargo, no se han realizado estudios sistemáticos de tolerancia en individuos que inhalan nitritos u óxido nitroso de manera crónica.

La interrupción del consumo de estas sustancias provoca síndrome de abstinencia caracterizado por marcada ansiedad, depresión, irritabilidad, fatiga, insomnio, falta de apetito, intranquilidad y deseo de nuevo consumo. Además de experimentar trastornos físicos como dolores abdominales, calambres en las piernas, temblor, dolor de cabeza y en algunos casos desorientación.

El uso continuo provoca dependencia psicológica y crea la necesidad de seguir consumiendo incluso cuando sigue en discusión la presencia de dependencia física; sin embargo, hay evidencia del fenómeno de tolerancia, por lo cual el consumidor frecuente necesita inhalar mayor cantidad de droga para obtener los mismos efectos.

Opiáceos

El término opiáceos describe genéricamente a un grupo de sustancias psicotrópicas alcaloides naturales, derivados semisintéticos y sintéticos, que se obtienen de la planta adormidera (*Papaver somniferum*); en tanto que la palabra opioide se refiere únicamente a las sustancias endógenas producidas por el cerebro, como las endorfinas, las encefalinas o las dinorfinas, que tienen capacidad de unirse a receptores péptidos opioides y efectuar funciones de neurotransmisión cerebral.

Los opiáceos pueden clasificarse en naturales, semisintéticos y sintéticos; dentro de los naturales está la morfina, que se obtiene a partir del opio y de ella se extrae la codeína y la heroína (diacetilmorfina); un derivado semisintético es la buprenorfina que se genera a partir de la tebaína, y finalmente dentro de los opiáceos sintéticos se encuentran la metadona, la naltrexona y el levo-alfa-acetil-metadol (LAAM).

El opio contiene una gran variedad de sustancias alcaloides entre las que se encuentran los fenantrenos, que son analgésicos como la morfina, la codeína y la tebaína; y las bencilisoquinolinas, que poseen propiedades espasmolíticas y no tienen un efecto significativo en el SNC, la principal de ellas es la papaverina, que ha tenido un amplio uso como vasodilatador.

Los opiáceos interactúan con receptores estereoespecíficos, saturables del SNC y otros tejidos, donde también actúan péptidos opioides endógenos; estos pertenecen a la familia de receptores acoplados a proteínas G, que modulan conductancias de canales iónicos en la membrana celular, modificando la excitabilidad celular; sus acciones a nivel celular son mediadas por segundos mensajeros cuya activación produce diversos cambios, tanto de la excitabilidad celular como del metabolismo y la expresión genética.

Estos receptores están distribuidos en el SNC, principalmente en las áreas relacionadas con el control del dolor, el control neuroendocrino y la conducta emocional. Se han encontrado varios subtipos de receptores de membrana, aunque tres de ellos son los más importantes: μ , Kappa y Delta, los cuales tienen una amplia distribución en el cerebro y la médula espinal, su estimulación provoca alteraciones en la función respiratoria, la motilidad intestinal y la fisiología inmunoendocrina; se encuentran preferentemente a nivel presináptico, disminuyen el flujo de calcio e inhiben la liberación de neurotransmisores, hiperpolarizan la célula y, de esta forma, impiden la transmisión nerviosa.

Receptores *Mu*: se definen operacionalmente como el sitio de alta afinidad en que los opioides producen sus efectos (Casas, 2001), como náuseas, vómito y alteraciones del sistema nervioso autónomo y endocrino, bradicardia, hipotermia, miosis, aumento del tono muscular, constipación, oliguria, fuerte depresión respiratoria, modificación del estado de ánimo, analgesia supraespinal e intensa dependencia física. Estos receptores predominan en las áreas asociadas con la percepción del dolor, tales como el asta dorsal de la médula espinal, a nivel de la sustancia gris periacueductal (Vaughan, 1998) y en el mesencéfalo.

Los agonistas de los receptores *Mu* y Delta inhiben la transmisión sináptica glutamatergica en el SNC a nivel de neuronas presinápticas; son activados principalmente por el opioide endógeno β -endorfina, por la morfina y en forma parcial, por la buprenorfina.

Receptores *Kappa*: se concentran en las capas profundas de la corteza, donde las células que se proyectan al tálamo modulan el flujo sensorial. Están involucrados en la integración sensorial, así como en la sedación y analgesia espinal; participan en funciones como la diuresis, la nociocepción, la alimentación y las secreciones endócrinas. La activación de estos receptores produce alucinaciones; son de tipo mixto y sus efectos pueden relacionarse con los de los receptores Mu y Sigma.

Receptores *Delta*: Tienen gran afinidad por todos los péptidos derivados de la proencefalina; a este receptor se unen principalmente las encefalinas (agonistas), seguidas por el octapéptido que tiene igual afinidad por el receptor Mu y la dinorfina 1-8. La estimulación de estos receptores tienen un efecto de baja intensidad sobre la analgesia, actuando principalmente en la parte supraespinal, induciendo una ligera depresión respiratoria, al mismo tiempo de activar el músculo liso; se puede observar estimulación de las secreciones endócrinas y exócrinas, así como actividad neuronal sobre el tracto gastrointestinal. Estos receptores predominan a nivel gastrointestinal pero también se hallan en el SNC, sobre todo en áreas límbicas, mediando efectos eufóricos y alteraciones del comportamiento afectivo.

La naltrexona fue el primer antagonista selectivo sintetizado en laboratorios de investigación biomédica, convirtiéndose así en un potente bloqueador sintetizado del receptor Delta.

Un cuarto subtipo de receptor es el *Sigma*, que al ser activado se asocia con estimulación respiratoria y de tipo simpático (vasomotora), midriasis, taquipnea, taquicardia, náusea, vómito, alucinaciones y disforia.

En este texto se hará referencia a los efectos causados por la heroína, debido a que es el derivado de mayor consumo de este grupo de sustancias psicoactivas.

Heroína

Esta sustancia por sí sola tiene poca afinidad por los receptores opioides, por lo que sus propiedades farmacológicas residen en su metabolito activo 6-Mono-Acetil-Morfina (6-MAM) el cual posteriormente se hidroliza a morfina. Se caracteriza por tener una alta liposolubilidad, penetrando con mayor facilidad en el cerebro que la morfina, a esto se debe su intenso efecto analgésico, euforizante y adictógeno (Lorenzo, 2009).

Una vez dentro del organismo, la heroína se metaboliza en el hígado en 10 minutos y se convierte en morfina por acción de enzimas hepáticas, dando lugar a dos metabolitos principales, Morfina- 3-Glucuronido (M3G) que es el metabolito inactivo y Morfina-6-Glucuronido (M6G), este último, el metabolito activo.

El 90 por ciento se elimina por vía renal y el resto por la biliar; aunque la heroína no se encuentra habitualmente en la orina la presencia de sus metabolitos confirma la administración de la droga entre 72 y 96 horas previas a la realización de la prueba.

Aspectos clínicos. La velocidad de la aparición de los efectos buscados por el consumidor dependen de la vía de administración, pues ya sea inyectada, inhalada o fumada, la droga llega rápidamente al cerebro; por ejemplo, intravenosa o fumada la concentración plasmática máxima se obtiene en uno o dos minutos, la intranasal o intramuscular en cinco minutos, prolongando su efecto hasta por dos horas en comparación con los opioides endógenos o endorfinas, las cuales son sustancias con un efecto de duración muy corta producido en el cerebro como respuesta a un estímulo, por lo que se inactivan en pocos minutos.

La venta de heroína pura es común, aunque también suele venderse "cortada" con otras drogas o sustancias como azúcar, almidón, leche en polvo o quinina, y en consecuencia la droga que se vende en las calles no siempre tiene el mismo contenido de heroína, por lo tanto se desconoce el potencial de la misma, aumentando el riesgo de sufrir una sobredosis.

El consumo regular de heroína produce una serie de cambios neuroadaptativos a nivel celular y molecular en diversos sistemas neuroquímicos, dando como resultado la aparición del fenómeno de tolerancia y posteriormente dependencia, esta última condicionada por la presencia de constantes síndromes de abstinencia, en donde están presentes tanto los efectos reforzadores positivos (búsqueda de placer), como los reforzadores negativos, entre los que se incluyen la necesidad imperiosa de consumir para disminuir los desagradables síntomas de la abstinencia, dando como resultado el uso compulsivo de la sustancia y la pérdida del control sobre el consumo.

En el síndrome abstinencia el cerebro presenta una enorme liberación de nora-drenalina, lo que hace que el sujeto entre en un estado de hiperalerta y ansiedad, esto conlleva a que la dopamina del N. Acc. se reduzca y moléculas como la hormona liberadora de corticotropina (CRH) se liberen en la amígdala. A su vez, provoca la sen-

sación de pánico que experimenta el individuo y se presenta un intenso deseo de consumir o craving, acompañado de diversos síntomas y signos que inician alrededor de las ocho horas posteriores a la última dosis, como bostezos, lagrimeo, sudoración, rinorrea y ansiedad; los síntomas van aumentando en intensidad y se agregan otros conforme avanza el tiempo de la abstinencia, alcanzando su máxima expresión entre las 36 y las 72 horas, además se manifiestan espasmos y calambres musculares, artralgias, mialgias, náuseas, anorexia, hipertensión, hipertermia, diarreas e incluso eyaculaciones espontáneas; el cuadro clínico suele remitir paulatinamente entre el quinto y décimo día (Pereiro, 2010), permaneciendo el deseo constante por consumir nuevamente.

Alucinógenos

Son sustancias denominadas psicodislépticos y psicodélicos, cuyo efecto se ejerce casi totalmente sobre los centros de integración sensorial y perceptual del SNC, por lo que distorsionan las funciones relacionadas con la llegada e interpretación de estímulos sensoriales. Aún cuando no se han dilucidado completamente los mecanismos neuronales que provocan los alucinógenos, la evidencia científica refiere que son sustancias estructuralmente similares a los neurotransmisores endógenos como la serotonina (agonistas parciales o totales de la 5-hidroxi-triptamina), la dopamina y la noradrenalina, los cuales actúan estimulando los receptores del SNC con mayor afinidad en el locus coeruleus y el córtex, acciones que son llevadas a cabo por numerosas proyecciones corticales que parten del estriado, el tálamo y en general del mesencéfalo, con un patrón de estímulo importante sobre la corteza visual y prefrontal, siendo los receptores con mayor afinidad 5-HT_{2A/2C}; las drogas psicodélicas clásicas como el LSD, la psilocibina y la mescalina, son sustancias agonistas parciales o totales que actúan sobre los receptores antes mencionados localizados en las dendritas apicales de las células piramidales de la CPF, aumentando las descargas serotoninérgicas y dopaminérgicas de los núcleos del rafe y del ATV, así como neurotransmisión glutamatérgica cortical, lo que podría explicar las graves alteraciones de la percepción y la cognición, mismas que han sido comparadas con los síntomas psicóticos de la esquizofrenia (Gouzoulis-Mayfrank 1998 a y b & Bowers, 1996); pese a estas características compartidas existen

diferencias entre los efectos de estos agonistas serotoninérgicos y los síntomas positivos de la esquizofrenia, específicamente con relación a las alucinaciones, pues las causadas por los alucinógenos son principalmente visuales, mientras que en la esquizofrenia son alucinaciones auditivas.

Bioquímicamente, los alucinógenos son sustancias alcaloides que se clasifican farmacológicamente de acuerdo con su estructura química y su acción serotoninérgica sobre los neurotransmisores, así como por sus efectos psicomiméticos:

1. *Indolalquilaminas*: son similares estructuralmente a la serotonina. (dietilamida de ácido lisérgico LSD 25, psilocina, psilocibina y N,N-Dimetiltriptamina o DMT),
2. *Fenetilaminas*: son sustancias relacionadas estructuralmente con las catecolaminas con acciones simpaticomiméticas (mescalina y 3,4-metilendioximetamfetamina o éxtasis, khat)
3. *Arilhexilaminas*: son anestésicos disociativos que actúan sobre los receptores glutamato (fenciclidina, ketamina).

Aspectos clínicos. El fin de consumir alucinógenos es lograr los efectos llamados psicodélicos, los cuales hacen referencia a las interferencias sensoriales que operan sobre recuerdos y evocaciones, como son las sinestesias mnésicas; procesos como las hiperestesias, que dan la sensación de disolución de imágenes en formas puras de luz y color, sonidos brillantes, nítidos, la disociación mente-cuerpo como lo es la despersonalización (síntoma parapsicótico), que alude a una intensa y desagradable sensación de extrañeza con uno mismo, persiguiendo profundas sensaciones de armonía interior y de sintonía con el universo, logrando el éxtasis y la convicción íntima de arribar a la intuición definitiva, última, de todas las cosas (efectos enteogénico y empatogénico).

En este apartado se revisarán el LSD, la psilocibina, la mescalina, la fenciclidina y la ketamina.

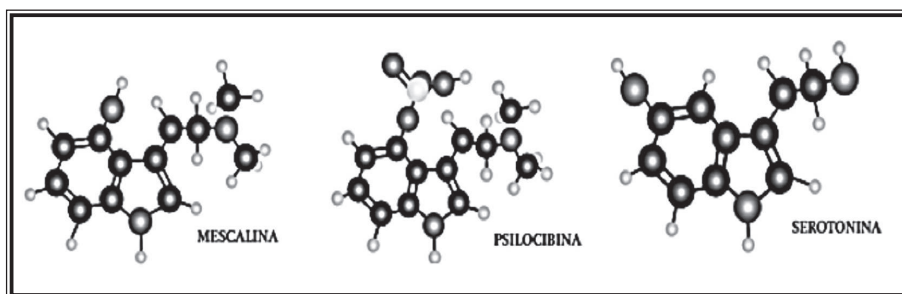
El Ácido Lisérgico o LSD es el alucinógeno de referencia, el más potente y estudiado. Extraído del cornezuelo de centeno, *Claviceps purpurea*, hongo que parasita el centeno y otros cereales, su sintetizador fue Albert Hoffmann, en 1938.

La vía de consumo es oral en dosis de 30 y 50 microgramos, el efecto puede durar de 6 a 12 horas, la presentación más común son los blotter acid en inglés (papel secante con ácido), y consiste en hojas de papel impregnadas con LSD y perforadas en unidades cuadradas de 1/4 de pulgadas, cada una representa una dosis individual; otra forma de presentación son en tabletas de colores y de formas atractivas (carita feliz, caricaturas). Se metaboliza por hidroxilación y se conjuga a nivel hepático, sólo una pequeña cantidad alcanza al cerebro y los efectos empiezan entre los 30 y 90 minutos después de haber sido consumida, con síntomas y signos como mareo, diaforesis, náusea, boca seca, temblores, taquicardia, hipertensión arterial, pero los efectos principales de esta droga son los psíquicos, como la modificación de las emociones, que puede ir de la euforia al miedo, con fluctuaciones tan rápidas que dan la impresión de que el sujeto experimenta varias emociones al mismo tiempo; asimismo, miedo de perder el control, a volverse loco, distorsión de la percepción de los sentidos (colores, sonidos, olores, sabores) o sinestesia, que es la percepción conjunta o la interferencia de varios tipos de sensaciones de diferentes sentidos en un mismo acto perceptivo, en el cual una persona parece oír o sentir los colores y ver los sonidos, o bien la percepción sin objeto manifestada por alucinaciones auditivas, visuales o cenestésicas, desubicación en tiempo y espacio. La intoxicación aguda puede manifestarse como un brote psicótico que suelen remitir a las ocho a 12 horas sin necesidad de medicación, también llamado "mal viaje".

Los usuarios de LSD desarrollan tolerancia de manera rápida debido al consumo continuo, presentándose también tolerancia cruzada para otro tipo de drogas alucinógenas como la mescalina y la psilocibina; esta rápida tolerancia también se pierde rápidamente tras varios días de abstinencia (Hoffer, 1969).

La Psilocibina y la Psilocina (Figura 24) se hallan en hongos originarios de regiones tropicales y subtropicales de América del Sur, México y Estados Unidos, especialmente de los géneros *Psilocibe*, *Copelandia*, *Panaeolus*, etc.; han sido utilizados en ceremonias religiosas y chamánicas; en México fue conocido por los mayas y los aztecas como el *Teonanacatl* o "Carne de los dioses". Son hongos muscarínicos que contienen psilocibina (0-Fosforil-4-Hidroxi-N-Dimetiltriptamina), que al ser ingerida por el hombre se transforma mediante hidrólisis en psilocina (4-Hidroxi-N-Dimetil-Triptamina), que es el principio fisiológicamente activo y que tiene una potencia alucinógena mayor que la misma psilocibina.

Figura 24. Estructura química de la mescalina, psilocibina y serotonina.



Fuente: Cruz, S. (2006). El cerebro y el consumo de drogas.

La psilocibina es un alcaloide que se une a receptores relacionados con las neuronas piramidales, involucradas en la percepción del dolor y la ansiedad, activando los receptores de la serotonina 5-HT_{2A/2C}; mediante técnicas de neuroimagen se ha observado que una vez que el sujeto asimila el alcaloide, su cerebro presenta una disminución en el torrente sanguíneo en zonas centrales, como el tálamo y la circunvolución del cíngulo anterior y posterior, lo que puede explicar en parte los efectos percibidos.

Los hongos contienen menos de 0.5 por ciento de psilocibina y cantidades mínimas de su forma biológicamente activa o psilocina; para el consumo se pueden conseguir frescos o disecados, siendo la vía oral la de primordial consumo. Es importante mencionar que incluso cuando se cocinan o congelan no pierden su potencia alucinógena, por lo que se pueden preparar como té o añadir a otros alimentos para ocultar su sabor amargo; otra forma menos frecuente de consumo es la fumada en combinación con otras drogas.

Los primeros efectos físicos se presentan a los 20 minutos de ser ingeridos y duran aproximadamente entre tres y seis horas, a dosis superiores a los 5 mg. se obtienen los efectos enteogénicos buscados.

Al igual que con el LSD, con la psilocibina se presentan alteraciones de la función autonómica, como midriasis, taquicardia, hipertensión arterial, hiperreflexia; alteraciones de la percepción como alucinaciones, alteración del tiempo y del comportamiento, como incapacidad de discernir la fantasía de la realidad, errores de juicio,

intentar aventarse de un edificio pensando que volará, reacciones de pánico, presencia de psicosis tóxica, especialmente si el usuario consume una dosis alta; también se presenta el fenómeno de tolerancia.

La Mescalina es un alcaloide que se encuentra en las floraciones de varias especies de cactus del género *Lophophora* o peyote, *Trichocereus* (*T. Pachanoi* o San Pedro); su efecto es cuatro mil veces más potente que el LSD y se trata de una droga utilizada a manera de ritual o curativa por los huicholes de México y otras etnias nativas de Estados Unidos como los navajos y comanches.

El peyote se arranca, se corta en rodajas y se deja secar al sol antes de su consumo, ya seco tiene un sabor amargo al mezclarlo con la saliva; contiene casi 60 alcaloides de la familia de las feniletilaminas, siendo el principal alcaloide alucinógeno la 3,4,5-Trimetoxi-Feniletilamina o mescalina, además de la *anhalamina* y la *anhalidina*; la concentración es mayor en el peyote seco (1-6 por ciento) y menor en el fresco (0.1-0.6 por ciento). Para provocar alucinaciones, la dosis habitual oscila entre los 200 a 500mg, la vía de administración es oral con una semivida de seis a 12 horas; entre 60 y 90 por ciento es excretado por la orina sin metabolizar.

Los efectos psicológicos que se presentan son alucinaciones visuales (visiones coloreadas), pérdida de la percepción del tiempo y, en menor medida, alucinaciones olfatorias, auditivas o gustativas; síntomas que se presentan después de cuatro o seis horas de su consumo. Las reacciones autonómicas e indeseables se presentan entre los 30 y 60 minutos, dentro de ellas el llamado "mal viaje", donde el usuario puede sufrir crisis de angustia y ataques de pánico. El consumo repetido de mescalina produce cierta tolerancia en cuanto a sus efectos.

El Khat (principio activo del arbusto conocido como Khat, científicamente llamado *Catha edulis forskal*, el cual crece naturalmente en el continente africano) ha tomado relevancia por el efecto y estructura química similar de esta sustancia con las anfetaminas.

Esta droga se consume mascando las hojas de la planta y extrayendo los alcaloides activos, se absorbe por la vía oral y alcanza su concentración máxima en sangre a las dos horas de ser ingerida, manteniendo su efecto por horas; el mecanismo de acción de las catinonas es el aumento de la liberación de serotonina, noradrenalina y dopamina, por lo que los efectos referidos sobre el consumo de esta droga son de tipo estimulante.

Existen catinonas sintéticas, siendo la más conocida con el nombre de "sales de baño"; el compuesto químico mayormente usado es *β -Ceto-Metil-Fenilaminas*, pero en los laboratorios clandestinos pueden elaborar cualquier variedad de compuestos que se asemejen a las anfetaminas, a la cocaína o bien a las metanfetaminas, lo que hace difícil saber a ciencia cierta cuales son los síntomas esperados con precisión; sin embargo, se tiene conocimiento de enormes riesgos y graves repercusiones en los sujetos que las consumen, tales como agitación extrema, alucinaciones y delirios, que pueden poner en riesgo tanto a los usuarios como a quienes los rodean.

Los sujetos intoxicados llegan al servicio de urgencias con un cuadro severo, difícil de diferenciar del consumo de otras sustancias estimulantes, por lo que el manejo es conservador y sintomático, con un alto índice de mortalidad.

La Fenciclidina y la Ketamina son anestésicos disociativos que pertenecen a la familia de los fármacos de arilcicloalquilamina, y actúan sobre el receptor N-Metil-D-Aspartato (NMDA) del aminoácido excitador glutamato, el cual se encuentra relacionado con la percepción del dolor, produciendo un efecto analgésico sin pérdida completa de la conciencia, ni de reflejos laríngeos; son altamente liposolubles por lo que tienen una distribución rápida atravesando la barrera hematoencefálica, se hidrolizan a nivel hepático y se conjugan con el ácido glucurónico, excretándose vía renal.

La Fenciclidina, nombre abreviado del compuesto conocido como *1-Fenil-Ciclo-Hexilamina 1-Piperidinociclohexano-Carbonitrilo (PCP)* también conocida como "polvo de ángel", es una neurotoxina de las más complejas y potentes que se desarrolló en los años 50's como anestésico, fue utilizado en la medicina veterinaria pero no fue aprobado para uso humano debido a los problemas que surgieron durante los estudios clínicos; a partir de los años 60's se ha utilizado como droga recreacional.

La Fenciclidina, por su efecto sobre el receptor NMDA, causa despolarización prolongada de la neurona y actúa sobre los receptores del glutamato; asimismo, se ha detectado cierta actividad sobre los receptores a opiáceos; la evidencia científica apunta que se producen actividades agonistas sobre la dopamina tanto a nivel de los receptores D_1 , como los D_2 , aunque la actividad de la droga podría ser mayor en estos últimos; las alteraciones en el sistema dopaminérgico podrían explicar en consumidores crónicos los síntomas que semejan a la esquizofrenia, esto es, síntomas positivos como alteraciones del pensamiento, alucinaciones de tipo paranoide,

delirios, etc., así como síntomas negativos como deterioro cognitivo, abulia, apatía y desinterés en la socialización. La psicosis inducida por PCP puede durar de cuatro a seis semanas.

Es un polvo blanco cristalino que se disuelve fácilmente, de sabor amargo, se vende en el mercado ilícito en una gran variedad de tabletas, cápsulas y polvos de colores; habitualmente se ingiere de forma oral, pero también puede ser inhalada, fumada en combinación con algún tipo de hoja como la menta, perejil, orégano o cannabis, o bien en forma endovenosa, en esta última modalidad el psicotrópico alcanza el torrente sanguíneo y la instauración de los síntomas ocurre muy rápidamente, al igual que cuando es inhalada (de 10 a 20 minutos), en cuyo caso los síntomas aparecen dentro de los siguientes minutos. Sin embargo, cuando la ruta de administración es la oral este periodo es más prolongado (40 minutos), en la cual la duración de los efectos se calcula alrededor de cuatro a seis horas; al ingresar al organismo dosis muy altas, la vida media del fármaco puede ser alargarse hasta cinco días, aunque las dosis bajas tienen vidas medias cortas; el consumo frecuente y prolongado a dosis altas, provoca su acumulación en los tejidos grasos, detectando mayor concentración en hígado y riñones; una parte infinitesimal del orden de una o dos cienmillonésimas de gramo, logra pasar la barrera hematoencefálica; se metaboliza casi por completo eliminando por orina una pequeña cantidad.

Los efectos buscados por los adictos son sensación de fuerza, poder e invulnerabilidad, alteraciones perceptuales similares a otros alucinógenos, así como por el efecto narcótico que puede producir.

El clorhidrato de ketamina es una arilciclohexilamina, que al igual que la fenciclidina, es un antagonista no competitivo del receptor NMDA pero con mayor selectividad (Lodge, 1990), así como de los receptores nicotínicos, muscarínicos, opioides y monoaminérgicos, inhibiendo la recaptación de noradrenalina, dopamina y serotonina. Es un anestésico disociativo desarrollado en 1963 para reemplazar a la Fenciclidina, actualmente utilizado como anestésico general de acción ultrarrápida en humanos y en medicina veterinaria, comercializado a nivel mundial como un líquido inyectable que se aplica intramuscular o endovenoso a una dosis de 50 mg para provocar anestesia.

Para el uso no médico, ilícito o recreativo, el método de obtención del principio activo en forma sólida consiste en la desecación lenta en horno a temperatura media

de 90 a 100° C, hasta la evaporación total del solvente para formar un polvo que es inhalado o esnifado, o bien para hacer tabletas o cápsulas; es conocida en las calles como "la keta", "K", la "K especial", "cat Valium", "vitamina k", etc.; el rango de consumo oscila entre los 20 a 100 mg.

La estructura química y los mecanismos de acción de la ketamina son similares a los provocados por el PCP, aunque es mucho menos potente y la duración de los efectos provocados es menor; no tiene olor ni sabor, por lo que se puede añadir a las bebidas sin que se detecte. Deprimen al SNC y finalmente provocan amnesia, por lo que esta droga puede ser suministrada a las víctimas para llevar a cabo ataques sexuales, dándole el nombre de "drogas de violación por cita" (o "date rapes", en inglés). La Agencia Federal para el Control de las Drogas (FDA, por sus siglas en inglés), informa que los efectos de sedación o anestesia pueden durar una hora o menos, aunque el cuerpo permanece afectado hasta por 24 horas.

Los efectos psicológicos a dosis bajas pueden presentarse en los siguientes 10 o 20 minutos de haber consumido, se manifiesta con la visión borrosa o doble, distorsión visual ("revelaciones místicas"), pérdida de percepción del tiempo, de la identidad, sensaciones placenteras (como flotar) y alteración del estado de ánimo, principalmente la euforia; la duración de estos efectos puede ser de 30 minutos a dos horas.

Con dosis superiores se obtiene un estado disociativo con alucinaciones, la más frecuente es sentir que el individuo se separa de su cuerpo, la experiencia puede llegar a ser tan extrema como sentirse "al borde de la muerte", conocida como entrar al "agujero K" (o "khole", en inglés), siendo difícil moverse; clínicamente se encuentra hipertensión, nistagmo, midriasis, rigidez muscular, pérdida de conocimiento. Su uso continuo durante más de tres semanas ocasiona tolerancia.

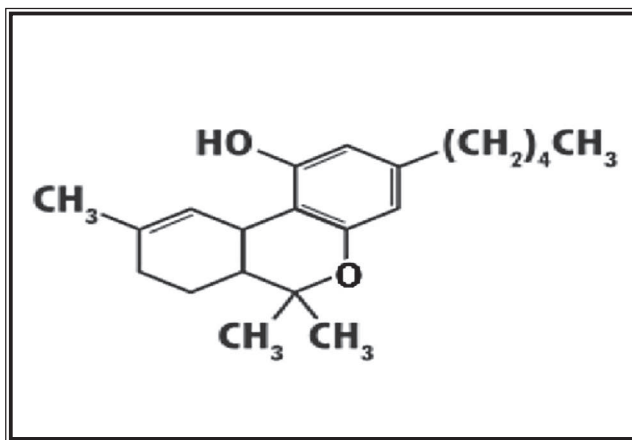
A partir del 2010 se ha detectado un derivado de este fármaco denominado metoxetamina (MXE), difundida ampliamente su venta vía internet y con efectos muy parecidos a la propia ketamina, reportándose reacciones adversas más severas que ponen en riesgo al consumidor; un riesgo latente es la combinación de esta sustancia con otras drogas. (Corazza, 2012).

La dosis promedio vía oral es de 20 a 100mg y vía intramuscular de 10 a 50mg. Derivado de que es una droga emergente nueva, no existe suficiente evidencia sobre sus efectos a largo plazo sobre el organismo.

Cannabinoides

Cannabis es el nombre del género dado a varias clases de la planta del cáñamo o Cannabis Sativa, que contiene alrededor de 483 sustancias químicas, incluidos más de 60 compuestos clasificados como cannabinoides, siendo los más estudiados el Δ -9-TetraHidroCannabinol (THC), el cannabidiol y el cannabinol; el THC es el principal componente psicoactivo siendo una molécula relativamente grande de tres anillos y una cadena lateral de cinco carbonos, que le confieren gran solubilidad en los tejidos grasos y atraviesa la barrera hematoencefálica (Cruz, 2014).

Figura 25. Estructura química del THC



Fuente: CIJ (2014). Consumo de drogas, riesgos y consecuencias.

De forma natural en el ser humano existe un sistema interno o endógeno llamado endocanabinoide, mediado por sustancias de estructura química muy parecida al THC de la cannabis, tales como la anandamida, el 2-AG y la oleamida, que se producen en el cerebro teniendo como receptores el CB₁, y el CB₂, que se ubican en la membrana de algunas células. El receptor CB₁ está presente en el SNC y en menor densidad en el SNP, mientras que el receptor CB₂ se localiza sobre todo en las células del sistema inmunológico (bazo y nódulos linfáticos). El receptor CB₁ se encuentra principalmente

en hipotálamo, hipocampo, cerebelo, corteza cerebral y ganglios basales, regiones relacionadas con procesos cognitivos, la memoria de tipo emocional, la ansiedad, el reforzamiento de la conducta, la percepción del dolor, la coordinación motora y algunas funciones endocrinas.

Los endocannabinoides actúan sobre las neuronas de forma similar a los opioides endógenos, es decir, inhiben la actividad de las neuronas con la diferencia de que solo actúan sobre los receptores CB₁ en neuronas que sintetizan, almacenan y liberan neurotransmisores específicos como dopamina, serotonina, GABA, etc., de este modo regulan procesos fisiológicos en respuesta a estímulos específicos y con efectos de muy corta duración, de tal forma que cuando entran los metabolitos de la cannabis se unen a estos mismos receptores, evitando que se descargue el neurotransmisor y actuando como neuromediador (Cruz, 2014).

Asimismo, el cannabis interfiere con los mecanismos de acción de los endocannabinoides, exacerbando la actividad de este sistema y activando a las células nerviosas, haciendo que transmitan mensajes anormales (Mc Lay, 2001).

El THC se metaboliza rápidamente en el hígado por medio de enzimas hepáticas y a través de procesos de hidroxilación, oxidación, epoxidación o conjugación; en menor grado es metabolizado por enzimas pulmonares y cerebrales, esta droga puede interferir con el metabolismo hepático de otros compuestos endógenos o fármacos que se estén ingiriendo, por ejemplo, se ha comprobado que el cannabidiol inactiva algunas isoenzimas del citocromo CYP-450, uno de los sistemas más comunes involucrado en el metabolismo de fármacos.

70 por ciento de los cannabinoides se excreta a través de las heces y la bilis, las cantidades remanentes son eliminadas por la orina, por lo cual la cronicidad del consumo, el retardo en la excreción por su fijación a las grasas y la reabsorción de los metabolitos activos, hace que en los consumidores crónicos, la cantidad de THC en el cuerpo sea relativamente constante y detectable por dispositivos y pruebas de detección de drogas; al continuar el consumo, ocurre el proceso denominado tolerancia invertida, esto es, que en dosis bajas se experimentan estados de intoxicación.

La lentitud en la eliminación del THC radica en que se fija a las grasas contenidas en el tejido adiposo de todo el cuerpo y en órganos como el hígado, riñones, pulmones, corazón, bazo y las glándulas mamarias, por ello la mayor proporción de grasas

que existe en el cuerpo de la mujer favorece que el THC retenido se comporte de forma diferente a lo que ocurre en el hombre, por lo que en las usuarias crónicas la tolerancia invertida es más intensa.

La exposición crónica a esta droga hace que el cerebro presente una respuesta de desensibilización, lo cual sugiere que la aparición de la tolerancia a algunos efectos producidos por esta sustancia se debe a una disminución en el número de receptores CB₁. Estudios de imagenología demuestran que hay regiones más sensibles al consumo crónico de cannabis como el hipocampo, y otras más resistentes como el hipotálamo y algunas estructuras de los ganglios basales.

Aspectos clínicos. De la planta del cannabis sativa comúnmente se obtienen dos tipos de presentación, la marihuana que hoy en día tiene una concentración de THC que fluctúa entre el 5.4-20 por ciento debido a las condiciones del cultivo y los entrecruzamientos de las diferentes variedades de esta planta y el hachís, que contiene entre 15-30 por ciento de THC. La cantidad del principio activo es muy importante, ya que determina el tipo de sintomatología, el daño y el deterioro que puede causar en el usuario.

La marihuana habitualmente se fuma en forma de cigarrillo o en pipa, tras la inhalación sus efectos se manifiestan entre siete y 10 segundos al igual que el tabaco, se absorbe rápidamente pasando de los pulmones al torrente sanguíneo y alcanza una concentración de entre 15 y 50 por ciento, según la experiencia del individuo. Cuando el consumo es por vía oral (como en alimentos) los efectos se producen más tardíamente, entre 30 y 60 minutos después de ser ingeridos (Ruíz, 2010) y su absorción es mucho más variable.

Los efectos físicos y psicológicos que buscan los consumidores de cannabis son: estado de relajación, sensación de bienestar, locuacidad, alteración de la percepción visual, auditiva y/o táctil, es desinhibidor de la conducta, ocasiona ligera distorsión del espacio y el tiempo, lo cual se consigue a dosis bajas y cuyos síntomas son autolimitados y duran de dos a cuatro horas; es importante mencionar que se pueden presentar efectos paradójicos tales como ansiedad, confusión y paranoia, que puede llegar a estados de pánico y psicosis temporal (NIDA, 2011). Acompañado a lo anterior, se presenta taquicardia, hipotensión postural, broncodilatación y aumento del riesgo de sufrir infarto agudo al miocardio en sujetos predispuestos.

El consumo crónico de esta droga afecta de forma considerable la función cognitiva, como es el deterioro de la memoria a corto plazo (memoria de acontecimientos recientes), lo cual dificulta el aprendizaje y retención de información, particularmente en tareas muy complejas, alteración del juicio y finalmente la toma de decisiones, lo cual se asocia a conductas de riesgo relacionadas al consumo como enfermedades de transmisión sexual, asimismo, tiempo de reacción lenta y disminución en la coordinación motora, lo que aumenta el riesgo de sufrir accidentes. Se puede desarrollar tolerancia a muchos de los efectos de la marihuana después de unas cuantas dosis; sin embargo, esta desaparece rápidamente.

Se ha reportado la presencia de diversos síntomas de abstinencia por suprimir el consumo de esta droga como insomnio, hipervigilancia, irritabilidad, ansiedad, disminución o aumento del apetito, trastornos intestinales y deseos vehementes de volver a consumir o craving, sintomatología que no llega a ser lo suficientemente severa como para alterar la vida diaria de las personas; estos síntomas suelen presentarse entre el segundo y el sexto día después del último consumo.

Una de las complicaciones más frecuentes por el consumo crónico de cannabis es el síndrome amotivacional, caracterizado por apatía, desinterés, falta de eficacia en el desempeño de las labores cotidianas, incapacidad para desarrollar planes futuros, empobrecimiento afectivo, abandono del cuidado personal, inhibición sexual, etc. Este síndrome suele acompañarse de alteraciones psicomotoras como disminución de los reflejos, parquedad de movimientos y lentitud de desplazamiento.

REFERENCIAS

- Allen, J., Bruss, J. & Damasio, H. (2005). *Estructura del cerebro humano, Investigación y Ciencia*, Edición Española de Scientific American, Madrid, 68-75.
- Allen, N. & Barres, B. (2009). *Neurosciences: Glia-more than just brain glue*. *Nature*, 457, 675-677.
- Ambrosio, E. & Fernández, E. (2011). *Fundamentos Neurobiológicos de las Adicciones*, en Pedrero, E. (coord.) *Neurociencia y Adicción* (19-46). España: Sociedad Española de Toxicomanías.
- American Psychiatric Association (4ta. Ed.). (2002). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, revised text. Barcelona: Masson.
- Anderson, P. (2002). Assessment and development of executive function (EF) during childhood. *Child neuropsychology*, 8(2), 71-82.
- American Psychiatric Association (2002). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, revised text*. Barcelona: Masson ed., 4ta. ed.
- Bock, J., Gruss, M., Becker, S. & Braun, K. (2005) *Experience-induced changes of dendritic spine densities in the prefrontal and sensory cortex: correlation with developmental time Windows*. *Cerebral Cortex*, 15(6), 802-808.
- Bowers Jr, M. & Freedman, D. (1996) *Psychedelic Experiences in Acute Psychoses*, *Arch Gen Psychiatry*, 15(3), 240-248.
- Broscheit, J. & Kranke, P. (2008) *The preoperative medication: background and specific indications for the selection of the drugs*. *Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie: AINS*, 43 (2), 134-143.
- Caballero, L. (2005). *Adicción a cocaína: neurología clínica, diagnóstico y tratamiento*, Madrid: PNSD.
- Camí, J. & Farré, M. (2003). *Drug Addiction*, *The New England Journal of Medicine*, 349, 975-986.
- Casas, M., Roncero, C., Ramos, J., Collazos, F., Bosch, R. & Valero, S. (2001). *Abordaje actual de la dependencia a opiáceos*. España: Universidad de Barcelona.

- Cardinal, R., Parkinson, J., Hall, J. & Everitt, B. (2002). *Emotion and motivation: the role of the amygdala, ventral striatum, and prefrontal cortex. Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 26. Reino Unido: Elsevier ed., 321-352.
- Carlson, N. (7a. Ed.). (2008). *Foundations of physiological psychology*, Boston: MA, Allyn & Bacon ed.
- Carlson, N. (9a. Ed.).(2007). *Physiology of behavior*. Boston: Pearson Allyn & Bacon.
- Centros de Integración Juvenil (2001). *Alucinógenos*. En Centros de integración Juvenil, *Farmacoterapia de los Síndromes de Intoxicación y Abstinencia por Psicotrópicos* (205-215), México: CIJ.
- Centros de Integración Juvenil (2001). *Fenciclidina*. En Centros de integración Juvenil, *Farmacoterapia de los Síndromes de Intoxicación y Abstinencia por Psicotrópicos* (216-223), México: CIJ.
- Centros de Integración Juvenil (2015). *Consumo de drogas: riesgos y consecuencias*. México: CIJ.
- Cole, R. Konradi, C. Douglass, J. & Hyman, S. (1995). *Neuronal adaptation to amphetamine and dopamine: molecular mechanisms of prodynorphin gene regulation in rat striatum. Neuron, Cell press*, 14(4), 813-823.
- Contreras, M. Ceric, F. & Torrealba, F. (2008). *El lado negativo de las emociones: la adicción a drogas de abuso. Revista de Neurología*, 47(9), 471-476.
- Corazza, O. Schifano, F. Simonato, P. Fergus, S. Assi, S. Stair, J.,... Scherbaum, N. (2012). *Phenomenon of new drugs on the Internet: the case of ketamine derivative methoxetamine. Hum Psychopharmacol*, 27(2), 145-149.
- Cowan, W. Südhof, T. Stevens, C. (2001) *Synapses*. Baltimore: Johns Hopskings University Press.
- Cruz, S. (2001). *Efectos y mecanismos de acción de las drogas de abuso*. En Tapia, R. (2da. Ed.), *Las adicciones: dimensión, impacto y perspectivas*. México: Editorial El Manual Moderno.
- Cruz, S. (2006). *El cerebro y el consumo de drogas*. México: Cinvestav.
- Cruz, S. (2011). *El abuso de inhalables: problema creciente de salud pública. En Avance y Perspectiva: Revista Digital del Cinvestav*.
- Cruz, S. (2da. Ed.). (2014). *Los efectos de las drogas: de sueños y pesadillas*. México: Editorial Trillas.

- Eisch, A. Barrot, M. Schad, C. Self, D. & Nestler, E. (2000). *Opiates inhibit neurogenesis in the adult rat hippocampus*. En *Proceedings of the National Academy of Science*, 97, 7579-7584.
- Franklin, J. & Frances, J. (2001). *Trastornos por consumo de alcohol y de otras sustancias psicoactivas*. En Hales, R. Yudofsky, S. Talbott, J. (3a. Ed). *DSM-IV Tratado de Psiquiatría*. Estados Unidos: The American Psychiatric Press.
- Gil-Verona, J. Pastor, J. Paz, F. Barbosa, M. Macías-Fernández, J. Maniega, C.,... Cañizares-Alejos, S. (2003). *Neurobiología de la adicción a las drogas de abuso*. *Revista de Neurología*, 36(4), 361-365.
- Goldstein, R. & Volkow, N. (2002). *Drug addiction and its underlying neurobiological basis: Neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex*. *The American Journal of Psychiatry*, 159(10), 1642-1652.
- Gouzoulis-Mayfrank, E. Habermeyer, E. Hermle, L. Steinmeyer, A. Kunert, H. & Sass, H. (1998a). *Hallucinogenic drug induced states resemble acute endogenous psychoses: results of an empirical study*. *European Psychiatry*. Editorial Elsevier, 13(8), 399-406.
- Gouzoulis-Mayfrank E, Heekeren, K. Thelen, B. Lindenblatt, H. Kovar, K. Sass, H. & Geyer, M. (1998b). *Effects of the hallucinogen psilocybin on habituation and prepulse inhibition of the startle reflex in humans*. *Behavioural Pharmacology*, 9(7) 561-566.
- Hoffer, A. & Osmond, H. (1969). *The Hallucinogens*. N.Y.: Elsevier.
- Hyman, S. Malenka, R. & Nestler, E. (2006). *Neural mechanisms of addiction: the role of reward-related learning and memory*. *Annual Review of Neuroscience*, 29, 565-598.
- Jiménez, P. Así destruyen las drogas, esto es lo que le pasa a tu cerebro cuando te pasas con las drogas. Ciencia Xplora. Recuperado de http://www.cienciexplora.com/divulgacion/esto-que-pasa-cerebro-cuando-pasas-drogas_2015040600053.html
- Kalivas, P. & Volkow, N. (2005). *The Neural Basis of Addiction: A Pathology of Motivation and Choice*. *The American Journal of Psychiatry*, 162(8), 1403-1413.
- Kandel, E. & Schwartz, J. (2da. Ed). (1985). *Principles of Neural Science*, NY: Editorial Elsevier.

- Kolb, B. (4a ed.). (1996). *Whishaw IQ Fundamentals of human neuropsychology*. San Francisco: WH Freeman.
- Kovacs, G. Sarnyai, Z. & Szabo, G. (1998). *Oxytocin and Addiction: A Review. Psychoneuroendocrinology*, 23(8), 945-962.
- Lodge, D. & Johnson, K. (1990). *Noncompetitive excitatory amino acid receptor antagonists. Trends in Pharmacological Sciences*. Editorial Elsevier, 11(2), 81-86.
- Llopis, J. (2001). *Dependencia, intoxicación aguda y síndrome de abstinencia por cocaína*. En Monografía Cocaína, 147.
- Lorenzo, P. Moreno, A. Lizasoain, I. Leza, J. Moro, A. & Portolés, A. (18va. ed.). (2008). *Velázquez Farmacología Básica y Clínica*, Madrid: Editorial Médica Panamericana.
- Lorenzo, P. Ladero, J. Leza, J. & Lizasoain, I. (3ra. ed.). (2009). *Drogodependencias, farmacología, patología, psicología y legislación*. España: Editorial Panamericana.
- Makris, N. Gasic, G. Seidman, L. Goldstein, J. Gastfriend, D. Elman, I.,... Breiter, H. (2004). *Decreased Absolute Amygdala Volume in Cocaine Addicts. Neuron, Cell press*, 44, 729-740.
- McLay, R. Pan, W. & Kastin, A. (2001). *Effects of peptides on animal and human behavior: a review of studies published in the first twenty years of the journal Peptides. Peptides*, 22(12), 2181-2255.
- Méndez, M. Ruíz, C. Prieto, B. Romano, A. Caynas, S. & Prospéro, O. (2010). *El cerebro, las drogas y los genes. Salud Mental*, 33, 535-542.
- Méndez, M. Ruíz, C. Prieto, B. Romano, A. Caynas, S. & Prospéro, O. (2010). *El cerebro y las drogas, sus mecanismos neurobiológicos. Salud Mental*, 33, 451-456.
- Miller, N. & Gold, M. (1991). *Dependence syndrome -a critical analysis of essential features. Psychiatric Annals*, 21, 282-291.
- Morales-Bustamante, J. & Berrouet-Mejía, M. (2012). *Cocaína y estado convulsivo. CES Medicina*, 26(2), 215-221.
- National Institute on Drug Abuse. (2005). *La cocaína: abuso y adicción. NIDA Serie de Reportes de Investigación*, US Department of Health and Human Services.
- National Institute on Drug Abuse. (2007). *The Neurobiology of Ecstasy (MDMA). NIDA Serie de Reportes de Investigación*, Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos.

- National Institute on Drug Abuse. (2007). Understanding Drug Abuse and Addiction: What Science Says. Recuperado de <http://www.drugabuse.gov/publications/teaching-packets/understanding-drug-abuse-addiction>.
- National Institute on Drug Abuse. (2010). *Cocaína: Abuso y adicción*. NIDA Serie de Reportes de Investigación, Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos, NIH, 10-4166(S).
- National Institute on Drug Abuse. (2011). *Abuso de Inhalantes*. NIDA Serie de Reportes de Investigación, Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos, 11-3818.
- National Institute on Drug Abuse. (2014). *Las drogas, el cerebro y el comportamiento*. NIDA La ciencia de la adicción, Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos. Publicación NIH No. 08-5605.
- National Institute on Drug Abuse. (2015). *Las drogas de club (GHB, ketamina y Rohipnol)*. NIDA Drug Facts, Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos.
- Navarro, A. *El funcionamiento cerebral*. Monografías de neuropsicoeducación, Asociación Educar. Recuperado de <http://www.asociacioneducar.com/monografias/navarro.pdf>
- Organización Mundial de la Salud. (1995). *Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud Décima Revisión, CIE-10*. (Publicación Científica No. 554). Washington, DC.
- Pascual, F. Torres, M. & Calafat, A. (2001). *Monografía Cocaína*. Adicciones. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas, 13(2).
- Pereiro, C. (2010). *Manual de adicciones para médicos especialistas en formación*. España: Sociedad Científica Española de Estudios sobre el Alcohol, el Alcoholismo y otras Toxicomanías.
- Pérez-Álvarez, A. Navarrete, M. Covelo, A. Martín, E. & Araque, A. (2014). *Structural and functional plasticity of astrocyte process and dendritic spine interactions*. *The Journal of Neuroscience*. Society of Neuroscience, 34(38), 12739-12744.
- Pinel, JPJ. (1990). *Biopsychology*. Boston: MA Allyn & Bacon.
- Prospéro, O. (2014). *¿Cómo ves? Las adicciones*. México: Dirección General de Publicaciones y Fomento Editorial.

- Purves, D. Augustine, G. Fitzpatrick, D. Katz, L. LaMantia, A. & McNamara, J. (2004). *Invitación a la Neurociencia*. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana.
- Redolar, D. (2009). *Cerebro y Adicción*. España: Editorial UOC (Universitat Oberta de Catalunya).
- Shelton, K. & Nicholson, K. (2014). *Pharmacological classification of the abuse-related discriminative stimulus effects of trichloroethylene vapor*. *The Journal of Drug and Alcohol Research*. Pub Med Central, (3).
- Shepherd, G. (1984). *Neurobiology*. *Anal. of Neurology*. Oxford University Press, 15(6), 616-617.
- Stahl, S. (2da. Ed). (2002). *Psicofarmacología esencial: bases neurocientíficas y aplicaciones clínicas*. Barcelona: Ariel.
- Tracey, J. (2015). Shors, Estimulado, Cérebro produz e preserva novas células nervosas. Curso de Pós-Graduação Latu-Sensu em Geriatria e Gerontologia. Turmas.
- Tu diccionario hecho fácil en *Definición ABC*, sección Salud, tema Neurona, <<http://www.definicionabc.com/salud/neurona.php>>
- Vaughan, C. Christie, M. Bagley, M. Ingram, S. & Connor, M. (1998). *Enhanced Opioid Efficacy in Opioid Dependence Is Caused by an Altered Signal Transduction Pathway*. *The Journal of Neuroscience*, 18(24), 10269-10276.
- Volkow, N. Rosen, B. & Farde, L. (1997). *Imaging the living human brain: Magnetic resonance imaging and positron emission tomography*. *Proceedings of the National Academy of Science*, 94(7), 2787-2788.
- Volkow, N. Fowler, J. & Wang, G. (2003). *The addicted brain: insights from imaging studies*. *The Journal of Clinical investigations*, US National Library of Medicine National Institutes of Health, 111(10), 1444-1451.
- Volkow, N. Fowler, J. & Wang, G. (2004). *The addicted human brain viewed in the light of imaging studies: brain circuits and treatment strategies*. *Neuropharmacology*, 47(1), 3-13.
- Volkow, N. Fowler, J. Wang, G. & Swanson, J. (2004). *Dopamine in drug abuse and addiction: results from imaging studies and treatment implications*. *Molecular Psychiatry*, 9, 557-569.
- Volkow, N. & Ting-kai, L. (2005). *The Neuroscience of Addiction*. *Nature Neuroscience*, 8, 1429-1430.

Weaver, M. & Schnoll, S. (2011). *Ketamine and Phencyclidine*. En Johnson, B. *Addiction Medicine* (603-613), New York: Springer.

Wonnacott, S. (1990). *The paradox of nicotinic acetylcholine receptor upregulation by nicotine*. *Trends in Pharmacological Sciences*, Cell press, 11(6), 216-219.



www.gob.mx/salud/cij **www.cij.org.mx**
cij@cij.gob.mx



ISBN: 978-607-7917-20-5

