



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
ZARAGOZA

**"RELACIÓN DE LA LIBERACIÓN DE  
CALCIO Y DOPAMINA EN EL  
CONSUMO DE ANFETAMINAS."**

**TESIS**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA  
MIRIAM ERANDY GÓMEZ SOTO

MÉXICO, D. F.

NOVIEMBRE, 2008



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.

## DEDICATORIA

### A MI MAYOR INSPIRACIÓN:

Mi MADRE que siempre ha sido mi mayor ejemplo a seguir demostrándome que nada es imposible y que teniendo deseos de seguir adelante y algo de fe siempre se puede conquistar la cima de la montaña sin importar que tan alta sea y aun mejor sin perderte en el ascenso.

*Te he estado observando  
Y ha sido difícil verte así  
Eres un guerrero valiente, valiente en medio de su tragedia  
Piensas que eres suficientemente fuerte  
Y suficientemente rudo  
Piensas que olvidarás por lo que has pasado  
Si resistes lo suficiente  
Bueno, eso no es suficiente  
Para calmar la tormenta en ti...*

## AGRADECIMIENTOS

A Dios por cuya gracia soy lo que soy y me ha permitido cerrar un ciclo de vivencias y logros alcanzados. "Pero tenemos este tesoro en vasijas de barro para que se vea que tan sublime poder viene de Dios y no de nosotros..."

A mi papiringo que siempre estuvo apoyando y cuidando mi desempeño académico, por todas las veces que estuvo para mí cuando necesitaba que "volara" para llegar a tiempo o por algún trabajo que había olvidado y porque sin importar que obstáculo se atravesaba el siempre estaba ahí. GRACIAS POR QUE SIEMPRE FUISTE MI MEJOR PAPA Y MI MEJOR AMIGO...

A mis hermanas y familia por que me han comprobado que la sangre es mas espesa que cualquier cosa y que no importa que pierdas todo tu familia siempre estará ahí.

A mi asesora Araceli García por ayudarme con todos los detalles necesarios para que hoy esta tesis sea una realidad, por los consejos para poder seguir avanzando en mi desarrollo académico. De igual forma a la Maestra Leonor, a la QFB Graciela Vásquez y al Maestro Pierre porque me apoyaron en el momento en el que sentía que esta tesis no se culminaría y esperar conmigo hasta el final siendo ahora partícipes del sueño hecho realidad.

A "la banda" Franchelia, Hilda, Argelia, Ricardo, Marcos y el Clío, porque sin su presencia la FES no hubiera sido la misma y siempre será un gran recuerdo de mi vida universitaria todos los momento que compartimos juntos.

A Maria Luisa porque gracias a ti esta tesis tiene este título, por aguantarme cada vez que tenía un borrador y te pedía que la revisaras y sobre todo por preocuparte por mí y ser un apoyo importante en el momento justo.

A Lourdes Palacios porque me ayudaste a comprender muchas cosas, siendo el consejo oportuno en mis decisiones importantes, por preocuparte por mí y nunca darte por vencida y por cada oración que junto con el grupo de Libertad en Cristo hiciste por mí.

A mis padrinos Engracia Vásquez y Apolinar Melchor porque aun en la distancia siempre estuvieron velando por mí y mi familia, dado que siempre han sido un gran apoyo físico y moral.

A mi tía Elizabeth Soto porque siempre fue un alivio saber que cuando algo me faltara podía correr para ayudarme y obtendría una respuesta, por cada buen deseo para mi vida y desarrollo y porque siempre es grato saber que soy "su conocen".

A todos aquellos que formaron parte de este ciclo escolar y volvieron mis años en la FES Zaragoza los más gratos y tal vez aquellos que estuvieron más llenos de vivencia y grandes aprendizajes que seguiré aplicando no solo en mi vida laboral sino en cada aspecto personal por todo esto y más...

**GRACIAS**

## ÍNDICE

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	2
MARCO TEÓRICO	4
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	4
SINAPSIS	5
SINAPSIS QUÍMICA	5
SINAPSIS ELÉCTRICA	6
SINAPSIS TIPO I	6
SINAPSIS TIPO II	7
FISIOLOGÍA DE LA SINAPSIS QUÍMICA	7
DOPAMINA	9
BIOSÍNTESIS	11
LIBERACIÓN	11
DEGRADACIÓN	13
CAPTACIÓN	13
RECEPTORES	14
TRANSPORTADORES	18
SINAPSIS DE DOPAMINA EN CONDICIONES NORMALES	19
ACCIONES	19
PATOLOGÍA	20
ESTIMULANTES	20
SUBSTANCIAS DIFERENTES, MECANISMOS SIMILARES	20
ANFETAMINAS	23
GENERALIDADES	23
MECANISMO DE ACCIÓN Y FORMAS DE EMPLEO	25
DEPENDENCIA	26
INTOXICACIÓN	27
ABSTINENCIA	27
TRATAMIENTO	28
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	29
OBJETIVOS	32
RESULTADOS	33
RELACIÓN CALCIO-DOPAMINA EN EL CONSUMO DE	33
ANFETAMINAS	
EFECTOS DE LA ANFETAMINA SOBRE EL INDIVIDUO	39
ESTIMULACIÓN LOCOMOTORA	40
EFECTOS ESTIMULO-RESPUESTA	41
AGRESIÓN	45
DISCUSIÓN	47
CONCLUSIONES	48
ABREVIATURAS	49
APÉNDICE I	50
APÉNDICE II	52

**GLOSARIO**  
**REFERENCIAS**

**60**  
**63**

## RESUMEN

Dentro de la revisión bibliográfica realizada se muestra que las anfetaminas actúan como excitantes del SNC donde se comportan como agonistas de las catecolaminas. El consumo de estas da paso a la sinapsis que inicia con la despolarización de la membrana presináptica, para producir la liberación del neurotransmisor que actúa como un sistema de encendido y apagado sobre la respuesta celular produciendo el efecto de excitación característico de las anfetaminas. Esta despolarización es inducida por un flujo de iones  $Ca^{2+}$  en el interior de la célula que proviene desde los reservorios hacia el citosol donde desencadena la secreción de dopamina a nivel del espacio sináptico hacia los receptores de dopamina (dopa1 y dopa2) produciendo una serie de modificaciones en sistema nervioso central. (1,2)

Algunos de los aspectos que se ven modificados en el consumo de las anfetaminas son dados por la liberación de la dopamina de las terminales nerviosas dopaminérgicas; entre los cuales se pueden encontrar alteración en la actividad locomotora y/o de la conducta. (3)



## INTRODUCCIÓN

Uno de los propósitos de esta investigación bibliográfica es revelar que muchos de los rasgos de lo que llamamos carácter, personalidad, modo de ser o estado de ánimo, tienen su fundamento en el cerebro, que son el resultado de la función de circuitos neuronales y de moléculas químicas, y que se manejan del mismo modo que todas las otras funciones del individuo; lo que indica que un compuesto químico puede transformar nuestra percepción de la vida y nuestro estado de ánimo.

Una serie de fármacos y sustancias como es el caso de las anfetaminas permiten la excitación del SNC por medio de la liberación de dopamina, produciendo una serie de signos y síntomas característicos de tales drogas (midriasis, hiperactividad, irritabilidad, insomnio, alucinación, etc...). La dopamina actúa sobre SNC parasimpático, lo que provoca reacciones sobre la conducta y emociones del individuo al estimular regiones del hipotálamo. Esta dopamina se libera a través de una sinapsis, es decir, que al presentarse un determinado estímulo eléctrico, provoca una hiperpolarización o despolarización de la membrana, provocada por la entrada y salida de iones (apertura de canales iónicos de  $\text{Na}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  y  $\text{K}^{1+}$ ); que inducen la presencia de un segundo mensajero (AMPC) y la liberación de dopamina.

Las anfetaminas producen un estímulo sobre la neurona presináptica produciendo la salida de iones  $\text{Ca}^{2+}$  de los reservorios hacia el citoplasma y de esta forma estimular la liberación de dopamina en la región sináptica que será la que estimule al SNC; la dosis de anfetamina administrada en un individuo es directamente proporcional a la cantidad de dopamina liberada hacia el SNC. Si bien esta premisa es verdadera al conocer la relación de  $\text{Ca}^{2+}$  que sale de los reservorios hacia el citoplasma de la

célula se puede conocer la relación de dopamina liberada hacia el SNC y una posible conducta del individuo generada por tal proceso.

## SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC)

En todos los animales multicelulares el sistema nervioso está claramente diferenciado en dos partes, un sistema nervioso central (SNC) y un sistema nervioso periférico (SNP). El sistema nervioso está compuesto por una acumulación compacta de células nerviosas y gliales, donde se elaboran los mensajes procedentes de los receptores y se almacenan las informaciones elaboradas o se las dirige a las células efectoras. El ámbito que se encuentra fuera del sistema nervioso central se considera "periférico". La conexión entre la periferia y el SNC la proporciona el SNP. (5)

La parte del sistema nervioso que relaciona al SNC con las glándulas, así como con la musculatura y los receptores de los órganos internos, se denomina como sistema nervioso vegetativo o autónomo (5). Este sistema está compuesto por el sistema nervioso simpático y el parasimpático que inervan para diferentes órganos y diferentes funciones.

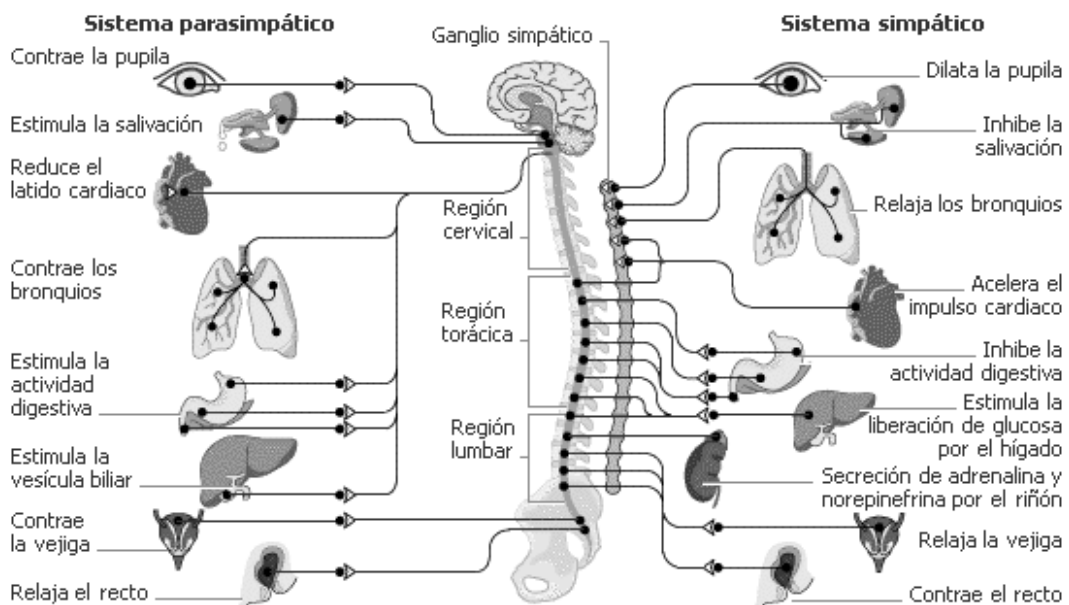


Fig 1. Sistema nervioso autónomo o vegetativo. Enciclopedia Microsoft encarta online 2007 (6)

## SINAPSIS

Las sinapsis (uniones sinápticas) son regiones de contacto especializado entre neuronas y órganos efectoros o entre dos fibras musculares, las cuales constituyen uno de los medios de comunicación entre las células; para lo cual se han descrito variedades de ellas:

🌐 SINAPSIS QUÍMICA: Existe un neurotransmisor liberado por la neurona presináptica capaz de evocar (desencadenar) una respuesta en la célula postsináptica; en este tipo de sinapsis la célula presináptica es siempre una neurona mientras que la postsináptica puede ser una neurona, una célula muscular o una glandular. (7)

Esta sinapsis comprende tres componentes: un elemento presináptico, uno postsináptico y un espacio sináptico entre los dos elementos celulares. A esta sinapsis se le conoce también como asimétrica debido a que las vesículas sinápticas solo se encuentran en el elemento presináptico, lo que se relaciona con el hecho que la transmisión de mensajes neuronales sea unidireccional, de la célula presináptica a la postsináptica. (7)

Por medio de la microscopia electrónica se detectaron tres tipos de vesículas sinápticas: 1) Esféricas o agranulares; 2) De centro denso o granulares; 3) Aplanadas. Las vesículas que almacenan catecolaminas parecen tener varias propiedades en común como son:

1. Poseen una membrana limitante externa.
2. Con la fijación apropiada, muestran un centro denso a los electrones (a través de microscopia electrónica).
3. Contienen la enzima dopamina-beta-hidroxilasa.
4. Tienen una elevada concentración de catecolaminas y ATP que están en relación 4:1.

5. Los gránulos cromafines y los esplénicos contienen una proteína característica soluble (la cromogranina) que se ha sugerido se encuentra también involucrada en el proceso de almacenamiento.

6. Contienen ATPasa que depende del  $Mg^{2+}$  y del  $Ca^{2+}$

Las vesículas esféricas y aplanadas están asociadas con acetilcolina y por ello las sinapsis en las que se les encuentra reciben el nombre de sinapsis colinérgicas. Las vesículas de núcleo denso están asociadas con neurotransmisores que poseen aminas biogénicas (como norepinefrina o serotonina) como elemento fundamental, participantes en las sinapsis adrenérgicas. Las pequeñas vesículas de centro denso se encuentran en las neuronas periféricas simpáticas postganglionares, en tanto que las grandes también de centro denso están asociadas con terminaciones adrenérgicas del SNC. (7)

Ⓢ SINAPSIS ELÉCTRICA: Consta de tres partes: un elemento presináptico, uno postsináptico y una estrecha hendidura. Debido a la proximidad de las membranas que toman parte en la sinapsis este tipo de unión recibe el nombre de unión de hendidura (unión sellada, antiguamente). (7)

Esta sinapsis se conoce también como sinapsis simétrica por el hecho de que ninguno de los dos elementos, contiene vesículas sinápticas y además por que las dos membranas son similares. Las dos células están electrónicamente acopladas mediante puentes iónicos; el flujo iónico de la célula presináptica se difunde fácilmente a la postsináptica, por lo que no se registra retardo sináptico en la transmisión eléctrica. (7)

Ⓢ SINAPSIS TIPO I: Se presenta en las sinapsis oxodendríticas sobre las espinas de las células piramidales. Se caracteriza por la presencia de

una membrana gruesa, densa y extensa, separada por un espacio sináptico. (7)

- SINAPSIS TIPO II: Se encuentra en las uniones axodendríticas del tronco dendrítico y principalmente en las sinapsis axosomáticas de las células piramidales. Presenta porciones delgadas, densas, sobre la membrana presináptica, la cual está separada por una hendidura sináptica. (7)

### Fisiología de la sinapsis química

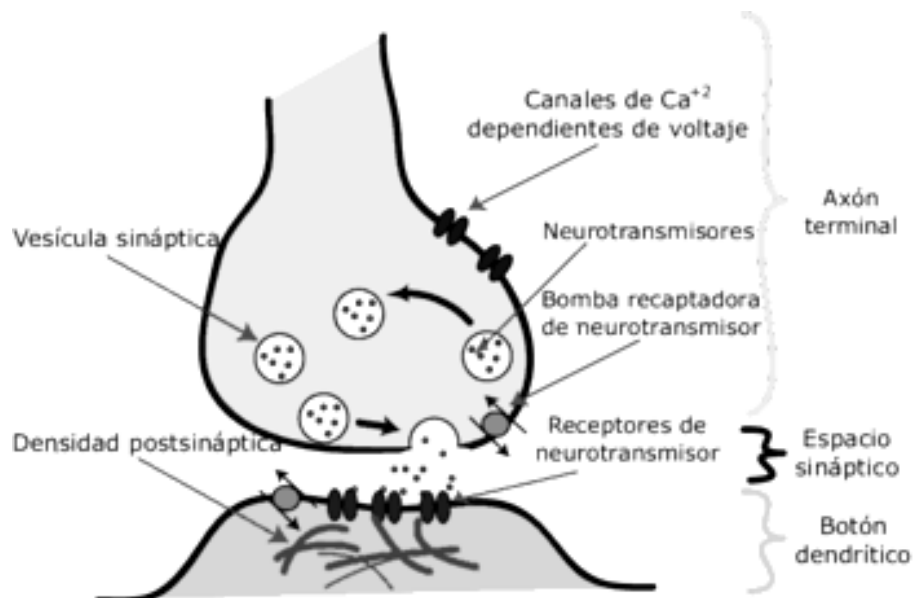


Fig. 2. componentes de la Sinapsis. Tomada del artículo La Memoria. revista Phytagoras (8)

La sinapsis es un mecanismo rectificador en el sentido de que sólo permite el paso de corriente en una dirección; esta transmisión unidireccional se lleva a cabo debido a que el neurotransmisor químico liberado solamente por la neurona presináptica, dispara a la neurona postsináptica para que de determinada respuesta. La conducción unidireccional a través de una

sinapsis, da como resultado la polaridad dinámica en cualquier secuencia de neuronas. (7)

A la llegada del potencial de acción, los neurotransmisores se liberan en forma de paquetes (*quantum*) y no como corriente continua. Las sustancias reconocidas como transmisores incluyen las siguientes: acetilcolina, norepinefrina, dopamina, 5-hidroxitriptamina (serotonina), GABA, glicina y otras. De acuerdo con la Ley de Dale cada neurona elabora y libera el mismo neurotransmisor en todas sus terminaciones sinápticas. (9)

La secreción de los transmisores sinápticos es la expresión de la actividad neuronal inducida por la despolarización de la terminal nerviosa. Dentro del proceso de excitación-secreción el  $\text{Ca}^{2+}$  también deberá estar presente en concentración suficiente o no ocurrirá ninguna liberación. (7)

Los experimentos bioquímicos y fisiológicos han conducido al concepto de que las moléculas de los transmisores están almacenadas en el interior de las vesículas presentes en las terminales nerviosas y que el acople excitación-secreción que es dependiente del  $\text{Ca}^{2+}$  en la terminal despolarizada del nervio requiere del vaciamiento transitorio de los contenidos vesiculares en la hendidura sináptica. (7)

En las vesículas noradrenergicas (NA), el transmisor es almacenado en concentraciones muy elevadas, quizá en cierta forma de complejos ternarios en los que intervienen el ATP, el  $\text{Ca}^{2+}$ , tal vez lípidos y lipoproteínas adicionales. (7)

## **DOPAMINA**

El término catecolamina se refiere en forma genérica a todos los compuestos orgánicos que contienen un núcleo catecol (anillo bencénico con dos hidroxilos substituidos en posición adyacente) y un grupo amina. En la práctica el término "catecolamina" incluye la dihidroxifeniletilamina (dopamina, DA) y sus productos metabólicos, noradrenalina o norepinefrina y adrenalina o epinefrina. (7)

## **ANTECEDENTES**

Fue hasta la mitad de la década de los años 1960's que se aplicó la técnica de fluorescencia al tejido encefálico y que se describió la anatomía de los sistemas neuronales que contiene monoaminas. Mediante medio farmacológicos y químicos, ha sido posible discriminar entre las neuronas que contienen norepinefrina (NE) y las que contienen dopamina (DA), y describir en detalle la distribución de estas neuronas que contienen catecolaminas en el sistema nervioso central. (7)

Anatómicamente hay tres sistemas de dopamina bien definidos en el encéfalo: los cuerpos neuronales del sistema dopaminérgico nigroestriado están localizados primordialmente en la zona compacta de la sustancia nigra, y estas neuronas se proyectan primordialmente hacia el neoestriado y la porción central del núcleo amigdalóide. Los cuerpos neuronales del sistema dopaminérgico mesolímbico y estas neuronas inervan hacia el núcleo accumbens y a los tubérculos olfatorios. (7). (ir al apéndice 1)

Las neuronas noradrenérgicas (NA) parecen estar involucradas en muchas funciones generalizadas del SNC como el sueño, la vigilia, las emociones, las funciones neuroendocrinas y quizá la regulación de la temperatura. Los sistemas neuronales con dopamina tienden a ser algo más discretos en su localización y en algunos casos tienen una función más claramente definida. El sistema dopaminérgico nigroestriado parece estar



primordialmente involucrado en la función motora, aunque las neuronas tubero infundibulares con dopamina se hallan implicadas fundamentalmente en el control hipotálamo-hipofisiario. La función del sistema dopaminérgico mesolímbico es en la actualidad desconocida, aunque es concebible que podría desempeñar algún papel en las funciones mentales. (7)

Los metabolitos primarios de la dopamina que se encuentra en el SNC son el ácido homovainillico (AHV) y el ácido dihidroxifenilacetato (ADOFA) y una pequeña cantidad de 3-Metoxitiramina. La acumulación de AHV en el encéfalo o en el Líquido cefalorraquídeo (LCR) ha sido usada para proporcionar un índice de la actividad funcional de las neuronas dopaminérgicas en el encéfalo.

Un aumento en la descarga de impulsos en el sistema nigroestriado o mesolímbico conduce a un aumento en la síntesis de la dopamina, aumenta en su recambio y la acumulación de los metabolitos de la dopamina que es dependiente de la frecuencia de descargas en el núcleo estriado y en el tubérculo olfatorio.

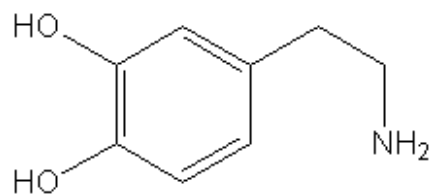


Fig. 3. Estructura de la dopamina. Imagen de Carlos Méndez S. Dopamina (10)

La dopamina forma parte del grupo de las catecolaminas (entre las que también figuran la adrenalina y la noradrenalina) y está implicada en procesos motrices (de control del movimiento físico), de conducta emocional o estados de ánimo y lo que más viene al caso, regula

secreciones hormonales directamente "relacionadas" con las sensaciones de placer.

La dopamina se halla en el SNC y su distribución difiere notoriamente de la distribución de la norepinefrina, sugiriendo que la dopamina, se halla presente no sólo como precursora de la NE, sino que representa más del 50% del contenido total de catecolaminas del SNC. La presencia de dopamina es abundante en los ganglios basales, también se encuentra presente en el ganglio cervical superior, donde parece desempeñar otro papel diferente del precursor de NE.

### BIOSÍNTESIS

La dopamina es sintetizada en el encéfalo, en las células cromafines, en los nervios y en los ganglios simpáticos a partir de su aminoácido precursor, la tirosina, mediante una secuencia de reacciones enzimáticas. Una vez que se encuentra en el interior de las neuronas periféricas, la tirosina sufre una serie de transformaciones químicas a nivel del encéfalo en el cual se formara NE, Dopamina o epinefrina dependiendo de si se encuentra presente, la feniletanolamina-N-metil transferasa o la dopamina-beta-hidroxilasa. (7)

### LIBERACIÓN

El mecanismo de la liberación de las catecolaminas tendría lugar de la manera siguiente: Un potencial de acción en la terminación nerviosa dispara un flujo de iones  $Ca^{2+}$  dentro de la neurona, lo que a su vez genera, dentro de la terminación nerviosa, la conversión de norepinefrina combinada a epinefrina libre y la liberación de esta dentro del espacio sináptico; así la liberación de NE depende de los iones  $Ca^{2+}$ . El  $Ca^{2+}$  es esencial en los procesos de electrosecreción, por ejemplo, en la conversión del potencial de acción en secreción de neurotransmisores. Se considera

que el influjo de  $\text{Ca}^{2+}$  constituye el principal estímulo responsable de la movilización de las catecolaminas y de su secreción. En el nervio periférico, se ha demostrado que la liberación de norepinefrina depende de la frecuencia de los estímulos dentro de los límites fisiológicos. Se han presentado algunas pruebas que indican que la norepinefrina recién sintetizada puede ser liberada en forma preferente. (9)

El punto de vista más común es que las catecolaminas son liberadas a partir de las células cromafines, las cuales se encuentran en la médula adrenal, por un proceso de exocitosis, junto con proteínas (cromogranina), ATP y un poco de dopamina-beta-hidroxilasa.(7) Dentro de este proceso existe una relación que propone que todo el contenido de algunas vesículas sinápticas localizadas cerca de la membrana presináptica es liberado hacia el espacio sináptico después de recibir un potencial de acción.(9)

La DA liberada dentro del espacio sináptico tiene varios destinos. Cierta cantidad se combina en los sitios de recepción de la membrana postsináptica; la mayoría de las catecolaminas de la descarga sináptica son inactivadas por recuperación a través de transporte activo dentro de las terminaciones nerviosas que la han liberado y estas cantidades de DA terminan en las vesículas sinápticas o en depósitos extragranulares. Otro volumen de DA del espacio sináptico se difunde a los espacios tisulares o es absorbido por materiales inertes. (7)

La liberación por estimulación nerviosa produce estimulación post-sináptica de receptores D1, D2 y D4. El término de la fase de estimulación se produce por la remoción de la Dopamina desde el espacio sináptico, en parte por la recaptura presináptica a través del transportador de dopamina (DAT) en un 70% y la degradación enzimática por MAO-B principalmente (30%). El transportador de dopamina (DAT) es una proteína presente en la membrana presináptica que transporta dopamina desde el

espacio sináptico hacia el citosol (contra gradiente de concentración) aprovechando su acoplamiento a la gradiente iónica de  $\text{Na}^+$  (7). El transportador de Dopamina humano DAT es un miembro de la familia de los transportadores dependientes de  $\text{Na}^+$   $\text{Cl}^-$  y modula la captación sináptica de la Dopamina en la neurona dopaminérgica a través de un mecanismo electrogénico acoplado a las variantes de  $\text{Na}^+$  y  $\text{Cl}^-$ . (12)

### DEGRADACIÓN

La monoaminoxidasa (MAO) y la catecol-O-metiltransferasa (COMT), tienen un papel principal en la degradación metabólica de las catecolaminas. La COMT se considera una enzima intraneuronal colocada sobre todo en la membrana externa de la mitocondria o en el axoplasma; mediante desaminación convierte las catecolaminas en sus correspondientes aldehídos. La MAO actúa sobre la NE libre y la Dopa, funcionando como regulador de la cantidad de estas sustancias en las terminaciones nerviosas. La MAO evita la acumulación o la liberación de una cantidad excesiva de NE en las terminaciones nerviosas. (9)

### CAPTACIÓN

Una gran cantidad de datos obtenidos durante los últimos años sugiere que el mayor sitio de recaptación (y combinación subsiguiente) ocurre precisamente en los nervios del sistema simpático. Puede resumirse de la siguiente forma:

1. En la mayor parte de los casos, la captación de norepinefrina, se correlaciona directamente con la densidad de la inervación simpática (o con el contenido endógeno de norepinefrina) siempre y cuando se haga la correlación por las diferencias en la circulación sanguínea de los diversos tejidos.

2. En los tejidos en los que se ha privado de nervios del sistema simpático, la capacidad para captar catecolaminas exógenas está intensamente alterada. Esto se puede demostrar mediante la simpatectomía quirúrgica, la simpatectomía química o por la inmunosimpatectomía.
3. La norepinefrina marcada que ha sido captada por el corazón, el bazo, una arteria o vena o por algunos otros tejidos puede ser liberada posteriormente por estimulación del sistema simpático.
4. Los estudios autorradiográficos a nivel de microscopía electrónica han localizado en forma directa a las catecolaminas marcadas, dentro de los elementos neuronales del tejido.
5. La microscopía de fluorescencia también ha proporcionado en igual forma evidencia directa para la localización de la norepinefrina recaptada por los nervios del sistema simpático.

Numerosos estudios demuestran que la captación de catecolaminas es un proceso activo, ya que procede contra un gradiente de concentración. La mayor parte de la evidencia sugiere que la captación de las catecolaminas es mediada por alguna clase de mecanismo de transporte activo que se encuentra localizado en la membrana axonal de las neuronas postganglionares del sistema simpático. (13)

## RECEPTORES

Existen 5 categorías de receptores dopa conocidos: Los receptores D5 son similares en su mecanismo de acción a los D1, y los receptores D3 y D4 a los D2. La unión de la dopamina a sus receptores es rápida y corta. (13)

En relación con los autorreceptores, estos pueden existir en cualquier nivel de la neurona dopaminérgica para regular su actividad. Así, los localizados

en la región somatodendrítica disminuyen la frecuencia de generación de potenciales de acción, mientras que la estimulación de los autorreceptores a nivel de la terminal sináptica inhibe la síntesis y liberación del neurotransmisor. Ambos tipos de autorreceptores son, en su mayoría, del tipo D2 (por tanto, varias veces más sensibles al neurotransmisor que los D1). (14)

**Dopa 1 (D1):** Asociados con el estímulo de la adenilciclase sensible a dopamina (proteína Gs). Se ha detectado RNAm para receptores D1 en caudado-putamen, tubérculo olfatorio, núcleo accumbens, giro dentado ventral, núcleo supraquiasmático del hipotálamo, cerebelo, amígdala y capas V y VI del neocortex. Adicionalmente se han encontrado receptores D1 en áreas donde no detecta RNAm para los mismos, (globus pallidus, núcleo subtalámico y sustancia nigra [pars reticulata]) lo que sugiere un mecanismo transportador del receptor de sus células de origen a las áreas terminales. Adicionalmente, los receptores D1 se encuentran en mayor densidad, en una distribución no homogénea, en las porciones dorsomedial y ventrolateral del caudado-putamen, en la porción rostral del núcleo accumbens y en las capas profundas (V y VI) del neocortex. Es bloqueado por compuestos tipo Butirofenonas y Difenibutilpiperidinas por su distribución similar a la de receptores D2, pero sin comportarse como autorreceptor. (13)

Se ha identificado una gran localización de receptores D1, D2 en el caudado-putamen y el núcleo accumbens. Los receptores D1 son responsables de mantener a los D2 en un estado de desensibilización. Este control parece estar perdido en los procesos de psicosis. Esta interacción se ha utilizado para el diseño de fármacos para la enfermedad de Parkinson, ya que la L-dopa a bajas dosis estimula receptores D1 incrementando el efecto de agonistas D2 tipo Lisuride. En esquizofrenia no

se han llevado a cabo estudios para evaluar el potencial efecto antipsicótico de agonistas D1. Existe la sospecha que hay otros receptores D1 (subtipos) y que podrían no usar la adenilciclase en la misma forma o utilizar otro transductor. (13)

**Dopa 2 (D2):** Inhiben la adenilciclase sensible a dopamina (proteína Gi). Se han detectado niveles de RNAm del receptor D2 en caudado-putamen, tubérculo olfatorio, núcleo accumbens e hipófisis y en sustancia nigra y área tegmental ventral, sugiriendo su localización tanto en membrana postsináptica como presináptica. También se encuentran a nivel del hipocampo, hipotálamo lateral y medial, núcleo interpeduncular y sustancia gris periacueductal. Los receptores D2 se distribuyen en una forma no homogénea en el caudado-putamen, con mayores niveles en la porción dorsolateral rostral (de allí su asociación con funciones motoras más que con funciones límbicas propias de la porción central de estos núcleos). Son bloqueados por la mayoría de antipsicóticos y en menor grado por dibenzodiazepinas. La Clozapina y Raclopride tiene 3 a 10 veces menor afinidad por receptores D2 que Haloperidol. Los autoreceptores hacen parte de esta subfamilia ejerciendo una retroalimentación negativa en la neurona presináptica por una alteración en la cinética de la TH o por disminución del umbral de despolarización. Existen cinco variantes para el receptor D2 (A, S, C, D2 corto y D2 largo) presentes hasta en un 4% de la población como consecuencia de múltiples intrones en el gen para el receptor D2. Sin embargo, no se han encontrado diferencias significativas para la unión a agonistas o antagonistas. (13)

**Dopa 3 (D3):** Localización casi selectiva en áreas límbicas como estria terminalis, islas de Calleja, núcleo accumbens, caudado-putamen ventral, hipotálamo (núcleo mamilar medial), lóbulos 9 y 10 del cerebelo, amígdala

e hipocampo (su estimulación puede llevar a síntomas psicóticos). Estas áreas reciben proyecciones del área tegmental ventral y son parte del tracto dopaminérgico mesolímbico. Tienen una afinidad por la dopamina 10 a 100 veces mayor que los receptores D2. Los fármacos que bloquean tales receptores (Quinpirole, p.ej.) podrían llevar a un efecto antipsicótico con menores efectos extrapiramidales que los antipsicóticos convencionales con un rango de unión D2/D3 bajo; Haloperidol tiene un rango de afinidad de 10 a 20, mientras la Clozapina de tan sólo 2 a 3.

**Dopa 4 (D4):** Exhibe una menor o igual afinidad por agonistas o antagonistas dopaminérgicos que el receptor D2. Se encuentra una gran densidad de estos receptores en los tejidos cerebrales de pacientes esquizofrénicos. Seeman et al. reportaron que en sujetos esquizofrénicos los receptores D4 se encuentran en una proporción 6 veces mayor a nivel del estriado que en los sujetos con enfermedad de Parkinson, lo que sugiere una menor posibilidad de provocar efectos extrapiramidales por los fármacos que actúan sobre ellos. La Clozapina interactúa con el receptor D4 en una proporción 10 veces mayor que con D2. La corteza frontal, el hipotálamo, el hipocampo, las islas de Calleja y el bulbo olfatorio son áreas en las que el RNAm de receptores D4 se encuentra en gran cantidad. Los receptores D4 también poseen muchas variantes en humanos (D4.2 a D4.10) cada una consistente en una o más repeticiones de 16 aminoácidos a nivel de la tercera asa citosólica. La Clozapina exhibe las mismas constantes de disociación para todas las formas de D4. Existe sin embargo una mutación en el receptor D4 en un 10% a 13% de africanos, caribeños y afroamericanos. (13)

Esta mutación resulta en un receptor menos sensible tanto a la dopamina como a la Clozapina. Una delección de este receptor (de la secuencia Ala-



Ser-Ala-Gly) ha sido asociada con una variante del trastorno de Tourette. (13)

**Dopa 5 (D5)**: Perfil de unión al neurotransmisor similar a receptores D1, pero con una afinidad 10 veces mayor por dopamina; también utiliza el sistema de segundo mensajero del AMPc y adenilciclase. Se encuentra en altas concentraciones a nivel del hipocampo, giro dentado y el núcleo parafascicular del tálamo y bajas concentraciones en la corteza y el estriado de ratas. Han sido descritos pseudogenes para el receptor D5, pero no parecen ser funcionales. La localización de receptores D5 en el núcleo parafascicular sugiere un rol integrativo, ya que éste recibe proyecciones aferentes de la sustancia nigra y emite proyecciones (eferentes) al estriado. (13)

### TRANSPORTADORES

Dos tipos de transportadores de dopamina han sido identificados: uno está localizado en las vesículas de almacenamiento y es importante en la captación de catecolaminas para su almacenamiento. El otro está localizado en la membrana presináptica y es responsable de la captación (recaptación) del neurotransmisor liberado al espacio sináptico. La noradrenalina es también un sustrato del transportador. Consiste en una proteína de membrana que la atraviesa 12 veces y funciona como contra transportador sin la necesidad de hidroxilar una molécula de ATP. (13)

El influjo del neurotransmisor está ligado al contra transporte de Na<sup>+</sup> y Cl<sup>-</sup>. La cocaína se une a los transportadores de dopamina y noradrenalina inhibiendo la captación de las catecolaminas y aumentando sus niveles en el espacio sináptico. (13)

## SINAPSIS DE DOPAMINA EN CONDICIONES NORMALES

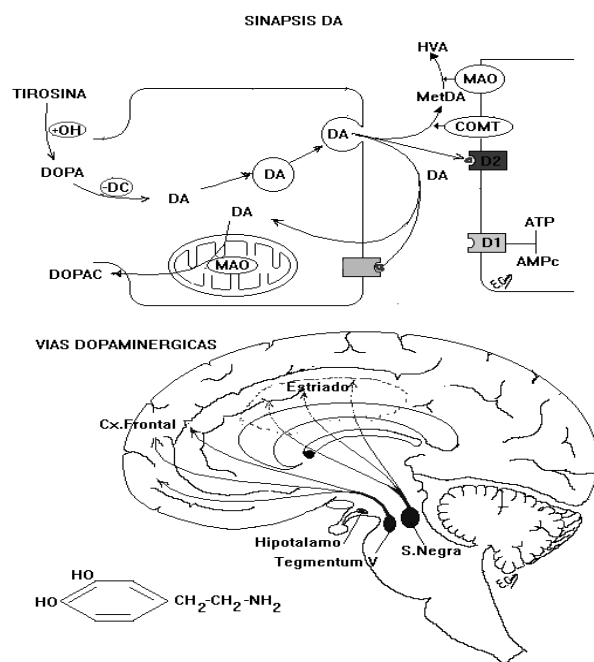


Fig. 4. Papel de la dopamina en la sinapsis y vías dopaminérgicas. Tomada de Sistema de neurotransmisión catecolaminérgica agosto 30, 2007 (15)

## ACCIONES

Humor exaltado, marcada activación comportamental, conducta agresiva y sexual, vomito, sueño de ondas lentas, funciones vegetativas y afectivas, coordinación de movimientos. Muchas de estas acciones dependen de la localización de las neuronas dopaminérgicas con las neuronas de otros neurotransmisores, o dependen de la presencia moduladora de receptores de otros neurotransmisores en el soma dopaminérgico. Las neuronas GABA-érgicas se encuentran en el núcleo arcuato del hipotálamo y en las células periglomerulares del bulbo olfatorio. Los receptores nicotínicos, GABA-A, GluR1 (AMPA), 5-HT<sub>2C</sub>, NK1 (sustancia P), CCK-A y CCK-B, mu y kappa y receptores glucocorticoides se

encuentran en gran cantidad en las células dopaminérgicas de la parte compacta de la sustancia nigra y en el área tegmental ventral. (13)

## PATOLOGÍA

La dopamina disminuye en la vejez, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson; aumenta en la enfermedad de Huntington y esquizofrenia (aumento de receptores D2 e incremento de HVA en LCR cuando están presentes los síntomas psicóticos positivos). (13)

## **ESTIMULANTES**

Casi todos los medicamentos psicotrópicos interfieren en una forma o en otra con la actividad de neuronas que contiene catecolaminas. (7)

## **SUSTANCIAS DIFERENTES, MECANISMOS SIMILARES**

Las drogas pueden incluir estas propiedades: estimulantes centrales (ej. Anfetamina y cocaína); opiáceos (ej. morfina, metadona y fentanilo); depresivos centrales (ej. Etanol) y agonistas colinérgicos (ej. Nicotina). La anfetamina y la cocaína incrementan la dopamina extracelular por desplazamiento de los sitios presinápticos y por bloquear la recaptura de dopamina, respectivamente los opiáceos, etanol y nicotina incrementan la dopamina extracelular por estimular el disparo de las neuronas dopaminérgicas. (16)

Los psicoestimulantes pueden ser definidos como drogas que producen la activación de comportamiento en dosis típicamente empleadas para propósitos terapéuticos o de recreación. Las drogas como la anfetamina comprenden una subclase de psicoestimulantes que tiene que ver con un sitio de activación en el transporte de monoaminas, en particular el

transporte de dopamina. Esta subclase incluye una gama de las drogas más familiares de abuso, como son las anfetaminas, metanfetaminas y cocaína. (17)

Las drogas que imitan a la epinefrina y norepinefrina reciben el nombre de simpatomiméticas o adrenérgicas.

La estimulación de la mayoría de los alfarreceptores genera actividad excitatoria y de contracción de músculos lisos o incremento en la actividad secretoria de las células glandulares. Las respuestas excitatorias se producen en los siguientes efectores: 1) Músculo dilatador radial del iris; 2) La mayoría de los vasos sanguíneos, incluidas las arterias coronarias, músculo esquelético, glándulas salivales y vasos cutáneos pulmonares y de las vísceras abdominales; 3) Esfínteres del tubo gastrointestinal; 4) Fibras musculares del trígono de la vejiga urinaria, del conducto deferente y del útero; 5) Glándulas sudoríparas y músculos pilomotores; 6) Músculos lisos de la cápsula del bazo; y 7) Glándulas salivales. (9)

El cerebro se comunica mediante neurotransmisores. Una señal eléctrica recorre la neurona, pero cuando ésta quiere transmitir información a la siguiente, para lo cual utiliza unas moléculas llamadas neurotransmisores. Hay muchísimos y con funciones diversas, pero uno es el principal encargado de regular la sensación de placer: la dopamina. (9)

Por su parte las drogas tienen una estructura química similar a ciertos neurotransmisores y esto les permite engañar al cerebro, que no distingue entre la sustancia natural y la extraña. Los efectos de cada sustancia son diferentes, la cocaína es un poderoso estimulante que acelera considerablemente el ritmo cardíaco, mientras que la heroína actúa como sedante. Pero anfetaminas, cocaína, heroína, nicotina, cannabis y alcohol tienen algo común: todas ellas incrementan la cantidad de dopamina entre las neuronas de una zona del cerebro llamada el Núcleo Accumbens.

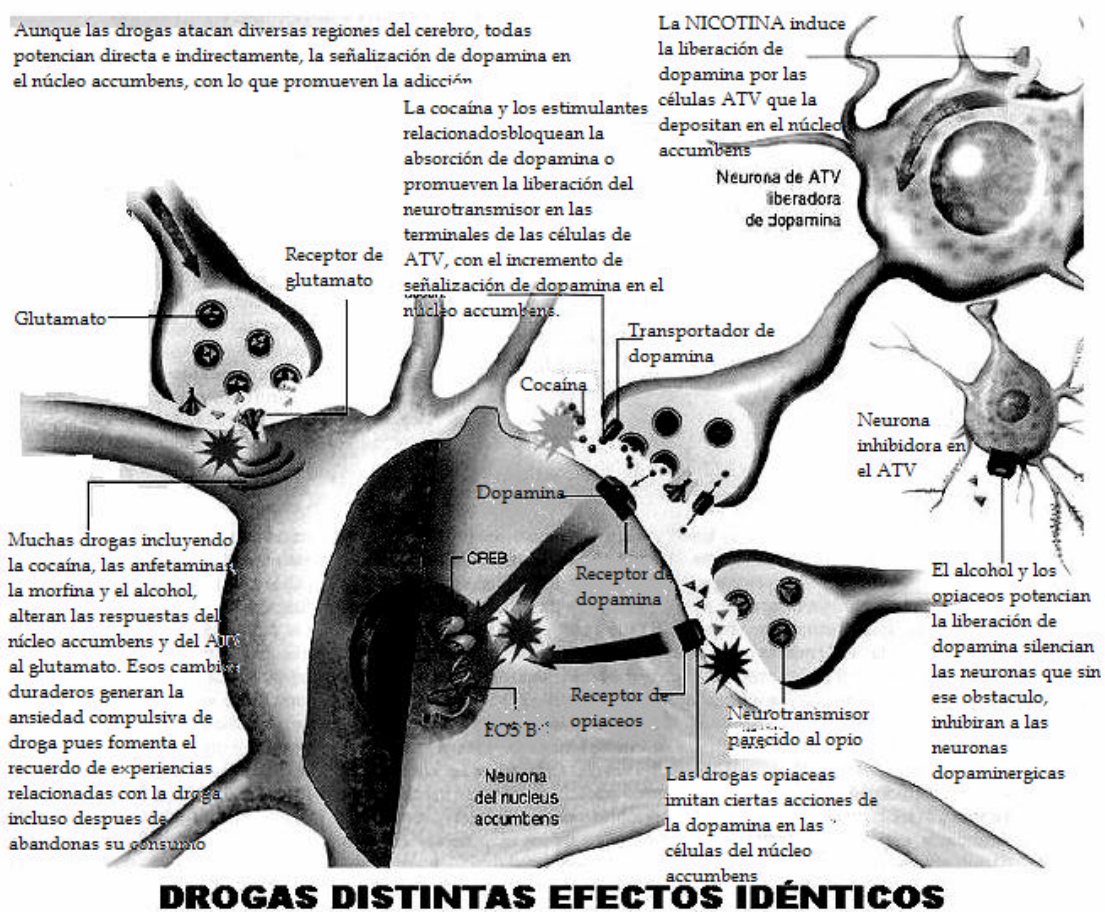


Fig. 5. Mecanismos de acción de diversas drogas y sus efectos. Tomada de El cerebro adicto II de Nestler, E.J y Malenka, R.C (18)

## **ANFETAMINAS**

### Generalidades:

El uso de los psicofármacos excitantes se remonta a 3000 años a. de c. con el uso de la Ephedra Vulgaris en China (hoy utilizada como Efedrina) en el tratamiento de las crisis asmáticas. La Efedrina se utiliza desde 1926 en el tratamiento de la narcolepsia. Alles en 1933 encuentra un sustituto sintético de la Efedrina, la anfetamina, cuyo dextroisómero actúa sobre el SNC llevando a un incremento de la actividad cerebral, supresión del sueño y la fatiga, pero acarreando grave agotamiento físico con intensa depresión tras las horas de euforia y plenitud, que sólo puede ser "combatido" con una nueva dosis; la narcolepsia fue probablemente la primera condición para la cual la anfetamina fue usada clínicamente. Las dosis sucesivas pueden conducir a un delirio orgánico y a un trastorno alucinatorio.

Otras indicaciones son su uso como potentes anorexigénicos, utilizándose en forma indiscriminada para la reducción de peso. Las anfetaminas llevan a la liberación de dopamina al ser recaptadas por el transportador de dopamina a nivel de la membrana presináptica y por ello se presentan síntomas similares a una psicosis esquizofreniforme aguda (que responde a fenotiazinas y Haloperidol). La sobredosis puede llevar a convulsiones y a la muerte.

En este grupo de drogas se incluyen todas aquellas que poseen un grupo feniletilamina sustituido, como la anfetamina, Dextroanfetamina y metanfetamina ("speed") y drogas con estructura diferente pero similar acción como Metilfenidato (derivado piperazínico de la anfetamina introducido en 1958). Los efectos de estas drogas son similares a los de la cocaína, pero sin la acción anestésica y con menor riesgo para la inducción de arritmias o convulsiones.

El consumo es más común en personas entre los 18-30 años y en hombres (3-4:1). En los EUA, cerca del 2% de la población ha tenido abuso o dependencia a las anfetaminas en algún momento de su vida. Se presenta en dos patrones de administración, en forma episódica o diariamente. El estudio ECA mostró una prevalencia a 6 meses de abuso o dependencia a anfetaminas en EUA de 0.2% entre 1980 y 1984, y una prevalencia a lo largo de la vida de 1.7%. 63% de estos pacientes exhibían un trastorno psiquiátrico principalmente afectivo. En Antioquia la prevalencia de consumo de anfetaminas a lo largo de la vida fue del 0.6% y en Medellín la prevalencia de consumo en el último año fue del 2%. (13)

En la activación del comportamiento, la d-anfetamina puede ser usada en los estudios experimentales más que su isómero l-anfetamina; de acuerdo con esto, d-anfetamina es de 3-7 veces más potente que su isómero en inhibir la recaptura de DA dentro de las neuronas dopaminérgicas, similarmente, la d-anfetamina es 6-10 veces más activa que la l-anfetamina en inhibir la tasa de disparos de las neuronas dopaminérgicas meso encefálicas localizadas en la sustancia nigra. En este contexto, es interesante notar que el comportamiento de d-anfetamina induce hiperactividad locomotora a bajas dosis. (19)

En estudios clínicos ambos d-anfetamina y l-anfetamina son aproximadamente similares en inducir psicosis y en producir síntomas de esquizofrenia; esto es causado por un incremento de la transmisión de DA. (19)

## MECANISMO DE ACCIÓN Y FORMAS DE EMPLEO

Aunque lo más común es su administración oral o nasal, la anfetamina también puede ser inyectada por vía intravenosa. Si ha sido ingerida oralmente sus efectos comienzan alrededor de los 30 minutos y pueden prolongarse hasta por 10 horas; si ha sido inhalada o inyectada los efectos son prácticamente inmediatos aunque duran menos. (20)

La acción de las anfetaminas ocurre a varios niveles:

- Inhibe la monoaminoxidasa (MAO)
- Aumenta la liberación de los neurotransmisores que están almacenados en las vesículas.
- Inhibe la recaptura de las aminas
- Activan el receptor

Esta droga se absorbe bien a través del tracto gastrointestinal y se distribuye rápidamente por todos los tejidos y líquidos orgánicos alcanzando altas concentraciones en el cerebro y el líquido cefalorraquídeo. Al ser una amina simpaticomimética actúa como agonista en los receptores de adrenalina y noradrenalina inhibiendo su recaptura y provocando un efecto prolongado de estimulación en el SNC. Afecta el hipotálamo, sitio donde se localizan los centros reguladores del hambre y la saciedad ocasionando falta de apetito, y se cree que interactúa también con los transportadores responsables de la captación de dopamina y 5-HT (serotonina). (20)

Las propiedades euforizantes de las anfetaminas parecen relacionarse más con los sistemas dopaminérgicos que con los noradrenérgicos, puesto que los bloqueadores de los primeros, como el haloperidol, interfieren con esta sensación. El efecto anorexigénico de las anfetaminas y drogas



relacionadas se centra en el hipotálamo, donde se localizan los centros reguladores del hambre y la saciedad. Este efecto favoreció el uso de estimulantes para el tratamiento de la obesidad, sobre todo en los años 60. Esta droga es simpaticomimética, es decir, semeja los efectos de la estimulación del sistema nervioso simpático, cuyas terminales nerviosas liberan catecolaminas. (20)

### DEPENDENCIA

La dependencia a anfetaminas se asocia a comportamiento agresivo o violento, especialmente cuando altas dosis son fumadas ("ice"); también pueden provocar episodios paranoides similares a los de la esquizofrenia de tipo paranoide cuando se usan a altas dosis.

Los mecanismos neurobioquímicos por los que se produce la dependencia a anfetaminas son similares a los de la cocaína: La hiperestimulación de vías dopaminérgicas y receptores D1, conduce a la activación de la vía del AMPcíclico en neuronas del núcleo accumbens y estriatum (por reducción de los niveles de proteína Gi), e incremento de los niveles de RNAm para dinorfina, un péptido altamente selectivo para receptores k y que exhibe acciones inhibitorias en el SNC. La activación de los receptores k es aversiva y se asocia con disforia en humanos. La dinorfina actúa sobre neuronas dopaminérgicas del núcleo accumbens y el estriado ejerciendo una acción regulatoria tipo "feedback", disminuyendo la liberación de la dopamina y obligando al sujeto al incremento en el consumo (dosis y frecuencia) de las anfetaminas. Así, cuando el sujeto no consume la droga, los niveles de dopamina pueden disminuirse a tal punto que conducirán a la experimentación de síntomas de abstinencia y disforia. (13)

La tolerancia es frecuente y puede requerir aumento de la dosis o incluso su disminución (tolerancia inversa por desensibilización). Puede acompañarse de pérdida de peso, anemia, malnutrición, falta de higiene. Suele asociarse a drogas depresoras del SNC como alcohol. Se presenta frecuentemente en individuos con una historia de Trastorno de conducta o de personalidad antisocial o con déficit de atención/hiperactividad. La administración parenteral de antagonistas dopaminérgicos (Pimozide) conduce a un incremento en el consumo de anfetaminas por las propiedades reforzadoras de consumo que poseen los estimulantes a través de las vías dopaminérgicas. (13)

### INTOXICACIÓN

Presente en la primera hora de usada la droga y a veces en segundos. Algunas veces se asocia a confusión, cefalea, lenguaje vago, ideas transitorias de referencia y tinnitus. Durante la intoxicación severa el paciente puede experimentar ideas paranoides, alucinaciones auditivas y táctiles, pero reconocidas como propias del efecto de los estimulantes por parte del individuo. (13)

### ABSTINENCIA

Síntomas marcados de abstinencia siguen a un episodio de altas dosis y se caracterizan por una gran insatisfacción, sentimientos de laxitud o depresión que requieren varios días para la recuperación. La ganancia de peso y apetito se presenta como manifestación opuesta a los períodos de gran consumo. Los síntomas depresivos pueden durar varios días y algunas veces conducen al suicidio. (13)

## TRATAMIENTO

En caso de una sobredosis, es preciso administrar Diazepam, 5-10 mg c / 3 horas V.O. o I.M., Propranolol, 10-20 mg V.O. c / 4 horas y vitamina C, 500 mg V.O. c / 6 horas (para acidificar la orina y aumentar la excreción de la droga) (13)

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Un aspecto importante a considerar dentro de esta complejidad es que los estímulos que regulan el funcionamiento de los mecanismos moleculares relacionados con la conducta, aunque provienen igualmente del exterior —como la luz o el sonido para las funciones visuales o auditivas— son, en este caso, mucho más sutiles, complejos y de una variedad casi infinita y continuamente cambiante. Así, un individuo puede aumentar o disminuir su sentimiento de autoestima de acuerdo con los resultados inmediatos de su trabajo en una jornada, con las palabras estimulantes de un colega o con las manifestaciones de afecto de las personas cercanas. Asimismo lo que podríamos llamar el estado basal de un individuo es distinto. Para algunos de carácter pesimista puede ser necesario un mayor y frecuente estímulo para llegar al mismo umbral de reacción que para un individuo naturalmente optimista. (1)

Una de las demostraciones más claras y directas de lo que acabamos de mencionar es el uso y el efecto de las drogas psicotrópicas, así llamadas porque justamente inducen cambios en la "psique", es decir, en las funciones nerviosas consideradas como superiores. Uno de los rasgos de la sociedad actual es el empleo de fármacos de muy distinto tipo, precisamente para modificar más o menos a voluntad las características de la personalidad y la relación de los individuos con su entorno. En una sociedad en la que las presiones se han vuelto cada vez mayores, en la que se exige cada vez más del individuo, en donde la competencia demanda esfuerzos ilimitados, las personas viven en un estado de extrema tensión. El resultado es que cada vez más se recurre a las drogas como un mecanismo para enfrentar, supuestamente con mejores armas, el continuo reto social, o bien, por el contrario, para evadir una realidad que se ha vuelto inmanejable.

Una concentración elevada en la liberación de dopamina hacia el SNC producirá no sólo los signos y síntomas característicos de un individuo que consume drogas (específicamente anfetaminas) sino una alteración sobre el comportamiento de dicho individuo lo cual podría desencadenar un comportamiento agresivo hasta llegar a ser peligroso no sólo para él sino para la sociedad en la que se desarrolló.

De tal forma que la determinación de  $Ca^{2+}$  presente en el citoplasma de las células, nos muestre la información concerniente a la dosis de la anfetamina administrada, y relacionarlo a una posible conducta, y saber si esta ha sido administrada de forma consecutiva sobre dicho organismo, dado que se sabe que en los adictos se pasa por tres fases (habitación, tolerancia y dependencia); donde en la etapa de tolerancia el individuo se ve en la necesidad de aumentar la dosis.

#### JUSTIFICACIÓN E IMPORTANCIA

Las drogas sintéticas tales como las anfetaminas y derivados están cobrando auge en estos tiempos, provocando así un daño a nivel socio económico-cultural; donde no se respeta nivel cultural o económico.

Son un grupo de medicinas psicoactivas para tratar diferentes condiciones médicas, la facilidad en la adquisición de las materias primas para su manufactura origina que estas sean de alto margen de ganancia para los productores y de bajo precio para los consumidores, lo cual es un incentivo para la expansión de estos mercados ilícitos.

Se sabe que estas drogas sintéticas son altamente adictivas, y neurotóxicas; las anfetaminas son un tipo de droga que estimulan el Sistema Nervioso Central. Se presentan en forma de pastillas o cápsulas de diferente forma y color. Pueden ser legales si son consumidas bajo un

estricto control médico, sin embargo, el abuso de las mismas se produce cuando son adquiridas y consumidas de manera ilícita.

Este consumo debe ser limitado por las autoridades correspondientes de ejercer justicia sobre cada entidad poblacional y para ello debe ser detenido no solo el tráfico ilegal de estas sustancias sino implementar una cultura sobre las mismas; tomando en cuenta su mecanismo de acción sobre la conducta del ser humano y mantener un régimen legal sobre dicho consumo, el cual debe ser de forma organizada estableciendo leyes que puedan dar un rango de consumo de forma segura tanto para el individuo como para aquellos que lo rodean.

## OBJETIVOS

- + Denotar la relación existente entre la liberación de  $\text{Ca}^{2+}$  y su influencia con respecto a la liberación de dopamina en una sinapsis generada por el consumo de anfetaminas.

### SECUNDARIOS

- + Llegar a un conocimiento en la relación calcio-dopamina para producir un efecto excitatorio a nivel de SNC ante el consumo de determinadas dosis de anfetaminas, donde esta relación es dependiente de droga.
- + Reportar a través de la bibliografía la repercusión que sufre un individuo que consume anfetaminas de forma crónica.

## RESULTADOS

Uno de los rasgos de la sociedad actual es el empleo de fármacos de muy distinto tipo, precisamente para modificar más o menos a voluntad las características de la personalidad y la relación de los individuos con su entorno. En una sociedad en la que las presiones se han vuelto cada vez mayores, en la que se exige cada vez más del individuo, en la que la competencia demanda esfuerzos ilimitados, las personas viven en un estado de extrema tensión. El resultado es que cada vez más se recurre a las drogas como un mecanismo para enfrentar, supuestamente con mejores armas, el continuo reto social, o bien, por el contrario, para evadir una realidad que se ha vuelto inmanejable.

Es necesario conocer el aspecto fisiológico de esta liberación de dopamina, dado que este neurotransmisor es el que produce el efecto de euforia en el individuo y lo que provoca un gran índice de consumo dentro de la población. A continuación se explica cómo se lleva a cabo el proceso de liberación de dopamina frente al estímulo de la amfetamina.  
(21)

Existen cuatro pasos principales para la liberación de dopamina: (21)

1. Se sintetizan la DA y se almacena en las vesículas presinápticas de la célula.
2. Se libera de la vesícula mediante el disparo de un potencial de acción dependiente de iones de  $Ca^{2+}$  en la neurona presináptica.
3. Interactúa con moléculas proteínicas específicas postsinápticas, denominadas receptores que sólo responden a un neurotransmisor y producen así un efecto particular.



4. Se metaboliza y consecuentemente queda desactivada, permitiendo que el receptor quede libre para responder nuevamente ante otro neurotransmisor.

La anfetamina puede ser responsable por la sensibilización de conducta y el incremento de reactividad de las neuronas dopaminérgicas de un individuo. La anfetamina induce un dramático incremento en los niveles cortico-extracelulares de dopamina. (22). Numerables estudios han demostrado que la anfetamina promueve profundos efectos en el sistema de la dopamina. (23).

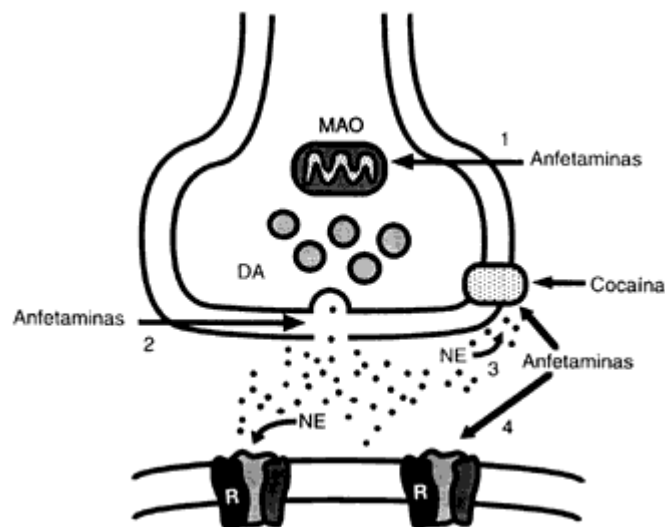


Fig. 6. Las anfetaminas y la cocaína modifican la comunicación entre las neuronas que usan la dopamina (DA) y la norepinefrina (NE) como neurotransmisores. La figura ilustra el sitio de acción de las drogas a nivel de la sinapsis. Tomada de Neuronas, emociones y Motivaciones de la Revista Ciencia para todos. (24)

Cuando un individuo consume anfetaminas se desencadena una sinapsis en el núcleo accumbens, donde las señales viajan a lo largo del circuito de la gratificación (y a través de otras áreas del cerebro) a lo largo de una red de neuronas, o células nerviosas, en forma de impulsos eléctricos como se traslada la electricidad a través de una red de alambres. Éstas son las

neuronas en el circuito de la gratificación cerebral (donde las drogas de abuso actúan) (25).

El cuerpo neuronal produce ciertas enzimas que están implicadas en la síntesis de la mayoría de los neurotransmisores. Estas enzimas actúan sobre determinadas moléculas precursoras captadas por la neurona para formar el correspondiente neurotransmisor. Éste se almacena en la terminación nerviosa dentro de vesículas. El contenido de neurotransmisor en cada vesícula (generalmente varios millares de moléculas) es cuántico. Algunas moléculas neurotransmisoras se liberan de forma constante en la terminación, pero en cantidad insuficiente para producir una respuesta fisiológica significativa. Un potencial de acción que alcanza la terminación puede activar una corriente de  $\text{Ca}^{2+}$  y precipitar simultáneamente la liberación del neurotransmisor desde las vesículas mediante la fusión de la membrana de las mismas a la de la terminación neuronal. Así, las moléculas del neurotransmisor son expulsadas a la hendidura sináptica mediante exocitosis. (26)

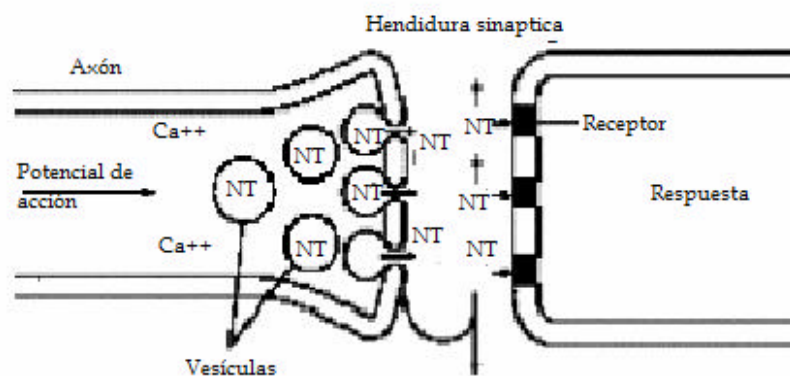


Fig. 7. Importancia del Calcio en la liberación del neurotransmisor. Tomada del artículo Expresión del receptor NMDA en el hipocampo en la memoria y el aprendizaje. (27)

El  $\text{Ca}^{2+}$  es esencial en los procesos de electrosecreción, por ejemplo, en la conversión del potencial de acción en secreción de neurotransmisores. Se considera que el influjo de  $\text{Ca}^{2+}$  constituye el principal estímulo responsable de la movilización de las catecolaminas y de su secreción. (22)

La presencia de  $\text{Ca}^{2+}$  es necesaria después del estímulo de la anfetamina para que sea llevado a cabo el proceso de la liberación de dopamina desde los reservorios de la célula hacia el espacio sináptico donde será captada por los receptores D1 y D2 de la neurona postsináptica, donde D1 potencializa la actividad neuronal (28) y D2 estimula la movilización intracelular de  $\text{Ca}^{2+}$  (9); una vez captada por el receptor la dopamina puede ejercer diferentes efectos postsinápticos en el núcleo accumbens dependiendo de ciertas variables, incluyendo el potencial de membrana de la neurona, la concentración de dopamina y el subtipo específico del receptor de dopamina que es estimulado. (28)

El sistema neurotransmisor que más claramente se ha identificado con el hábito de la formación de acción de las drogas de abuso es la dopamina en el sistema mesolímbico. (29). Mecánicamente, la administración de psicoestimulantes altera la excitabilidad de las neuronas del NAc para un número de acciones tales como mejorar los niveles extracelulares de DA y serotonina en el NAc, los psicoestimulantes potencializan la habilidad del transmisor endógeno para modular específicamente canales iónicos. La dopamina, puede elevarse o reducirse interiormente rectificando conductancias iónicas; dependiendo en que clase de receptores este actuando D1 o D2, respectivamente. La DA modula ambos voltajes-sensitivos de los canales de sodio y calcio de las neuronas. (30)

El efecto "procurador" de DA sobre la excitabilidad del sistema neostriado se debe a la facilitación de corrientes persistentes de  $\text{Ca}^{2+}$  en las neuronas espinosas (31) y a la facilitación de corrientes sinápticas de tipo NMDA (32). Ambos efectos llevan a un aumento en la actividad de las neuronas

espinosas. Sin embargo, esta acción facilitadora de la dopamina sólo se presenta si las neuronas están siendo despolarizadas por los comandos corticales. Sólo así se alcanzan los voltajes de activación para los canales iónicos involucrados (de calcio tipo L y NMDA). (33)

Se ha demostrado que los niveles extracelulares de AMPH y DA siguen un curso de tiempo paralelo; donde los niveles de DA sináptica siguen un curso similar que esta dado por la relación de DA liberada-dependiente de la concentración de AMPH. (34).

En la siguiente figura se muestra la investigación de DiChiara e Imperato donde demuestran claramente la relación que existe entre el consumo de la droga y la liberación de dopamina.

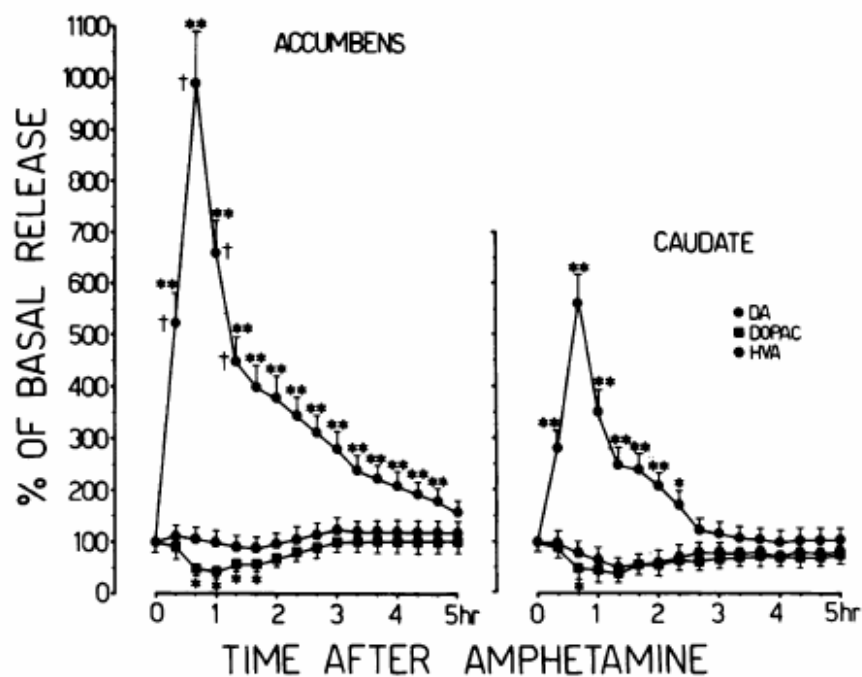


Fig. 8. Relación de la liberación de dopamina con respecto. Tomada de PNAS, DiChiara & Imperato, 1988 (35)

Las concentraciones extracelulares de DA están altamente correlacionadas con las concentraciones extracelulares de droga. Estos resultados son consistentes con una función primordial dado el mecanismo de acción de la AMPH extracelular en la terminal de DA, prestándole credibilidad a la opinión de que los acontecimientos en el espacio extracelular proporcionan un reflejo exacto de la droga en curso (psicoestimulante-transmisor) y de la dinámica en la fisura sináptica. (34)

La dopamina fue implicada en los efectos gratificantes del paquete medial anterior de la estimulación eléctrica y psicomotora de la anfetamina. La anfetamina eleva los niveles sinápticos de dopamina, norepinefrina y serotonina, pero los efectos gratificantes de estos agentes son atenuados por antagonistas selectivos de dopamina. (29)

Se establece que la anfetamina en humanos incrementa la relación de dopamina en el núcleo accumbens, produciendo un proceso de sensibilización. Este proceso de sensibilización persiste muchos meses después de la última administración. La conducta de sensibilización consiste en que el sistema dopaminérgico media tanto la estimulación locomotora como la actividad de las drogas para producir abuso. (22)

Considerable evidencia sugiere que la d-anfetamina induce la activación psicomotora principalmente por el incremento de la transmisión de DA en el núcleo accumbens; en este contexto, es interesante observar que el desarrollo de la d-anfetamina induce hiperactividad locomotora producida en el rango de dosis bajas, donde, inhibe las células noradrenérgicas pero no decrece el disparo de las células dopaminérgicas. (19)

La d-anfetamina induce incrementos en los niveles extracelulares de DA en el núcleo accumbens y estos pueden ser divididos dentro de dos componentes: uno mayor, causado por el efecto local de la d-anfetamina en el núcleo accumbens y que no causa hiperactividad locomotora

(dopamina no funcional), y uno menor, causado por un efecto de d-anfetamina distal para el núcleo accumbens correlacionada con el desempeño de la hiperactividad locomotora (DA funcional). Esto puede explicarse con un modelo de dosis continuas donde de dos administraciones consecutivas de d-anfetamina sobre el núcleo accumbens, la primera induce una relación de DA no funcional y la segunda induce hiperactividad locomotora. (17)

El estudio de la inhibición en la recaptura de dopamina de las anfetaminas es más importante para producir sus efectos farmacológicos. (36)

La anfetamina bloquea la recaptura de dopamina y norepinefrina e incrementa su relación en la fisura sináptica. La anfetamina incrementa espontáneamente la actividad locomotora e induce respuestas motoras estereotipadas. (37) Otra área en la que la inhibición de la recaptura de dopamina juega un rol farmacológico es en efectos "psicóticos" y puede ser responsable, en parte, por la acción amiloidea en el parkinsonismo. (36)

La anfetamina suele tener diversos efectos sobre el comportamiento, entre ellos se encuentran:

- a) Estimulación locomotora.
- b) Inducción estereotipada.
- c) Agresión y Anorexia. (38)

A continuación se desarrollarán las implicaciones y procesos por los cuales se suscitan algunos de estos efectos.

### a) Estimulación locomotora

La evidencia indica que el incremento en la actividad locomotora es mediada por el sistema dopaminérgico mesolímbico. Primero Pijnenburg y Van Rossum (39) fundamentaron que la dopamina inyectada en el NAc incrementa la actividad locomotora a comparación de la inyección intraestriatal que no incrementa la actividad. En segundo, este incremento en la actividad locomotora es bloqueado por la administración de un antagonista dopaminérgico. En tercero, Thronburg y Moore (40), fundamentaron que al bloquear la síntesis de dopamina por alfa-metiltirosina inhibe los efectos de estimulación locomotora de la anfetamina. (38)

Consistente con esta idea, la anfetamina puede incrementar la dopamina extracelular en las regiones mesolímbicas del cerebro y una comparación dosis-respuesta sugiere una relación significativa entre la magnitud y la duración de la respuesta de dopamina y la anfetamina induciendo incrementos en esos comportamientos; donde la continua estimulación de los receptores de dopamina es necesaria para mantener esas conductas. (37)

El neurotransmisor DA, liberado por las neuronas de la sustancia nigra compacta (SNc) que inerva al sistema neostriado, activa receptores para la dopamina (dopaminérgicos), principalmente de un tipo particular llamado D1, en las neuronas neostriatales de la *red directa*. Estos receptores están acoplados a una cadena de señalización intracelular. Su activación hace que aumente la excitación que ejerce la actividad cortical sobre las neuronas espinosas del neostriado (41); esto aumenta la activación (desinhibición) de las neuronas tálamo-corticales que activan a los músculos agonistas, y por lo tanto, facilita los movimientos (42).

## **b) Efectos estímulo-respuesta**

El ascendente mesoestriatal y mesocortical de dopamina (DA) son sistemas que en general proporcionan un importante modulador de influencia en las funciones cognitivas del apoyo de la corteza prefrontal (PFC) y sus estructuras estriatales asociadas. Así, una gran cantidad de pruebas indican que las alteraciones en la función dopaminérgica está asociada con algunas de las alteraciones cognitivas típicamente vistas después de los daños de la corteza pre frontal. (43) lo cual demuestra el daño que causa el consumo de anfetaminas sobre el individuo.

La dopamina juega un rol en desarrollo de los hábitos de estímulo-respuesta. La sensibilización del sistema dopaminérgico, resulta en la promoción de procesos estímulo-respuesta y el concomitante incremento en el control de conducta de recompensa puede contribuir al desarrollo de una conducta compulsiva. (44)

El sistema nervioso de un individuo se ve afectado con el consumo de anfetaminas de tal forma que los abusadores crónicos de anfetaminas muestran déficit de toma de decisiones similares a las observadas en pacientes con lesiones focales de la corteza pre frontal orbital (PFC) o dorso lateral. Estos déficits pueden reflejar alteración de la neuromodulación orbito frontal (PFC) interconectados a sistemas límbico-estriatal tanto por el ascendente de 5-hidroxitriptamina (5-HT) y proyecciones mesocorticales de dopamina (DA). (43)

La exposición repetida a psicoestimulantes tiene consecuencias duraderas y de comportamiento a largo plazo ya que induce adaptaciones neuronales dentro de las áreas cerebrales y altera el aprendizaje y la memoria. (44)



Una prueba de que los cambios cognitivos son la consecuencia de alteraciones específicas en la modulación dopaminérgica de la PFC y el estriado, es visto en demostraciones experimentales, donde al menos una de estas alteraciones puede ser mejorada por agentes farmacológicos que actúan en las vías mesoestriatal y mesocortical. (43)

La existencia de tales cambios neurofisiológicos plantea la posibilidad de que los sujetos con una historia de abuso crónico de drogas estimulantes como las anfetaminas, mostraran un tipo de déficit cognitivo, demostrado previamente en pacientes con daño PFC y estriado. Consistente con esta posibilidad, ahora existe considerable evidencia de que la administración crónica de la anfetamina puede inducir reducciones duraderas en los niveles de la MAO en el cuerpo estriado y la PFC de primates y ratas, y que en virtud de la administración, puede ocurrir efectos neurotóxicos (por ejemplo daños axonal o permanente del nervio terminal). (43)

De las tareas neurofisiológicas afectadas por el consumo de anfetaminas, ante los cambios en la función dopaminérgica, los que caen bajo el rubro de la "función ejecutiva" parecen especialmente sensibles. Estas tareas suelen implicar la obligación de organizar o controlar una variedad de componentes con los procesos cognitivos, como las relacionadas con el mantenimiento de la información a corto plazo o la modulación cognitiva del conjunto. (43)

La experiencia clínica indica que los toxicómanos muestran muchos de los rasgos de comportamiento que han sido asociados previamente con pacientes que han sufrido daño orbital en la PFC por lo tanto los adictos a menudo muestran una falta de juicio personal y social, una preocupación reducida por las consecuencias de sus acciones y dificultad con la toma de decisiones. (43)

### Hipótesis dopaminérgica

Esta teoría surgió de dos observaciones: La primera fue la eficacia y potencia de los fármacos antipsicóticos clásicos que actúan como antagonistas de los receptores D2. La segunda era la similitud de los episodios psicóticos de la esquizofrenia con los episodios psicóticos secundarios a intoxicación por anfetaminas, sustancias que se conocía aumentan el tono dopaminérgico de forma notable. Después de hacer estas observaciones se postuló que el problema básico de los pacientes esquizofrénicos era un tono dopaminérgico aumentado, pero no se aclaró la causa de esta hiperactividad; entre las posibilidades cabe un aumento en la producción endógena de dopamina, aumento en el número de receptores, hipersensibilidad de los receptores a la dopamina, o una combinación de estos 3 factores. (45)

Las vías nerviosas implicadas son la vía mesolímbica y la mesocortical. Sus cuerpos neuronales están ubicados en el mesencéfalo, en el núcleo ventral del tegmento de donde se proyectan hacia el sistema límbico y la corteza cerebral respectivamente. (45)

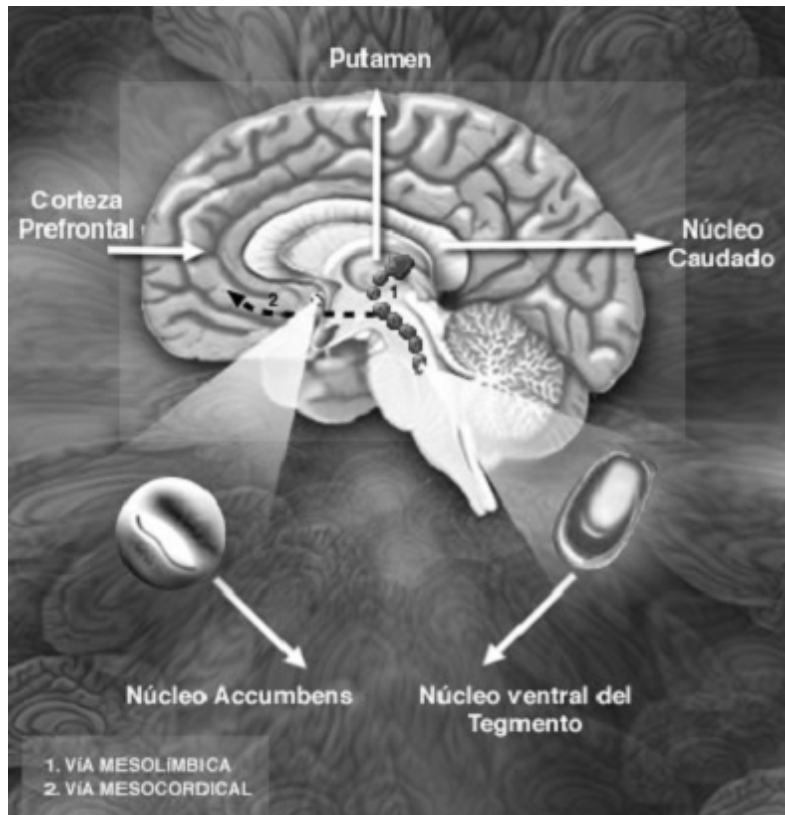


Fig.9. Principales vías nerviosas implicadas en la liberación de DA y la localización del NAc objeto primordial en el estudio de mecanismos de acción de anfetaminas y otras drogas. Tomada de esquizofrenia una entidad biológica. (46)

Esta teoría es soportada por los altos niveles plasmáticos de ácido homovanílico, un metabolito de la dopamina, en pacientes esquizofrénicos.

Los receptores D1 parecen estar involucrados en la génesis de los síntomas negativos; antipsicóticos atípicos que actúan sobre dichos receptores tienen un efecto significativo sobre estos síntomas. Los receptores D2, D3 y D4 están relacionados entre sí, y juegan un papel importante en la génesis de los síntomas positivos. Los antipsicóticos tradicionales actúan sobre los receptores D2, ocupando 80% de estos receptores en el núcleo estriado;

por esta razón controlan la hiperactividad dopaminérgica, pero bloquean la vía mesocortical empeorando los síntomas negativos, y por su efecto en el circuito nigroestriado producen movimientos anormales. Los receptores D5 no se han estudiado mucho pero parecen estar relacionados con los D1. (45)

### **c) Agresión**

Las drogas que pertenecen a diferentes clases farmacológicas, pero comparten las características de ser gratificantes en animales y humanos comparten las propiedades de incrementar la concentración sináptica de dopamina en el sistema dopaminérgico mesolímbico y estimular la conducta. (16)

El efecto de la anfetamina sobre la conducta agresiva es complejo y todavía mal comprendido. De cualquier modo, una afirmación general, es que el efecto parece depender de la dosis, el medio ambiente y el individuo. El uso de la anfetamina es asociado con el potencial para desatar súbitos arranques de violencia; por un tiempo en los años 1960s y 1970s fue un verdadero peligro constante en las calles conocidos como "asesinos rápidos (Speed Kills)". (38)

Severas descripciones de asesinatos y otras ofensas violentas han sido atribuidas a la intoxicación con anfetaminas. Por ejemplo, Anslyn y Smith (47) describen el caso de un hombre que asesino a dos individuos y disparo sobre otros varios. Este individuo había consumido anfetaminas, en incremento de dosis, por un periodo de 3 semanas. El individuo desarrollo paranoia, delirios y asesino a dos personas en una furia ciega. (38)

Algunas investigaciones indican que dosis agudas de anfetamina pueden incrementar la agresividad en humanos. Los resultados indican que dosis de 5-10 mg sugieren un incremento en la conducta agresiva. En contraste de estos resultados, la cafeína reduce la frecuencia de dicho

comportamiento agresivo, indicando que los efectos son propios de la anfetamina. (48)

Si se toma continuamente en grandes cantidades, la anfetamina produce una psicosis que se manifiesta por una conducta repetitiva y compulsiva y por estados alucinatorios, que son indistinguibles de los síntomas manifestados por esquizofrénicos paranoicos. La anfetamina hace que los nervios del cerebro desprendan catecolaminas que estimulan los receptores de NA y DA. Después de experimentar con variedades de anfetaminas Solomon H. Snyder de la Facultad de Medicina De la Universidad Johns Hopkins, formuló la hipótesis de que las psicosis inducidas por la droga se deben a un excesivo desprendimiento de dopamina. Esta hipótesis es consistente con la capacidad que presentan las drogas antiesquizofrenicas (bloquean los receptores de dopamina) de aliviar los síntomas de las psicosis provocadas por las anfetaminas. (9)

La administración de anfetamina resulta en elevados niveles de conductas de ataque y amenaza durante los últimos episodios de intrusión, pero no en los primeros episodios, indicando que los efectos de la anfetamina son un proceso de habituación. (38).

## DISCUSIÓN

En base a los resultados obtenidos de la literatura consultada, se puede observar una relación directa entre la liberación de  $\text{Ca}^{2+}$  dentro de la célula y la liberación de Dopamina hacia el espacio sináptico, a su vez estas están relacionadas con la dosis de anfetamina administrada. Esto podría elucidarse como un modelo eléctrico donde la anfetamina dispara el impulso dentro de la célula, mismo que permite la liberación de  $\text{Ca}^{2+}$  desde los reservorios de la misma, produciendo una carga iónica específica que da paso a la liberación de la dopamina, (sinapsis) hacia el espacio sináptico, donde desencadenara una serie de eventos propios o característicos de este neurotransmisor; cada paso es importante en este proceso y cada uno de ellos es dependiente del anterior, mismo que demuestra su continuidad y correlación.

La diferencia entre una sinapsis normal que permite la liberación de dopamina y una disparada por la administración de anfetamina es que esta droga por su mecanismo de acción permite que una vez que haya sido liberado el neurotransmisor (DA) inhibe la recaptura del mismo bloqueando el DAT lo que permite que esta dopamina este circulando en el espacio sináptico produciendo la excitación continua del SNC; esto puede observarse en un individuo por el comportamiento de euforia que presenta y dependiendo de la dosis administrada esta conducta del individuo se verá afectada con mayor intensidad.

Dado que la liberación de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular es el primer conducto para desencadenar la sintomatología correspondiente de las anfetaminas (euforia, pupilas dilatadas, taquicardia, etc...) sería prudente la determinación del mismo para poder correlacionar la cantidad de calcio liberado con una posible relación de dopamina liberada, tomando en cuenta que ambos son directamente proporcionales en cuanto a su liberación.

## CONCLUSIONES

- ✚ El consumo de anfetamina produce la liberación de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular, misma que desencadena la liberación de DA hacia el espacio sináptico produciendo un efecto de excitabilidad sobre el individuo el cual se ve prolongado por el bloqueo en la recaptura del neurotransmisor de DA.
- ✚ Existe una relación directa entre la liberación de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular y de DA extracelular, las cuales son dependientes de la dosis de anfetamina consumidos por el individuo.
- ✚ La conducta del individuo se ve alterada por diversos factores como son: la dosis, la frecuencia en el consumo de la anfetamina, y el receptor dopaminérgico que se activa al presentarse la liberación de DA en la hendidura sináptica.
- ✚ El conocimiento del proceso fisiológico producido por una droga psicotrópica como es el caso de la anfetamina podría dilucidar el posible efecto sobre el cambio de "psique" del individuo, el cual se vería reflejado en una determinada conducta, y de esta forma tratar de controlar la gran incidencia de crímenes cometidos por aquellos adictos a tales sustancias.
- ✚ El conocimiento del mecanismo de acción de las anfetaminas sobre un individuo puede facilitar la toma de decisiones a nivel legislación sobre si legalizarla o no y en que dosis aun puede ser consumida por un individuo sin que este se vea afectado a grado tal de causar daño a él mismo o a terceras personas.

## **ABREVIATURAS**

**ADOF**A-ÁCIDO DIHIDROXIFENALACETATO

**AHV**-ÁCIDO HOMO VANILLICO

**AMPH**-ANFETAMINA

**Ca<sup>++</sup>**-CALCIO

**DA**-DOPAMINA.

**DAT**-TRANSPORTADOR DE DOPAMINA

**5-HT**-SEROTONINA

**LCR**-LÍQUIDO CEFALORAQUIDEO

**MAO**-MONOAMINO OXIDASA

**NA**-NORADRENALINA

**NAc**-NÚCLEO ACCUMBENS

**NMDA**-ÁCIDO N-METIL-D-ASPÁRTICO

**NE**-NOREPINEFRINA

**PFC**-CORTEZA PREFRONTAL

**SNC**-SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

**Snc**-SUBSTANCIA NIGRA COMPACTA

**SNP**-SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO



## APENDICE I

### VÍAS DOPAMINÉRGICAS

El sistema dopaminérgico tiene una distribución más restringida y una función más definida que el sistema noradrenérgico. En la actualidad se conocen cuatro sistemas dopaminérgicos bien definidos, que son los siguientes: (50)

#### a) Sistema Nigroestrial

Se origina en la zona compacta de la Substancia Negra (pequeña región del mesencéfalo), y desde allí se proyecta al Cuerpo Estriado, mediante fibras muy ramificadas. (50)

#### b) Sistema Tuberoinfundibular

Tiene su origen, principalmente, en el Núcleo Arcuatus del Hipotálamo e inerva la capa externa de la eminencia media y la porción nerviosa e intermedia de la Hipófisis. (50)

Una característica de este sistema es que cuando sus neuronas se activan durante un tiempo largo, se **depeccionan** marcadamente de DA, y que no son destruidas por la 6hidroxidopamina (substancia muy tóxica que se forma por hidroxilación del carbono 6 de la DA, en el espacio intersináptico). (50)

#### c) Sistema Mesolímbico

Las células que forman esta vía tienen su origen en el mesencéfalo. Fueron denominadas neuronas A10 por Dahlstrom y Fuxe (1964). Las áreas inervadas por estas células incluyen los Tubérculos Olfatorios y los Núcleos Accumbens; los Núcleos centrales de la Amígdala y el Núcleo Lateral del

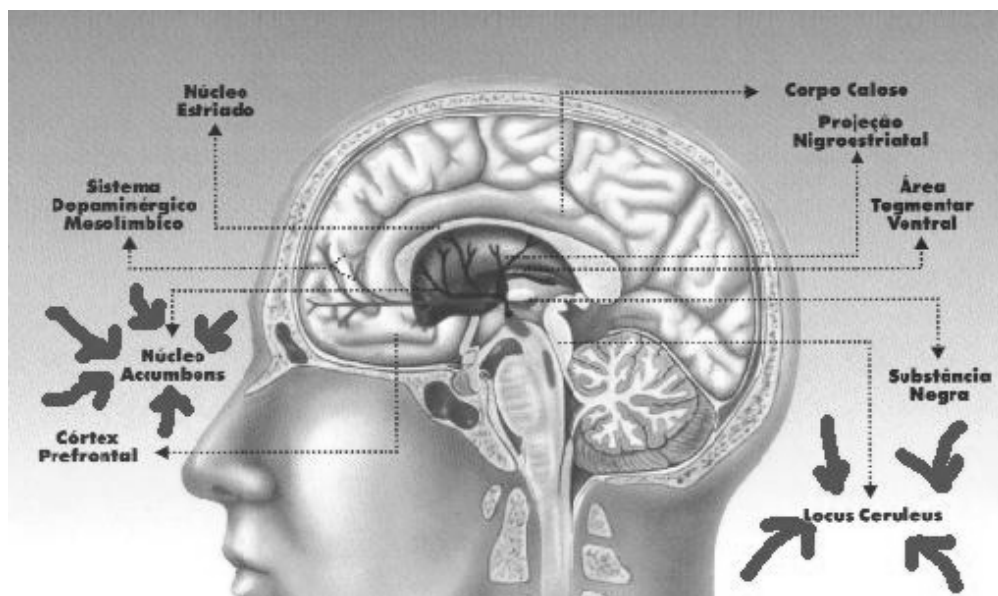
Septum. Evidencias recientes sugieren que las neuronas A10 se proyectan también a los núcleos basales laterales y posteriores laterales de la amígdala, así como al núcleo caudado ventral lateral. (50)

#### d) Sistema Mesocortical

No es todavía bien conocido si las células A10 tienen ramas que inervan, unas las áreas límbicas y otras las áreas corticales, o si son células independientes para cada sistema. En términos de respuesta a las drogas las neuronas A10 aparecen relativamente homogéneas. (50)

En 1973 se sugirió la existencia de una proyección dopaminérgica cortical, basándose en evidencias bioquímicas. También en ese mismo año se descubrió una adenil-ciclase sensible a la DA, en el cortex frontal. (50)

Concretamente la inervación dopaminérgica puede ser detectada en el Cortex Prefrontal, Circunvolución del Cíngulo y Cortex Entorrinal. (50)



## APENDICE II

### TOLERANCIA Y DEPENDENCIA

La adicción es la dependencia que establece una persona con una sustancia de la que no puede prescindir, a pesar de saber que perjudica. (50)

Los adictos se caracterizan por negar la realidad en la que viven y por tener ideas fantasiosas acerca de sí mismo. Es por eso que la palabra adicto significa actor y también esclavo. (50)

Este mecanismo negador conduce al adicto a prometerse controles y cambios cada vez más irrealizables. No poder cumplir estos proyectos va alterando su conducta y su estado de ánimo. Así llega a creer que su adicción cubre todas sus necesidades. (50)

Sin embargo, tanto la acción, como el efecto colateral, depende de tres variables: (50)

- Clase de droga, cantidad de principio activo, dosis y vía de administración utilizada.
- La personalidad de quien la toma y su estado psico-físico en el momento concreto de la angustia
- El medio ambiente que rodea al sujeto en el momento de la administración

#### Factores de desarrollo y etapas de las drogodependencias

Para que exista una relación de uso, abuso y dependencia, deben darse conjuntamente los siguientes factores:

- un agente, en este caso, una sustancia química que actúa sobre el SNC.

- un individuo consumidor, es decir, predispuesto a la ingesta de drogas, que generalmente es un joven vulnerable.
- un ambiente favorecedor, que posibilite la ingestión del agente por el individuo.

Por otra parte, en el individuo se suelen dar tres etapas en el desarrollo de la drogodependencia : (50)

- **Uso:** Hace referencia a un primer contacto, casual y voluntario, de la persona con la droga
- **Abuso:** Se refiere al uso permanente y constante de uso reiterado de la droga. Para lograr el mismo efecto obtenido las primeras veces, se comienza a incrementar la cantidad y/o frecuencia de la ingesta.
- **Dependencia:** En este nivel, el sujeto hace una droga, su vida gira en torno a ella y tiene una necesidad imperiosa de conseguirla.

El individuo consumidor presenta algunas características que lo predisponen a su actitud adictiva: los estados depresivos; la identificación con modelos negativos; la necesidad de gratificarse inmediatamente la incapacidad de afrontar la realidad y de tolerar límites; los sentimientos de soledad y de angustia; la ausencia de proyectos o intereses; la autoestima baja o nula; la dificultad para encontrarle un sentido a la vida y la baja tolerancia al dolor.

Las etapas iniciales de la adicción se caracterizan por la tolerancia y la dependencia. Tras cierto saboreo de la droga, el adicto comienza a necesitarla en mayor cuantía para alcanzar los mismos efectos sobre el talante, la concentración, etc. Esta tolerancia provoca un progreso geométrico del consumo, que desemboca en la dependencia. El drogadicto siente una intensa ansiedad compulsiva, un sufrimiento emocional que se convierte en físico si se le impide el acceso a la droga.

La tolerancia y dependencia se deben a la anulación de ciertas partes del circuito de recompensa, lo que no deja de resultar paradójico. (18)

En el corazón de esta cruel supresión se encuentra la proteína CREB (de "AMPC response element binding protein"). Se trata de un factor de transcripción, una molécula que regula la expresión, o actividad, de genes y, por lo tanto, determina el comportamiento de la neurona. Cuando se consumen drogas, aumenta la concentración de dopamina en el núcleo accumbens; ello provoca que las células sensibles a la dopamina incrementen la producción de AMP cíclico (AMPC), una pequeña molécula de señalización que, a su vez, activa CREB. Entonces, esta proteína se une a un grupo específico de genes y dispara la síntesis de las proteínas determinadas por dichos genes. (18)

El principal factor en la drogadicción es la dependencia psíquica; esta es el primer indicador de la secuela que el consumo de drogas deja en el sujeto. Se refleja en la actitud del consumidor que centra su vida en la droga y que, cuando se ve privado de ella, experimenta diversos grados de angustia. (50)

El uso crónico de una droga induce la activación persistente de la proteína CREB, que potencia la expresión de sus genes diana, algunos de los cuales codifican proteínas que acallan el circuito de recompensa. Por ejemplo, CREB controla la síntesis de dinorfina, una molécula natural con propiedades opiáceas. La dinorfina se sintetiza en un subgrupo de neuronas del núcleo accumbens. Estas, en un mecanismo retroactivo, bloquean las neuronas del ATV. La acción de CREB, por tanto, termina por silenciar (mediante la producción de dinorfina) el circuito de recompensa del cerebro; induce tolerancia al tornar menos satisfactoria la cuantía previa de la dosis. El aumento de los niveles de dinorfina también contribuye a la dependencia, pues la inhibición de la vía de recompensa

deja al individuo, privado del estupefaciente, deprimido e incapaz de disfrutar de experiencias que antes le resultaban placenteras (18).

Pero CREB constituye sólo una pieza más del engranaje. Este factor de transcripción se apaga a los pocos días de abandonar la droga. No cabe, pues, atribuir a dicha proteína los trastornos perdurables, las alteraciones cerebrales que hacen que el adicto vuelva a la droga, pasados incluso años o decenios de abstinencia. Esta recaída se debe, en gran medida, al fenómeno de la sensibilización, que potencia los efectos causados por la droga. (18)

La acción de delta FosB: sensibilización

Por contradictorio que parezca, una misma sustancia puede evocar tolerancia y sensibilización. Tras la administración de una dosis, se intensifica la actividad del factor de transcripción CREB y se impone la tolerancia: durante varios días, siente la necesidad de aumentar la dosis para realimentar el circuito de recompensa. Pero si logra abstenerse, decae la actividad de esa proteína, en cuyo momento la tolerancia deja el mando a la sensibilización, que apacigua el deseo ansioso subyacente a la búsqueda compulsiva de droga. En ese estadio, que persiste incluso durante largos períodos de abstinencia, un simple recuerdo o la administración de una pequeña dosis pueden provocar la recaída. Para entender las raíces de la sensibilización debemos abordar los cambios moleculares que persisten más allá de unos días. Para ello contamos con un candidato firme, el factor de transcripción delta FosB. (18)

En el proceso de la adicción, el papel de la proteína delta FosB difiere del desarrollado por el factor CREB. De las investigaciones realizadas con ratones y ratas se desprende que, ante un abuso crónico de estupefacientes, aumentan de manera gradual y progresiva las concentraciones de delta FosB en el núcleo accumbens y otras regiones

del cerebro. Por tratarse, además, de una proteína extraordinariamente estable, permanece activa en estas células nerviosas durante semanas o incluso meses después de la última dosis. Tan larga persistencia le permite mantener los cambios en la expresión de genes transcurrido mucho tiempo desde la interrupción del consumo de droga. (18)

La investigación con ratones mutantes que sintetizan cantidades excesivas de delta FosB en el núcleo accumbens demuestra que la actividad prolongada de esta molécula induce en ellos hipersensibilidad a las drogas. Tras interrumpir la administración de droga y su posterior disponibilidad, los animales se mostraban muy propensos a la recaída. De acuerdo con este hallazgo, las concentraciones de delta FosB podrían contribuir al incremento perdurable de la sensibilidad de las vías de recompensa en el hombre. Importa señalar que la proteína delta FosB se sintetiza en el núcleo accumbens de los ratones también en respuesta a recompensas repetitivas sin vinculación con la droga; por ejemplo, un terrón de azúcar tras un ejercicio intenso en la noria. Por consiguiente, el factor de transcripción podría tener una misión más general en el desarrollo de comportamientos compulsivos asociados a un abanico amplio de estímulos con recompensa. (18)

Ciertos resultados recientes apuntan hacia determinado mecanismo que explicaría la persistencia de la sensibilidad después incluso de que los niveles de la proteína delta FosB retornasen a su normalidad. (18)

La exposición crónica a la cocaína y otros estupefacientes promueve la aparición de nuevas espinas dendríticas en las neuronas del núcleo accumbens; esos botones terminales posibilitan el establecimiento de nuevas conexiones entre neuronas. En los roedores, esa producción de botones continúa en los meses subsiguientes al abandono del consumo. El factor delta FosB podría ser responsable de la formación de las espinas adicionales. (18)

El tamaño de refuerzo señalizador podría explicar, tal vez, la reacción desproporcionada del cerebro ante cualquier referencia a la droga. A la postre, los cambios operados en la configuración de las dendritas constituirán la adaptación decisiva a la intransigencia de la adicción. (18)

### ¿De qué es capaz la droga?

#### *La droga produce enfermedades*

En muchas ocasiones, la adicción a las drogas, sobre todo las inyectables (como la heroína y, con frecuencia, la cocaína), lleva asociada la aparición de enfermedades como la hepatitis (inflamación del hígado) y, sobre todo, el SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida). (50)

Así, un informe sobre la propagación del SIDA en nuestro país asegura que una parte importante de los afectados por esta enfermedad son adictos a las drogas e intercambian jeringas. Ello se debe a la costumbre, entre los drogadictos que se inyectan, de compartir la jeringa con sus compañeros. Como el SIDA se transmite por la vía sanguínea, si el usuario anterior padecía este mal, quien la utilice después correrá serios riesgos de contraer también la enfermedad. Además, el consumo de drogas, incluso las no inyectables, suele llevar al debilitamiento progresivo del organismo del drogadependiente, que en consecuencia se halla cada vez más expuesto a contagiarse con enfermedades contagiosas. (50)

#### La droga mata

Todos los años mueren en el mundo varios miles de personas como consecuencia del consumo de drogas. Estas muertes se deben al hecho de consumir drogas y a muchos factores asociados, entre los cuales podemos destacar los siguientes: (50)

- La adulteración, es decir, la mezcla de ciertas drogas, como la heroína y la cocaína, con sustancias que a veces son tóxicas. Esta



adulteración permite multiplicar los beneficios de los narcotraficantes, ya que de una dosis de droga pura pueden obtener más de cinco dosis de droga adulterada.

- La sobredosis, es decir, un consumo de drogas superior al que se puede tolerar.

### La droga crea delincuencia

La vida de muchos drogadictos está imperiosamente dominada por el deseo de obtener, a toda costa, su dosis de droga. En las drogas que producen dependencia física esto se agrava con el síndrome de abstinencia. (50)

Para ello, y a causa del alto precio que alcanzan los narcóticos, el toxicómano puede llegar al robo con tal de conseguir el dinero que les permitirá comprar su dosis.

Llevadas por la necesidad de consumir la droga a la que son adictas muchas personas, inofensivas en su vida cotidiana, se convierten en peligrosos delincuentes, lo cual hace peligrar seriamente la seguridad pública. (50)

### La droga afecta a la vida familiar y laboral

La vida cotidiana de un drogadicto se ve seriamente alterada, tanto en el plano familiar como en el laboral. Muchas drogas generan agresividad en quien las consume, que la descarga en su familia y otras personas próximas. (50)

Por otra parte, la drogadicción impide, en muchas ocasiones, la permanencia en un trabajo estable. El rendimiento laboral de un drogadicto disminuye respecto del de sus compañeros, ya que los efectos de la droga le impiden concentrarse. Muchos de los accidentes laborales

que se producen a diario, son causados por trabajadores sometidos a los efectos de algún tipo de droga, alcohol o abuso de medicamentos. (50)

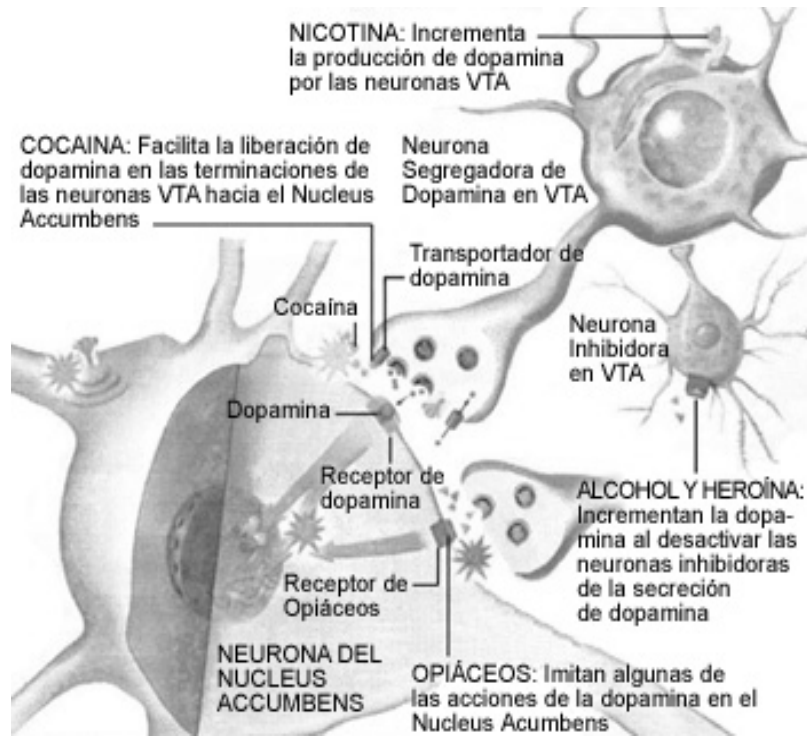


Fig. 10. Acción de diversas drogas sobre las neuronas y su implicación en la adicción. Tomada del cerebro adicto de Estupinyá Pere (51)

## GLOSARIO

**CELULAS CROMAFINES:** Son células localizadas en la medula adrenal encargadas de la síntesis de catecolaminas. En cultivo estas células son similares a las neuronas.

**CREB:** Factor en respuesta a AMPcíclico.

**CROMOGRANINA:** Glicoproteína soluble aislada de los gránulos de las células cromafines. Se encuentra en gran concentración en la medula suprarrenal, pero también se identifica en células paratiroideas, parafoliculares del tiroides, de los islotes del páncreas y de la adenohipófisis.

**EXOCITOSIS:** Es el proceso mediante el cual se secretan diferentes tipos de moléculas contenidas en una vesícula citoplasmática de una célula al espacio extracelular, expresándose en todas las células eucariotas. La exocitosis implica la fusión de la membrana vesicular a la membrana plasmática, de manera  $Ca^{2+}$  dependiente. La exocitosis se ha especializado grandemente en células secretoras y neuronas, es altamente regulable y se denomina **exocitosis regulada**. A diferencia de la exocitosis regulada la **exocitosis constitutiva** transportan elementos de membrana y proteínas continuamente a la membrana plasmática. Sin embargo hay muchos pasos en los cuales estos dos mecanismos se asemejan.

**NEURONAS GABAergicas:** Neuronas que sintetizan y liberan el neurotransmisor inhibitorio ácido  $\gamma$ -amino butírico o GABA; ejemplo de estas, las neuronas espinosas del nigroestriado así como las neuronas de GPe, GP y sustancia nigra. También dicese de las terminales sinápticas

que liberan el transmisor  $\gamma$ -amino butirato (GABA): "terminales GABAérgicas".

**NEUROTRANSMISOR:** Una sustancia producida por una célula nerviosa capaz de alterar el funcionamiento de otra célula de manera breve o durable, por medio de la ocupación de receptores específicos y por la activación de mecanismos iónicos y metabólicos.

**NMDA (ácido N-metil-D-aspartico):** Agonista del receptor-canal que depende del voltaje y que tiene que estar despolarizado para activarse.

**POTENCIAL DE ACCIÓN:** Cambios repentinos que sufren determinadas células como por ejemplo las neuronas y células musculares, mismas que son eléctricamente activas, en el potencial de membrana que se aleja momentáneamente del valor estable del potencial de reposo.

**POTENCIAL DE MEMBRANA:** Diferencia de potencial eléctrico entre el interior y el exterior de la membrana dada por los gradientes de concentración de iones y el movimiento de los mismos a través de la membrana. (Aprox. -70mV).

**POTENCIAL DE REPOSO:** Potencial de membrana relativamente estable.

**RED DIRECTA:** Activa los circuitos tálamo-corticales del movimiento por desinhibición.

**TRANSPORTE DE NEUROTRANSMISOR:** Existen dos tipos de los transportadores de los neurotransmisores esenciales para la neurotransmisión.

- Transportador de recaptación: Localizado en las neuronas presinápticas y en las células plasmáticas, bombea los neurotransmisores desde el espacio extracelular hacia el interior de

la célula. Repone el abastecimiento de neurotransmisor, ayuda a concluir su acción y, en el caso del glutamato, mantiene sus niveles por debajo del umbral tóxico.

- Transportador localizado en la membrana de las vesículas: concentra el neurotransmisor en las mismas para su posterior exocitosis. Estos transportadores son activados por el pH citoplásmico y el gradiente de voltaje a través de la membrana vesicular.

## REFERENCIAS

1. Linas, R. Calcio y transmisión sináptica, Revista Investigación y Ciencia Mex. 1982; 75
2. Rasmussen, H. El Calcio mensajero intracelular, Revista Investigación y Ciencia Mex. 1989; 159:46-53.
3. Goodman y Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 3ª Ede. Barcelona: Editorial Médica Panamericana, 1982.
4. Ganon. Fisiología Médica. 2ª Ede. México: Editorial El Manual Moderno S.A de C.V, 1995
5. Wolf, G. Neurobiología Principios Básicos de la Psicofisiología. 1ª Ede. Madrid: Editorial H Blume Ediciones, 1976.
6. <http://www.encarta.com>. Consultada en marzo del 2008.
7. Cooper, J.R, Bloom, F.E, Roth, R.H. Las Bases Bioquímicas de la Neurofarmacología, 2ª Ede. México: Editorial el Manual Moderno, 1977.
8. Gutiérrez, JM. La Memoria. Revista Phytágoras, 2007.
9. Noback, Ch.R. Sistema Nervioso Humano, 2ª Ede. México: Editorial Mac Graw Hill, 1980.
10. Benes, F.M. Carlsson and discovery of dopamine. Trends in Pharmacological Science 1 enero 2001; 22(1):46-47
11. Reith, E, Xu, C, Chen, N.H. Pharmacology and Regulation of Neuronal Dopamine Transporter. Journal of Pharmacology 1997; 324:1-10.
12. Mena, I, Díaz, F, Gómez, A. Diagnóstico Precoz de enfermedad de Parkinson: Neurospect mediante TRODAT-1Tc99m, marcador del transportador de dopamina. Alabismn Journal enero 2001; 3(10).
13. Tamayo JM. Drogodependencia en "Psicofarmacología On-Line" [cited 2008 Mes 03]. Disponible en: URL: <http://psicofarmacologia.info/drogas.html>
14. Saunder, C, Lamb, E.M, Leed-Lundberg, F.M. Amphetamine-induced loss of human dopamine transporter activity: An internalization-depended of cocaine-sensitive mechanism. Department of Pharmacology and Biochemistry of Texas Health Science Center June, 6, 2000;97(12)

15. Vásquez, A. Sistema de neurotransmisión catecolaminérgica. Revista de Divulgación científica de la Fundación Ana Vásquez, Agosto 30, 2007.
16. Di Chiara, G, Imperato, A. Drugs Abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. Proc. Natl. Acad. Sci. USA; 85:5274-5278.
17. Auclair, A, Cotecchia, S, Glowinski, J, Tassin, J.P. D-Amphetamine Fails to Increase Extracellular Dopamine Levels in Mice Lacking  $\alpha 1b$ -Adrenergic Receptors: Relationship Between Functional and Nonfunctional Dopamine Release. The Journal of Neuroscience November, 1, 2002; 22(21):9150-9154.
18. Nestler, E.J, Malenka, R.C. El Cerebro Adicto II. Revista Dejar de Fumar 2006; 77
19. Darracq, L, Blanc, G, Glowinski, J, Tassin, J.P. Importance of the Noradrenaline-Dopamine Coupling in the Locomotor Activating Effects of DAmphetamine. The Journal of Neuroscience April, 1, 1998; 18(7):2729-2739.
20. Pontier, F.E, Tanda, G, Di Chiara, G. Intravenous Cocaine, Morphine and Amphetamine Preferentially with the "core" of the rat nucleus accumbens; Proc. Nat. Acad. Sci. USA, December, 1995; 92:12304-12308.
21. García, M, González, G, Navarro, S, Cota, L.F, Olvera, J.C. Estudios sobre los efectos del etanol a nivel de sinapsis neuronal; Episteme 2006, 8-9.
22. Solomon, L, Lanteri, Ch, Glowinski, J, Tassin, J.P. Behavioral Sentization to amphetamine Results from an Uncoupling between Noradrenergic and Serotonergic Neurons; PNAS USA, May 9, 2006; 103(19):7476-7481
23. Kuczenski, R, Segal, D.S. Locomotor Effects of Acute and Repeated Threshold Doses of Amphetamine and Methylphenidate: Relative Roles of Dopamine and Norepinephrine. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 2000, 296:876-883.
24. Neuronas, emociones y motivaciones. Revista ciencia para todos 2006.
25. Pasantes, H, Sánchez, J, Tapia, R. Neurobiología celular, México:Fondo de Cultura Económica, SEP, 1991.
26. Brady, R.J. Sistema Nervioso. 5ª Ede. México:Editorial Limusa, 1991.

27. Ordoñez, k, Agredo, A, Rojas, P.M, Soto, I.L. Expresión del receptor NMDA en el hipocampo en la memoria y el aprendizaje. *Revista Data critica de la Universidad del Tolima*, 2005.
28. Stan, B, Floresco, Ph.D. Dopaminergic Regulation of Limbic-Striatal Interplay. *Journal Psychiatry/Neurosci* 2007; 32(6):400-411.
29. . Wise, R.A. Drug-activation of brain reward pathways. *Drug and Alcohol Dependence* 1998; 51:13-22.
30. White, F.J, Kalivas, P.W. Neuroadaptations involved in amphetamine and cocaine addiction. *Drug and Alcohol Dependence* 1998; 51:141-153.
31. Surmeier, D.J, Bargas, J, Hemmings, H.C, Nairn, A.C, Greengard, P. Modulation of calcium currents by a D1 dopaminergic protein kinase/phosphatase cascade in rat neostriatal neurons. *Neuron*, 1995; 14:385-397.
32. Cepeda, C, Levine, M.S. Dopamine and N-methyl-D-aspartate receptor interactions in the neostriatum. *Dev. Neuroscience*, 1998; 20:1-18.
33. Bargas, J, Galarraga, E. La acción neuromoduladora de la dopamina sobre los ganglios basales. *Ciencia al día internacional, Neurociencia* 2000; 2(3):1-18.
34. Kuczenski, R, Melega, W.P, Cho, A.K, Segal, D.S. Extracellular Dopamine and AMPH after Systemic Amphetamine Administration: Comparison to the Behavioral Response. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1997; 282 (2):591-596.
35. Di Chiara, MA, Imperato. Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentration in the mesolimbic system the freely moving rats. *PNAS* July 1988; 85:5274-5278.
36. Paton, M.D. *The Mechanism of Neuronal and Extraneuronal Transport of Catecholamines*. 1a Ede. USA:Editorial Raven Press Books, 1976.
37. Kuczenski, R, Segal, D. Sensitization of Amphetamine-Induced Stereotyped Behavioral During the Acute Response. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1999; 288(2):699-709
38. Lowinson, J, Ruiz, P, Millman, R.B. *Substance Abuse a Comprehensive Textbook*; 2a Ede. Maryland, USA:Editorial Williams and Wilkinson, 1992.



39. Pijnenburg, AJJ, van Rossum, JM. Stimulation of locomotor activity following injection of dopamine into the nucleus accumbens. *Journal of Pharmacology. Pharmacol* 1973(25):1003
40. Thornburg, JE, Moore, KE. The relative importance of dopaminergic and noradrenergic neuronal system for the stimulation of locomotor activity induced by amphetamine and other drugs. *Neuropharmacology* 1973 (12):853.
41. Gonon, F. Prolonged and extrasynaptic excitatory action of dopamine mediated by D1 receptors in the rat striatum in vivo. *Journal of Neuroscience*, 1997; 17:5972-5978.
42. Alexander, G.E. Basal Ganglia. En: *The Handbook of Brain Theory and Neural Networks*, USA:Editorial Arbib M.A, 1995:139-144.
43. Rogers, R.D, Everitt, B.J, Baldacchino, A, Robbins, T.W. Dissociable Deficit in the Decision Making Cognition of Chronic Amphetamine Abuser, Opiate Abuser, Patients with Focal Damage to Prefrontal Cortex, and Tryptophan-Depleted Normal Volunteers: Evidence for Monoaminergic Mechanisms. *Neuropsychopharmacology* 1999; 20(4):322-339.
44. Nelson, A and Killcross, S. Amphetamine Exposure Enhances Habit Formation. *The Journal of Neuroscience* April 2006; 26(14):3805-3812.
45. <http://www.cuentospintados.com>. Consultada en marzo del 2008
46. Priscila. Esquizofrenia una entidad biologica. *Revista digital de Neuropsicofarmacología y en español*. junio 2008
47. Ansis, SF, Smith, RC. Amphetamine abuse and violence. In: Smith DE, ed *Amphetamine use, misuse, and abuse*. Boston: G.K Hall and Co, 1979:205-217.
48. Cherek DR, Steinberg JL, Baruchi JT. Effects of caffeine and human aggressive behavior. *Psychiatry Res* 1983 (8):137-145.
49. Dopamine y conducta. Derivados y componentes. *Parkinson: tratamiento y causas síndrome de Tourette: tics nerviosos. Esquizofrenia. Drogas. Trastornos. Trabajos universitarios de psicología clínica, España:1-99.*
50. *Drogadicción: los mecanismos de la adicción. Trabajos universitarios de psicología clínica, España:1-31.*
51. Estupinye Pere. *El cerebro adicto. Revista Dejar de fumar* 2007.