



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

---

---



**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

**ASPECTOS NEUROBIOLÓGICOS Y CLÍNICOS DE LA  
ADICCIÓN A LA COCAÍNA.**

**T E S I N A**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE**

**C I R U J A N A   D E N T I S T A**

**P R E S E N T A:**

**DOLORES YAZMÍN RODRÍGUEZ GUTIÉRREZ**

**TUTORA: C.D. MARÍA ELENA VELÁZQUEZ ROMERO**

**ASESORA: Esp. LUZ DEL CARMEN GONZÁLEZ GARCÍA**

**MÉXICO, D.F.**

**2011**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

Los hombres deberían saber que del cerebro, y nada más que del cerebro, vienen las alegrías, el placer, la risa y la diversión, las penas, el dolor, el abatimiento y las lamentaciones. Y gracias al cerebro, de manera especial, adquirimos sabiduría y conocimientos, y vemos, oímos y sabemos lo que es repugnante y lo que es bello, lo que es malo y lo que es bueno, lo que es dulce y lo que es insípido.... Y gracias a este órgano nos volvemos locos y deliramos, y los miedos y terrores nos asaltan... debemos soportar todo esto cuando el cerebro no está sano.... Y en este sentido soy de la opinión de que esta víscera ejerce en el ser humano el mayor poder.

Hipócrates, Sobre las enfermedades sagradas (460-470 a. C.)

La Vida me prestó la oportunidad de elegir este camino y me permitió concluir aquí, por lo que solo quiero dar gracias a todos los que me acompañaron y han permanecido en el...

A Yes por sus consejos atinados y paciencia.

A mis padres por su apoyo.

A Albertano por llegar para impulsar el último esfuerzo.

A la Dra. Luz por su voluntad y tiempo al guiar este trabajo.

**A! destino por cumplirse!!!!**

# ÍNDICE

---

<b>Introducción</b>	6
<b>1. Cocaína</b>	8
1.1 Antecedentes Históricos	11
1.2 Formas de Abuso	16
1.2.1 Hojas de Coca	16
1.2.2 Pasta de Coca	17
1.2.3 Clorhidrato de Cocaína	17
1.2.4 Cocaína Base	18
1.3 Farmacocinética	20
1.3.1 Absorción	20
1.3.2 Distribución	21
1.3.3 Metabolismo	21
1.3.4 Alcohol y Cocaína	23
1.3.5 Eliminación	24
<b>2. Adicción</b>	25
2.1 Tolerancia	27
2.2 Factores Etiológicos	28
2.3 Etapas Implicadas en su Consumo	32
2.4 Patrones de Uso	34
2.5 Prevalencia Mundial	35
2.6 Prevalencia en México	38
<b>3. Neuroanatomía</b>	40
3.1 Sistema Límbico	40
3.1.1 Lóbulo Límbico	44
3.1.2 Centros del Tallo Encefálico Asociados con la Función del Sistema Límbico	54
3.1.3 Vías de Conexión del Sistema Límbico	63
3.1.4 Mesencéfalo y Encéfalo Posterior	64
3.1.5 Núcleos Basales	66
3.2 Funciones del Sistema Límbico	66
<b>4. Sinapsis</b>	68
4.1 Las Neuronas	71
4.2 Principios de la Transmisión Sináptica	75
4.3 Neurotransmisores	85
4.3.1 Serotonina	88
4.3.2 Dopamina	91
4.3.3 Adrenalina y Noradrenalina	94
<b>5. Receptores</b>	97
5.1 Receptores Ionotrópicos	99
5.2 Receptores Metabotrópicos	99
5.2.1 Receptores de la Dopamina	108
5.2.2 Receptores de Serotonina	111
5.2.3 Receptores Adrenérgicos	114
<b>6. Aspectos Neurobiológicos del Mecanismo de Adicción a la Cocaína</b>	118

<b>7. Manifestaciones Clínicas de la Cocaína</b>	127
7.1 Sistema Nervioso Simpático y Aparato Cardiovascular	129
7.2 Temperatura Corporal	133
7.3 Intoxicación Aguda, Dependencia, Síndrome de Abstinencia	133
7.3.1 Complicaciones Cardiovasculares	134
7.3.2 Complicaciones Respiratorias	138
7.3.3 Complicaciones Neurológicas	141
7.3.4 Complicaciones Gastrointestinales	146
7.3.5 Complicaciones Hepáticas	147
7.4 Efectos Psicopatológicos y Trastornos Psiquiátricos	152
<b>8. Manifestaciones Bucodentales por Adición a la Cocaína</b>	160
<b>9. Farmacoterapia de la Drogodependencia a la Cocaína</b>	165
9.1 Tratamiento Sustitutivo	165
9.2 Tratamiento que Bloquea los Efectos de la Cocaína	168
9.3 Tratamiento que Altera la Farmacocinética de la Cocaína	175
<b>10. Manejo Odontológico del Paciente Cocainómano</b>	177
<b>Conclusiones</b>	180
<b>Referencias Bibliográficas</b>	185

## INTRODUCCIÓN

---

El consumo de drogas es un problema que ha trascendido diversos límites, personales, sociales, económicos y políticos, a nivel mundial, hoy en día es difícil encontrar un país en el que no se observe este fenómeno. Los índices de abuso en cada país muestran variaciones en la extensión del tipo de sustancias utilizadas; de acuerdo con estadísticas de demanda de tratamiento, en América prevalece el abuso de cocaína.

De manera particular para México, que es un país localizado en las principales vías de tráfico de drogas, se observa que ha de dejado de ser un país de tránsito de drogas para convertirse en un país consumidor, lo cual ha redundado en la formación de poderosas redes de narcomenudeo, enfocadas a invadir los mercados más vulnerables. De ahí la importancia de realizar con periodicidad estudios que permitan conocer el comportamiento del fenómeno así como sus variaciones.

El consumo de drogas es uno de los principales problemas de salud pública al que se enfrentan las sociedades actuales, se han logrado esclarecer importantes variables en el proceso de la adicción, en el mantenimiento y la recaída.

Las drogas de abuso causan adicción, la cual se caracteriza por su consumo compulsivo y fuera de control. Todas las drogas adictivas actúan a través de mecanismos neurofisiológicos comunes, en la que el cerebro del adicto trata de adaptarse a la acción de la droga y la razón es inducir a la recompensa que genera la misma.

El uso y el abuso de fármacos y de drogas es tan amplio que casi en todo el mundo conoce detalles de la farmacodependencia, o estado de intoxicación crónica o periódica originada por el consumo repetido de drogas.

La probabilidad de que un individuo llegue a abusar de las drogas o que se haga adicto de ellas está determinada por muchas variables que influyen simultáneamente, entre ellas están factores de huésped, es decir, el consumidor,

del agente, o en este caso la droga, y el ambiente o entorno en el que se desarrolla el individuo.

En cuanto al huésped, los efectos de las drogas varían según el individuo, incluso, las concentraciones sanguíneas pueden ser diferentes aun cuando se administren dosis equivalentes en miligramos por kilogramo de un mismo fármaco; lo cual está influido por el polimorfismo de los genes, codificadores de enzimas que participan en la absorción, metabolismo y eliminación de las sustancias.

Con respecto al agente, las diversas sustancias varían en su capacidad para producir sensaciones agradables inmediatas en el huésped, ya sean placenteras o eufóricas.

El medio ambiente, el inicio y la persistencia en el consumo de sustancias dependen de las normas sociales y de la presión de los compañeros.

La cocaína es un problema de graves consecuencias a nivel mundial, no solo por su prevalencia y el incremento de la misma en los últimos años, sino también por las consecuencias emocionales, psicológicas, sociales y odontológicas derivadas de su consumo.

El consumo de cocaína concierne un problema de salud alarmante en los países desarrollados. En la actualidad, los esfuerzos se centran en investigar los cambios metabólicos, neuropsicológicos y emocionales derivados del consumo crónico.

La cavidad oral no escapa a los estragos que el uso indebido de drogas ocasiona, por lo que es importante considerar el papel de los profesionales de la salud en el abordaje multidisciplinario de tan compleja patología.



## 1. COCAÍNA

La cocaína, es el principal alcaloide de las hojas del *Erythroxylon coca*, arbusto de la familia de las eritroxiláceas, originario de la zona tropical de Los Andes, que crece, fundamentalmente, en las regiones cálidas y húmedas entre los 600 y 1,500 metros sobre el nivel del mar, sobre todo, en Perú, en el norte de Colombia, en Cochabamba en Bolivia, Brasil y Chile; también crece espontáneamente en Nueva Granada, Argentina, Antillas e Isla de Java (introducida por los colonos holandeses), entre otras regiones.<sup>1, 2, 3</sup>

En la actualidad aparte de los países citados se cultiva en Brasil, India y Pakistán. La planta en cualquiera de sus 200 variedades puede crecer silvestre. Es sensible al frío, exigiendo unas condiciones de suelo muy particulares, requiere como temperatura media 20° C, humedad del 90% y suelos ricos en nitrógeno.<sup>2, 3</sup>

El árbol de la coca tiene una corteza rugosa de color pardo rojizo, pudiendo alcanzar una altura de 6 m, en las condiciones de cultivo más favorables; sin embargo, no se suele dejar que alcance esta altura, especialmente porque dificultaría la recolección de sus hojas; por ello se le corta las guías, con el fin de que no lleguen a crecer 2mts. Las hojas tienen forma oval lanceolada con el borde entero. De 4 a 8cm, de largo por 2 a 4cm de ancho. (Fig. 1)



Fig. 1. Arbusto de coca.<sup>4</sup>

Tiene unas pequeñas flores de color blanco-marfil de unos 2cm. de diámetro con olor parecido a las almendras. La semilla "drupa", de forma ovoide de 1 a 2cm. de diámetro y color rojo, cuando está madura. (Fig. 2).



Fig. 2. Detalle de la hoja de coca.<sup>4</sup>

La semilla de coca se siembra preferentemente en viveros y a partir de 6 a 8 meses, cuando ya la planta ha crecido unos 20 ó 30cm., se puede trasplantar a los cicales. Después de 2 años de haberse trasplantado, se produce la primera cosecha de las hojas éstas presentan una coloración amarillenta, este es el indicio para comenzar la recolección. La cosecha se lleva a cabo 3 ó 4 veces al año durante 30 ó 40 años. (Fig. 3)



Fig. 3. Cultivo de coca.<sup>4</sup>

La hoja de coca, es la única parte del arbusto que contiene cocaína. Están dispuestas, normalmente en grupos de 7 en cada tallo. Su sabor es amargo y produce una ligera sensación de entumecimiento de la lengua y labios, debido a su acción anestésica local.

Las hojas son desechadas por medio de calor artificial, controlando la temperatura (la excesiva temperatura o la desecación al sol disminuye el contenido de alcaloides).<sup>3</sup> Para evitar las alteraciones en el contenido de principios activos, se almacenan en lugares secos en cajas de hojalata. El contenido en cocaína de las hojas secas de coca es variable según las zonas de cultivo, entre 5 y 12g. por Kg. de hojas. Se calculan que de 1 Ha de coca se pueden obtener hasta 250 Kg. de hojas, 1.250g de pasta de coca y 500g de clorhidrato de cocaína.

Aunque los dos países más importantes en el cultivo son Perú y Bolivia, el procesamiento de la pasta de coca se realiza fundamentalmente en Colombia y Ecuador, desde donde se exporta a los países consumidores principalmente, a América del Norte y a Europa.<sup>3</sup>

Químicamente, la cocaína es el benzoilmetilecgonina. La ecgonina es una base aminoalcohólica estrechamente relacionada con la tropina, el aminoalcohol de la atropina; es, por tanto, un éster del ácido benzoico y una base nitrogenada. (Fig.4)

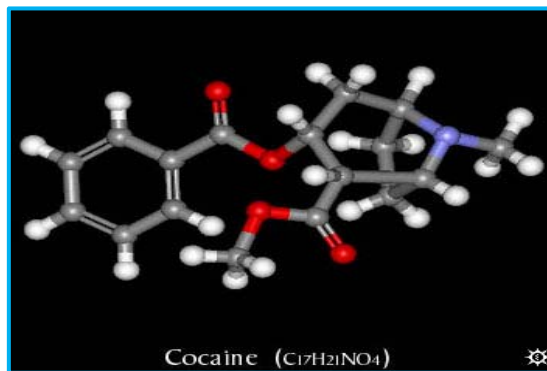


Fig. 4. Estructura química de la cocaína.<sup>3</sup>

## 1.1 ANTECEDENTES HISTÓRICOS

El cultivo de la coca en las laderas de los Andes ecuatorianos y peruanos se remonta a 5,000 a.C. y parece ser que los conquistadores incas aprendieron de los habitantes primitivos de esta zona la utilidad de mascar las hojas de coca, convirtiéndola en su planta divina. El nombre coca deriva de una palabra de pronunciación similar de origen aimará, cuyo significado sería “el árbol”. Al parecer, el uso de la coca guarda relación con la leyenda de Manco Capa, “... *el hijo del Sol, que descendió de los cielos sobre las aguas del lago Titicaca, para enseñar a los hombres las artes y la agricultura y regalarles la coca...*”<sup>3</sup> (Fig. 5)



Fig. 5. Países destacados por la producción de cocaína.<sup>5</sup>

La categoría sagrada de la planta hizo que su uso estuviera restringido a la nobleza inca y a la clase sacerdotal. Y es muy posible que solo antes de la llegada de los españoles se extendiese su consumo al pueblo llano como un instrumento para incrementar su productividad. A partir de la conquista

española se difunde ampliamente su consumo entre la población indígena y las primeras noticias que se tienen sobre su uso datan de la época en que Pizarro conquistó Perú (1532), época en que los incas mascaban hojas de coca para aumentar sus resistencia al frío, al hambre y a la fatiga originada por el trabajo.<sup>3</sup>

Con la dominación española, se produjo primero un rechazo eclesiástico de la planta por considerarla proclive a favorecer las supersticiones de los indios. A mediados del siglo XVI, cuando el cultivo de la coca se hallaba en pleno apogeo, el segundo concilio de Lima (1577) prohibió, expresamente, su consumo por los indígenas. Estas disposiciones no fueron atendidas ya que perjudicaban los intereses de los españoles, ya que el trabajo de minas y plantaciones se pagaba con hojas de coca.<sup>3,5</sup>

El consumo de coca se mantuvo entre los indios, hasta el extremo de que la costumbre de masticar el “acullico”, una pequeña bola formada por la mezcla de las hoja de coca, cal y ceniza vegetal, ha perdurado hasta la actualidad en muchas regiones del antiguo imperio de los incas como remedio a la fatiga y el hambre.(Fig. 6)



Fig. 6. Indios de Perú mascando hojas de coca.<sup>5</sup>



En España fue introducida por los conquistadores y utilizada, a finales del siglo XVI, como medicina y por su supuesta acción afrodisíaca, pero su uso no se difundió en esa época. La Iglesia Católica, en Lima declaró el uso de la coca como “inútil, pernicioso y verdadero talismán del diablo” y prohibió la masticación bajo pena de excomunión, que fue conmutada después.

El uso de la coca se limitó a las áreas de producción originales y su uso en Europa fue realmente escaso hasta el siglo XIX. En 1855, Gaedecke extrajo el alcaloide eritroxilina de las hojas de coca, y en 1860. Niemann aisló por primera vez la sustancia que denominó cocaína. A Von Anrep se deben los primeros estudios (hacia 1885) de las acciones farmacológicas de la cocaína. Los estudios de Willstatter, en la primera década del siglo XX, permitieron describir la estructura química de la cocaína.<sup>3</sup>

En los años 1880, el célebre psicoanalista Sigmund Freud se hizo consumidor de cocaína, parece ser que por curiosidad científica, y probablemente, según alguno de sus biógrafos, como automedicación de sus depresiones y dolores debidos a un cáncer; a él se deben también las primeras descripciones de los efectos tras la toma de la droga, ya que hizo una serie de experimentos sobre sí mismo, en 1894, y mientras desarrollaba su trabajo en el Hospital de Viena, se administraba cocaína, anotando sus efectos: “buen humor, acompañado de una sensación de seguridad, de posesión de sí mismo, de fuerza y de aumento de la capacidad para trabajar”. Además, la utilizó en desintoxicación de algunos pacientes morfinómanos. En su principal obra la cocaína (Über coca), Freud aconseja su uso, no sólo en el tratamiento de la depresión, sino del alcoholismo, de la adicción a la morfina, del asma y de los problemas gastrointestinales, utilizó cocaína para tratar la adicción a la morfina de su amigo Von Fleishl, después de haber leído artículos sobre los resultados favorables de éste, pero los resultados fueron catastróficos, pues no sólo acabó no sólo siendo adicto a la



cocaína, sino que padeció el primer caso documentado de psicosis cocaínica. (Fig.7)

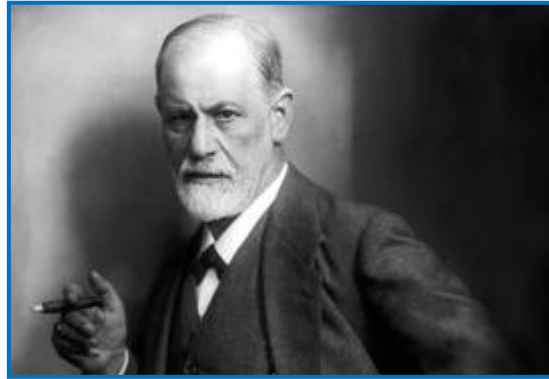


Fig. 7. Sigmud Freud (1880).<sup>6</sup>

Freud observó, que al ser aplicada por vía oronasal, producía insensibilidad en la lengua y en la mucosa orofaríngea, preludeo de su utilización clínica como anestésico local.

Koller empezó a utilizar la cocaína como anestésico local en oftalmología, al comprobar sus propiedades vasoconstrictoras y anestésicas, y lo comunicó en el Congreso de la especialidad de Heidelberg, en 1844. Este prometedor uso clínico fue la causa de numerosos estudios, no sólo como anestésico tópico, sino también inyectada en las proximidades de las heces nerviosas para inducir bloqueo de la conducción (Halsted y Hall, en 1985). Corning, en EE.UU y Bie en Alemania, utilizaron cocaína para raquianestesia. Un año más tarde Reclus comenzó a utilizar dosis menores para evitar sus efectos secundarios. En España 1921, Pagés utilizó cocaína en anestesia epidural. Su uso como anestésico decayó al comprobarse que los efectos secundarios se reducían, drásticamente, con los nuevos anestésicos locales.<sup>3</sup>

La coca se basó en elaboración de bebidas alcohólicas con coca. Así fue introducido en Europa a finales del siglo XIX por un químico y empresario corso llamado Mariani que elaboró una infusión de hojas de coca en vino (Vino de Coca Mariani).<sup>5</sup> (Fig. 8)



Fig. 8. Bebidas alcohólicas con extractos de coca. <sup>8,9</sup>

Se elaboraron bebidas no alcohólicas que contenían coca; así la mezcla de coca con cola nítida (cola rica en cafeína) fue la base de la famosa bebida refrescante Coca Cola, patentada en 1892 por Benjamín A. Kent, de New Jersey. (hasta en 1904 en que fue “descocainizada” por las autoridades federales en Estados Unidos). Este refresco se anunciaba como “tónico cerebral de mucho valor y cura para todas las afecciones nerviosas: dolor de cabeza, neuralgia, histeria, melancolía, etc.” <sup>3</sup>(Fig. 9)



Fig. 9. Bebidas no alcohólicas con extracto de coca. <sup>10, 11</sup>





En el siglo XX se decidió controlar el cultivo de coca, ya que al haberse aislado la cocaína, los efectos de ésta, más agresivos que el de las hojas de coca, empezaron a crear los primeros problemas de drogadicción cocaínica. El hecho de que comenzara a aspirarse la cocaína por la nariz hizo que su consumo se extendiera, principalmente en Estados Unidos, produciendo los primeros casos de cocainomanía. El aumento en Europa fue durante la I Guerra Mundial (1914-1918), especialmente en Francia.

Desde entonces la historia de la cocaína ha sufrido altibajos, en los 70's su consumo aumentó de manera espectacular, y desde hace unos años (a mediados de los 80's) la drogodependencia de la cocaína constituye uno de los problemas sanitarios más graves en el mundo en el campo de las toxicomanías.

## 1.2 FORMAS DE ABUSO

Las formas de abuso de cocaína son de gran interés, ya que condicionan la farmacocinética, la actividad farmacológica, la toxicidad y de grado de adicción de la droga. Fundamentalmente se distinguen las siguientes formas de abuso:

### 1.2.1 Hojas de coca

La absorción es muy variable dependiendo, fundamentalmente, del contenido de las hojas, de la preparación usada y de la presencia o ausencia de sustancias alcalinas en la boca del masticador así como de la habilidad de éste. Las hojas de los arbustos originados de Java son por lo general las más ricas en alcaloides totales y predomina en ellos la cinamil-cocaína mientras que las hojas Bolivia y Perú y Ceilán contienen menos alcaloides pero una proporción superior de cocaína.<sup>8</sup>(Fig. 10)Se absorbe, fundamentalmente por la mucosa oral (mascada).<sup>3</sup>

Fig. 10. Hojas de coca.<sup>12</sup>

### 1.2.2 Pasta de coca

También se denomina sulfato de cocaína, pasta base o simplemente pasta; es el producto bruto o no refinado que resulta del primer proceso de extracción de la cocaína a partir de las hojas de coca.

Se obtiene de la maceración de las hojas con ácido sulfúrico u otros productos químicos (alcalinos, solventes orgánicos, amoníaco) contiene de un 40 a 85% de sulfato de cocaína. Sirve de base para la posterior elaboración del clorhidrato de cocaína. Se administra por vía pulmonar (fumada).<sup>3, 15</sup> (Fig.11)

Fig. 11. Cocaína fumada.<sup>13</sup>

### 1.2.3 Clorhidrato de cocaína

Es la sal de la cocaína formada con ácido clorhídrico. Se presenta en forma de cristales escamosos blancos, más o menos adulterada; se administra por

vía intranasal (esnifada) o se administra por vía parenteral (inyectada por vía venosa) no se puede fumar, pues se destruye por el calor. El esnifado es un modo muy común de usar la cocaína. Debido a la intensa vascularización de la mucosa de la nasofaringe, la absorción es rápida; así como sus efectos (locuacidad, sensación de energía) que duran entre 20 y 40 minutos.

La administración de cocaína por vía endovenosa es también frecuente. A veces se combina con heroína (*speedball*) para evitar los efectos de rebote desagradables producidos por la cocaína. Los efectos farmacológicos y psíquicos por cocaína endovenosa son inmediatos (30 segundos) y potentes, pero de breve duración (10-20 minutos), con aparición posterior de un intenso “*crash*” (disforia, irritabilidad y alteraciones gastrointestinales)<sup>3, 15</sup> (Fig. 12 y 13)



Fig.12. Clorhidrato de cocaína , esnifada.<sup>16</sup>Fig. 13.Cocaína inyectada.<sup>16</sup>

#### 1.2.4 Cocaína base

Se obtiene mezclando clorhidrato de cocaína con una solución básica (amoníaco, hidróxido de sodio o bicarbonato sódico); luego se filtra el precipitado o se disuelve con éter y se deja que éste se evapore. Existen dos formas de consumo: la primera consiste en inhalar los vapores de base libre (*free base*), extraída del clorhidrato con solventes volátiles (éter) a muy alta temperatura (800°C) utilizando mecheros de propano. Lo engorroso de su

uso (necesidad de pipa de agua, éter, mechero de propano) hace que esté menos extendido. El “crack” o “rock” es la segunda forma de consumo. Es una forma de cocaína base que se obtiene añadiendo amoníaco a una solución acuosa de clorhidrato de cocaína en presencia de bicarbonato sódico para alcalinizarla; se calienta a 98°C, la base libre precipita en forma de pasta, que una vez seca tiene aspecto de porcelana, que se tritura en escamas, se suele presentar como gránulos de 125 a 300mg (1 a 2 dosis). Se inhala en recipientes calentados o se fuma pulverizado y mezclado con tabaco, marihuana, fenciclidina (PCP), en forma de cigarrillos.<sup>1, 3, 14</sup>

La cocaína base (“crack”) es la forma que, generalmente se fuma, ya que la base es más volátil, vaporizándose a bajas temperaturas en contraste con el clorhidrato de cocaína que se descompone antes de volatilizarse cuando se calienta. El popular nombre de “crack” procede del ruido de crepitación que producen los cristales cuando se calientan. (Fig. 14)



Fig. 14. Cocaína base.<sup>17</sup>

El “crack” se difunde muy rápidamente de pulmones a cerebro, sus efectos son inmediatos (5 segundos), muy intensos (se dice que 10 veces superiores a la cocaína i.v. o esnifada) y muy fugaces (4 minutos); su “bajada” resulta tan insufrible que entraña un uso compulsivo y muy frecuente; además, es muy rápida en comparación con la cocaína intravenosa o esnifada (15 minutos).<sup>3</sup>



## FORMAS DE ABUSO

TIPO DE SUSTANCIA	CONCENTRACIÓN DE COCAÍNA	VIA DE ADMINISTRACIÓN	VELOCIDAD DE APARICIÓN DE EFECTOS	CONC. MÁXIMA PLASMA	DURACIÓN EECTOS	DESARROLLO DE LA DEPENDENCIA
HOJAS DE COCA	0.5- 1.5%	Mascado infusión oral	Lenta	60 Minutos	30- 60 Minutos	NO
CLORHID. COCAÍNA	12- 75%	Tópica: ocular genital, intranasal (esnifar)	Relativ. rápida	5-10 Minutos	30-60 Minutos	Si largo plazo
CLORHID. COCAÍNA	12- 75%	Parenteral: endovenosa, subcutánea, intramuscular	Rápida	30-45 Segundos	10-20 Minutos	Si corto plazo
PASTA DE COCA	40- 85% (Sulfato de cocaína)	Fumada	Muy rápida	8-10 Segundos	5-10 Minutos	Si corto plazo
COCAÍNA BASE	30- 80% (alcaloide cocaína)	Inhalada- fumada	Muy rápida	8-10 Segundos	5-10 Minutos	Si corto plazo

Tabla 15. Concentrado de formas de abuso<sup>15</sup>

### 1.3 FARMACOCINÉTICA

La cocaína es una base débil con un pKa de 8.6. La cocaína tiene la capacidad de atravesar las membranas celulares de forma rápida y eficaz. Atraviesa la barrera hematoencefálica: esnifada o administrada por vía intravenosa se encuentran niveles de cocaína en el cerebro en 30 segundos, mientras que fumada sólo tarda 5 segundos en tener efectos centrales.

#### 1.3.1 Absorción

La cantidad relativa de cocaína que se absorbe a nivel sistémico depende, fundamentalmente, de la vía de administración.



La absorción por la mucosa nasal después de esnifar y la absorción a través del tracto digestivo tras su administración oral es similar y mucho más lenta que después de fumar o después de la administración intravenosa.

El pico plasmático se produce, normalmente, a los 60 minutos después de la administración nasal u oral; aunque, como en otros parámetros de la cinética de la cocaína, la variabilidad individual es muy grande, con intervalos de 30 a 120 minutos. La biodisponibilidad nasal u oral es de un 30-40%, aunque la variabilidad es mayor para la vía oral.<sup>15</sup>

Las concentraciones máximas venosas y arteriales después de las diferentes administraciones varían enormemente, no sólo depende de las dosis y de las vías de administración, sino también de la frecuencia de las inyecciones. El intervalo de las dosis de cocaína normalmente varía entre 0.2 y ó 4 mg/kg., dependiendo de la vía de administración, sin embargo, las concentraciones plasmáticas máximas varían en un intervalo entre 50 a 2,000 mg/ml o mayor dependiendo la vía de administración y de la frecuencia de las inyecciones.

### **1.3.2 Distribución**

La cocaína, después de ser administrada, se distribuye ampliamente por todo el organismo. El volumen de distribución varía entre 1.5 y 2 l/kg.

### **1.3.3 Metabolismo**

La cocaína se metaboliza rápidamente, generalmente, por hidrólisis enzimática para producir benzoilecgonina (BE), ecgoninametil éster y, posteriormente, ecgonina. En un 1-5% se excreta por la orina sin cambios.

La hidrólisis a benzoilecgonina se produce en un 45% de una dosis administrada; porcentaje similar a la hidrólisis a ecgoninametil éster. Ninguno de los dos metabolitos posee actividad biológica significativa.

Cuando la cocaína se fuma, la droga se piloriza a una serie de compuestos químicos dependiendo de la temperatura. El principal metabolito es la anhidroecgoninametil éster (AEME) también conocida como metilecgonidina. AEME se puede determinar en orina, incluso después de que se hayan fumado pequeñas cantidades; sin embargo este metabolito no aparece cuando la cocaína se esnifa o se administra por vía intravenosa. Por lo que es fundamental el control urinario para pacientes en tratamientos de desintoxicación.

La benzoilecgonina es el metabolito que se detecta en orina más utilizando para controlar los tratamientos, pues puede ser detectada en orina 3-4 días después del último consumo y, por supuesto, dependerá de la cantidad de cocaína consumida y del valor de corte que se establezca o de la sensibilidad de la prueba.<sup>7, 18, 19</sup>(Fig. 16)



Fig. 16. Test y pruebas de laboratorio para el diagnóstico de consumo de cocaína.<sup>7</sup>

Las máximas concentraciones y la mayor área bajo la curva se producen después de administraciones nasales u orales, ya que cuando se fuma los efectos son más intensos y precoces, la cantidad absorbida es





menor, y por lo tanto, las concentraciones de BE en plasma son también menores.<sup>1</sup>

#### **1.3.4 Alcohol y cocaína**

El consumo de alcohol por parte de los cocaínomanos es muy frecuente; existen estudios que lo cifran cercano al 77% con ingesta de alcohol. La razón del consumo simultáneo de ambas es la potenciación de la euforia por la ingesta de alcohol, aunque también se ha señalado la disminución de efectos indeseables como los cuadros migrañosos inducidos por la cocaína.

Ambas combinaciones suponen un riesgo y un aumento de la morbilidad asociada a la cocaína. Se indica que la ingesta simultánea de alcohol y cocaína aumenta el riesgo de muerte súbita por cocaína hasta 18 veces.<sup>3</sup>

Tras la coexposición alcohol-cocaína, el cocaetileno se encuentra rápida y principalmente en hígado, pulmón y riñón. Unos minutos más tarde, este metabolito es detectado en otros tejidos como el cerebro, el corazón y el bazo. Esta distribución temporal sugiere que la formación del cocaetileno ocurriría principalmente en el hígado para posteriormente ser distribuida por el resto del organismo.<sup>13</sup>

Se ha demostrado que el etanol inhibe la actividad de la metilesterasa, disminuyendo la hidrólisis a benzoilecgonina. En presencia de etanol, la cocaína se transesterifica por esterasas hepáticas a etilcocaína o cocaetileno y se incrementa la N-demetilación a norcocaína. Este metabolito posee actividad farmacológica y tóxica (principalmente a nivel cardiaco y hepático) se puede determinar en orina, saliva, cabello o sudor, al igual que los derivados etil de la benzoilecgonina y ecgoninaetil éster.<sup>1, 15</sup>

Principalmente, la previa administración aguda de alcohol, parece reducir los niveles de benzoilecgonina, prolongándose así, la detección de



cocaína en sangre. Siendo así las concentraciones más altas de cocaetileno más significativas cuando el alcohol se administra previamente a la cocaína.

<sup>20</sup>(Fig. 17)



Fig. 17. Fotografía sobre el consumo de alcohol y cocaína.<sup>21</sup>

### 1.3.5 Eliminación

El aclaramiento de la cocaína es muy rápido, variando entre 20 a 30 ml/min/kg. la vida plásmatica es, de nuevo, variable, con intervalos de 1 a 1.5 horas. La benzoilecgonina presenta una vida plasmática de 6-8 horas y la ecgoninametil éster, de 3-8 horas.<sup>3</sup>



## ADICCIÓN

Dependencia se define como “un estado que resulta de la absorción periódica o repetida de una determinada droga”. Así pues este concepto posee la ventaja de aplicarse a los dos tipos de empleo abusivo de las drogas sin implicarse en el riesgo de su abuso. En cuanto a los términos de dependencia psíquica y dependencia física se definen de la siguiente manera:

- Dependencia psíquica. Estado en el que la droga procura una sensación de satisfacción y una pulsión psíquica que motiva al individuo a repetir su consumo para inducir el placer de sus efectos o evitar el malestar de su abstinencia.
- Dependencia física. Estado adaptativo caracterizado por la aparición de trastornos físicos intensos cuando se suspende la administración de la droga. Estos trastornos forman un síndrome de abstinencia de la sustancia, que se compone de signos y síntomas somáticos y psíquicos que son característicos del tipo de droga que se trate.

Droga (del vocablo inglés “*drug*” sirve para designar droga y fármaco) se define como toda sustancia extraña que introducida en un organismo vivo puede modificar una o varias de sus funciones.

Así en aproximación al tema abordado podría considerarse como toda entidad química o mezcla de ellas, no necesarias para la conservación y mantenimiento de la salud, cuya administración modifica funciones y posiblemente estructuras biológicas, por lo que podemos diferenciar las entidades químicas según las funciones o sistemas del organismo sobre el que ejercen sus efectos más intensos. Así las drogas o sustancias



psicoactivas serían las que alterarían aspectos afectivos, cognitivos y conductuales, con efectos adversos sobre la salud o sobre la capacidad de adaptación social.<sup>3</sup> Con base en esta definición las drogas pueden clasificarse en:

- Legales: medicamentos, tabaco, alcohol, café y té.
- Ilegales: cocaína, marihuana, anfetaminas, inhalables, etc.

Las drogas de tipo ilegal, a su vez, se clasifican de acuerdo con los efectos que producen en el sistema nervioso central y el tipo de dependencia que generan:

- Psicoestimulantes: producen una sensación intensa de alegría (euforia), alivio de la fatiga e insomnio: entre ellas se cuenta la cocaína y las anfetaminas.
- Psicodepresivas: causan efectos sedantes, tranquilizantes, hipnóticos, ansiolíticos y analgésicos, entre ellas están los derivados del opio, barbitúricos, marihuana e hipnóticos.
- Psicodislépticos. Poseen efectos alucinógenos, pueden alterar la función psíquica y originar efectos depresivos o estimuladores. Entre ellas están el ácido lisérgico (LSD), mezcalina.

De acuerdo con el tipo de dependencia que se generan pueden clasificarse en:

- No provocadoras de dependencia
- Provocadoras de dependencia física y psíquica
- Provocadoras de dependencia física
- Provocadoras de dependencia psíquica



## 2.1 TOLERANCIA.

Implica el requerimiento de dosis más altas de un fármaco para provocar una respuesta dada. La tolerancia es un fenómeno biológico de adaptación muy difundido. La tolerancia a fármacos puede ser:

- Natural: El individuo tiene menor sensibilidad inherente al fármaco.
- Adquirida: se produce por la administración reiterada de un fármaco a un individuo que inicialmente respondía a éste. El organismo es capaz de desarrollar tolerancia a la mayoría de los fármacos.

La presencia ininterrumpida del fármaco en el organismo favorece la aparición de tolerancia. Sin embargo, no se desarrolla tolerancia significativa a la cocaína. No es preciso que haya igual tolerancia a todas las acciones; en consecuencia, el índice terapéutico de un fármaco puede aumentar o disminuir en caso de administración prolongada.

- Tolerancia cruzada. Es la aparición de tolerancia a fármacos farmacológicamente relacionados. Cuanto más cercanos son dos fármacos, más completa es la tolerancia cruzada entre ellos.

**Mecanismos:** la tolerancia puede ser:

- Tolerancia farmacocinética o de disposición del fármaco: hay disminución de la concentración eficaz del fármaco en el sitio de acción, secundaria en su mayor parte a un aumento de la eliminación del fármaco por la administración crónica.
- Tolerancia farmacodinámica o celular. Hay disminución de la acción farmacológica; las células del órgano diana responden menos. Esto se debe a la regulación negativa de receptores.<sup>18</sup>



Los individuos susceptibles pueden volverse dependientes y adictos después de sólo unas cuantas exposiciones a la cocaína. Si bien se sabe de un síndrome de abstinencia, no es tan fuerte como el observado con opioides. Puede ocurrir tolerancia pero en algunos usuarios se observa tolerancia invertida, esto es, se tornan sensibles a pequeñas dosis de cocaína. Esta sensibilización conductual es en parte dependiente del contexto. El deseo compulsivo es muy fuerte y subyace a la tendencia a la adicción de la cocaína.<sup>18</sup>

- Siendo así drogodependencia un síndrome caracterizado por un esquema o modelo de comportamiento en el que se da una gran prioridad al uso de una o varias sustancias, en relación a otros comportamientos que antes se consideraban más importantes. Esta prioridad se halla condicionada por el medio y por los aspectos biometabólicos de la sustancia.

## 2.2 FACTORES ETIOLÓGICOS

La etiología de las drogodependencias es compleja y multifactorial, dependiendo de la interrelación de muchos factores, entre los que se incluyen los de tipo genético, constitucional y ambiental. Contemplando la drogodependencia como una enfermedad, corresponde perfectamente al modelo biopsicosocial de la misma, ya que se trata claramente de un modelo interactivo entre el individuo, la sustancia y el ambiente.

### ● Factores individuales

Dentro de éstos nos referimos a los genéticos, a los bioquímicos y metabólicos y por último a los psicológicos.

Existe amplia evidencia de la implicación de componentes genéticos en la drogodependencia, tal evidencia proviene de los estudios llevados a cabo con familias, con hermanos gemelos y en familias adoptivas. (Fig. 18)



Fig. 18. Factores como depresión y stress desencadenan en el individuo susceptibilidad al consumo de cocaína.<sup>29</sup>

Investigaciones recientes apuntan hacia la participación de sustancias endógenas sus receptores y los sistemas enzimáticos de su metabolismo en la etiología de diversos tipos de drogodependencias. Se han hallado relaciones existentes entre determinados factores psicológicos y el desarrollo, mantenimiento, tratamiento y recuperación de ciertas drogodependencias.<sup>3</sup>

### • Factores vinculados a la propia sustancia o droga

Un primer factor vinculado a la propia sustancia sería el de la disponibilidad, pues viene a ser en cierta forma, el resultado de un equilibrio entre la oferta y la demanda, factores que se hayan relacionados por leyes, regulaciones, factores económicos y otras variables sociales y ambientales. Cuando disminuye la disponibilidad de una droga su uso, abuso y dependencia decrecen también. (Fig. 19)



Fig. 19. La venta de la droga depende del costo.<sup>29</sup>

Otro factor a tener en cuenta sería el de las regulaciones y leyes que, con el intento de controlar la naturaleza, extensión y patrones de uso y abuso de drogas, han tenido lugar a través de muchos siglos en diversos lugares del mundo.

Un último factor a tener en cuenta sería el costo. En general el alto precio de la droga tiende a disminuir el consumo de la sustancia.<sup>3, 7</sup>

### 🌟 Factores ambientales

Entre los factores ambientales se debe tener en cuenta las influencias culturales, familiares y de amistades en general.

Los cambios culturales ya sea dentro de una misma sociedad o por emigración hacia otras culturas, se asocian en general a incrementos en el uso de sustancias capaces de generar dependencia.

Asimismo también la familia desempeña un papel importante en cuanto a la influencia del uso, abuso y dependencia, ya que los padres y los hermanos mayores tienen un papel ejemplificador en cuanto a la actitud y conducta ante las drogas. Por otra parte la ausencia de padres ya sea por separación, divorcio o muerte presenta una correlación estadísticamente elevada en el consumo de drogas.(Fig. 20)





Fig. 20. La familia y la imagen ejemplificadora de los padres se muestran como influencia en el estado adictivo del individuo.<sup>30</sup>

La influencia que los amigos puedan tener en la conducta del uso y abuso de drogas es un factor importante para el inicio al uso de drogas.<sup>1, 3, 7</sup>(Fig. 21)



Fig. 21. La relación de un individuo con otras personas desempeña papel importante en el inicio de la adicción.<sup>31</sup>





## 2.3 ETAPAS IMPLICADAS EN SU CONSUMO

Una vez que la droga toma contacto con el organismo se produce una serie de acontecimientos cuya secuencia dependerá de la sustancia ingerida, que inducen a la aparición de los efectos buscados en el consumo.

Si el consumo solo se realiza una vez, lo más probable es que el organismo recobre su funcionalidad normal y no quede ninguna secuela en el organismo.

Pero cuando el consumo se hace rutinario en la conducta del individuo sus efectos repetidos sobre el organismo empiezan a modificar su comportamiento. Los que originan alteraciones en la actuación de las diferentes redes neuronales implicadas que en algunos casos, son transitorias pero que en otros pueden llegar a ser permanentes.

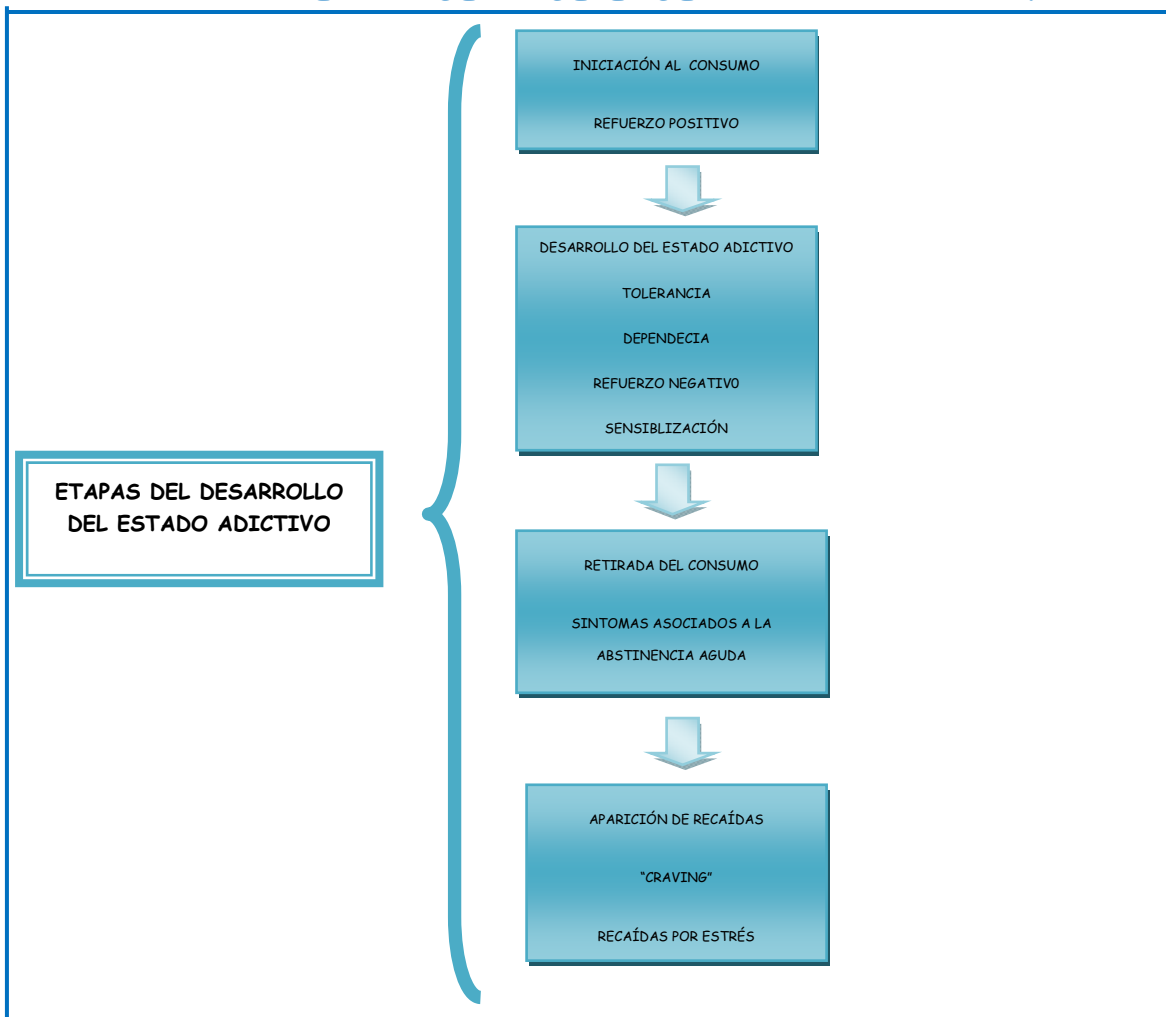
Se pueden distinguir varias etapas en las acciones que producen las drogas en el organismo. (Tabla 22)

- **Iniciación al consumo:** en los primeros contactos con la droga se desarrollaría el refuerzo positivo, que es que llevará a la repetición del consumo de drogas, salvo aquellos casos en que se hubieran producido efectos aversivos que lo contrarresten.
- **Desarrollo del estado adictivo:** se produce una neuroadaptación a la administración repetida de la droga. El organismo va modificando su funcionalidad para tratar de contrarrestar las alteraciones metabólicas producidas por la droga.
- **Retirada del consumo:** las modificaciones de la funcionalidad cerebral, producidas por el uso prolongado de la droga, son las responsables de los efectos desagradables que suelen aparecer

durante este período. Una vez finalizada esta etapa, el individuo recupera un comportamiento que podría ser calificado normal, aunque el sistema neuronal no ha vuelto a la situación previa al consumo, sino que se ha adaptado a un nuevo estado comportamental, permanece una predisposición latente a su consumo.

- **Aparición de recaídas:** finalizada la desintoxicación, no se puede decir que el individuo esté totalmente curado. Muy diversas circunstancias pueden llevar a la reanudación del consumo, después de períodos de abstinencia, que pueden haber sido de varios años.<sup>1</sup>

**TABLA 22. ETAPAS DEL DESARROLLO DEL ESTADO ADICTIVO. MUESTRA DE LA DEPENDENCIA PSICOLÓGICA.<sup>1</sup>**





## 2.4 PATRONES DE USO

La cocaína se puede utilizar de distintas maneras y, desde el punto de vista médico y social, es útil conocer el patrón de uso por el adicto. Por aplicación de las categorías, se describen cinco patrones de uso de la cocaína: experimental, recreativo, circunstancial, intensificado y compulsivo.

- **Uso experimental:** es un patrón de consumo fortuito por tiempo limitado, común para todas las drogas psicoactivas, siendo el consumo de cocaína una parte del proceso de la politoxicomanía.
- **Uso recreativo:** excluye el resto de los patrones de uso. Los seguidores de este patrón es de manera social y controlada, generalmente por vía intravenosa.
- **Uso circunstancial:** implica consumir cocaína en determinadas condiciones o situaciones particulares, excluyendo el uso en otras circunstancias distintas.
- **Uso intensificado:** es un patrón de uso intranasal y de periodicidad diaria, en cuantía, no produce alteración del nivel de conciencia o problemas en el trabajo o relaciones sociales.
- **Uso compulsivo:** se convierte en el modelo organizador de la propia vida; las consecuencias negativas en la esfera personal psicofísica, social y profesional son muy visibles, su administración es endovenosa, inhalada y fumada, la frecuencia y duración de uso y el costo económico se incrementan de tal modo que pierde el control del consumo de la cocaína.<sup>1</sup>



La característica común a los distintos tipos de sustancias psicoactivas que pueden generar dependencia es que todas producen un efecto de recompensa, es decir, un aumento de la probabilidad de aparición de cualquier conducta cuya consecuencia sea la administración de la droga. Todas las sustancias que producen dependencia favorecen su autoadministración espontánea. El efecto de recompensa directa de la sustancia, suele existir en un proceso de habituación o adaptación cuando la sustancia se aplica de manera continua o repetida de forma que la interrupción origina un efecto de refuerzo negativo, del que se intenta escapar a la sustancia.

La dependencia física no es el factor más importante en la dependencia a largo plazo. Los refuerzos positivos y negativos asociados a la administración y la retirada de las drogas, el condicionamiento también es importante en el mantenimiento de la dependencia. Cuando un ambiente o localidad concretos, o la incisión de una jeringa o un cigarrillo, se asocian a la experiencia placentera de consumir la droga, el propio estímulo antecedente desencadena la respuesta. Este tipo de condicionamiento suele ser más persistente y menos fácil de eliminar que el refuerzo no condicionado, y es probable que sea el responsable de la elevada tasa de recaídas de los adictos.<sup>3</sup>

## 2.5 PREVALENCIA MUNDIAL

El abuso de cocaína es un problema heterogéneo y de graves consecuencias a nivel mundial. No solo por la alta prevalencia y el incremento de la misma en los últimos años, sino también por las adversidades ante su consumo. Los datos más recientes apuntan a un incremento del consumo de cocaína en el Reino Unido y en menor medida, en Dinamarca, Alemania, España y Países Bajos, según estadísticas en el año 2008.



Algunos Estados de la Unión Europea han experimentado en los últimos años un incremento sustancial de la demanda de tratamientos por consumo de cocaína, en muchos países la cocaína aparece en los análisis toxicológicos de un alto porcentaje de las muertes relacionadas con las drogas, normalmente en combinación con opiáceos y otras sustancias.

A la fecha de hoy, España se encuentra entre los países con prevalencias más altas de Europa, en todos los grupos de edad estudiados, en el último año como a lo largo de la vida de los sujetos, la tendencia más alarmante es en los varones de entre 15-34 años, siéndola edad promedio del consumo de cocaína.<sup>31</sup> (Tabla 23)

#### PREVALENCIA DEL CONSUMO DE COCAÍNA EN LOS PAÍSES DE LA UNIÓN EUROPEA.

GRUPO DE EDAD	PERÍODO DE TIEMPO DEL CONSUMO		
	TODA LA VIDA	ÚLTIMO AÑO	ÚLTIMO MES
<b>15-34 AÑOS</b>			
<b>Número estimado de consumidores en Europa</b>	7.5 millones	3.5 millones	1.5 millones
<b>Media Europa</b>	5.4%	2.3%	0.0-2.8%
<b>Intervalo</b>	0.7-12.7%	0.2-5.4%	0-2.8%
<b>Países con prevalencia más baja</b>	Rumanía, Malta, Lituania, Grecia	Grecia, Polonia, Letonia, República Checa	Grecia, Estonia, República Checa, Malta, Lituania, Polonia, Finlandia, Letonia
<b>Países con prevalencia más alta</b>	Reino Unido (12.7%) España (9.6%) Dinamarca (9.1%) Irlanda (8.2%)	Reino Unido (5.4%) España (5.2%) Italia (3.2%) Irlanda (3.1%)	España (2.8%) Reino Unido (2.7%) Italia (1.2%) Dinamarca, Irlanda (1.0%)

Tabla 23. Información basada en la última encuesta realizada en cada país. El estudio abarca del año 2001 al año 2008. Para obtener la prevalencia media en Europa se ha calculado una media en función de la población del grupo de edad relevante en cada país. A los países de los que no se dispone de información se le ha aplicada la prevalencia media de la Unión Europea. Población usada como base: 15-34 años (134 millones). Con permiso del EMCDDA 2008.<sup>29</sup>



## ● Prevalencia en Estados Unidos

De acuerdo con la Encuesta Nacional sobre el Uso de Drogas y la Salud (NSDUH) del 2007, 35.9 millones de americanos de 12 años de edad o mayores reportaron haber usado cocaína y 8.6 millones reportaron haber usado “crack”. Cerca de 2.1 millones eran consumidores actuales de cocaína (es decir que usaron la droga por lo menos una vez en el mes anterior a la encuesta); 610,000 reportaron uso actual de “crack”. Se calcula que hubo alrededor de 906,000 consumidores nuevos de cocaína en el 2007 y que la mayoría de ellos tenía 18 años o más cuando consumieron la droga por primera vez. Entre los adultos jóvenes de 18 a 25 años, la tasa de consumo en el año anterior fue del 6.4%, lo que demuestra que no hubo una diferencia significativa con respecto al año previo.<sup>32</sup>

En general, los hombres reportan tasas más altas de uso actual de cocaína que las mujeres. También hay diferencias étnicas y raciales, con la mayor prevalencia reportada por hispanos, seguida de blancos y sucesivamente por afroamericanos.

Los datos del informe de la Red Alerta sobre el Abuso de Drogas (DAWN), en el 2008, mostraron que de un total de 1, 335, 206 visitas a las salas de emergencia por su abuso o uso indebido de drogas, la cocaína estaba involucrada en 482,188 de estas visitas. Esto quiere decir que una de cada tres visitas a las salas de emergencia es por el abuso o uso indebido de drogas (el 36%) está relacionada con la cocaína.<sup>33</sup>

Algunos de los estudios sobre percepción de riesgo y tendencias en la población en general comienzan a mostrar la peculiaridad del consumo de cocaína y alcohol, la práctica totalidad de los consumidores entrevistados vinculan el alcohol y la cocaína, sugiriendo una cierta “obligatoriedad” en el consumo para poder controlar los efectos de ambas.<sup>20</sup>



## 2.6 PREVALENCIA EN MÉXICO

Las fuentes más fidedignas en México de datos sobre farmacodependencias son los Centros de Integración Juvenil, que han trabajado arduamente desde hace 34 años para disminuir los índices hasta ahora reportados y prevenir el uso de drogas en la población susceptible.

Se sabe que existe predominio de consumo en el sexo masculino con una razón de 5.9:1 mujer. La edad promedio de los pacientes de reciente ingreso fue de 24.5 años con mediana de 22 y moda de 17. Sin embargo, el promedio de edad en la que verdaderamente iniciaron el consumo de drogas se situó en 14.8 años, con mediana y moda de 14.

En cuanto al estado civil, se reporta que 60.1% de los pacientes eran solteros, 23.2% casados y 10.1% vivían en unión libre. La baja escolaridad es uno de los factores causales y se detectó que el 45.3% había cursado, o estaban cursando algún grado de educación secundaria, el 20.3% de los pacientes habían cursado o estaban cursando educación primaria, en tanto que el 6.9% reportan estudios profesionales.

Se ha encontrado que el 38.4% había sido referido al Centro de Integración Juvenil por algún familiar o amigo; 10.7% había sido remitido por alguna institución de salud, 10.2% por medio de las campañas en medios masivos de comunicación; 9.6% fue referido por alguna instancia de tipo judicial; 6.4% fue remitido por la escuela, y tan sólo 7.7% había asistido por sí mismo.

Se consideran que las drogas ilícitas con mayor índice de consumo son las cinco principales que se mencionan en el siguiente orden: marihuana 44.5%, cocaína 24.4% solventes inhalables 18.7%, "crack" 4.2% y tranquilizantes 1.8%, cuya edad promedio de inicio en el consumo de éstas fue de 17 años, con mediana de 16 y moda de 15 años. (Tabla 24)

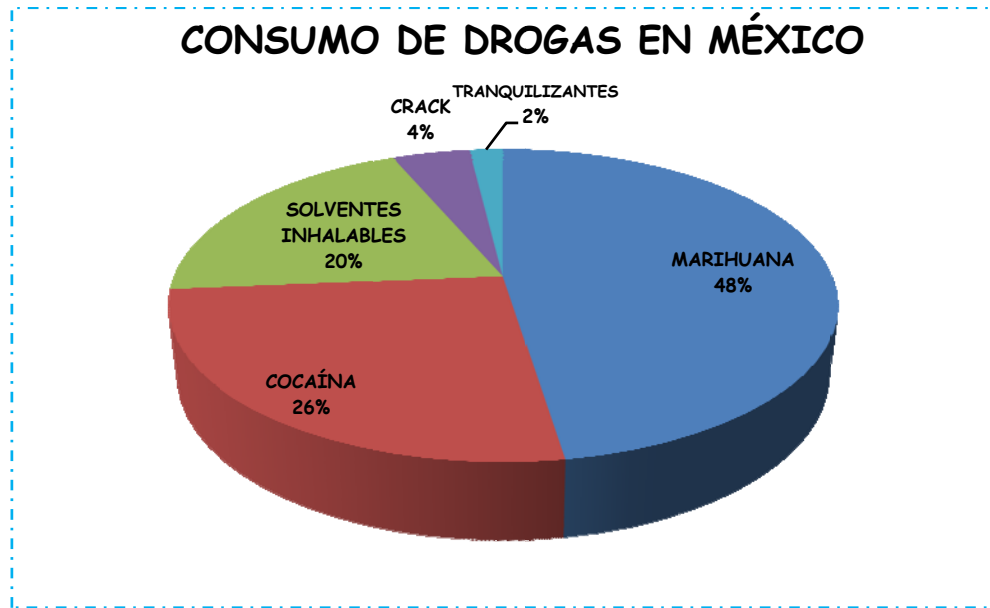


Tabla 24. Sustancias registradas con el mayor índice de consumo en México, fuente extraída de Centros de Integración Juvenil, en 2008.<sup>7</sup>

Entre los pacientes, el 81.3% fue diagnosticado como dependiente de sustancias, incluidas dependencia física y psíquica, mientras que el 18% fueron consumidores sociales u ocasionales y experimentales. Se encontró que en 88.4% de la población existía policonsumo, es decir el uso dos o más sustancias, de las cuales las más frecuentes asociadas fueron el alcohol, el tabaco y la cocaína.





## NEUROANATOMÍA

El Sistema Nervioso Central (SNC), formado por el encéfalo y la médula espinal, recibe impulsos aferentes que proceden de las neuronas sensitivas y dirige la actividad de las neuronas motoras que inervan los músculos y las glándulas. Como implica su nombre, las neuronas de asociación del encéfalo y la médula espinal pueden asociar las respuestas motoras adecuadas a los estímulos sensitivos que reciben, manteniendo así la homeostasis del medio interno y la continuidad de la existencia del organismo en un medio externo en cambio continuo. Además, el sistema nervioso central, puede desarrollar formas de aprendizaje y memoria. Esta capacidad, formada en su más alto grado por el ser humano, permite modificar la conducta según la experiencia, con un beneficio obvio para la supervivencia. Las percepciones, el aprendizaje, la memoria, las emociones y quizá incluso el conocimiento propio que constituye la base de la conciencia son creaciones del encéfalo.

### 3.1 SISTEMA LÍMBICO

Las partes del encéfalo de importancia capital con respecto a las bases nerviosas de los estados de ánimo son el hipotálamo (en el diencefalo) y el sistema límbico. Éste último está compuesto por un grupo de núcleos y haces de fibras del encéfalo anterior que forman un anillo alrededor del tronco cerebral (*limbus=anillo*). Entre los componentes del sistema límbico se encuentran la circunvolución del cíngulo (parte de la corteza cerebral), el núcleo amigdalino o (amígdala), el hipocampo y los núcleos septales. (Fig. 25)

El sistema límbico consiste en un grupo variado de estructuras que incluyen áreas corticales antiguas desde la perspectiva filogenética y un grupo de núcleos subcorticales asociados, así como vías que interconectan regiones del telencéfalo, el diencefalo y el tallo encefálico.

Al sistema límbico se le llamó *rinencéfalo* o *cerebro olfativo* porque interviene en el procesamiento central de la información olfativa, que constituye la parte del encéfalo anterior. Sin embargo, hoy se sabe que el sistema límbico es un centro de impulsos emocionales básicos.

Existe un circuito cerrado de flujo de información entre el sistema límbico, el tálamo y el hipotálamo, que se llama *circuito de Papez*. (El tálamo y el hipotálamo forman parte del diencefalo). En el circuito de Papez, es un haz de fibras, el *fórnix* conecta el hipocampo con los cuerpos mamilares del hipotálamo que, a su vez, se proyectan a los núcleos anteriores del tálamo. Por su parte, los núcleos del tálamo envían fibras a la circunvolución del cíngulo, que completa el circuito enviando fibras al hipocampo. Gracias a estas interconexiones, el sistema límbico y el hipotálamo cooperan para formar la base nerviosa de los estados de ánimo.<sup>23</sup>

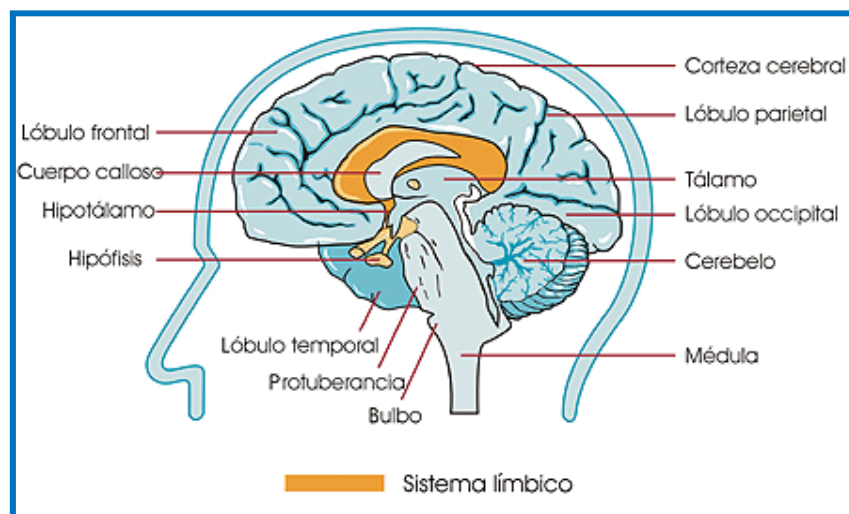


Fig. 25. Muestra anatómica del Sistema Límbico.<sup>36</sup>



El sistema límbico consiste en un grupo variado de estructuras que en conjunto tienen la función principal de modular el hipotálamo.

Debido a lo complejo de su naturaleza y de sus conexiones, las áreas consideradas como constituyentes del sistema límbico incluyen al hipocampo que se consolida en la memoria de corto y largo plazo, mientras que la amígdala regula la expresión emocional a través de la modulación del hipotálamo. Una emoción (del latín, *emovere* “inquietar”) es una sensación subjetiva intensa, incluyendo euforia, angustia, excitación, temor, felicidad, odio, amor o tristeza, que pueden sentirse hacia otro individuo o hacia un objeto. A menudo la expresión de estas emociones se acompaña de respuestas fisiológicas (visceral, somáticas o ambas).

Las vías asociadas como el alveus, fimbria del fórnix, vía perforante, cíngula, septohipocampal, tracto amigdalotalámico ventral, tracto mamilotalámico (fascículo mamilar), estría terminal y estría medular del tálamo, también forman parte del sistema límbico. (Tabla 26)

El sistema límbico es específico de los mamíferos y funcionan en: 1) preservación de la especie, que incluye instinto reproductivo; 2) la autopreservación, que incluye alimentación y agresión y 3) la expresión de temor, motivación y otras emociones, así como en la memoria en el aprendizaje.

El sistema límbico no sólo ejerce influencia en la expresión de las emociones, sino también a través de sus extensas conexiones con el hipotálamo, (que integra las funciones de los sistemas endocrino y nervioso autónomo). También genera el entorno emocional del intelecto. Además, sirve para balancear los mecanismos emocionales como “cerebro visceral”, procesa información acerca de ciertas situaciones y luego, a través del control visceral, produce respuestas viscerales. Lo que una persona “sabe o piensa” está mediado por la neocorteza.<sup>45, 46</sup>



COMPONENTES DEL SISTEMA LÍMBICO	
ESTRUCTURA	COMPONENTES
CORTEZA	Lóbulo límbico
	Circunvolución de la cíngula
	Circunvolución subcallosa
	Circunvolución del parahipocampo
	Formación del hipocampo
	Circunvolución dentada
	Hipocampo (asta de Ammón, cornuammonis)
	Subículo (corteza subicular)
NÚCLEO	Cuerpo amigdalino (núcleo, complejo)
	Algunos núcleos talámicos
	Algunos núcleos hipotalámicos
VÍAS	Alveus
	Fimbria
	Fórnix
	Vía perforante
	Cíngula
	Tracto septohipocampal
	Tracto amigdalohipotalámico ventral
	Tracto mamilotalámico (fascículo mamilar)
	Tracto mamilopenduncular
	Tracto mamilotegmentario
	Estría terminal
Estría medular del tálamo	

Tabla 26. Componentes del sistema límbico<sup>45</sup>

El sistema límbico imprime la importancia de las informaciones provenientes del mundo interior y exterior, determina si la conducta característica está orientada a una meta.

Originalmente el concepto <<le grand lobe limbique>> fue introducido por Broca, en el cual denominó estructuras corticales y subcorticales telencefálicas descritas con el concepto de <<sistema límbico>>. Este autor considera estas estructuras cerebrales como una unidad funcional, que contiene los sustratos neuronales de los mecanismos de expresión y formación de la conducta emocional.<sup>46</sup>



### 3.1.1 LÓBULO LÍMBICO

El lóbulo límbico (del latín, *lumbus*, “borde”) fue caracterizado por Broca, en 1878, como una composición de estructuras corticales, *le grant lobe limbique*, que formaba un borde transicional entre el diencefalo centralmente posicionado y el telencefalo. El sistema límbico consiste en las circunvoluciones subcallosa, de la cíngula, del parahipocampo y formación del hipocampo, que en conjunto forman un perímetro cortical alrededor del cuerpo calloso. Las circunvoluciones subcallosa y del parahipocampo consisten en la neocorteza (del griego, *neo* “nuevo”); la circunvolución de la cíngula consiste en la mesocorteza (del griego, *mesos* “medio” “intermedio”), y la formación del hipocampo que consiste en la arquicorteza (del griego *arquein* “principio” “original” “primitivo”). El lóbulo límbico es considerado el componente más extenso del sistema límbico.<sup>45</sup>

#### ● HIPOCAMPO

La formación del hipocampo consiste en tres regiones: el hipocampo propiamente dicho (también llamado hipocampo, asta de Ammon o ammonis cornu), la circunvolución dentada o giro dentado y subículo o corteza subicular.

El hipocampo (del griego, *hippocampus* “caballo del mar”) es una estructura cortical, tiene una prominencia en forma de coma en el piso, y en la pared medial del asta temporal (inferior) del ventrículo lateral. El hipocampo es un estrechamiento de la corteza del cerebro humano, embebida dentro de la circunvolución del parahipocampo del lóbulo temporal. En extensión anterior, el hipocampo despliega una protuberancia con algunos surcos que asemejan una pata, lo que se conoce como *pes hippocampus*. El hipocampo se



extiende anterior a la amígdala y luego se estrecha conforme cruza de manera posterior a la superficie interior del esplenio del cuerpo calloso.

En la sección coronal, el hipocampo semeja la forma de una herradura debido a su forma arqueada. Debido a su forma de C en la sección coronal, el hipocampo semeja un asta de carnero y se llama de Ammon, en nombre de una deidad egipcia con cabeza de carnero.<sup>39, 45, 46</sup>

La estructura cortical del giro del parahipocampo tiene seis capas. A medida que se sigue la corteza hacia el hipocampo hay una transición de una en seis capas a una disposición en tres capas. Estas tres capas son la capa molecular superficial, que consiste en fibras nerviosas y pequeñas neuronas diseminadas; la capa piramidal, formada por muchas neuronas grandes con forma de pirámide y la capa polimórfica.<sup>39</sup> (Fig. 27)

El giro dentado también tiene tres capas pero la capa piramidal está reemplazada por la capa granulosa. Ésta última está compuesta por neuronas redondeadas u ovaladas dispuestas en forma muy completa que dan origen a axones que terminan en las dendritas de las células piramidales en el hipocampo. Algunos axones se unen con la fimbria e ingresan en el fórnix.<sup>35</sup>

Esta circunvolución dentada es una banda escotada de corteza que está interpuesta entre el área superior de la circunvolución del parahipocampo y la fimbria.

La circunvolución callosa (o *indusium griseum*) representa una porción de la formación del hipocampo que queda adherida al cuerpo calloso durante su desarrollo al igual que el resto de la formación del hipocampo que se mueve lateral inferior y medial a su posición final en el lóbulo temporal. Dorsalmente se curva alrededor del esplenio del cuerpo calloso y luego se fusiona con la circunvolución dentada y el parahipocampo por medio de la

fasciola cinerea. Las bandas rudimentarias de la sustancia blanca y del *indusium griseum* envían dos pares de las estrías medial, lateral u longitudinal que terminan en la formación del hipocampo, cursan de manera bilateral a lo largo de la superficie superior del cuerpo caloso, en posición lateral al *indusium griseum*.

La fasciola cinerea (circunvolución fasciolar) (del latín *fasciola*, “banda” *cinereus*, “tono claro”) es una zona transicional de corteza intermedia que se une a la circunvolución dentada con el giro dentado. El área septal se localiza en el telencéfalo, cerca de la rodilla del cuerpo caloso. Esta área está bien desarrollada en los seres humanos e incluye el complejo septal nuclear cuyos núcleos están reunidos rostrales a la comisura anterior. Los núcleos septales se clasifican en dos núcleos principales, el medial y el lateral, que son análogos con los núcleos profundos telencefálicos que con la corteza. Están conectados con la formación del hipocampo a través del fórnix y del hipotálamo a través del fascículo medial del cerebro medio. Además el núcleo septal envía fibras a la estría medular del tálamo al núcleo habenuar.<sup>45, 46</sup>

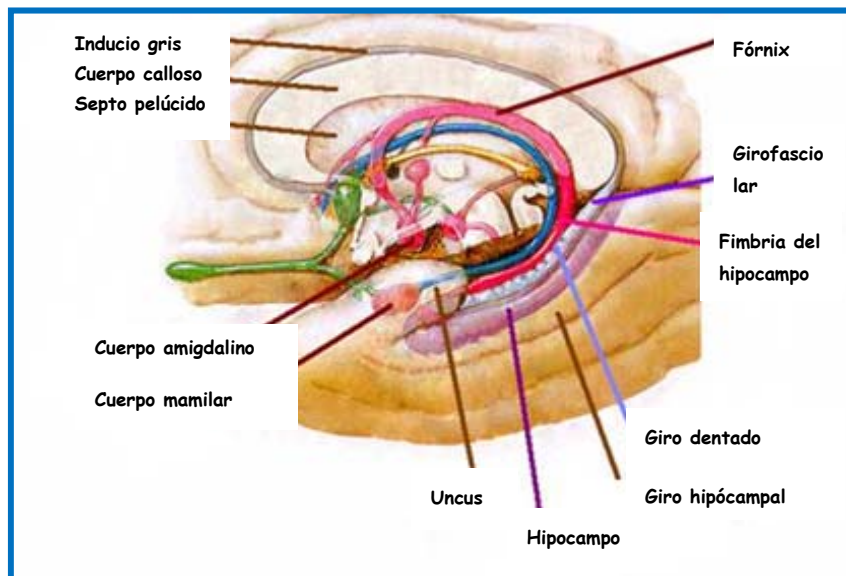


Fig. 27. Estructura del hipocampo.<sup>38</sup>





## ■ Conexiones aferentes del hipocampo

Las conexiones aferentes del hipocampo pueden dividirse en seis grupos.

- Fibras que se originan en el giro del cíngulo y pasan hacia el hipocampo.
- Fibras que se originan en los núcleos septales (núcleos que se ubican dentro de la línea media cerca de la comisura blanca anterior) y pasan por detrás, en el fórnix hacia el hipocampo.
- Fibras que se originan hacia el hipocampo y pasan a través de la línea media al hipocampo opuesto en la comisura del fórnix.
- Fibras provenientes del indusium griseum que pasan posteriormente en la estría longitudinal hacia el hipocampo.
- Fibras que provienen del área entorrinal o corteza olfatoria asociada y pasan hacia el hipocampo.
- Fibras que se originan en los giros dentados y del parahipocampo se desplazan hacia el hipocampo.<sup>35</sup>

El fórnix y la fimbria también contienen fibras aferentes para la formación hipocámpica. Las fibras del fórnix provienen de varios núcleos talámicos e hipotalámicos, el área tegmentaria ventral (dopaminérgica), el locus ceruleus (noradrenérgico) y los núcleos de rafé serotoninérgicos.<sup>39</sup>

## ■ Conexiones eferentes del hipocampo

Los axones de las grandes células piramidales del hipocampo emergen para formar el álveo y la fimbria. La fimbria continúa como el pilar posterior del fórnix. Los dos pilares posteriores convergen para formar el cuerpo del fórnix. Este último se divide en las dos columnas del fórnix, que se curvan hacia abajo y hacia adelante por delante de los agujeros interventriculares. Las fibras dentro del fórnix se distribuyen hacia las siguientes regiones.





- Algunas fibras se dirigen hacia atrás hasta la comisura anterior para entrar en el cuerpo mamilar, donde terminan en el núcleo medial.
- Algunas fibras pasan por detrás de la comisura anterior para terminar en los núcleos anteriores del tálamo.
- Algunas fibras pasan por detrás de la comisura anterior para terminar en el tegmento mesencefálico.
- Algunas fibras pasan por delante de la comisura anterior para terminar en los núcleos septales; el área preóptica lateral y la parte anterior del hipotálamo.
- Algunas fibras se unen con la estría medular del tálamo para alcanzar los núcleos habenuares.<sup>35, 45</sup> (Tabla 28)

Fuentes de entrada al hipocampo	Blancos de salida del hipocampo
Indusium griseum	Núcleo septal
Circunvolución de la cíngula	Área preóptica lateral del hipotálamo
Núcleo septal	Región anterior del hipotálamo
Corteza entorrinal	Cuerpo mamilar
Circunvolución dentada	Grupo nuclear anterior del tálamo
Circunvolución del parahipocampo	Tegmento del cerebro medio
Hipocampo contralateral	Núcleo habenuar

Tabla 28. Conexiones del hipocampo.<sup>45</sup>

### Funciones del hipocampo

El aprendizaje es un proceso mediante el cual se adquiere conocimiento. La memoria es un proceso en el que se almacena dicho comportamiento, que a su vez, se aplica en el futuro. La memoria se clasifica en intermedia y de corto y largo plazos. La información recién aprendida se almacena



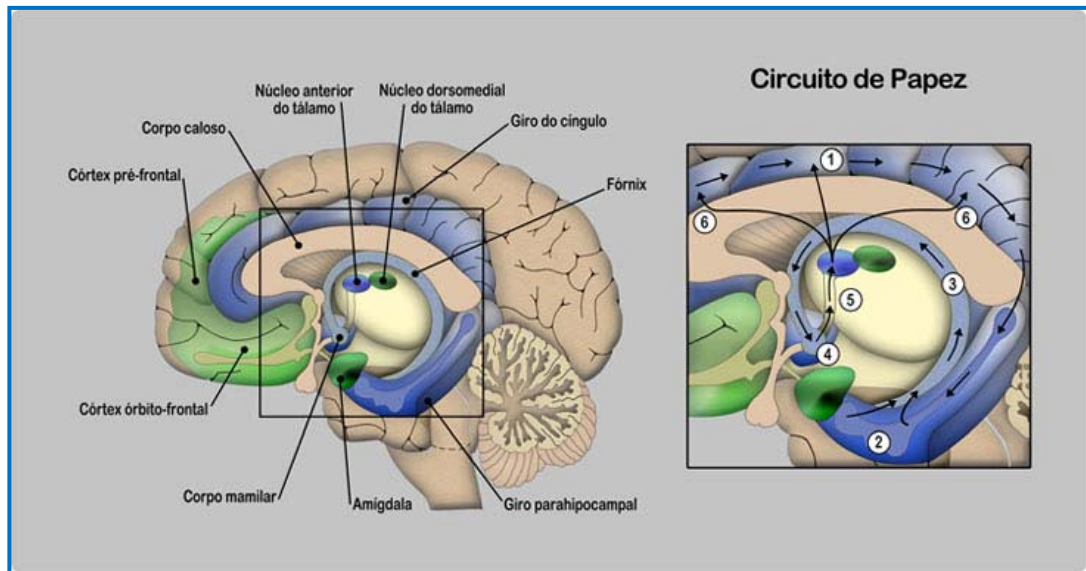
inicialmente en la memoria inmediata y de corto plazo, durando segundos y minutos, respectivamente. Si la información recién aprendida se refuerza puede comunicarse y almacenarse en la memoria de largo plazo por un tiempo prolongado; dicha función está mediada por la formación del hipocampo.

### Circuitos hipocámpicos. (Circuito de Papez)

En 1930 James Papez propuso que el circuito de Papez es la base neuroanatómica de las emociones. Aunque hoy en día se sabe que las conexiones del sistema límbico son mucho más complejas, el complejo de Papez sirvió como base para la investigación contemporánea.

Los componentes más grandes del sistema límbico contienen un anillo de neuronas interconectadas. Recibe el nombre de Papez (el circuito de Papez) en el que se constituye un mecanismo armonioso que puede elaborar funciones de emoción central, así como participar en la expresión emocional. La secuencia de los componentes son: vías perforante y alvear, fimbria y fórnix, fascículo mamilotalámico, cápsula interna y cíngulo.

Las aferencias del circuito de Papez, provienen de la neocorteza, el tálamo, el área septal, los núcleos de rafé, el área tegmentaria central y los núcleos catecolaminérgicos de la formación reticular. Las eferencias se dirigen en parte a la neocorteza pero también a las regiones de la formación reticular que poseen conexiones extensas con muchas porciones del sistema nervioso central. La vía descendente más grande es el fascículo mamilotegmentario, que consta de axones en el fascículo mamilotalámico. Estas fibras descendentes terminan en los núcleos de rafé de la formación reticular del mesencéfalo. <sup>23,</sup>

Fig. 29. Circuito de Papez<sup>50</sup>

## ● AMÍGDALA

La amígdala (del griego, *amigdalón* “almendra”) es un grupo de núcleos en forma de almendra localizado en la profundidad del *uncus* de la circunvolución del parahipocampo anterior al hipocampo y al cono temporal del ventrículo lateral.

La amígdala se divide en tres grupos de subnúcleos: división dorsomedial del cuerpo amigdalóide que se conoce como grupo corticomediale de núcleos, se une con la corteza del *uncus*. Sus fibras aferentes provienen del bulbo olfatorio y es parte del área olfatorio lateral. La división ventrolateral más grande consiste en los grupos central y basolateral, que no reciben aferencias directas del bulbo olfatorio, aunque conectan con los núcleos corticomediales y la corteza del área entorrinal.(Fig. 29)

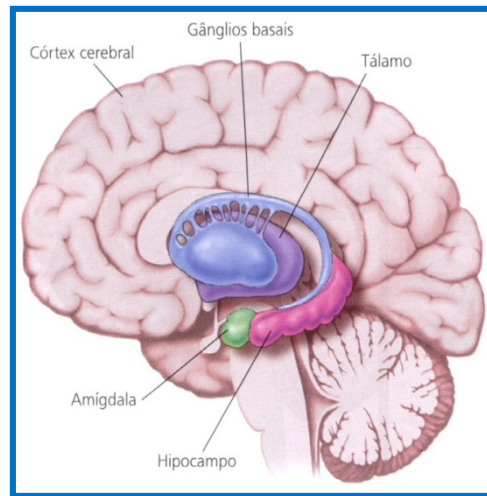


Fig. 29. Ubicación anatómica de la amígdala. <sup>42</sup>

### **Conexiones de la amígdala**

El grupo corticomedial (dorsomedial), es la terminación de fibras olfatorias que surgen del bulbo olfatorio a través de la estría olfatoria lateral y de la corteza olfatoria. Debido a que este núcleo se proyecta al núcleo ventromedial del hipotálamo, interviene en los comportamientos de la alimentación.

El grupo basolateral posee conexiones amplias, la mayor parte de las cuales no adopta la forma de haces definidos. Mediante las rutas más cortas, establece conexiones recíprocas con la corteza de los lóbulos frontal y temporal, y el giro del cíngulo. Las fibras aferentes provienen del tálamo (en especial del núcleo mediodorsal) y de núcleos catecolaminérgicos, del rafé y parabraquiales de la formación reticular. Algunas de estas fibras aferentes conducen impulsos relacionados con estímulos dolorosos. También se presentan aferentes dopaminérgicas, casi todas del área tegmental ventral y algunas de la sustancia negra, y fibras colinérgicas de los núcleos prosencéfalicos basales en la sustancia innominada.



### • Proyecciones aferentes de la amígdala

La amígdala recibe fibras aferentes (de entrada) que provienen de las siguientes fuentes: bulbo olfatorio, corteza orbitofrontal, circunvolución de la cíngula, parte anterior del cerebro, tálamo medial, hipotálamo y tallo encefálico.

PROYECCIONES AFERENTES	PROYECCIONES EFERENTES
Bulbo olfatorio	Hipotálamo
Corteza orbitofrontal	Núcleo septal
Circunvolución de la cíngula	Estriado ventral
Región basal del cerebro anterior	Núcleo basal de Meynart
Tálamo medial	
Hipotálamo	
Tallo encefálico	

Tabla 30. Conexiones de la amígdala.<sup>45</sup>

### • Proyecciones eferentes de la amígdala

Una de las funciones principales del sistema límbico es modular la actividad hipotalámica a través de dos vías de salida que surgen de la amígdala, la cual distribuye fibras, sobre todo, al hipotálamo, aunque también a fuentes amigdalinas de entrada. Estas vías eferentes son: la estría terminal, que transmite fibras de los núcleos corticomediales al núcleo septal y al hipotálamo, y la amígdalofugal ventral (amigdalina) que transmite fibras de entrada a la amígdala. (Tabla 30) La última vía distribuye fibras del núcleo central al tallo encefálico así como del núcleo basolateral que termina en el tálamo y en los núcleos ventral, estriado y basal. Las señales que llegan del núcleo estriado van al núcleo dorsal medial del tálamo, que a su vez se proyectan a la corteza prefrontal y orbitofrontal. Las proyecciones del sistema



límbico a los núcleos cerebrales profundos se asocian con aspectos emocionales subyacentes que influyen en el movimiento.

### **Funciones de la amígdala**

Uno de los papeles clave de la amígdala es el control de la función del sistema nervioso autónomo (SNA) en relación con las experiencias previas. La modulación del SNA está mediada, de manera indirecta, por las proyecciones recíprocas entre la amígdala y el hipotálamo, que a su vez coordina la actividad del SNA, también de manera directa, a través de las vías descendentes que surgen de la amígdala y terminan en los centros autonómicos del tallo encefálico (núcleo central). La amígdala, a través de sus conexiones viscerales y somáticos que corresponden a la expresión de las emociones.

Las funciones conductuales y emocionales del sistema límbico tiene una estrecha relación con los núcleos central y basolateral de la amígdala. En el lenguaje ordinario la palabra emoción se refiere a los sentimientos subjetivos que son difíciles de definir. Los neurocientíficos también usan esa palabra para actividades del encéfalo evocadas por incentivos para la sobrevivencia. Por tanto, las respuestas emocionales incluyen el beber cuando se tiene sed, sudar cuando hace calor y respuesta a la presencia de una pareja o un rival potencial.

La estimulación del cuerpo amigdaloides consciente despierta sentimientos de miedo y algunas veces de irritabilidad general o a un cólera. Generalmente va combinado con el hipocampo y en ocasiones también con la corteza de asociación visual del lóbulo temporal, por lo que hay una mezcla de trastornos conductuales y cognocitivos.<sup>39, 41, 45</sup> El núcleo amigdalino es el mediador de respuestas emocionales tanto innatas como aprendidas.<sup>51</sup>



### 3.1.2 CENTROS DEL TALLO ENCEFÁLICO ASOCIADOS CON LA FUNCIÓN DEL SISTEMA LÍMBICO

#### HIPOTÁLAMO

El hipotálamo es la porción más inferior del diencefalo. Situado por debajo del tálamo, forma el suelo y parte de las paredes laterales del tercer ventrículo. Esta región pequeña, pero extraordinariamente importante, del encéfalo contiene los centros nerviosos del hambre y la sed, de la regulación de la temperatura corporal y de la secreción hormonal de la hipófisis. Además, los centros hipotalámicos contribuyen a la regulación del sueño, la vigilia, la excitación y activación sexual y a emociones tales como la ira, el temor, el dolor y el placer. A través de sus conexiones con el bulbo raquídeo del tronco cerebral, el hipotálamo ayuda a provocar las respuestas viscerales ante distintos estados emocionales. En esta regulación de la emoción, el hipotálamo actúa junto con el sistema límbico.

El hipotálamo es también el lugar donde se encuentra el “termostato” corporal. El enfriamiento del hipotálamo preóptico-anterior produce temblor (una respuesta motora somática) y la termogénesis no relacionada con el temblor (una respuesta motora simpática). El calentamiento experimental de esta zona del hipotálamo produce hiperventilación (estimulada por los nervios motores somáticos), vasodilatación y salivación y secreción sudorípara (regulada por los nervios simpáticos). Estas respuestas permiten corregir las desviaciones de la temperatura a través de un mecanismo de retroinhibición negativa.

La coordinación de los reflejos simpáticos y parasimpáticos se integra así con el control de las respuestas somáticas y endocrinas ejercido por el hipotálamo. A su vez, los centros encefálicos superiores influyen sobre las actividades del hipotálamo.<sup>23</sup>(Fig. 31)



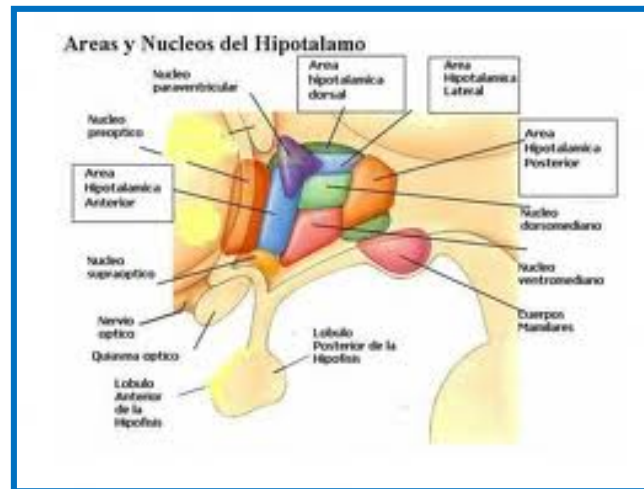


Fig. 31. Áreas y núcleos del hipotálamo. <sup>43</sup>

## ■ FUNCIÓN HIPOTALÁMICA

Las principales funciones del hipotálamo se resumen en la tabla 32. Algunas de ellas son netamente reflejos viscerales, y otras comprenden reacciones conductuales y emocionales complejas. Las funciones integrativas del hipotálamo incluyen funciones vegetativas, somáticas y hormonales.

Se ha planteado que áreas hipotalámicas separadas controlan la secreción de adrenalina y noradrenalina. En algunas situaciones, se advierte la secreción diferencial de una o de otra de las dos catecolaminas de médula suprarrenal, pero son pequeños los incrementos selectivos.<sup>27</sup>

## ■ Tálamo

La amígdala y el hipotálamo se proyectan al “núcleo límbico” del tálamo que incluye el grupo nuclear anterior, el dorsal lateral y dorsal medial del tálamo. Estos núcleos transmiten su información al lóbulo límbico. Además, la formación del hipocampo recibe fibras aferentes de los núcleos anteriores, dorsal lateral, lateral posterior e interlaminar del tálamo.





<b>FUNCIÓN</b>	<b>AFERENTES PROVENIENTES DE</b>	<b>ÁREAS DE INTEGRACIÓN</b>
<b>Regulación de la temperatura</b>	Termorreceptores en la piel, tejidos profundos, médula espinal, hipotálamo y otras funciones del encéfalo.	Porción anterior del hipotálamo: reacción al calor; porción posterior del hipotálamo: reacción al frío.
<b>Catecolaminas</b>	Áreas límbicas vinculadas con la emoción.	Región dorsal y posterior del hipotálamo.
<b>Vasopresina</b>	Osmorreceptores, "receptores de volumen", otros.	Núcleo supraóptico y paraventricular.
<b>Sed</b>	Osmorreceptores probablemente situados en el órgano vasculoso de la lámina terminal; captación de angiotensina II en el órgano subfornical.	Zona laterosuperior del hipotálamo.
<b>Hambre</b>	Células glucostáticas sensibles a la velocidad de utilización; receptores de la leptina; receptores de otros polipéptidos.	Núcleos ventromedial; arqueado y paraventricular; zona lateral del hipotálamo.
<b>Comportamiento sexual</b>	Células sensibles a estrógeno y andrógeno circulantes.	Zona anterior ventral del hipotálamo y, además, en el varón corteza piriforme.
<b>Reacciones de defensa (miedo, ira).</b>	Órganos de sentidos y neocorteza.	Difusas, en el sistema límbico y el hipotálamo.
<b>Control de ritmos corporales.</b>	Retina, a través conexiones retinohipotalámicas.	Núcleos supraquiasmáticos.

Tabla 32. Resumen de los principales mecanismos reguladores del hipotálamo.<sup>27</sup>

### Núcleo habenular

el sistema límbico se proyecta a la formación reticular del mesencéfalo a través de un relevo en el núcleo habenular. Estos núcleos se proyectan a los núcleos interpeduncular y rafé del mesencéfalo mediante el tracto habenulo

interpeduncular. Otras fibras eferentes habenuares terminan en el hipotálamo, el área ventral tegmentaria y la sustancia negra.

### Área ventral tegmental y sustancia negra

El área ventral tegmentaria del cerebro medio modula el procesamiento de la memoria a través de las fibras dopaminérgicas que terminan en las áreas corticales relacionadas con el sistema límbico.<sup>45</sup> (Fig. 33)

El encéfalo humano posee relativamente pocas neuronas dopaminérgicas y, éstas se dividen en partes iguales entre la sustancia negra, que es el origen de la vía nigroestriada y, el área tegmentaria, que origina las proyecciones mesocorticolímbicas. Las neuronas del área tegmentaria ventral constituyen la mayor parte de las proyecciones mesolímbicas y mesocorticales que participan en la recompensa. Estas neuronas envían sus axones al núcleo accumbens, al estriado y a la corteza frontal, tres estructuras a las que se les atribuye una participación en la motivación.<sup>40, 51</sup>

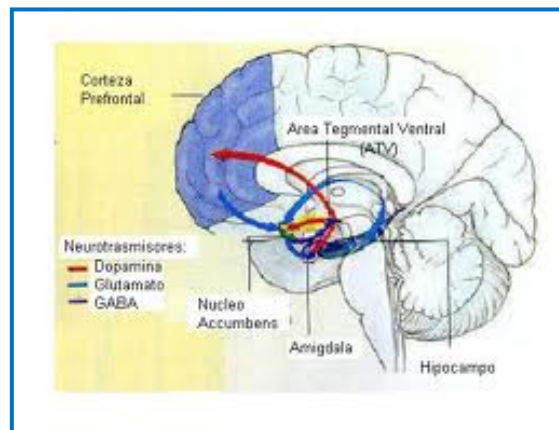


Fig. 33. Localización del área ventral tegmental.<sup>47</sup>

Esta área está vinculada en el aprendizaje dependiente de recompensa y hedónicos (placer). Sin embargo, la dopamina es también esencial para la coordinación sensitivo-motora. La disminución selectiva de

dopamina del sector ventrolateral del estriado transforma la estimulación táctil y olfatoria, así como la coordinación motora. Se piensa que el sistema de la dopamina mesolímbica controla las señales que regulan los impulsos biológicos y la motivación. Las sustancias que facilitan la transmisión dopaminérgica favorecen los procesos que adquieren propiedades de incentivo o reforzadoras y facilitan la búsqueda de placer. Este sistema media los aspectos placenteros de las recompensas naturales (comer, beber, entre otros) sino también para mediar los efectos de excitación que predicen las recompensas inmediatas. (Fig. 34)

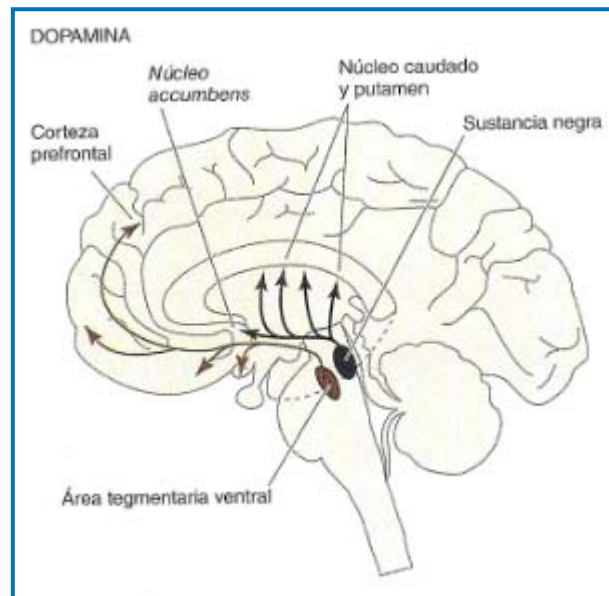


Fig. 34. Sistema modulator difuso dopaminérgico de la sustancia negra y del área tegmental ventral. La sustancia negra y el área tegmental ventral situada una junto a la otra en el mesencéfalo. Se proyectan al cuerpo estriado (núcleo caudado y putamen) y las regiones límbicas y cortical frontal, respectivamente.<sup>23, 40</sup>

También se conoce de esta estructura todas aquellas funciones que se denominan superiores, como lo es el lenguaje, la conciencia, capacidad lógica, previsión de las consecuencias de las acciones y creatividad, todas aquellas funciones que por una parte permiten las mejores condiciones de adaptabilidad de la especie humana al ambiente y por otra representan la base de la cultura del ser humano.<sup>39</sup>



Aunque hay neuronas que contienen dopamina repartidas por todo el SNC, incluidas algunas en la retina, el bulbo olfatorio y el hipotálamo periventricular, hay dos grupos de células dopaminérgicas estrechamente relacionados que poseen las características de los sistemas moduladores difusos. Uno de ellos se encuentra en la sustancia negra del mesencéfalo, estas células proyectan axones al estriado (núcleo caudado y putamen), donde de algún modo facilitan el inicio de movimientos voluntarios.

El mesencéfalo también es el origen del otro sistema modulador dopaminérgico, un grupo de células que se encuentra muy cerca de la sustancia negra, el área tegmental ventral. Los axones de esas neuronas inervan una región circunscrita del telencéfalo que incluye la corteza frontal y partes del sistema límbico. Esta proyección dopaminérgica procedente del mesencéfalo se denomina en ocasiones sistema dopaminérgico mesocorticolímbico, y se le ha atribuido diferentes funciones. Hay pruebas que indican de estar implicada en el sistema de “recompensas” y formas adaptativas al individuo, en la que se asigna valor o “refuerzo”.<sup>40, 45</sup>

### **Los núcleos de rafé serotoninérgicos.**

Las neuronas que contienen serotonina se agrupan mayoritariamente en los nueve núcleos de rafé. Rafé significa <<cresta>> o <<sutura>> y, de hecho, los núcleos de rafé se encuentran a ambos lados de la línea media del tronco del encéfalo. Cada núcleo se proyecta hacia regiones diferentes del encéfalo. Los más caudales, en el bulbo, inervan la médula espinal, donde modulan las señales sensoriales relacionadas con el dolor. Los más rostrales, en el puente y mesencéfalo, inervan la mayoría del encéfalo con un patrón básicamente igual al de las neuronas del caeruleus.

De forma parecida a las neuronas del locus caeruleus, las células de los núcleos del rafé presentan la máxima velocidad de descarga durante la vigilia, cuando está alerta y activo. Las neuronas del rafé muestran una

actividad mínima durante el sueño. Los núcleos de rafé forman parte de un venerable concepto denominado el sistema reticular ascendente activador, que implica el centro reticular del tronco del encéfalo en procesos que activan y despiertan al cerebro anterior (prosencéfalo). Esta idea simple se ha refinado y redefinido de incontables maneras desde que se introdujo en la década de 1950, pero conserva su sentido básico. Las neuronas del rafé parecen estar íntimamente implicadas en el control de los ciclos de sueño y vigilia, así como en las distintas fases del sueño.

Las neuronas serotoninérgicas del rafé también han sido implicadas en el control del estado de ánimo y en determinados tipos de conducta emocional.<sup>40</sup>

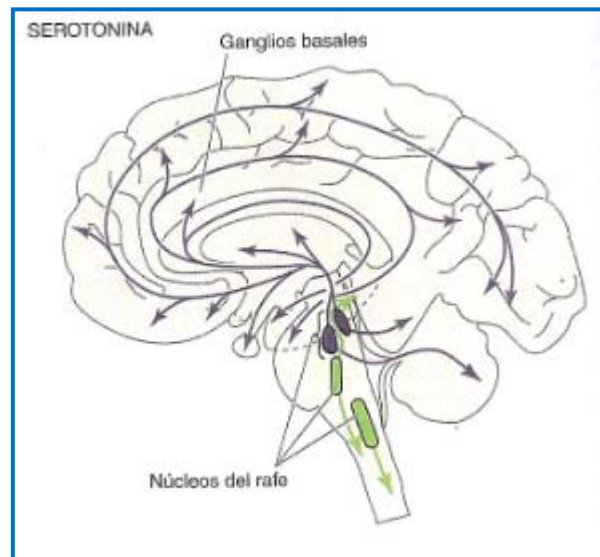


Fig. Sistema modulador serotoninérgico de los núcleos del rafé. Los núcleos de rafé se agrupan a lo largo de la línea media del tronco del encéfalo y se proyectan extensamente a todos los niveles del SNC.<sup>23, 40</sup>

Los núcleos de rafé consisten en varios grupos celulares de las cuales el porcentaje más alto de neuronas serotoninérgicas se encuentran en el núcleo dorsal del rafé (79%) y porcentajes menores en los núcleos del rafé más pequeños de la protuberancia y el bulbo (10-25%).



La principal vía ascendente de los núcleos de rafé pasa a través del área tegmental ventral y se une con el fascículo prosencefálico medial en el hipotálamo. Las fibras que salen de este haz ascendente principal ingresan a la sustancia negra, los núcleos talámicos intralaminares, la estría terminal, el septum y la cápsula interna. Las proyecciones más rostrales terminan principalmente en el lóbulo frontal, aunque algunas fibras se distribuyen por toda la neocorteza. El núcleo dorsal del rafé inerva de manera selectiva la sustancia negra, el cuerpo geniculado lateral, el neocstriado, el lóbulo piriforme, el bulbo olfatorio y el complejo nuclear amigdalino.

La serotonina y los núcleos de rafé han sido implicados en la regulación del sueño, humor, la conducta agresiva y diversas funciones endocrinas.<sup>48</sup>

### **Locus ceruleus**

Significa punto azul debido al pigmento de sus células, situado en el puente. Cada locus ceruleus del ser humano tiene alrededor de 12,000 neuronas. Tenemos uno a cada lado. Se despliega e inerva en abanico prácticamente todas las partes del encéfalo; toda la corteza cerebral, el tálamo y el hipotálamo, bulbo olfatorio, el cerebelo, el mesencéfalo y la médula espinal.

Las neuronas del locus ceruleus parecen estar implicadas en la regulación de la atención, el estado de alerta y los ciclos de sueño y vigilia, así como en el aprendizaje y la memoria, la ansiedad y el dolor, el estado de ánimo y el metabolismo del encéfalo. Las neuronas del locus ceruleus presentan mayor activación cuando aparecen estímulos sensoriales nuevos, inesperados y no dolorosos; siendo su actividad mínima cuando están tranquilos. La respuesta del locus ceruleus está dada en la capacidad derespuesta del encéfalo, acelerando el procesamiento de la información por los sistemas sensoriales y motores y haciéndolos que sean más eficientes.<sup>40</sup>

El núcleo locus coeruleus (o ceruleus) es un pequeño núcleo que se encuentra cerca del piso del IV ventrículo y se extiende desde el núcleo principal del V par en el puente hacia el núcleo mesencefálico del mismo nervio. Contiene grandes gránulos de melanina, sintetizan noradrenalina (NA) y expresan al transportador de la noradrenalina; por lo tanto son noradrenérgicas. Sus axones se reagrupan en varios haces, uno de los cuales, el ascendente dorsal contiene las fibras que inervan la corteza cerebral. La mayor parte de la inervación neocortical se origina en las fibras que ascienden hasta el polo frontal y se repliegan hacia atrás, para regresar al estrato VI, en donde emiten finas colaterales que ascienden en dirección vertical.

La distribución de las fibras cerúleo-corticales noradrenérgicas en la corteza, configuran una red complementaria de la inervación serotoninérgica. Las neuronas noradrenérgicas del tronco encefálico inferior consisten en agrupaciones más pequeñas de células y neuronas dispersas de la calota lateral de la protuberancia y el bulbo.<sup>40, 48, 49 (Fig. 34)</sup>

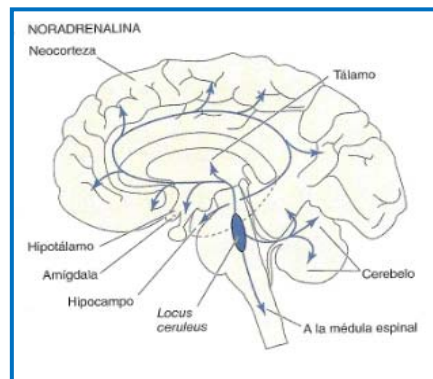


Fig. 34. Sistema modulator difusor noradrenérgico del locus ceruleus. La pequeña acumulación de neuronas del locus ceruleus proyecta axones que inervan amplias regiones del SNC como la médula espinal, el cerebelo, el tálamo y la corteza cerebral.<sup>27</sup>



### 3.1.3 VÍAS DE CONEXIÓN DEL SISTEMA LÍMBICO.

Estas vías son el álveo, la fimbria, el fórnix, el tracto mamilotalámico y la estría terminal.

El álveo consiste en una capa delgada de sustancia blanca que se ubica en la cara superior o ventricular del hipocampo. Está compuesto por fibras nerviosas que se originan en la corteza del hipocampo. Las fibras convergen sobre el borde medial del hipocampo para formar un haz denominado fimbria.

La fimbria sale del extremo posterior del hipocampo como el pilar posterior del fórnix. El pilar posterior de cada lado se curva hacia atrás y hacia arriba por debajo del esplenio del cuerpo caloso y alrededor de la cara posterior del tálamo. Los dos pilares posteriores convergen para formar el cuerpo del fórnix, que está adosado estrechamente a la cara inferior del cuerpo caloso. A medida que los dos pilares posteriores se unen, están conectados por fibras transversales denominadas comisura del fórnix. Estas fibras se decusan y se unen los hipocampos de ambos lados.<sup>35</sup> (Fig. 35)

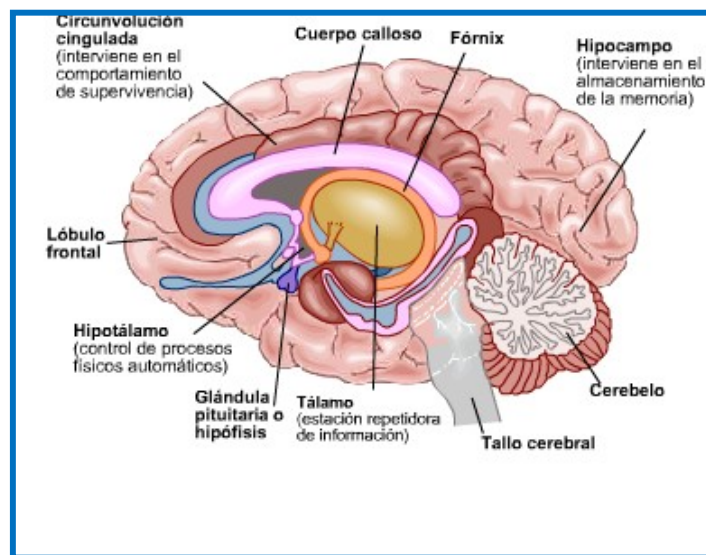


Fig. 35. Relación de las conexiones del sistema límbico.<sup>37</sup>





Anteriormente, el cuerpo del fórnix está conectado con la cara inferior del cuerpo caloso por el septum pellucidum. Por su parte inferior, el cuerpo del fórnix se relaciona con la tela coroidea y el techo del epéndimo del tercer ventrículo.

El cuerpo del fórnix se divide anteriormente en dos columnas anteriores del fórnix, cada una de las cuales se curva en dirección anterior e inferior sobre el agujero interventricular. Luego cada columna desaparece en la pared lateral del tercer ventrículo para alcanzar el cuerpo mamilar.

El tracto mamilotalámico proporciona importantes conexiones entre el tubérculo mamilar y el grupo nuclear anterior del tálamo.

La estría terminal sale de la cara posterior del núcleo amigdalino y discurre como un haz de fibras nerviosas posteriormente en el techo del cuerno inferior del ventrículo lateral sobre la cara medial de la cola del núcleo caudado.

Sigue la curva del núcleo caudado y se ubica en el piso del cuerpo del ventrículo lateral.

### **3.1.4 MESENCÉFALO Y ENCÉFALO POSTERIOR**

El encéfalo medio o mesencéfalo se encuentra entre el diencefalo y la protuberancia. Los cuerpos cuadrigéminos son cuatro elevaciones redondeadas de la superficie dorsal del mesencéfalo. Los dos montículos superiores o colículos superiores intervienen en los reflejos visuales y los colículos inferiores, situados inmediatamente por debajo de aquéllos, son centros para la transmisión de la información auditiva.

En el mesencéfalo se encuentran también los pedúnculos cerebrales, el núcleo rojo, la sustancia negra y otros núcleos. Los pedúnculos cerebrales son una estructura par formada por haces de fibras ascendentes y

descendientes. El núcleo rojo, un área de sustancia gris situada en la parte profunda del mesencéfalo, tiene conexiones con el cerebro y el cerebelo y participa en la coordinación motora.

El mesencéfalo contiene dos sistemas de neuronas dopaminérgicas (que liberan dopamina) que se proyectan hacia otras áreas del encéfalo. El sistema nigroestriado se proyecta desde la sustancia negra al cuerpo estriado de los núcleos basales; este sistema es necesario para la coordinación motora. (Fig. 36)

Otras neuronas dopaminérgicas que forman parte del sistema mesolímbico se proyectan desde los núcleos adyacentes a la sustancia negra hasta el sistema límbico del encéfalo anterior. Este sistema participa en el comportamiento y la recompensa de manera que en los toxicómanos existe una facilitación de la liberación de dopamina por estas neuronas.<sup>23</sup>

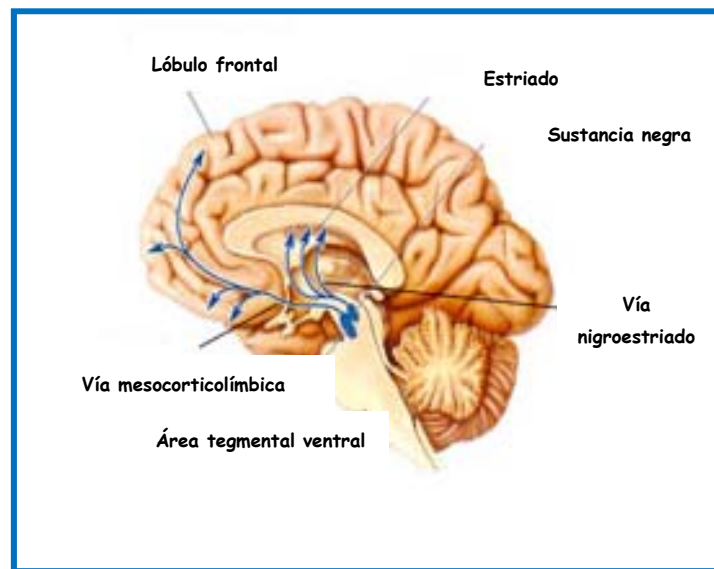


Fig. 36. Muestra la sustancia negra y las conexiones que participan en las coordinaciones motoras.<sup>44</sup>



### 3.1.5 NÚCLEOS BASALES

Los núcleos basales son masa de sustancia gris formadas por cuerpos neuronales que se encuentran situados en zonas profundas de la sustancia blanca del cerebro. El más importante es el cuerpo estriado, formado por varias masas de núcleos (un núcleo es un grupo de cuerpos celulares del SNC). La porción más superior, llamada núcleo caudado, está separada de dos masas inferiores a la que, en conjunto, se llama núcleo lentiforme. Este último contiene una porción externa, el putamen y otra interna el globo pálido. La función de los núcleos basales consiste en el control de los movimientos voluntarios.

### 3.2 FUNCIONES DEL SISTEMA LÍMBICO

El sistema límbico, a través del hipotálamo y sus conexiones con la aferencia del sistema nervioso autónomo y su control del sistema endocrino, puede influir en muchos aspectos del comportamiento emocional, que incluyen particularmente las reacciones de miedo y enojo y las emociones relacionadas con la conducta del placer y sexual.

También existen pruebas de que el hipocampo está relacionado con la memoria reciente. La memoria para los hechos remotos no suele estar afectada en las lesiones de esta estructura. Las distintas conexiones aferentes y eferentes del sistema límbico proporcionan vías para la integración y las respuestas homeostáticas eficaces a una amplia variedad de estímulos ambientales.<sup>35</sup>

El hipotálamo y el sistema límbico participan en las siguientes sensaciones y conductas:

- **Agresión.** La estimulación de determinadas áreas de la amígdala produce cólera y agresión, y la estimulación de determinadas áreas del hipotálamo puede producir efectos similares.



- **Miedo.** Puede producirse mediante la estimulación eléctrica de la amígdala y el hipocampo puede provocar ausencia del miedo.
- **Alimentación.** En el hipotálamo se encuentran tanto un centro de alimentación como un centro de saciedad. La estimulación eléctrica del primero determina una ingesta excesiva de comida.
- **Placer.** El hipotálamo y el sistema límbico participan en la regulación del impulso, la conducta sexual y el placer como se demostró en estudios de estimulación.
- **Comportamiento dirigido a la consecución de objetivos (sistema de castigo y recompensa).** Se ha observado que los principales centros de recompensa están ubicados a lo largo del recorrido del fascículo medial del cerebro anterior, en especial en los núcleos lateral y ventromedial del hipotálamo. Se trata de estímulos más fuertes en esta área y puede provocar ira. Pero esto es aplicable a muchas áreas, ya que los estímulos más débiles proporcionan una sensación de recompensa y los más intensos de castigo.<sup>25</sup>

Las áreas más potentes para el castigo y las tendencias de escape en el área gris central que rodea al mesencéfalo, y se extienden hacia arriba en las zonas periventriculares del hipotálamo y el tálamo. Esta estimulación de los centros de castigo con frecuencia puede inhibir por completo los centros de recompensa y placer, lo que demuestra que el castigo y el temor pueden tener prioridad respecto al placer y la recompensa.<sup>41</sup>



## 4. SINAPSIS

El sistema nervioso tiene como funciones gobernar y coordinar la actividad de todos los órganos, sistemas y aparatos del cuerpo humano. Es el regulador del comportamiento, considerado como la interacción entre el organismo y el medio en que se desenvuelve. También es el asiento de las funciones del pensamiento, la imaginación, la manifestación de emociones, etc.

Consta de una parte central, el encéfalo y la médula espinal, alojados dentro de un receptáculo óseo, y otra periférica, constituida por nervios que conectan con la parte central hasta las partes más alejadas del encéfalo.

Los nervios son haces de fibras nerviosas las cuales pueden ser aferentes o eferentes. Las aferentes llevan información en forma de impulsos nerviosos de la periferia al centro, mientras las eferentes conducen información del centro a las regiones periféricas.

Las fibras aferentes se inician en receptores que captan estímulos exteriores o interiores. Tales órganos receptores recogen la energía propia de los estímulos y la transforman en impulsos nerviosos. Los órganos receptores codifican la información acerca de lo que ocurre en el medio (exterior o interior), captada en forma de estímulos, traduciéndola en impulsos nerviosos, que son conducidos a lo largo de las fibras nerviosas hasta la parte central del sistema. Aquí se analiza la información recibida, se interpreta y se decide la acción que se debe ejecutar. (Fig. 37)

Tomada la decisión, se envía la orden de realizarla, codificada también en forma de impulsos nerviosos, a través de las fibras nerviosas eferentes, hasta el órgano u órganos efectores. El organismo no reacciona a todos los estímulos que recibe, sino que, a la luz de su experiencia y en función de sus expectativas, selecciona los que en un momento dado son

importantes y sólo a ellos responde, descartando los que son insignificantes y almacenando para uso futuro la información relativa a otros.

Las respuestas del sistema nervioso a la estimulación son flexibles, es decir, no responden a un mismo estímulo siempre de la misma manera. El ser humano puede actuar sobre el medio por propia iniciativa, sin necesidad de un estímulo ambiental que desencadene su acción.

En cuanto el efector ejecuta la respuesta ordenada, desde receptores en el mismo se informa al sistema nervioso central que la orden ha sido cumplida. Aquí vuelve a analizarse e interpretarse la nueva información, así como a decidirse con la acción realizada o si será necesaria otra u otras, más para restablecer la armonía con el medio.

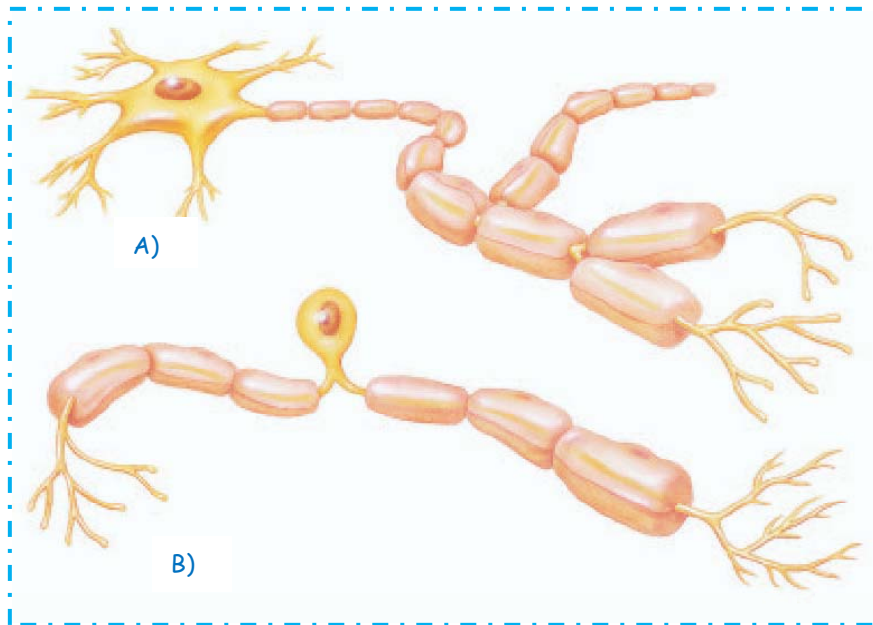


Fig. 37. Estructura de dos tipos de neuronas. Se representan a) una neurona motora y b) una neurona sensitiva.<sup>23</sup>



Dicha secuencia de acontecimientos que ocurren desde el momento en que un receptor capta un estímulo constituye un circuito cerrado, que puede representarse así:

- Estímulo
- Organismo (experiencia-expectativa)
- Respuesta
- Medio modificado
- Organismo (experimental-expectativa modificada).

El sistema nervioso puede realizar tan complejas funciones, gracias a que las neuronales y funcionales, han alcanzado el máximo grado de desarrollo en sus propiedades de irritabilidad y conductibilidad. La irritabilidad es la propiedad inherente de reaccionar ante estímulos, para referirse a esta misma capacidad de reacción se habla de excitabilidad. La irritabilidad es la actividad motora. La propiedad de la conductividad, está relacionada con la irritabilidad, pues consiste en la capacidad para propagar una onda de excitación iniciada para el punto donde se ha recibido la estimulación, hasta otras partes de la célula. Es éste un fenómeno de naturaleza quimioeléctrica, que hace posible la producción y la conducción del impulso nervioso.<sup>22</sup> (Fig.35).

El sistema nervioso se divide en sistema nervioso central (SNC), formado por el encéfalo y la médula espinal, y sistemas nervioso periférico (SNP), compuesto por los nervios pares craneales que salen del encéfalo y los nervios raquídeos, procedentes de la médula espinal.

El sistema nervioso sólo consta de dos tipos principales de células: las neuronas y las células de sostén.

- Las neuronas son las unidades anatómicas y funcionales básicas del sistema nervioso. Están especializadas en la respuesta a los estímulos físicos y químicos, en la conducción de los impulsos



electroquímicos y en la liberación de reguladores químicos. Gracias a estas actividades, las neuronas hacen posible la percepción de estímulos sensitivos, el aprendizaje, la memoria y el control de los músculos y las glándulas. En general, las neuronas no pueden dividirse por mitosis, aunque en determinadas circunstancias muchas pueden regenerar una porción perdida o producir pequeñas ramificaciones nuevas.

- Las células de sostén ayudan a las neuronas a desarrollar sus funciones y su número es unas cinco veces mayor que el de estas últimas. En el SNC, las células de sostén reciben, en conjunto, el nombre de neuroglia o, simplemente, de células gliales (*glia*=pegamento). A diferencia de los neuronales, las células gliales conservan cierta capacidad limitada para dividirse por mitosis.

#### 4.1 LAS NEURONAS

Las neuronas tienen formas y tamaños muy variables, en general todas poseen tres regiones principales: 1) un cuerpo celular, 2) dendritas, y 3) un axón. En conjunto, las dendritas y los axones son las prolongaciones o extensiones del cuerpo celular.(Fig. 38).

El cuerpo celular o pericarión (*peri* = alrededor; *karyon* = núcleo) es la parte más amplia de la neurona en la que se encuentra el núcleo. Es el centro de nutrición de la célula, donde se producen macromoléculas.<sup>24</sup>



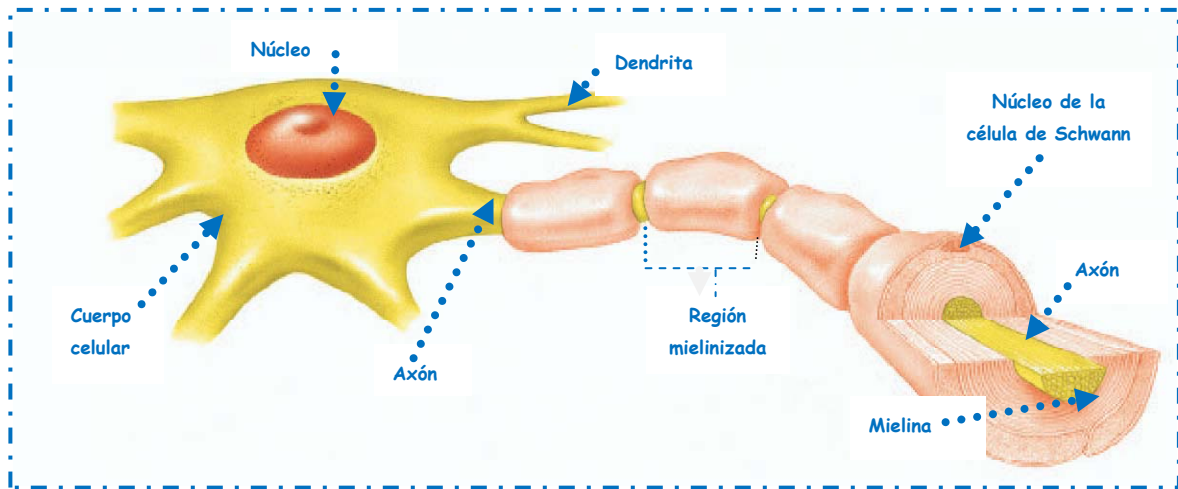


Fig. 38. Partes de una neurona. El axón de esta neurona está recubierto por las células de Schwann que forman la vaina de mielina.<sup>23</sup>

El cuerpo celular contiene también áreas intensamente teñidas de retículo endoplásmico rugoso conocidas como cuerpos de Nissl. En el SNP, los cuerpos celulares suelen formar grupos llamados ganglios. (Tabla 39).

### TERMINOLOGÍA REFERENTE AL SISTEMA NERVIOSO

<b>Sistema nervioso central (SNC)</b>	Encéfalo y médula espinal.
<b>Sistema nervioso periférico (SNP)</b>	Nervios, ganglios y plexos nerviosos.
<b>Neurona de asociación (interneurona)</b>	Neurona multipolar que sólo se encuentra en el SNC.
<b>Neurona sensitiva (neurona aferente)</b>	Neurona que transmite impulsos desde un receptor sensitivo hacia el SNC.
<b>Nervio</b>	Conjunto de axones, puede ser mixto (con fibras tanto motoras como sensitivas).
<b>Nervio motor somático</b>	Nervio que estimula la contracción de los músculos esqueléticos.
<b>Nervio motor autónomo</b>	Nervio que estimula (o inhibe) la contracción del músculo liso y del músculo cardíaco, estimula la secreción glandular.
<b>Núcleo</b>	Grupo de cuerpos celulares neuronales situado del SNC.
<b>Ganglio</b>	Grupo de cuerpos celulares neuronales situados fuera del SNC.
<b>Vía, fascículo, haz</b>	Conjunto de fibras nerviosas que comunican regiones del SNC.

Tabla 39. Terminología referente a la organización del sistema nervioso.<sup>23</sup>



Las dendritas (*dendron*= árbol) son prolongaciones finas y ramificadas que salen del citoplasma del cuerpo celular. Constituyen una zona receptiva que transmite los impulsos eléctricos hacia el cuerpo de la neurona. El axónes una prolongación más larga que conduce los impulsos procedentes del cuerpo celular. La longitud de los axones varía desde sólo algunos milímetros hasta más de un metro. El axón se origina en el cuerpo celular en una zona ampliada llamada montículo axonal, que es el lugar donde se crean los impulsos nerviosos. A partir de axón central pueden extenderse ramas laterales llamadas colaterales del axón.

El axón transporta proteínas y otras moléculas. Este movimiento rápido, se debe a dos mecanismos distintos: flujo axoplásmico y transporte axonal. (Tabla 40).

DIÁMETRO ( $\mu\text{m}$ )	VELOCIDAD DE CONDUCCIÓN (m/s)	EJEMPLOS DE FUNCIONES
12-22	70-120	Sensitiva; posición de los músculos
5-13	30-90	Fibras motoras somáticas
3-8	15-40	Sensitiva: tacto, presión
1-5	12-30	Sensitiva: dolor, temperatura
1-3	3-15	Fibras autónomas hacia los ganglios
0.3-1.3	0.7-2.2	Fibras autónomas hacia el músculo liso y cardíaco.

Tabla 40. Velocidades de conducción y funciones de los nervios con distintos diámetros.<sup>23</sup>

- El flujo axoplásmico, más lento, es el resultado de ondas rítmicas de contracción que empujan al citoplasma a partir del montículo axonal hacia las terminaciones nerviosas.

- ✿ El transporte axonal, para el que se utilizan microtúbulos, es más rápido y selectivo y puede dirigirse tanto hacia atrás (dirección retrógrada) como hacia adelante (dirección ortógrada).<sup>24</sup>

La mielina es un lípido que no conduce corriente eléctrica, lo que significa es un aislante de la fibra nerviosa; cuanto mayor sea el calibre de la fibra, más gruesa es su vaina de mielina, en consecuencia, menos fuga de energía y mayor velocidad hay en la conducción de impulsos nerviosos.

Existen fibras mielínicas y amielínicas; las primeras (en mayor número) recubren nervios que conducen impulsos motores al músculo estriado y aquellos que llevan información a los órganos de los sentidos; las fibras amielínicas recubren principalmente las fibras nerviosas que integran el sistema nervioso autónomo, y aquellas que intervienen en la conducción de impulsos que no requieren una respuesta inmediata, como los que responden a la sensibilidad a la presión y al tacto grueso.<sup>23</sup> (Fig. 41).

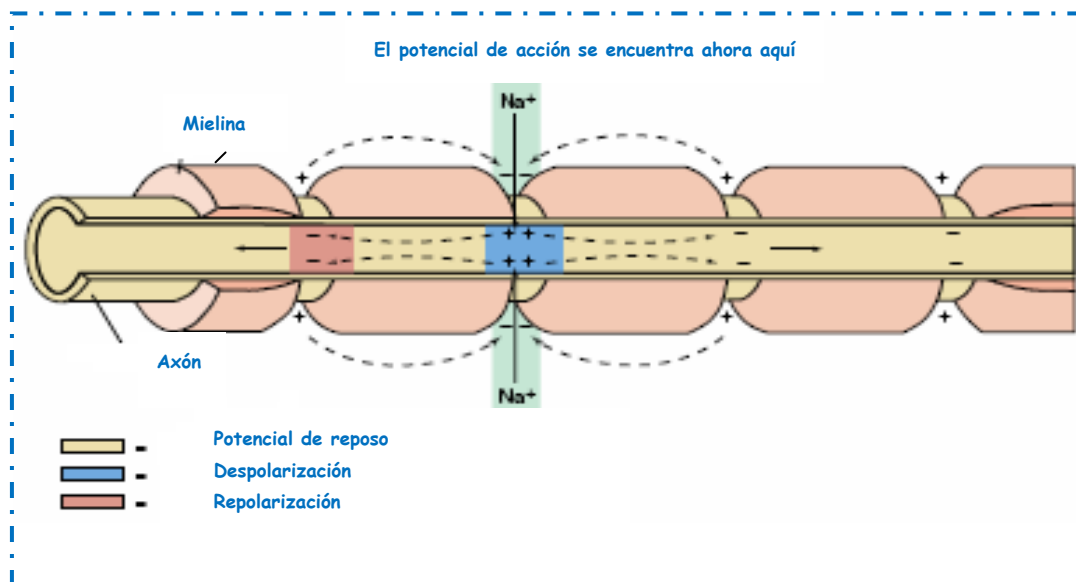


Fig. 41. Conducción de un impulso nervioso en un axón mielinizado. Como la vaina de Schwann impide la entrada de la corriente de  $\text{Na}^+$ , los potenciales de acción sólo pueden producirse en las zonas de interrupción de la vaina de mielina denominadas nódulos de Ranvier.<sup>15</sup>

## 4.2 PRINCIPIOS DE LA TRANSMISIÓN SINÁPTICA

Una sinapsis es la conexión funcional entre una neurona y una segunda célula. En el SNC, esta otra célula es también una neurona. En el SNP, la otra célula puede ser una neurona o una célula efectora de un músculo o una glándula. Aunque la fisiología de las sinapsis entre neuronas y entre neuronas y células musculares es similar, éstas últimas suelen denominarse uniones mionerviosas o neuromusculares.(Fig. 42)

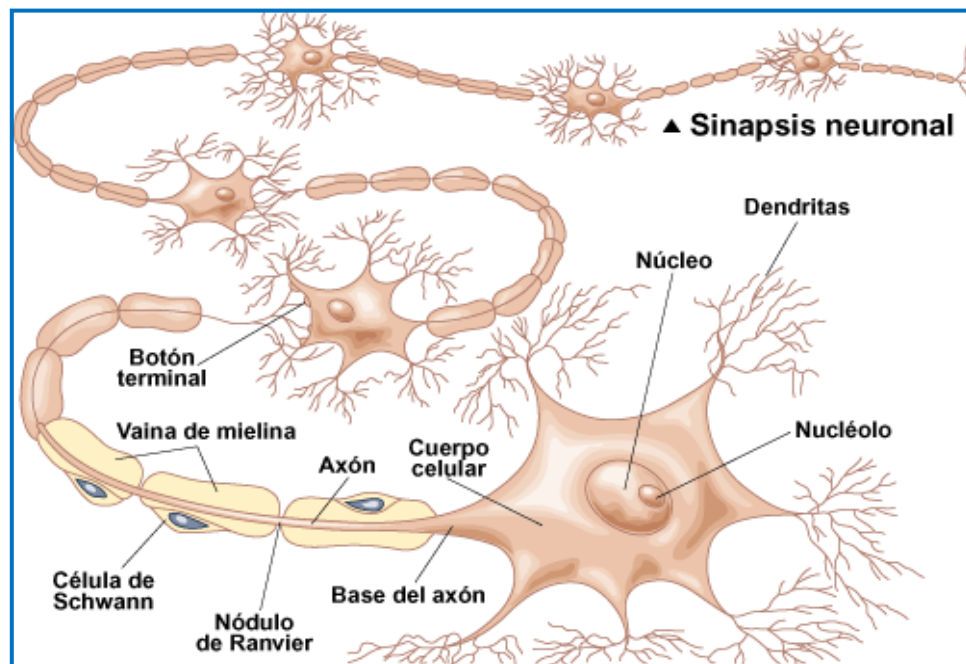


Fig. 42. Sinapsis neuronal.<sup>25</sup>

Las sinapsis entre neurona y neurona suelen consistir en una conexión entre el axón de una de ellas y las dendritas, el cuerpo celular o el axón de la segunda. Así pues, las sinapsis pueden ser, respectivamente, axodendríticas, axosomáticas y axoaxonales. En casi todas las sinapsis, la transmisión sólo se produce en una dirección, desde el axón de la primera neurona (o presináptica) a la segunda neurona (o postsináptica). Lo más

frecuente es que las sinapsis se establezcan entre el axón de la neurona presináptica y las dendritas o el cuerpo celular de la neurona postsináptica. (Fig. 43)

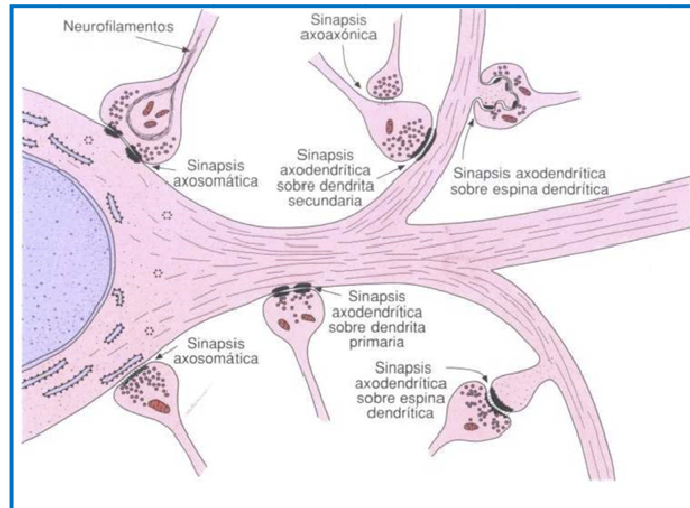


Fig. 43. Tipos de sinapsis neuronal.<sup>52</sup>

Los axones terminan cerca de otra célula o, en algunos casos, en el punto de contacto con ella. Cuando los potenciales de acción llegan al final del axón, estimulan (o inhiben) de forma directa o indirecta a la otra célula. En casos específicos, los potenciales de acción pasan directamente de una célula a otra. Sin embargo, lo habitual es que los potenciales de acción se detengan al final del axón donde estimulan la liberación de un neurotransmisor químico, que es el que produce el efecto en la célula siguiente.<sup>24</sup>

Los organismos desarrollan sistemas para la transmisión efectiva de información adaptativa que se refleja en la complejidad de los mecanismos que median la comunicación intercelular en el sistema nervioso. Las neuronas principales, las neuronas locales y sus fibras aferentes o entrantes, constituyen una tríada de elementos neuronales comunes en muchas regiones del sistema nervioso. La comunicación entre estos elementos

ocurren por lo menos a través de tres mecanismos diferentes: sinapsis eléctricas, interacciones efápticas y sinapsis químicas.

### SINAPSIS ELÉCTRICAS

Las sinapsis eléctricas se caracterizan por puentes moleculares entre neuronas vecinas formados por macromoléculas integrales de membrana con una configuración hexamérica denominadas conexones. Cada conexón está conformado por seis conexinas las cuales son polipéptidos con cuatro segmentos transmembrana. En su configuración hexamérica, los conexones forman canales que permiten el paso de corrientes iónicas y otras moléculas de tamaño pequeño de una neurona a la otra. En las sinapsis eléctricas miles de conexones agrupados en un parche de membrana de una neurona se alinean con los conexones de la neurona vecina en aproximadamente 4nm de distancia. (Fig. 44)

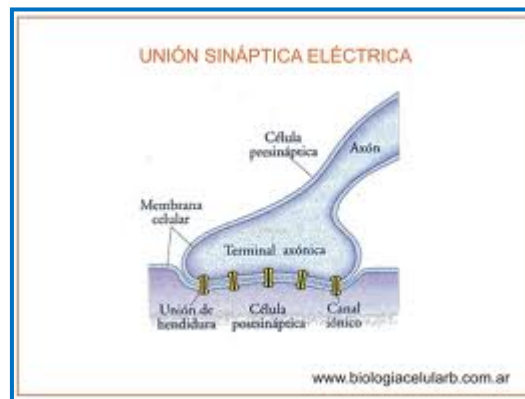


Fig. 44. Sinapsis eléctrica.<sup>53</sup>

Los conexones se mantienen en su sitio, formando una vía rápida de baja resistencia para el paso de solutos de tamaño pequeño entre las neuronas. La evidencia indica que el paso de corrientes iónicas y moléculas pequeñas necesarias para los procesos metabólicos a través de las sinapsis eléctricas es bidireccional.<sup>24, 25</sup> En ocasiones la sinapsis tiene la capacidad de rectificar la comunicación. Es decir, la sinapsis favorece el paso de solutos en alguna



de las dos direcciones. Al ser un puente molecular de baja resistencia, las sinapsis eléctricas permiten una comunicación intercelular rápida y sincrónica de un grupo finito de neuronas. Este tipo de comunicación interneural es especialmente prevalente en organismos distintos a los organismos distintos a los mamíferos. En los humanos en particular, las sinapsis eléctricas están presentes entre las neuronas de la retina, células granulares del bulbo olfatorio, núcleos vestibulares y mesencefálico del nervio trigémino, y entre interneuronas corticales, lo que sugiere que estas neuronas son capaces de sostener una actividad sincrónica.<sup>25</sup>

Para que dos células estén acopladas eléctricamente, deben tener un tamaño aproximadamente igual y deben estar unidas por áreas de contacto de baja resistencia eléctrica. De esta manera, se pueden regenerar los impulsos de una célula a la siguiente sin interrupción. Las células adyacentes acopladas eléctricamente se mantienen unidas mediante uniones comunicantes.

En el músculo cardíaco y en algunos músculos lisos existen uniones comunicantes que permiten la excitación y la contracción rítmica de grandes masas de células musculares. También se han encontrado estas uniones en varias regiones del cerebro, que permiten la transmisión de los impulsos en dos direcciones.<sup>23, 25</sup>

## INTERACCIONES EFÁPTICAS

Las interacciones efápticas entre neuronas se producen por su cercanía en algunas regiones del sistema nervioso.

En este tipo de interacción, la actividad eléctrica de las neuronas individuales ejerce un efecto sobre la actividad de sus vecinas sin necesidad de un puente molecular, como en el caso de las sinapsis eléctricas. En cierto sentido las interacciones de este tipo cumplen el mismo propósito de las



sinapsis eléctricas: la sincronización de la actividad de un subgrupo de neuronas relacionadas entre sí por su ubicación espacial.

## SINAPSIS QUÍMICAS

Las sinapsis químicas son el mecanismo más común de interacción entre las neuronas del sistema nervioso; éstas son consideradas las unidades funcionales y estructurales básicas de los circuitos neuronales. La característica fundamental de la transmisión de información en este tipo de sinapsis es la liberación por parte de una neurona determinada de moléculas denominadas neurotransmisores que tienen la capacidad para modificar el estado fisiológico de otra u otras neuronas, o de sí misma.<sup>25</sup>(Fig. 45)

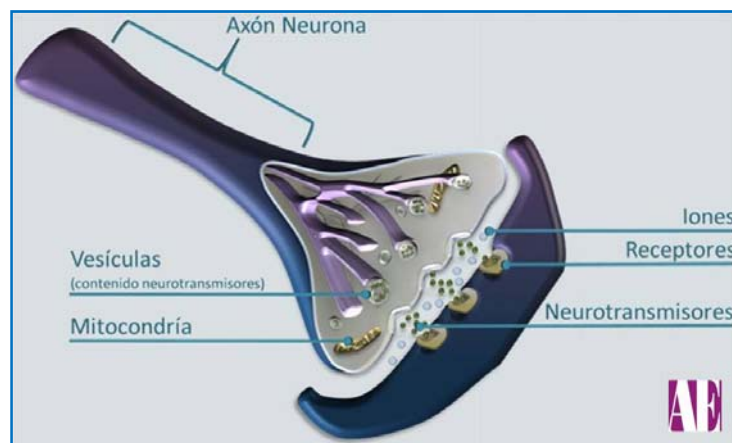


Fig. 45. Sinapsis química.<sup>53</sup>

La transmisión de información en las sinapsis químicas tiene una direccionalidad o polaridad (rectificación), que a su vez está determinada por la naturaleza de sus constituyentes y de los neurotransmisores que contiene. En las sinapsis químicas se puede distinguir un elemento presináptico, una hendidura sináptica y un elemento postsináptico. En la mayoría de sinapsis de este tipo la transmisión de información, mediada por la liberación de neurotransmisores, va desde un elemento presináptico al postsináptico a través de la hendidura sináptica.(Fig. 46)



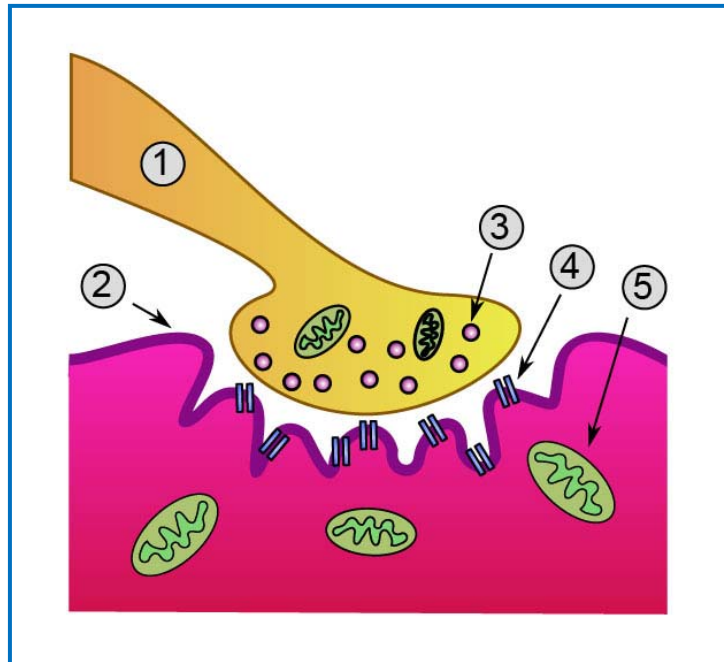


Fig. 46. Componentes de la sinapsis química. 1) Axón, 2) Membrana postsináptica, 3) Neurotransmisor, 4) Receptor y 5) Mitocondria.<sup>53</sup>

La transmisión se hace en un solo sentido gracias a la liberación de los neurotransmisores químicos en las terminaciones axonales presinápticas. Estas terminaciones presinápticas, llamados botones terminales debido a su aspecto hinchado, están separadas de la célula postsináptica por un hendidura sináptica tan estrecha (unos 10 nm).

En las terminaciones de la neurona presináptica, las moléculas neurotransmisoras se encuentran en el interior de muchas pequeñas vesículas sinápticas rodeadas de membrana. Estas vesículas son organelos esféricos con membrana que pueden variar de 40 a 200  $\mu\text{m}$  de diámetro. Para que el neurotransmisor contenido en estas vesículas se libere hacia la hendidura sináptica, la membrana de la vesícula debe fusionarse con la membrana del axón mediante un proceso de exocitosis.

El neurotransmisor se libera en múltiplos de la cantidad contenida en una vesícula y el número de vesículas que experimentan exocitosis depende de la frecuencia de los potenciales de acción producidos en la terminación

axonal presináptica. Así pues, cuando la estimulación del axón presináptico aumenta, también lo hace el número de vesículas que liberan sus neurotransmisores y, por lo tanto, mayor es el efecto sobre la célula postsináptica.(Fig. 47)

Los potenciales de acción que llegan al extremo del axón desencadenan una liberación muy rápida del neurotransmisor. Esta rapidez se debe a que muchas vesículas sinápticas se encuentran ya “atrachadas” en las áreas adecuadas de la membrana presináptica antes de que lleguen los potenciales de acción. En estos lugares de atraque, las vesículas permanecen fijadas por proteínas, formando un complejo de fusión asociado a la membrana presináptica. El complejo de fusión fija la vesícula al lugar de atraque, pero la fusión real entre la membrana de la vesícula y la del axón sólo ocurre con la llegada de los potenciales de acción.

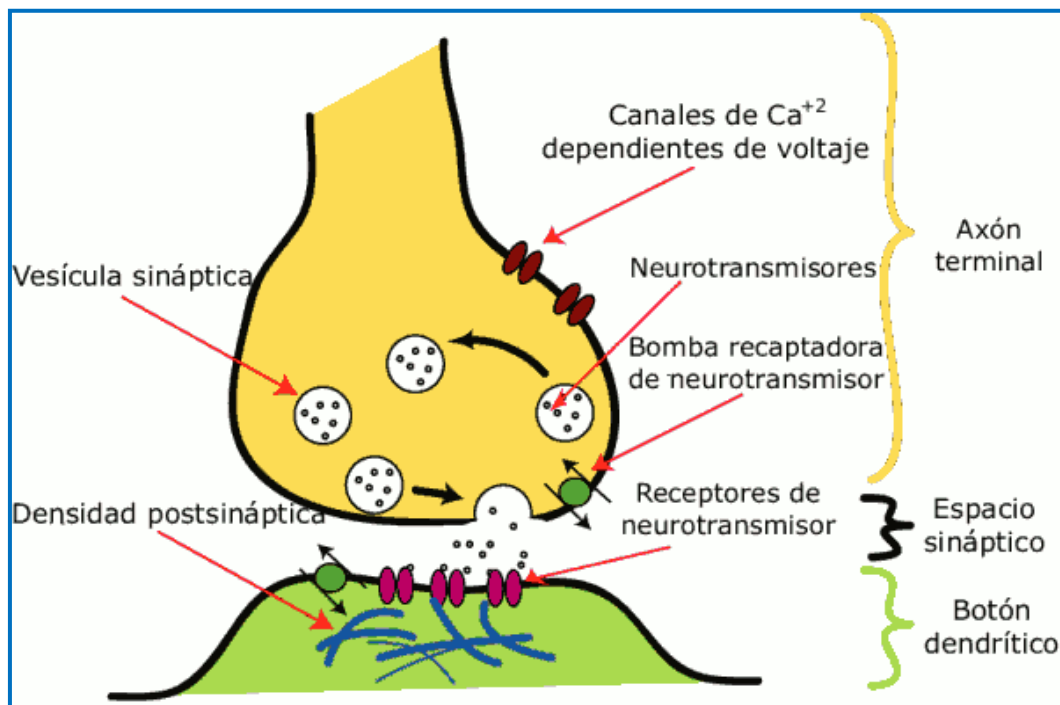


Fig. 47. Esquema de la sinapsis química. El neurotransmisor liberado de las vesículas se enlaza a los receptores presentes sobre la membrana postsináptica y después se remueve por difusión o recaptación activa por parte de los transmisores.<sup>49</sup>

En el axón terminal, existen canales de calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) regulados por el voltaje junto a los lugares de atraque. La llegada de los potenciales de acción a la zona terminal del axón abre estos canales de calcio regulados por el voltaje, y es la difusión de  $\text{Ca}^{2+}$  al interior del axón la que desencadena la rápida fusión de la vesícula sináptica con la membrana axonal y la liberación del neurotransmisor mediante exocitosis. (Fig. 48)

Además, la entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  en la terminal del axón activa a una proteína reguladora existente en el citoplasma y conocida como calmodulina, que a su vez estimula a una enzima llamada proteína quinasa, capaz de fosforilar (añadir un grupo fosfato) a proteínas específicas llamadas sinapsinas presentes en la membrana de la vesícula sináptica. Esta acción podría facilitar la fusión de las vesículas sinápticas con la membrana plasmática. El mecanismo regulador  $\text{Ca}^{2+}$  -calmodulina-proteína quinasa es importante también para la acción de algunas hormonas.

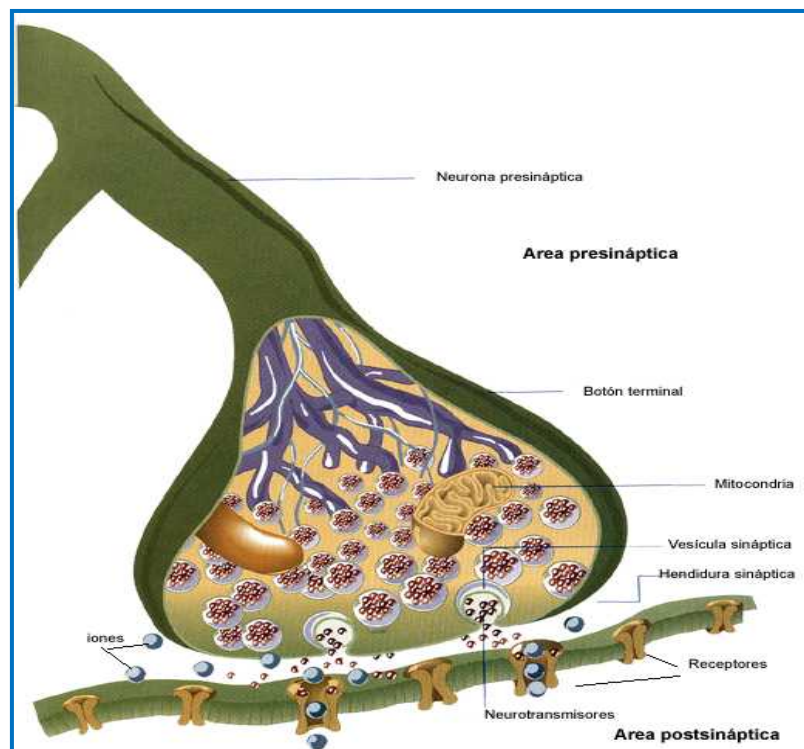


Fig. 48. Liberación del neurotransmisor por exocitosis. Una vesícula sináptica rellena de neurotransmisor en respuesta a una entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  a través de canales de calcio dependientes de voltaje. Libera su contenido a la hendidura sináptica por fusión de la membrana de la vesícula con la membrana presináptica y finalmente es reciclada por endocitosis.<sup>40</sup>



Una vez liberadas, las moléculas del neurotransmisor en las terminales axonales presinápticas difunden con rapidez a través de la hendidura sináptica y alcanzan la membrana de la célula postsináptica. A continuación, los neurotransmisores se unen a proteínas receptoras específicas que forman parte de la membrana postsináptica. Las proteínas receptoras son muy específicas para su neurotransmisor, al que se llama ligando de la proteína receptora. El término ligando se refiere, en este caso, a una molécula proteica de mayor tamaño (el receptor) para formar un complejo. La unión del ligando neurotransmisor con su proteína receptora hace que se abran los canales iónicos de la membrana postsináptica. Por lo tanto, las puertas que regulan estos canales pueden denominarse puertas reguladas químicamente (o reguladas por ligandos), ya que se abren en respuesta a la unión de un ligando químico con su receptor en la membrana celular postsináptica.

Se pueden describir dos grandes categorías de los canales iónicos con puertas: los regulados por el voltaje y los regulados químicamente. Los primeros se encuentran sobre todo en los axones, mientras que la membrana postsináptica posee los regulados químicamente. Los canales regulados por el voltaje se abren en respuesta a la despolarización, mientras que los regulados químicamente se abren en respuesta a la unión de las proteínas receptoras postsinápticas con sus ligandos neurotransmisores.

La apertura de los canales regulados químicamente se efectúa mediante diversos mecanismos y sus efectos también son variables. La apertura de los canales iónicos suele producir despolarización (el interior de la membrana postsináptica se hace menos negativo). Esta despolarización se conoce como potencial postsináptico de excitación (PPSE) porque el potencial de membrana se desplaza hacia el umbral. En otros casos tiene lugar una hiperpolarización, en la que el interior de la membrana postsináptica se hace más negativo. Esta hiperpolarización se llama

potencial postsináptico de inhibición (PPSI), pues el potencial de la membrana se aleja del umbral. (Fig. 49)

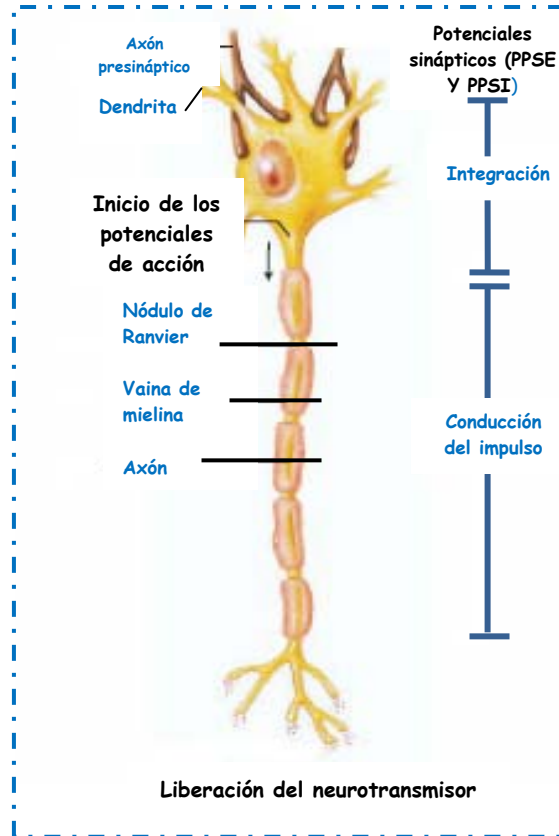


Fig. 49. Especialización funcional de las distintas regiones de una neurona multipolar. En general, la integración de los impulsos aferentes (PPSE y PPSI) se producen en las dendritas y el cuerpo celular, mientras que el axón conduce los potenciales de acción.<sup>23</sup>

Los potenciales postsinápticos de excitación estimulan a la célula postsináptica para que produzca potenciales de acción, mientras que los potenciales postsinápticos de inhibición antagonizan este efecto. En las sinapsis entre el axón de una neurona y las dendritas de otra, los PPSE y los PPSI se producen en la dendrita y deben propagarse hacia el segmento inicial del axón para influir en la producción del potencial de axón. La despolarización total producida por la sumación de los PPSE en el segmento inicial será la que determine si la acción desencadenará la aparición de



potenciales de acción y la frecuencia con la que lo hará. Una vez generados los potenciales de acción, se regeneran ellos a lo largo del axón.<sup>15, 17, 18</sup>

La mayor parte de estos neurotransmisores activan tanto canales iónicos como receptores acoplados a las proteínas G. La transmisión sináptica rápida, la excitación e inhibición, difieren en el curso de los acontecimientos, porque los canales responsables de la transmisión sináptica lenta están regulados a una escala de tiempo mayor por segundos mensajeros, como el AMP cíclico y por subunidades de proteínas G.

La transmisión sináptica rápida y la lenta desempeñan funciones diferentes. El proceso rápido es propio de la información sensorial y el control de la locomoción. Mientras que la transmisión sináptica lenta es de gran importancia para el control de diversas funciones, como el gasto cardíaco, el diámetro de los vasos sanguíneos y la secreción de hormonas. También es la base de cambios de humor y el control del apetito.<sup>26</sup>

#### 4.3 NEUROTRANSMISORES

La neurotransmisión química es la información que se transmite de una neurona presináptica a una neurona postsináptica por medio de señales químicas denominadas neurotransmisores.

Para que una molécula neuroactiva sea considerada como neurotransmisor, se deben acordar los siguientes criterios:

- Poseer un mecanismo para su síntesis en las neuronas presinápticas.
- Tener una localización presináptica.
- Tener un mecanismo de liberación.



- Su actividad sináptica debe ser replicable a través de la aplicación exógena de la molécula.
- Tener un mecanismo efector identificable (receptor) y de terminación de la señal.<sup>25</sup>
- Ser eliminado del espacio extracelular mediante recaptura hacia la célula presináptica o por degradación bioquímica.<sup>28</sup>

Los neurotransmisores pueden ser agrupados en dos grandes familias: moléculas pequeñas y de moléculas grandes. Los primeros incluyen las monoaminas (acetilcolina, serotonina, histamina), las catecolaminas (dopamina, noradrenalina y adrenalina) y los aminoácidos (glutamato, ácido aminobutírico, y (GABA), glicina). (Fig. 50) Los transmisores de molécula grande incluyen una gran cantidad de péptidos llamados neuropéptidos, que abarcan la sustancia P, encefalina, vasopresina, etc.<sup>23, 24, 25, 28</sup> (Tabla 51)<sup>25</sup> En general los neuropéptidos se ubican en compañía de uno de los transmisores de molécula pequeña.

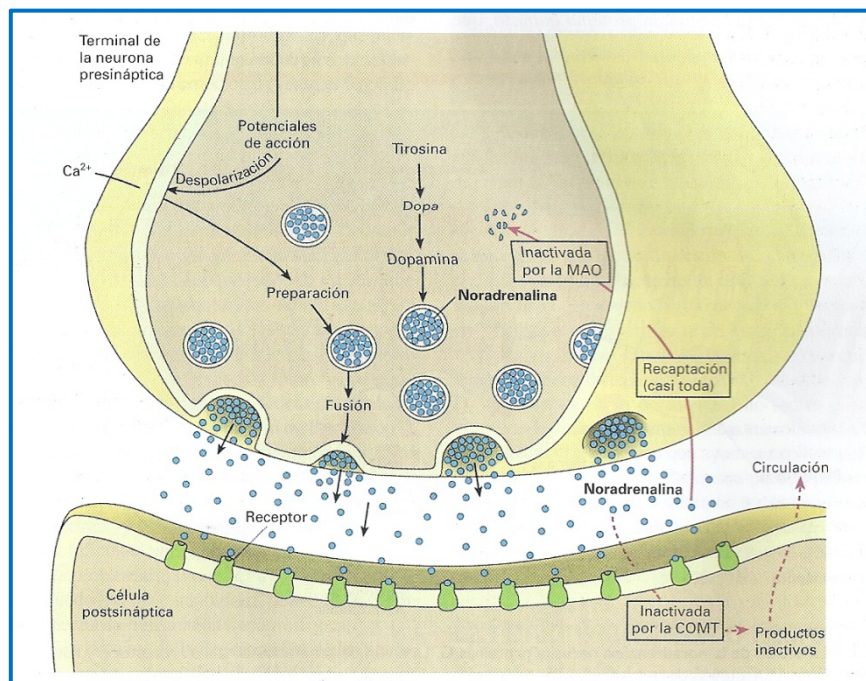


Fig. 50. Producción, liberación y recaptación de los neurotransmisores de la clase catecolaminas. Los transmisores se combinan con las proteínas receptores postsináptica. (COMT=catecol-O-metiltransferasa; MAO= monoaminoxidasa).<sup>25</sup>

**CARACTERÍSTICAS DE LOS PRINCIPALES NEUROTRANSMISORES CLÁSICOS<sup>29</sup>**

NEUROTRANSMISOR	PRECURSOR	PASO LIMITANTE DEL PROC. BIOSINTÉTICO	MECANISMO DE TERMINACIÓN	PRINCIPALES SITIOS DE PRODUCCIÓN EN EL SISTEMA NERVIOSO.
<b>AMINOÁCIDOS:</b>				
Glutamato	Glutamina	Glutaminasa	Transportadores	Neuronas de proyección corticales y subcorticales. Principal neurotransmisor excitatorio del SNC.
Ácido $\gamma$ -aminobutírico (GABA)	Glutamato	GAD	Transportadores	Interneuronas corticales y proyecciones inhibitorias en el SNC.
<b>AMINAS BIÓGENAS:</b>				
Dopamina (DA)	Tirosina	Tirosina hidroxilasa	Recaptación, MAO.	Sustancia negra parte compacta, área ventral del tegmento, hipotálamo, retina.
Serotonina (5-HT)	Triptófano	Triptófano hidroxilasa	Recaptación, MAO. COMT.	Núcleos de rafe
Noradrenalina (NA)/adrenalina	Tirosina	Tirosina hidroxilasa	Recaptación	Locus coeruleus
Histamina	Histadina	L-histidina descarboxilasa	Recaptación	Hipotálamo
<b>OTROS:</b>				
Acetilcolina (ACh)	Colina + acetil CoA	Disponibilidad de colina, colina acetil transferasa	Degradación enzimática por la acetilcolinesterasa	Núcleo basal de Meynert, septum, complejo pontomesencefalotegmentario

Igual que la ACh (acetilcolina), los neurotransmisores monoaminas establecen interacciones con proteínas específicas de la membrana de la célula postsináptica. Para mantener un control nervioso adecuado, los efectos estimulantes de estas monoaminas, al igual que la acetilcolina, deben inhibirse rápidamente. La inhibición de la acción de las monoaminas se debe a:

- ✿ La recaptación de la sustancia hacia el interior de las terminaciones de la neurona presináptica.
- ✿ La degradación enzimática en las terminaciones neuronales presinápticas mediante la acción de monoaminoxidasa (MAO).



- La degradación enzimática de las catecolaminas en la neurona postsináptica por acción de la catecol-O-metiltransferasa (COMT).

Los neurotransmisores monoaminas no abren directamente los canales iónicos en la membrana postsináptica, sino que actúa a través de un regulador intermedio conocido como segundo mensajero. En algunas sinapsis que utilizan las catecolaminas para la transmisión sináptica, este segundo mensajero es un compuesto denominado adenosínmonofosfato cíclico (AMPC).

#### 4.3.1. SEROTONINA

Las neuronas cuyos cuerpos celulares se encuentran en el área conocida como núcleos de rafé, localizados a lo largo de la línea media del tronco cerebral, utilizan la serotonina o *5-hidroxitriptamina* (5HT) como neurotransmisor. La serotonina procede del aminoácido L-triptófano y las variaciones de la cantidad de este aminoácido en la alimentación (entre alimentos ricos en triptófano se encuentran la leche, pavo, cereales y carne) pueden influir sobre la cantidad de serotonina formada por las neuronas, así pues, una deficiencia dietética de triptófano puede determinar una falta de serotonina en el cerebro. Las funciones fisiológicas atribuidas a la serotonina son la intervención en la regulación del estado de ánimo y la conducta, el apetito y la circulación cerebral. (Fig. 52)

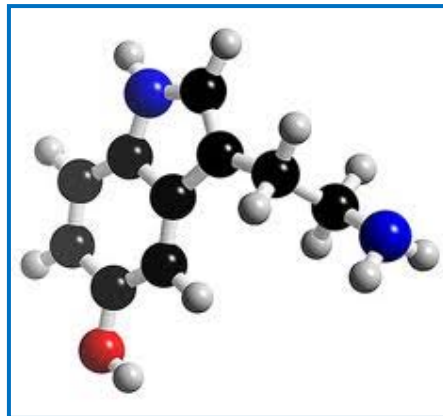


Fig. 52. Estructura de la serotonina.<sup>55</sup>

Se estima que solamente 1 a 2% del total de la concentración de serotonina se encuentra en el cerebro. De hecho, la gran mayoría de la serotonina se encuentra por fuera del sistema nervioso central, en las plaquetas, los mastocitos y las células enterocromafines del intestino. La serotonina no cruza la barrera hematoencefálica. En consecuencia, las células cerebrales deben sintetizar su propia 5-HT. El triptófano es el sustrato para la síntesis de serotonina, y se ha demostrado que este aminoácido cruza la barrera hematoencefálica utilizando un sistema de transporte especial. El triptófano es hidrolizado a 5-hidroxitriptófano (5-HTP) en presencia de la enzima triptófano hidroxilasa. Después de su síntesis el 5-HTP es descarboxilado a serotonina por la misma enzima que descarboxila la DOPA. El catabolismo de la serotonina se hace a través del sistema de monoaminoxidasa. (Fig. 53)

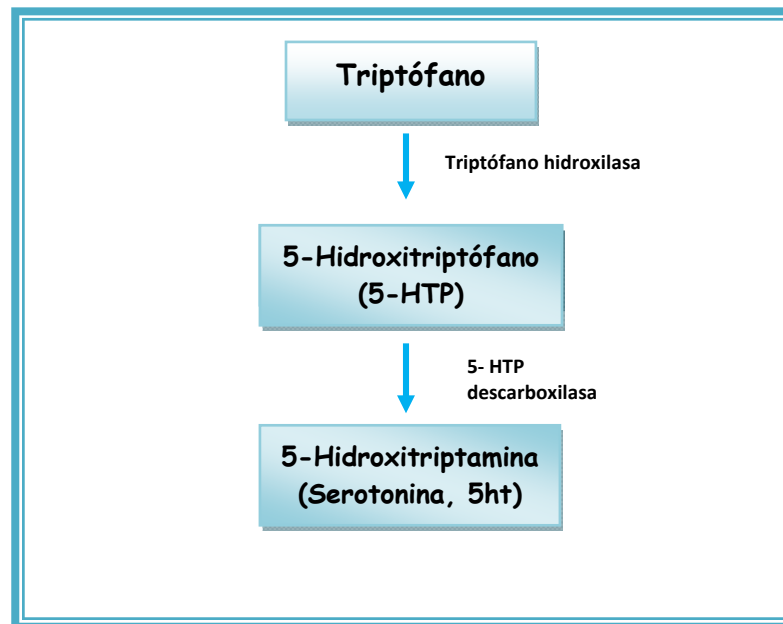


Fig. 53. Síntesis de serotonina a partir del triptófano. <sup>40</sup>



Los cuerpos celulares de donde se originan las vías serotoninérgicas residen sólo en el tallo encefálico. La mayor parte de estas neuronas se encuentran en los ocho núcleos de rafé, que se extienden a lo largo de la línea media por todo el tallo encefálico, limitados a los lados por los núcleos de la zona medial de la formación reticular. Las proyecciones eferentes de los núcleos del rafé tienen organización topográfica. Los grupos nucleares rostrales se proyectan en dirección rostral hasta el prosencéfalo. Los núcleos de rafé caudales envían sus axones a la médula espinal, donde terminan en la lámina I y II de la columna celular intermediolateral y en el cuerpo ventral. Los grupos celulares de localización central, que se superponen a los grupos que proyectan en dirección rostral y caudal, inervan a los núcleos del tallo encefálico y al cerebelo. También se encuentran terminaciones serotoninérgicas en el epéndimo que recubre a los ventrículos.

Los axones de los núcleos de rafé rostrales ascienden por el haz medial del prosencéfalo y se distribuyen al diencéfalo y al cuerpo estriado y a la corteza del telencéfalo. En la corteza cerebral, las terminales de 5-HT se ramifican en menor medida. Las terminales serotoninérgicas se acumulan en forma por demás densa en áreas de la corteza límbica y en las corticales sensoriales, como la corteza visual primaria.

Se han identificado muchos subtipos de receptores de serotonina, y se han agrupado en cinco familias: 5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>4</sub>, 5-HT<sub>5</sub>. De éstas, todas, salvo los receptores de 5-HT<sub>3</sub>, son receptores acoplados a la proteína G.

Los receptores 5-HT son abundantes en el hipocampo, en el *septum*, en la amígdala, en el hipotálamo y en la corteza, y se consideran que están íntimamente unidos al proceso de regulación de las emociones.



Los receptores de 5-HT<sub>2</sub> se encuentran en el *claustrum*, el sistema límbico, en los núcleos de la base y en los núcleos olfatorios, que dan una importante regulación a la nociocepción.

Los receptores de 5-HT<sub>4</sub> se han identificado en grupos celulares en el hipocampo. Estos han desempeñado un papel muy importante en el desarrollo de tratamientos de psicosis y migraña.<sup>23, 24, 28, 40</sup>

En el SNC la 5-HT está implicada en numerosas funciones fisiológicas como la regulación del dolor, regulación de la temperatura corporal, ingesta de comida y bebida, control del vómito, regulación neuroendocrina, regulación de la actividad sexual, control de la función cardiovascular, contracción muscular, ciclo de sueño-vigilia, memoria y aprendizaje. Este neurotransmisor participa en la selección y en la generación del movimiento, mientras que la parte prefrontal participa en procesos cognitivos y motivacionales/emocionales. Así mismo tiene evidente participación en el lenguaje elaborado y el razonamiento.

Fuera del SNC la 5-HT está involucrada en la contracción del músculo liso, la movilidad gastrointestinal, en mecanismos secretores periféricos e interacciona con neuronas sensoriales. A nivel circulatorio está implicada en la agregación plaquetar y puede actuar como vasodilatador o vasoconstrictor según la zona de circulación o el estado de la misma.

Está íntimamente implicado en la depresión, pánico, ansiedad, trastorno obsesivo-compulsivo, bruxismo y la anorexia/bulimia.<sup>28</sup>

#### 4.3.2 DOPAMINA

Es un importante neurotransmisor y modulador sináptico sintetizado y liberado por neuronas localizadas en la sustancia negra, el área ventral del tegmento mesencefálico, la retina, el núcleo arqueado del hipotálamo y el bulbo olfatorio. (Fig. 54)

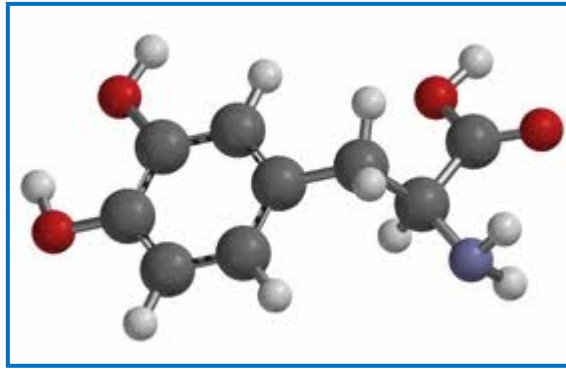


Fig. 54. Estructura de la dopamina<sup>56</sup>

La dopamina se sintetiza a partir de la tirosina, la cual debe atravesar la barrera hematoencefálica para luego convertirse en L- dihidroxifenilalanina (L-DOPA) en una reacción catalizada por la enzima tirosina hidroxilasa. Finalmente, la DOPA se convierte en dopamina en presencia de la enzima descarboxilasa de aminoácidos L-aromáticos. La dopamina se libera de la terminal nerviosa en un proceso dependiente del calcio en respuesta al potencial de acción. La liberación de dopamina también está regulada por la acción de moduladores presinápticos. Luego debe ser liberada de la terminal nerviosa, la dopamina es convertida en ácido dihidrofenilacético en presencia de la enzima monoaminoxidasa (intraneuronal) o en ácido homovalínico debido a la acción combinada de las enzimas monoaminoxidasa y catecolaminérgicos. (Fig. 55)

Pueden clasificarse en tres categorías:

- **Vías largas:** Incluyendo el sistema nigroestriatal (con origen en la sustancia negra y terminales en el núcleo estriado), el sistema mesocortical (con origen en el área tegmental ventral y terminales en la corteza frontal, cingulada y entorrinal), sistema mesolímbico (con origen en el tegmento ventral y proyecciones al septo, tubérculo olfatorio, núcleo de accumbens, amígdala, y corteza piriforme), y sistema diencefaloespinal (con origen en el hipotálamo dorsal y

posterior, y zona caudal del tálamo y, proyecciones descendentes a la médula espinal).

- **Vías cortas o intermedias:** incluyendo el sistema tuberohipofisiario (con origen en el núcleo arqueado del hipotálamo y proyecciones al lóbulo intermedio y posterior de la hipófisis), sistema tuberoinfundibular (con proyecciones del núcleo arqueado a la eminencia media), sistema incertohipotalámico (con proyecciones desde el hipotálamo anterior, hipotálamo mediobasal, región medial y región septal), y sistema periventricular (con origen en la sustancia gris periacueductal y proyecciones a hipotálamo y tálamo).
- **Vías ultracortas:** incluyendo el sistema de células amacrinias en la capa nuclear interna de la retina, y el sistema periglobular del bulbo olfatorio.

Los receptores de dopamina se clasifican en dos: postsinápticos (por lo general en las células dopaminérgicas). Y presinápticos (presentes en las células dopaminérgicas). De acuerdo a sus características funcionales y farmacológicas, los receptores se dividen en D1 y D2. Los receptores D1 median el efecto de la dopamina sobre la estimulación de la enzima adenilato ciclasa, en tanto que la activación de los receptores D2 tiene efecto inhibitorio en la función de la enzima.

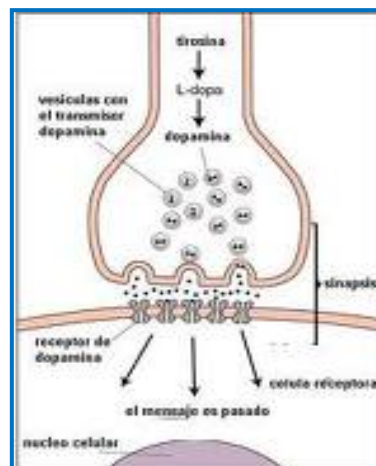


Fig. 55. Síntesis de dopamina



Este neurotransmisor interviene en el control de los actos motores. Una proyección mesolímbica del sistema dopaminérgico está vinculada a la conducta agresiva y a la emocionalidad.<sup>24, 57, 58, 59</sup>

La proyección dopaminérgica desde el área tegmental ventral hasta el prosencéfalo (cerebro anterior) actúa generando una recompensa hedónica, en otras palabras placer, mediante motivación o estimulación.<sup>40</sup>

Una de las funciones más importantes del sistema de transmisión dopaminérgica en el área tegmental ventral es la capacidad de responder a estímulos que poseen valor de tipo motivacional. Estos estímulos pueden ser divididos en positivos y negativos, dependiendo de su naturaleza sobre las consecuencias biológicas que producen, esto es, pueden traer un beneficio o dañar al organismo.

Los estímulos positivos, a su vez, pueden ser clasificados en dos categorías: aperitivos o consumatorios, dependiendo del tipo de comportamiento que estos producen. Aquellos que producen patrones flexibles de búsqueda de un estímulo recompensante y su acercamiento a éste, se denominan estímulos aperitivos (alimentos), aquellos estímulos que inducen un patrón flexible de extinción de una conducta recompensante se denominan estímulos de extinción o consumatorios. La presencia repetida de estímulos repetidos, produce la adquisición inducida por el mismo estímulo, la respuesta es condicionante; estas respuestas condicionantes provocan un incremento en la concentración basal de dopamina en la corteza prefrontal, y la región del núcleo de accumbens.<sup>60, 66</sup>

### **4.3.3 ADRENALINA Y NORADRENALINA**

La noradrenalina y la adrenalina son pares de la familia de las catecolaminas, las cuales se sintetizan a partir de la tirosina en el cerebro, las células cromafines, los nervios y ganglios del sistema nervioso simpático.



La noradrenalina es el neurotransmisor por excelencia de las neuronas posganglionares del sistema simpático. (Fig. 56)

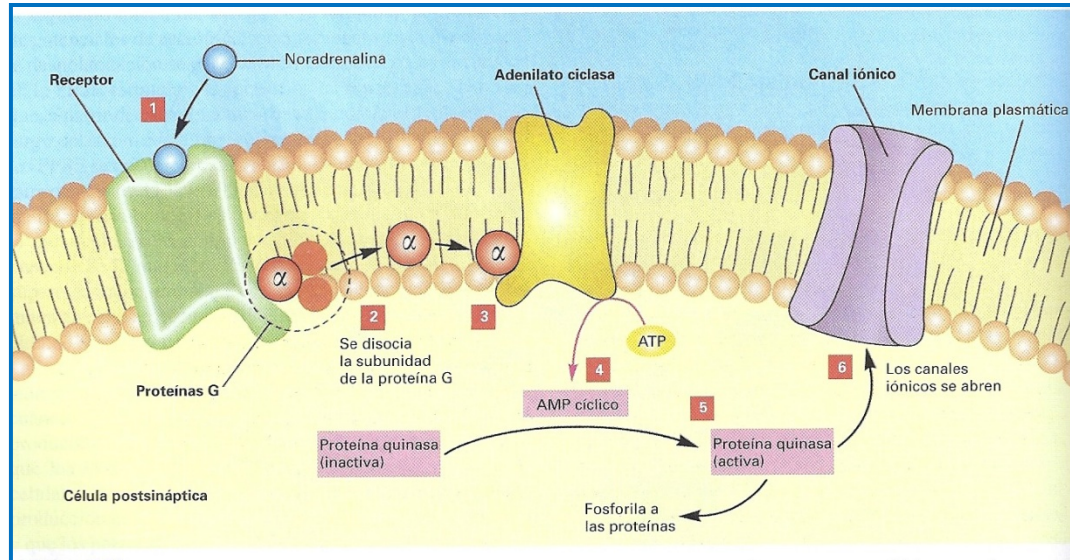


Fig. 56. La acción de la noradrenalina necesita proteína G. la unión de la noradrenalina a su receptor; 1) hace que las proteínas G se disocien; 2) La unión de la subunidad alfa de la proteína G a la enzima adenilato ciclasa; 3) activa a esta enzima e induce la formación de AMP cíclico; 4) A su vez, el AMP cíclico activa a la proteína quinasa; 5) que puede abrir los canales iónicos; 6) y producir otros efectos.<sup>54</sup>

La noradrenalina es un neurotransmisor tanto en el sistema nervioso central como en el periférico. En apariencia, su función consiste en ejercer influencias inhibitorias en neuronas postsinápticas. Estas influencias pueden esparcirse de manera amplia por la extensa distribución y arborización de sus terminales axónicas. Las neuronas con cuerpos celulares de ciertos núcleos localizados en el tegmento del tallo cerebral contienen grandes cantidades de noradrenalina; éstos son el locus ceruleus y los núcleos tegmentales laterales, que le asignan suprimir estímulos irrelevantes, modifican la conducta, grado de alerta y el sueño.

Los núcleos tegmentales tienen axones con una distribución más limitada hacia la base del cerebro y la médula espinal. Se piensa que estas proyecciones participan en el procesamiento asociado al humor, (conexiones con el sistema límbico), memoria (conexiones con la corteza



cerebral) y regulación hormonal y homeostasis (proyecciones al hipotálamo y sistema nervioso autónomo).

La síntesis de estas catecolaminas comienza con la conversión de la tirosina en DOPA en presencia de la enzima tirosina hidroxilasa. A nivel central, la noradrenalina es sintetizada por un grupo de neuronas en locus ceruleus que emiten proyecciones a todo el sistema nervioso. (Fig. 58)

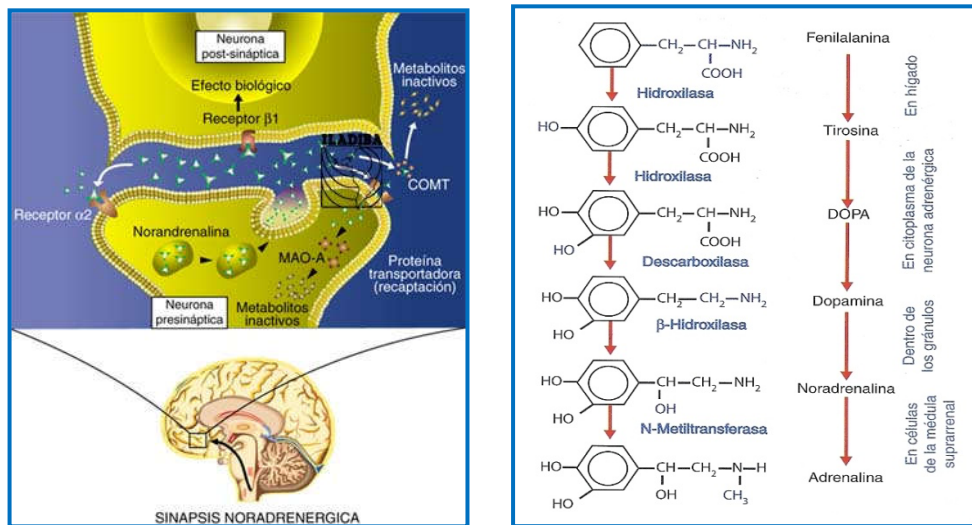


Fig. 58. Síntesis noradrenérgica.<sup>18</sup>

Existen distintos tipos de receptores para noradrenalina. Hay los tipos alfa que, al nivel del tallo cerebral, intervienen en respuestas inhibitorias de la liberación del neurotransmisor, en virtud de que funcionan como autorreceptores en las membranas presinápticas y los receptores beta, que facilitan la liberación de noradrenalina. Receptores alfa y beta noradrenérgicos también se encuentran en la membrana postsináptica.

La noradrenalina se relaciona con los estados de activación del organismo, por lo que desempeña una función muy importante en la regulación de la vigilia y de ciertos estados afectivos. Una disminución en la noradrenalina cerebral se correlaciona con la depresión. La noradrenalina



sirve a la vez de transmisor en el sistema nervioso autónomo, en las fibras posganglionares del simpático.

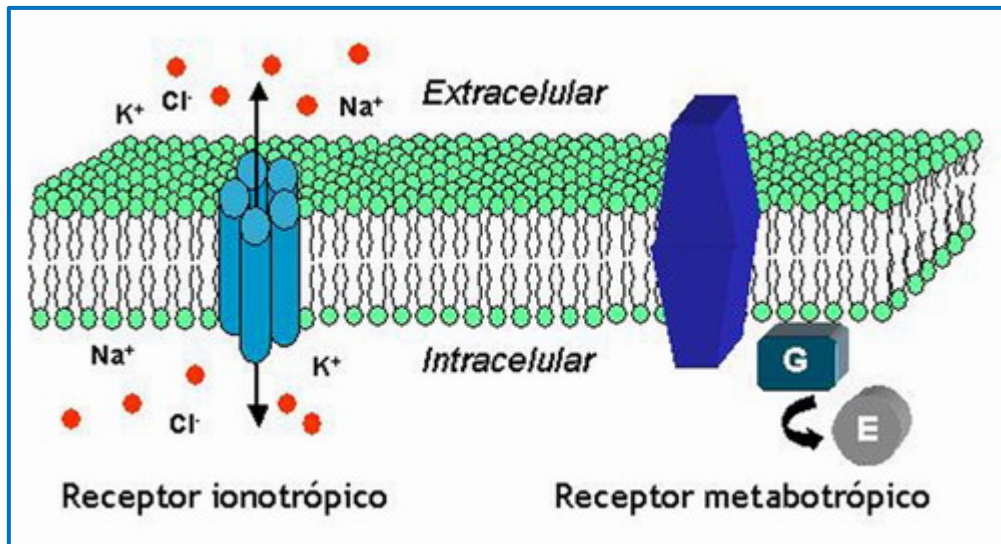
La adrenalina es una monoamina, está presente en la médula suprarrenal, de donde se libera en respuesta al estrés fisiológico y psicológico. También es un transmisor liberado por neuronas situadas en el tegmento de la porción inferior del tallo cerebral; algunas se encuentran en el locus ceruleus.

En la actualidad se ha descubierto que la adrenalina tiene asentamientos en el núcleo dorsal motor del vago y en los núcleos del tracto solitario, se ha determinado la presencia de neuronas adrenérgicas que participan en el control de ciertas respuestas viscerales y gustativas. Esta monoamina se adapta a los requerimientos del ambiente en un proceso al que bien podría denominarse aprendizaje.<sup>57, 61</sup>

## 5. RECEPTORES

Los neurotransmisores que liberan las terminaciones nerviosas se unen a proteínas especializadas llamadas receptores presentes en la membrana postsináptica. La unión del neurotransmisor con el receptor induce modificaciones funcionales en la célula objetivo mediante una acción directa o indirecta en los canales iónicos.

Los receptores se dividen en dos categorías, una la de los que forman un canal verdadero y propio, los llamados receptores ionotrópicos, (o canales iónicos dependientes de transmisor) y otra la de los que están indirectamente ligados a canales iónicos a través de las proteínas G y segundos mensajeros, denominados receptores metabotrópicos.(Fig. 59)

Fig. 59. Receptores ionotrópicos y metabotrópicos<sup>62</sup>

La unión del agonista con el receptor induce un cambio conformacional de la proteína con la consecuente abertura del canal. En los metabotrópicos, la unión del neurotransmisor con el receptor (que en este caso constituye una entidad distinta de los canales iónicos) da lugar a la protección de metabolitos intracelulares. A su vez estos últimos activan las cascadas bioquímicas que pueden concluir en la fosforilación de otras proteínas o canales iónicos, o bien la movilización de iones de calcio de los depósitos intracelulares. Los receptores ionotrópicos aseguran una transmisión sináptica rápida de unos cuantos milisegundos, los metabotrópicos aseguran una transmisión lenta que puede durar desde decenas de segundos hasta minutos.

El efecto neuroactivo de los receptores específicos es cumplir la función de traductores de las señales a cambios específicos de la neurona postsináptica y así producir cambios conformacionales en la proteína y de esta manera funcionar de forma diferente.



## 5.1 RECEPTORES IONÓTRÓPICOS

Son canales iónicos en sí, se relacionan en forma directa con canales iónicos. Su activación por el neurotransmisor por lo general provoca un aumento en la permeabilidad a un ión determinado, lo que genera un cambio en el potencial de membrana hacia el potencial de equilibrio de ión en cuestión.

Están formados por cinco proteínas o subunidades que conforman una estructura que es de un canal con un poro en el eje central, que al ser activado por su ligando se abre y permite el pasos de iones. Esto produce cambios de polaridad en la membrana, en ausencia de segundos mensajeros. Otros nombres con los que conoce a estos receptores son “canales operados por ligando” o “receptores asociados a canales iónicos”.

Los receptores ionotrópicos comprenden los receptores nicotina de la acetilcolina, los receptores de ácido  $\gamma$ -aminobutírico, los receptores de la glicina, los receptores del glutamato, el receptor 5-TH<sub>3</sub> de la serotonina.

## 5.2 RECEPTORES METABOTRÓPICOS

Los metabotrópicos se caracterizan por un polipéptido único que atraviesa la membrana y forma siete segmentos transmembrana hidrófobos. Éstos poseen una terminación amínica en la parte externa de la membrana y una carboxílica en la interna. Los anillos citoplasmáticos presentes en la parte interna de la membrana, en particular el segundo y el tercero, contienen los sitios de unión para las proteínas G. Las proteínas G son trímeros contruidos por tres subunidades denominadas  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ . Éstas se encuentran reagrupadas en cuatro clases distintas: G<sub>s</sub>, (excitatorias), G<sub>i</sub> (inhibitorias), G<sub>q</sub> y G<sub>12</sub>. La G<sub>s</sub> y la G<sub>i</sub> estimulan e inhiben respectivamente, la



producción de adenilato ciclasa; La  $G_q$  está acoplada la fosfolipasa C, mientras que el objetivo de la  $G_{12}$  se desconoce.

Las proteínas G participan en la regulación de diferentes canales iónicos dependientes de voltaje, como los canales de  $K^+$ ,  $Na^+$  y  $Ca^{2+}$  y causa la abertura y expulsión de  $K^+$ , con la consecuente hiperpolarización de la membrana.

Sin embargo como ya se ha mencionado, las proteínas G pueden actuar de forma indirecta en los canales iónicos a través de enzimas como la adenilato ciclasa, fosfolipasa C, fosfolipasa A-2, fosfodiesterasa, cinasa de fosfatidilinositol 3, etc.

El nombre de proteína G proviene de la proteína de unión al guanosíntrifosfato (GTP), que es una amplia familia de unos 20 tipos de proteínas. Todas las proteínas G tienen un funcionamiento común:

1. Cada proteína G tiene tres unidades, denominadas  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ . En reposo, una molécula de guanosindifosfato (GDP) está unida a la subunidad  $G_\alpha$  y el complejo flota alrededor de la superficie interna de la membrana.
2. Si esta proteína G unida al GDP da con el receptor adecuado y ese receptor tiene una molécula de transmisor unida a él, la proteína G libera el GDP y lo cambia por un GTP que recoge del citosol.
3. La proteína G activada unida al GTP se divide en dos partes; la subunidad  $G_\alpha$  con el GTP y el complejo  $G_{\beta\gamma}$ . Ambos pueden seguir adelante e influir sobre varias proteínas efectores.
4. La propia subunidad  $G_\alpha$  es una enzima que finalmente convierte el GTP a GDP. Por lo tanto, la  $G_\alpha$  pone fin a su propia actividad mediante la conversión del GTP unido a GDP.
5. Las subunidades  $G_\alpha$  y  $G_{\beta\gamma}$  se unen de nuevo, permitiendo que el ciclo comience de nuevo. (Fig. 60)

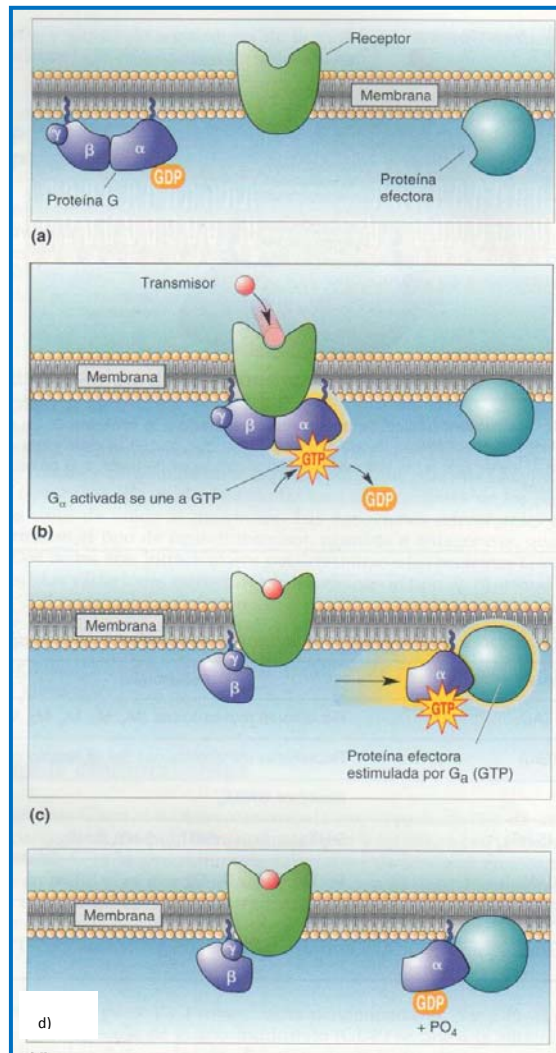


Fig. 60. Forma básica de funcionamiento de las proteínas G. a) en su estado inactivo, la subunidad  $\alpha$  de la proteína G se une a GDP. b) Cuando es activado por su receptor asociado a la proteína G, el GDP es intercambiado por GTP. c) La proteína G activada se desdobra y la subunidad  $G_{\alpha}$  (GTP) activa proteínas efectoras. d) la subunidad  $G_{\alpha}$  elimina lentamente el fosfato ( $PO_4$ ), convirtiéndolo en GDP y finalizando su propia actividad.<sup>40</sup>

### 🌟 Sistemas efectoros asociados a proteínas G

Las proteínas G activadas ejercen sus efectos uniéndose a dos tipos de proteínas efectoras: canales iónicos dependientes de proteína G y enzimas activadas por proteínas G. Como en el primer caso no hay más intermediarios químicos implicados, esa ruta se denomina también vía directa.



- La vía directa: Diversos neurotransmisores utilizan la vía directa del receptor a la proteína G y de ésta a un canal iónico. Los receptores muscarínicos son el mejor ejemplo. Estas son las vías más rápidas entre los sistemas asociados a proteínas G, con respuestas que comienzan en 30-100ms tras la unión de neurotransmisor.
- Cascadas de segundos mensajeros. Las proteínas G pueden ejercer sus efectos activando directamente algunas enzimas. La activación de estas enzimas es capaz de desencadenar una complicada sucesión de reacciones bioquímicas, una cascada que frecuentemente termina con la activación de otras enzimas que alteran la función neuronal. (Fig. 61)

Entre la primera enzima y la última existen enzimas, lo que se denomina cascada de segundos mensajeros.

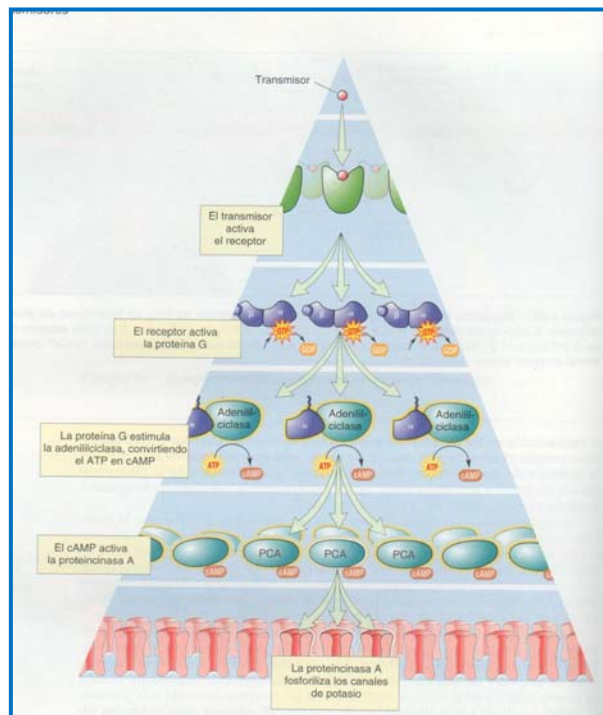


Fig. 61. Amplificación de la señal mediante cascadas de segundo mensajero asociadas a la proteína G. cuando el transmisor activa un receptor asociado a la proteína G, puede haber amplificación de los mensajeros a diferentes niveles de la cascada, de manera que por último bastantes canales resultan afectados.<sup>40</sup>

## • Receptores acoplados a proteínas G

La molécula consta de siete segmentos  $\alpha$ -helicoidales hidrófobos que atraviesan la membrana, compuestos por aminoácidos y dispuestos en tres hélices extracelulares y tres intracelulares. El sitio de unión al agonista está localizado en algún lugar entre las hélices de la cara extracelular, mientras que otro sitio de reconocimiento formado por segmentos citosólicos se une a la proteína G. (Fig. 62)

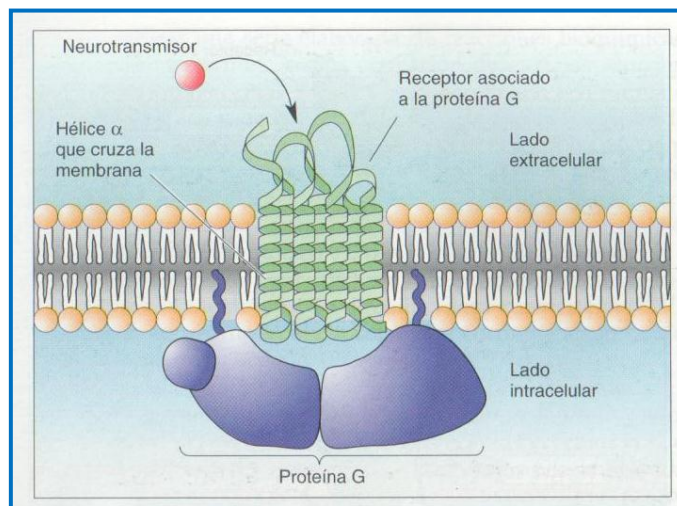


Fig. 62. Estructura básica de un receptor asociado a la proteína G. La mayor parte de receptores metabotrópicos tienen siete hélices  $\alpha$  que cruzan la membrana, con un lugar de unión al transmisor en el lado extracelular y otro lugar de unión a la proteína G en el lado intracelular.<sup>40</sup>

Las proteínas G flotan en la membrana con su dominio expuesto situado en el citosol y son de composición heterotrimérica (subunidades  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ). En el estado inactivo, el GDP está unido a su dominio expuesto; la activación a través del receptor induce el cambio de GDP por GTP. La subunidad  $\alpha$  activa que transporta el GTP se disocia de las otras dos subunidades y activa o inhibe al efector. También se ha observado que las subunidades  $\beta\gamma$  modulan ciertos efectores como los canales de  $K^+$  regulados por el receptor, la adenilciclase y la fosfolipasa C. (Fig. 63)



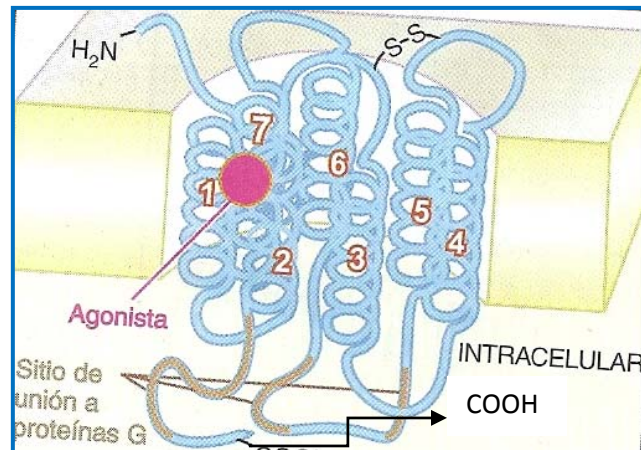


Fig. 63. Representación esquemática de la molécula del receptor acoplado a proteínas G. El receptor consta de segmentos helicoidales de aminoácidos hidrófobos que abarca la membrana. Los segmentos interpuestos que conectan las hélices forman tres asas a uno y otro lado de la membrana. El extremo amino de la cadena se localiza en la cara extracelular, mientras que el extremo carboxilo se halla del lado citosólico. Se indica la localización aproximada del agonista y los sitios de unión a las proteínas G.

Se han descrito diversas proteínas G que difieren en sus subunidades  $\alpha$ . Las más importantes por su acción sobre el efector son: (Tabla 64)

$G_s$	Adenilciclase	, ↑ canal de $Ca^{2+}$	↑
$G_i$	Adenilciclase	↓ canal de $K^+$	↑
$G_o$	Canal de $Ca^{2+}$	↓	
$G_q$	Fosfolipasa C	↑	
$G_{13}$	Intercambio $Na^+ / H^+$	↑	

Tabla 64. Acción de las proteínas G sobre las principales vías efectoras.<sup>18</sup>

Hay tres vías efectoras principales a través de las cuales funcionan los receptores acoplados a proteínas G.

**A) Vía de la adenilciclase: AMP cíclico.** La activación de la adenilciclase determina acumulación intracelular del segundo mensajero cAMP, que funciona casi exclusivamente a través de la proteincinasa cAMP –dependiente (PKA). La PKA fosforila y altera la función de muchas enzimas, canales iónicos, transportadores y



proteínas estructurales, lo que se manifiesta por mayor contractibilidad o generación de impulsos, relajación (músculo liso), glucogenólisis, lipólisis, inhibición de la secreción o liberación de mediadores, modulación de la transmisión en la unión, síntesis de hormonas, etc. Se observa lo inverso cuando la adenilciclase es inhibida por la proteína  $G_i$  inhibitoria.

**B) Vía de la fosfolipasa C:  $IP_3$ -DAG.** La activación de la fosfolipasa C (PLc) hidroliza el fosfolípido de membrana fosfatidil inositol 4-5 bifosfato ( $PIP_2$ ) para generar los segundos mensajeros inositol 1,4,5-trifosfato ( $IP_3$ ) y diacilglicerol (DAG); el  $IP_3$  moviliza  $Ca^{2+}$  de depósitos de orgánulos intracelulares y el DAG aumenta la activación de la proteincinasa C (PKc) por  $Ca^{2+}$ . El  $Ca^{2+}$  citosólico (tercer mensajero) es un regulador sumamente versátil que actúa a través de la calmodulina (CAM), PKc y otros efectores: mediación o modulación de la contracción, secreción o liberación de transmisores, excitabilidad neuronal, movimientos intracelulares, función de la membrana, metabolismo, proliferación celular, etc. Como la adenilciclase, la Plc también puede ser inhibida a través de la proteína G inhibitoria cuando cabría esperar respuestas de dirección opuesta.

**C) Regulación de canales.** Las proteínas G activadas también pueden abrir o cerrar canales iónicos específicos para  $Ca^{2+}$ ,  $K^+$  o  $Na^+$  sin intervención de segundos mensajeros como cAMP o  $IP_3$ , y provocar hiperpolarización, despolarización y cambios del  $Ca^+$  intracelular, abre los canales de  $Ca^+$  del miocardio y los músculos esqueléticos, mientras que  $G_i$  y  $G_0$  abren los canales de  $K^+$  del corazón y el músculo liso, y cierran los canales neuronales de  $Ca^+$ .<sup>29</sup> (Tabla 65)



NEUROTRANSMISORES	TIPOS DE RECEPTORES	RECEPTORES <sup>2</sup>	SUBUNIDADES <sup>3</sup>
Dopamina	Metabotrópico	Tipo D <sub>1</sub> : D <sub>1</sub> , D <sub>5</sub> Tipo D <sub>2</sub> : D <sub>2</sub> , D <sub>3</sub> , D <sub>4</sub>	
Serotonina	Ionotrópicos Metabotrópico	5HT <sub>3</sub> 5HT <sub>1</sub> , 5HT <sub>2</sub> , 5HT <sub>4</sub> , 5HT <sub>5</sub> , 5HT <sub>6</sub> , 5HT <sub>7</sub>	5 HT <sub>3A</sub> , 5TH <sub>3B</sub> , 5TH <sub>3C</sub>
Noradrenalina Adrenalina	Metabotrópico	α <sub>1</sub> α <sub>2</sub> β <sub>1</sub> β <sub>2</sub> β <sub>3</sub>	

Tabla 65. Receptores para los principales neurotransmisores clásicos.<sup>25</sup>

Existen muchas sinapsis con receptores de neurotransmisores asociados a proteínas G que no están directamente asociados con un canal iónico. La activación sináptica de estos receptores no produce directamente PEPS y PIPS, sino que modifica la efectividad de los PEPS generados por otras sinapsis con canales dependientes de transmisor. Este tipo de transmisor sináptica se denomina modulación.

Comienza con la activación de la proteína G estimuladora, G<sub>s</sub> por el receptor β, que a su vez estimula la enzima unida a membrana adenilato ciclasa. La adenilato ciclasa convierte el ATP a AMPc. El consiguiente aumento de AMPc en el citosol activa una enzima conocida como proteincinasa A (PKA). Hay dos enzimas que contrarrestan estas acciones. La fosfodiesterasa elimina el AMPc y lo convierte en AMP, y las fosfoproteínfosfatasa desfosforilan las proteínas activadas por esta cascada.<sup>25, 40, 63</sup>

El receptor activa una proteína G, que a su vez, activa una proteína efectora, la enzima intracelular adenilato ciclasa. La adenilato ciclasa cataliza la reacción química que convierte el adenosíntrifosfato (ATP), el producto del metabolismo oxidativo de las mitocondrias, en un compuesto denominado



adenosínmonofosfato cíclico, o AMPc, que es libre de difundir por el citosol. Así, el primer mensaje químico de transmisión sináptica es convertido en un segundo mensaje (AMPc). El efecto del AMPc es estimular otra enzima conocida como proteincinasa. La proteincinasa cataliza una reacción química llamada fosforilación, la transferencia de grupos fosfato ( $\text{PO}_3$ ) del ATP a lugares específicos de proteínas celulares. La importancia de la fosforilación es que puede cambiar la conformación de una proteína, modificando la actividad de la proteína.

Una de las proteínas que se fosforila en algunas neuronas cuando aumenta el AMPc es un tipo de canal de potasio de la membrana dendrítica. La fosforilación hace que este canal se cierre, reduciendo la conductancia al  $\text{K}^+$  de la membrana. Por sí solo no tiene ningún efecto espectacular sobre la neurona.<sup>40</sup>(Tabla 66)

NEUROTRANSMISOR	RECEPTOR	MECANISMO DE ACCIÓN
<b>NORADRENALINA</b>	$\alpha_1$	Acoplado a proteínas <i>G</i> y movilización de calcio e hidrólisis de fosfadilinositol (postsináptico).
	$\alpha_2$	Acoplado a proteínas <i>G</i> y activación de la adenilatociclasa (presináptico y postsináptico).
	$\beta_1$	Acoplado a proteínas <i>G</i> y activación de la adenilatociclasa (postsináptico).
	$\beta_2$	Acoplado a proteínas <i>G</i> y activación de la adenilatociclasa (postsináptico).
<b>DOPAMINA</b>	$D_1$	Acoplado a proteínas <i>G</i> y activación de la adenilatociclasa (presináptico).
	$D_2$	Acoplado a proteínas <i>G</i> e inhibición de la adenilatociclasa (presináptico y postsináptico).
	$D_3$	No tiene efecto sobre la adenilatociclasa (presináptico y postsináptico).
<b>SEROTONINA</b>	$5\text{HT}_1$	Hiperpolarización por apertura de canales de potasio y cloruro; acoplado a proteínas <i>G</i> , adenilatociclasa y fosfatidilinositol (presináptica y postsináptica).
	$5\text{HT}_2$	Despolarización por apertura de un canal de sodio y potasio.
	$5\text{HT}_3$	Despolarización por apertura de un canal de sodio y potasio.

Tabla 66. Principales tipos y subtipos de receptores para los diferentes neurotransmisores.<sup>59</sup>

## 5.2.1 RECEPTORES DE DOPAMINA

Alrededor de 80% de los receptores de la dopamina se localiza en el cuerpo estriado, que forma parte de los núcleos o ganglios de la base de los cuales terminan los axones de las neuronas dopaminérgicas. En la corteza y las estructuras límbicas, en las cuales terminan las vías dopaminérgicas mesolímbicas y mesocorticales. La estructura de los receptores de la dopamina es similar a la de los receptores de otras catecolaminas. Son notables dos clases principales:  $D_1$  y  $D_2$ . La primera comprende los receptores  $D_1$  y  $D_5$ , mientras que la segunda, los  $D_2$ ,  $D_3$  y  $D_4$ . El primer grupo está acoplado de manera positiva a la adenilato ciclasa a través de una proteína  $G_s$ , mientras que el segundo está acoplado de forma negativa a esta enzima a través de las proteínas  $G_i/G_o$ . (Fig. 67)

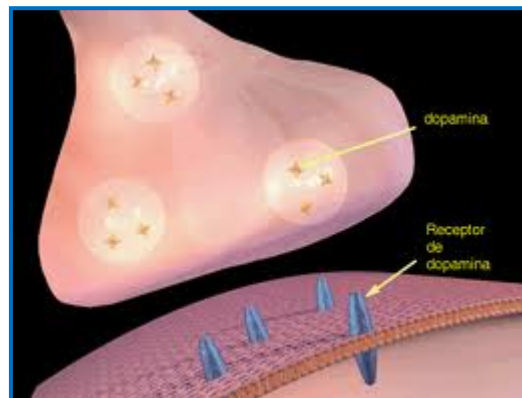


Fig. 67. Receptores de dopamina tipo  $D_1$  y  $D_2$ .<sup>56</sup>

En comparación con los receptores del grupo  $D_2$ , los del grupo  $D_1$ , poseen un anillo intracelular más grande en el segmento transmembranal entre el M-5 y M-6. Los receptores  $D_1$  y  $D_2$  están difusamente expresados en el estriado, el sistema límbico, el tálamo y el hipotálamo. Los receptores  $D_2$ , a diferencia de los  $D_1$ , están presentes también en la glándula pituitaria. Los receptores  $D_3$ , se expresan en el sistema límbico, pero no en el estriado. Los  $D_4$ , se encuentran en la corteza y el sistema límbico. Estos últimos revisten



un interés particular por su participación en los mecanismos de la adicción. 49,  
65

La acción de la dopamina sobre las células blanco depende del tipo de receptor presente en ellas. La clasificación actual tiene su origen en la propuesta por Keabian y Calne en 1979 con base en sus características moleculares.

La familia  $D_1$  y  $D_5$  tiene una región carboxilo terminal que es aproximadamente 7 veces más larga que la correspondiente a la familia  $D_2$ . Además, esta región muestra abundantes residuos de serina y de treonina, susceptibles a la fosforilación por cinasas como la PKA y la PKC. Los receptores de  $D_1$  son cadenas de 446 residuos de aminoácidos. Características estructurales de este subtipo  $i_3$  y contiene un extremo carboxilo largo de 113-117 aminoácidos. El  $D_1$  es el receptor dopaminérgico más abundante en el SNC.

Típicamente la activación de los receptores  $D_1$  induce a la activación de proteínas Gs con la consecuente producción del segundo mensajero AMPc por estimulación de una o varias isoformas de la enzima adenilciclase, localizada en la membrana celular. Se ha reportado también que en la corteza cerebral frontal la activación del receptor  $D_1$  induce la producción de otros segundos mensajeros, el 1,4,5-trifosfato de inositol ( $IP_3$ ) y el diacilglicerol (DAG), por estimulación de una fosfalipasa C que cataliza la hidrólisis del 4,5-difosfato de fosfatidilinositol ( $PIP_2$ ), un fosfolípido presente en la membrana celular.

Los receptores  $D_5$ , esos receptores son proteína de 477 residuos de aminoácidos, se expresa con menor intensidad que el subtipo  $D_1$  y su localización se restringe al hipocampo y a los núcleos laterales mamilares.



La familia D<sub>2</sub>, conformada por 3 subtipos denominados D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> Y D<sub>4</sub>, los que muestran como característica una región i<sub>3</sub>, muy larga de 101 a 166 aminoácidos. Las regiones 13 largas parecen ser típicas de los receptores que inhiben a la adenilciclase (y por lo tanto la formación de AMPc) mediante la activación de proteínas G<sub>i</sub>.(Fig. 68)

TIPO	RECEPTOR	LOCALIZACIÓN	RESPUESTA FUNCIONAL	SEGUNDOS MENSAJEROS
D <sub>1</sub>	D <sub>1</sub>	Corteza Sistema Límbico Estriado.	Excitación sexual, humor. Emociones, control motor.	↑ cAMP
	D <sub>5</sub>	Sistema Límbico Estriado	Comportamiento estereotipado. Emociones Comportamiento estereotipado Control motor	↑ cAMP
D <sub>2</sub>	D <sub>2</sub>	Corteza Sistema Límbico Estriado. Hipotálamo ventral Glándula pituitaria	Excitación sexual, humor Emociones Comportamiento estereotipado Control motor	↓ cAMP o IP <sub>3</sub> ↑
		Sistema límbico Hipotálamo ventral Glándula pituitaria	Secreción de prolactina	
	D <sub>3</sub>	Corteza Sistema límbico	Emociones Comportamiento estereotipado Secreción de prolactina	↓ cAMP o IP <sub>3</sub> ↑
	D <sub>4</sub>		Excitación sexual, humor Emociones Comportamiento sexual	↓ cAMP o IP <sub>3</sub>

Tabla 68. Receptores de la dopamina. ↑ Aumento, ↓ disminución; cAMP, monofosfato de adenosina cíclico; IP<sub>3</sub>, 1, 4, 5-trifosfato de inositol<sup>49</sup>

La D<sub>3</sub> muestra una afinidad por la dopamina y por la mayoría de los agonistas dopaminérgicos mayor que la correspondiente a los receptores D<sub>2</sub>.





Los receptores recientes indican que el receptor  $D_3$  es el autorreceptor presente en las terminales dopaminérgicas, donde regula la síntesis y la liberación de dopamina. Esta modulación parece deberse a varios mecanismos como la inhibición de la formación de AMPc, la reducción de corrientes de  $Ca^{2+}$  que influyen a través de canales activados por voltaje y la potenciación de corrientes salientes de  $K^+$ , efectos todos mediados por proteínas  $G_{i/o}$ .<sup>67</sup>

Los  $D_1$  en general activan la adenilciclase y elevan el cAMP, para activar la PKA. En ciertos casos, la PKA activa una fosfoproteína denominada fosfoproteína activada por receptores de dopamina de 32 kDa.

54

## 5.2.2 RECEPTORES DE SEROTONINA

La serotonina o 5-hidroxitriptamina (5-HT) está presente en concentración elevada en las células enterocromafines del intestino delgado y el estómago. Estas células derivan, así como las suprarrenales, de la cresta neural. La serotonina se halla también en las plaquetas de la sangre. Mediante un sistema activo de captación, la 5-HT se acumula en las plaquetas y se libera cuando éstas se agrupan entre sí a causa de un daño tisular. Está presente en el SNC y sobre todo en las neuronas de los núcleos del rafé bulbar. (Fig. 69)

Con base en la estructura, los mecanismos de transducción, los receptores de 5-HT se han clasificado en siete grupos principales. (5-HT<sub>1-7</sub>). El 5-HT<sub>1</sub> y 5-HT<sub>2</sub> se reagrupa de manera adicional en subgrupos diversos.

La 5-HT es un despolarizante potente de las terminaciones nerviosas. Ejerce por tanto efectos directos, así como efectos indirectos. Los efectos generales, en consecuencia, son a menudo variables, entre los más importantes: <sup>18, 49</sup> (Tabla 70)

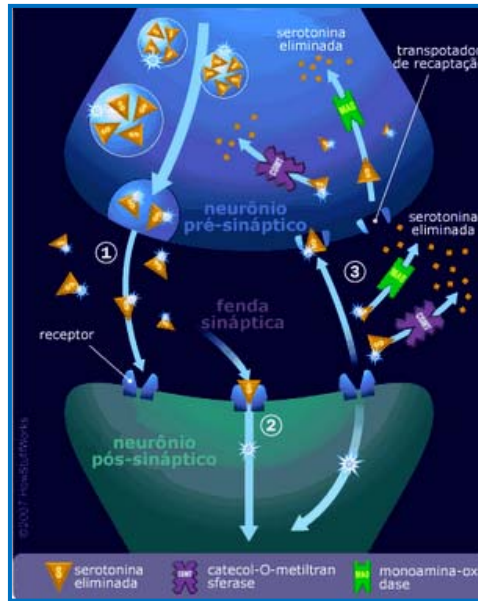


Fig. 69. Serotonina unida a su receptor<sup>64</sup>

**Acciones:**

1. Constricción de las arterias y venas de mayor tamaño, dilatación de la arteriolas: efecto variable y fásico en la presión arterial.
2. Aumento del peristaltismo y de la secreción intestinal, con la consiguiente diarrea.
3. Inhibición de la secreción gástrica de ácido y pepsina; aumento de la producción de moco: úlcero protector.
4. Activación de las terminaciones nerviosas aferentes: sensación de homiguelo y dolor.
5. Náuseas y vómitos.
6. Migraña: posiblemente involucrada en el inicio de la constricción de los vasos craneales y la inducción de la inflamación neurígena de la pared vascular.
7. Homeostasia al promover la agregación plaquetaria y la constricción de los vasos sanguíneos.
8. Control de la función hormonal de la adenohipófisis por el hipotálamo.



9. Participa en el sueño, regulación de la temperatura, la función cognitiva, la conducta y estado de ánimo, la emesis y la percepción de dolor.<sup>18, 59, 63</sup>

RECEPTORES DE LA SEROTONINA			
RECEPTOR	LOCALIZACIÓN	RESPUESTA FUNCIONA	SEGUNDOS MENSAJERO
5-HT <sub>1A</sub>	SNC	Inhibición neuronal Efectos conductuales sobre el sueño, nutrición, termorregulación y ansiedad.	↓ cAMP
5-HT <sub>1B</sub>	SNC Musculatura lisa de los vasos	Inhibición presináptica Efectos conductuales Vasoconstricción pulmonar	↓ cAMP
5-HT <sub>1D</sub>	SNC Musculatura lisa de los vasos	Vasoconstricción cerebral Efectos conductuales sobre la locomoción	↓ cAMP
5-HT <sub>2A</sub>	SNC SNP Músculo liso Plaquetas	Excitación neuronal Efectos conductuales Contracción del músculo liso Agrupación plaquetaria	↑ IP <sub>3</sub> /DAG
5-HT <sub>2B</sub>	Fondo gástrico	Contracción	↑ IP <sub>3</sub> /DAG
5-HT <sub>2C</sub>	SNC Plexo coroideo	Secreción de líquido cefalorraquídeo	
5-HT <sub>3</sub>	SNC SNP	Excitación neuronal Emesis Efectos conductuales: ansiedad	Ninguno
5-HT <sub>4</sub>	SNC SNP	Excitación neuronal Motilidad GI	↑ cAMP
5-HT <sub>5</sub> 5-HT <sub>6</sub> 5-HT <sub>7</sub>	SNC SNC SNC Tracto gastrointestinal Vasos sanguíneos	Desconocido Desconocido Desconocido	Desconocido Desconocido ↑ cAMP

Tabla 70. ↑Aumento; ↓disminución gastrointestinal; IP<sub>3</sub>, 1,4,5-trifosfato de inositol; DAG, diacilglicerol; cAMP, monofosfato de adenosina cíclico; SNC, sistema nervioso central; SNP, sistema nervioso.<sup>49</sup>



### 5.2.3 RECEPTORES ADRENÉRGICOS

La adrenalina y la noradrenalina producen sus propios efectos al unirse a receptores metabotrópicos acoplados a proteínas G. ambos neurotransmisores activan los mismos receptores, que pueden reagruparse en dos categorías distintas denominadas  $\alpha$  y  $\beta$ . Con base en su estructura, los receptores  $\alpha$  se dividen a su vez en dos grupos ( $\alpha_1$  y  $\alpha_2$ ), mientras que los  $\beta$  lo hacen en tres ( $\beta_1$ ,  $\beta_2$ ,  $\beta_3$ ). Cada uno de estos receptores se vincula con un sistema particular de segundos mensajeros. Por ejemplo, los  $\alpha_1$  se relacionan con la fosfolipasa C, cuya activación induce la liberación de calcio de los depósitos intracelulares. La activación de los receptores  $\alpha_1$  produce vasoconstricción y relajación de la musculatura lisa gastrointestinal, secreción glandular y glucogénesis hepática. Los  $\alpha_2$  están acoplados de modo negativo a la adenilatocilcasa, reducen la formación de AMP cíclico y previenen la abertura de los canales para el calcio. En el SNC y periférico (en los ganglios simpáticos), los receptores  $\alpha_2$  se hallan sobre todo en las terminaciones noradrenérgicas y colinérgicas, por lo tanto, suprimen la liberación de neurotransmisores. Cuando se localizan en las terminaciones noradrenérgicas (autorreceptores) ejercen un potente efecto de retroalimentación inhibitorio. Los receptores  $\beta$  están acoplados de forma positiva a la adenilato ciclasa. Los principales efectos  $\beta_1$  son el efecto cronótropo y ionótropo positivo en el corazón, el  $\beta_2$  tiene por función el relajamiento muscular observado en diversos órganos. (Fig. 71)

#### ● Acciones:

1. Corazón: la adrenalina aumenta la frecuencia cardíaca mediante el incremento del automatismo del nódulo SA. Aumenta la fuerza de la contracción cardíaca. El gasto cardíaco y el consumo de oxígeno del corazón se eleva notablemente. La elevación considerable de la tensión arterial que ocasiona bradicardia refleja como resultado de la



- estimulación del vago; disminuye el período refractario de todos los tipos de células cardíacas.
2. Vasos sanguíneos: la vasoconstricción ( $\alpha$ ) y la vasodilatación ( $\beta_2$ ) se producen según el agente, su dosis y lecho vascular. La constricción predomina en los lechos cutáneos, de las mucosas y renales. La vasoconstricción se produce a través de los receptores  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$ . La dilatación predomina en los músculos esqueléticos, el hígado y las coronarias. La acción es más notable en las arteriolas; las arterias de mayor tamaño y las venas son afectadas por dosis más elevadas.
  3. Presión arterial: La noradrenalina eleva las presiones sistólica y diastólica y media; no causa vasodilatación (sin acción  $\beta_2$ ) y la resistencia periférica aumenta por la acción  $\alpha$ .
  4. Respiración: La adrenalina y la noradrenalina es un broncodilatador potente ( $\beta_2$ ). Esta acción es más notable cuando los bronquios presentan constricción. La adrenalina estimula directamente el centro respiratorio.
  5. Ojo: La midriasis se produce por la contracción de los músculos radiales del iris ( $\alpha_1$ ).
  6. Tube digestivo: En preparados aislados se produce la relajación del intestino mediante la activación de los receptores  $\alpha$  y  $\beta$ . Disminuye el peristaltismo y se contraen los esfínteres.
  7. Vejiga: El detrusor se relaja ( $\beta$ ) y el trigono se contrae ( $\alpha$ ): ambas acciones tienden a dificultar la micción.
  8. Útero: La adrenalina puede contraer o relajar el músculo uterino a través de los receptores  $\alpha$  y  $\beta$ , respectivamente; los efectos varían con el estado hormonal y gestacional. La adrenalina causa relajación en el útero gestante de término, mientras que en otras circunstancias aumenta sus contracciones.

9. Músculo esquelético: La adrenalina facilita la transmisión neuromuscular. La mayor descarga de los husos musculares es responsable de los temblores producidos por los agonistas  $\beta_2$ .
10. SNC: La adrenalina, puede producir inquietud, aprensión, y temblores.
11. Metabolismo: La adrenalina produce glucogenólisis: hiperglucemia, hiperlactacidemia ( $\beta_2$ ); lipólisis: aumento de los ácidos grasos libre (AGL) plasmáticos, calorigénesis ( $\beta_2 + \beta_3$ ) e hiperpotasemia transitoria seguida de hipopotasemia por la acción directa sobre el hígado, los músculos y los adipocitos. Además, los efectos metabólicos se deben a la reducción de la secreción de insulina ( $\alpha$ ) y el aumento de la secreción de glucagón ( $\beta_2$ ).<sup>18, 49</sup> (Tabla 72)

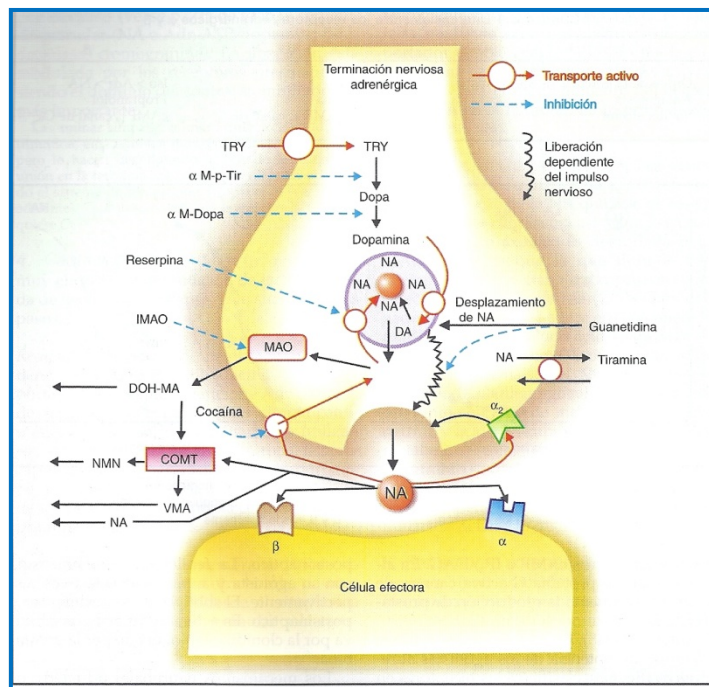


Fig. 71. Representación de la neurotransmisión adrenérgica y su modificación por agentes TIR;  $\alpha$ -M-p,  $\alpha$  metil-p-tirosina;  $\alpha$  M-DOPA,  $\alpha$ -metil DOPA; MAO, monoaminooxidasa; IMAO, inhibidor de la monoaminooxidasa; COMT, catecol-o-metiltransferasa; DOH-MA, ácido dihidroximandélico; normetanefrina; VMA, ácido vanililmandélico.<sup>18</sup>



RECEPTOR	LOCALIZACIÓN	RESPUESTA FUNCIONAL	SEGUNDOS MENSAJEROS
$\alpha_1$	Músculo liso:	Constricción	Activación PCL $\uparrow$ IP <sub>3</sub> $\uparrow$ DAG $\uparrow$ Ca <sup>2+</sup>
	Vasos sanguíneos	Constricción	
	Bronquios	Relajación	
	Tracto GI	Constricción	
	Esfínteres GI	Constricción	
	Útero	Constricción	
	Esfínter vesical	Constricción	
	Tracto seminal	Constricción	
	Iris (músculo radial)	Constricción	
	Hígado	Glucogenólisis	
Glándulas salivales	Liberación K <sup>+</sup>		
$\alpha_2$	Músculo liso:	Constricción/dilatación	$\downarrow$ cAMP $\downarrow$ canales de Ca <sup>2+</sup> $\downarrow$ canales de K <sup>+</sup>
	Vasos sanguíneos		
	Tracto GI	Relajación (efecto presináptico)	
	Islotes pancreáticos	Secreción reducida de insulina	
	Terminaciones nervosas:		
	Adrenérgicas	Liberación reducida	
	Colinérgicas	Liberación reducida	
	Plaquetas	Agrupamiento	
	Bulbo raquídeo	Inhibición simpática	
	$\beta_1$	Corazón:	
Frecuencia		Aumento	
Fuerza de contracción		Aumento	
Glándulas salivales		Secreción de amilasa	
$\beta_2$	Músculo liso:	Dilatación	$\uparrow$ cAMP
	Vasos sanguíneos		
	Bronquios	Dilatación	
	Tracto GI	Relajación	
	Útero	Relajación	
	Músculo detrusor de la vejiga	Relajación	
	Tracto seminal	Relajación	
	Músculo ciliar		
	Músculo esquelético	Temblor Aumento de masa muscular y velocidad de contracción Glucogenólisis	
	Terminaciones nerviosas	Liberación aumentada	





	adrenérgicas		
	Mastocitos	Inhibición de la liberación de histamina	
$\beta_3$	Músculo esquelético:	Termogénesis	↑ cAMP
	Grasa	Lipólisis	
		Termogénesis	

Tabla 72. ↑ Aumento, ↓ disminución; GI-gastrointestinal; IP<sub>3</sub>, 1,4,5-trifosfato de inositol; PLC, fosfolipasa C; DAG, diacilglicerol; cAMP, monofosfato de adenosina cíclico.<sup>49</sup>

## 6. ASPECTOS NEUROBIOLÓGICOS DEL MECANISMO DE ADICCIÓN A LA COCAÍNA.

Las bases neurobiológicas que subyacen a la drogodependencia son motivo de intenso estudio. La razón es clara: comprender qué induce la recompensa a la droga o qué cambios crónicos generan la adicción lo que permitirá actuar terapéuticamente sobre estos procesos. Las bases neurobiológicas del proceso de drogadicción se estudian en cuatro grandes fases: estado de consumo agudo, estado de consumo crónico, abstinencia aguda y abstinencia a largo plazo. Para cada fase hay datos morfofuncionales, neuroquímicos y moleculares, cuya integración permitirá en un futuro, una comprensión más clara de los procesos neurobiológicos que originan la drogadicción. Los estudios se han realizado y se realizan en el ámbito clínico. Fisiológica y bioquímicamente, se utilizan numerosas técnicas tendentes a cuantificar modificaciones en la respuesta electrofisiológica, lesiones neurales selectivas, histoquímica, marcadores proteicos, registro de liberación de neurotransmisores.

Se sabe que el consumo agudo de cocaína, induce la activación de diversos centros nerviosos, entre los que destacan las vías mesolímbicas y mesocortical, los núcleos de rafé y la amígdala.

La cocaína se comporta como una amina simpaticomimética de acción indirecta; es decir, es capaz de remedar las acciones de las catecolaminas no actuando directamente sobre los receptores adrenérgicos o

dopaminérgicos, sino aumentando la disponibilidad del neurotransmisor en la hendidura sináptica. La cocaína es un inhibidor de los procesos de recaptación tipo I (recaptación de noradrenalina y dopamina desde la hendidura sináptica a la terminal presináptica), lo que facilita la acumulación de noradrenalina o dopamina en la hendidura sináptica.<sup>15</sup>

El aumento de la biodisponibilidad de dopamina, por inhibición de la recaptación tipo I, media la euforia que produce la cocaína y parece que está implicada en el mecanismo de adicción. El consumo crónico de cocaína también produce cambios en la disponibilidad de la dopamina. En los últimos años se ha implicado al transportador de la recaptación de dopamina no sólo en las acciones conductuales, sino también en las acciones bioquímicas de la cocaína. El transportador de la recaptación de dopamina controla los niveles de este neurotransmisor a nivel de la hendidura sináptica, ya que incorpora, rápidamente, a la terminal presináptica la dopamina liberada. La acción farmacológica de la cocaína, es unirse de manera específica y con gran afinidad e inhibir la recaptación dopaminérgica. (Fig. 73)

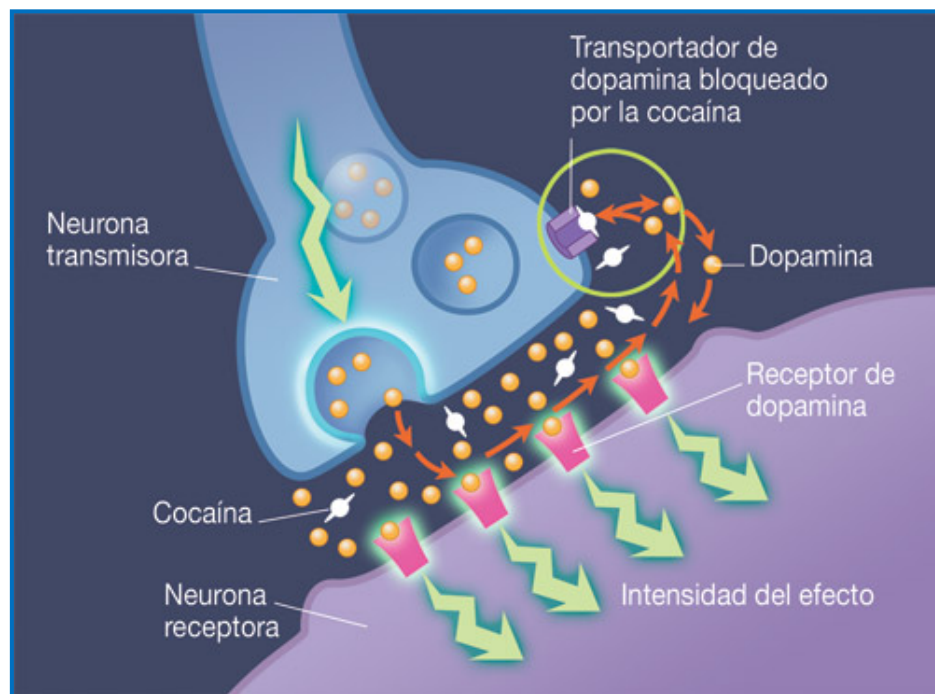


Fig. 73. Mecanismo de acción de la cocaína.<sup>99</sup>



El exceso de noradrenalina que se produce por acción de la cocaína es el responsable de la mayoría de los efectos farmacológicos y de las complicaciones agudas de la cocaína (aumento de presión arterial, dilatación pupilar, sudoración, temblor, etcétera).

La cocaína también bloquea la recaptación de serotonina y el consumo crónico de esta sustancia produce cambios en estos neurotransmisores, con una disminución de la biodisponibilidad que se refleja en la disminución de los metabolitos 3-metoxi-4-hidroxifenetilenglicol (MHPG) y ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA).

Estos efectos sobre la neurotransmisión catecolaminérgica y serotoninérgica constituyen, asimismo, la base de su mecanismo de acción como droga dependiente. Además de aumentar la biodisponibilidad de noradrenalina, dopamina y serotonina, presenta una acción anestésica local, disminuyendo la permeabilidad de la célula a los iones de sodio ( $\text{Na}^+$ ).<sup>32</sup>

Por otra parte, se sabe que la cocaína fue el primer anestésico local utilizado en clínica. Desde entonces, se han sintetizado un número importante de estos compuestos, del primero de los cuales fue la procaína (novocaína) en 1905. La cocaína comparte con todos estos compuestos el mecanismo de acción anestésica local: disminución de la permeabilidad al  $\text{Na}^+$ , lo que produce un bloqueo en la conducción nerviosa.<sup>68</sup>

Las soluciones de cocaína utilizadas en clínica, únicamente, para anestesia tópica; varían del 1 al 10%. Aunque ha sido sustituida por fármacos más manejables y con menos efectos secundarios, se utilizó en anestesia oftálmica y en anestesia tópica de la mucosa nasal previa a la intubación nasotraqueal.

Estudios recientes usando el test de la autoadministración indican que los receptores dopaminérgicos D2 Y D3 contribuyen de manera importante a



los mecanismos de refuerzo positivo, ya que la administración previa de agonistas de estos receptores aumenta la autoadministración de cocaína. Se ha implicado al transportador de la recaptación de dopamina en las acciones conductuales y bioquímicas de la cocaína. El transportador de la recaptación de dopamina controla los niveles de este neurotransmisor a nivel de la hendidura sináptica, ya que incorpora, rápidamente; a la terminal presináptica la dopamina liberada.<sup>69</sup>

Recientemente se ha descrito que no sólo el bloqueo del transportador de la recaptación de dopamina es necesario, sino que también el bloqueo del transportador de la recaptación de serotonina está implicado en los fenómenos de dependencia, de recompensa y de recaída a la cocaína.<sup>77</sup>

Por otra parte, la cocaína puede modificar conexiones neuronales (induce la potenciación perdurable de un subtipo de receptores de tipo glutámico –receptor AMPA- incrementando la neurotransmisión glutaminérgica en las vías dopaminérgicas del área tegmental ventral, que participan en los estadios iniciales del desarrollo de la dependencia e incluso del fenómeno de la recaída. Estos hallazgos, destacan los peligros de la exposición ocasional a cocaína y otras drogas, según la (NIDA) Instituto Nacional de Abuso de Drogas Norteamericano.<sup>70</sup>

Sin embargo, la cocaína administrada repetidamente en dosis altas da lugar a una depleción de dopamina y a una hipersensibilidad de los receptores dopaminérgicos postsinápticos, que tiene como traducción clínica los fenómenos de tolerancia aguda, depresión de rebote, “crash” y deseo intenso de droga. Los receptores postsinápticos se hipersensibilizan, en general, cuando existe un déficit de neurotransmisor, como ocurre en la hipersensibilidad por denervación.

Existen evidencias de que la depleción de dopamina es el resultado del consumo crónico de cocaína; así, se ha demostrado un

incremento de la actividad de la tirosina hidroxilasa, enzima limitante de la síntesis de dopamina, tras repetidas inyecciones de cocaína, este aumento de la actividad enzimática se produce como mecanismo compensador del descenso de dopamina.

La depleción de dopamina tras el consumo crónico de cocaína puede contribuir a las alteraciones inmunológicas y neuroendocrinas (hiperprolactimia) que aparecen en consumidores crónicos de cocaína.<sup>78</sup>

Neurotransmisión noradrenérgica: existen pruebas que demuestran la implicación de otros neurotransmisores, además de la dopamina, en algunas de las manifestaciones del refuerzo positivo producido por la cocaína. Así algunos efectos conductuales de la cocaína, como la excitabilidad y el estado de vigilancia asociados a su consumo, parecen estar mediados por el sistema noradrenérgico.

El significado conductual de la depleción de noradrenalina y de la hipersensibilidad están vinculados por los fenómenos de tolerancia. La depleción postcocaínica como efecto de la cocaína parece deberse a hipersensibilización de los receptores beta-adrenérgicos centrales.(Fig. 74)

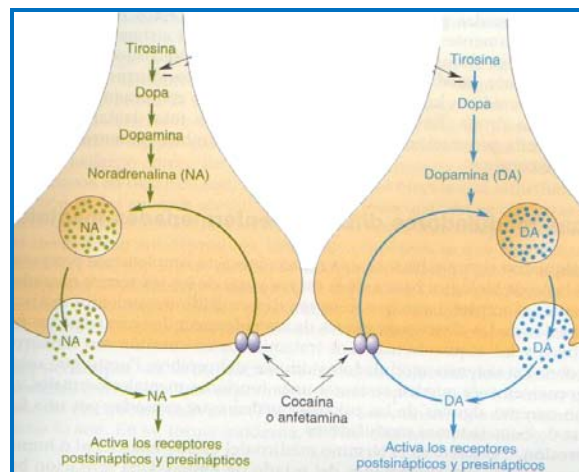


Fig. 74. Acción estimulante de la cocaína sobre la terminal axónica catecolaminérgica. A la izquierda se observa una terminal noradrenérgica, y a la derecha, una terminal dopaminérgica. Ambos neurotransmisores son sintetizados a partir de la tirosina, un aminoácido obtenido de la dieta. La cocaína bloquea esta recaptación por lo que permiten que la NA y la DA permanezcan durante más tiempo en la hendidura sináptica.<sup>40</sup>



Neurotransmisión serotoninérgica: en el refuerzo positivo de la cocaína también está implicado el sistema serotoninérgico. La cocaína inhibe la recaptación de serotonina (5HT) por las neuronas serotoninérgicas, bloqueando al transportador de la recaptación de la serotonina, y, por tanto, aumenta su concentración sináptica. El efecto de la cocaína sobre el sistema serotoninérgico es intensamente inhibitorio; al tener también la 5HT propiedades inhibitorias, la inhibición de un sistema inhibitorio explica las propiedades estimulantes motoras de la cocaína. Existen datos experimentales que apoyan esta hipótesis: la administración de 5-OH-triptófano, precursor de 5HT, reduce la estereotipia y la actividad motora espontánea inducida por la cocaína. La lesión química de las neuronas serotoninérgicas y el pretratamiento con antagonistas de 5HT también aumenta la actividad motora de la cocaína.

Por último, los estudios recientes con ratones genéticamente deficientes en los transportadores de recaptación de serotonina y dopamina, en los que se demuestran que no presentan efectos tras la administración de cocaína, apoyan la participación del sistema serotoninérgico en la génesis del tratamiento de la cocaína. La cocaína podría modular los niveles dopaminérgicos en circuitos cerebrales con los fenómenos de recaída y recompensa, como en los circuitos mesolímbicos/mesocorticales desde el área tegmental ventral al cortex prefrontal y núcleo accumbens.

Aunque las drogas adictivas presentan una gran diversidad molecular y actúan sobre diversos receptores y estructuras, existe un factor común en las mismas, que es la activación de la vía mesolímbica dopaminérgica, crítica en el proceso de dependencia y adicción. Esta vía nace en el área tegmental ventral (ATV), y su activación durante el consumo agudo inducen incremento en la tasa de liberación dopamina y la regulación en la alza a los niveles de AMPc en el núcleo accumbens. La amígdala extendida, áreas que se relacionan decisivamente con la recompensa y con el aprendizaje por el



consumo. Así, los psicoestimulantes (cocaína) incrementan directamente la liberación de dopamina en dicha vía, por medio de la inhibición de la dopamina.

El área mesolímbica dopaminérgica participa fisiológicamente en la creación de hábitos de conducta tras estímulos reforzadores naturales (comida, bebida, sexo) la adicción sería, por tanto, una perturbación crónica inducida por la droga, y se crearía un hábito patológico cuyo fin es el consumo de la droga (estímulo reforzador aberrante). La activación de la vía dopaminérgica mesocortical, que también nace en el área tegmental ventral ocasiona hiperactividad dopaminérgica en la corteza prefrontal que media el proceso de aprendizaje y desarrollo del hábito asociado al consumo. Es evidente que el área tegmental ventral desempeña un papel de primer orden en el desarrollo de la adicción y la dependencia.<sup>79, 80</sup>

Finalmente los núcleos de rafé son la fuente principal de serotonina en el encéfalo y su activación subyace al aumento en la liberación de serotonina en la fase aguda del consumo, que parece ser participa en fenómenos de recompensa en la corteza frontal, en paralelo a la hiperactividad dopaminérgica principalmente tras el consumo de psicoestimulantes (cocaína).

Se han investigado los efectos neurobiológicos sobre la vía mesolímbica dopaminérgica del consumo crónico de psicoestimulantes sobre los conocimientos acumulados tras los efectos de dichas drogas.

Durante el consumo crónico, tienen lugar fenómenos que podrían representar una reacción del organismo tendente a retomar la homeostasis o equilibrio orgánico, fundamental para la vida. Sin embargo, hay cambios críticos intracelularmente y se desarrolla una sensibilización en la liberación de dopamina mesolímbica, hechos que resultan de gran importancia en el





establecimiento de la dependencia crónica y de la abstinencia tras el cese del consumo.

En animales de experimentación y en estudios post mortem en el cerebro de adictos a la cocaína, se ha detectado que el consumo crónico se suele acompañar de una disminución del número de receptores celulares que responden a la droga (tras una internalización) en las neuronas de la vía mesolímbica, no hay aumento del AMPc en centros neuronales como en la amígdala, al contrario de lo que sucede en la fase de consumo agudo.

Sin embargo, los componentes intracelulares de la vía de señalización de la adenilciclase se regulan a la alza: se detecta un aumento a los niveles de proteincinasa A (PKA). Se cree que la mayor concentración de PKA podría deberse a un déficit en su degradación, pues el AMPc no se encuentra regulado a la alza. La mayoría de los factores comentados se regulan a la alza de modo transitorio, por lo que su papel en los cambios crónicos asociados a la adicción se ha cuestionado, excepto el factor delta-Fos $\beta$ , que se acumula progresivamente en el cerebro con el consumo repetido de la droga. Los mediadores comentados participan en la activación de genes nucleares, cuyos efectos no se conocen con precisión, pero se sabe que intervienen en la remodelación sináptica. Así, se expresan factores neurotróficos estimuladores y proteínas de agregación NCAM, que inducen a la formación de nuevos contactos sinápticos y *gap junctions*. Hay dos fenómenos morfoneuroquímicos básicos en el proceso de sensibilización:

- 1) El proceso se inicia por cambios sinápticos permanentes en el área tegmental ventral (ATV).
- 2) Estos cambios se median por el incremento de la actividad de glutamato en dicha área, que, a su vez, sensibiliza los receptores de D<sub>1</sub> de dopamina (DA) y origina una respuesta aumentada de las neuronas dopaminérgicas de esta región. Por tanto el glutamato da



lugar a fenómenos de neuroplasticidad que ocasionan la sensibilización. El incremento de la actividad dopaminérgica en el área tegmental ventral también se pone de manifiesto por el aumento de marcadores glutamanérgicos, como los receptores NMDRI sitios en neuronas de dopamina, y de la expresión de tirosina-hidroxilasa TH, además en el núcleo de accumbens (NAC) diana del área tegmental ventral, se detecta un incremento en la expresión de AMPc, PKA  $\infty$ -Fos $\beta$ . Existen evidencias de que factores neurotróficos provocan cambios permanentes en el circuito neuronal en el área tegmental ventral, como son modificaciones en el tamaño neuronal, desarrollo de filamentos gliales y atrofia de neurofilamentos. Estas alteraciones en la estructura dan lugar a la alteración de circuitos relacionados con la memoria/aprendizaje, acentuando lesiones en el aprendizaje a largo plazo.

Esto supone un interesante paralelismo entre la adicción y los procesos de memoria/aprendizaje, donde subyacen cambios plásticos de circuitos neuronales.<sup>71, 72</sup>

Un estudio (Azmitia, 1990) sugiere que la cocaína induce un aumento del influjo del ión calcio en las neuronas dopaminérgicas. El calcio intracelular aumentado activa la fosfolipasa, que posiblemente actúan como segundos mensajeros, provocando la liberación final de dopamina en la sinapsis. La acción prolongada de las fosfolipasas, sin embargo, produce finalmente la muerte celular. En el estudio mencionado, de hecho se encontró que la cocaína era neurotóxica. También tienen un efecto tóxico general por la formación de un radical libre N-óxido producido en el metabolismo de ese compuesto en el hígado. Parece pues, que con el tiempo la cocaína induce una pérdida de neuronas.<sup>73</sup>



## 7. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA COCAÍNA.

La cocaína causa euforia, locuacidad, aumento de energía y mayor confianza. La euforia rápida da paso a una <<bajada>> con depresión, irritabilidad, inquietud y sensación de malestar general. Cuando el adicto comienza a notar la <<bajada>> consume más cocaína, con el aumento consiguiente de los niveles sanguíneos que muchas veces provoca complicaciones médicas y puede ser letal.

El alcohol se consume a menudo al mismo tiempo que la cocaína y forma cocaetileno, que provoca una prolongación de los síntomas y toxicidad.

Los signos sugestivos de consumo de cocaína comprenden agitación, deshidratación, desnutrición, taquicardia, hipertensión arterial, rinorrea, cejas chamuscadas (al fumar *crack* o base libre), tos, sibilancias, mal estado de la dentadura y aspecto general descuidado.

Las manifestaciones de la adicción por cocaína puede dividirse en:

- a) Originadas por la administración o intoxicación aguda.
- b) Por abstinencia.

Las manifestaciones por síndrome de intoxicación son: euforia, sensación de aumento de energía, hiperprosexia, disminución del apetito, insomnio, mayor rendimiento en la realización de tareas, hiperactividad verbal, creencias o actos de grandiosidad, agresividad, tendencia a discutir, labilidad afectiva, conductas repetitivas, ilusiones auditivas, visuales o táctiles e ideación paranoide.<sup>81, 82</sup>

Estos efectos son poco duraderos, pasado el efecto aparece un período de cansancio, fatiga y disforia, más pronunciados cuanto más



rápidos e intensos son los efectos producidos por la cocaína, se deben fundamentalmente a la inhibición de la recaptación de dopamina.

La administración de cocaína por vía endovenosa da lugar a una sensación de flash, intensamente placentera y descrita como sensación análoga al orgasmo sexual.

Se han descrito en los consumidores de cocaína alteraciones de la percepción, alteraciones de la capacidad crítica y discriminativa (decisiones erróneas) pseudoalucinaciones táctiles (“bichos” de cocaína en la piel, arena deslizándose debajo de la piel, etc.) auditivas (de sentimientos de autorreferencia con contenidos de crítica y de reproche que lo llevan a situaciones de temor incontrolable) y visuales (copos de nieve brillantes y coloreadas que son muy apreciadas por los consumidores) con conducta estereotipada, bruxismo y movimientos compulsivos.(Tabla 75)

ACCIONES FARMACOLÓGICAS DE LA COCAÍNA	
SNC y ap. Cardiovascular: estimula receptores $\alpha$ y $\beta$ adrenérgicos:	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Vasoconstricción</li> <li>● Aumento de la presión arterial</li> <li>● Bradicardia (dosis bajas) y taquicardia (dosis altas)</li> <li>● Midriasis, sudor y temblor</li> </ul>
Temperatura corporal: aumento de la temperatura corporal.	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Producción de calor por aumento de actividad muscular</li> <li>● Disminución de pérdida de calor por vasoconstricción</li> <li>● Pérdida de control central dopaminérgico</li> </ul>
Sistema nervioso central: potente estimulante	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Elevación del estado de ánimo</li> <li>● Disminución del apetito y sensación de fatiga</li> <li>● Insomnio</li> <li>● Hiperactividad motora, verbal e ideativa</li> <li>● Tras efecto agudo: cansancio, fatiga y disforia</li> <li>● Por vía intravenosa: flash</li> <li>● Pseudoaloucaciones: táctiles, auditivas y visuales, conducta estereotipada, bruxismo y convulsiones</li> </ul>

Tabla 75. Manifestaciones farmacológicas ante el consumo de cocaína.<sup>1</sup>



Las manifestaciones por síndrome de abstinencia tienen dos componentes esenciales: la búsqueda intensa de la sustancia y la anhedonia. Simula un trastorno afectivo como: depresión, letargo, fatiga, enlentecimiento o agitación psicomotora, aumento del apetito, insomnio o hipersomnias, sueños extraños y desagradables.<sup>83</sup>(Tabla 76)

<b>SÍNTOMAS PRINCIPALES EN EL MOMENTO DEL CONSUMO DE LA COCAÍNA.</b>	
•	Dolor torácico
•	Arritmias cardíacas
•	Aparición de convulsiones
•	Sinusitis recidivante
•	Perforación nasal crónica
•	Tos
•	Cefalalgia
•	Pérdida de peso
•	Ansiedad
•	Trastornos del sueño
•	Complicaciones obstétricas

Tabla 76. Principales complicaciones ante el consumo de cocaína.<sup>74</sup>

## **7.1 SISTEMA NERVIOSO SIMPÁTICO Y APARATO CARDIOVASCULAR.**

La duración de la acción de la cocaína depende de la vía de administración, el tipo y la pureza de la cocaína. La acción farmacológica más importante es su capacidad para potenciar la liberación y conducción de los impulsos nerviosos originados por estimulación local mediante bloqueo de la recaptura de noradrenalina y dopamina, tanto en el ámbito periférico como central, lo que conduce a reducción de dopamina y además disminuye las concentraciones de serotonina por reducción de su síntesis a partir del triptófano.

Las tres principales complicaciones cardiovasculares del abuso de cocaína son hipertensión, isquemia miocárdica y arritmias cardíacas. La



toxicidad cardíaca puede aparecer con las vías de administración (intranasal, intravenosa e inhalación).

En los individuos hipersensibles a la cocaína o con cardiopatía coronaria pueden aparecer síntomas cardíacos con dosis relativamente bajas de la droga. El efecto de la cocaína sobre el corazón se debe a bloqueo de la recaptación de noradrenalina en las sinapsis neuronales. El exceso de noradrenalina produce aumento de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial; el vasoespasmo simultáneo disminuye el suministro de oxígeno al miocardio. La combinación de aumento del trabajo del corazón provoca dolor torácico en la mitad o las dos terceras partes de los grandes consumidores de cocaína.

La cocaína también aumenta la agregación plaquetaria y la formación de trombos *in situ*.

Los efectos por aumento de la actividad simpática, a través del estímulo de receptores  $\alpha$  y  $\beta$  adrenérgicos, se manifiesta fundamentalmente, sobre el aparato cardiovascular.

Así, la cocaína produce: vasoconstricción, por su efecto simpaticomimético periférico y aumento de la presión arterial, por su efecto ionotrópico y cronotrópico positivo unido al efecto vasoconstrictor.

La cocaína aumenta la vasoconstricción, eleva la presión arterial, deprime la función del ventrículo izquierdo y pueden provocar un aumento paroxístico de la frecuencia cardíaca.

La cocaína produce isquemia miocárdica y dolor torácico. Se debe sospechar abuso de cocaína en cualquier paciente joven con dolor torácico. El riesgo de infarto agudo de miocardio aumenta de forma dramática tras consumir cocaína.<sup>84</sup>



Son comunes las manifestaciones electrocardiográficas de isquemia, pero a veces no se observa, incluso en el caso de un infarto agudo de miocardio provocado por la cocaína. La evaluación de los sujetos que abusan de la cocaína y presentan dolor torácico se ve también complicada por el aumento de la creatinina, que contiene subunidades. M y B, provocado por la rhabdomiólisis causada por la cocaína. La troponina I cardiaca es más específica para el diagnóstico de infarto de miocardio en los pacientes con una isquemia asociada por la cocaína.<sup>1, 7, 74</sup>

En el miocardio, la cocaína ejerce todas las propiedades de los antiarrítmicos de clase I, específicamente por inhibición de los canales de sodio, con lo que se prolonga el potencial de acción y se deteriora el inotropismo miocárdico. Este mismo mecanismo da lugar a crisis convulsivas y estado de coma, cuando la cocaína actúa en el cerebro.

La cocaína también ejerce un efecto procoagulante y protrombótico, induce disfunción endotelial por incremento de la permeabilidad endotelial, que favorece la agregación plaquetaria y el depósito de fibrina, así mismo, acelera la aterosclerosis. Recientemente se demostró que incrementa la actividad de un inhibidor plasmático tisular; estos efectos son los responsables de la cardiopatía isquémica en los pacientes con adicción.<sup>7</sup>

La arritmia más frecuente relacionada con el consumo de cocaína es la taquicardia, pero suele ceder de forma espontánea conforme se metaboliza la droga o tras la administración de un ansiolítico, también asociado a acidosis y a la insuficiencia renal.<sup>85</sup>

Si el paciente afirma que tiene una sensación de <<muerte inminente>> puede sufrir colapso cardiovascular rápido. La euforia inicial se transforma rápidamente en irritabilidad con alucinaciones. Tras un aumento inicial del pulso y de la presión arterial, el paciente puede experimentar una caída precipitada de la tensión y desarrollar arritmias cardíacas en potencia



letales. Otras complicaciones cardiovasculares del abuso de cocaína comprenden rotura aórtica, endocarditis aguda o subaguda (si la droga se inyecta por vía intravenosa), neumopericardio e hipertrofia ventricular izquierda.<sup>74</sup>

La bradicardia a dosis bajas por depresión del nodo sinusal y, más frecuentemente, taquicardia por estímulo sinusal, como consecuencia directa del estímulo simpático, tanto central como periférico.

Aumento de la fuerza de contracción y de la frecuencia cardíaca por un estímulo de los receptores  $\beta_1$ .

También produce midriasis, temblor y sudoración por estímulo simpático.(Fig. 77)



Fig. 77. Midriasis.<sup>100</sup>

Los traficantes pueden deglutir grandes bolsas de cocaína para ocultar la droga. La rotura de las bolsas causan intoxicación grave que se puede tratar con carbón activado y un laxante; el término *bodystuffing* (embutirse) se utiliza para describir la ingestión de paquetes de cocaína a fin de ocultar la evidencia cuando el individuo se enfrenta a la policía. Esta práctica implica generalmente el uso de cantidades menores de cocaína, pero puede provocar una toxicidad mayor, puesto que la cocaína no está bien



empaquetada. Con frecuencia, no puede ser observada mediante radiografía.

## **7.2 TEMPERATURA CORPORAL**

Las convulsiones son comunes en los adictos a la cocaína. La droga disminuye el umbral convulsivo y eleva la temperatura corporal, lo que aumenta la susceptibilidad a las convulsiones. La elevación de la temperatura corporal se debe a vasoconstricción y aumento de la actividad muscular. Las convulsiones pueden construir un suceso terminal en pacientes con sobredosis grave. Los niños expuestos pasivamente a la cocaína en los fumadores de “crack” o en lugares cerrados donde se está fumando la droga pueden experimentar convulsiones. La cocaína y el cocaetileno pueden ser ingeridos también por los niños que maman leche de su madre adicta a cocaína.

Además del aumento de la producción de calor por aumento de la actividad muscular y de la disminución de su pérdida por la vasoconstricción, la cocaína aumenta la temperatura corporal por la pérdida del control dopaminérgico de receptores hipotalámicos reguladores de la temperatura, por agotamiento de los depósitos de dopamina, con hipertermia de rebote. Las convulsiones son la respuesta a la hipertermia del síndrome maligno neuroléptico y se atribuyó al principio de sobredosis, puede ocasionar muerte súbita con dosis bajas, pero continuas de la droga.

## **7.3 INTOXICACIÓN AGUDA, DEPENDENCIA, SÍNDROME DE ABSTINENCIA.**

La intoxicación aguda por cocaína se caracteriza por manifestaciones de hiperactividad noradrenérgica y dopaminérgica, fundamentalmente, que afecta a los distintos aparatos y sistemas. Las complicaciones orgánicas, tanto agudas como crónicas.



### 7.3.1 Complicaciones cardiovasculares.

Palpitaciones, bradicardia o taquicardia, arritmias (siendo la fibrilación auricular la más frecuente; taquicardia ventricular y fibrilación ventricular, que es la causa de muerte súbita por cocaína, hipertensión e infarto de miocardio.

#### • **Arritmias cardíacas**

Dosis bajas de cocaína pueden inducir bradiarritmias por depresión del nodo sinusal y lentificación de la conducción del estímulo. Lo más habitual, sin embargo, es que la administración de cocaína por cualquier ruta produzca taquicardia, generalmente, sinusal, como consecuencia directa del estímulo simpático, tanto central como periférico. Es habitual que se superpongan extrasístoles supraventriculares.

El consumo simultáneo de cocaína y alcohol da lugar a la síntesis hepática de un metabolito mixto, el cocaetileno (éster etílico de cocaína). Esta sustancia posee la misma actividad bloqueadora de la recaptación de dopamina que la cocaína, pero carece de su efecto serotoninérgico. Experimentalmente, posee mayor letalidad aguda que la cocaína y los datos clínicos indican que su potencial arritmógeno y su capacidad de causar muerte súbita son 40 veces superiores a los de la cocaína.

#### • **Isquemia miocárdica**

El grado de riesgo es independiente de la dosis y de la vía utilizada e, incluso, los usuarios ocasionales de cocaína inhalada pueden sufrir un accidente isquémico coronario. Existe una gran variabilidad interindividual en la susceptibilidad a los efectos adversos de la cocaína que, en parte, podría deberse a deficiencias relativas en la actividad de colinesterasa plasmática o a desequilibrios entre el estímulo dopaminérgico y el noradrenérgico que induce la cocaína.



Hay tres mecanismos que afectan al lecho coronario y que sólo parte son excluyentes, que pueden explicar la aparición de accidentes isquémicos coronarios en usuarios de la cocaína: espasmo, trombosis y arterioesclerosis.

Se considera que la isquemia miocárdica se debe a un espasmo focal y mantenido de las arterias coronarias que se extiende a sus ramas más finas intramiocárdicas y que reduce el aporte de oxígeno a un órgano a cuyas necesidades están aumentadas por el mayor trabajo que exige el estímulo simpático inducido por la cocaína.

La realización precoz de coronariografías a pacientes que han sufrido infarto de miocardio relacionado con cocaína ha permitido detectar en bastantes ocasiones obstrucciones coronarias de carácter trombótico que, al resolverse, bien espontáneamente o tras tratamiento trombolítico, dejaban un lecho coronario normal. La cocaína incrementa la agregabilidad plaquetaria, puede incrementar la tasa de inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-I) y reducir los niveles de anticoagulantes fisiológicos, como las proteínas C y S. Además, incrementa la permeabilidad del endotelio vascular, lo que puede facilitar que se depositen plaquetas. El riesgo de que se forme un trombo plaquetario es mayor en las zonas de flujo más lento, en la vecindad de un área de espasmo, por lo que ambos mecanismos pueden actuar conjuntamente.

El lecho coronario muestra lesiones de arterioesclerosis avanzada, sugerentes de un proceso arterioesclerótico acelerado. Aproximadamente, la tercera parte de las autopsias realizadas a adictos a la cocaína, que suelen ser jóvenes, muestran arterioesclerosis coronaria grave, ya que se ha detectado un aumento de las células cebadas en la íntima de las coronarias de estos pacientes, lo cual puede incrementar el



depósito de los lípidos junto con el ya citado aumento de permeabilidad endotelial.

El 6% de los episodios de dolor torácico secundario al consumo de cocaína se deben a infarto al miocardio. <sup>1, 82, 83, 84</sup>

### 🌿 **Miocarditis y miocardiopatía**

Los estudios necrópsicos en usuarios habituales de cocaína han demostrado infiltrados celulares focales en el miocardio que pueden ser linfocitos o eosinófilos. Los primeros podrían deberse a una reacción inflamatoria frente a focos de necrosis miocárdica o a lesión microvascular. Para los segundos se aduce un mecanismo de hipersensibilidad.

El uso intenso y reiterado de cocaína así como de dosis elevadas, por cualquier vía de administración puede dar lugar a una miocardiopatía dilatada con intensa disminución de la fracción de eyección. Este trastorno es reversible tras varias semanas de abstinencia, por lo que también en parte podría deberse al deterioro funcional del miocardio inducido por episodios de isquemia por el espasmo coronario. También se han identificado un componente lesional más persistente, en forma de focos dispersos de fibrosis y de imágenes de necrosis con bandas de contracción.

### 🌿 **Rotura y disección aórticas**

El estímulo  $\alpha$ -adrenérgico generado por la cocaína produce una elevación tensional súbita que puede llegar a ser extrema y que incrementa la tensión de distensión circular de la aorta ascendente en un grado tal que puede desgarrar su pared en todo su espesor o iniciar la disección de la íntima. Es posible que el daño arterial sea acumulativo, por lo que esta complicación es más frecuente en consumidores habituales o aparece al final de un abuso masivo en el que el sujeto se autoadministre dosis repetidas durante horas.



La rotura aórtica es excepcional y produce la muerte instantánea, pero la disección es algo menos infrecuente y da lugar a un cuadro agudo presidido por el dolor torácico que puede ser tratado eficazmente si se diagnostica a tiempo. Ante un dolor torácico intenso tras consumo de cocaína, en el que se haya descartado un infarto de miocardio, cabe sospechar esta complicación, que puede diagnosticarse rápidamente mediante ecocardiografía. En la actualidad se realiza fibrinólisis sin angiografía ante la sospecha de una trombosis coronaria: si el paciente tiene una disección aórtica, el resultado puede ser catastrófico.

#### • Otros territorios vasculares

La isquemia secundaria al vasoespasmo puede afectar al riñón, cuya distribución arterial es terminal y no establece colaterales, por lo que se pueden producir infartos renales, más frecuentes en el riñón derecho. Se han señalado algunas complicaciones oculares de probable origen isquémico: hemorragia vítrea, obstrucción de la arteria central de la retina e iritis. Se ha propuesto la definición de "síndrome de ojo de *crack*" consistente en un cuadro de "ojo rojo" con infiltración y ulceración corneal. La administración de cocaína por aplicación sobre la mucosa oral produce aftas y úlceras orales y alteración del esmalte dentario. La isquemia es la causa principal de la rabdomiólisis, puede colaborar, en ocasiones a las alteraciones hepáticas y es muy importante en las alteraciones uteroplacentarias durante la gestación, incluso se ha sugerido que determinados casos diagnosticados de enfermedad de Buerger podrían deberse, en realidad, a la isquemia crónica por el uso prolongado de cocaína.

La cocaína puede producir trombosis venosas. A veces, aparecen en la proximidad de puntos de punción, pero otras se desarrollan a distancia, posiblemente, por su acción proagregante y antifibrinolítica.<sup>74</sup>



### **7.3.2 Complicaciones respiratorias.**

Son frecuentes, dado que la vía de entrada habitual es respiratoria, ya sea por inhalación nasal (esnifado) o por fumado de base libre (generalmente, *crack*), Haremos una primera distinción anatómica en su descripción.

#### **• De las vías respiratorias altas**

La perforación del tabique nasal es una consecuencia conocida desde antiguo del patente efecto vasoconstrictor local de la cocaína inhalada, que produce necrosis isquémica. Esta alteración puede afectar de forma difusa al bloque rinosinusal, produciendo extensas lesiones osteocartilaginosas muy mutilantes, con destrucción del hueso orbitario, infección secundaria y obstrucción del conducto lácrimonasal.

Los sujetos que inhalan, habitualmente, cocaína a través de la nariz suelen tener un grado variable de hipoosmia, que se recupera parcialmente, tras una abstinencia prolongada.

Los fumadores de *crack* pueden sufrir quemaduras en la laringe o en la tráquea, a consecuencia de una inhalación demasiado ávida o por la combustión de residuos del éter utilizado para la extracción de la base libre.

Casi todos los pacientes que inhalan cocaína presentan sinusitis crónica. Pueden exhibir inflamación unilateral de la nariz (es frecuente que los adictos inhalen por un solo orificio cada vez). La rinitis crónica, las perforaciones y abscesos son frecuentes en los inhaladores.

#### **• Pulmonares**

Aunque el pulmón puede sufrir lesiones secundarias al empleo por cualquier vía de cocaína, casi siempre es el consumo de “*crack*” fumado el responsable de estas alteraciones. La parada respiratoria, sin embargo, es una complicación excepcional y exclusiva de la administración intravenosa.





## • Edema agudo de pulmón

La mayoría de los casos descritos se han considerado secundarios a un mecanismo no cardiogénico, por aumento de la permeabilidad alvéolo-capilar debido al efecto vasoconstrictor e isquémico de la cocaína o a la acción tóxica de algún contaminante. En estos casos, el líquido del edema tiene un elevado contenido en proteínas. Otras veces, sin embargo, se considera que el edema es cardiogénico, secundario al fracaso ventricular izquierdo inducido por el aumento de las resistencias periféricas que produce la acción presora de la cocaína.

## • Pulmón de crack

Se denomina así a una situación aguda y con una relación temporal muy estrecha con el consumo de cocaína consistente en dolor torácico inespecífico, tos productiva de esputo hemoptico y, a veces, hemoptisis franca con infiltrados alveolares difusos. Aunque la hemoptisis es rara, la hemorragia intrapulmonar es frecuente, como ponen de manifiesto los estudios autópsicos y el que, en muchos de estos sujetos, el líquido de lavado bronco alveolar contenga macrófagos cargados de hemosiderina, prueba evidente de que se ha producido extravasación sanguínea. El origen de este síndrome es, probablemente, el daño isquémico por la intensa vasoconstricción, presentan fiebre, broncoespasmo marcado, infiltrados pulmonares, eosinofilia, prurito intenso y aumento de inmunoglobulina e (IgE). El síndrome de bronquiolitis obliterante y neumonía organizada (BONO) se ha descrito en adictos al “crack”.

## • Inflamación

El asma se considera una enfermedad inflamatoria y el consumo de cocaína inhalada y, sobre todo, de crack puede inducir o incrementar la gravedad de las exacerbaciones en sujetos asmáticos. No está demostrado que el empleo



de cocaína produzca broncoespasmo clínicamente manifiesto en individuos no asmáticos, pero los estudios neumofisiológicos si pueden demostrar cierto grado de broncoconstricción. Lo más llamativo, sin embargo, es que el empleo crónico de crack parece reducir la capacidad de difusión alveolar aunque la trascendencia clínica de este trastorno parece escasa. El uso prolongado de crack fumado ejerce un efecto depresor de la función de los macrófagos alveolares, que reducen su capacidad de producción de citosinas proinflamatorias, lo que puede incrementar el riesgo de padecer infecciones pulmonares.<sup>74, 85</sup>

Se han publicado algunos casos de eosinofilia pulmonar y neumonitis intersticial en consumidores habituales, cuyo mecanismo es probablemente alérgico. También se han detectado casos de granulomas pulmonares secundarios a la impactación de partículas de talco como contaminante de la cocaína inyectada. Como formas extremas de este tipo de respuestas inflamatorias o de hipersensibilidad se han detectado algunos casos de bronquiolitis obliterante y de neumonía organizada con fibrosis pulmonar.

El consumo habitual de crack deteriora la primera línea de defensa inmunitaria del pulmón, especialmente, los macrófagos y la producción de citocinas, lo cual facilita las infecciones pulmonares.

### • Barotrauma

Algunos fumadores de determinadas drogas (crack, cannabis) han descubierto que la realización de una maniobra de Valsalva tras una inhalación profunda incrementa el efecto de la sustancia, que alcanza más alvéolos y más superficie de la membrana alvéolo-capilar.

Este efecto es aún mayor si un *partenaire* le hace una insuflación forzada "boca a boca" al usuario. Estas maniobras incrementan tanto la presión



dentro de los alvéolos que, a veces, los rompen y originan el paso de aire a la pleura, al mediastino, al pericardio o al peritoneo, produciéndose, respectivamente, neumotórax, neumomediastino, neumopericardioy neumoperitoneo. Estos accidentes, aunque raros, son fáciles de diagnosticar clínica y radiológicamente y deben formar parte del diagnóstico diferencial del dolor torácico relacionado con el consumo de cocaína.

### **7.3.3 Complicaciones neurológicas**

Suelen ser graves y, potencialmente, mortales. Algunas se deben a los efectos vasculares de la cocaína y otras son el resultado directo de sus acciones farmacológicas sobrestimuladoras de determinadas áreas cerebrales.

#### **• Vasculares**

En 1982 se publicó el primer caso de ictus cerebral relacionado temporalmente con el consumo de cocaína. En los años siguientes se comunicaron algunos casos más, pero, a partir de la eclosión del consumo de crack, especialmente, en los EE.UU., el número de publicaciones ha aumentado exponencialmente, de modo que, actualmente, hay mucha experiencia acumulada sobre los mecanismos y circunstancias de aparición de estas complicaciones. En algunos centros, la cocaína es la causa más frecuente de ictus cerebrales en personas jóvenes.

Los ictus cerebrales secundarios al consumo de cocaína pueden ser hemorrágicos e isquémicos. Entre los primeros hay una incidencia de hemorragias subaracnoideas que supera, ampliamente, la que se da en la población general de enfermos con ictus y que se deben a la rotura de un aneurisma o de una malformación arteriovenosa intracraneal La mayoría de



los sujetos portadores de estas alteraciones están asintomáticos e ignoran que las padecen.

Las hemorragias cerebrales intraparenquimatosas aparecen también en proporción superior a la habitual. Ambos procesos se deben a la rotura de los vasos por el incremento paroxístico de la presión arterial que se produce tras el consumo de cocaína, la cual sobrepasa los mecanismos de autorregulación del flujo sanguíneo cerebral.

Los ictus isquémicos pueden producirse por una combinación variable de factores, entre los que ocupa lugar preponderante la isquemia focal por vasoespasmos. A ello se añade, en algunos casos, la trombosis por hipercoagulabilidad inducida por la cocaína, las embolias originadas en trombos murales en pacientes con miocardiopatía dilatada por cocaína y fenómenos de vasculitis cerebral por hipersensibilidad. La hipertensión asociada hace que algunos de estos infartos se hagan hemorrágicos.

La cocaína puede producir ictus cerebral independientemente de la vía de administración, pero el crack fumado implica un riesgo mucho mayor. El crack produce con igual frecuencia ictus isquémicos y hemorrágicos, mientras que la inhalación de clorhidrato de cocaína produce, sobre todo, ictus hemorrágicos, especialmente, hemorragias subaracnoideas. Por lo tanto, el crack tiene mayor potencial lesivo, ya que es capaz de alterar los vasos normales.

La complicación neurológica más frecuente del consumo de cocaína es la cefalea. Suele tratarse de una cefalea vascular, migrañoideo en racimos y, generalmente, es autolimitada, pero, cuando es persistente e intensa, obliga a sospechar la inminencia de un ictus y a descartar la existencia de un posible aneurisma cerebral.



## ❁ Crisis convulsivas

La cocaína es la droga ilegal que con más frecuencia produce convulsiones. Ello se debe a su capacidad estimuladora del neo-córtex y del cerebro límbico, que disminuye el umbral convulsivógeno y puede desencadenar crisis convulsivas en sujetos no epilépticos. Esta complicación se conoce desde antiguo, pero la irrupción del crack la ha hecho mucho más frecuente en los últimos años. Generalmente, desencadena convulsiones generalizadas de tipo gran mal, aunque algunos autores han señalado que la inhalación, al inducirse concentraciones plasmáticas más bajas de cocaína, es causa, sobre todo, de crisis parciales, mientras que el crack daría lugar a crisis generalizadas.

Las convulsiones generalizadas secundarias a cocaína con llevan riesgo porque suelen acompañarse de arritmias cardíacas y de acidosis metabólica. La corrección de esta última es prioritaria, porque aumenta la refractariedad al tratamiento de las arritmias. Lo mejor es mantener a estos pacientes en una unidad de cuidados intensivos hasta que cede el cuadro.

El control terapéutico de estas crisis se logra con diacepam. La difenilhidantoína no es eficaz. En sujetos intoxicados con cocaína conviene evitar la administración de haloperidol o clorpromacina, que rebajan el umbral epileptógeno. Cuando se produce un estatus epiléptico, el tratamiento debe ser intenso y más largo, aunque no es necesario mantener tratamiento anticonvulsivo a largo plazo salvo que se demuestre que el sujeto es epiléptico y que la cocaína no ha hecho sino desenmascarar el trastorno.

## ❁ Síndrome de hipertermia maligna

Es una complicación debida al sobre estímulo dopaminérgico, similar al síndrome neuroléptico maligno y que se debe a un desajuste' del control dopaminérgico de la temperatura corporal. Los casos secundarios a cocaína



suelen aparecer tras consumir dosis bajas y se caracterizan por hipertermia, rigidez y agitación. La rigidez muscular puede producir rabdomiólisis

Esta complicación, aunque rara, es muy grave con mortalidad elevada. Su tratamiento se basa en medidas físicas (enfriamiento corporal gradual bajo corriente de aire) y en la administración de bromocriptina, cuya eficacia no está completamente contrastada.

También con una probable base dopaminérgica se han publicado algunos casos de distonía.

### • **Rabdomiólisis**

La necrosis del músculo estriado es una complicación relativamente frecuente si se la define como una elevación de al menos cinco veces del límite máximo normal de la creatincinasa (CK) plasmática. Este límite es el que mejor discrimina los casos de rabdomiólisis de las elevaciones producidas por isquemia miocárdica o por causas no musculares. Si se asumiera un límite más bajo, aumentarían los falsos positivos y, por encima, habría más casos que quedarían sin diagnosticar. La rabdomiólisis clínicamente manifestada es mucho más rara, aunque desde que, en 1987, cuando se publicó el primer caso, y hasta ahora han aparecido decenas de ellas en España.

La cocaína puede producir rabdomiólisis tras su administración por cualquier vía, aunque la mayor parte de los casos se producen tras su administración intravenosa o por fumar crack. Uno de los casos publicados en España se produjo en un "mensajero" al que se le rompió una bolsa de cocaína en el intestino, con resultado fatal.

La necrosis muscular se debe, generalmente, a isquemia por espasmo vascular. A ello puede colaborar que el estímulo adrenérgico persistente facilita el paso de  $Ca^{++}$  al interior de las fibras musculares y facilita su



destrucción. En algunas ocasiones, la necrosis muscular es secundaria a la contracción muscular persistente originada por convulsiones generalizadas secundarias a cocaína.

La rabdomiólisis clínicamente manifiesta produce dolor y tumefacción de grupos musculares, impotencia funcional y, a veces, síndromes compartimentales. El paso a la sangre de los productos de la destrucción muscular puede originar hipotensión y desencadenar una coagulación intravascular diseminada y la mioglobinuria masiva puede originar una insuficiencia renal aguda por necrosis tubular. En los casos graves se pueden detectar elevaciones de transaminasas, probablemente, por isquemia hepática asociada.

Aunque las comunicaciones de casos se limitan a aquéllos observados clínicamente, cuando se hace un estudio sistemático se comprueba que el porcentaje de casos de rabdomiólisis diagnosticada por criterios analíticos (aumento de cinco veces la concentración sanguínea de CK) que cursan con manifestaciones clínicas es inferior al 15%, menos de la mitad de los cuales desarrollan insuficiencia renal. Los sujetos con concentraciones más elevadas de CK suelen ser los que presentan la hipocalcemia, es signo de mal pronóstico.

En todo sujeto atendido de urgencia que refiera haber consumido cocaína, se debe determinar la concentración de CK plasmática. El tratamiento básico, que debe aplicarse a todos los que presenten criterios bioquímicos de diagnóstico, aunque estén asintomáticos, consiste en hidratación, alcalinización de la orina y control electrolítico. Las manifestaciones clínicas se tratan de la forma habitual: fasciotomía si hay síndrome compartimental, diálisis en la insuficiencia renal aguda, etc. La mortalidad en los casos que precisan diálisis es del 30%, de los cuales el





15% fallecen por insuficiencia hepatorrenal y coagulación intravascular diseminada.<sup>1, 74, 85</sup>

### **7.3.4 Complicaciones gastrointestinales**

Las náuseas y los vómitos no son raros después de consumir cocaína, pero las complicaciones más graves en la esfera digestiva son de origen isquémico. El vasoespasmo intenso altera la integridad de la pared del tubo digestivo y da lugar a inflamación y necrosis.

Se han publicado casos de úlceras gastroduodenales que pueden alcanzar gran tamaño y complicarse con hemorragia o perforación.

En ocasiones, se produce un neumoperitoneo aparentemente espontáneo, pero que, probablemente, es secundario a una perforación mínima no identificada. También se han comunicado casos de colitis isquémica o de aspecto pseudomembranoso y de isquemia intestinal crónica. Aunque es muy raro que la cocaína sea responsable de estos trastornos, hay que tenerla presente como posible causa ante casos que aparezcan en circunstancias no habituales (p. ej., una colitis isquémica en un sujeto joven).

Los "correos/mensajeros" que transportan la droga empaquetada en bolsitas de plástico o en preservativos de látex, que, posteriormente degluten, corren el riesgo de que la rotura de los envoltorios los cause una intoxicación fulminante. Hay que tener en cuenta que no siempre las bolas de cocaína son identificables radiológicamente; cuando se utilizan bolsas de celofán, son prácticamente radiotransparentes, se espera que se eliminen las bolsas espontáneamente, pero con todo preparado para actuar de inmediato, si alguna se rompe antes de ser expulsada puede ser necesaria la extracción quirúrgica de las bolas de cocaína si producen obstrucción intestinal o si hay signos de intoxicación cocaínica por rotura de alguna de ellas.



### **7.3.5 Complicaciones hepáticas**

Es frecuente detectar ligeras alteraciones de la analítica hepática en consumidores habituales de cocaína que suelen achacarse al consumo simultáneo de etanol, a infección crónica por virus de la hepatitis o a otros factores inespecíficos.

En los cuadros de rabdomiólisis agudas o de convulsiones generalizadas se producen también alteraciones de la analítica hepática, que, en este caso, se consideraban debidas a isquemia hepática durante el episodio agudo.

Al margen de esta participación secundaria del hígado en la afectación de otros órganos, se ha comprobado que la cocaína es un tóxico hepático específico en el animal de experimentación (ratones). La cocaína se metaboliza fundamentalmente por las colinesterasas plasmáticas y hepáticas, pero una pequeña proporción de la dosis administrada sigue una vía oxidativa microsómica hepática que conduce a la aparición de metabolitos reactivos que tienen la cualidad de ser radicales libres. El cocaetileno, metabolito mixto de cocaína y alcohol tienen también esta propiedad.

Esta capacidad tóxica está modulada por diferentes factores. En primer lugar, por las disponibilidades de glutatión, que es el responsable de la neutralización de la norcocaína nitróxido y de otros radicales libres. En segundo lugar, por el grado de actividad del sistema P450, ya que, si está inducido por el consumo habitual de etanol o de barbitúricos, incrementa su tasa de producción de metabolitos tóxicos. Por ello, es más peligroso para el hígado el consumo conjunto de etanol y cocaína.

De todos modos, el ser humano es particularmente resistente a la hepatotoxicidad por cocaína y son pocos los casos descritos de hepatitis por



esta droga. Se han descrito lesiones de tipo citolítico, junto con una infiltración grasa microvesicular bastante característica. Se localizan preferentemente en la zona 3, centrolobulillar, del acino. Ello concuerda con la mayor concentración de determinadas isoenzimas del citocromo P450 en esta zona, como CYP2E1. que, además, es la más inducible por el alcohol, lo que sugiere que su intervención es prioritaria en el metabolismo de la cocaína. Sin embargo, son varias las isoenzimas P450 que intervienen en el metabolismo de la cocaína y aún no se conoce la importancia relativa de cada una de ellas. Si alguna fuera polimórfica, es decir, mostrara diferencias determinadas genéticamente en su grado de actividad, podría delimitarse un grupo de pacientes con mayor riesgo de padecer hepatotoxicidad por cocaína. El cuadro clínico y analítico es hepatitis tóxica, con elevación de transaminasas y, en menor grado, de otras pruebas hepáticas. El tratamiento es exclusivamente de soporte, aunque parece adecuado añadir suplementos de precursores del glutatión, como N-acetil- cisteína o SAME, al menos, en las fases iniciales.

### • Piel y faneras

La madarosis o caída de las pestañas, es propia de fumadores de crack. Los usuarios por vía parenteral, que muy pronto deben recurrir a la inyección subcutánea por quedarse sin venas practicables (skin poppers) presentan ulceraciones isquémicas de la piel, que tienden a confluir y a infectarse. A su agravamiento puede colaborar el denominado síndrome de Magnam, que es un cuadro propio de usuarios inveterados y caracterizado por alucinaciones táctiles que hacen sentir a los pacientes que les corren bichos por debajo de la piel. Al intentar eliminarlos, se automutilan.

### • Sistema endocrino

Los usuarios habituales pueden presentar hiperprolactinemia, debida a la depleción dopaminérgica y tal vez involucrada en casos de ginecomastia en



varones. En el terreno de la función sexual, la cocaína goza de prestigio como afrodisíaco. Es posible que su uso esporádico mejoré; la recompensa sexual en varones, especialmente, porque retrasa la eyaculación. Este efecto es, particularmente, notable en aplicación tópica peneana, por su efecto anestésico local. Sin embargo, la exageración de este efecto puede producir priapismo. A largo plazo, la cocaína produce disfunción sexual intensa en ambos sexos, y en las mujeres es frecuente la amenorrea.

Aunque los varones y las mujeres a la cocaína refieren que esta droga aumenta la libido, su uso crónico la reduce significativamente y afecta la función reproductora. En los varones adictos a la cocaína se han observado impotencia y ginecomastia, y estas anomalías persisten durante mucho tiempo después de abandonar la droga.

Las mujeres adictas tienen trastornos del ciclo menstrual. Con galactorrea, amenorrea y esterilidad. La adicción a la cocaína puede causar hiperprolactinemia persistente, como consecuencia de los trastornos inducidos por la droga en la regulación de la secreción de prolactina por la hipófisis.

### • **Cocaína e inmunidad**

Existe amplia evidencia clínica de que la cocaína tiene un efecto inmunodepresor generalizado, tanto de la inmunidad humoral como de la respuesta celular. En concreto, se ha establecido un vínculo entre el consumo de cocaína y un riesgo acelerado de desarrollar SIDA por sujetos infectados por el VIH. El mecanismo es, en parte, específico, debido a la interacción de cocaína con receptores sigma 1, ampliamente distribuidos en células del sistema nervioso central y periférico. No obstante, hay que señalar que la mayoría de los estudios sobre el efecto de la cocaína en los mecanismos defensivos se han obtenido en estudios en animales de experimentación e in vitro.



## ☀ Cocaína y embarazo

La adicción de cocaína en las mujeres embarazadas, especialmente su consumo en forma de crack fumado, ha dado lugar a un incremento del riesgo de malformaciones congénitas en el feto y enfermedades cardiovasculares perinatales y trastornos cerebrovasculares en la madre. Sin embargo, es probable que el abuso de cocaína no sea la única causa de estos trastornos perinatales, y que muchos de los problemas asociados al abuso materno de cocaína, incluidos la mala nutrición y el estado general de salud deficiente; así como la drogadicción, contribuyen al riesgo de enfermedad perinatal.<sup>75</sup>

Durante el embarazo se produce un descenso de la actividad colinesterasa plasmática de la gestante que permite una mayor cantidad de cocaína utilice vías metabólicas potencialmente nocivas.

El efecto vasoconstrictor de la cocaína se ejerce sobre los vasos uterinos y placentarios, por esta razón, el consumo de cocaína durante el embarazo se asocia a un riesgo elevado de aborto, de muerte fetal intrauterino, de *abruptio platecentae* y de prematuridad, con inmadurez fetal. Los niños tienden a nacer con menor peso, aunque el trastorno no es uniforme y el perímetro cefálico es desproporcionadamente menor. Esto puede deberse tanto al daño isquémico inespecífico inducido por la cocaína como a un trastorno intrínseco del desarrollo cerebral fetal. Además la frecuencia del síndrome de muerte súbita neonatal podría estar elevada, debido a que estos niños suelen presentar alteraciones cardiorrespiratorias, especialmente fases anormales de apnea.

La cocaína atraviesa la placenta y produce efectos nocivos en el feto, especialmente, lesiones cerebrales isquémicas, que pueden ser causa de muerte intrauterina o de daño cerebral definitivo en la vida extrauterina. Es posible que este daño cerebral sea responsable de que muchos de estos



niños padezcan hiperexcitabilidad, gran respuesta a estímulos ambientales y retraso en el desarrollo cognitivo, en la adquisición, desarrollo del lenguaje y en la memoria visual-espacial ya en la edad escolar. Se ha sugerido que, en la vida adulta, los niños expuestos a cocaína durante el desarrollo fetal tienen una mayor propensión a padecer trastornos neuropsiquiátricos (Parkinson, depresión, esquizofrenia, etc.).

Se han encontrado hallazgos en el engrosamiento parietal de las arterias renales interlobulares, con el consiguiente estrechamiento luminal, en fetos abortados por mujeres que consumieron cocaína durante el embarazo.

La cocaína pasa a la leche materna, aunque sus efectos sobre el lactante no se conocen, el consumo de “crack” en la misma habitación en la que está el niño puede tener efectos perjudiciales.

Las malformaciones congénitas son más frecuentes en hijos de varones que habían consumido cocaína en las horas previas a la fecundación, lo cual hace pensar que la cocaína incrementa la teratogenicidad de los espermatozoides sin alterar su capacidad genésica (de otro modo, produciría infertilidad). La cocaína tiene alta afinidad en la membrana de los espermatozoides y tiene puntos de fijación específicos que no alteran la movilidad, lo que permitiría penetrar en el óvulo con el espermatozoide fecundante.<sup>1</sup>

### ❁ Cocaína y cáncer

Los fumadores de crack o desarrollan alteraciones histológicas y moleculares similares a las que se detectan en los fumadores de tabaco, específicamente, en zonas vecinas a las que sufren degeneración maligna.



Basándose en el posible efecto inmunosupresor de la cocaína, se ha tratado de justificar el hallazgo de una elevada incidencia de su consumo por inhalación en sujetos jóvenes que desarrollaron cáncer de páncreas.

## **7.4 EFECTOS PSICOLÓGICOS Y TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS.**

Como ya se ha señalado, la cocaína es la sustancia psicoactiva más versátil, puede ser ingerida por múltiples vías y en diversas formas. Rara vez se utiliza sola. En situaciones sociales y "recreativas" se ingiere, en el 90% de los casos alternándola con alcohol; su uso con otros estimulantes como el cannabis, o sedantes como la heroína (speedball, mezcla de cocaína y heroína consumida vía intravenosa) ha hecho considerar a la cocaína como la droga definitoria de la "era del policonsumo". La intensidad de los efectos derivados de la cocaína vienen matizados tanto por la vía de administración, por su dosis y frecuencia de ingesta, como por aquéllos debidos a las otras sustancias con que se asocia.

Por ejemplo, el cocainómano gusta de mezclar cocaína y heroína porque ésta última disminuye la ansiedad postcocaínica y, a la vez, parece prolongar los efectos de la cocaína. Un consumo habitual de la cocaína tiende a eliminar las diferencias que, en una primera instancia, se producen por el modo de consumo. Al principio, éste es, en apariencia, fácilmente controlable y gradualmente se produce una obsesión por conseguir los efectos "placenteros" de la cocaína. Estos cambios en la frecuencia de consumo se producen más rápidamente con la cocaína fumada o inyectada, llegando a un consumo diario en pocas semanas.

### **• Efectos psicopatológicos inmediatos tras el consumo de cocaína.**

Podemos clasificar los síntomas por consumo de cocaína en dos vertientes, los que busca la persona y los no deseados por el individuo. Los primeros





son calificados por el consumidor como 'positivos' y los segundos, como los efectos 'negativos' acompañantes. Entre los del primer grupo encontramos dos series de manifestaciones, por una parte, las vividas como un aumento de las "cualidades psicológicas": euforia, hiperactividad, lucidez, hipervigilancia (incremento de la curiosidad), taquipsiquia, mayor conciencia sensorial (sexual, auditiva, táctil, visual) sin alucinaciones o confusión cognitiva, y sensación de ser muy competente, lo cual deriva en un aumento de la autoestima, autoconfianza, egocentrismo y megalomanía; y, por otra, las que se viven como un incremento de "cualidades corporales", mayor sentimiento de energía, menor necesidad de dormir, inhibición de la sensación de fatiga, de hambre y de sed, etcétera.<sup>76</sup>

Entre los efectos negativos son evidentes por una parte, los síntomas físicos producidos por la descarga simpática generalizada que tiene lugar (hipertensión arterial), taquicardia, sudoración, temblor de extremidades, etc.) y por otra la clínica ansiosa-depresiva (inquietud, decaimiento y malestar general) que se hace más evidente conforme van desapareciendo los efectos estimulantes. Este estado postcocaínico es conocido como "crash", "bajada" o "resaca". Esta clínica de ansiedad es la manifestación más distintiva postconsumo y se modera en el período inmediatamente siguiente después de dejar de consumir. La sintomatología reaparece como un verdadero síndrome de abstinencia entre las 12 y 96 horas posteriores. (Fig. 78)



Fig. 78. Durante el "crash" aparecen síntomas como fatiga, depresión e irritabilidad.<sup>92</sup>

Hay una relación inversa entre la duración de los efectos "positivos" y "negativos", de manera que cuanto más intensos pero más breves y los segundos se presentan de manera más abrupta y se prolongan por más tiempo. Estas acciones desencadenan un deseo intenso de más droga ("anhelo" o craving). La cocaína fumada (el crack) presenta la absorción más rápida siendo, por ello, la forma de consumo que más velozmente lleva al abuso/dependencia. La euforia puede durar de 15 a 30 minutos si se inhala la cocaína y de 5 a 10 minutos si se fuma.

Se puede desarrollar tolerancia a la euforia producida por el consumo de cocaína, lo que significa que los consumidores de esta droga nunca vuelven a sentir el mismo 'placer' que las primeras veces, incluso aumentando la dosis. Otros consumidores pueden volverse más sensibles, este aumento de sensibilidad puede explicar algunas muertes que ocurren después de consumir dosis aparentemente bajas de cocaína o que se produzcan manifestaciones psiquiátricas importantes, episodios psicóticos o crisis de pánico, en las mismas circunstancias.



## ◆ Efectos psicopatológicos de la intoxicación por cocaína

La dosis letal de cocaína se encuentra entre 0,5 y 1.5 g (cada "línea" tiene de 15 a 25 mg).

Ciertas vías de administración, por sus propias características y la farmacocinética de la cocaína, son más propensas a producir cuadros psiquiátricos por intoxicación. Estas vías son la pulmonar y la endovenosa. Los efectos "positivos" cesan bruscamente y una mezcla de ansiedad e irritabilidad se hacen patentes enseguida; esto empuja a una administración repetitiva y compulsiva de toda la cocaína que la persona tenga a su alcance en ese momento, produciéndose la borrachera cocaínica (consumos compulsivos con intervalos de 10-15 minutos, denominados "atracones" (binges). Este estado se caracteriza por una clínica similar a la manía: desinhibición eufórica, grandiosidad, impulsividad, irresponsabilidad, generosidad atípica, hipersexualidad, agitación psicomotora extrema, a veces ideación paranoide; a esta sintomatología psiquiátrica, se suma una serie de manifestaciones somáticas derivadas de la descarga simpática global: taquicardia, arritmias, hipertensión, midriasis, sudoración, náuseas y vómitos, fiebre e, incluso, colapso cardíaco. Algunas veces se desencadena un episodio maníaco; es decir, los síntomas no desaparecen cuando deja de estar presente la cocaína; en este caso será necesario tratarlo como tal.

Otras alteraciones que pueden producirse durante o inmediatamente después de un consumo importante de cocaína son:

- Trastornos de ansiedad, principalmente crisis de pánico caracterizadas por un desmesurado temor a una muerte inminente. Se presenta en el 50% de los consumidores.
- Trastornos psicóticos agudos con ideas delirantes paranoides y un enjuiciamiento de la realidad muy comprometido, que se asocia, con frecuencia, a comportamientos agresivos, incluso homicidas. Las



alucinaciones son típicamente táctiles, con sensación de que la piel es recorrida por insectos (formicación).

- Cuadros de delirium, éstos son más raros. Se trata de una grave psicosis orgánica con desorientación y desregulación vegetativa.
- Trastornos depresivos que se desarrollan en el estado postcocaínico o crash, sobre todo, cuando se realiza un consumo regular de dosis altas y repetidas. Estos trastornos del ánimo imitan totalmente a una depresión grave con melancolía, excepto por su breve duración. La ideación suicida es muy importante y, aunque transitoria, puede tener consecuencias letales.

### ❁ Efectos psicopatológicos del consumo crónico de cocaína

Los consumidores de cocaína se sienten seguros, ya que durante bastante tiempo las ingestas que realizan de la droga no parece repercutirles a nivel orgánico ni psíquico; tampoco se ven alteradas las relaciones sociofamiliares y laborales. Sin embargo, simplemente se trata de un período de silencio clínico.

La cocaína tiene un impacto principal sobre la dopamina y también indirectamente sobre otros neurotransmisores; por ello, su consumo a largo plazo produce múltiples complicaciones psiquiátricas. Unas tres cuartas partes de los consumidores de esta droga tienen problemas psiquiátricos importantes más que ningún otro tipo de drogodependencia.

Los trastornos depresivos, por ejemplo harían más susceptible a la persona y se pueden explicar sus consumos por la hipótesis de la automedicación, estaríamos en presencia de una patología dual también esta hipótesis es propuesta para explicar la alta prevalencia de abuso/dependencia de la cocaína; y se destaca que el consumo de cocaína precipita con gran frecuencia, un nuevo episodio psicótico; además, estos



pacientes, frente a aquellos no consumidores tienen mayor número de ingresos hospitalarios, complicación habitual de una patología dual.

1. Alteraciones psiquiátricas inespecíficas. Pueden aparecer aisladas o, con mayor frecuencia asociadas. Consiste en: pérdida de peso, irritabilidad, suspicacia, insomnio "episodios" de ansiedad y depresiones matinales, Son más severas y precoces con la cocaína fumada. Dentro de este grupo, también son importantes por su gravedad: las alteraciones cognitivas, los cuadros de confusión mental y los de pérdida de coordinación motora, los últimos por afectación de la provisión de acetilcolina.

Las alteraciones psiquiátricas inespecíficas señalen en muchos casos un mayor riesgo de trastorno psiquiátrico en un subsiguiente consumo de cocaína.

2. Trastornos psiquiátricos. Los más frecuentes son: los episodios psicóticos paranoide; los desarrollos delirantes, principalmente, de tipo paranoide; los trastornos del estado de ánimo [episodios depresivos y maníacos] y las crisis de pánico. También importantes, los que se producen en la esfera de la sexualidad y de la alimentación.
- Los cocainómanos con trastornos psicóticos inducidos presentan, habitualmente, un comportamiento muy violento congruente con la ideación delirante. Una vez que aparece un cuadro psicótico, la probabilidad de que éste se repita, con mayor gravedad y asociado al consumo de una menor cantidad de droga es mayor. Además, en un porcentaje importante, esta patología persiste durante varios meses e incluso llega a ser permanente e independiente de los consumos de cocaína.
- Con relación a los trastornos afectivos, la presencia de depresión oscila entre un 20% y un 50% en los adictos a cocaína en tratamiento



y en algunas series hasta un 20% presenta un trastorno de tipo bipolar.

- Las crisis de pánico que, en un primer momento, sólo ocurren como efecto directo del consumo de la droga, más tarde pueden tener lugar de manera espontánea, es decir, sin la presencia de la sustancia, debiéndose diagnosticar un trastorno de ansiedad primario.
- La tolerancia al estímulo sexual de la cocaína (aumento de deseo y placer sexual) se desarrolla muy pronto, y se añaden disfunciones como la impotencia y la frigidez sexual. La cocaína con su acción directa sobre los sistemas de recompensa a nivel cerebral provoca, verdaderamente, una pérdida del interés sexual, y la sustancia "sustituye" a la pareja. A largo plazo, este efecto altera las relaciones afectivas de la persona, lo que significa una ruptura de vínculos interpersonales. La cocaína también puede producir en los consumidores habituales varones priapismo (erección mantenida y dolorosa).
- En cuanto a los trastornos de alimentación, su asociación al consumo de drogas estimulantes, de un 5% a un 15% de los adictos a cocaína presentan anorexia nerviosa o bulimia. El trastorno de alimentación puede preceder a un posterior desarrollo de la dependencia hasta en un 50% de los sujetos, y desarrollarse después del inicio de un consumo habitual en un 20-35% de los individuos. Estos datos indican la importancia de estudiar la posibilidad de ambas patologías, aunque sólo una sea el motivo de consulta y tener presente siempre la posibilidad de una patología.

Los trastornos de personalidad límite antisocial, histriónico y narcisista son los de mayor prevalencia entre los abusadores/dependientes de cocaína. Cuando las personas con un trastorno de personalidad particularmente, aquellos con trastorno límite o antisocial, consumen estimulantes entre ellos,



cocaína se produce una descompensación de sus rasgos morbosos, de manera que la droga les elimina cualquier inhibición y aumenta el riesgo de sentimientos coléricos y de conductas violentas.

Para algunos autores la alta prevalencia de rasgos de ansiedad, impulsividad y violencia en adictos a cocaína comparándolos con muestras no clínicas, está asociada a la inhibición que la droga efectúa del control de procesos neurocognitivos con base en la corteza orbitofrontal demostrado por estudios de neuroimagen, todo lo cual parece apuntar que estos rasgos de la personalidad son más una consecuencia del consumo que componentes previos al mismo,

Se debe resaltar que las enfermedades mentales desencadenadas por la cocaína suelen tener una evolución propia, riesgo que se incrementa con el mantenimiento del consumo. Aunque la supresión del consumo de cocaína no garantiza un pronóstico favorable sobre la patología psíquica concomitante la abstinencia siempre debe ser un objetivo terapéutico, pues, mientras se mantiene el consumo de la droga, la clínica psiquiátrica es prácticamente incontrolable y las situaciones críticas personales, familiares y sociales son constantes.

Debido a todas estas repercusiones la adicción a la cocaína requiere más que ninguna otra drogodependencia una evaluación psiquiátrica a fondo antes de comenzar el tratamiento de su desintoxicación con el fin de valorar la necesidad de requerimientos terapéuticos específicos en el ámbito de la salud mental.<sup>1, 3, 74</sup>



## 8. MANIFESTACIONES BUCODENTALES POR ADICCIÓN A LA COCAÍNA

Existen manifestaciones propias de la cocaína y producto del perfil adictivo general que manifiestan este grupo de pacientes, dentro de éstos se encuentran las de mayor acción directa sobre la cavidad oral y son:

- Xerostomía: Determina una gran resequedad bucal. Los pacientes suelen referir un sabor metálico y siempre la boca “pastosa”, con la característica de “no poder salivar”. Los parámetros por nosotros investigados muestran que la marcada disminución del flujo salival, que implica falta de lubricación y disminución de la presencia de inhibidores (lizosima), más un pH disminuido, con muy baja concentración de proteínas, la disminución de excreción de fosfatos, no compensados por el incremento de calcio, constituyen, junto con la disminución de la capacidad amortiguadora, factores etiológicos cariogénicos importantes.
- Bruxismo y dolores musculares: la cocaína tiene una acción directa sobre esta afección y causa aplanamiento de las cúspides de molares y premolares, que conduce a largo plazo a trismus e importantes alteraciones de la articulación temporomandibular.(Fig. 79)



Fig. 79. Lesiones en los bordes incisales y caras oclusales de molares debido al bruxismo en adictos a la cocaína.<sup>93</sup>

En donde se coloca la cocaína para probar su pureza en general el área de promolares se observa necrosis gingival y del hueso alveolar, así como hay referencia de casos que describen una extensa destrucción palatina medifacial, de comportamiento agresivo, por consumo de pasta de cocaína por vía nasal.(Fig. 80)



Fig. 80. Lesiones erosivas por cocaína. <sup>91</sup>

Leucoplasia: en carrillos y espacio retromolar. Llama la atención observarla ya que es una afección rara en personas jóvenes, aunque

aquí claramente vinculada a factores irritativos: cocaína. Bebidas alcohólicas, alimentación deficiente. (Fig. 81)



Fig. 81. Leucoplasia en la cara vestibular de paciente adicto a la cocaína<sup>91</sup>

- *Cándida albicans*: en la mucosa oral e intestinal, la mayoría de estos pacientes presentan trastornos gastrointestinales, junto a una desnutrición, por lo que están más predispuestos a contraer infecciones, en particular tuberculosis y candidiasis.
- Endocarditis: han comprobado que la flora cutánea y orofaríngea del drogadependiente está tres veces más contaminada por el *estafilococo dorado*, que el sujeto sano. La puerta de entrada a estas endocarditis subagudas es cutánea y la propagación del germen se produce a partir de una rotura de la pared venosa al momento de inyectarse o de una tromboflebitis en el punto de la punción, que genera lesiones valvulares en el ventrículo derecho. Por lo tanto, debe tenerse en cuenta para el tratamiento odontológico la antibioterapia profiláctica.<sup>86</sup>

Es importante recordar que la dosis de anestésicos sean locales o regionales, deben ser superiores a lo habitual por dos razones:

- a) El cocaínomano tiene alterado el umbral del dolor

b) Los productos anestésicos son metabolizados más rápidamente.

También se ha observado la dificultad al administrar la anestesia troncular por los efectos secundarios (sudoración, palidez, palpitations y náuseas) que son más frecuentes en la población y la hiperexcitabilidad.

Hay que hacer referencia al coqueo o masticación de la hoja de coca, que se utilizan para calmar el cansancio y calmar el hambre y la sed, el cúmulo de hojas mezcladas con bicarbonato de sodio, masticadas y colocadas en el carrillo durante horas, forma un masa consistente, redondeada, llamada “bolo”, lo que determina un aspecto edematoso blanquecino de la mucosa del carrillo –leucoedema-, siendo de poca significación en la incidencia del cáncer oral. Esta acción de coquear no debe confundirse con el abuso de la sustancia cocaína. (Fig. 82)



Fig. 82. Lucoedema como manifestación del mascado de hojas de cocaína.<sup>80</sup>

Poseen tendencia a desarrollo de lesiones cariosas, enfermedad periodontal, abscesos pulpoperiapicales y periodontales, gingivitis ulcerante necrosante aguda (GUNA) y otras estomatitis infecciosas; en general por la actitud negligente ante las prioridades de prevalencia e higiene oral.

No es extraño encontrar cicatrices, lesiones traumáticas en tejidos peribucales y dientes, o incluso ausencia de los mismos y fracturas

maxilofaciales producto de enfrentamientos violentos que son típicos en esta población de pacientes, así mismo lesiones incisal/oclusal debido a bruxismo y apretamiento que produce también dolor miofacial y articular, además de abrasiones cervicales por cepillado compulsivo en estos individuos. (Fig. 83)



Fig. 83. Fractura oclusal en molares y canino en el tercio incisal.<sup>90</sup>

Así mismo es común encontrar queilitis angular y glosodinia, así como trastornos reparativos e infecciosos producto de la desnutrición.

Esta adicción produce en los pacientes comportamientos atípicos, “manías” que pueden producir manifestaciones orales como el mencionado cepillado compulsivo, mordeduras, succión, lamerse y protusión lingual y labial en conjunto puede producir, retracción gingival, abrasiones, queilitis, ulceración, hiperqueratosis, pirosis y fatiga muscular perioral, depapilación lingual, etc.

Cambios en la agudeza gustativa y sialodenois parotídea son hallazgos comunes, también disminución gustativa además de olfatoria se presenta por hiposalivación secundaria y son comunes en pacientes que utilizan la inhalación como vía de administración de la cocaína.<sup>87</sup>



## 9. FARMACOTERAPIA DE LA DROGODEPENDENCIA A LA COCAÍNA.

El tratamiento farmacológico de la dependencia de cocaína está principalmente orientado a revertir las alteraciones producidas por la cocaína en el sistema dopaminérgico, especialmente, la hipersensibilidad de receptores por el uso prolongado de la droga y el agotamiento del neurotransmisor, responsables de la disforia, del síndrome de abstinencia y, finalmente, de la anhedonia. Se han ensayado numerosos fármacos en el tratamiento de los problemas relacionados con la cocaína, sin embargo, actualmente no existe un tratamiento eficaz para el abuso y dependencia de ésta. En general los fármacos no muestran evidencias suficientes que avalen el uso.

La diversidad de patrones de uso y vías de administración, así como el abuso simultáneo de otras drogas complican los criterios de tratamiento. Los criterios que pueden ser aplicables a consumidores de cocaína por vía intranasal pueden no serlo para cocainómanos que usen la vía inhalatoria o intravenosa.

A continuación, se refiere a algunos criterios sobre la utilización de fármacos en el abuso y dependencia a la cocaína; sin olvidar que el tratamiento farmacológico es sólo una parte del tratamiento global del proceso que incluye otros enfoques como el psicoterápico y las intervenciones sociales.

### 9.1 TRATAMIENTO SUSTITUTIVO

- Antidepresivos tricíclicos: son frecuentes las alteraciones del humor tras el cese del consumo crónico de la cocaína, sin embargo, puesto que los procesos depresivos pueden aparecer antes o durante el consumo de cocaína, se pensó que disminuyendo los síntomas de





depresión se podría disminuir el consumo de cocaína. Además, algunos fármacos antidepresivos (antidepresivos tricíclicos) compiten con la cocaína por el bloqueo de la recaptación del neurotransmisor sin llegar a agotarlo a corto plazo; por otra parte, a largo plazo revierten la hipersensibilidad de los receptores dopaminérgicos por el uso prolongado de la cocaína, induciendo subsensibilidad de receptores, incluidos los autorreceptores dopaminérgicos inhibidores, equilibrando la neurotransmisión dopaminérgica; de esta manera mejoran el síndrome de abstinencia de cocaína y revierten los síntomas de anhedonia.

La desipramina (un antidepresivo tricíclico) fue utilizada (1984) en el tratamiento del abuso de cocaína y fue eficaz y beneficiosa.

Sin embargo, en estudios recientes se ha demostrado que no es efectiva para el tratamiento de la dependencia de cocaína. Actualmente, se considera que desipramina (100-300 mg/día v.o.) es para aquellas personas con abuso de cocaína y con antecedentes de depresión grave, siendo ineficaz para el tratamiento de la dependencia cocaínica. Por último, se ha discutido la eficacia de la administración de desipramina durante la fase de extinción del síndrome de abstinencia de cocaína para evitar las recaídas y restablecer una neurotransmisión normal (neuroadaptación).

La colaboración Cochrane sobre el estudio de antidepresivos en el tratamiento de la dependencia a la cocaína concluye que no existen evidencias suficientes que avalen el uso de estos fármacos. Sin embargo, los fármacos antidepresivos pueden producir cierto beneficio en pacientes con problemas de dependencia a la cocaína y depresión.

- Carbamacepina es un fármaco con capacidad anticonvulsivante y analgésica que se utiliza en el tratamiento de la epilepsia y en la neuralgia del trigémino que también ha sido utilizado en el tratamiento



de la dependencia de cocaína. Interactúa con los receptores de adenosina, estimulando los receptores  $A_1$  y bloqueando los receptores  $A_2$ . La administración de 200-800 mg cada 4 horas de carbamazepina suprime el deseo de cocaína y disminuye su uso. De todas formas, en estudios posteriores no se ha demostrado que su eficacia sea superior a la de un placebo. La colaboración de Cochrane sobre carbamazepina en tratamiento de la dependencia a la cocaína concluye que no existen evidencias suficientes que avalen el uso de estos fármacos. (Fig. 84)



Fig. 84. Carbamazepina<sup>95</sup>

- Modafinil es un estimulante que está aprobado para el tratamiento de la narcolepsia, produce efectos estimulantes y posee una menor capacidad de abuso que la cocaína.

Se ha señalado que dosis de 200-800 mg/día durante 4-7 días de modafinil disminuyen los efectos agudos de la cocaína, no producen efectos adversos cardiovasculares, disminuyen el deseo de droga y aumentan significativamente el porcentaje de orinas limpias de cocaína. Está en marcha un ensayo clínico en fase 11 con 400 mg/día para confirmar los resultados publicados.

- Vanoxerina (GBRI2909): es un inhibidor no competitivo del transportador de dopamina que se usó como antidepresivo y que se ha probado para el tratamiento de la dependencia a la cocaína. Sin



embargo, en un primer ensayo clínico se describieron como efectos adversos graves la elevación del segmento QT del electrocardiograma, lo que ha supuesto el cese de los ensayos clínicos con este fármaco.<sup>88</sup>

### 9.3 TRATAMIENTO QUE BLOQUEA LOS EFECTOS DE LA COCAÍNA.

Actualmente directamente.

#### ✿ **Fármacos dopaminérgicos**

El uso de fármacos que afectan a la función dopaminérgica está también basado en los efectos de la cocaína en la transmisión dopaminérgica; éste inhibe la recaptación dopaminérgica y actúa como agonista dopaminérgica indirecta. Así mismo, durante el consumo crónico de cocaína hay depleción dopaminérgica. El uso de fármacos con mecanismos de acción similares a la cocaína, pero con menos efectos tóxicos, podría ser beneficioso en el tratamiento de la dependencia de cocaína. Desgraciadamente, en muchos casos, la eficacia relativa que presentan estos fármacos está contrarrestada por los efectos adversos que producen, entre los que podemos destacar alteraciones gastrointestinales (náuseas y dolor abdominal), cefaleas, alteraciones cardiovasculares, hipertensión y cuadros pseudo-psicóticos.

- Bromocriptina (5-30 mg/día), un fármaco agonista dopaminérgico usado para el tratamiento de las hiperprolactinemias, ha sido evaluada en diferentes estudios y parece disminuir el deseo de cocaína (craving) durante la desintoxicación y también disminuye la disforia durante la desintoxicación y la abstinencia.
- Amantadina un fármaco antiviral y utilizado en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, que libera dopamina, también ha sido utilizada en la desintoxicación de pacientes dependientes de la cocaína; en un estudio doble ciego frente a un placebo no se ha

confirmado su eficacia para reducir el deseo de cocaína. Sin embargo, en pacientes adictos a cocaína, que, a su vez, son adictos a los opiáceos y están en programas de metadona, el empleo de amantadina (200-400 mg/día v.o.) con desipramina aumenta el tiempo de retención en el programa de deshabituación.

- Flupentixol es un antagonista dopaminérgico que ejerce efectos antidepresivos a dosis bajas y efectos neurolépticos a dosis altas y ha sido utilizado con cierto éxito en el tratamiento de la dependencia cocaínica. La administración de una dosis baja de flupentixol (10-15 mg/día) en pacientes adictos a “crack” puede producir transitoriamente movimientos anormales involuntarios (acatisia) y síntomas extrapiramidales. Es probable que flupentixol produzca un efecto antabús y que pueda ser utilizado en los programas de deshabituación a la cocaína.
- Disulfiram es un inhibidor de la dopamina  $\beta$  hidroxilasa ( $D\beta H$ ) que convierte la dopamina en noradrenalina y, por tanto, aumenta los niveles de dopamina. También se ha descrito un efecto bloqueante de los receptores de glutamato.
- Existen diferentes estudios clínicos que demuestran que el tratamiento con 250 mg/día de disulfiram produce un descenso del abuso de cocaína tanto en alcohólicos como en no alcohólicos y que el porcentaje de orinas libres de cocaína es mayor en los tratados con disulfiram. (Fig. 85)



Fig. 85. Disulfiram<sup>96</sup>



En estudios recientes se ha descrito que la respuesta del disulfiram puede estar asociada a los niveles plasmáticos basales de  $D\beta H$ , de tal manera que en aquellos que tuvieran niveles bajos de  $D\beta H$  y, por tanto, un incremento de la actividad dopaminérgica, el disulfiram sería más eficaz. Esos niveles bajos de  $D\beta H$  se deben a un polimorfismo genético (1021C> T), donde el alelo T está asociado con niveles entre 2 y 4 veces más bajos de la enzima. La repercusión clínica de este polimorfismo y de sus consecuencias están siendo estudiados. Existen otros dos problemas que también están siendo evaluados: por una parte el menor beneficio o eficacia del tratamiento con disulfiram en mujeres cocainómanas, debido seguramente a que los estrógenos incrementan la  $D\beta H$ , atenuando el efecto del disulfiram y el otro es la interacción farmacológica disulfiram cocaína-alcohol, ya que existe un trabajo que demuestra que la administración de disulfiram incrementa las concentraciones plasmáticas de cocaína y potencia la taquicardia y la hipertensión producidas por la cocaína intranasal. En estudios de fase III se están evaluando todos estos aspectos.

- Selegilina es un inhibidor irreversible de la monoaminoxidasa S (MAO-S), enzima que metaboliza las catecolaminas y que es la principal MAO presente en el cerebro; en las dosis habituales no afecta a la MAO-A (principalmente, gástrica),

Algunos estudios de fase I demostraron que dosis de 10-20 mg/día se toleran bien; sin embargo, estudios posteriores no demostraron su utilidad en el tratamiento de la dependencia de la cocaína.

- Tolcapona es un inhibidor reversible de la catecol-O-metil transferasa (COMT) que atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica. COMT es una enzima extraneuronal que inactiva a las catecolaminas. Tolcapona se utiliza como antiparkinsoniano y los estudios en el tratamiento de la dependencia a la cocaína han sido suspendidos, ya

que el fármaco produce efectos adversos graves como insuficiencia hepática.

- **Adrogolida:** se han realizado estudios preclínicos con agonistas de los receptores dopaminérgicos D<sub>1</sub> (adrogolida), agonistas parciales D<sub>2</sub> (aripiprazol) y agonistas parciales D<sub>3</sub> (BP897) que han demostrado ser eficaces, ya que disminuyen el consumo de cocaína; sin embargo, ninguno todavía ha sido aprobado para el uso clínico y se están realizando estudios en fase II.

### ● **Fármacos serotoninérgicos:**

La serotonina puede modular los niveles dopaminérgicos de diferentes circuitos neuronales y el transportador de la recaptación de la serotonina es también necesario para que la cocaína produzca dependencia. De igual forma que en el caso de la dopamina, los fármacos que estimulan o inhiben los diferentes receptores serotoninérgicos puede ser otro campo a explorar; de hecho, actualmente se están investigando agonistas del receptor 5-HT<sub>2C</sub> y antagonistas del 5-HT<sub>2A</sub>.

- **Fluoxetina:** los estudios clínicos (1995) demuestran que fluoxetina, que se utiliza como antidepresivo por su efecto inhibitor de la recaptación de serotonina, es ineficaz en el tratamiento de la dependencia a la cocaína. (Fig. 86)



Fig. 86. Fluoxetina<sup>97</sup>



Otros inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, como la sertralina, también han sido estudiados para el tratamiento de la dependencia a la cocaína y de nuevo sin resultados positivos.

- Ondansetrón es un antagonista 5-HT<sub>3</sub> que se utiliza como antiemético. Se están realizando ensayos clínicos de fase II (4 mg/12 h) para el estudio de la seguridad y eficacia del fármaco en el tratamiento de la dependencia de cocaína.

Fármacos opioides: el uso de antagonistas opioides (naltrexona), agonistas parciales (buprenorfina) o agonistas (metadona) se basa en que los cocainómanos en un porcentaje elevado son adictos a los opiáceos. Además, se sabe que los opioides endógenos pueden reforzar los efectos de drogas como el alcohol o la cocaína.

- Metadona (100 mg/día) parece ser más eficaz que naltrexona (350 mg/semana v.o.) o que buprenorfina (2-16 mg/día sublingual) para reducir el abuso de cocaína, así como el de los opiáceos en pacientes adictos a ambas drogas. Aunque existe algún estudio que así lo indica, todavía no hay estudios clínicos concluyentes.

### • **Fármacos GABAérgicos:**

Neurotransmisor inhibitor en el cerebro y que diferentes estudios experimentales han demostrado que las neuronas GABAérgicas modulan el sistema dopaminérgico y, por tanto, los efectos reforzadores de la cocaína; de hecho, se ha descrito que la activación de los receptores GABA<sub>B</sub> inhibe los mecanismos de recompensa de la vías dopaminérgicas.

- Topiramato: es un fármaco antiepiléptico con un mecanismo de acción doble: potenciador de la transmisión GABAérgica (actuando en el

canal de cloro) y antagonista de los receptores de glutamato principalmente, los AMPA. Hay estudios con 200 mg/día de topiramato que demuestran su utilidad en el tratamiento de la dependencia a la cocaína, con un porcentaje mayor de orinas libres de cocaína cuando se compara con el grupo control. Está en marcha un ensayo en fase III para confirmar estos resultados.

- Baclofeno: es un agonista de los receptores GABAs que se utiliza como relajante muscular en el tratamiento de la espasticidad. Baclofeno, en dosis de 20 mg/12 horas, reduce el deseo de cocaína (craving) y aumenta el tiempo de abstinencia. Baclofeno, en general, se tolera bien. Su semivida plasmática corta (3-4 h) es la mayor limitación. Está en marcha un ensayo en fase II para confirmar los resultados. (Fig. 87)



Fig. 87. Baclofeno.<sup>98</sup>

- Tiagabina: es un fármaco antiepiléptico que inhibe al transportador tipo I de GABA que recapta dicho aminoácido. Tiagabina, por tanto, aumenta la actividad GABAérgica y algunos estudios clínicos han demostrado que 12-24 mg/día de tiagabina disminuyen el craving y





aumentan el porcentaje de orinas libres de cocaína. Está en marcha un ensayo de fase II para confirmar los resultados.

- Vigabatrina: es un inhibidor irreversible de la GABA transaminasa que se utiliza como antiepiléptico, pero que produce una reducción con céntrica del campo visual por afectación de la retina en un 30-50% de los pacientes tratados, siendo en un tercio de esos casos un efecto grave e incluso irreversible.

Ha sido utilizado (2 g/12 h) en cocainómanos con cierto éxito. Está en marcha un ensayo de fase II.

- Fármacos cannabinoides: existen estudios experimentales que avalan la participación del sistema cannabinoide en los procesos neuronales que intervienen en la recaída a la cocaína y que, por tanto, establecen evidencias científicas para el uso racional de antagonistas del receptor cannabinoide CBI en la prevención de las recaídas a la cocaína.
- Rimonabant es un antagonista de los receptores CB<sub>1</sub> que ha sido aprobado para el tratamiento de la obesidad y en estudio para el tratamiento de la dependencia tabáquica. Rimonabant, por su bloqueo de la liberación de dopamina y a través de sus efectos bloqueantes CBI, es capaz de disminuir los efectos reforzadores de la cocaína en estudios realizados en animales. En seres humanos, rimonabant (20 mg/día) ha sido utilizado en ensayos clínicos de pacientes obesos y con dependencia tabáquica y parece que se tolera bien. Se requieren estudios en pacientes con dependencia establecer su utilidad.



### 9.3 TRATAMIENTO QUE ALTERA LA FARMACOCINÉTICA DE LA COCAÍNA.

#### Disminuyendo la concentración que alcanza en el SNC

- Vacunas anticocaína: la inmunización activa y/o pasiva en el tratamiento de la dependencia de cocaína es un tratamiento experimental reciente que puede ser muy esperanzador. Básicamente consiste en provocar una respuesta inmunitaria (anticuerpos anticocaína) que bloquee los efectos cerebrales de la cocaína. Al ser la cocaína una sustancia que por sí misma no es inmunogénica, se le acoplan proteínas inmunogénicas (inmunoconjugados derivados de la hemocianina denominados GNC o GND) para provocar una respuesta inmunogénica con producción de anticuerpos. Se ha visto que la producción de dichos anticuerpos aumenta con dosis de recuerdo y pueden durar más de un año; además, son muy específicos frente a la cocaína. También se ha comprobado que la administración exógena de anticuerpos anticocaína (inmunización pasiva) puede ser útil para tratamientos de intoxicación aguda, prevención de recaídas y, en general, dependencia. No existe un peligro, ya que la protección de la vacuna podría neutralizarse aumentando la dosis de cocaína.

Los diferentes estudios realizados en humanos han utilizado succinil-norcocaína unida a la toxina cólera B (TA-CD® Xenovagroup, Reino Unido). Se usan entre 3 y 5 dosis que varían entre 13, 82, 360, 709 microgramos en un período de 8-12 semanas. Se detectan anticuerpos después de la 2a vacunación, los títulos de anticuerpos se incrementan con las dosis de recuerdo y perduran hasta 9 meses, aunque van decayendo con el tiempo. La vacuna presenta buena especificidad, baja reactividad cruzada con benzoilecgonina y, en general, se tolera bien (enrojecimiento, fiebre). Los problemas que todavía están por resolver son la gran variabilidad de



titulaciones que se presentan, el tiempo necesario que se requiere para desarrollar anticuerpos (6-12 semanas) y que los efectos de la vacuna pueden ser revertidos con grandes dosis de cocaína. Están en marcha diferentes ensayos de fase II y III para confirmar estos resultados. Ya existen más compañías con vacunas anticocaína.

### Aumentando la eliminación periférica de la cocaína

- Enzimas: por último, también se está estudiando la manera de aumentar la actividad enzimática y acelerar el metabolismo y eliminación de la cocaína para el tratamiento de las intoxicaciones agudas o la prevención de las recaídas. La butirilcolinesterasa es una de las enzimas que participan en el metabolismo de la cocaína produciendo un metabolito no activo que es el éster metílico de ecgonina.

La administración de butirilcolinesterasa, podría ser de gran utilidad, ya que el paciente no experimentaría los efectos de la cocaína. Los datos sugieren que una dosis única parenteral de esta enzima es efectiva durante varios días, siendo su principal desventaja su acción preferentemente periférica que podría ser contrarrestada aumentando la concentración de cocaína circulante. No existen estudios clínicos.

- Vacunas catalíticas: este tipo de vacunas no sólo crearían anticuerpos anticocaína, sino que además aumentarían el catabolismo de la cocaína lo que supondría un menor peligro de aumento de dosis de cocaína para revertir su efecto.

Basándose en estos descubrimientos es razonable anticipar que la farmacología molecular contribuirá al desarrollo con éxito de "antagonistas" específicos de la cocaína. Sin embargo, la eficacia de estos antagonistas en comparación con los agonistas cocaínicos que son poco tóxicos, está aún



por determinar. Teóricamente, un antagonista bloquearía las propiedades de refuerzo de la cocaína y disminuiría su uso. De cualquier modo, es posible que los pacientes usaran mayores dosis de cocaína para superar el bloqueo farmacológico, al igual que ha sucedido en la drogadicción de opiáceos.

## 10. MANEJO ODONTOLÓGICO DEL PACIENTE COCAINÓMANO.

El paciente farmacodependiente representa un reto importante para el odontólogo, quien debe de tener vasta experiencia en propedéutica médica por aspectos de trato a pacientes con un agudo sentido y análisis psicológicos del perfil de cada paciente, ya que de lo contrario es común pasar por alto la identificación de estos pacientes que además son expertos en el arte de la caracterización, la omisión y el encubrimiento de la realidad. Es importante mencionar que existen tres posibles situaciones donde podemos clasificar a estos pacientes, cada una con sus connotaciones individuales para aspectos de manejo dental:

- Pacientes en períodos activos de consumo
- Pacientes en etapas de rehabilitación
- Pacientes rehabilitados

Cada uno de ellos implica un reto de manejo por la complejidad de su caso y el compromiso se da en aspectos como concreción de planes de tratamiento, éxito o fracaso de los mismos, actitud, conducta errática, falta de presupuesto y compromiso personal, interacciones farmacológicas y enfermedades infectocontagiosas agregadas, así como posible afección de otros órganos como el hígado, riñón, etc.



## 🌟 Recomendaciones y adecuaciones durante la consulta

Al igual que se documenta y caracteriza rutinariamente en una historia clínica de salud sobre cualquier consumo de fármaco, así mismo se debe realizar con pacientes con sospecha de consumo, lo primero es identificar con veracidad el consumo de la sustancia, combinación con otras drogas y el tiempo de adicción, así como la frecuencia, para determinar las posibles implicaciones proporcionales al consumo asiduo; esto marca la pauta para la extensión y pronóstico de un tratamiento odontológico que puede ir desde medidas exclusivamente paliativas y de urgencias hasta la concreción de planes de tratamiento elaborados.

Se debe hacer énfasis que por ningún motivo debe ofrecerse atención a un paciente bajo los efectos agudos o de abstinencia de cocaína, esto por los riesgos que esto conlleva tanto para la salud del propio paciente como para el pronóstico e incluso la seguridad del personal clínico para tratarse con un individuo de conducta desafiante, ante esta circunstancia se debe negar, posponer o cancelar las citas de tratamiento.

En el paciente en período de rehabilitación se recomienda implementar casi exclusivamente tratamientos en focos agudos de infección o dolor, no ir más allá debido a que no es el momento más apropiado de salud psicológica y física; contrariamente en los pacientes ya habilitados pueden llevarse a cabo los planes de tratamiento convencionales, considerando sólo que no existen secuelas psicológicas u orgánicas que deban considerarse.

Estos pacientes pueden tener el antecedente de endocarditis infecciosa o ser susceptibles a ella, por lo que puede ser necesaria la profilaxis antimicrobiana antes del tratamiento dental que implique bacteremia.<sup>1</sup>



### ✿ Exámenes complementarios

Pueden ser necesarios estudios encaminados a valorar cifras celulares sanguíneas, estados de tolerancia o disfunción hepática, también la biometría hemática y las pruebas de función hepática, exámenes de VDRL para enfermedades venéreas, HBsAg para descartar hepatitis viral y ELISA para VIH pueden ser recomendados por ser población de riesgo y de estar vinculados con enfermedades infectocontagiosas.

### ✿ Consideraciones farmacológicas

La cocaína es un efectivo anestésico local de la mucosa nasal y oral con efectos noradrenérgicos, por lo que producen aumento del ritmo cardíaco e hipertensión, en combinación con anestésicos locales de uso dental como la lidocaína se corre el riesgo de infarto al miocardio o evento vascular cerebral; los pacientes pueden sentir un efecto extremo de entumecimiento de labios y lengua tras un bloqueo anestésico, y más grave aún se han descrito cuadros de necrosis isquémica de las mucosas en paladar o lengua de pacientes consumidores de esta droga que fueron anestesiados para tratamientos dentales con anestésicos con vasoconstrictor adrenérgico (xilocaína), por lo que quedan contraindicados en estos pacientes.<sup>1, 3, 88</sup>



## CONCLUSIONES

La capacidad o no de generar dependencia física por parte de la cocaína ha sido un hecho muy controvertido, pues depende íntimamente de su uso, forma de administración y frecuencia, sin embargo, no se ha encontrado un perfil de personalidad que sea el predictivo para considerarse como desarrollo de adicción a la cocaína.

La cocaína causa adicción, la cual se caracteriza por su consumo compulsivo y fuera de control. Durante la primera fase del consumo, tiene lugar en el cerebro, donde surgen diversos cambios neuroquímicos y moleculares, que lleva a la dependencia y a la adicción. La cocaína actúa a través de mecanismos neurofisiológicos, principalmente basados en la activación anómala del sistema mesolímbico dopaminérgico. Aunque el cerebro del adicto trata de adaptarse a la adicción de la droga, hay cambios permanentes a nivel celular y molecular que persisten al proceso adictivo y a la aparición de síntomas de abstinencia tras el cese del consumo de la droga. Además, estos cambios neuronales participan en la aparición del síndrome de abstinencia o craving, que es la principal causa de la recaída y se inicia por estímulos asociados a esta droga.

La dependencia a la cocaína es motivo de intenso estudio. La razón es clara: comprender qué induce la recompensa a la droga o qué cambios crónicos generan la adicción, esto ha permitido actuar terapéuticamente sobre estos procesos. Las bases neurobiológicas del proceso de drogadicción han mostrado grandes cambios morfofuncionales, neuroquímicos y moleculares, mostrados en el ámbito clínico, donde se hacen evidentes los cambios fisiológicos y bioquímicos y las lesiones neuronales.





Existen diferentes formas de abuso de la cocaína (hojas de coca, sulfato de cocaína, clorhidrato de cocaína y cocaína base o “crack”) que condicionan la farmacocinética, la actividad farmacológica, la toxicidad y el grado de adicción de tal sustancia, pero gracias a verdaderas investigaciones en el campo de la adicciones se ha demostrado la capacidad de la cocaína al atravesar las membranas celulares de forma rápida y de igual forma el ser metabolizada, lo que esto añade un poderoso refuerzo a su consumo.

Actualmente se puede confirmar la acción molecular de la cocaína y ésta sobre diversos receptores y estructuras, donde la principal se ejerce en la vía mesolímbica dopaminérgica, crítica en el proceso de dependencia y adicción. Esta vía nace en el área tegmental ventral (ATV), y su activación durante el consumo agudo induce el incremento de la liberación de dopamina (DA) y una regulación al alza en los niveles de AMPc en el núcleo de accumbens y en la amígdala, áreas que se relacionan con la recompensa y el aprendizaje para el consumo de tal sustancia. Así, la cocaína incrementa directamente la liberación de DA en esta vía, por medio de la inhibición del receptor de la dopamina (DA), aquí el cambio en esta vía inducida por la droga, crea un hábito, donde existe un estímulo reforzador.

También se ha demostrado durante el consumo crónico suele acompañarse de una disminución del número de receptores, tras el período de tratamiento, en las neuronas de la vía mesolímbica, no hay aumento de AMPc en los centros neuronales como en el núcleo accumbens y en la amígdala, lo contrario de lo que sucede en la fase de consumo; los componentes de la vía de la adenilciclase se muestran al alza, se encuentra un aumento en los niveles de proteincinasa (PKA) y se debe a un déficit en su degradación, pues el AMPc no se encuentra regulado. Lo que pone en evidencia el cambio conductual, tras la retirada de la droga.



Los cambios celulares comentados participan en los síntomas de la abstinencia tras el consumo de la droga, responsables de los fenómenos de rebote, entre los que cabe destacar el incremento agudo de AMPc mesolímbico y amigdalino, que ponen en evidencia el cambio conductual y emocional de la abstinencia. El cuadro clínico va desde cefalalgia, irritabilidad, anhedonia, depresión, entre otros.

El aumento de la biodisponibilidad de dopamina por la inhibición de la recaptación, media la euforia que produce la cocaína.

La cocaína también bloquea la recaptación de serotonina y el consumo crónico de esta sustancia produce cambios en el exceso de noradrenalina que se produce por la acción de la cocaína, siendo los responsable de la mayoría de los efectos farmacológicos y de las complicaciones agudas de la cocaína como lo son el aumento de la presión arterial, dilatación pupilar, sudoración, temblor, etc.

Las complicaciones de sus efectos son diversas van desde las cardiovasculares, cerebrovasculares, gastrointestinales y hasta la muerte, pero se debe hacer énfasis en las manifestaciones bucodentales que puede producir, estas van de ser las típicamente mostradas como trismus y bruxismo, hasta lesiones como una leucoplasia.

Por lo que se puede poner en evidencia ya que en dicha información recopilada, que la cocaína puede modificar el funcionamiento cerebral, lesionar dicho órgano y modificar las funciones de diversos órganos y sistemas con los que cuenta el organismo, dañando el desempeño del mismo. Por lo que se puede concluir que la cocaína al ser una droga estimulante, provoca gran dependencia física y psicológica, que la adicción de esta sustancia, se convierte en el eje fundamental de la vida del adicto aún a pesar de las consecuencias familiares, laborales, legales y de salud asociadas a su uso; que no estamos ajenos a estos pacientes, que debemos



ser capaces al diagnosticarlos y emplear el tratamiento adecuado, que es imprescindible hacer una revisión en el deterioro ocurrido tras el consumo de esta sustancia, que estamos obligados a tener un criterio que nos permita unir las evidencias clínicas y dar el óptimo tratamiento odontológico y de esta manera colaborar con su recuperación y rehabilitación tanto médica como psicológica.

Por lo que respecta a un tratamiento médico odontológico integral se debe considerar evitar la rehabilitación durante el consumo de drogas y durante el síndrome de abstinencia, por lo que la rehabilitación se limita solo en dar tratamiento a los procesos infecciosos y dolorosos que se entiendan como primeras urgencias médicas dentales.

Más adelante de permitirlo el paciente, se realizará un tratamiento gingivo-periodontal o en aquellas lesiones de la mucosa que se presenten.

Colocar restauraciones de coronas y carillas debido al bruxismo ocasionado, férulas oclusales debido al trismus, así como también restauraciones de amalgamas y resinas en los procesos cariosos.

Se debe comprender que son pacientes con gran deterioro personal y de salud, por lo cual le debe informar la importancia que requiere continuar con el tratamiento, pues esto forma parte de su recuperación.

La mejor forma de iniciar un verdadero cambio en el individuo farmacodependiente, es que éste acepte su adicción, se comprometa al abandono de la droga, se responsabilice del daño ocasionado en su persona tanto familiar y social como de su salud, que solo de él depende su recuperación y el inicio de una nueva vida que le permita reintegrarse a la sociedad. Por ello también es importante hacer participar a sus familias e involucrarlas en su rehabilitación para que en conjunto se rescate a ese miembro de la familia y juntos cursen por ese camino largo del cambio de



hábitos y necesidades; también es importante añadir que jamás deben ser acusados o señalados, si no aceptar los errores cometidos e intentar nuevamente la reinserción a una vida útil y comprometida con su entorno.

Los Centros de Integración Juvenil, así como los diversos centros de rehabilitación, aportan apoyo psicológico, farmacológico, familiar y grupal, estos brindan asistencia y atención, tanto a pacientes como a familiares y por ello se ha de insistir que su tratamiento es un proceso largo, completo y que compete diversas áreas de la salud y todos en conjunto colaboran por la óptima recuperación del paciente farmacodependiente.

Debemos comprender como cirujanos dentistas y como sociedad que cualquier paciente adicto es un enfermo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

1. Fernández P.L. **Drogodependencias, farmacología, patología, psicología, legislación.** 3ª Ed. Edit. Panamericana, 2009 España. Pp. 63-359.
2. Marín A. I. **Fiebre del oro blanco: la cocaína.** <http://ecentro.uca.edu.ni/~cleal/reymedia/MELVIN/Revista/web/e>
3. Domarus A. V. **Medicina Interna.** 12ª. Ed. Edit. Doyma, 2004, España, Pp. 1552-1556.
4. **Imagen extraída el 08-12-2010.**  
<http://www.drogas.com/salud/drogyri/coca.html>
5. **Imagen extraída el 08-12-2010.**  
<http://www.google.com/imgres?imgurl=http://www.vivenciaandina.com/viajes-mapas-sudamerica/1-peru-bolivia-2.jpg&imgrefurl=http://www.vivenciaandina.com/viajes-a-peru/combinado-bolivia-peru-mapa.htm&usq= ZXX H8 1IOh-3SPCdo9rDwy-2qU=&h=385&w=400&sz=32&hl=es&start=0&zoom=1&tbnid=H0xOx7moA>
6. **Imagen extraída el 08-12-2010.**  
<http://www.google.com/imgres?imgurl=http://i2.esmas.com/editorial-televisa/2009/04/13/43342/biografia-sigmund-freud-620x420.jpg&imgrefurl=http://www2.esmas.com/editorial-televisa/vanidades/biografias/055246/biografia-sigmund-freud&usq= Bt 9pE2Te6tiETrAOXU8bRXWixg=&h=420&w=620&sz=114&>
7. Ramiro O. M. **El internista, Medicina interna para internistas.** Volumen II. 3ª Ed. Edit. Panamericana, 2008, México. Pp. 115-118
8. **Imagen extraída el 14-02-2011.**  
[http://www.google.com/imgres?imgurl=http://2.bp.blogspot.com/\\_o7 IOfm7b-8/SiT2zJ2Xj3l/AAAAAAAAAFB8/fyLOyEHX-uo/s320/droga maltine coca.jpg&imgrefurl=http://mundodjronymixope](http://www.google.com/imgres?imgurl=http://2.bp.blogspot.com/_o7 IOfm7b-8/SiT2zJ2Xj3l/AAAAAAAAAFB8/fyLOyEHX-uo/s320/droga maltine coca.jpg&imgrefurl=http://mundodjronymixope)

[nyoureyes.blogspot.com/2010/09/cuando-las-drogas-eran-medicinas.html&usq= TJDKeiEYUfO3se1-](http://nyoureyes.blogspot.com/2010/09/cuando-las-drogas-eran-medicinas.html&usq= TJDKeiEYUfO3se1-)

9. **Imagen extraída el 14-02-2011.**

<http://www.google.com/imgres?imgurl=http://www.mundoredondo1.com.ar/Satelites/Mariani/mariani3.jpg&imgrefurl=http://noticias.hostei.com/posts/info/8984238/La-historia-del-Vino-Mariani-vino-de-coca.html&usq= OtEv3V3dc7E-sNHKjLcK8Hmf0n8=&h=400&w=289&sz=53&hl=es&start=45&zoom=1&tbnid=->

10. **Imagen extraída el 14-02-2011.**

<http://www.google.com/images?um=1&hl=es&rlz=1R2ADRA esMX407&biw=1153&bih=542&tbs=isch%3A1&sa=1&q=coca+cola+publicidad+antigua&aq=5&aqi=g9&aql=&oq=COCA+COLA+PUBLICI>

11. **Imagen extraída el 14-02-2011.**

[http://www.google.com/imgres?imgurl=http://farm1.static.flickr.com/213/457629952\\_d2e00db26e.jpg&imgrefurl=http://josekorman.wordpress.com/2009/08/01/publicidad-antigua-de-la-coca-cola-en-la-habana-cuba/&usq= VnGbde7MqkKAKBCZkXgb-oqlsdo=&h=500&w=375&sz=97&hl=es&start=0&zoom=1&tbnid=VQkQ8oOhHgTZXM:&tbnh=125&tbnw=95&ei=xrRZTc-](http://www.google.com/imgres?imgurl=http://farm1.static.flickr.com/213/457629952_d2e00db26e.jpg&imgrefurl=http://josekorman.wordpress.com/2009/08/01/publicidad-antigua-de-la-coca-cola-en-la-habana-cuba/&usq= VnGbde7MqkKAKBCZkXgb-oqlsdo=&h=500&w=375&sz=97&hl=es&start=0&zoom=1&tbnid=VQkQ8oOhHgTZXM:&tbnh=125&tbnw=95&ei=xrRZTc-)

12. **Imagen extraída el 14-02-2011.**

<http://www.google.com/imgres?imgurl=http://luizcore.files.wordpress.com/2008/03/coca6.jpg&imgrefurl=http://luizcore.wordpress.com/2008/03/04/onu-pide-a-peru-y-bolivia-prohibir-la-practica-de-masticar-la-hoja-de-coca/&usq= AceKGNA8loVK2BYLCxChAQGOYSc=&h=537&w=692&sz=19&hl=es&start=0&zoom=1&tbnid=P1BJBYTyrABfpM:&tbnh=119&tbnw=152&ei=irVZTd3ZJov0tgP->

13. **Imagen extraída el 14-02-**

**2011.** [http://www.fq.uh.cu/dpto/qf/uclv/quim\\_y\\_adic/Drogas/Estimulantes/Cocaina/La%20Coca%EDna.htm](http://www.fq.uh.cu/dpto/qf/uclv/quim_y_adic/Drogas/Estimulantes/Cocaina/La%20Coca%EDna.htm)

14. **Bernard H. J. Diagnóstico y tratamiento clínicos por el laboratorio.**  
9ª. Ed. Edit. Masson. 1998, España. Pp. 368- 374.

15. Lizasoain, I. **Cocaína: aspectos farmacológicos. Departamento de Farmacología.** Adicciones. 2002. Vol. 14 núm. 1 Pp. 57-64.
16. **Imagen extraída el 08-12-2010.**  
<http://www.google.com.mx/images?ht=source=imghp&biw=1267&bih=7488>
17. **Imagen extraída el 08-12-2010.**  
<http://www.google.com.mx/images?hl=es&6sute=vss&bih=718&gbv=28tbs=iscn%3A1&>
18. Tripathi K. D. **Farmacología en odontología, fundamentos.** 1ª Ed. Editorial Médica Panamericana. 2008. Argentina Pp. 57-58.
19. Katzung. B. G. **Farmacología básica y clínica.** 11º Ed. Edit. Mc. Graw Hill Interamericana. 2010. China. Pp. 553-559.
20. Pastor D. R. **Interacciones y consecuencias del consumo combinado de alcohol y cocaína: una actualización sobre el cocaetileno.** Adicciones, 2003, Vol. 15. Núm. 2. Pp. 159-164.
21. **Imagen extraída el 15-02-2011.**  
[http://www.google.com/imgres?imgurl=http://techandhra.com/assets/images/alcohol.jpg&imgrefurl=http://www.taringa.net/posts/salud-bienestar/6867724/Consejos-para-evitar-el-cancer-Forma-parte-de-esta-historia.html&usq=\\_\\_uAtfdcB8L-4xeeleJJXMZLE6T9Y=&h=999&w=1672&sz=199&hl=es&start=0&zoom=1&](http://www.google.com/imgres?imgurl=http://techandhra.com/assets/images/alcohol.jpg&imgrefurl=http://www.taringa.net/posts/salud-bienestar/6867724/Consejos-para-evitar-el-cancer-Forma-parte-de-esta-historia.html&usq=__uAtfdcB8L-4xeeleJJXMZLE6T9Y=&h=999&w=1672&sz=199&hl=es&start=0&zoom=1&)
22. Rang H. P. **Farmacología.** 6º Ed. Edit. Elsevier Española. 2008. España. Pp. 614-622.
23. Stuart I.F. **Fisiología humana.** 1º Ed. Editorial McGraw-Hill Interamericana. 2004. España. Pp. 401-552.
24. Herrera S. L. P. **Anatomía Integral.** 5º Ed. Editorial Trillas. 2008. México. PP. 152-185.
25. Toro G. J. **Neurología.** 2º Ed. Manual Moderno. 2010. Colombia. Pp. 21-31
26. Pocock G. **Fisiología humana. La base de la medicina.** 2º Ed. Edit. Masson. 2005. Pp. 83-90.



27. Barret. K. E. **Fisiología médica**. 23° Ed. Edit. Mc Graw Hill Interamericana Editores. 2010. México. Pp. 115-145.
28. Gilman S. **Neuroanatomía y neurofisiología clínicos de Manter y Gatz**. 5° Ed. Edit. El Manual Moderno. 2003. México. Pp. 219- 226.
29. **Imagen extraída el 16-02-2011.**  
[http://www.google.com/images?hl=es&q=INICIO+A+LAS+DROGAS&rlz=1R2ADRA\\_esMX407&wrapid=tlif129787904205210&um=1&ie=UTF-8&source=og&sa=N&tab=wi&biw=1153&bih=542](http://www.google.com/images?hl=es&q=INICIO+A+LAS+DROGAS&rlz=1R2ADRA_esMX407&wrapid=tlif129787904205210&um=1&ie=UTF-8&source=og&sa=N&tab=wi&biw=1153&bih=542)
30. **Imagen extraída el 17-02-2011.**  
[http://www.google.com/images?um=1&hl=es&rlz=1R2ADRA\\_esMX407&biw=1153&bih=542&tbs=isch%3A1&sa=1&q=FAMILIA&aq=f&aqi=q10&aql=&oq=](http://www.google.com/images?um=1&hl=es&rlz=1R2ADRA_esMX407&biw=1153&bih=542&tbs=isch%3A1&sa=1&q=FAMILIA&aq=f&aqi=q10&aql=&oq=)
31. **Imagen extraída el 17-02-2011**  
[http://www.google.com.mx/images?um=1&hl=es&rlz=1T4ADRA\\_esMX407MX408&biw=1153&bih=495&tbs=isch%3A1&sa=1&q=amigos&aq=f&aqi=&aql=&oq=](http://www.google.com.mx/images?um=1&hl=es&rlz=1T4ADRA_esMX407MX408&biw=1153&bih=495&tbs=isch%3A1&sa=1&q=amigos&aq=f&aqi=&aql=&oq=)
32. Ramos, C. J. **Correlatos neuropsicológicos y emocionales implicados en el consumo de cocaína: Una revisión teórica a los nuevos hallazgos**. Vol. 18. No. 3. 2009. Intervención Psicosocial, Colegio Oficial de Psicólogos de Madrid. Pp. 245-253.
33. National Institute on Drugs Abuse. **La cocaine**. National Institutes of Health. U.S. Department of Health & Human Services. Pp. 1-4. [www.drugabuse.gov/nidaespanol.html](http://www.drugabuse.gov/nidaespanol.html).
34. Volkow. N. D. **Series de reportes de Investigación. Cocaína: abuso y adicción**. National Institute on Drug Abuse (NIDA). Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos. [www.drugabuse.gov](http://www.drugabuse.gov)
35. Snell. R. **Neuroanatomía clínica**. 4° Ed. Editorial Médica Panamericana. Argentina, 1999. Pp. 315-322.
36. **Imagen extraída el 17-02-2011.**  
[http://www.google.com/imgres?imgurl=http://2.bp.blogspot.com/\\_Gye1rEc/S7x3Z9CYq0I/AAAAAAAAAGIs/yKxCkkFlmtQ/s1600/s2\\_vieta08.gif&imgrefurl=http://mlourdeslj.blogspot.com/2009\\_10\\_01\\_archive.html&usq=\\_1T-](http://www.google.com/imgres?imgurl=http://2.bp.blogspot.com/_Gye1rEc/S7x3Z9CYq0I/AAAAAAAAAGIs/yKxCkkFlmtQ/s1600/s2_vieta08.gif&imgrefurl=http://mlourdeslj.blogspot.com/2009_10_01_archive.html&usq=_1T-)

[NVQ7gUFQo3lvMnwwHxoNg3G0=&h=394&w=450&sz=44&hl=es&start=0&zoom=1&tbnid=veUvz3iuLHDH9M:&tbnh=119&tbnw=136&ei=rKZdTYvpGpGosQOC1r29CA&prev=/images%3Fq%3Dsistema%2Blimbico%2Bby%2Bsu](http://www.google.com/imgres?imgurl=http://www.planetacurioso.com/wp-content/uploads/2008/01/cerebro.jpg&imgrefurl=http://www.planetacurioso.com/2008/01/18/sabias-que-el-cerebro-pesa-un-promedio-de-1380-gramos-en-el-hombre-y-1250-en-la-mujer/&usq=ncwyaqTLyPpffccStAbtAQkLA5k=&h=299&w=385&sz=39&hl=es&start=0&zoom=1&tbnid=MaJLzZqeb_qOCM:&tbnh=117&tbnw=151&ei=NvQ7gUFQo3lvMnwwHxoNg3G0=&h=394&w=450&sz=44&hl=es&start=0&zoom=1&tbnid=veUvz3iuLHDH9M:&tbnh=119&tbnw=136&ei=rKZdTYvpGpGosQOC1r29CA&prev=/images%3Fq%3Dsistema%2Blimbico%2Bby%2Bsu)

**37. Imagen extraída el 25-02-2011.**

[http://www.google.com/imgres?imgurl=http://www.planetacurioso.com/wp-content/uploads/2008/01/cerebro.jpg&imgrefurl=http://www.planetacurioso.com/2008/01/18/sabias-que-el-cerebro-pesa-un-promedio-de-1380-gramos-en-el-hombre-y-1250-en-la-mujer/&usq=ncwyaqTLyPpffccStAbtAQkLA5k=&h=299&w=385&sz=39&hl=es&start=0&zoom=1&tbnid=MaJLzZqeb\\_qOCM:&tbnh=117&tbnw=151&ei](http://www.google.com/imgres?imgurl=http://www.planetacurioso.com/wp-content/uploads/2008/01/cerebro.jpg&imgrefurl=http://www.planetacurioso.com/2008/01/18/sabias-que-el-cerebro-pesa-un-promedio-de-1380-gramos-en-el-hombre-y-1250-en-la-mujer/&usq=ncwyaqTLyPpffccStAbtAQkLA5k=&h=299&w=385&sz=39&hl=es&start=0&zoom=1&tbnid=MaJLzZqeb_qOCM:&tbnh=117&tbnw=151&ei)

**38. Imagen extraída el 25-02-2011.**

[http://1.bp.blogspot.com/\\_iw5viJRPQU/StrUEelfrzl/AAAAAAAAADo/ySlc0yYsXM/s1600-h/hipoca.jpg](http://1.bp.blogspot.com/_iw5viJRPQU/StrUEelfrzl/AAAAAAAAADo/ySlc0yYsXM/s1600-h/hipoca.jpg)

39. Kiernan. J. A. **El sistema nervioso humano. Un punto de vista anatómico.** 8° Ed. Edit. Mc. Graw Hill Interamericana. México, 2006. Pp. 299-310.

40. Bear. M. **Neurociencia. Explorando el cerebro.** Editorial Masson. España, 2002. Pp. 498-530.

41. Guyton. A. C. **Anatomía y fisiología del sistema nervioso. Neurociencia básica.** 29° Ed. Argentina. Pp. 104-110, 302-309.

**42. Imagen extraída el 25-02-2011.**

[http://www.google.com/images?um=1&hl=es&rlz=1R2ADRA\\_esMX407&biw=1170&bih=542&tbs=isch%3A1&sa=1&q=AMIGADALA&aq=f&aqi=g-s5&aql=&oq=](http://www.google.com/images?um=1&hl=es&rlz=1R2ADRA_esMX407&biw=1170&bih=542&tbs=isch%3A1&sa=1&q=AMIGADALA&aq=f&aqi=g-s5&aql=&oq=)

**43. Imagen extraída el 08-03-2011.**

[http://www.google.com/images?um=1&hl=es&rlz=1R2ADRA\\_esMX407&biw=1170&bih=542&tbs=isch%3A1&sa=1&q=HIPOTALAMO&aq=f&aqi=&aql=&oq=](http://www.google.com/images?um=1&hl=es&rlz=1R2ADRA_esMX407&biw=1170&bih=542&tbs=isch%3A1&sa=1&q=HIPOTALAMO&aq=f&aqi=&aql=&oq=)

**44. Imagen extraída el 09-03-2011.**

<http://www.google.com/imgres?imgurl=http://www.lajornadadeorientecom.mx/2010/08/04/puebla/imgs/p-pagan-11.jpg&imgrefurl=http://www.lajornadadeorientecom.mx/2010/08/04/puebla/pagan11.php&usq>

45. Patestas M. A. **Neuroanatomía clínica**. 1° Ed. Editorial Manual Moderno. Colombia. 2008. Pp. 341-356.
46. Schmidt. G. T. **Fisiología humana**. 2° Ed. Edit. Interamericana Mc. Graw Hill. España, 2003. Pp. 384-398.
47. **Imagen extraída el 28-03-2011.**  
[http://www.lookfordiagnosis.com/mesh\\_info.php?term=%C3%81rea+Tegmental+Ventral&lang=2](http://www.lookfordiagnosis.com/mesh_info.php?term=%C3%81rea+Tegmental+Ventral&lang=2)
48. Carpenter. M. B. **Neuroanatomía fundamentos**. 4° Ed. Edit. Medica Panamericana. Argentina, 1994 Pp. 185-189.
49. Conti. F. **Fisiología médica**. 1° Ed. Edit. Mc. Graw Hill Interamericana. China, 2005. Pp. 289-701.
50. **Imagen extraída el 02-03-2011.**  
<http://www.com.mx/images?hl=e5&biw=1366&bih=6678gbv=28tbs=isch:i&q=circuito+de+papez>
51. Kandel. E.R. **Principios de neurociencia**. 4° Ed. Edit. Mc. Graw Hill Interamericana. España, 2000. Pp. 986-1012.
52. **Imagen extraída el 17-02-2011.**  
<http://www.guiasdeneuro.com.ar/sinapsis/>
53. **Imagen extraída el 09-03-2011.**  
[http://www.google.com/images?hl=es&xhr=t&q=neurotransmisores%20estructura&cp=18&rlz=1R2ADRA\\_esMX407&wrapid=tljp1299694676646018&um=1&ie=UTF-8&source=og&sa=N&tab=wi&biw=1155&bih=644](http://www.google.com/images?hl=es&xhr=t&q=neurotransmisores%20estructura&cp=18&rlz=1R2ADRA_esMX407&wrapid=tljp1299694676646018&um=1&ie=UTF-8&source=og&sa=N&tab=wi&biw=1155&bih=644)
54. Dvorkin. M. A. **Bases fisiológicas de la práctica médica**. 13° Ed. Edit. Medica Panamericana. Argentina, 2003. Pp. 817-841.
55. **Imagen extraída el 08-03-2011.**  
[http://www.google.com/images?um=1&hl=es&rlz=1R2ADRA\\_esMX407&biw=1155&bih=644&tbs=isch%3A1&sa=1&q=serotonina&aq=f&aql=&aql=&oq=](http://www.google.com/images?um=1&hl=es&rlz=1R2ADRA_esMX407&biw=1155&bih=644&tbs=isch%3A1&sa=1&q=serotonina&aq=f&aql=&aql=&oq=)

56. **Imagen extraída el 17-02-2011.**  
<http://www.google.com/images?hl=es&source=imghp&q=dopamina&btnG=Buscar+im%C3%A1genes&gbv=2&biw=1172&bih=644>
57. Alcaraz. R. V. M. **Estructura y función del Sistema Nervioso. Recepción sensorial y estados del organismo.** 2° Ed. Edit. El Manual Moderno. México, 2001. Pp. 28-31.
58. Purves. D. **Invitación a la neurociencia.** 1° Ed. Edit. Medica Panamericana. Argentina. 2001. Pp. 110-130.
59. Tresguerres. J. A. F. **Fisiología humana.** 1° Ed. Edit. Interamericana Mc. Graw-Hill. 1992. Pp. 68-78
60. Yun. I. A. **The ventral tegmental area is required for the behavioral and nucleus accumbens neuronal firing responses to incentive cues.** The Journal of Neuroscience, March 24, 2004. 24(12): 2923-2953 doi 10.1523. JNEUROSCI. 5282-03.2004
61. Noback. C. R. **El sistema nervioso. Introducción y repaso.** 4° Ed. Edit. Interamericana Mc. Graw Hill. México. 2001. Pp. 231-239
62. **Imagen extraída el 17-02-2011.**  
[http://www.google.com/imgres?imgurl=http://www.ciencia.cl/CienciaAlDia/volumen5/numero2/articulos/lujan/figura2\\_500.jpg&imgrefurl=http://www.ciencia.cl/CienciaAlDia/volumen5/numero2/articulos/articulo5.html&usq=\\_mzHle9qJQqxapP1gUx50e21TH74=&h=268&w=500&sz=52&hl=es&start=0&zoom](http://www.google.com/imgres?imgurl=http://www.ciencia.cl/CienciaAlDia/volumen5/numero2/articulos/lujan/figura2_500.jpg&imgrefurl=http://www.ciencia.cl/CienciaAlDia/volumen5/numero2/articulos/articulo5.html&usq=_mzHle9qJQqxapP1gUx50e21TH74=&h=268&w=500&sz=52&hl=es&start=0&zoom)
63. Nicandro. M. P. **Farmacología Médica.** Edit. Media Panamericana. 2008. Pp. 64-71.
64. **Imagen extraída el 17-02-2011.**  
<http://www.javeriana.edu.co/Facultades/Ciencias/neurobioquimica/libros/neurobioquimica/serotonina.html>
65. Margolis. E. **The ventral tegmental area revised: is there an electrophysiological marker for dopaminergic neurons?** The Journal Physiology, September 7, 2006. Doi:20.1113/jphysiol.2006.777069. 577. 907-924.

66. Ishikawa. A. **Dorsomedial prefrontal cortex contribution to behavioral and Nucleus Accumbens Neuronal Responses to Incentive Cues.** THE Journal of Neuroscience. Mayo 7, 2008- 28 (19) 5088-5098.
67. Bahena. T. R. **Dopamina: síntesis, liberación y receptores en el Sistema Nervioso.** Revista Biomed. 2000; 11:39-60. Vol.11/ No. 1/ Enero-Marzo, 2000.
68. Fernández. E. E. **Bases neurobiológicas de la drogadicción.** Revista de Neurología. 2002; 34 (7): 659-664.
69. Liu. N.Y. **Mediating effect of dopamine D<sub>3</sub> receptors on Jack and GABA A $\alpha$ 1 expression in mouse brains induced by cocaine. Original article.** Chin Med J. 2007; 120(10): 910-914
70. Tate. C. G. **Molecular chaperones stimulate the functional expression of the cocaine-sensitive serotonin transporter.** The Journal of Biological Chemistry. Vol. 274, No. 25, June 18, Pp. 17551-17558, 1999
71. Ruiz. D. E. **Neurobiología de la adicción a las sustancias de abuso.** Neurobiología. Departamento de Ciencias Fisiológicas. Agosto 20 de 2006.
72. Graham. D. L. **Differential ability of D1 and D2 dopamine receptor agonists to induce and modulate expression and reinstatement of cocaine place preference in rats.** Psychopharmacology. Berlin, 2007 Volumen 191, Número 3. Pp. 719-728.
73. Bernad. H. J. **Diagnóstico y tratamiento clínicos por el laboratorio.** Edit. Masson. 9° Ed. España 1998. Pp. 368-371.
74. Taylor. R. B. **Medicina de familia. Principios y práctica.** Edit. Masson. 6° Ed. España. 2006. Pp. 558-561
75. Harrison. T. R. **Principios de Medicina Interna.** 17 Ed. Edit. McGraw Hill. 2009, China. Pp. 273-274.
76. Volkow. N. D. **Relationship between subjective effects of cocaine and dopamine transporter occupancy.** Nature. Vol. 386, No. 6620. 04 de Marzo de 2007. Pp. 827-833.

77. Rocha. B. A. **Vulnerability to cocaine in mice lacking the serotonin-1B receptor.** Nature. Vol. 393. NO. 6680. Junio 2008. Pp. 175-178.
78. Nu-Yun. **Mediating effect of dopamine D3 receptors on Jak2 and GABA A $\alpha$ 1 expression in mouse brains induced by cocaine.** Chin. Med. 2007, 120 (10), 910-914.
79. Segura. J. G. **Neuroimagen y alteraciones del funcionamiento cerebral, asociadas al consumo de cocaína.** Adicciones, 2001, Vol. 13, No. 4. Pp. 415-431.
80. Kahlig. K. M. **Regulation of dopamine transporter function and plasma membrane expression by dopamine, amphetamine, and cocaine.** European Journal of Pharmacology 479, August(2003) 153-158.
81. Mortensen. O. V. **Dynamic regulation of the dopamine transporter.** European Journal Pharmacology 479, August (2003) 159-170
82. Bibb. J. A. **Effects of chronic exposure to cocaine are regulated by the neuronal protein Cdk5.** Letters to Nature. Vol. 410, No. 6826. March 2001. Pp. 376-379.
83. Vedejo G. A. **Neuroimagen y drogodependencias: correlatos neuroanatómicos del consumo de cocaína, opiáceos, cannabis y éxtasis.** Revista de Neurología. 2007; 44 (7); Pp. 432-439.
84. Ungless. M. A. **Single cocaine exposure in vitro induces long-term potentiation in dopamine neurons.** Letters to nature. Vol. 411, No. 6833, 31 May 2001.
85. Billman. G. E. **Mechanisms responsible for the cardiotoxic effects of cocaine.** Journal Physiology. Vol. 4. May. 2000.
86. Suárez. C. J. L. **Medicina en odontología. Manejo dental de paciente con enfermedades sistémicas.** 2° Ed. Edit. El Manual Moderno. México, 2002. Pp. 253-259.
87. Ceccotti. E. L. **El diagnóstico en clínica estomatológica.** 1° Ed. Edit. Medica Panamericana, Argentina. 2007, Pp. 596-600
88. Lorenzo. P. **Farmacología, básica y clínica.** 18° Ed. Edit. Medica Panamericana, China, 2009. Pp. 78-86.

89. **Imagen extraída el 03-04-2011.**  
<http://www.google.com.mx/images?um=1&hl=es&biw=1075&bih=619&tbm=isch&sa=1&q=leucoedema+bucal&aq=2&aqi=g3&aql=&oq=le>
90. **Imagen extraída el 03-04-2011**  
<http://www.google.com.mx/images?um=1&hl=es&biw=1075&bih=619&tbm=isch&sa=1&q=frACTURAS+DENTALES&aq=f&aqi=g5&aql=&oq=>
91. **Imagen extraída el 03-04-2011.**  
<http://www.google.com.mx/images?um=1&hl=es&biw=1075&bih=619&tbm=isch&sa=1&q=leucoplasia&aq=f&aqi=g10&aql=&oq=>
92. **Imagen extraída el 16-02-2011.**  
[http://www.google.com/images?um=1&hl=es&rlz=1R2ADRA\\_esMX407&biw=1153&bih=542&tbs=isch%3A1&sa=1&q=DEPRESION&aq=f&aqi=g10&aql=&oq=](http://www.google.com/images?um=1&hl=es&rlz=1R2ADRA_esMX407&biw=1153&bih=542&tbs=isch%3A1&sa=1&q=DEPRESION&aq=f&aqi=g10&aql=&oq=)
93. **Imagen extraída el 05-04-2011.**  
[http://www.google.com/images?hl=es&q=lesiones+bucal&rlz=1R2ADRA\\_esMX407&wrapid=tlif130203461034510&um=1&ie=UTF-8&source=og&sa=N&tab=wi&biw=1155&bih=644](http://www.google.com/images?hl=es&q=lesiones+bucal&rlz=1R2ADRA_esMX407&wrapid=tlif130203461034510&um=1&ie=UTF-8&source=og&sa=N&tab=wi&biw=1155&bih=644)
94. **Imagen extraída el 05-04-2011.**  
[http://www.google.com/images?um=1&hl=es&rlz=1R2ADRA\\_esMX407&biw=1155&bih=644&tbm=isch&sa=1&q=bruxiasmo&aq=f&aqi=&aql=&oq=](http://www.google.com/images?um=1&hl=es&rlz=1R2ADRA_esMX407&biw=1155&bih=644&tbm=isch&sa=1&q=bruxiasmo&aq=f&aqi=&aql=&oq=)
95. **Imagen extraída el 05-04-2011.**  
[http://www.google.com/images?um=1&hl=es&rlz=1R2ADRA\\_esMX407&biw=1155&bih=644&tbm=isch&sa=1&q=carbamazepina&aq=f&aqi=g5&aql=&o](http://www.google.com/images?um=1&hl=es&rlz=1R2ADRA_esMX407&biw=1155&bih=644&tbm=isch&sa=1&q=carbamazepina&aq=f&aqi=g5&aql=&o)
96. **Imagen extraída el 05-04-2011.**  
[http://www.google.com/images?um=1&hl=es&rlz=1R2ADRA\\_esMX407&biw=1155&bih=644&tbm=isch&sa=1&q=disulfiram&aq=f&aqi=&aql=&oq=](http://www.google.com/images?um=1&hl=es&rlz=1R2ADRA_esMX407&biw=1155&bih=644&tbm=isch&sa=1&q=disulfiram&aq=f&aqi=&aql=&oq=)
97. **Imagen extraída el 05-04-2011.**  
[http://www.google.com/images?um=1&hl=es&rlz=1R2ADRA\\_esMX407&biw=1155&bih=644&tbm=isch&sa=1&q=fluoxetina&aq=f&aqi=g10&aql=&oq=](http://www.google.com/images?um=1&hl=es&rlz=1R2ADRA_esMX407&biw=1155&bih=644&tbm=isch&sa=1&q=fluoxetina&aq=f&aqi=g10&aql=&oq=)

**98. Imagen extraída el 05-04-2011.**

[http://www.google.com/images?um=1&hl=es&rlz=1R2ADRA\\_esMX407&biw=1155&bih=644&tbm=isch&sa=1&q=baclofeno&aq=f&aqi=&aql=&oq=](http://www.google.com/images?um=1&hl=es&rlz=1R2ADRA_esMX407&biw=1155&bih=644&tbm=isch&sa=1&q=baclofeno&aq=f&aqi=&aql=&oq=)

**99. Imagen extraída el 21-01-2011.**

<http://www.google.com/imgres?imgurl=http://html.rincondelvago.com/00687950.jpg&imgrefurl=http://html.rincondelvago.com/farmacologia->

**100. Imagen extraída el 04-04-2011.**

[http://www.google.com/images?hl=es&q=MIDRIASIS&rlz=1R2ADRA\\_esMX407&wrapid=tlif130204282152610&um=1&ie=UTF-8&source=og&sa=N&tab=wi&biw=1579&bih=664](http://www.google.com/images?hl=es&q=MIDRIASIS&rlz=1R2ADRA_esMX407&wrapid=tlif130204282152610&um=1&ie=UTF-8&source=og&sa=N&tab=wi&biw=1579&bih=664)