



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

EL USO DE ANFETAMINAS COMO CAUSANTE DE
ACCIDENTE CEREBROVASCULAR EN EL
CONSULTORIO DENTAL.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANO DENTISTA

P R E S E N T A:

JOSUÈ ISRAEL BASILIO VERGARA

TUTORA: C.D. IRMA ESTELA VILLALPANDO GALINDO



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

A mamá Chepina; por ser un gran ejemplo, por todo el tiempo que me dedicó, por hacer de lo cotidiano algo maravilloso y por ser mi más grande influencia.

A mamá; por su apoyo desmedido, su cariño y su paciencia.

A mis hermanos; por su amplio criterio, su entereza mental y por ser extraordinarios.

A Susana; por el inefable tiempo que pasamos juntos, por ser mi carta a Santa Claus.

A mis amigos de la secundaria; Fer, Israel, Nora, Víctor, Rafael, Pablo, Sergio, Blanca y Marta; por las conversaciones polémicas y por los grandes momentos de humorismo involuntario.

A mis amigos del C.C.H. Eric, Silvia, Abraham, Erika, Iván, Carlos y Rogelio; por las retas, los zapatos, por consentirme tanto, por evitar la monotonía y por manejar un nivel supremo de diversión.

A mis amigos de la facultad; Karina, Paula, Alfredo, Sabdy, Gloria, Karina Haro, Cristian, Cristina, Iván, Teresa y Nallely; por la solidaridad, la unión y la lealtad que compartimos.

A los Queobolas; por el campeonato.

A Mary y a la señora Coco; por la confianza depositada en mí.

A la C.D. Irma Villalpando; por la dedicación e interés a este trabajo.

A Mario y Javier; por estar cuando se les necesita.

A la Universidad.

ÍNDICE.

INTRODUCCIÓN.	. 6
CAPÍTULO I.	-
1. ANFETAMNA..	. 7
1.1 Clasificación de las aminos simpaticomimética.	. 7
1.2 Mecanismos de acción de los fármacos simpaticomiméticos.	. 8
1.3 Síntesis almacenamiento y liberación de las catecolaminas.	. 9
1.4 Recaptación e inactivación de las catecolaminas.	. 11
1.5 Farmacocinética de la anfetamina.	. 14
1.6 Reacciones cardiovasculares.	. 14
1.7 Reacciones en músculo liso.	. 14
1.8 Efectos en sistema nervioso central.	. 14
1.9 Analgesia.	. 16
1.10Respiración.	. 16
1.11 Depresión del apetito.	. 16
1.12 Mecanismo de acción en el sistema nervioso central.	. 17
1.13 Toxicidad y efectos adversos.	. 18
1.14 Dependencia y tolerancia.	. 19
1.15 Aplicaciones terapéuticas.	. 19
1.16 Efectos en la sexualidad.	. 20

CAPÍTULO II

2.SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO. 19
2.1 Anatomía fisiológica del sistema nervioso simpático. 19
2.2 Fibras nerviosas simpáticas en los nervios esqueléticos 23
2.3 Distribución de las fibras nerviosas simpática. 23
2.4 Naturaleza de las terminaciones nerviosas simpáticas en la médula suprarrenal.24
2.5 Anatomía fisiológica del sistema nervioso parasimpático.24
2.6 Neuronas parasimpáticas preganglionares y posganglionares.25
2.7 Características básicas del funcionamiento simpático y parasimpático.	26
2.8 Receptores de los órganos efectores.27
2.9 Receptores adrenérgicos.28
2.10 Médula suprarrenal.29

CAPÍTULO III

3. SISTEMA LÍMBICO.31
3.1 Anatomía funcional del sistema límbico.32
3.2 Sistemas activadores impulsores del encéfalo.33
3.3 Actividad cerebral mediante señales excitadoras continuas procedentes del encéfalo.35
3.4 Control vegetativo y endocrino del hipotálamo.40
3.5 Funciones del hipocampo.44
3.6 Función de la amígdala.45
3.7 Función de la corteza límbica.45
3.8 Neurobiología de la conducta adictiva.47

3.9 Aspectos neuroquímicos de la conducta adictiva.50
---	-----

4.CAPÍTULO IV

ENFERMEDADES CEREBROVASCULARES50
--	-----

4.1 Polígono de Willis.51
---------------------------------	-----

4.2 Epidemiología de enfermedad cerebrovascular.52
--	-----

4.3 Clasificación.54
----------------------------	-----

4.4 Isquemia cerebral transitoria.54
--	-----

4.5 Infarto cerebral isquémico agudo.55
---	-----

4.6 Fisiopatología del accidente cerebrovascular de origen isquémico.55
---	-----

4.7 Manifestaciones clínicas.56
---------------------------------------	-----

4.8 Tratamiento.59
--------------------------	-----

4.9 Accidente cerebrovascular por hemorragia intracraneal.60
--	-----

4.10 Fisiopatología de hemorragia intraparenquimatosa hipertensiva60
--	-----

4.11 Manifestaciones clínica.62
---------------------------------------	-----

4.12 Factores predisponentes.65
---------------------------------------	-----

4.13 Determinantes sociales.67
--------------------------------------	-----

4.14 Consideraciones sobre el tratamiento odontológico.68
---	-----

CONCLUSIONES.74
-----------------------	-----

FUENTES DE INFORMACIÓN.75
---------------------------------	-----

INTRODUCCIÓN.

La anfetamina es un fármaco que tiene gran acción sobre el sistema nervioso central, pertenece al grupo de las aminas simpaticomiméticas, es utilizada con aplicaciones terapéuticas muy específicas como el tratamiento de la narcolepsia y trastornos de déficit de atención.

Sin embargo, por sus efectos en el organismo es usada en una gran variedad de situaciones. Existe una amplia gama dentro de los usuarios de la anfetamina, que van desde vigilantes y transportistas hasta médicos residentes; quienes al tener la necesidad de permanecer en vigilia optan por la estimulación que provoca este fármaco, en la población juvenil goza de gran aceptación ya que al suprimir el sueño es considerada como una droga "enérgica". Otra de las situaciones características en las que se consumen anfetaminas es en el tratamiento para el control de peso ya que suprime el apetito, pero no acelera el metabolismo.

El gran problema de la anfetamina es que su consumo provoca dependencia y como consecuencia adicción, presentando múltiples complicaciones en la salud general del individuo destacando dentro de las más graves la hipertensión y accidente cerebrovascular.

CAPÍTULO I.

1 ANFETAMINA.

La anfetamina, fenilisopropilamina beta racémica tiene acciones estimulantes poderosas en sistema nervioso central, además de las acciones alfa y beta periféricas comunes a los fármacos simpaticomiméticos de acción indirecta. Las aminas simpaticomiméticas pueden clasificarse de diferentes maneras: Atendiendo a su mecanismo de acción, se clasifican en tres categorías.⁽¹⁾

1.1 Clasificación de las aminas simpaticomiméticas.

Aminas de acción directa. Actúan directamente sobre los receptores adrenérgicos para inducir la liberación del neurotransmisor. Estas respuestas no se modifican por reserpina y se potencian por cocaína y desnervación quirúrgica.

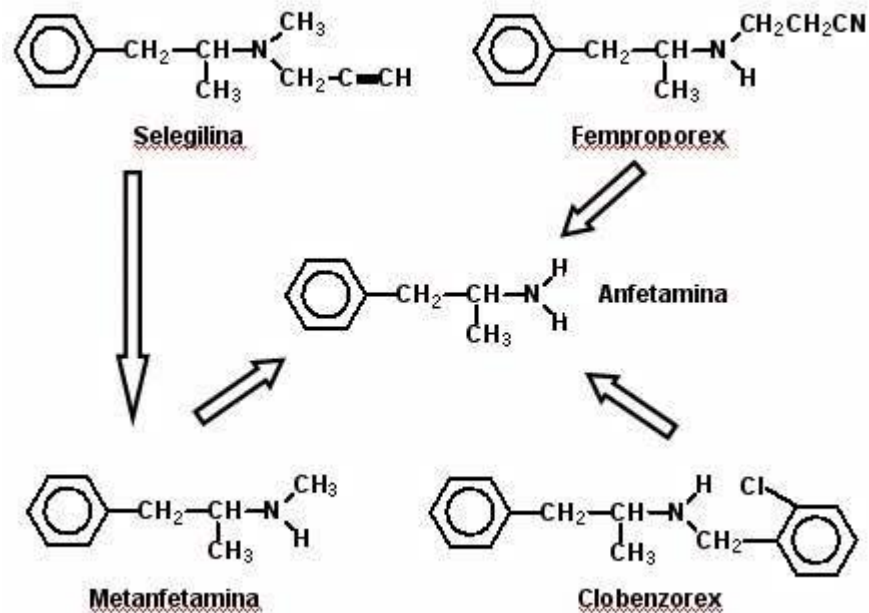
Estas aminas pueden clasificarse en función de su naturaleza química en:

Aminas de acción indirecta. Aumentan la liberación del neurotransmisor, pero lo hacen por mecanismos que no implican la activación directa de los receptores adrenérgicos, por ejemplo, inhibiendo los sistemas de recaptación o incrementando la liberación fisiológica del neurotransmisor

Aminas de acción mixta. Actúan tanto sobre los receptores como sobre la terminación nerviosa adrenérgica, liberando noradrenalina endógena.

Las aminas simpaticomiméticas también pueden clasificarse atendiendo a la afinidad por un determinado subtipo de receptor adrenérgico. Aunque muchos de los fármacos activan, en mayor o en menor grado, ambos subtipos de receptores, algunos muestran una selectividad específica por receptores alfa o beta.

Esta especificidad, a veces es relativa, y solo se pone de manifiesto con dosis bajas del fármaco, ya que en dosis elevadas pierden su selectividad y pueden interactuar con otros subtipos de receptores adrenérgicos.



1.2 Mecanismo de acción de los fármacos simpaticomiméticos.

El mecanismo de acción que origina un efecto determinado en los diversos órganos y tejidos tras la unión de un fármaco simpaticomimético a su receptor depende del subtipo de recetor involucrado.

La activación de los receptores alfa1 produce la estimulación de la enzima fosfolipasa C, que cataliza la transformación de fosfoinositol-4,5difosfato (PIP2) en inositol-1,4,5-trifosfato (IP3) y diacilglicerol (DAG). Este último activará a la proteincinasa C (PKC), mientras que el IP3 liberará Ca^{2+} de los depósitos intracelulares que, como segundo mensajero mediará multitud de funciones en el organismo.

La activación de los receptores alfa 2 esta mediada por proteínas G que inhibirán al sistema adenililciclasa responsable del paso de ATP a AMPc

intracelular, produciéndose la inhibición de los canales de Ca^{2+} y la activación de los K^{+} . Ello trae consigo una disminución en la liberación de los neurotransmisores por las terminaciones nerviosas. Por ello, los antagonistas alfa 2 son útiles en el tratamiento del síndrome de abstinencia a opioides, en el que se produce una liberación masiva de neurotransmisores.

La activación de los receptores beta produce una estimulación del sistema adenililciclasa medida por las proteínas Gs estimuladoras (o por inhibición de las proteínas Gi inhibitoras). Como consecuencia se produce un aumento en la concentración de AMPc intracelular, que a su vez, activará proteincinasas responsables de la fosforilación de diversas proteínas enzimáticas y estructurales que modulan numerosas funciones

En el caso de los receptores beta presinápticos (beta2) su activación produce un aumento en la liberación de neurotransmisores desde la terminación nerviosa.

Es de suma importancia explicar los procesos de síntesis almacenamiento y liberación de catecolaminas para la mejor comprensión del mecanismo de acción de los fármacos simpaticomiméticos. ⁽¹⁾

1.3 Síntesis almacenamiento y liberación de catecolaminas.

La dopamina, la adrenalina y la noradrenalina son catecolaminas endógenas y se caracterizan por contener en su estructura química un grupo aromático catecol o 3,4-hidroxifenilo unido a una cadena lateral etilamino con diversas modificaciones. Para sintetizar las catecolaminas se requiere la actividad de cuatro enzimas. El primer paso consiste en la hidroxilación del anillo fenólico del aminoácido L-tirosina mediante la tirosina-hidroxilasa (TH) que da origen a la L-dihidroxifenilalanina (L-dopa). El segundo paso consiste en la descarboxilación de la L-dopa en dopamina mediante la dopa-

descarboxilasa; este proceso se lleva a cabo en el citoplasma. La hidroxilación de la dopamina en la posición B de la cadena lateral que la convierte en noradrenalina la realiza la enzima dopamina-B-hidroxilasa (DBH). La DBH es una enzima intravesicular y, por consiguiente, la dopamina sintetizada ha de transformarse al interior vesicular para allí convertirse en noradrenalina. Finalmente, la noradrenalina puede metilarse y formar adrenalina por acción de la feniletanolamina-N-metiltransferasa (FNMT). El paso limitante en esta ruta biosintética es la conversión de L-tirosina en L-dopa; de la importancia que reviste la regulación de la TH. Esta enzima aumenta su actividad cuando se estimula el simpático y se inhibe cuando los niveles tisulares de las catecolaminas son elevados.

Las catecolaminas sintetizadas se almacenan en vesículas de núcleo denso en concentraciones enormes, de 1 molar. Este depósito casi cristalino de catecolaminas es posible gracias a que forman un complejo intravesicular con ATP y con proteínas de carácter ácido denominadas cromograninas. También se almacenan en estas vesículas gran cantidad de ascorbato y de neuropéptidos, particularmente de tipo opioide. Las catecolaminas, moleculares muy polares, pueden penetrar hasta el interior vesicular gracias a que el ambiente intravesicular es muy ácido; se crea así un gradiente de protones que favorece al trabajo de un transportador de amino que requiere Mg^{2+} y ATP, y que se ubica en la membrana vesicular. Dicho transportador se bloquea en forma muy selectiva por la reserpina, lo que conduce a una reducción gradual de los depósitos de catecolaminas.

La liberación de catecolaminas al espacio sináptico en las uniones neuroefectoras simpáticas o al torrente circulatorio en la médula suprarrenal, se lleva a cabo mediante el proceso denominado exocitosis. El estímulo secretor es la despolarización, que ocasiona la apertura de los canales de Ca^{2+} por estos canales da lugar a la fusión de la membrana de la vesícula con la membrana celular, formándose un poro de fusión por el que se libera

en pocos milisegundos todo el contenido vesicular: catecolaminas, ATP, cromograninas y neuropéptidos. El modelo más utilizado para el fino análisis de este proceso es el de la célula cromafín de la médula suprarrenal la relación existente entre la elevación de la concentración citosólica de Ca^{2+} y liberación de adrenalina en una célula cromafín suprarrenal bovina. Tras despolarizar la célula, se eleva súbitamente el Ca^{2+} y se produce una explosión de espiga de secreción, cada una de las cuales corresponde a la liberación cuantal de mas 20,000 moléculas de adrenalina de una sola vesícula. Este proceso de exocitosis está muy bien regulado por una máquina formada por varias proteínas y que, en su conjunto, se denomina con la sigla SNARE. Los receptores presinápticos α_2 , acoplados a proteínas G, regulan la entrada de Ca^{2+} por los canales de calcio sensibles a voltaje; los agonistas alfa 2 tipo clonidina frenan la liberación de neurotransmisor, precisamente por enlentecer y disminuir las corrientes de calcio. Se han descrito otros muchos receptores que frenan (purnérgicos, opioides) o facilitan (adrenérgicos beta) la liberación del neurotransmisor. Las catecolaminas pueden liberarse también por un proceso que es independiente de Ca^{2+} , no exocitótico, que consisite en el desplazamiento de sus lugares de depósito por las denominadas aminas simpaticomiméticas de acción indirecta como la anfetamina. ⁽¹⁾

1.4 Recaptación e inactivación de las catecolaminas.

Las catecolaminas, una vez liberadas, pueden desaparecer de la hendidura sináptica, bien por sistemas de captación tisular, bien por metabolismo enzimático de la MAO o la COMT.

La monoaminoxidasa (MAO) es una enzima presente sobretodo en neuronas noradrenérgicas que convierte las catecolaminas en sus aldeídos, que posteriormente son metabolizados por la aldeídodeshidrogenasas (en el caso de la noradrenalina, el ácido hidroximandélico)

La catecol-o-metiltransferasa (COMT) presente en el tejido neuronal y no neuronal. Metila de un grupo catecol-OH para producir un derivado metoxi. Esta enzima puede actuar sobre catecolaminas, sobre catecolaminas desaminadas previamente por la MAO (el metabolito principal en este caso es el ácido 3-metoxi-4-hidroximándenico).

La noradrenalina libera en la unión neuroefectora simpática sufre un proceso de recaptación por un transportador de noradrenalina, ubicado en plasmalema de la terminación nerviosa sináptica (sistema de recaptación tipo 1). El transporte de noradrenalina es activado, requiere Na^+ , es saturable y competitivo y se realiza contra un gradiente de concentración. La importancia de este sistema de retirada del neurotransmisor se pone de manifiesto por el hecho de que su bloqueo por cocaína o despramina (un antidepresivo tricíclico) potencia de forma notable los efectos fisiológicos de la estimulación sináptica. Esta potenciación se observa también cuando se administra noradrenalina o adrenalina exógena. El transportador se identifica mejor las isoformas (-), pero exhibe pobre especificidad de sustrato ya que transporta varias aminas.

Otras células no neuronales por ejemplo las del músculo liso, músculo cardíaco, endotelio o glía) también poseen sistemas de recaptación para la noradrenalina y otras aminas; este sistema de recaptación tipo 2 presenta menos afinidad por la noradrenalina que el sistema de recaptación 1, pero tiene más capacidad.

Las catecolaminas sufren también un proceso de degradación metabólica por la MAO y la COMT. Sin embargo este proceso parece ser cuantitativa y fisiológicamente menos relevante que la recaptación neuronal, según se desprende del hecho de que la inhibición enzimática potencia poco los efectos de las catecolaminas.

La MAO se localiza fundamentalmente en neuronas noradrenérgicas, aunque también está presente en otros tejidos como el hígado y el epitelio intestinal. Esta enzima convierte las catecolaminas en aldeído correspondiente, que posteriormente en la periferia, es metabolizado por la aldeído-deshidrogenasa de los ácidos carboxílicos correspondientes; en el caso de la noradrenalina se transforma en ácido hidroximandélico. La MAO puede oxidar aminoras como la dopamina o la serotonina. En las terminaciones simpáticas puede, así mismo, regular el contenido de dopamina y noradrenalina, de manera que, si se inhibe la enzima, aumenta la reserva de noradrenalina.

La COMT es una enzima muy extendida que se encuentra en el tejido neuronal y no neuronal. Su función es metilar de los grupos catecol-OH para producir un derivado metoxi; puede actuar directamente sobre las catecolaminas o sus productos desaminados por la MAO. La metilación por COMT de la adrenalina y noradrenalina produce, respectivamente los metabolitos metanefrina y normetanefrina.⁽¹⁾

1.5 Farmacocinética de la anfetamina.

Las anfetaminas se absorben en forma competitiva desde el tubo digestivo, se metabolizan en el hígado y se excretan en orina. Es común que las personas que abusan de estos fármacos las administren por vía intravenosa o las fumen. La euforia que provoca la anfetamina dura entre cuatro y seis horas, cuatro a ocho veces más veces que la cocaína. Las anfetaminas causan adicción, que se caracteriza por dependencia, tolerancia y conducta de búsqueda del fármaco.⁽³⁾

1.6 Reacciones cardiovasculares.

Administrada por vía oral, la anfetamina aumenta las presiones arteriales tanto sistólica como diastólica. En muchos casos disminuye la frecuencia cardíaca de manera refleja; con grandes dosis hay peligro de arritmias cardíacas. Con las dosis terapéuticas no se fomenta el gasto cardíaco, ni cambia mucho el flujo sanguíneo cerebral. El l-isómero es levemente más potente que el d- isómero. En sus acciones cardiovasculares.⁽²⁾

1.7 Reacciones en músculo liso.

En general, el músculo liso reacciona a la anfetamina como lo hace a las otras aminas simpaticomiméticas. El efecto contráctil del esfínter de la vejiga urinaria es particularmente notable, y por este motivo la anfetamina se ha usado para tratar la enuresis y la incontinencia. En ocasiones produce dolor y dificultad para orinar. Son impredecibles los efectos gastrointestinales de la anfetamina. Si es pronunciada la actividad intestinal la anfetamina puede producir relajación y retraso del desplazamiento del contenido del intestino, si este se encuentra ya relajado, suele ocurrir el efecto contrario. La reacción del útero humano varía pero puede producir un incremento en el tono del mismo.⁽²⁾

1.8 Efectos sobre el sistema nervioso central.

La anfetamina es una de las aminas simpaticomiméticas más potentes para estimular el SNC. Estimula el centro respiratorio bulbar, disminuye el grado de depresión central causado por diversos fármacos y produce otros signos de estimulación del sistema nervioso central. Se cree que estos efectos se debe a estimulación cortical y, posiblemente, del sistema activador reticular. En contraste, este medicamento pueden “embotar” la descarga convulsiva máxima de electrochoque y prolongar el periodo subsecuente de depresión.

Para desencadenar los efectos excitadores del SNC, d- isómero (dextroanfetamina) tiene de tres a cuatro veces la potencia del l-isómero.

Los efectos psicológicos dependen de la dosis y del estado mental y de la personalidad del individuo. Los resultados principales de una dosis oral de 10 a 30 mg consiste en estado total de vigilia gran estado de alerta y disminución de la sensación de fatiga, mejoría del estado de ánimo con aumento de la iniciativa, la confianza en uno mismo y la habilidad para concentrarse a menudo júbilo y euforia, e incremento de las actividades motoras y de lenguaje. Mejora la ejecución de las tareas mentales simples pero, aunque se puede lograr un trabajo más amplio quizá se incrementa el número de errores. El rendimiento físico en deportistas, por ejemplo, mejora, y en muchos casos se abusa de este fármaco con la finalidad mencionada. Estos efectos no son invariables y pueden revertirse a causa de la sobredosificación o el uso repetido la utilización de grandes dosis va seguida casi siempre de depresión y fatiga muchos individuos que reciben anfetamina presentan cefalalgia, palpitaciones, mareos, trastornos vasomotores, agitación, confusión, disforia, aprensión, delirio o fatiga.

La prevención y supresión de la fatiga por la anfetamina se ha estudiado con amplitud en el laboratorio, en estudios de campo de personal militar y deportistas. En general, la duración del rendimiento suficiente se prolongan antes de que aparezca fatiga, y los efectos de este se eliminan al menos en parte. La mejoría más notable parece ocurrir cuando se ha reducido el rendimiento por fatiga y falta del sueño. Esta mejoría puede deberse en parte a alteraciones de las actitudes desfavorables hacia la tarea por realizar. Sin embargo, la anfetamina reduce la frecuencia de los lapsos de atención que trastornan el rendimiento después de privación prolongada del sueño y, por tanto, mejora la ejecución de tareas que requieren atención sostenida. Se puede posponer la necesidad de dormir, pero no evitar el sueño por tiempo

indefinido. Cuando se interrumpe la administración del fármaco después de uso prolongado, el sueño puede tardar hasta dos meses en normalizarse.⁽²⁾

1.9 Analgesia

La anfetamina y algunas otras aminas simpaticomiméticas tiene un efecto analgésico pequeño, pero no lo bastante pronunciado para que tengan utilidad terapéutica. Sin embargo, la anfetamina puede intensificar la analgesia causada por opiáceos.⁽²⁾

1.10 Respiración

La anfetamina estimula al centro respiratorio, ya que aumenta el ritmo y la profundidad de las respiraciones. En seres humanos normales, las dosis ordinarias del fármaco no aumentan de manera apreciable la frecuencia respiratoria ni el volumen respiratorio por minuto. De todas maneras, cuando los fármacos de acción central han deprimido la respiración, la anfetamina puede estimularla.⁽²⁾

1.11 Depresión del apetito.

Se han usado la anfetamina y medicamentos similares en el tratamiento de la obesidad, aunque la conveniencia de esta aplicación se ha puesto en gran duda. La pérdida de peso en seres humanos obesos tratados con anfetaminas se debe casi por completo a reducción de alimentos, y sólo en pequeña medida al incremento del metabolismo. El sitio de acción es, con toda probabilidad el centro hipotalámico lateral del hambre; la inyección de anfetamina en esta región suprime la ingestión de alimentos, pero no lo hace la inyección en el centro ventromedial de la saciedad. Los mecanismos neuroquímicos son inciertos, pero pueden consistir en aumento de la descarga de noradrenalina, dopamina o ambas. En seres humanos pronto se desarrolla tolerancia a la supresión del apetito de ahí que no suela

observarse reducción sostenida de peso en los individuos obesos que no se sujetan a restricciones dietéticas. Otros de los efectos de la anfetamina en el sistema digestivo son: náusea, vómito, cólico abdominal y diarrea.⁽²⁾

1.12 Mecanismo de acción en el sistema nervioso central

Todos o casi todos los efectos de la anfetamina en el SNC parecen producirse por descarga de aminas biógenas desde su sitio de almacenamiento en las terminaciones nerviosas. Al parecer, la descarga de noradrenalina desde las neuronas noradrenérgicas centrales media el efecto de estimulación del estado de alerta de la anfetamina lo mismo que su efecto anorexígeno, y por lo menos un componente de sus acción estimulante del funcionamiento locomotor. En animales de experimentación, estos efectos se pueden prevenir mediante tratamiento con metiltirosina a, inhibidor de la hidroxilasa de tirosina y, por tanto, de la síntesis de catecolaminas. Es probable que algunos aspectos de la actividad de locomoción y del comportamiento estereotípico inducidos por la anfetamina sean consecuencia de la descarga de dopamina desde las terminaciones nerviosas dopaminérgicas, en particular el neostriado. Se requieren dosis más altas para producir estos efectos del comportamiento, y esto se correlaciona con las concentraciones más altas de la anfetamina que se requieren para liberar dopamina desde rebanadas de encéfalo o sinaptosomas in vitro. Con dosis aún más alta de anfetaminas sobrevienen trastornos de la percepción y comportamiento psicótico evidente. Estos efectos pueden deberse a descaga de 5-hidroxitriptamina (serotonina, 5-HT). A partir de las neuronas triptaminérgicas y de dopamina en el sistema mesolímbico. Además la anfetamina puede ejercer efectos directos en los receptores centrales de la 5- HT.⁽²⁾

1.13 Toxicidad y efectos adversos.

Los efectos adversos agudos de la anfetamina suelen ser extensiones de sus acciones terapéuticas y, como regla, son resultado de sobredosificación. Los efectos en el sistema nervioso central consisten a menudo en inquietud, mareos, temblor, reflejos hiperactivos, locuacidad, estado de tensión, irritabilidad, debilidad, insomnio, fiebre y, en ocasiones euforia. Sobrevienen también confusión, agresividad, cambios en la libido, ansiedad, delirio, alucinaciones paranoides, estados de pánico y tendencias suicidas u homicidas, sobre todo en pacientes con trastornos mentales. Sin embargo, estos efectos psicóticos se pueden desencadenar en cualquier individuo si éste ingiere cantidades suficientes de anfetamina durante un periodo prolongado. La estimulación central suele ir seguida de fatiga y depresión. Los efectos cardiovasculares son frecuentes y consisten en cefalalgia, escalofríos, palidez o rubefacción cutánea, palpitaciones, arritmias cardíacas, dolor anginoso, hipertensión o hipotensión y colapso circulatorio. Sobreviene sudación excesiva. Los síntomas relacionados con el tubo digestivo son xerostomía, sabor metálico, anorexia, náusea, vómito, diarrea y retortijones. La intoxicación letal suele terminar con convulsiones y coma, y los datos patológicos principales son las hemorragias cerebrales.

La dosis tóxica de anfetamina varía ampliamente. En ocasiones sobrevienen manifestaciones de toxicidad a manera de fenómeno idiosincrásico después de ingerir 2 mg nada más, pero son infrecuentes con dosis menores de 15 mg. Han ocurrido reacciones graves con 30mg, aunque la dosis de 400 a 500 mg no son invariablemente letales. Se pueden tolerar dosis mayores después del consumo crónico del fármaco.

El tratamiento de la intoxicación aguda por anfetaminas puede incluir acidificación de la orina mediante administración de cloruro de amonio, el cual fomenta la tasa de eliminación. Tal vez se requieran sedantes para los

síntomas del SNC. La hipertensión grave suele requerir administración de nitroprusiato sódico o de un agonista adrenérgico alfa.

La intoxicación crónica con esta sustancia produce síntomas semejantes a la sobredosificación aguda, pero son más frecuentes los trastornos mentales. La pérdida de peso puede ser notable. El efecto adverso grave más frecuente consiste en reacciones psicóticas con alucinaciones vívidas y delirios paranoides, que se confunde en muchos casos con esquizofrenia. La recuperación suele ser rápida después de suprimir la administración de esta sustancia, pero en ocasiones el trastorno se vuelve crónico. En estas personas, la anfetamina quizás actuó como factor precipitante que apresura el inicio de esquizofrenia incipiente.⁽²⁾

1.14 Dependencia y tolerancia.

En muchos casos sobreviene dependencia psicológica cuando se consume a largo plazo anfetamina o dextroanfetamina. Las anfetaminas incrementan la cantidad de dopamina sináptica, ante todo al estimular la actividad presináptica más que al bloquear la recaptación, como sucede en el caso de la cocaína. Casi invariablemente se desarrolla tolerancia al efecto anorexígeno de las anfetaminas, y en muchos casos se observa también la necesidad de incrementar las dosis para conservar la mejoría del talante en los pacientes psiquiátricos. La tolerancia es sobresaliente en los individuos dependientes del fármaco y se ha informado al ingestión diaria de 1.7 g sin efectos adversos manifiestos. No es invariable el desarrollo de tolerancia, y los casos de narcolepsia se han tratado durante años sin que se requiera un incremento de la dosis eficaz al principio.⁽²⁾

1.15 Aplicaciones terapéuticas.

Anfetamina y dextroanfetamina se utilizan principalmente por sus efectos en el sistema nervioso central. Es preferible la dextroanfetamina que tiene

mayor efecto en el SNC y menor efecto periférico, a la anfetamina, se administra para tratar obesidad (si bien de manera restringida por el riesgo de adicción), narcolepsia y trastornos de hiperactividad con déficit de la atención, la anfetamina y el metilfenidato son los medicamentos preferidos para tratar este problema. Dicho tratamiento sí procura el alivio de algunos síntomas y en general mejora la conducta escolar y familiar de algunos niños el abuso en el diagnóstico debe evitarse.^(2,13)

1.16 Efectos en la sexualidad.

Se ha reportado que la administración intravenosa de las anfetaminas produce sensaciones orgásmicas. Las anfetaminas en pequeñas dosis pueden provocar una sensación de exaltación, por lo que algunos adictos, especialmente las mujeres, informan de un incremento en su deseo sexual, pero tomadas en dosis mayores o si se ingieren normalmente, las anfetaminas reducen la excitación y disminuyen la respuesta sexual. Algo similar ocurre con sus derivados o anfetaminas de síntesis.⁽¹⁸⁾

CAPÍTULO II

2. SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO.

La porción del sistema nervioso que controla la mayoría de las funciones viscerales del cuerpo se llama sistema nervioso autónomo. Este componente interviene en la regulación de la presión arterial, la motilidad digestiva, las secreciones gastrointestinales, el vaciamiento de la vejiga urinaria, la sudoración, la temperatura corporal y otras muchas actividades que se encuentran casi del todo bajo su dominio en algunos casos y sólo parcialmente en otros. Una de las características más sorprendentes del sistema nervioso autónomo es la rapidez y la intensidad con la que puede variar las funciones viscerales. Por ejemplo en un plazo de 3 a 5 segundos es posible duplicar la frecuencia cardíaca sobre su nivel normal, y en 10 a 15 segundos hacerlo con la presión arterial; o, en el polo opuesto, reducir la última variable citada lo suficiente en este tiempo como para causar un desmayo. La sudoración puede empezar en cuestión de segundos y la vejiga urinaria vaciarse también en un tiempo también similar.

El sistema nervioso autónomo se activa sobre todo a partir de centros situados en la médula espinal, el tronco del encéfalo y el hipotálamo. Asimismo, ciertas porciones de la corteza cerebral, sobre todo de la corteza límbica, pueden transmitir señales hacia los centros inferiores e influir de este modo en el control autónomo.

El sistema nervioso autónomo también suele operar por medio de reflejos viscerales. Es decir, las señales sensitivas subconscientes procedentes de un órgano visceral pueden llegar a los ganglios autónomos, el tronco del encéfalo o el hipotálamo, y a continuación devolver unas respuestas reflejas subconscientes directamente al mismo órgano visceral para controlar su actividad.

Las señales autónomas eferentes se transmiten hacia los diversos órganos del cuerpo a través de sus dos componentes principales, denominados sistema nervioso simpático y sistema nervioso parasimpático, cuyas características y funciones son las siguientes.⁽⁷⁾

2.1 Anatomía fisiológica del sistema nervioso simpático.

Las porciones periféricas del sistema nervioso simpático está compuesta por neuronas interconectadas con los nervios raquídeos en la zona lateral de la columna vertebral, dos ganglios prevertebrales (el ganglio celíaco y el hipogástrico) y nervios que se extienden desde los ganglios hasta los diversos órganos internos.

Las fibras nerviosas simpáticas nacen en la médula espinal junto a los nervios raquídeos entre los segmentos medulares T1 y L2 , y pasan primero a la cadena simpática y después a los tejidos y órganos que resultan estimulados por los nervios simpáticos.

Los nervios simpáticos son diferentes de los nervios motores esqueléticos por el hecho siguiente: cada vía simpática que se dirige desde la médula hasta el tejido estimulado está compuesta por dos células, una neurona preganglionar y una neurona posganglionar, a diferencia de la única neurona existente en la vía motora esquelética. El soma celular de cada neurona preganglionar esta situado en el asta intermediolateral de la médula espinal; sus fibras van por una raíz anterior de la médula hasta llegar al nervio raquídeo correspondiente.

Al salir el nervio raquídeo del conducto raquídeo, las fibras simpáticas preganglionares lo abandonan y se encaminan a través de un ramo comunicante blanco hacia uno de los ganglios de la cadena simpática. A continuación, las fibras pueden seguir uno de los tres trayectos siguientes: 1)hacer sinapsis con neuronas simpáticas posganglionares en el ganglio al

que llegan; 2) ascender o descender por la cadena y realizar sinapsis en cualquiera de los otros ganglios que lo forman, o 3) recorrer una distancia variable a lo largo de la cadena y después irradiar hacia afuera a través de uno de los nervios simpáticos, para acabar haciendo sinapsis en un ganglio simpático periférico.

Por tanto, la neurona simpática posganglionar tiene su origen en uno de los ganglios de la cadena simpática o en uno de los ganglios simpáticos periféricos. Desde cualquiera de estas dos fuentes, las fibras posganglionares viajan después hacia sus destinos en los diversos órganos.⁽⁸⁾

2.2 Fibras nerviosas simpáticas en los nervios esqueléticos.

Algunas de las fibras posganglionares vuelven desde la cadena simpática a los nervios raquídeos a través de los ramos comunicantes grises a todos los niveles de la médula. Todas estas fibras simpáticas son muy pequeñas, de tipo C, se extiende hacia cualquier zona del cuerpo por medio de los nervios esqueléticos. Están encargadas de controlar los vasos sanguíneos, las glándulas sudoríparas y los músculos piloerectores. Mas o menos el 8% de las fibras contenidas en un nervio esquelético medio son simpáticas hecho que indica su gran importancia.⁽⁸⁾

2.3 Distribución de las fibras nerviosas simpáticas.

Las vías simpáticas que nacen en los diversos segmentos de la médula espinal no tienen porque distribuirse siguiendo la misma porción corporal que las fibras somáticas del nervio raquídeo al mismo segmento. En su lugar, las fibras simpáticas del segmento medular T1 en general ascienden por la cadena simpática para acabar en la cabeza; las pertenecientes a T2 terminan en el cuello; las de T3, T4, T5 y T6 lo hacen en el tórax; las de T7,

T8, T9 T10 y T11 en el abdomen, y las T1, L1 yL2 en las piernas esta distribución es sólo aproximada y los solapamientos resultan abundantes.

La distribución de los nervios simpáticos por cada órgano queda en parte determinada según el punto del embrión en el que se halla originado. Por ejemplo, el corazón recibe muchas fibras nerviosas simpáticas desde la porción cervical de la cadena simpática debido a que esta estructura surgió en el cuello del embrión antes de emigrar al tórax. Análogamente, los órganos abdominales reciben la mayor parte de su inervación simpática desde los segmentos inferiores de la médula torácica, porque la mayor parte del intestinoprimitivo se origina en esta región.⁽⁸⁾

2.4 Naturaleza de las terminaciones nerviosas simpáticas en la médula suprarrenal.

Las fibras nerviosas simpáticas preganglionares recorren, sin hacer sinapsis, todo el trayecto desde las células del asta intermediolateral en la médula espinal, a través de la cadena sináptica, después por los nervios esplácnicos, y finalmente hasta la médula suprarrenal. Allí acaban directamente sobre unas células neuronales modificadas que segregan adrenalina y noradrenalina hacia el torrente circulatorio. Desde el punto de vista embriológico estas células secretoras derivan de tejido nervioso y en realidad no son sino neuronas posganglionares; en efecto, incluso poseen fibras nerviosas rudimentarias, y son sus terminaciones las que segregan las hormonas suprarrenales adrenalina y noradrenalina.⁽⁸⁾

2.5 Anatomía fisiológica del sistema nervioso parasimpático

En el sistema nervioso parasimpático las fibras parasimpáticas salen del sistema nervioso central a través de los pares craneales III, VII, IX y X; otra fibras parasimpáticas distintas abandonan la parte más inferior de la médula espinal por medio del segundo y el tercer nervio raquídeo y sacro y, en

ocasiones por los nervios sacros primero y cuarto. En torno al 75% de todas las fibras nerviosas parasimpáticas están en el nervio vago (par craneal X), llegando a todas las regiones torácicas y abdominales del tronco. Por tanto, cuando un fisiólogo habla del sistema nervioso parasimpático muchas veces piensa sobre todo en los dos nervios vagos. Estos nervios suministran fibras parasimpáticas al corazón, pulmones, esófago, estómago, todo el intestino delgado, la mitad proximal del colon, el hígado, la vesícula biliar, el páncreas, los riñones y las porciones superiores de los uréteres.

Las fibras parasimpáticas del tercer par craneal llegan al esfínter de la pupila y al músculo ciliar del ojo. La del séptimo par craneal van dirigidas a las glándulas lagrimal, nasal y submandibular. Y las del noveno par craneal se distribuyen por la glándula parotídea.

Las fibras parasimpáticas sacras están en los nervios pélvicos, que atraviesan el plexo sacro formado por nervios raquídeos a cada lado de la médula de los niveles S2 y S3. A continuación se distribuyen por el colon descendente, el recto, y la vejiga urinaria y las porciones inferiores de los uréteres. Asimismo, esta porción sacra del parasimpático suministra señales nerviosas a los genitales externos para provocar la erección.⁽⁸⁾

2.6 Neuronas parasimpáticas preganglionares y posganglionares.

El sistema parasimpático, lo mismo que el simpático, posee neuronas preganglionares y posganglionares. Sin embargo, excepto en el caso de algunos nervios parasimpáticos craneales, las fibras preganglionares recorren sin interrupción todo el trayecto hasta el órgano que vayan a controlar, en cuya pared están situados las neuronas posganglionares. Las fibras preganglionares hacen sinapsis con ellas, y en una fibras posganglionares cortísimas, con una extensión que va desde una fracción de milímetro hasta varios centímetros de longitud, las abandonan para inervar los tejidos del órgano. Esta localización de las neuronas posganglionares

simpáticas casi siempre están situadas en los ganglios de la cadena simpática o en otros ganglios aislados diferentes por el abdomen, en vez de hallarse en el propio órgano excitado.⁽⁸⁾

2.7 Características básicas del funcionamiento simpático y parasimpático

Las fibras nerviosas simpáticas y parasimpáticas segregan básicamente en una de las dos sustancias transmisoras de la sinapsis, acetilcolina o noradrenalina. Aquellas fibras que liberan acetilcolina se llaman colinérgicas. Las que emiten noradrenalina adrenérgicas.

Todas las neuronas preganglionares son colinérgicas tanto en el sistema nervioso simpático como para el parasimpático. La acetilcolina o las sustancias semejantes, al aplicarlo en los ganglios, excitarán las neuronas posganglionares tanto simpáticos como parasimpáticos. Todas o casi todas las neuronas posganglionares del sistema parasimpático también son colinérgicas. En cambio, la mayoría de las neuronas posganglionares simpáticas son adrenérgicas. Sin embargo, las fibras nerviosas simpáticas posganglionares dirigidas a las glándulas sudoríparas, los músculos piloerectores y un número muy escaso de vasos sanguíneos son colinérgicos.

Así pues, todas o prácticamente todas las terminaciones nerviosas finales del sistema parasimpático segregan acetilcolina. Por el contrario casi todas las terminaciones nerviosas simpáticas segregan noradrenalina, pero unas pocas segregan acetilcolina. Estas hormonas, a su vez, actúan sobre los distintos órganos para generar los efectos simpáticos o parasimpáticos respectivos. Por tanto, a la acetilcolina se ha denominado transmisor parasimpático y a la noradrenalina transmisor simpático.⁽⁸⁾

2.8 Receptores de los órganos efectores.

Antes de que la acetilcolina, la noradrenalina o la adrenalina segregadas en una terminación nerviosa autónoma puedan estimular un órgano efector, primero deben unirse a sus receptores específicos en una célula correspondiente. El receptor está situado en el exterior de la membrana celular, ligado con un grupo prostético a una molécula proteica que atraviesa toda la membrana celular. Cuando la sustancia transmisora se fija al receptor, esta circunstancia provoca un cambio de configuración en la estructura de la molécula proteica. A su vez, por regla general, la molécula modificada excita o inhibe a la célula: 1) causando un cambio en la permeabilidad de la membrana celular frente a un ion o mas o 2) activando o inactivando una enzima ligada al otro extremo de la proteína receptora donde sobresale hacia el interior de la célula.

Dado que la proteína receptora forma parte integrante de la membrana celular, cualquier cambio en la configuración de la estructura normalmente abre o cierra un canal iónico a través de los intersticios de la molécula proteica modificada a la permeabilidad de la membrana celular frente a los diversos iones. Por ejemplo, los canales iónicos para el sodio o el calcio suelen quedar abiertos y dejan entrar rápidamente sus iones respectivos en la célula lo que normalmente despolariza la membrana celular y excita a la célula. En otras ocasiones se abren los canales de potasio, para permitir la difusión de dichos iones fuera de la célula, y esto suele inhibirla debido a la pérdida de iones potasio electropositivos crea una hipernegatividad en su interior. En algunos casos, el medio iónico intracelular modificado suscitará una acción celular interna, como el efecto directo que ejercen los iones calcio para favorecer la contracción de músculo liso.

La acetilcolina activa sobre todo los dos tipos de receptores, que recibe la denominación de receptores muscarínicos y nicotínicos. La razón de estos

nombres radica en la muscarina, un producto tóxica de las setas, solo activa los receptores muscarínicos y no los nicotínicos, mientras que la nicotina solo activa los nicotínicos; la acetilcolina estimula ambos.

Los receptores muscarínicos están presentes en todas las células efectoras estimuladas por las neuronas colinérgicas posganglionares del sistema nervioso simpático y parasimpático. (También aparecen en muchas terminaciones ajenas al sistema nervioso autónomo, por ejemplo, las uniones neuromusculares de músculo esquelético.)

El conocimiento de los dos tipos de receptores resulta especialmente importante porque a menudo se emplean fármacos específicos como medicamentos para estimular o bloquear uno u otro. ⁽⁸⁾

2.9 Receptores adrenérgicos.

También hay dos tipos principales de receptores adrenérgicos, los receptores alfa y beta. (los receptores beta su vez se dividen en dos beta1 y beta 2 porque determinados productos químicos no actúan más que sobre algunos de ellos. Así mismo, existe una clasificación de los receptores alfa 1 y alfa 2.)

La noradrenalina y adrenalina, ambas segregadas a la sangre por la médula suprarrenal, poseen unos efectos un poco diferentes sobre la situación de los receptores alfa y beta. La noradrenalina estimula sobretodo los receptores a, pero también los receptores beta aunque en menor grado. En cambio la adrenalina activa ambos tipos de receptores aproximadamente por igual. Por tanto, los efectos relativos de la noradrenalina y de la adrenalina sobre los diversos órganos efectores están determinados por los tipos de receptores que posean. Si todos son receptores son beta, la adrenalina será más eficaz en su acción excitadora. ⁽⁸⁾

2.10 Médula suprarrenal.

La estimulación de la médula suprarrenal por parte de los nervios simpáticos hace que se libere una gran cantidad de adrenalina y noradrenalina a la circulación sanguínea, y estas dos hormonas a su vez se transportan por la sangre hasta los tejidos del cuerpo. Como promedio más o menos el 80% de la secreción corresponde a adrenalina y el 20% a noradrenalina, aunque sus proporciones relativas pueden cambiar considerablemente en diferentes condiciones fisiológicas.

La adrenalina y la noradrenalina circulantes ejercen casi las mismas acciones sobre los diversos órganos que las ocasionadas por la estimulación simpática directa, excepto que sus efectos duran de 5 a 10 veces más debido a que estas dos hormonas desaparecen de la sangre con lentitud en un plazo de 2 a 4 minutos.

La noradrenalina circulante produce la contracción prácticamente de todos los vasos sanguíneos del cuerpo; también aumenta la actividad cardíaca, inhibe el tubo digestivo, dilata las pupilas oculares, etcétera.

La adrenalina provoca casi los mismos efectos que la noradrenalina pero sus acciones difieren en los siguientes aspectos. En primer lugar, debido a su acción estimuladora más acusada sobre los receptores B produce una mayor activación cardíaca que la noradrenalina. En segundo lugar, la adrenalina no causa más que una débil contracción de los vasos sanguíneos a nivel de los músculos, en comparación con la contracción mucho más potente a cargo de la noradrenalina. Dado que los vasos musculares representan un componente fundamental en el conjunto del cuerpo, esta diferencia posee una importancia especial debido a que la noradrenalina eleva mucho la resistencia periférica total y la presión arterial, mientras que la adrenalina sube la presión arterial en menor magnitud, pero aumenta más el gasto cardíaco.

Una tercera diferencia entre las acciones de la adrenalina y la noradrenalina está relacionada con sus consecuencias sobre el metabolismo tisular. La adrenalina ejerce un efecto metabólico de 5 a 10 veces mayor que la noradrenalina. En realidad, su secreción por la médula suprarrenal muchas veces puede elevar el índice metabólico de todo el cuerpo hasta un 100% por encima de lo normal, lo que incrementa así la actividad y la excitabilidad del organismo. También acelera las tasas de otros procesos metabólicos, como la glucogenólisis hepática y muscular, y la liberación de glucosa a la sangre.

La estimulación de la médula suprarrenal da lugar a la liberación de las hormonas adrenalina y noradrenalina, que en conjunto poseen casi los mismos efectos por todo el organismo que la estimulación simpática directa, excepto por su duración mucho más prolongada, que se extiende de 2 a 4 minutos después de haber finalizado la estimulación.

La adrenalina y la noradrenalina casi siempre se liberan de la médula suprarrenal al mismo tiempo que se excitan los diversos órganos directamente por la activación simpática generalizada. Por tanto, en realidad estas estructuras resultan estimuladas por dos vías: la directa a través de las hormonas de la médula suprarrenal. Los dos medios de estimulación se potencian entre sí y, en la mayoría de los casos, uno puede sustituir al otro. Por ejemplo, la destrucción de las vías simpáticas directas que van hacia los distintos órganos corporales no anula su excitación simpática debido a la noradrenalina y a la adrenalina que todavía se liberan hacia la circulación sanguínea y producen una estimulación indirecta. En este mismo sentido, la desaparición de las dos médulas suprarrenales suele ejercer pocos efectos sobre el funcionamiento del sistema nervioso simpático debido a que las vías directas aún pueden realizar casi todas las tareas necesarias.

Otro valor importante de la médula suprarrenal es la capacidad de la adrenalina y la noradrenalina para estimular las estructuras del cuerpo que no están inervadas por fibras simpáticas directas. Por ejemplo estas hormonas elevan el índice metabólica de cada célula del organismo, especialmente la adrenalina, aunque sólo una pequeña proporción de todas ellas recibe una intervención directa de las fibras simpáticas. ⁽⁸⁾

CAPÍTULO III.

SISTEMA LÍMBICO.

El sistema límbico es el conjunto de estructuras ubicadas en la base del cerebro que forman circuitos encargados del control de las emociones y las conductas que expresan dichas emociones.

La palabra límbico significa limítrofe. En su origen, este término se empleó para describir las estructuras fronterizas que rodean a las regiones basales del cerebro; pero cuanto más se ha estudiado sus funciones, la expresión sistémica límbico se ha ido dilatando para referirse a todo el el circuito neuronal que controla el comportamiento emocional y los impulsos de las motivaciones.

Un componente fundamental del sistema límbico es el hipotálamo, con sus estructuras afines. Además de sus funciones dentro del control del comportamiento, estas regiones regulan muchos estados internos del cuerpo, como la temperatura corporal, la osmolaridad de los líquidos corporales y los impulsos para comer y beber y para controlar el peso corporal. Estas funciones internas se denominan en su conjunto funciones vegetativas del encéfalo y su control se encuentra íntimamente emparentado con el del comportamiento. ⁽⁸⁾

Otro valor importante de la médula suprarrenal es la capacidad de la adrenalina y la noradrenalina para estimular las estructuras del cuerpo que no están inervadas por fibras simpáticas directas. Por ejemplo estas hormonas elevan el índice metabólica de cada célula del organismo, especialmente la adrenalina, aunque sólo una pequeña proporción de todas ellas recibe una intervención directa de las fibras simpáticas. ⁽⁸⁾

CAPÍTULO III.

SISTEMA LÍMBICO.

El sistema límbico es el conjunto de estructuras ubicadas en la base del cerebro que forman circuitos encargados del control de las emociones y las conductas que expresan dichas emociones.

La palabra límbico significa limítrofe. En su origen, este término se empleó para describir las estructuras fronterizas que rodean a las regiones basales del cerebro; pero cuanto más se ha estudiado sus funciones, la expresión sistémica límbico se ha ido dilatando para referirse a todo el el circuito neuronal que controla el comportamiento emocional y los impulsos de las motivaciones.

Un componente fundamental del sistema límbico es el hipotálamo, con sus estructuras afines. Además de sus funciones dentro del control del comportamiento, estas regiones regulan muchos estados internos del cuerpo, como la temperatura corporal, la osmolaridad de los líquidos corporales y los impulsos para comer y beber y para controlar el peso corporal. Estas funciones internas se denominan en su conjunto funciones vegetativas del encéfalo y su control se encuentra íntimamente emparentado con el del comportamiento. ⁽⁸⁾

3.1 Anatomía funcional del sistema límbico.

El sistema límbico se trata de un complejo interconectado de elementos basales del encéfalo. Situado en el centro de todos ellos está el pequeñísimo hipotálamo, que desde un punto de vista fisiológico es uno de los componentes nucleares del sistema límbico. Existen otras estructuras subcorticales pertenecientes a este sistema, entre ellas los núcleos septales, el área paraolfatoria, los núcleos anteriores del tálamo, ciertas porciones de los ganglios basales, el hipocampo y la amígdala.

Además, en torno a las regiones límbicas subcorticales queda la corteza límbica, integrada por un anillo de corteza cerebral a cada lado del encéfalo; que comienza en el área orbitofrontal de la cara ventral de los lóbulos frontales, asciende hacia la circunvolución subcallosa, a continuación sigue por encima de la parte superior del cuerpo calloso sobre la cara medial del hemisferio cerebral en la circunvolución cingular, y finalmente pasa por detrás del cuerpo calloso y desciende sobre la cara ventromedial del lóbulo temporal hacia la circunvolución parahipocámpica y el uncus.

Por tanto, en las caras medial y ventral de cada hemisferio cerebral hay un anillo sobre todo de paleocorteza que rodea a un grupo de estructuras profundas íntimamente vinculadas con el comportamiento y las emociones en general. A su vez este anillo de corteza límbica funciona como un enlace de comunicación y asociación de doble sentido en la neocorteza y las estructuras límbicas.

En muchas de las funciones relacionadas con el comportamiento originadas en el hipotálamo y en otras estructuras límbicas también intervienen los núcleos reticulares del tronco del encéfalo y los núcleos emparentados con ellos

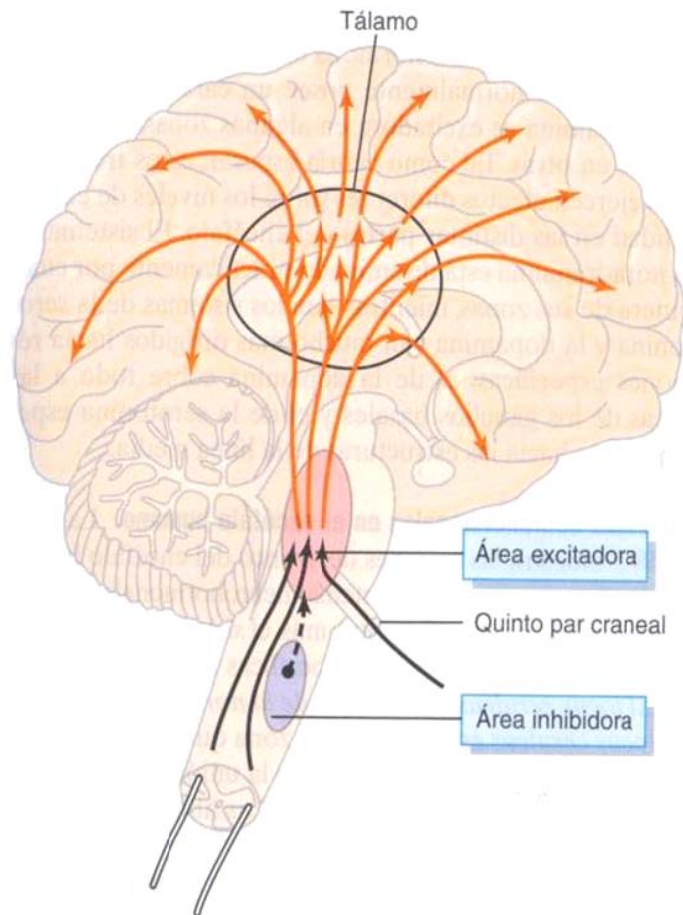
Las emociones en el ser humano tienen dos principales componentes: el interno, invisible, de características personales y de base cognitiva, que son los sentimientos; en el externo, señales visibles que muestran el carácter de las emociones a sus congéneros, la expresión física de las emociones, es decir, la conducta adoptada por el sujeto en cuestión. Con este último aspecto se identifican generalmente las emociones. Por lo tanto, se considerará conducta a toda actividad o inactividad motora o somática acompañada de componente sentimental y en un funcionamiento vegetativo determinado. Cuando la conducta sigue patrones reflejos adecuados se conserva la homeostasis, por ejemplo, la protección contra el frío. Cuando la conducta es inadecuada se rompe dicha homeostasis, por ejemplo, la conducta suicida. Como se puede apreciar, toda la vida se expresa mediante múltiples conductas, por lo tanto, el sistema límbico funciona como un integrador de la función sensorial motora y endocrina que regula la actividad visceral y somática, y aunque está sometida al control cortical neurocerebral, escapa a este en ocasiones, revelando la naturaleza animal de los humanos. En la relación del hombre con el medio ambiente está presente la regulación conductual por el sistema límbico. En un diapasón conductual que va desde el simple acto de beber hasta la dedicación al estudio o las actividades que se relacionan en el cortejo amoroso.⁽⁸⁾

3.2 Sistemas activadores impulsores del encéfalo.

Sin el envío constante de las señales desde las porciones inferiores del encéfalo hacia el cerebro, este último no serviría para nada. En realidad, cualquier compresión intensa sobre el tronco del encéfalo a la altura de la unión mesencéfalo y el cerebro, como a veces como un tumor pineal, suele hacer que una persona entre en un coma sin remisión por el resto de su vida.

Las señales nerviosas del tronco del encéfalo activan el componente cerebral del encéfalo por los dos caminos: 1) mediante la estimulación de un nivel de

actividad neuronal de fondo en amplias regiones del cerebro y 2) por medio de la puesta en marcha del sistema neurohormonal capaces de liberar sustancias neurotransmisoras específicas facilitadoras o inhibitoras de tipo hormonal en determinadas zonas del encéfalo.



Sistema excitador-activador del encéfalo. También se observa un área inhibidora en el bulbo raquídeo capaz de inhibir o deprimir el sistema activador.

3.3 Actividad cerebral mediante señales excitadoras continuas procedentes del encéfalo.

El sistema encargado de controlar el nivel de actividad del encéfalo está dado por un componente impulsor central que consiste en una zona excitadora situada en la formación reticular de la protuberancia y el mesencéfalo esta región también se conoce con la denominación de área facilitadora bulboreticular. Esta área es la misma que transmite señales facilitadoras en sentido descendente hacia la médula espinal para mantener el tono de los músculos antigravitatorios y controlar los niveles de actividad de los reflejos medulares. Además de las citadas señales descendentes, esta región también envía una abundancia de señales en sentido ascendente. La mayoría de ellas van al tálamo, donde excitan a un nuevo grupo de neuronas que transmiten señales nerviosas hacia todas las regiones en la corteza cerebral, así como hasta múltiples zonas subcorticales.

Las señales que atraviesan el tálamo son de dos tipos. Uno consiste en unos potenciales de acción de conducción rápida excitan al cerebro tan sólo durante unos pocos milisegundos. Nacen en los grandes somas neuronales situados por todo el área reticular del encéfalo. Sus terminaciones nerviosas liberan neurotransmisora acetilcolina, que actúa como un agente excitador, cuya acción sólo dura unos cuantos milisegundos antes de ser destruida.

El segundo tipo de señal excitadora se origina en una gran cantidad de pequeñas neuronas dispersas por toda el área reticular excitadora del tronco del encéfalo. Una vez, más la mayoría de ellas se dirigen hacia el tálamo, pero esta vez a través de pequeñas fibras de conducción lenta que hacen sinapsis sobre todo en los núcleos talámicos intralaminares y en los núcleos reticulares que cubren la superficie del tálamo. Desde ellos, se distribuyen otra fibras pequeñas por toda la corteza cerebral el efecto excitador ocasionado por este último sistema de fibras puede robustecerse

progresivamente en un plazo que va desde muchos segundos hasta un minuto o más tiempo, lo que indica que sus señales especialmente importantes para controlar el nivel de excitabilidad de fondo a más largo plazo en el encéfalo.

El nivel de actividad del área excitadora en el tronco del encéfalo y, por lo tanto, el de todo el encéfalo, viene determinado en gran medida por la cantidad y el tipo de las señales sensitivas que llegan al encéfalo desde la periferia. En particular, las señales dolorosas aumentan la actividad de esta área excitadora y, por tanto, llaman potentemente la atención del cerebro.

La importancia de las señales sensitivas en la activación del área excitadora queda patente por los efectos que ejerce el corte del tronco del encéfalo por encima de aquel punto en que el quinto par craneal penetra en la protuberancia. Estos nervios son los más altos que llegan al encéfalo con una cantidad considerable de señales somatosensitivas. Cuando todas estas señales recibidas desaparecen, el nivel de actividad del área excitadora encefálica disminuye súbitamente, en el encéfalo pasa al instante a una situación de actividad muy reducida, que se acerca a un estado de coma permanente. Pero cuando el tronco del encéfalo se corta por debajo del quinto par lo que respeta la entrada de muchas señales sensitivas procedentes de las regiones faciales u orales, se evita el coma.

A la corteza cerebral no sólo llegan impulsos activadores desde el área excitadora bulboreticular del tronco del encéfalo, sino que también regresan señales de retroalimentación desde la corteza cerebral a esta misma área. Por tanto, en cualquier momento en que esta estructura quede activada por el proceso de pensamientos cerebrales o por procesos motores, se envían señales desde ella hacia el área excitadora del tronco del encéfalo, que a su vez manda otras señales hacia la corteza cerebral de carácter aún más excitador. Esto sirve para mantener el nivel de activación cortical o incluso

para potenciarlo. Se trata de un mecanismo general de retroalimentación positiva que permite un refuerzo aún mayor de la actividad con cualquier otra actividad iniciada en la corteza cerebral, lo que se traduce en una mente despierta.

En su mayoría todas las áreas de la corteza cerebral están conectados con su propia zona talámica muy específica. Por tanto, la estimulación eléctrica de un punto concreto en el tálamo en general activa su propia región particular restringida en la corteza. Además, por lo común las señales reverberan de un lado a otro entre el tálamo y la corteza cerebral, de modo que el primero excita a esta última y ella a continuación reexcita al tálamo a través de sus fibras de regreso. Se ha propuesto que el proceso de pensamiento crea unos recuerdos a largo plazo mediante la activación de tales señales mutuas de reverberación.

A parte del control directo de la actividad cerebral efectuado mediante la transmisión específica de señales nerviosas desde las zonas inferiores del encéfalo hacia sus regiones corticales, muy a menudo se recurre todavía a otro mecanismo fisiológico más para controlar su situación. Esta alternativa consiste en segregar sustancias hormonales neurotransmisoras excitadoras o inhibitoras sobre el parénquima del encéfalo. Estas neurohormonas muchas veces persisten durante minutos u horas y proporcionan así largos periodos de control, en vez de una activación o una inhibición meramente instantáneas.

Existen tres sistemas neurohormonales que se han cartografiado con detalle en el encéfalo de la rata: 1) un sistema noradrenérgico; 2) un sistema dopaminérgico, y 3) serotoninérgico. La noradrenalina suele actuar como una hormona excitadora, mientras que la serotonina normalmente posee un carácter inhibitor y la dopamina es excitadora en algunas zonas, pero inhibitora en otras. Tal como cabría esperar, estos tres sistemas ejercen

efectos diferentes sobre los niveles de excitabilidad en las distintas partes del encéfalo. El sistema de la noradrenalina está diseminado prácticamente por cualquiera de sus zonas, mientras que los sistemas de la serotonina y la dopamina van mucho más dirigidos hacia regiones específicas: el de la dopamina sobre todo a las áreas de los ganglios basales y el de la serotonina especialmente hacia las estructuras de la línea media.

Las regiones del tronco del encéfalo humano donde se activan cuatro sistemas neurohormonales los tres comentados para la rata y otro más, el sistema acetilcolinérgico. Parte de sus unciones específicas son las siguientes: *el locus ceruleus* y el sistema de la noradrenalina. El *locus ceruleus* es una pequeña zona que ocupa una posición bilateral y posterior en la unión entre la protuberancia y el mesencéfalo. Las fibras nerviosas procedentes de esta región se dispersan por todo el encéfalo, y segregan noradrenalina. Esta sustancia en general excita el encéfalo con el fin de incrementar su actividad. Sin embargo, posee unos efectos inhibidores en unas cuantas de sus regiones debido a los receptores de este tipo que existen en ciertas sinapsis neuronales.

Las sustancia negra el sistema de la dopamina, ocupa una posición anterior en la parte superior del mesencéfalo, y sus neuronas envían terminaciones nerviosas sobre todo hacia el núcleo caudado y el putamen en el cerebro donde segregan dopamina. Otras células situadas en regiones adyacentes también segregan dopamina, pero mandan terminaciones hacia zonas más ventrales del encéfalo, en especial al hipotálamo y al sistema límbico. Se cree que la dopamina actúa como un transmisor inibidor en los ganglios basales, pero en algunas otras regiones del encéfalo tal vez sea excitador. La destrucción de las neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra constituye la causa básica de la enfermedad de Parkinson.

Los núcleos del rafe y el sistema de la serotonina. En la línea media de la protuberancia y el bulbo raquídeo hay varias estructuras delgadas llamadas núcleos del rafe. Muchas de las neuronas que las componen segregan serotonina. Envían sus fibras hacia el diencefalo y unas cuantas hacia la corteza cerebral; otra más descienden hacia la médula espinal. La serotonina segregada en las terminaciones de las fibras medulares tienen la capacidad de suprimir el dolor. Su liberación en el diencefalo y en el resto del cerebro casi siempre desempeña una función inhibitoria esencial para generar el sueño normal.

Las neuronas gigantocelulares del área excitadora reticular y el sistema de la acetilcolina. Las fibras procedentes de las células gigantes se dividen de inmediato en dos ramas, una que asciende hacia niveles más altos del encéfalo y la otra que desciende a través de los fascículos reticuloespinales hacia la médula espinal. La neurohormona segregada en sus terminaciones es la acetilcolina. En la mayoría de las zonas, esta sustancia funciona como neurotransmisor excitador. La activación de las neuronas colinérgicas se traduce en un sistema nervioso sumamente despierto y excitado.

Un camino importante de comunicación entre el sistema límbico y el tronco del encéfalo es el fascículo prosencefálico medial, que desciende por el centro del hipotálamo desde las regiones septa y orbitofrontal de la corteza cerebral hasta la formación reticular del tronco del encéfalo. Este haz transporta fibras en ambos sentidos, lo que crea una línea principal dentro del sistema de comunicación. Una segunda vía de transmisión recurre a trayectos cortos entre la formación reticular del tronco del encéfalo, el tálamo, el hipotálamo y la mayor parte de las demás regiones contiguas del encéfalo basal.

El hipotálamo, pese a su tamaño muy reducido que no ocupa mas que unos pocos centímetros cúbicos, posee vías de comunicación de doble sentido

con todos los estratos del sistema límbico. A su vez, tanto él como sus estructuras más afines envían señales eferentes en tres direcciones: 1)posterior e inferior, hacia el tronco del encéfalo, dirigidas sobre todo a las área reticulares del mesencéfalo, la protuberancia y el bulbo raquídeo, y desde estas regiones hacia los nervios periféricos pertenecientes al sistema nervioso autónomo; 2)superior; hacia muchas zonas altas del diencefalo y el telencefalo, especialmente los núcleos anteriores del tálamo y las porciones límbicas de la corteza cerebral, y 3)hacia el infundíbulo hipotalámico para controlar, al menos en parte, la mayoría de las funciones secretoras de la neurohipófisis y la adenohipófisis.

Por tanto, el hipotálamo, que representa menos del 1% de toda la masa del encéfalo, es uno de los medios de control más importante sobre el sistema límbico. Regula la mayoría de las funciones vegetativas y endocrinas del cuerpo, así como muchas facetas del comportamiento emocional. ⁽⁸⁾

3.4 Control vegetativo y endocrino del hipotálamo.

Son diversos los mecanismos hipotalámicos en controlar las múltiples funciones del cuerpo.

Regulación cardiovascular. La estimulación de diversas zonas por todo el hipotálamo puede originar cualquier tipo de efecto neurógeno conocido sobre el aparato cardiovascular, como el aumento de la presión arterial, su descenso, la aceleración de la frecuencia cardíaca y su reducción. En líneas generales, la estimulación del hipotálamo latera y posterior elevan la presión arterial y la frecuencia cardíaca, mientras que la activación del área preóptica suele ejercer unos efectos opuestos, provocando una disminución de ambas variables. Estas acciones se transmiten sobre todo a través de los centros de control cardiovascular específicos situados en las regiones reticulares de la protuberancia y el bulbo raquídeo.

Regulación de la temperatura corporal. La porción anterior del hipotálamo, en especial el área preóptica, se ocupa de regular la temperatura corporal. Un incremento de esta variable en la sangre circulante a través de dicha área aumenta la actividad de las neuronas sensibles a la temperatura, mientras que su descenso la reduce. A su vez, dichas neuronas controlan los mecanismos para elevar o disminuir la temperatura corporal

Regulación del peso corporal. El hipotálamo regula el peso corporal por dos procedimientos: originando la sensación de sed, lo que lleva a que la persona beba agua, y controlando la excreción de agua por la orina. En el hipotálamo lateral esta situada una zona denominada centro de la sed. Cuando los electrolitos de los líquidos adquieren una concentración excesiva en este centro o en zonas íntimamente emparentadas con él, la persona contrae un intenso deseo de beber agua; e ingerirá la cantidad suficiente para devolver la concentración electrolítica a la normalidad en el centro de la sed.

El control renal del agua se encuentra asignado sobre todo a los núcleos supraópticos. Cuando los líquidos corporales están demasiados concentrados, se estimulan las neuronas de estas zonas. Sus fibras nerviosas avanzan en sentido descendente a través del infundíbulo del hipotálamo hacia la neurohipófisis, donde sus terminaciones nerviosas segregan la hormona antidiurética (también llamada vasopresina). Esta hormona a continuación se absorbe por la sangre y se transporta hasta los riñones, donde actúa sobre los túbulos colectores para aumentar la reabsorción de agua. Así reduce las pérdidas de este líquido por la orina a la vez de que le permite la excreción continua de electrolitos, lo que rebaja la concentración de los líquidos corporales de nuevo hasta su normalidad.

Regulación digestiva y de la alimentación. La estimulación de diversas zonas hipotalámicas hace que un animal sienta un hambre enorme, un apetito

voraz y un profundo deseo de buscar comida. Una región vinculada al hambre es el área hipotalámica lateral. En cambio, su lesión a ambos lados del hipotálamo hace que el animal pierda su impulso de alimentarse.

En los núcleos ventromediales está situado el que se opone al deseo de la comida, llamado centro de la saciedad. Si se aplica un estímulo eléctrico en esta zona a un animal que esté comiendo, bruscamente deja de hacerlo y manifiesta una indiferencia absoluta hacia los alimentos. Sin embargo si se produce una destrucción bilateral de esta área, el animal nunca llega a saciarse; por el contrario, los centros hipotalámicos se vuelven hiperactivos. Otra zona del hipotálamo incluida dentro del control general de la actividad digestiva son los cuerpos mamilares, estos mecanismos regulan al menos parcialmente los patrones de muchos reflejos de la alimentación, como lamerse los labios y deglutir.

Control hipotalámico de la secreción de las hormonas endocrinas por la adenohipófisis la adenohipófisis recibe su riego sanguíneo sobre todo a partir de la sangre que pasa antes a través de la porción inferior del hipotálamo y después por los senos vasculares hipofisarios anteriores. Según recorre este camino por el hipotálamo antes de llegar a la adenohipófisis, se vierten en ella hormonas liberadoras e inhibidoras específicas por parte de diversos núcleos hipotalámicos. Estas hormonas se transportan a continuación a través del flujo sanguíneo hasta la adenohipófisis, donde actúan sobre las células glandulares para controlar la liberación de cada hormona.

Además de las funciones vegetativas y endocrinas del hipotálamo, su estimulación o su lesión suele tener profundas consecuencias sobre el comportamiento emocional de los animales y de los seres humanos.

En los animales, algunos de los efectos sobre el comportamiento ejercidos por su estimulación son los siguientes:

La estimulación del hipotálamo lateral no sólo genera sed y ganas de comer, según se explico antes, sino que también eleva el nivel general de actividad, lo que en ocasiones da lugar a cólera manifiesta y lucha.

La estimulación del núcleo ventromedial y de las zonas que lo rodean da lugar sobre todo a unos efectos opuestos a los ocasionados por la estimulación hipotalámica lateral; una sensación de saciedad, disminución del consumo de alimentos y tranquilidad.

La estimulación de una zona fina de los núcleos periventriculares, que ocupa una situación justo adyacente al tercer ventrículo (o también del área gris central del mesencéfalo que continúa a esta porción del hipotálamo) normalmente desemboca en terror y temor hacia el castigo.

El impulso sexual puede estimularse a partir de diversas zonas del hipotálamo, especialmente desde sus porciones más anteriores y posteriores.

Está bastante claro que varias estructuras límbicas se encuentran especialmente relacionadas con la naturaleza afectiva de las sensaciones sensitivas, es decir, si las sensaciones resultan agradables o desagradables. Estas cualidades afectivas también se denominan recompensa o castigo, o dicho de otro modo, satisfacción o aversión. La estimulación eléctrica de ciertas zonas límbicas agrada o satisface al animal, mientras que la actuación sobre otras regiones causa terror, dolor, miedo, reacciones de defensa o huida, y todos los demás elementos acarreados por el castigo. El grado de estimulación de estos dos sistemas contrarios de respuesta influye poderosamente sobre el comportamiento del animal.

Los principales centros de recompensa están situados a lo largo del trayecto del fascículo prosencefálico medial, sobre todo en los núcleos ventromedial y lateral del hipotálamo. No deja de ser extraño que el núcleo lateral debe

unirse entre las áreas de la recompensa e incluso sea uno de los más potentes de todos, pues los estímulos aún más intensos en esta zona pueden causar ira. Pero esto es lo mismo que sucede en muchas regiones, cuyos estímulos más tenues facilitan una sensación recompensadora y los más intensos una sensación castigadora.⁽⁸⁾

3.5 Funciones del hipocampo.

El hipocampo es la porción alargada de la corteza cerebral que se dobla hacia dentro para formar la cara ventral de gran parte del ventrículo lateral por su interior. Uno de sus extremos linda con los núcleos amigdalinos, y a lo largo de su borde lateral se fusiona con la circunvolución parahipocámpica, que es la corteza cerebral situada en la parte ventromedial de la cara externa del lóbulo temporal.

El hipocampo (y sus extremos adyacentes, de los lóbulos parietal y temporal, llamados en conjunto formación del hipocampo) posee numerosas conexiones con muchas porciones de la corteza cerebral, así como son las estructuras basales del sistema límbico (la amígdala, el hipotálamo, la región septal y los cuerpos mamilares), aunque sobre todo sean indirectas. Prácticamente cualquier tipo de experiencia sensitiva como mínimo suscita la activación de alguna parte del hipocampo, y esta estructura a su vez distribuye muchas señales eferentes hacia los núcleos del hipotálamo, el hipotálamo y otras partes del sistema límbico, especialmente a través del fornix, una vía fundamental de comunicación. Por tanto, el hipocampo constituye un canal más por el que las señales sensitivas recibidas tienen la capacidad de poner en marcha reacciones conductuales con diversos propósitos. Igual que en el caso de otras estructuras límbicas, la estimulación de distintas regiones suyas puede dar lugar casi a cualquiera de los diferentes patrones de comportamiento, como el placer, la ira, la pasividad o el impulso sexual excesivo.

Otro rasgo propio del hipocampo es su posibilidad de volverse hiperexcitable. Por ejemplo, los estímulos eléctricos débiles tienen la capacidad de originar convulsiones epilépticas focales en pequeñas zonas cuyas este fenómeno suele persistir muchos segundos después de haber finalizado la estimulación, lo que indica que esta estructura quizá pueda emitir señales de salida prolongadas incluso en condiciones normales de funcionamiento. Durante las convulsiones hipocámpicas, la persona experimenta diversos efectos psicomotores, como alucinaciones olfatorias, visuales, auditivas, táctiles y de otras clases, que no puedan suprimirse mientras perdure la convulsión aunque la persona no halla perdido la conciencia y sepa que su contenido es irreal. Probablemente una de las razones de esta hiperexcitabilidad de los hipocampos radique en que posee un tipo de corteza diferente del que se encuentra en cualquier otro punto del telencéfalo, cuya composición no presenta nada más que tres capas de neuronas en algunas de sus áreas en vez de las seis capas presentes por todas partes.⁽⁸⁾

3.6 Función de la amígdala.

La amígdala parece un área encargada de aportar conocimiento para el comportamiento, que opera a un nivel semiconsciente. También da la impresión de remitir al sistema límbico cuál es el estado actual de alguien en relación con el medio que lo rodea y con sus pensamientos. A partir, de esta información, se cree que la amígdala prepara la respuesta de comportamiento adecuada de esa persona para cada ocasión.⁽⁸⁾

3.7 Función de la corteza límbica.

La porción peor conocida del sistema límbico es el anillo de corteza cerebral llamado corteza límbica que rodea a las estructuras límbicas subcorticales.

Esta región funciona como una zona de transición que transmite las señales procedentes del resto de la corteza cerebral hasta el sistema límbico, y también en un sentido opuesto. Por tanto, la corteza límbica actúa realmente como un área cerebral de asociación para el control del comportamiento.

La estimulación de las diversas regiones de la corteza límbica no ha ofrecido ninguna idea real sobre sus funciones. Sin embargo como sucede con tantos otros componentes del sistema límbico, la estimulación de porciones específicas suyas puede suscitar prácticamente cualquier patrón de comportamiento. En este mismo sentido, la ablación de algunas áreas de la corteza límbica tiene la capacidad de generar cambios persistentes en el comportamiento de un animal.

Cuando se realiza una extirpación bilateral de la corteza temporal anterior, se lesionan casi invariablemente también las amígdalas. El animal adquiere sobre todo un comportamiento compulsivo, investiga todo y en todos los objetos, experimenta intensos impulsos sexuales hacia animales inadecuados o incluso hacia objetos inanimados, pierde cualquier miedo y, por tanto, se vuelve manso.

La extirpación bilateral de la porción posterior de la corteza orbitofrontal suele hacer que padezca insomnio asociado a una intensa inquietud motora, volviéndose incapaz de sentarse tranquilo y moviéndose hacia todas partes constantemente.

Mientras no exista más información, tal vez sea mejor afirmar que las regiones corticales del sistema límbico ocupan una posición asociativa intermedia para controlar los patrones de comportamiento entre las funciones de las áreas específicas de la corteza cerebral y las funciones de las estructuras límbicas subcorticales. Por tanto, en la corteza temporal anterior se observan sobre todo asociaciones de carácter gustativo y olfatorio para el comportamiento. En las circunvoluciones parahipocámpicas existe una

tendencia a las asociaciones auditivas complejas, así como a las asociaciones de pensamiento complicadas que derivan del área de Wernicke en el lóbulo temporal posterior. En la corteza cingular intermedio y posterior hay razones para creer que se producen asociaciones de comportamiento sensitivomotores.⁽⁸⁾

3.8 Neurobiología de la conducta adictiva.

El esclarecimiento de los mecanismos neurobiológicos de la conducta adictiva requiere entender e integrar la neurociencia básica con la psicología social, la psicología experimental y la psiquiatría. Algunos factores que facilitan que una persona se involucre en el consumo de drogas y, en general en conductas problemáticas son: el medio ambiente que rodea al sujeto, la desorganización social, alta disponibilidad de drogas, tensión, estrés y la angustia generadas por las demandas del rol que desempeña el sujeto. Tanto el área laboral como el tipo de ocupación de los individuos son factores de riesgo en el consumo de alcohol y drogas y tiene gran influencia en los niveles de consumo. Así mismo, la familia las amistades y el ámbito de estudio juega un papel central. Diversos autores señalan que la interrupción y los problemas en los estudios y el estrés educacional son factores de riesgo para que el joven se involucre en dichas conductas. Adicionalmente, el grado de depresión y los niveles de desesperanza e ideación suicida, son aspectos que se han visto relacionados con el consumo de drogas.

El problema del consumo de sustancias tóxicas para la salud en el área laboral de los individuos es de suma importancia, tanto por el daño personal-físico y psicológico- que este consumo causa al sujeto, a su familia y a sus compañeros de trabajo, como por las graves consecuencias y problemas que puede ocasionar en el desempeño de las labores cotidianas.

La adicción se establece en una secuencia cíclica de desarreglo espiral de los sistemas de placer en el cerebro, que al aumentar progresivamente resulta en el uso compulsivo y pérdida del control.

Las drogas de abuso son sustancias químicas diferentes entre sí. La administración de cada una de las drogas se fija en el cerebro y en otros componentes corporales a un blanco proteico bien definido, donde genera efectos conductuales y fisiológicos característicos. Sin embargo, aunque los efectos sean diferentes para cada una de las drogas, todas manifiestan un efecto placentero común tanto en la administración aguda o crónica, que incita al individuo a repetir la aplicación y que eventualmente conduce, en los que son vulnerables, a la adicción, a la pérdida del control en el uso de la droga. Es común que el uso de drogas en el inicio sea en forma voluntaria por la búsqueda de una experiencia hedónica novedosa, la repetición por sentir de nuevo el placer y la adicción es forzada pese a las terribles consecuencias personales.

En cuanto al sustrato neurobiológico de la conducta adictiva, se descubrió que ciertas áreas del sistema límbico (área septal, tegmento mesencefálico, específicamente los núcleos dopaminérgicos del área tegmental ventral, y las cortezas prefrontal y rostral subgenual de la circunvolución del cíngulo), la existencia de circuitos neuronales del placer o recompensa y de aversión respectivamente, que representan una vía común entre dos mecanismos antagónicos de la emoción.

Avances recientes en el conocimiento de los centros neuronales del placer incluyen al núcleo accumbens del neocórtex, y los circuitos neuronales entre la corteza prefrontal, el núcleo amigdalino, el hipocampo, los núcleos dorsomedial y anteriores del tálamo, la porción retro-esplendial de la circunvolución del cíngulo y la ínsula. Los complementos motor y visceral se logran por las conexiones de estas estructuras con las áreas motoras y

premotora, la sustancia gris periacueductal y núcleos de la formación reticular, núcleos del rafe, locus coeruleus, núcleos de nervios craneales del tallo cerebral y núcleos de la sustancia gris de la médula espinal. Por medio de imágenes de resonancia magnética funcional, de tomografía por emisión de positrones se ha precisado que todas las drogas de abuso convergen en un circuito común en el sistema límbico, la vía mesolímbica dopaminérgica que se origina en la región tegmental ventral mesencefálica (ATV) y sus blancos en las estructuras límbicas del prosencéfalo especialmente en el núcleo accumbens (NAc). Esta vía ATV-NAc es el sustrato más importante para el efecto placentero de las drogas de abuso. Otras estructuras cerebrales ya antes mencionadas también participan en el efecto placentero gracias a las interconexiones con la vía ATV-NAc. Debe añadirse que todas esas estructuras forman parte de los sistemas de memoria, lo cual ha dado pie a considerar que la adicción a drogas incluye un factor de memoria emocional muy importante. Esas mismas áreas también participan en lo que denomina adicciones naturales, tales como la glotonería, el juego de azar y las adicciones sexuales.

El uso crónico de drogas de abuso es causa de cambios estructurales y nicotina inducen un cambio plástico (aumento del árbol dendrítico y de las espinas moleculares en la vía ATV-NAc y en otras de las áreas participantes. Desde luego se sabe que drogas de abuso como la cocaína, amfetamina, opiáceos, alcohol y drogas de acción central (como las benzodiazepinas) similar a la potenciación a largo plazo en las neuronas dopaminérgicas del ATV, cambio mediado por aumento en la subunidad GluR1 AMPA de receptores de glutamato. Concomitantemente ocurre aumentos en los niveles de tirosina hidroxilasa. Además en el ATV hay reducción del soma neuronal y se expresa transcripción del factor CREB (elementos de respuesta del AMP cíclico- que se incorpora a la proteína; por sus siglas en inglés) así como alteración de factores neurotróficos. En la NAc aumenta la densidad dendrítica y se

expresa la transcripción del DFosB y del CREB mediado por la vía cAMP. Otros cambios a nivel molecular incluyen la reducción de AMPA, simplemente mediados por los genes PSD95 y Homer-1, AGS3 y reducción de transportador cisteína-glutamato en la glía astrocitaria.^(15,17)

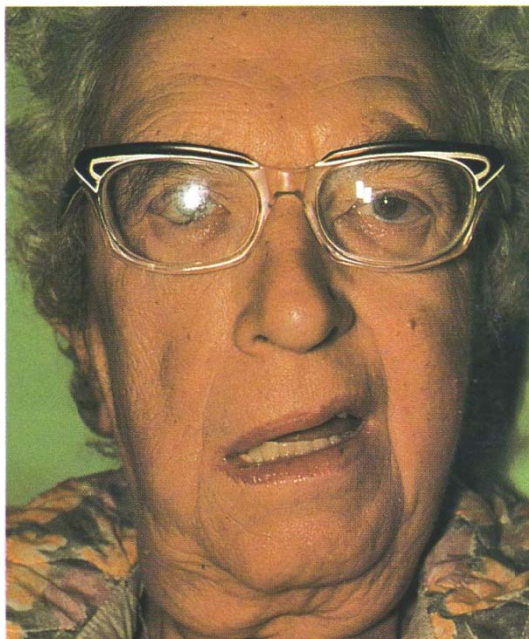
3.9 Aspectos neuroquímicos de la conducta adictiva.

Los agentes psicotrópicos en general actúan de manera selectiva o combinada sobre una gama de receptores que regulan la actividad de diferentes neurotransmisores a nivel sináptico. Actualmente, se sabe que intervienen cambios en la estructura química y configuración electrónica de las moléculas que actúan en la relación droga-receptor.⁽¹⁷⁾

CAPÍTULO IV

4. ENFERMEDADES CEREBROVASCULARES

Las enfermedades cerebro vasculares comprenden a algunos de los trastornos más frecuentes y devastadores; accidentes isquémicos o hemorrágicos y anomalías vasculares cerebrales como aneurismas intracraneales y malformaciones arteriovenosas.⁽¹²⁾



Parálisis facial derecha consecutiva a un accidente cerebrovascular.

expresa la transcripción del DFosB y del CREB mediado por la vía cAMP. Otros cambios a nivel molecular incluyen la reducción de AMPA, simplemente mediados por los genes PSD95 y Homer-1, AGS3 y reducción de transportador cisteína-glutamato en la glía astrocitaria.^(15,17)

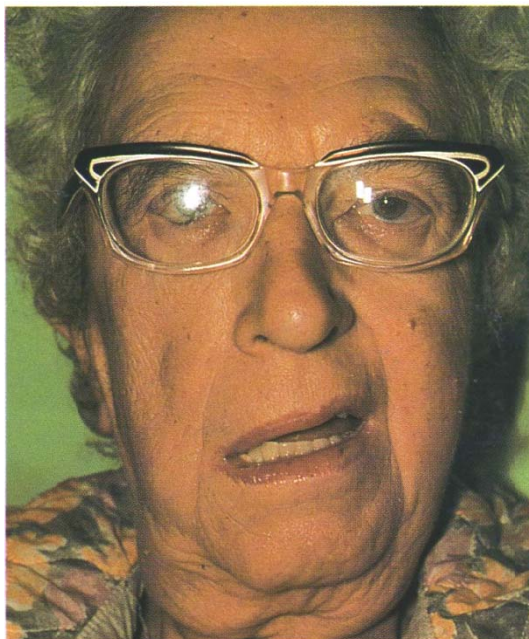
3.9 Aspectos neuroquímicos de la conducta adictiva.

Los agentes psicotrópicos en general actúan de manera selectiva o combinada sobre una gama de receptores que regulan la actividad de diferentes neurotransmisores a nivel sináptico. Actualmente, se sabe que intervienen cambios en la estructura química y configuración electrónica de las moléculas que actúan en la relación droga-receptor.⁽¹⁷⁾

CAPÍTULO IV

4. ENFERMEDADES CEREBROVASCULARES

Las enfermedades cerebro vasculares comprenden a algunos de los trastornos más frecuentes y devastadores; accidentes isquémicos o hemorrágicos y anomalías vasculares cerebrales como aneurismas intracraneales y malformaciones arteriovenosas.⁽¹²⁾



Parálisis facial derecha consecutiva a un accidente cerebrovascular.

4.1 Polígono de Willis

Esta disposición vascular se origina a partir de 3 pilares vasculares: adelante, las 2 arterias carótidas internas y atrás, la arteria (el tronco basilar). Cada pilar arterial da origen a 2 arterias cerebrales, pero en relación con la forma del círculo arterioso del cerebro (polígono) sólo una arteria, originada en cada uno de los pilares anteriores, participa de él: la cerebral anterior; mientras que el pilar posterior (basilar) origina 2 arterias: las cerebrales posteriores. La existencia de 3 arterias: las cerebrales posteriores. La existencia de 3 arterias comunicantes: 1 anterior, extendida entre las dos arterias cerebrales anteriores y 2 laterales una a cada lado, uniendo el pilar carotídeo a la arteria cerebral posterior de cada lado, configuran el círculo arterioso del cerebro (polígono de Willis.) los lados del círculo arterioso (polígono) están constituidos: atrás, por la bifurcación de la arteria basilar (tronco basilar) de las 2 arterias basilares posteriores hasta la implantación de las comunicaciones posteriores; a los lados, por las comunicantes posteriores que unen la carótida interna a la cerebral posterior y adelante, por las cerebrales anteriores hasta el lugar en que la comunicante anterior une a ambas.

La existencia de las arterias comunicantes, de calibre semejante a la de las arterias originadas en los pilares, crea el círculo arterial interdependiente; si una de las comunicantes es hipoplásica o de calibre filiforme, los pilares que ella une son independientes (lazorthes). Un pilar carotídeo puede extenderse su territorio en dirección anterior: la existencia de una arteria comunicante anterior bien desarrollada permite anexar a una arteria cerebral el territorio opuesto. Se trata en este caso de un pilar dominante. Una comunicante posterior muy desarrollada puede anexar el territorio de la cerebral posterior y dominar así al pilar posterior que pasa a ser un pilar dominado.

Cuando las 3 arterias comunicantes son hipoplásicas, el círculo arterioso (polígono) es precario y está constituido por pilares autónomos.

El círculo arterioso (polígono de Willis) está situado en el espacio subaracnoideo de la base del cerebro (cisterna quiasmática (optoquiasmática) adelante, cisterna intercrujal (interpenducular) y luego la cisterna pónica (protuberencial) atrás) arriba, a los lados, debajo y detrás del quiasma óptico; por detrás y lateralmente los tubérculos mamilares y al hipotálamo en la base del cerebro, por encima de la silla turca.

Del círculo arterioso (polígono) o de los pilares que lo constituyen, se originan ramas para el cerebro, que pueden ser divididas en: arterias superficiales o de los giros (circunvoluciones), arterias profundas o centrales para los núcleos basales; arterias ventriculares destinadas a los plexos coroides principalmente, y arterias basales. La distribución de estas arterias permite precisar el territorio de cada uno de ellas. ⁽⁶⁾

4.2 Epidemiología de enfermedad cerebrovascular.

A pesar de que el cerebro sólo representa el 2% de la totalidad del peso corporal, consume cerca del 20% del volumen del gasto cardiaco. Por consiguiente el cerebro adulto, con su peso promedio de 1, 400 g, recibe unos 800 ml de sangre por minuto, o sea, unos 1,100 litros por día. Quizá porque este órgano, a diferencia de los músculos, miocardio y otros, no puede doblar la cuantía de su riego ante las necesidades, su circulación es menos fluctuante y requiere mucha mayor estabilidad. La conciencia se pierde cuando la irrigación se reduce a menos de 35 ml por minuto.

La transición epidemiológica se avizoró claramente hacia la segunda mitad de la década de los setentas en el país y se hizo evidente también la demográfica. En ese tiempo cuando aparece la enfermedad vascular cerebral dentro de las primeras diez causas de muerte en el país y desde

entonces avanza firmemente de manera que para el año de 1991 ya ocupó el sexto lugar y para el Instituto Mexicano del Seguro Social, aparece dos años después como la cuarta causa de muerte. En el año 2001 ocupa la tercera causa en mujeres y la cuarta en hombres.

El análisis de la mortalidad en hospitales de segundo nivel, que en el país son con mucho los que reciben más pacientes con este padecimiento, muestra que se encuentra entre las primeras cinco causas de muerte.

En cuanto al Hospital General de México, de enero de 1988 a diciembre del 2000 ingresaron al servicio de urgencias 54,287 pacientes, de los cuales 2,804 (5.16 %) presentaron un cuadro de enfermedad vascular cerebral.

Correspondieron al sexo masculino 1,172 (41.8 %) y al femenino 1,632 (58.2 %) con una relación hombre:mujer de 1.00:1.39. la edad mínima fue de 15 años y la máxima de 106 años. La edad promedio fue de 58 años. El mayor número de casos se encontraron en la sexta, séptima y octava década. La localización y el tipo de accidente cerebral vascular mostraron la siguiente distribución: trombosis cerebral 1,294 casos, hemorragia cerebral 984, embolia cerebral 264, isquemia cerebral transitoria 250 y trombosis venosa 12. La mortalidad registrada involucró a 266 (9.49%) casos.

Los grupos de edad más afectados son los que rebasan los 60 años de edad y la enfermedad de que se encuentran más asociada es la hipertensión arterial seguida de la diabetes, ambas con alta prevalencia en el adulto mayor . La forma de presentación más frecuente es la isquémica, pero la hemorrágica resulta más grave en mortalidad, se considera como la enfermedad que lleva a la muerte a un tercio de personas del mundo desarrollado; con las enfermedades cardíacas y el cáncer constituyen las entidades más costosas y no se puede soslayar que las dos primeras como sustrato común la aterosclerosis. ^(11, 14, 16)

4.3 Clasificación.

Cuando se habla de enfermedad vascular cerebral se debe considerar lo siguiente:

a) Isquemia cerebral transitoria

b) Infarto isquémico.

c) Aneurismas intracraneales.

-Aterotrombótico

-Embólico

c) Hemorragia cerebral

-Parenquimatosa

-Subaracnoidea

-Hematoma subdural.⁽¹¹⁾

4.4 Isquemia cerebral transitoria.

Es el déficit neurológico focal reversible de origen vascular; tiene la mayor importancia si se atiende las consecuencias de su evolución natural. Se sabe que la mitad de las enfermedades vasculares cerebrales (EUVC) ocurren luego de un año del último episodio de ICT. Identificado oportunamente estos episodios que tienen alta prevalencia en el adulto mayor a través de semiología intencionada, debe llevar al clínico a medidas diagnósticas y terapéuticas que eviten la progresión del padecimiento. En algunos textos se atribuye el estrechamiento de arterias extracraneanas, particularmente la carótida interna por placas de aterosclerosis ⁽¹¹⁾.

4.5 Infarto cerebral isquémico agudo.

Es el déficit neurológico focal no reversible de origen vascular; puede ser causado por embolia arteria-arteria, tener origen cardíaco o bien desarrollarse por diferentes causas en el vaso mismo previamente dañado por aterosclerosis y con estenosis significativa. Es la entidad más frecuente, ocupando 80-85% de las EUVC.⁽¹¹⁾

4.6 Fisiopatología del accidente cerebrovascular de origen isquémico.

La oclusión repentina de un vaso intracraneal reduce la corriente sanguínea en la región encefálica que el vaso irriga las consecuencias del riego reducido dependen de la circulación colateral, que a su vez está sujeta a la anatomía vascular de cada persona y al sitio de la oclusión. La ausencia completa de circulación cerebral origina la muerte del tejido encefálico en un lapso de 4 a 10 minutos como mínimo; cuando es <16 a 18 ml/ 100g de tejido por minuto completo se produce un infarto en unos 60 min y si la corriente es menor de 20 ml/ 100g de tejido por minuto completa aparece isquemia sin infarto, a menos que se prolongue durante varias horas o días. Si la corriente sanguínea se reanuda antes de que haya muerto un gran número de células, el individuo experimenta únicamente síntomas transitorios, como es el caso del accidente isquémico transitorio. El tejido que rodea al centro del infarto sufre de isquemia, pero su disfunción es reversible y por ello se le conoce como zona de penumbra isquémica. Esta zona se observa en las técnicas imagenológicas de perfusión-difusión con resonancia magnética. Si no se producen cambios en la irrigación finalmente la penumbra isquémica culminará en un infarto y por este motivo el objetivo de la terapia con trombolíticos y de los métodos terapéuticos que se están investigando es salvar la penumbra isquémica.

En un infarto cerebral focal las células mueren a través de dos rutas: 1) la ruta necrótica, en la que la degradación del citoesqueleto celular es rápida, principalmente al faltar sustratos energéticos a la célula y 2) la ruta de la apoptosis, en que la célula está programada para morir. La isquemia produce necrosis al privar a la neurona de glucosa, que a su vez impide la producción de trifosfato de adenosina (ATP) en las mitocondrias. Sin este compuesto fosfatado, las bombas iónicas de la membrana dejan de funcionar y las neuronas se despolarizan, con lo que aumenta la concentración intracelular de calcio. La despolarización también provoca la liberación de glutamato en las terminaciones sinápticas y el exceso de esta sustancia fuera de la célula es neurotóxico puesto que anula la actividad de los receptores postsinápticos de glutamato, lo que aumenta la penetración de calcio a la neurona. La degradación de lípidos de la membrana y la disfunción mitocondrial originan radicales libres, que provocan la destrucción catalítica de las membranas y probablemente dañen otras funciones vitales de las células. La isquemia moderada, como la que se observa en la zona de penumbra isquémica, favorece la muerte por apoptosis, donde las células se destruyen días o semanas después. No existen estrategias comprobadas en la clínica para modificar estas secuencias isquémicas pese a los estudios clínicos extensos. Sin embargo, se sabe que la fiebre acentúa de manera dramática la isquemia, al igual que la hipoglucemia (glucosa >11.1 a 16.7mmol/l (200 a 300mg/100ml) lo que justifica suprimir la hipertermia y evitar la hipoglucemia en la medida de lo posible. Constantemente se están investigando la hipotermia y otras estrategias neuroprotectoras. ⁽¹²⁾

4.7 Manifestaciones clínicas

La sintomatología tiene relación directa con el vaso afectado y el territorio cerebral que este irriga. Es muy importante determinar la existencia de crisis de isquemia cerebral transitoria a través de estas manifestaciones con cuidadoso interrogatorio en ancianos que tienen factores de riesgo. La

identificación de esos síntomas o signos de origen a la conducta terapéutica. Conviene distinguir entre las manifestaciones ocasionadas por isquemia cerebral transitoria en el terreno de la carótida interna y de las que ocurren por afección del sistema vertebrobasilar.

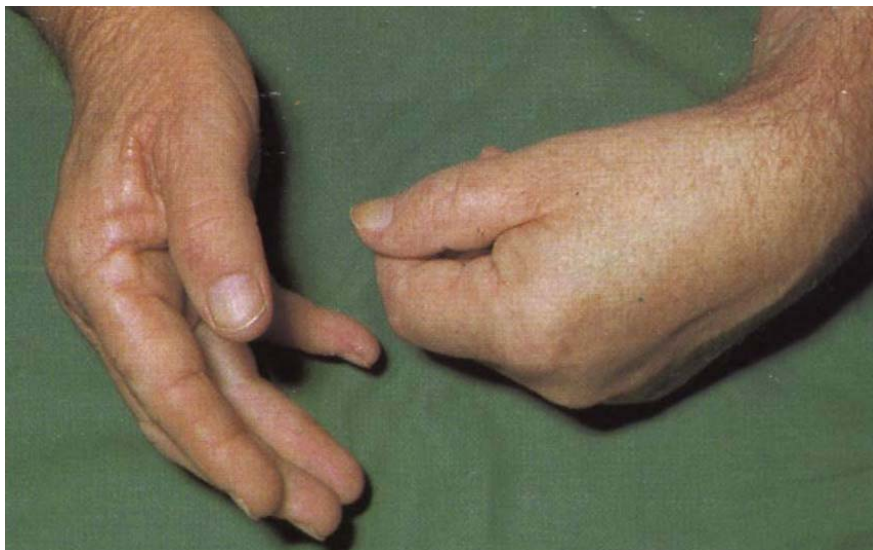
Por definición el déficit neurológico focal reversible secundario a la isquemia cerebral transitoria debe durar menos de 24 horas; sin embargo se sabe que la mayoría de los ataques duran en promedio menos de 24 minutos. Muchos de ellos solo se manifiestan por minuto. Los secundarios a émbolos de colesterol o microagregados plaquetarios que por su naturaleza son muy deleznable, suelen durar incluso segundos y por tanto son más difíciles de identificar. Se sabe por otra parte que muchos episodios del ICT seguidos por TAC de avanzado que duran entre 6 a 8 horas son asociados a infarto que en muchas ocasiones no son demostrables por TAC habitual y su comportamiento es subclínico debido a que la mitad de los ACV ocurren en el año que sigue al último episodio, el manejo de la ICT debe ser considerado como urgencia.

Se debe interrogar específicamente por debilidad o parestesia focales en extremidades en alguna parte de la cara, dificultad para expresarse o para comprender el lenguaje, en ocasiones el familiar o cuidador primario nos refiere que tuvo disartria franca transitoria o problemas relacionados a las praxias que el paciente por sí no es capaz de reconocer. Si hay vértigo transitorio acompañado de tinnitus, náuseas, diplopía o ataxia lo más probable es que el episodio que responda a ICT en el sistema vertebrobasilar, en un paciente con factores de riesgo definidos, aunque siempre se debe hacer diagnóstico diferencial con otras causas de vértigo.

Al igual que ocurre con los eventos de angina de pecho el clínico debe considerar la posibilidad de infarto cerebral cuando el déficit neurológico persiste por más de 30 minutos y actuar en consecuencia; aunque por

definición; el infarto es el déficit neurológico focal que dura más de 24 horas. Si en cardiopatía isquémica se acuñó el concepto de que el “tiempo es músculo”, se puede decir en isquemia cerebral “el tiempo es neurona”. Es probable que en el paciente estén ocurriendo alteraciones hemodinámicas que pueden ser revertidas al identificarse aunque debe hacerse el diagnóstico diferencial con otras entidades que puedan dar lugar a síntomas neurológicos, tal es el caso de la migraña complicada, la hipoglucemia o el síncope de otra causa en el anciano. En muchas ocasiones, infortunadamente a posteriori se hace evidente que hubo un momento de intervención terapéutica que fue soslayado por el clínico y se encuentra ante la apoplejía completa.

Se considera que el examen neurológico cuidadoso y siempre sistematizado puede permitir la definición precisa de la o las arterias afectadas, aunque siempre se debe considerar también que en el inicio del ICIA, es posible que haya manifestación mayor de daño por el área de “penumbra” que puede conducir a error en el diagnóstico. ⁽¹¹⁾



El edema difuso es una frecuente complicación a largo plazo del accidente cerebrovascular. (9)

4.8 Tratamiento.

El tratamiento inicial del accidente isquémico no suele depender de su origen, pero es indispensable definir su causa para reducir el peligro de una recurrencia. El cuadro clínico inicial y los datos de la exploración física son los elementos que a menudo señalan el origen del accidente o limitan las posibilidades a unas cuantas causas. El empleo sensato de los análisis de laboratorio y estudios imagenológicos completa la evaluación inicial. Sin embargo, cerca de 30% de los accidentes vasculares permanece sin explicación pese a la evaluación extensa.

La exploración clínica debe orientarse al árbol vascular periférico y cervical (auscultación carotídea en busca de soplos, presión arterial y comparación de la presión en ambos brazos); el corazón (disritmias, soplos), las extremidades (émbolos periféricos) y la retina (efectos de la hipertensión y de los émbolos de colesterol (placas de hollenhorst)). Se realiza una exploración completa del sistema nervioso para ubicar el sitio del accidente cerebrovascular. Casi siempre se realiza un estudio imagenológico del encéfalo, que es necesario ante la posibilidad de administrar trombolíticos. Además se piden varios estudios como radiografías de tórax, electrocardiograma, análisis de orina, biometría hemática completa, velocidad de sedimentación globular, electrolitos séricos y nitrógeno ureico en sangre, creatinina, glucemia, los estudios serológicos de sífilis, perfil de lípidos séricos, tiempo de protombina y tiempo parcial de tromboplastina. El electrocardiograma exhibe anomalías de la conducción y arritmias o bien datos de infarto reciente del miocardio.

Una vez corroborado el diagnóstico clínico del accidente cerebrovascular es importante emprender una estrategia ordenada para la evaluación y el tratamiento inicial. El objetivo primordial es reducir el daño encefálico. Después de la estabilización inicial se realiza una tomografía computarizada

craneal de urgencia, sin medio de contraste, para distinguir entre accidente isquémico y hemorrágico. Si bien no existen datos clínicos fiables para diferenciar entre una y otra modalidad, cuando el nivel de conciencia es deprimido y se acompaña de hipertensión arterial inicial es más probable que se trate de una hemorragia, en tanto que la deficiencia neurológica que remite sugiere isquemia. Los tratamientos destinados a revertir o reducir la magnitud del infarto hístico se dividen en cinco categorías: 1) medidas médicas de sostén; 2) trombolíticos; 3) antocoagulantes; 4) antiplaquetarios y 5) neuroprotección.⁽¹²⁾

4.9 Accidente cerebrovascular por hemorragia intracraneal.

La hemorragia cerebral parenquimatosa tiene su causa en la rotura de pequeños vasos afectados por lipohialinosis y microaneurismas (de Bouchard) secundarios a hipertensión arterial; los sitios más comunes son ganglios basales, tálamo, cerebelo y puente. Cuando ocurre por hipertensión arterial la hemorragia puede durar varias horas si no se revierten las cifras de hipertensión. La existencia de angiopatía cerebral amiloide conduce a hemorragia cortical no profunda que se sabe tiene relación directa con la edad por debilidad de las paredes vasculares.⁽¹²⁾

4.10 Fisiopatología de hemorragia intraparenquimatosa hipertensiva.

La hemorragia parenquimatosa hipertensiva (hemorragia hipertensiva o hemorragia intracerebral hipertensiva) suele ser consecuencia de la rotura espontánea de una pequeña arteria penetrante en la profundidad del cerebro. Las ubicaciones más frecuentes: los ganglios basales (el putamen, el tálamo y la sustancia blanca profunda adyacente) la parte profunda del cerebelo y la protuberancia. Cuando las hemorragias se producen en otras regiones cerebrales o en pacientes no hipertensos, es preciso descartar la

presencia de trastornos hemorrágicos, neoplasias, malformaciones vasculares y otras causas. Al parecer, las pequeñas arterias de las regiones mencionadas son las más propensas a lesionarse a causa de la hipertensión. Algunas veces la hemorragia es escasa y forma un gran coagulo que comprime al tejido adyacente, provocando la herniación del cerebro y la muerte. La sangre penetra en el sistema ventricular. Lo que aumenta considerablemente la morbilidad y puede provocar hidrocefalia.

La mayor parte de las hemorragias intracerebrales hipertensivas evolucionan a lo largo de 30 a 40 minutos, mientras que las secundarias a un tratamiento anticoagulante se prolongan hasta 24 a 48 horas. En un plazo de 48 horas, los macrófagos comienzan a fagocitar la superficie mas externa de la hemorragia. Al cabo de unos seis meses, la hemorragia suele haber desaparecido y se ha convertido en una cavidad con forma de grieta de color naranja, revestida por tejido cicatricial gris y macrófagos encargados de la hemosiderina.

Las hemorragias subaracnoideas habitualmente son consecuencia de rotura de aneurismas o malformaciones arteriovenosas; si el aneurisma es menor a 3mm tiene menor riesgo de sangrado que si es mayor de 10mm. Esta situación es con mucho más frecuente en jóvenes pero puede ocurrir en los adultos mayores.

El hematoma subdural ocurre por rotura de venas que conectan la piamadre con la duramadre y tienen más posibilidades de ocurrir en el anciano por la fragilidad de sus vasos aún con trauma mínimo. La posibilidad de caída en estos grupos de edad por diferentes causas. Puede ocurrir con mayor frecuencia si son alcohólicos cursan con alteraciones de coagulación, trombocitopenia, uremia o tienen terapia anticoagulante. ^(11,12)

4.11 Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la hemorragia intracerebral pueden tener las mismas características; sin embargo, el paciente suele descubrir cefalea inusual por lo intensa, el deterioro en general es más rápido y puede cursar con depresión mayor del estado de conciencia, datos de compromiso en ganglios basales, afección de tallo cerebral e incluso signos prontos de descerebración.

Las hemorragias intracerebrales no tienen una relación directa con el ejercicio físico pero casi siempre se manifiestan cuando el paciente está despierto y, en ocasiones cuando está sometido a alguna tensión. Las convulsiones son poco frecuentes.

La hemorragia del putamen, que es la hemorragia hipertensiva más frecuente se ubica invariablemente en la cápsula interna adyacente. Por ello, la hemiplejía contralateral constituye el signo centinela. En los casos más leves, la cara se desvía hacia un lado por 5 a 30 minutos, el lenguaje es entecortado, los brazos y las piernas pierden progresivamente fuerza y los ojos se desvían hacia el lado contrario de la hemiparesia. En algunos, casos la parálisis empeora hasta que las extremidades son flácidas o presentan rigidez en extensión. Cuando la hemorragia es abundante la somnolencia degenera en estupor a medida que aparecen los signos de comprensión de la parte superior del tronco encefálico. A continuación el paciente cae en coma, que se acompaña de respiración profunda irregular o intermitente, pupila ipsolateral dilatada y fija. En los casos más leves, el edema que se acumula en el tejido cerebral adyacente provoca deterioro progresivo a lo largo de 12 a 72 horas.

Las hemorragias talámicas también originan hemiplejía o hemiparesia por la comprensión o disección de la cápsula interna adyacente. El paciente manifiesta por lo general una deficiencia sensitiva pronunciada que abarca

todas las modalidades de sensibilidad. Cuando la hemorragia se ubica en el tálamo dominante se acompaña de afasia, a menudo conservando la repetición verbal, así como de apraxia o mutismo en algunos casos de hemorragia ubicada en el tálamo no dominante. Otras veces aparece un defecto del campo visual homónimo. Las hemorragias talámicas originan varios trastornos oculares típicos puesto que se extienden en sentido medial hacia la parte superior del mesencéfalo. Estos trastornos comprenden desviación de los ojos hacia abajo y adentro, de tal forma que parecen estar mirando a la nariz.

Las hemorragias protuberenciales se acompañan de coma profundo con tetraplejia en el transcurso de varios minutos. Con frecuencia el paciente presenta rigidez de decerebración y pupilas puntiformes (1mm) que reaccionan a la luz. Existe deterioro de los movimientos oculares reflejos horizontales provocados por el giro de la cabeza (maniobra de los ojos de muñeca u oculocefálica) o al irrigar los oídos con agua fría. Son frecuentes la hiperpnea, la hipertensión grave y la hiperhidrosis. La muerte sobreviene a cabo de pocas horas, aunque en caso de hemorragias sobreviven.

Las hemorragias cerebelosas evolucionan a lo largo de varias horas y se manifiestan por un cuadro de cefalea occipital, vómito y ataxia de la marcha. En los casos leves el único signo neurológico es en ocasiones la ataxia de la marcha. El mareo o el vértigo pueden ser muy intensos. A menudo se acompañan de paresia de la mirada conjugada lateral hacia el lado de la hemorragia, desviación forzada de los ojos hacia el lado contrario o parálisis del VI par ipsilateral. Otros signos oculares menos frecuentes son blefaroespasmos, cierre involuntario de un ojo, sacudidas oculares y desviación oblicua. También puede haber disartria y disfagia. A medida que transcurren las horas, el paciente presenta un cuadro de estupor seguido, por la compresión del tronco encefálico o por una hidrocefalia. La evacuación quirúrgica inmediata de la hemorragia antes de que ocurra compresión del

tronco encefálico salva la vida del paciente. La hidrocefalia compresiva del cuarto ventrículo se alivia con un drenaje ventricular externo, pero es indispensable evacuar definitivamente el hematoma para que el paciente sobreviva. Si los núcleos cerebelosos profundos se encuentran intactos, el paciente suele recuperarse por completo.

En la hemorragia subaracnoidea, si bien es cierto que también puede haber cefalea de inicio súbito, holocraneana, inusual, que no cede a los analgésicos comunes, en ocasiones, de acuerdo a la magnitud del sangrado, puede soslayarse la sintomatología por el paciente o su familia y asistir al médico en forma tardía. Puede acompañarse de síndrome febril, lo que hace un poco más difícil establecer la sospecha diagnóstica.

El hematoma subdural se manifiesta por deterioro progresivo con aparición de síntomas neurológicos relacionados a la región afectada; un hecho es que puede no tener relación con hipertensión arterial, pero si con alteraciones de coagulación evidentes en su causa o enfermedades concomitantes que ya se han señalado. ^(11,12)



La asistencia experta puede contribuir a la rehabilitación del accidente cerebrovascular. ⁽⁹⁾

Se sabe que el 5% de las enfermedades cerebrovasculares desarrollan crisis convulsivas en la fase aguda y que solo 20% de los electroencefalogramas de pacientes con crisis convulsivas postinfarto, muestran actividad anormal paroxística. Las crisis se presentan con mayor frecuencia cuando está involucrada la corteza cerebral de hecho los infartos o lesiones corticales son lo que más presentan crisis. En promedio, la mitad de los pacientes con una hemorragia intracerebral hipertensiva fallecen, pero los demás se pueden recuperar bastante bien o incluso por completo si viven después de la primera hemorragia. El volumen y la ubicación del hematoma son los factores que rigen el pronóstico.

4.12 Factores predisponentes.

Se han identificado determinados factores que incrementan significativamente el riesgo de desarrollar un accidente cerebrovascular. Estos factores son hipertensión, diabetes mellitus, agrandamiento del corazón, hipercolestoremia y hábito de fumar.

Existen tres factores de riesgo no modificables, relacionados con la EVC la edad, el sexo y la historia familiar de EVC. En cuanto a la edad se ha calculado que por cada década después de los 55 años se duplica el riesgo de EVC. Algunos autores señalan como otro factor no modificable la raza o la etnia, basándose en las grandes diferencias existentes entre afroamericanos, indios de EUA, hispanos y su población blanca, sobre todo en menores de 65 años.

Una tensión arterial constantemente elevada ha demostrado ser un factor de riesgo fundamental en el desarrollo de ACV, tanto oclusivo como hemorrágico. La hipertensión representa el principal factor de desarrollo de ACV. Se estima que el riesgo de desarrollar ACV aumenta un 30% con cada 10mm de Hg. Los periodos prolongados de tensión arterial elevada también dan lugar al engrosamiento y la degeneración fibrinoide de las arterias

cerebrales. La aterosclerosis en los pacientes hipertensos se desarrolla en una fase más precoz y en grado más grave. Otro mecanismo por el cual la elevación de la tensión arterial conduce a una mayor incidencia de ACV es a través de la respuesta normal de las arterias cerebrales ante las elevaciones de la tensión arterial. Las arterias cerebrales, sobre todo las más pequeñas, se contraen en respuesta a las elevaciones de la tensión arterial. Ello reduce el flujo cerebral local y produce isquemia en determinadas zonas del tejido cerebral, que si se prolonga producirá un infarto.

Es importante subrayar que la hipertensión arterial es el principal factor de riesgo aislado al desarrollo de cualquier enfermedad cerebrovascular. No obstante, la hipertensión arterial es el único factor que si se corrige (disminuye la tensión) se asocia con una disminución de ACV. Una gran parte de los cuidados odontológicos se asocian con dolor, real o imaginario, que dan lugar a un grado de aprensión creciente y un porcentaje significativo de pacientes odontológicos muestran signos de una mayor actividad del sistema cardiovascular. Clínicamente, esto es evidente por la elevación de la tensión arterial y el aumento de la frecuencia cardiaca. En pacientes con evidencia de otros factores de ACV, como diabetes o aterosclerosis, esta mayor actividad cardiovascular puede precipitar un accidente cerebrovascular agudo, casi siempre del tipo hemorrágico, el más ominoso.

El paciente en estado posictal supone un riesgo aún mayor en la consulta odontológica. Los que sobreviven a un ACV tienen grandes posibilidades de recuperar alguna parte de su función. Los pacientes ambulantes post ACV esperan poder recibir tratamiento odontológico; sin embargo, hay que recordar que la tasa de recidiva es elevada y que determinados factores, como el dolor o la ansiedad, solo añadirán nuevos riesgos al que ya presenta el paciente. Por tanto, el tratamiento adecuado del dolor y de la ansiedad tiene la máxima importancia a la hora de tratar un paciente post- ACV. ^(10,11)

4.13 Determinantes sociales.

La EVC, más que una enfermedad aislada, es una consecuencia más del padecer otras enfermedades y de la exposición a otros factores y condiciones que conducen a ella como desenlace. Según la epidemiología social, el EVC es una incorporación, en nuestra biología, de un conjunto de condiciones creadas socialmente. Estas condiciones se incorporan a través de diversas vías, y se distribuirán en la población según distintos patrones de acumulación interactiva de factores de riesgo y protectores. El distinto lugar que ocupan las personas dentro de las relaciones sociales se manifestará, así en forma de distribución social diferencial de la EVC según clase social. La reconstrucción de esas vías de incorporación y sus patrones de acumulación de factores permitirá ir más allá de una lista de factores de riesgo con mayor o menor peso y articular una explicación de cómo las condiciones sociales en las que vivimos crean la EVC y bajo qué forma lo hacen.

Se han realizado estudios al interior de distintos países entre distintas clases sociales. Y se han encontrado diferencias en la mortalidad por EVC, dando como resultado que aquellos sectores ubicados hacia las ocupaciones manuales y con menos escolaridad presentan una tasa de mortalidad mayor. Todo esto conduce a que, al discutir las formas de prevenir la EVC, se debe considerar que tiene un componente social muy importante, de forma que disminuir su incidencia, mortalidad y letalidad tiene que ver con modificar las condiciones sociales. La manera más segura y deseable de combatir el accidente cerebral vascular como un problema de salud pública, es que el desarrollo económico y social, vayan de la mano.⁽¹⁶⁾

4.14 Consideraciones sobre el tratamiento odontológico.

El paciente post-ACV representa un riesgo definitivo durante el tratamiento odontológico. Existen factores básicos importantes en el tratamiento de este paciente.

Tiempo transcurrido desde el ACV. No se debe considerar ningún tratamiento odontológico electivo durante al menos los 6 meses siguientes al ictus. El riesgo de recidiva parece ser mayor durante este periodo. El tratamiento urgente del dolor o de la infección debe realizarse, siempre que sea posible, de forma no invasiva, con medicamentos. El tratamiento odontológico invasivo debe demorarse o bien llevarse a cabo en un entorno en el que esté garantizado un tratamiento inmediato. La clínica dental hospitalaria parece ser el lugar más idóneo para tratar este tipo de pacientes.

Minimizar el estrés durante el tratamiento odontológico. A los pacientes post-ACV se les debe someter al protocolo de reducción de estrés son especialmente importantes:

- Sesiones cortas por la mañana (sin exceder el límite de tolerancia del paciente)
- Control eficaz del dolor, anestésicos locales con adrenalina.

En el paciente post-ACV están contraindicados todos los depresores del SNC. Cualquier depresor del SNC puede producir hipoxia, que da lugar al agravamiento de la confusión, la afasia y otras complicaciones que se asocian con el ACV. Las técnicas de sedación solo deben emplearse para cada paciente en particular.

Para la prevención del ACV la monitorización preoperatoria rutinaria de la tensión arterial tiene la máxima importancia para la prevención de recidivas.

La mayoría de los pacientes supervivientes a un ACV reciben tratamiento antiplaquetario (aspirina) o anticoagulantes para intentar reducir la morbilidad y la mortalidad que se asocia en las recidivas.

Si el paciente está recibiendo cualquiera de estos fármacos y se prevé alguna técnica odontológica que pueda producir una hemorragia significativa, antes de llevarla a cabo está indicado realizar una interconsulta. Aunque una hemorragia excesiva en el paciente post-ACV es un problema raro en la consulta odontológica, el médico y el odontólogo deben considerar la posibilidad y tomar medidas con respecto a ello: 1) si la técnica odontológica se realiza sin alterar el nivel de anticoagulación sanguínea, es posible que aumente el riesgo de hemorragia postoperatoria; 2) si se acorta el tiempo de protrombina (es decir, se disminuyen los niveles de anticoagulación) antes de realizar el procedimiento para reducir el riesgo de una hemorragia excesiva aumentando así el riesgo de ACV, o 3) si se altera el plan de tratamiento odontológico. Para evitar una hemorragia excesiva en los casos en los que la reducción del tiempo de protrombina sea excesivamente elevado. En la mayoría de los casos, el tratamiento odontológico se realizará sin alterar el régimen de anticoagulación que sigue el paciente.

Considerando un tiempo de protrombina de 11- 14 segundos como normal, se puede considerar aceptable para una técnica quirúrgica un tiempo de hasta 2.5 veces de lo normal. Tiempos de protrombina superiores a los 35 segundos exigen suspender el tratamiento. ⁽¹⁰⁾

4.15 Tratamiento.

El tratamiento de un paciente que sufra un ACV estará en relación con la rapidez con la que se establezcan los signos clínicos y la gravedad de la situación. En casi todos los casos estarán indicadas las medidas de apoyo y de soporte vital básico.

En la mayoría de los casos de ACV, el paciente permanece consciente. Más aún inicialmente puede resultar bastante difícil distinguir un AIT de un ACV. La duración del episodio será importante a este respecto. La mayoría de los AIT son de corta duración, de 2 a 10 minutos aproximadamente, mientras que los signos y síntomas de ACV no regresan.

Las pistas diagnósticas para establecer la presencia de un ACV o un AIT son:

- Hipertensión (tensión arterial por encima de 140/90 mm Hg)
- Alteración del nivel de consciencia
- hemiparesia, hemiparálisis.
- Cefalea, visión borrosa.
- Asimetría facial y de pupilas.
- Incontinencia.
- Afasia

Dada la incertidumbre diagnóstica, el tratamiento inicial de cualquier paciente con signos y síntomas de enfermedad cerebrovascular será necesariamente idéntico, independientemente de la causa mediata, incluirá lo siguiente:

Paso 1: Interrumpir el tratamiento odontológico.

Paso 2: Colocar al paciente. El paciente consciente que sufra los signos y síntomas mencionadas debe de ser colocado en una posición cómoda, por lo general incorporado o semiincorporado. Así como evitar mover excesivamente al paciente ya que existe el riesgo de vómito.

Paso 3: Soporte vital básico, si fuera necesario. Valorar la vía aérea, respiración y circulación, y dar los pasos que sean necesarios. Con el

paciente consciente, una rápida valoración determinará la adecuación de la vía aérea, la respiración y la circulación.

Paso 4: Monitorizar los signos vitales. La tensión arterial suele ser marcadamente elevada durante el episodio, mientras que la frecuencia cardíaca puede ser normal o elevada. En la mayoría de los casos, los pulsos arteriales radial o braquial, o ambos, son llenos y saltones. La comparación de los signos vitales con los basales demostrará casi siempre una elevación de la tensión arterial. Monitorizar y registrar la frecuencia y el ritmo cardíacos, así como la tensión arterial al menos cada 5 minutos durante el episodio.

Paso 5: solicitar ayuda médica. Ante la existencia de signos y síntomas que indiquen una posible enfermedad cerebrovascular y una elevación de la tensión arterial, hay que solicitar de inmediato ayuda médica, exista o no un historia previa de enfermedad cerebrovascular.

Paso 6: Tratar los signos y síntomas. La mayoría de las personas permanecen conscientes durante en el episodio. Hay que conseguir que el paciente se mantenga en una posición incorporada (se recomienda una posición de semi-Fowler, incorporada de 45° para que este cómodo. La posición incorporada o de semi- Fowler disminuirá la presión sanguínea intracerebral, mientras que la posición supina aumentará el flujo de sangre al cerebro. ⁽¹⁰⁾

Paciente inconsciente.

La pérdida del conocimiento se asocia con un muy mal pronóstico clínico del ACV (tasa de mortalidad del 70%). El tipo hemorrágico de ACV es el que más probable provocará una inconsciencia. Por lo general, esta se ve precedida de una intensa cefalea, que es una pista adicional sobre la existencia de este problema. ⁽¹¹⁾

Paso 1: Colocar al paciente. Una vez perdido el conocimiento, se colocará al paciente en posición supina. Posteriormente se podrán realizar modificaciones mínimas a esta posición.

Paso 2: Soporte vital básico, si estuviera indicado. Se realizarán de inmediato los pasos de soporte vital básico. Son fundamentales el mantenimiento de la vía aérea y el soporte ventilatorio. Si se dispone de él, se administrará oxígeno. Aunque es posible que se haya producido una parada cardíaca, lo más posible es que el paciente solo necesite tratamiento de la vía aérea. La respiración suele ser espontánea y el pulso carotideo será fuerte y saltón.

Paso 3: Monitorizar los signos vitales. Los signos vitales se monitorizan y se registran. La frecuencia cardíaca es normal o lenta en la mayoría de los casos y el pulso será lleno y saltón. Si la frecuencia cardíaca y/o el pulso están ausentes, se iniciará de inmediato la reanimación cardiopulmonar la tensión arterial suele estar suficientemente elevada (presión sistólica por encima de 200 mm de Hg).

Paso 4: Canalizar una vía intravenosa, si se dispone de ella. Si se dispone de ella, se puede iniciar una perfusión intravenosa con dextrosa al 5% o salino fisiológico, antes de que llegue el equipo de urgencias médicas. El hecho de disponer de una vía venosa facilitará el posterior tratamiento del paciente.

Paso 5: tratamiento definitivo. Una vez estabilizado y trasladado al hospital, está indicado el tratamiento inmediato del paciente con ACV para evitar que aumente la presión intracraneal, evacuando la sangre del cráneo y evitando o minimizando el edema cerebral. ⁽¹⁰⁾

En cuanto al tratamiento de crisis hipertensiva se indica el uso del nitroprusiato de sodio que se administra por vía intravenosa y ocasiona

vasodilatación inmediata con taquicardia refleja. Es capaz de disminuir la presión arterial en todos los pacientes sin importar cuál sea su causa. El agente posee poco efecto fuera del sistema vascular y actúa lo mismo sobre el músculo liso arterial que el venoso (puesto que el nitroprusiato también actúa sobre las venas, puede reducir la precarga cardíaca). El nitroprusiato se metaboliza con rapidez, por lo que debe de suministrarse en infusión continua para mantener su efecto. El nitroprusiato de sodio tiene pocos efectos adversos, excepto aquellos relacionados con la hipertensión secundaria a una sobredosis. El nitroprusiato produce al metabolizarse un ion cianuro, aunque la toxicidad de éste es rara y puede tratarse con una infusión de tiosulfato de sodio que produce tiocanato, que es menos tóxico y se elimina por vía renal (el nitroprusiato es venenoso si se administra por vía oral debido a que se hidroliza en cianuro.)^(3,5)

CONCLUSIONES.

La posibilidad de que en el consultorio dental aparezca un paciente que consuma anfetaminas; o algún otro tipo de drogas de abuso está latente, y por lo tanto las situaciones de riesgo que conlleva la administración de estos fármacos. Debemos de tener en cuenta también el alto número de factores que pueden llegar a provocar un accidente cerebrovascular y la probabilidad de que ocurra en el consultorio. Es nuestro deber como profesionales de la salud estar preparados para dar atención a estos sectores de la población, así como estar capacitados para diagnosticar y enfrentar las emergencias que puedan presentar estos pacientes.

De vital importancia resultarán los datos que sean arrojados por parte de la historia clínica, ya que nos brindará información importantísima para la prevención y el manejo de cualquier eventualidad que se presente en la consulta dental. Además de que nos proveerá de elementos valiosos para la modificación del tratamiento dental.

FUENTES DE INFORMACIÓN

- 1.-Velázquez P. Farmacología básica y clínica. 17ª. Ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 2005. Pp 145-161.
- 2.-Goodman. Las bases de la farmacológicas de la terapéutica. 11ª ed. Editorial Mc Graw-Hill, 2007. Pp 257-259.
- 3.-Mycek M. Farmacología. 2a ed. Editorial Mc Graw-Hill Interamericana, 2004. Pp 121-127, 257 259.
- 4.-Katzung B. Farmacología básica y clínica. 9ª ed. Editorial Manual moderno, 2005. Pp 976-977.
- 5.-Zamudio T. Manual de urgencias de la Cruz Roja. 2ª ed. Cd de México: Editorial Trillas, 1999. Pp 976-977.
- 6.-Latarjet M. Anatomía humana. 3ª ed. Editorial Panamericana, 1997. Pp 242-243.
- 7.-Drucker R. Fisiología médica. Cd de México: Editorial Manual moderno, 2005. Pp 881-882.
- 8.-Guyton A. Tratado de fisiología médica. 11ª ed. Editorial El Sevier, 2006. Pp 728-738.
- 9.-Forbes C. Atlas en color y texto de medicina interna. Editorial Mosby,1995. Pp 495-497.
- 10.-Malamed S. Urgencias médicas en la consulta de odontología. Editorial Mosby, 1994. Pp 262-274.
- 11.-Alemán R. Tópicos de geriatría. 2ª ed. Editorial Prado, 2000. P.p 187-189.
- 12.-Harrison T. Principios de medicina interna. 16ª ed. Cd de México: Editorial Mc Graw-Hill, 2006. Pp 2609- 2633.
- 13.- Ávila M. Datos y reflexiones acerca del uso del metilfenidato (ritalín) para el tratamiento del trastorno por déficit de atención e hiperactividad. Rev. Fac. Med UNAM 2004; 47 (1): 31-34.

14.-Nieto R, Guízar C, Ortiz J. Epidemiología de la enfermedad vascular cerebral en el Hospital General de México. Rev. Med. Hospital General de México 2003; 66 (1): 7- 12.

15.-Martínez P, Medina E,Rivera E. Adicciones, depresión y estrés en médicos residentes. Rev. Fac. Med UNAM 2005; 48 (5): 191-197.

16.-Alcalá J, González R. Enfermedad cerebrovascular, epidemiología y prevención. Rev. Fac. Med UNAM 2007; 50 (1): 36- 39.

17.- Castellanos G, Escobar A, Gómez B. Estrés y conducta adictiva. Rev. Mex de Neurociencia 2006 , 7 (1): 21- 29.

18.- González T, Gálvez E, Álvarez N, Cobas S, Cabrera N. Drogas y sexualidad: grandes enemigos. Uso indebido de drogas en estudiantes de 6to año de medicina. Rev. Habanera de Ciencias Médicas. 2005; 4 (5): 1-12.