



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Estudios Superiores Iztacala

**“Efectos de la minociclina contra los daños en
la memoria espacial generados por el uso de
tolueno”**

T E S I S I N A
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
LICENCIADA EN PSICOLOGÍA
P R E S E N T A

Itzel Patiño López

Director: Lic. **Juan Carlos Jiménez Mejía**
Dictaminadores: Dr. **Florencio Miranda Herrera**
Dra. **Rosa Isela Ruíz García**

La autora agradece al programa PAPIIT UNAM y al proyecto IN305420 por los recursos brindados para el desarrollo de esta tesis.



Los Reyes Iztacala, Tlalnepantla, Edo de México, 2020.



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.

Índice

INTRODUCCIÓN	1
1. CAPÍTULO 1: LAS DROGAS PSICOACTIVAS A NIVEL MUNDIAL Y NACIONAL	2
2. CAPÍTULO 2: INHALABLES	7
2.1. Tolueno	8
2.1.1. Exposición y metabolismo del tolueno	9
2.1.2. Efectos generales del tolueno	11
2.1.3. Efectos del tolueno en el SNC	14
2.1.4. Afectaciones en sistema DAérgico	15
2.1.5. Afectaciones del tolueno en sistema glutamatérgico	18
2.1.6. Afectaciones del tolueno en sistema GABAérgico	21
2.1.7. Afectaciones del tolueno en otros sistemas	23
2.1.8. Afectaciones del tolueno en la memoria	24
2.1.9. Tratamientos utilizados	32
3. CAPÍTULO 3: MINOCICLINA COMO AGENTE NEUROPROTECTOR	35
3.1. Posible respuesta de la minociclina ante afectaciones generadas por tolueno	39
4. CONCLUSIONES	41
REFERENCIAS	43

Índice de abreviaturas

AMPA	Ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol
ATV	Área Tegmental Ventral
Ca ²⁺	Calcio
CA	Cuerno de Amón
Cl ⁻	Cloro
CPF	Corteza Prefrontal
CPFm	Corteza prefrontal medial
DA	Dopamina
DPN	Día postnatal
GABA	Ácido gamma-aminobutírico
GirK	Canales de potasio rectificadores internos de la proteína G
Gli	Glicina
Glu	Glutamato
KA	Ácido kaínico
Mg ⁺⁺	Magnesio
nAcc	Núcleo Acumbens
NMDA	N-metil-D-aspartato
SNC	Sistema Nervioso Central

INTRODUCCIÓN

A nivel mundial las drogas psicoactivas han tenido un gran impacto de manera negativa en distintas poblaciones debido a que generan afectaciones en los distintos ámbitos en los que se desarrollan los individuos. Además, la facilidad que presentan algunas drogas para ser adquiridas, propicia que individuos de entre 12 y 18 años, o incluso más jóvenes, tengan mayor acceso a ellas, lo cual es muy importante tomar en cuenta, ya que se ha demostrado que el consumo de drogas psicoactivas durante etapas del desarrollo puede generar afectaciones más graves en el organismo, así como a nivel cognitivo, propiciando también una mayor probabilidad de muerte prematura.

El incremento en el consumo de las drogas psicoactivas y las diversas afectaciones que propician en el organismo, a nivel cognitivo, conductual y social, ha generado interés por conocer los mecanismos de acción para que a su vez se puedan proponer tratamientos que disminuyan dichos daños.

En México una de las drogas psicoactivas que tiene mayor facilidad de acceso son los solventes, como el tolueno, ya que estos son legales y se encuentran en productos de uso cotidiano, como pinturas, pegamentos, resinas y diluyentes. Debido a su gran accesibilidad, en nuestro país los solventes se han convertido en una de las drogas más consumidas por jóvenes de entre 12 y 18 años. Sin embargo, debido a que este tipo de drogas no han sido tan estudiadas en comparación con otras, hoy en día no se tiene muy claro el mecanismo de acción que tienen en el cerebro y la manera en que afectan a los distintos procesos cognitivos, como la memoria, por ende también existe poca investigación relacionada con los tratamientos dirigidos a las afectaciones cognitivas generadas por el uso recreativo de solventes.

El objetivo de este trabajo fue describir las propiedades y los efectos a nivel celular y cognitivo, específicamente en la memoria espacial, así como la descripción de las propuestas realizadas acerca del mecanismo de acción tanto del tolueno como de la minociclina con el fin de sugerir a la minociclina como un posible tratamiento farmacológico para disminuir los daños en la memoria espacial generados por el uso crónico de tolueno.

CAPÍTULO 1:

LAS DROGAS PSICOACTIVAS A NIVEL MUNDIAL Y NACIONAL

La adicción, también conocida como dependencia de sustancias, es un trastorno crónico que implica: a) la búsqueda y consumo compulsivo de una droga psicoactiva (a pesar de las consecuencias negativas que conlleva), b) pérdida de control en la limitación de su administración, y c) surgimiento de un estado emocional negativo (disforia, ansiedad, irritabilidad) cuando se impide el acceso a la droga, lo cual refleja un síndrome de abstinencia (físico y motivacional) (Koob & Simon, 2009; Koob & Volkow, 2010). En la adicción está involucrado un proceso que puede ser fuertemente influenciado por cuestiones genéticas, psicológicas o sociales en las que el uso de sustancias psicoactivas está presente. Cabe mencionar que a partir de ésta, se producen cambios extremadamente estables en el cerebro que son responsables de las deficiencias conductuales de larga duración (Nestler, 2001; Volkow et al., 2011). Dichas modificaciones en la conducta conllevan consecuencias negativas en aspectos como la salud personal, el ámbito laboral, familiar y social (Diana, 2011).

Actualmente, el abuso de drogas psicoactivas es considerado un problema de salud mundial pues se estima que, al menos durante 2015, alrededor de 158 millones a 351 millones personas, de entre 15 a 64 años, consumieron alguna droga ilegal mínimo una vez durante ese año. De este grupo se considera que aproximadamente una de 40 personas usa drogas psicoactivas de manera regular, al menos una vez al mes, mientras que una de cada 160 personas (alrededor de 27 millones de personas) las utiliza de tal manera que se expone a severos problemas de salud, de acuerdo a la United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC, 2017). Algunos de estos problemas de salud que pueden generarse son la prevalencia de enfermedades infecciosas, disfunciones cardiovasculares, enfermedades pulmonares, alteraciones en la función renal y disfunciones endocrinas (UNODC, 2012). Además de los anteriores problemas de salud, el abuso de drogas psicoactivas también se han relacionado con la muerte, debido a que ésta puede ser causada por sobredosis, accidentes inducidos por las drogas, enfermedades infecciosas (VIH, hepatitis C), suicidio o condiciones médicas asociadas a la exacerbación generada

por las drogas psicoactivas. Aunque éstas pueden variar de país a país. Respecto a lo anterior, se estimó que en 2015 cerca de 190, 900 personas fallecieron debido al abuso de drogas psicoactivas, sin embargo, se calcula que alrededor de medio millón de personas mueren al año debido al uso de dichas sustancias. Cabe mencionar que estas muertes fueron de personas que se encontraban en un rango de edad de 15 a 64 años (UNODC, 2017).

Asimismo, las estimaciones de la UNODC (2017) sugieren que alrededor del 11% (aproximadamente 29.5 millones) de las personas que consumen una droga psicoactiva desarrollan dependencia hacia éstas y se convierten en consumidores “problemáticos”, aunque esta proporción varía mucho entre diferentes sustancias. Junto con esto, se estima que el mismo 11% de los consumidores de drogas psicoactivas padecen trastornos debido al uso de tales sustancias. No obstante, la disponibilidad y acceso a los servicios de tratamiento para trastornos causados por el uso de drogas psicoactivas es limitado ya que, al año, alrededor de una de seis personas con estos problemas recibe tratamiento, siendo los usuarios de cannabis y opioides los que reciben mayor atención de este tipo.

Es importante tomar en cuenta que las afectaciones no sólo son experimentadas por el consumidor de drogas psicoactivas, sino que las repercusiones también se ven reflejadas a nivel social, puesto que implica el mal desempeño y el abandono escolar, la falta de productividad en el trabajo, así como una carga financiera, la cual involucra los costos de tratamiento y los costos derivados de la delincuencia relacionada con las drogas psicoactivas (fraude, robo con fuerza en las cosas, robo con violencia o intimidación y hurto en tiendas) (OEA, 2015; UNODC, 2012).

Respecto a los factores de riesgo, se ha observado que ciertos grupos, como los adolescentes, las mujeres, las personas que viven en pobreza y marginación y quienes padecen una enfermedad mental, son quienes llegan a ser más propensos al uso de sustancias psicoactivas. De este conjunto se ha observado que actualmente el consumo de drogas psicoactivas se ha concentrado principalmente entre los jóvenes. En particular los hombres jóvenes de entornos urbanos o que no asisten a la escuela tienen mayor riesgo de usar sustancias e involucrarse en actividades relacionadas con la venta de drogas psicoactivas, además de usar con más frecuencia drogas psicoactivas mayormente adulteradas (CICAD, 2015; OEA, 2015; UNODC, 2012).

Como parte de las drogas psicoactivas más utilizadas por las personas, la UNODC (2017) reporta que el cannabis ocupa el primer lugar a nivel mundial, ya que cerca de 183 millones de personas adultas lo han consumido, mientras que los estimulantes de tipo anfetamínico (metanfetamina, anfetamina y metcatinona), excluido el éxtasis, se encuentran en segundo lugar, pues se estima que alrededor de 35 millones lo consumieron durante el año 2015. Seguido de este tipo de drogas psicoactivas se encuentran los opioides (heroína y opio) y la cocaína, ya que aproximadamente 17.7 y 17 millones de personas, respectivamente, hicieron uso de este tipo de drogas. Aparte de las anteriores drogas psicoactivas, también se ha de poner atención en la población que hace uso de los inhalables, ya que, aunque en algunos países ha ido en decremento su consumo, en otros se ha observado un incremento o se ha mantenido estable con el paso de los años. Debido al impacto que ha tenido, la autoadministración de estas sustancias se han convertido en un problema de salud mundial, pues se ha registrado su uso en adultos, adolescentes e incluso niños de entornos rurales y urbanos, tanto en poblaciones de países en vías de desarrollo como en países desarrollados (CICAD, 2015; Cruz & Balster, 2013; ESPAD Group, 2016; Montes et al., 2017; UNODC, 2012).

Por su parte, la European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs (ESPAD Group, 2016) señala que, de los 35 países en donde se realizó su encuesta, el 7% de los estudiantes, entre 15 y 16 años, mencionaron haber utilizado inhalables. Así mismo Johnston et al. (2016 citado en ESPAD, 2016) señala que en Estados Unidos el 7% de jóvenes, con un rango de edad de 13 a 16 años, ha hecho uso de dicho tipo de sustancias. En cuanto a Latinoamérica el Informe de Uso de Drogas en las Américas señala que la prevalencia del uso de inhalables se encuentra en un rango de 0.5% y 11%, siendo las poblaciones más jóvenes las que presentan un mayor uso (CICAD, 2015). Relacionado con esto último, Siqueira & Crandall (2006 citados en Bowen et al., 2006) mencionan que la edad en la que generalmente los jóvenes comienzan a usar los inhalables es alrededor de los 14 años.

México es uno de los países en los que ve reflejado el aumento de uso de drogas psicoactivas por parte de la población adolescente, pues en 2011 se había registrado que el 3.3% de adolescentes de entre 12 y 17 años había consumido alguna vez alguna droga, mientras que en 2016 se registró un aumento del 6.4%, del cual 3.1% lo había hecho en el último año (437 mil adolescentes) (ENCODAT, 2016). Cabe mencionar que, aunque

se ha reportado que en México en la población adolescente el mayor consumo lo realizan jóvenes de bachillerato (entre 16 a 18 años), hoy en día el primer acercamiento a las drogas psicoactivas se llega a realizar a edades tempranas, es decir desde los 10 años (Villatoro-Velázquez et al., 2015), lo cual ha de llamar nuestra atención.

En México la Encuesta Nacional de Drogas, Alcohol y Tabaco (ENCODAT, 2016) reporta que el consumo de inhalables ocupa el segundo lugar (igual que la cocaína) en adolescentes de 12 a 18 años, pues el 0.6% de esta población mencionó haberla consumido en ese año. Sin embargo, se ha registrado que estas sustancias también han comenzado a ser usadas por poblaciones más jóvenes, pues en los datos obtenidos por la Encuesta Nacional de Consumo de Drogas en Estudiantes (Villatoro-Velázquez et al., 2015) se encontró que cerca del 1.8% (aprox. 3,454) de los niños de 5° y 6° de primaria (es decir de 10 y 11 años) encuestados consumieron este tipo de droga. Cabe mencionar que, aunque durante esta etapa en siete de cada diez niños el consumo es experimental, tres de cada diez lo consume de forma recurrente, siendo los varones quienes más los utilizan.

A pesar de que la edad en la que comienzan a ser utilizados los inhalables oscila entre los 10 y 12 años, se ha de tomar en cuenta que dicho comienzo puede presentarse en edades todavía más tempranas en poblaciones cuyo nivel de educación e ingresos económicos son bajos, ya que se encuentran más expuestas a diversos factores que propician su consumo, por ejemplo convivir con pares que consuman inhalables, para disminuir la sensación de hambre y/o frío, por aburrimiento o por sentimientos de desesperanza, entre otros (Baydala, 2010; Gigengack, 2014, 2016). De hecho, se ha registrado que en nuestro país es más común su uso en niños que viven y trabajan en las calles que en aquellos que asisten a la escuela, no obstante, aunque en estos grupos es mayor el uso, se ha de tomar en cuenta que no sólo se presenta en la gente marginalizada, ya que también se ha observado un incremento en su consumo en aquellos que viven con su familia y acuden a la escuela (Cruz & Balster, 2013; Villatoro et al., 2011).

Es importante considerar que aunque tanto adultos como adolescentes hacen uso de los inhalables, son principalmente los jóvenes quienes los consumen con mayor frecuencia y quienes, por ende, tienden a ser más afectados (Ford et al., 2014; Zhvania et al., 2016). Este uso desde edades tempranas representa un mayor riesgo de

comportamientos adictivos en la edad adulta, ya que genera alteraciones neurobiológicas, aumenta el riesgo de autoadministrarse diferentes drogas al mismo tiempo, conductas antisociales, trastornos del estado de ánimo y de personalidad (que se ha visto en mayor medida en aquellos individuos que comenzaron su consumo antes de los 13 años), así como una muerte prematura (Beckley & Woodward, 2013; Bowen et al., 2006, 2016; Dick et al., 2015; Riegel et al., 2007), por lo que es importante tratar de intervenir desde estas etapas tan tempranas para evitar severas afectaciones en etapas más tardías.

Sin embargo, a pesar de las consecuencias y el alto consumo que se ha registrado, el abuso de inhalables ha sido poco apreciado y, por ende, no se cuenta con programas lo suficientemente eficaces de prevención, específicamente para el uso de este tipo de drogas o con programas de tratamiento específicamente para los daños que propicia el uso de los inhalables, por lo que es un problema de salud pública que necesita seguir siendo estudiado con la finalidad de dilucidar los mecanismos de acción, las consecuencias generales y específicas del organismo que los consume, y por lo tanto, poder conocer las diferentes alternativas de tratamiento.

CAPÍTULO 2:

INHALABLES

Los inhalables, un grupo de sustancias volátiles conocidas así debido a la forma de administración, son sustancias que generan efectos psicoactivos (alucinaciones, euforia). Debido al precio relativamente bajo que estos tienen, su posesión legal (ya que pueden encontrarse en productos industriales, domésticos y escolares como pegamentos, pinturas, diluyentes de pintura, aerosoles o en gasolina, entre otros), así como la capacidad de inducir efectos hedónicos rápidamente y la percepción de bajo riesgo que se tiene acerca de estos, son elegidos frecuentemente por jóvenes (Baydala, 2010; Callan et al., 2015; CICAD, 2015; Cruz & Balster, 2013; Paez-Martínez et al., 2003).

La clasificación de los inhalables ha sido algo difícil de realizar debido a la amplia variedad de sustancias que forman parte de este conjunto. No obstante, a pesar de que se han clasificado de diferentes maneras, por ejemplo según el producto que los contiene, su efecto farmacológico o su composición química, una clasificación enlista cuatro categorías generales de los inhalables, las cuales son: a) solventes orgánicos, b) gases anestésicos, c) aerosoles y d) nitritos de alquilo (CICAD, 2015; Cruz & Balster, 2013; NIDA, 2012). Los solventes son líquidos de productos industriales o caseros que se evaporan a temperatura ambiente y son usados por los efectos de desinhibición que generan. Los gases anestésicos, consumidos principalmente por sus efectos relajantes, surgen a partir de líquidos volátiles como el éter, cloroformo, haloetano, enflurno, entre otros. Los aerosoles contienen propulsores y disolventes, los cuales generan alucinaciones, ilusiones y relajación, como parte de este tipo de compuesto podemos encontrar al óxido nitroso, también conocido como el gas de la risa. En cuanto a los nitritos, estos son potentes vasodilatadores que producen hipotensión, sensaciones de calor y rubor y en ocasiones síncope, dichos compuestos pueden encontrarse en líquidos para la limpieza de cabezales de video o en ampolletas conocidas comercialmente como “poppers” o “reventadores” (utilizadas principalmente para intensificar el placer sexual) (Baydala, 2010; Beckley & Woodward, 2013; Bowen & Cruz, 2014; CICAD, 2015).

De las anteriores categorías el tipo de inhalables más utilizados son los solventes, los cuales, al igual que los anestésicos en general y ciertos propulsores de aerosol tienen

efectos depresores en el Sistema Nervioso Central (SNC). Dicho tipo de sustancias se encuentran en combustibles, pegamentos, cementos especiales, removedores de pintura, adelgazadores de pintura (thinner) o desmanchadores y correctores líquidos (Bowen et al., 2006; Cruz & Balster, 2013; Gallegos-Cari et al., 2014; Lubman et al., 2008).

Los solventes pueden ser inhalados a partir de productos comerciales o en su forma relativamente pura. Como parte de estas sustancias podemos encontrar a los hidrocarburos alifáticos como el hexano y el ciclohexano, así como a los hidrocarburos aromáticos como el benceno, el tolueno y otros alquilbencenos. En cuanto a este grupo, se ha observado que su uso es diferente entre adolescentes y adultos, ya que entre los adolescentes es más común el uso de productos con tolueno como principal componente, mientras que entre los adultos es más frecuente el abuso de nitritos, pintura en aerosol y óxido nitroso (Cruz & Balster, 2013).

Cabe mencionar que los solventes son altamente lipofílicos, por lo que pueden atravesar y alterar el ambiente lipídico del cerebro. Respecto a esto, se ha reportado ampliamente que tienen efectos en diversos blancos moleculares incluso ante concentraciones menores a las necesarias para comprometer la integridad y estabilidad biológica de las membranas (Cruz & Balster, 2013).

2.1 Tolueno

El tolueno (también conocido como toluol, metilbenceno, fenilmetano) es una sustancia ampliamente utilizada en diversos procesos industriales, tales como la síntesis de químicos, producción de plásticos, detergentes, gasolina, tintas y explosivos. Además, es uno de los principales componentes psicotrópicos de los solventes de abuso, como pinturas, pegamentos, resinas y diluyentes (Clough, 2014; Cruz et al., 2014; Gerasimov et al., 2003). Como parte de ese grupo de sustancias también se ha de tomar en cuenta el “activo”, una sustancia cuya fórmula se encuentra principalmente constituida por tolueno y que es comúnmente distribuida en México (Villatoro et al., 2011)

El tolueno es un hidrocarburo aromático compuesto por siete carbonos que en su forma líquida es 15% más ligero que el agua, pero tres veces más pesado que el aire al

encontrarse como vapor. Es un compuesto incoloro y altamente volátil. Tiene un peso molecular de 92.14 g mol^{-1} . Su punto de ebullición es a los 111°C y de fusión es a -95°C . Es poco soluble en agua, aunque esta solubilidad se puede alcanzar a los 25°C y la presión de vapor que presenta (a 30°C) es de 28.4 mmHg (milímetros de mercurio) (Clough, 2014; Cruz et al., 2014).

A partir de diversos estudios se ha registrado que debido a la facilidad que presenta el tolueno para atravesar la barrera hematoencefálica (BHE), y por ende para actuar en el SNC, tendrá diferentes efectos en ciertos sistemas neuronales, así como en aspectos cognitivos y conductuales. Como ejemplo, ante administraciones agudas tales efectos son bifásicos, ya que se ha observado que en un principio los individuos ante dosis bajas experimentan efectos excitatorios, mientras que al administrarse dosis altas se convierten en inhibitorios, mareos, dificultad para hablar, cambios emocionales repentinos, pérdida de coordinación y desorientación. Asimismo, ante altas concentraciones, en general, los inhalables pueden generar ilusiones, alucinaciones, convulsiones, coma o la muerte (Cruz & Balster, 2013; Duncan & Lawrence, 2013; Kishi et al., 1988; Win-Shwe & Fujimaki, 2010).

2.1.1 Exposición y metabolismo del tolueno

El tolueno al estar en contacto con el aire y a temperatura ambiente se convierte en gas, por lo que la exposición a esta sustancia generalmente ocurre mediante la inhalación, ya sea a través de la nariz o la boca, aunque su ingreso al organismo también puede ser a partir de la vía oral o dérmica (Clough, 2014; Gallegos-Cari et al., 2014).

Respecto a su forma de administración, se han identificado distintas maneras de realizar las inhalaciones, como "olfatear/sniffing" (inhalar directamente del recipiente que contiene la sustancia, "huffing" (respirar a través de un paño empapado de disolvente), "embolsar/bagging" (inhalar de un recipiente en el que se vierte, usualmente una bolsa en la que se coloca un poco de la sustancia) o inhalar los vapores de bolas de algodón o cotonetes (Baydala, 2010; Bowen et al., 2016; Ford et al., 2014; Gigengack, 2014; Lorenc, 2003; Lubman et al., 2008), lo cual influirá en el nivel de concentración que será inhalado, por ejemplo, se ha observado que el "olfateo" es la forma mediante la

cual se administra menor concentración y “bagging” el de mayor concentración del componente (Lorenc, 2003).

Debido a que el efecto del tolueno es potente y dura sólo algunos minutos, es común que para mantenerlo se realicen cortas pero repetidas inhalaciones a lo largo de grandes periodos de tiempo. De hecho, se ha registrado que los consumidores de esta droga pueden llegar a administrarla durante 15 a 60 minutos o incluso durante horas. Respecto a las concentraciones inhaladas, se ha reportado que pueden llegar a ser muy altas (entre 5000 y 15,000 partes por millón (ppm)). Además, sus usuarios generalmente incrementan el tiempo y concentración del solvente a lo largo de los días, sugiriendo así el desarrollo de tolerancia hacia los efectos de intoxicación de dicha droga (Bowen et al., 2006; Bowen et al., 2016; Lubman et al., 2008; NIDA, 2012).

Una vez que se inhala tolueno este es absorbido por los pulmones, reteniéndose en los alveolos alrededor del 50% al 80% de la concentración inhalada. Posteriormente es tomado con rapidez por las células rojas y el plasma sanguíneo, aumentando así su presencia en todo el cuerpo. Cabe mencionar que, debido a su alta liposolubilidad, cuando es absorbido este se distribuye en tejidos con alto contenido de grasa (por ejemplo, grasa corporal, médula ósea y cerebro) o en aquellos bien suministrados con sangre (como el hígado), por lo que tendrá una gran facilidad para atravesar la BHE y a causa de ello tener diferentes efectos en el sistema nervioso. Al igual que su rápida absorción, es excretado con relativa rapidez, dicha eliminación puede llevarse a cabo en algunos minutos mediante el aire exhalado, aunque también puede ser a través de la orina, tardando de 4 a 10 horas, ya que el tolueno que es absorbido se metaboliza principalmente en el hígado convirtiéndolo en ácido hipúrico y metabolitos como el O-cresol, los cuales se eliminan mediante la orina. No obstante, hay que tomar en cuenta que su eliminación del cuerpo dependerá de características como el edad, raza, sexo y estado de salud (Bowen et al., 2016; Clough, 2014; Cruz et al., 2014; Ford et al., 2013; NIDA, 2012). Se ha observado que la mayor parte del tolueno (95%) es metabolizado en el hígado, a través del citocromo p450, primero en alcohol bencílico y ácido benzoico, que luego se conjuga con glicina (Gli) para formar ácido hipúrico. La conversión a cresol es una vía menor. El ácido hipúrico se disocia en los aniones de hipurato y los protones. Los protones se titulan con bicarbonato y algunos de los aniones se excretan en la orina con amonio (Cruz et al., 2014).

2.1.2 Efectos generales del tolueno

En diversas investigaciones, tanto experimentales como clínicas se ha demostrado que la exposición al tolueno propicia alteraciones bioquímicas, celulares, estructurales y conductuales (Zhvania et al., 2016). Como parte de tales alteraciones se ha registrado que aquellos usuarios que reportan inhalar tolueno con baja frecuencia llegan a experimentar efectos de placer, mientras que aquellos usuarios que lo consumen con alta frecuencia reportan experimentar tanto efectos hedónicos como aversivos. Algunos de los efectos comúnmente reportados por intoxicación por inhalables son euforia, relajación o desinhibición, que pueden estar acompañadas por alucinaciones y, en algunas ocasiones, seguidas de vértigo, aceleración cardíaca y visión borrosa, falta de coordinación de movimientos, dolor de cabeza o dolor de pecho, de igual manera, debido a que es un vapor irritante como efectos agudos puede generar tos, irritación de ojos y piel (generalmente cerca de la boca y la nariz) (Baydala, 2010; Bowen et al., 2016; Cruz & Balster, 2013; NIDA, 2012).

Como se mencionó con anterioridad, la inhalación de tolueno produce efectos depresores en el sistema nervioso, los cuales son similares a aquellos producidos por el alcohol, barbitúricos, entre otros, no obstante se ha encontrado que también presenta diferencias en la manera en la que actúa en el sistema nervioso. Como ejemplo de sus efectos inhibitorios, se ha registrado que en situaciones de abuso se presenta disminución de la actividad motora, pérdida de control motor y por último la pérdida de conciencia, sin embargo, si es continua la exposición a altas dosis los síntomas pueden progresar a estado de coma, convulsiones y finalmente la muerte a causa de depresión respiratoria, aunque respecto a este último punto también se ha reportado que la muerte puede ser causada por una reacción alérgica al componente (Baydala, 2010; Beckley & Woodward, 2013; Bowen et al., 2016; Paez-Martínez et al., 2003).

Conforme a los efectos reforzantes del tolueno se ha observado que son similares a los generados por las demás drogas de abuso, lo cual se ha comprobado mediante estudios en los que se ha observa la continua autoadministración intravenosa de tolueno (Beckley et al., 2013; Bowen et al., 2016). Así mismo, se ha evaluado mediante el paradigma de condicionamiento de preferencia de lugar que los animales permanecen mayores periodos de tiempo en el lado de la caja que previamente ha sido asociada con

el tolueno, en comparación de los grupos que sólo han inhalado aire (Bowen et al., 2016; Gerasimov et al., 2003). Aunque, cabe mencionar que en ratas esta preferencia de lugar no se presenta cuando las dosis son bajas (p. ej. 810 ppm de tolueno) (Gerasimov et al., 2003).

Junto con la presencia de daños en el corazón, arritmias, acidosis metabólica, debilidad muscular, temblores, atrofia visual, tinnitus, pérdida de la audición, daño de las funciones inmunológicas, fallas en el hígado y riñones, la inhalación crónica de tolueno también se ha asociado con degeneración de la mielina, muerte de neuronas y por ende daños cognitivos como deficiencias en la velocidad del proceso de la información, dificultad para evaluar el riesgo, problemas de concentración, daños en habilidades visoespaciales, daños en la memoria a corto plazo, atención, inhibición de respuestas y resolución de problemas, comportamientos antisociales y violentos, así como ciertos problemas psiquiátricos (síntomas de depresión, ideaciones suicidas, síntomas psicóticos, cambios de personalidad, así como la presencia de ansiedad), además estos daños persisten incluso después de largos periodos de abstinencia (Böckelmann et al., 2004; Bowen & Cruz, 2014; Bowen et al., 2016; Cruz et al., 2014; Lubman et al., 2008; Pascual & Bustamante, 2011; Yücel et al., 2008). Aunque se ha de tomar en cuenta que la gravedad de tales efectos llega a ser dependiente de la edad, la concentración y frecuencia con la que se inhala, por ejemplo, entre más temprana sea la edad en la que comienza a ser usada esta droga mayores serán las afectaciones que se generen en el organismo y en los distintos ámbitos en los que se desenvuelven los usuarios, esto es debido a que los usuarios más jóvenes (niños y adolescentes) pueden metabolizar el tolueno más rápido, pues regularmente presentan un porcentaje de grasa corporal baja y su capacidad hepática es mayor en comparación con los adultos, lo cual genera que la vida media del fármaco sea más corta y posteriormente se presente la necesidad de mayores dosis (Baydala, 2010; Kalayasiri & Maes, 2016; Spear, 2013). De igual manera, las características que presenta el cerebro en la adolescencia, como el alto nivel de neuroplasticidad, un conjunto de alteraciones neuroconductuales, reordenamiento bioquímico, reducción neuronal y cambios específicos en receptores y sistemas de neurotransmisores, incluyendo sistemas que juegan un rol esencial en la adicción, tienen influencia en la manera en la que se procesa esta droga. Además, se ha mostrado que la expresión de diversos péptidos que participan en la apoptosis y necrosis difieren en los cerebros de adolescentes y adultos (Zhvania et al., 2016).

Una de las características que ha mostrado tener el tolueno es que, a partir de concentraciones bajas, como pretratamiento puede actuar como anticonvulsivo ante aquellos episodios generados por químicos como bicuculina, ácido N-metil-D-aspartico, nicotina y picrotoxina (Chan et al., 2006; Liu et al., 2007). Bowen, Howard, & Garland (2016) sugieren que este efecto podría estar relacionado por la potenciación que genera en los receptores ácido gamma-aminobutírico (GABA, por sus siglas en inglés) específicamente el subtipo A o su capacidad para inhibir a los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) y nicotínicos, así como al incremento de dopamina (DA).

El uso de tolueno en mujeres embarazadas también ha sido de interés por los investigadores, pues esto parece ser una práctica común, ya que, generalmente, el uso de los inhalables se lleva a cabo durante la edad reproductiva. Durante esta etapa su consumo genera el aumento de la probabilidad de que los infantes nazcan con bajo peso, anomalías óseas, deformaciones físicas, alteración en la regulación del metabolismo, deficiencias en coordinación, defectos neurobiológicos congénitos como retrasos en el desarrollo, microcefalia, disfunción cerebelar, daños cognitivos como deficiencias en tareas de reconocimiento, afectación en el lenguaje, altos niveles de agresión e hiperactividad e incluso pueden nacer muertos (Bowen et al., 2016; Ford et al., 2014; Lin et al., 2009; NIDA, 2012). A nivel celular se ha reportado que durante el embarazo, el tolueno propicia el aumento de corrientes postsinápticas excitatorias mediadas por los receptores NMDA del hipocampo, así como la afectación del pulso pareado de los mismos. Junto con esto, se ha observado el incremento en la liberación de glutamato presináptico, pero a su vez una reducción en la función de los receptores NMDA en las neuronas piramidales del área CA1 del hipocampo (efecto muy similar observado en ratas adolescentes, diferenciándose solamente por la no afectación en la liberación del Glu presináptico) (Chen et al., 2011). Además, se ha demostrado que la exposición neonatal a tolueno reduce de manera dependiente de la dosis las señales intracelulares de Ca^{2+} en respuesta al Glu/Gli y NMDA/Gli en neuronas granulosas del cerebelo (Chen et al., 2005 citados en Chen et al., 2011).

Como se mencionó anteriormente, la mayoría de los casos de adicción comienzan durante la adolescencia debido a que durante esta etapa hay una preferencia por la novedad y un incremento en el riesgo del consumo, ya que comúnmente se busca conocer las propiedades hedónicas de dichas sustancias, aunque en ocasiones su consumo también

se debe al hecho de pertenecer a ciertos grupos (ya sea por la presión que ejerzan o al sentido de pertenencia que buscan los individuos). A causa del uso de dichas sustancias en este periodo se genera una perturbación en el desarrollo normal del cerebro, ya que la adolescencia es una etapa en la cual se presenta la poda de sinapsis y reorganización de varios sistemas de neurotransmisión, (Bowen & Cruz, 2014; Chen et al., 2011; Huerta-Rivas et al., 2012; Koob & Volkow, 2010, 2016). Además de lo anterior, se ha de considerar que la temprana exposición a las drogas psicoactivas se ha asociado con el uso crónico de las mismas y un mayor riesgo de un trastorno por uso de sustancias en edades más avanzadas (Koob & Volkow, 2016).

2.1.3 Efectos del tolueno en el SNC

Análisis realizados mediante técnicas como la Resonancia Magnética han revelado que la inhalación crónica de tolueno propicia el desarrollo de atrofias en diferentes áreas del cerebro, cerebelo y el tallo cerebral. Como parte de las afectaciones se ha reportado ensanchamiento surcal, el alargamiento de los ventrículos, daño en la materia blanca por un lado debido a la riqueza de lípidos de la mielina y, por otro, a causa de acumulación de material laminar cristalino en la microglía (Bigio, 2016; Bowen et al., 2016; Filley et al., 2004; Yücel et al., 2008). Respecto a la materia blanca, algunos investigadores han considerado que es uno de los principales sitios que se ven afectados y dicha afectación es un aspecto característico del abuso de tolueno, ya que en casos donde los inhalables eran tricloroetano, propelentes y combustibles gaseosos estos no se asociaban con daño en la materia blanca (Bigio, 2016).

Junto con las afectaciones antes mencionadas, ante el uso crónico de altas concentraciones de tolueno, el deterioro se presenta también en áreas como la Corteza Prefrontal (CPF; la cual ha sido fuertemente asociada con el circuito involucrado en la adicción puesto que envía proyecciones glutamatérgicas a otras regiones como el ATV, hipocampo, amígdala basolateral y el nAcc, el hipocampo y el tronco cerebral, así como en los árboles dendríticos (Bowen et al., 2016).

Respecto a las afectaciones a nivel celular, en un principio se pensaba que el tolueno, debido a su estructura química, producía alteraciones globales en la membrana

celular, sin embargo, a partir de investigaciones se ha dilucidado que el tolueno puede ser selectivo en sus interacciones neuroquímicas (Bowen et al., 2016; Cruz et al., 1998). De hecho, a diferencia de otras drogas de abuso (las cuales tienen blancos específicos), el tolueno parece interactuar con una variedad de procesos que regulan la función neuronal, sugiriendo así que este compuesto tiene una preferencia por un grupo de receptores y cierta influencia en canales iónicos, por ejemplo, respecto a estos últimos en el hipocampo se ha observado incremento en los niveles de calcio en terminales presinápticas de neuronas GABAérgicas, lo cual propicia un incremento en la liberación de GABA; entre otro tipo de canales que se mencionarán más adelante (MacIver, 2009).

Actualmente sabemos que las drogas de abuso usurpan los circuitos de la función ejecutiva, los circuitos motivacionales y los circuitos de estrés a través de múltiples circuitos específicos de neurotransmisores. Los neurotransmisores clave que se ha observado están implicados en estas neuroadaptaciones incluyen la DA, encefalinas, Glu, GABA, norepinefrina, factor liberador de corticotropina, dinorfina, neuropéptidos y endocannabinoides (Koob & Volkow, 2016). Respecto al mecanismo de acción de los inhalables, y específicamente del tolueno, aún no se conoce con exactitud, sin embargo a partir de estudios se ha brindado información sobre los posibles mecanismos mediados por receptores como los glutamatérgicos, GABAérgicos, dopaminérgicos (DAérgicos), nicotínicos, serotoninérgicos y de Gli (Demir et al., 2017). De hecho se ha observado que la depresión que genera el tolueno en el SNC es generalizada y esto lo logra a través de un mecanismo complejo en el que se ve involucrado tanto el aumento de la neurotransmisión inhibitoria, como la constante atenuación de la señalización excitatoria (Bowen & Cruz, 2014)

2.1.4 Afectaciones en sistema DAérgico

Hoy en día se sabe que las drogas psicoactivas activan el sistema de recompensa cerebral de manera similar a las recompensas naturales (ingerir alimentos, el sexo o las relaciones sociales), no obstante, a diferencia de éstas, las drogas psicoactivas producen sensibilización DAérgica, en especial cuando su administración es de manera crónica, debido a que favorece cambios neuroadaptativos que afectan distintos niveles de este sistema (Corominas et al., 2007).

La DA es un neurotransmisor que ha sido asociado con los efectos reforzantes que generan las drogas psicoactivas debido a que se genera un rápido aumento en los niveles de dicho neurotransmisor y, a su vez implicando la participación de los receptores D1 y D2 en dicho proceso, los cuales tienen un papel importante en la codificación de la recompensa y para desencadenar respuestas condicionadas, así como en la predicción de la misma y la motivación que se presenta para obtenerla (Koob & Volkow, 2016; Volkow et al., 2007, 2012).

Aunque cada droga tiene distintas acciones en el cerebro, estas llegan a producir algunas acciones en común. Como se comentó anteriormente, una de las consecuencias es la activación de la vía DAérgica mesolímbica (que se origina en el ATV y proyecta en an el nAc, la amígdala y el hipocampo), la cual permite la codificación y procesamiento de la información relacionada con sensaciones gratificantes, aspectos emocionales, motivaciones y la predicción de recompensas. Este sistema se ha considerado crucial para estudiar las adicciones, ya que tiene un papel importante en el moldeamiento de comportamientos, en la motivación para obtenerla y en las emociones que desencadenan. Respecto a lo anterior, al autoadministrarse una droga psicoactiva se presentará una activación que involucra el incremento del disparo de las neuronas DAérgicas en el ATV y un subsecuente incremento de la liberación de DA en el nAcc, amígdala e hipocampo pero también en la CPF y otras regiones del sistema límbico anterior (Koob & Volkow, 2010; Nestler, 2001; Neumann & Dong, 2013; Reissner & Kalivas, 2013; Volkow et al., 2011) y con ello una disrupción de los circuitos de las funciones ejecutivas, los circuitos motivacionales y de estrés a partir de distintos circuitos de neurotransmisores (Koob & Volkow, 2016). Un ejemplo de dicha disrupción es cuando aumenta la motivación por adquirir y administrarse la droga psicoactiva, a tal grado que las actividades cotidianas se dejan de lado (Volkow et al., 2011). Otras vías que contribuyen son la mesoestriatal, la cual involucra células DAérgicas de la sustancia nigra que proyectan hacia el estriado dorsal) y la vía mesocortical, así como el núcleo central de la amígdala (Koob & Volkow, 2010; Volkow et al., 2011). Debido a que las drogas psicoactivas aumentan los niveles de DA en este sistema directamente, cada vez que estas son usadas, los niveles de DA aumentan y ante esto puede experimentarse, o no, un efecto gratificante. Conforme se hace uso de dichas sustancias, el aumento de DA puede propiciar que en el sistema los valores de recompensa sean cada vez más altos. Por lo tanto, el cerebro, en sí el sistema

de dopamina mesolímbico aprende a sobrevalorar las recompensas de drogas en comparación con la recompensa real derivada su uso (Neumann & Dong, 2013).

En cuanto a su relación con el tolueno, se ha reportado que, al igual que otras drogas psicoactivas, es un estímulo reforzante en el cerebro que activa el sistema DAérgico mesolímbico, debido a que propicia el incremento de la selectividad del blanco en la transmisión sináptica de las neuronas DAérgicas mesolímbicas, además de implicar en gran medida a la CPF medial como un regulador importante de la plasticidad de dichas neuronas inducida por las drogas psicoactivas (Beckley et al., 2013; Ford et al., 2014). Relacionado con esto, en estudios se ha observado que ante administraciones agudas de tolueno la tasa de disparo de DA aumenta en el ATV, el nAcc, el estriado y la CPF (Beckley et al., 2013; Bowen et al., 2016; Howard et al., 2011). Cabe mencionar que el nAcc y la CPF son las dos principales áreas a las que ATV proyecta neuronas DAérgicas y debido a ello también se ven afectadas en cierta medida por este compuesto (Koga et al. 2007 citados en Beckley et al., 2013; Riegel et al., 2007; Woodward & Beckley, 2014).

No obstante, se ha observado que al administrar de forma aguda el tolueno, este no genera cambios en la fuerza sináptica excitatoria de las neuronas DAérgicas mesocorticales, lo cual sugiere, según Beckley & Woodward (2013), que un circuito mesoestriatal podría no participar de manera activa en la mediación de los efectos agudos de las drogas psicoactivas, de hecho, a partir de estudios que han realizado estos investigadores, consideran que las neuronas de la corteza prefrontal medial (CPFm) pueden estar actuando como reguladores de los cambios en la plasticidad sináptica de las neuronas DA propiciados por los fármacos, ya que en un estudio al aumentar, de manera farmacológica, la actividad de la CPFm justo antes de administrar tolueno se bloqueó por completo la capacidad de este último para incrementar la transmisión excitadora de las neuronas del mesoaccumbens. Junto con esto, al inactivar la CPFm se vio que una dosis de tolueno, que anteriormente encontraron como ineficaz, ante esta condición favoreció el aumento de la fuerza sináptica de las neuronas DA que proyectan a nAcc. Todo esto da un indicio de que el CPFm regula las acciones de tolueno en la transmisión sináptica mesolímbica, probablemente mediante un intermediario inhibitorio.

En cuanto a la administración crónica se ha reportado que el tolueno disminuye los niveles de DA en el nAcc (Bowen et al., 2016).

A pesar de estos hallazgos, no se sabe con certeza la manera en que el tolueno y otros solventes generan el aumento de la actividad de las neuronas DAérgicas del ATV, debido a la variedad de sitios de acción que tiene dicho compuesto (Beckley & Woodward, 2013).

2.1.5 Afectaciones del tolueno en sistema glutamatérgico

El ácido glutámico o Glu es el principal neurotransmisor excitatorio del SNC, ya que aproximadamente del 80% al 90% de las sinapsis en el SNC son glutamatérgicas, por lo que se encuentra ampliamente distribuido en las neuronas y la glía (Medina & Escobar, 2002; Schmidt & Pierce, 2013).

Como parte de los receptores de Glu se encuentran dos tipos: los ionotrópicos, que median una activación excitatoria rápida y se encuentran acoplados a un canal iónico, cuya activación permite la entrada de diferentes iones; y los metabotrópicos (mGluRs), los cuales modulan las respuestas pre y postsinápticas a partir de la activación de segundos mensajeros a través de las proteínas G. En cuanto a los receptores ionotrópicos están: los NMDA, los ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol (AMPA) y los ácido kaínico (KA), esto debido a la afinidad de sus agonistas específicos. Respecto a los receptores NMDA, estos se caracterizan por: a) necesitar para su activación que sus co-agonistas, Glu y Gli, se unan simultáneamente, b) ser altamente permeables a Ca^{2+} , c) la facilidad de ser bloqueados por magnesio (Mg^{++}) extracelular, d) su sensibilidad al voltaje (Flores-Soto et al., 2012; Neumann & Dong, 2013) y e) su importante papel en el neurodesarrollo, la neuroplasticidad y la regulación neuroendocrinológica (Chen et al., 2011). Cabe mencionar que los receptores ionotrópicos son heterómeros que se constituyen por diferentes subunidades, lo que a su vez brinda al receptor ciertas propiedades fisiológicas y farmacológicas, por ejemplo, los receptores NMDA se forman por, al menos, una de las subunidades NR1 (A-H) y cualquiera de los subtipos de NR2 (A-D) o NR3 para formar así complejos de cuatro a cinco subunidades junto con un canal permeable a Ca^{2+} . Respecto los receptores metabotrópicos existen tres clases: el Grupo I, conformado por mGluR1 y mGluR5, el Grupo II que incluye mGluR2 y mGluR3; por último el Grupo III se compone por mGluR4, mGluR6, mGluR7 y mGluR8 (Flores-Soto et al., 2012; Medina & Escobar, 2002; Schmidt & Pierce, 2013).

Es importante tomar en cuenta que, de los diferentes tipos de receptores, los NMDA, además de estar implicados en el aprendizaje y la memoria, se encuentran implicados en mayor medida en el proceso de neurodegeneración y muerte celular, ya que se ha observado que su sobreactivación genera un incremento de Ca^{2+} intracelular, lo cual desencadenará la activación de las vías de señalización intracelular relacionadas con la muerte celular programada (apoptosis), como la activación de proteasas, nucleasas y fosfolipasas, además de la generación de especies reactivas de oxígeno (Flores-Soto et al., 2012; Medina & Escobar, 2002). Como parte de la activación de las vías de señalización se ha observado que, la activación de las caspasas iniciadoras (8,9 y 10) y efectoras (3, 6 y 7) tiene un papel crucial, ya que las caspasas iniciadoras permitirán la translocación de la proteína Bax en la membrana mitocondrial, la cual genera BclXI o Bcl2 que a su vez propiciará la creación de un poro que permitirá la liberación del citocromo C, y en cuanto las caspasas efectoras sean activadas, el proceso culminará en la fragmentación del ADN (Medina & Escobar, 2002). Aunado a lo anterior, se sabe que la excesiva liberación de Glu genera sobre-activación de los receptores, lo que a su vez produce apoptosis, caracterizada por cambios morfológicos como encogimiento celular, hinchamiento de la membrana, condensación de cromatina fragmentación nuclear.

Se ha observado que la exposición a tolueno produce alteraciones en los niveles de Glu extracelular (dependientes de la dosis), por ejemplo, ante administraciones agudas los niveles de Glu extracelular parecen incrementar en el hipocampo (Duncan & Lawrence, 2013), no obstante, se han visto diferencias entre grupos de distintas edades, ya que a partir de administraciones agudas de 12,000 ppm, ratas adultas jóvenes han mostrado disminuciones en los niveles de Glu pero al administrarse en ratas adolescentes estas no muestran algún cambio significativo (O'Leary-Moore et al. 2007; 2009 citados en Perrine et al., 2011). Una situación similar ocurre cuando la administración es crónica, pues en un estudio realizado por Perrine et al. (2011) y en otro por Montes et al. (2017) al administrarse el tolueno en ratas y ratones adolescentes, respectivamente, los niveles de Glu en el hipocampo no presentaron algún cambio significativo.

En cuanto a los receptores ionotrópicos de Glu se ha reportado que el tolueno actúa como un antagonista, específicamente en los receptores NMDA, incluso ante concentraciones submilimolares, y tal bloqueo es dependiente de la concentración y de las subunidades de los receptores mencionados, así como reversible. Se ha visto que esta

inhibición en los receptores NMDA no aumenta al incrementar las concentraciones de NMDA o Gli, por lo cual es considerado como una sustancia no competitiva (Bowen et al., 2016; Cruz et al., 1998; Ford et al., 2014). Sin embargo, en cuanto a los receptores AMPA o KA al usar la misma concentración utilizada para bloquear los receptores NMDA, parece no modificarse su función (Bale et al., 2005).

Asimismo, se han encontrado incrementos en la presencia de los receptores NMDA en algunas regiones del cerebro, lo cual ha sido una respuesta similar a la presentada ante la administración de etanol. Dicho aumento (considerado como compensatorio debido a la inhibición que genera en este sistema), se ha visto específicamente en las subunidades NR1, NR2A y NR2B, por ejemplo la subunidad NR2B se sobre-regula en la corteza prefrontal medial ventral, en el estriado y el hipocampo, entre otros, ya que resulta ser 10 veces más sensible que otras subunidades, y junto con ello, se presentan alteraciones en las corrientes mediadas por NMDA, así como cambios en la expresión de genes para receptores metabotrópicos de Glu (Bale et al., 2005; Beckley & Woodward, 2011; Bowen & Cruz, 2014; Cruz & Balster, 2013; Furlong et al., 2016; Kalayasiri & Maes, 2016; Williams et al., 2005). Duncan & Lawrence (2013) mencionan que han observado que estos cambios en la función de los NMDA pueden mantenerse en las ratas hasta 20 días después de la última exposición.

Es importante señalar que los receptores NMDA (principales involucrados en los procesos de aprendizaje y memoria) durante la adolescencia son de los receptores más abundantes en el cerebro pero también son los más sensibles al tolueno, por lo que su administración durante esta etapa generará afectaciones graves (Cruz, 2011; Dick et al., 2015). De hecho, incluso a partir de administraciones agudas tales daños pueden ser observados, en el hipocampo dorsal, en donde se han registrado incrementos de Glu como parte de los efectos de pruebas de aprendizaje, a partir de exposiciones agudas de tolueno durante las fases de aprendizaje dicha liberación ha resultado disminuida (Duncan & Lawrence, 2013), lo cual nos muestra lo potente que puede ser esta sustancia.

2.1.6 Afectaciones del tolueno en sistema GABAérgico

Las neuronas GABAérgicas, llamadas así por la afinidad que presentan a un tipo de receptores hacia el principal neurotransmisor inhibitorio en el cerebro adulto, GABA, conforman del 10 al 20% de la población neuronal. Cabe mencionar que dicho neurotransmisor, junto con Glu, tiene un rol importante debido a que modula el equilibrio inhibitorio-excitatorio necesario para la función cerebral adecuada en los cerebros maduros (Chamberland & Topolnik, 2012; Medel-Matus et al., 2011; Wu & Sun, 2015).

Para poder llevar a cabo sus efectos, hoy en día sabemos que GABA actúa tanto en receptores ionotrópicos como metabotrópicos. Respecto a los receptores ionotrópicos que reconocen a este neurotransmisor se encuentran los GABA_A, los cuales están presentes en gran medida en el SNC, ya que se ha visto participan en todos los sistemas, y por ende tienen influencia en distintas funciones y comportamientos del ser humano. Este tipo de receptor es un complejo heterómero de cinco subunidades que pertenecen a distintas clases: $\alpha 1-6$, $\beta 1-4$, $\gamma 1-3$, δ , ϵ , π , θ y $\rho 1-3$ que forman un canal específico para el ion cloro (Cl⁻). Se ha de considerar que en estos receptores GABA genera una reacción inhibitoria rápida tanto sináptica como extrasináptica, mientras que los receptores GABA_B (receptores metabotrópicos) mediarán una neurotransmisión moduladora más lenta. Asimismo, como parte de los receptores ionotrópicos podemos encontrar a GABA_C, o también llamado GABA ρ , los cuales presentan una estructura homopentamérica dependiente de Cl⁻ que parece no responder a baclofen o bicuculina como lo hace el receptor GABA_A (Liu et al., 2007; Medel-Matus et al., 2011; Meneses, 2014; Olsen, 2015; Wu & Sun, 2015).

De estos receptores, estudios han reportado que los GABA_A tienen un papel relevante en la presencia o mantenimiento de epilepsia, ansiedad, trastornos del sueño, abuso de sustancias, problemas en el aprendizaje, la memoria y el procesamiento sensoriomotor. Además, se ha visto que estos receptores han sido considerados como los principales blancos de fármacos que actúan como moduladores alostéricos positivos (como benzodiazepinas, barbitúricos y neuroesteroides (Olsen, 2015)

A partir de la administración aguda de tolueno se ha observado el incremento de las subunidades $\alpha 1\beta 1$ del receptor GABA_A, aumento de inhibición sináptica mediada por

el receptor GABA en el hipocampo y alteración en la concentración extracelular de GABA en áreas como el cerebelum, hipocampo y el globo pálido, mientras que en el receptor de Gli aumentan las corrientes mediadas por el mismo (Bowen et al., 2016; Cruz & Balster, 2013). Es importante tomar en cuenta que la mayoría de las neuronas GABAérgicas están involucradas con las vías de recompensa y que este aumento en su transmisión genera cambios neurofisiológicos (Cruz & Balster, 2013). También, se ha visto que el tolueno puede aumentar la frecuencia de las corrientes inhibitorias postsinápticas de GABA a partir de una exposición aguda (Woodward & Beckley, 2016), así como el hecho de que, en ratas adolescentes, genera que se mantenga la actividad de GABA en el hipocampo (Kalayasiri & Maes, 2016).

Se ha encontrado que el tolueno actúa como modulador alostérico positivo en los receptores GABA_A y Gli y no como agonista directo, ya que Beckstead et al. (2000) observaron que ante la ausencia del agonista de los receptores GABA_A el tolueno no generaba algún efecto. Aunado a lo anterior, la administración del tolueno propició un aumento significativo (dependiente de la dosis) en las corrientes de los receptores GABA_A $\alpha 1\beta 1$.

A partir de la exposición repetida a tolueno, éste produce decrementos espontáneos de las corrientes de GABA en las neuronas del hipocampo, mientras que en la CPF las corrientes inhibitorias postsinápticas mediadas por GABA aumentan, así como los niveles de la subunidad GABA_A $\alpha 1$ en la CPF medial y en el estriado, no obstante disminuye dicha subunidad en la sustancia nigra y la CPF ventromedial (Beckley & Woodward, 2011; Bowen et al., 2016; Williams et al., 2005).

Por su parte Perrine et al. (2011) reportaron que, al exponer durante siete días a 8,000 y 12,000 ppm de tolueno a ratas adolescentes, los niveles de GABA siete días después de la última exposición fueron menores a los presentados un día después, sin embargo, aunque disminuyeron, persistieron siete días después de la última administración en el hipocampo y el estriado anterior, e incluso fueron mayores y similares (respectivamente) que los presentados por el grupo control, mientras que en la CPF no se presentó alguna disminución después de los siete días.

Respecto a los receptores GABA_A en el estudio de Liu et al. (2007), estos presentaban una disminución en la respuesta inhibitoria sináptica, mientras que en las neuronas piramidales de CA1 la respuesta era alta ante la aplicación exógena de GABA (Beckley et al., 2013).

Relacionado con lo anterior, en el estudio llevado a cabo por MacIver (2009) también se reportó que el abuso de inhalables genera depresión en el área CA1 del hipocampo debido al aumento de la inhibición provocada por GABA. Este autor sugiere que dicha inhibición podría ser a partir de un mecanismo presináptico, ya que en su estudio observó que la frecuencia de la corriente postsináptica inhibitoria incrementaba, mientras que en la amplitud de las corrientes postsinápticas no se presentaba algún efecto. Debido a lo anterior, el autor menciona que en las sinapsis de CA1 el aumento de la neurotransmisión GABAérgica podría ser debido al incremento intracelular de Ca²⁺ en las terminales presinápticas.

2.1.7 Afectaciones del tolueno en otros sistemas

Como ya se ha mencionado, el tolueno parece actuar en distintos sistemas, por ejemplo, se ha visto que actúa como antagonista en receptores nicotínicos, debido a la inhibición que genera específicamente en las subunidades $\alpha 4\beta 2$, $\alpha 3\beta 2$ y $\alpha 7$, aunque los primeros dos parecen ser más sensibles así como en los receptores muscarínicos (Cruz & Balster, 2013; Paez-Martínez et al., 2003).

Por otra parte, se ha registrado que el tolueno disminuye los niveles de triptófano y tirosina, precursores de monoaminas, serotonina y noradrenalina, los cuales están involucrados en la patofisiología de la depresión (Kalayasiri & Maes, 2016).

En cuanto al sistema serotoninérgico se ha reportado que el tolueno actúa en el receptor 5-HT₃ (el único receptor serotoninérgico ionotrópico), ya que en ovocitos de rana se ha encontrado aumento de las corrientes activadas por la serotonina. Además, se ha considerado que los receptores 5-HT₃ presinápticos pueden estar modulando la liberación de GABA, lo que a su vez podría estar influenciando los efectos que tiene en la conducta

el consumo de solventes (Bowen et al., 2016; Cruz & Balster, 2013; Paez-Martínez et al., 2003).

Se ha observado que el tolueno inhibe las corrientes a través de los canales iónicos de sodio, calcio y potasio, aunque mostrando variabilidad en la sensibilidad según las subunidades en las que se encuentren. Como ejemplo, se ha reportado que las corrientes de Ca^{2+} son inhibidas en toda la célula, aunque se ha considerado que esta inhibición es debida a los cambios en la activación/inactivación del receptor más que por el bloqueo de los blancos de acción; así como los canales de potasio que rectifican hacia adentro. De igual manera, los canales de potasio activados por calcio, así como los canales de potasio rectificadores internos de la proteína G (GirK), han mostrado ser sensibles, ya que muestran inhibición a partir una pequeña concentración. En cuanto a los efectos del tolueno en la función de los canales GirK, específicamente el subtipo GirK2 es el que presenta inhibición, pues GirK $\frac{1}{2}$ y GirK $\frac{1}{4}$ no muestran afectaciones. De hecho este efecto en los receptores GirK2 es contrario al generado por el etanol, lo cual sugiere una diferencia en la manera de actuar de cada sustancia (Cruz & Balster, 2013; Woodward & Beckley, 2016).

Tomando en cuenta los diversos efectos que tiene el tolueno en el SNC, se puede observar que este compuesto presenta cierta afinidad por los receptores de transmisión sináptica rápida, ante lo cual Beckley & Woodward (2013) sugieren que este compuesto puede tener efectos significativos en la transmisión sináptica rápida mediada por la liberación de neurotransmisores dependientes de calcio, así como en la activación de canales iónicos activados por ligando pero con menos efecto en la conducción axonal.

2.1.8 Afectaciones del tolueno en la memoria

La memoria es una función de gran importancia para la vida que implica la elaboración de una impresión a partir de la experiencia, la retención de algunos registros de esa impresión y la re-entrada de dichos registros que permitirá que se presenten como recuerdo y reconocimiento, por lo que podemos decir que mediante ésta se integra, almacena y recupera la información que se adquiere, a partir de aquello que experimenta

un organismo, permitiendo así que los individuos se beneficien del conocimiento aprendido a lo largo de su vida (Gerard, 1953; Solís & López-Hernández, 2009).

Para la formación de una memoria se distinguen tres estadios: la adquisición de la información a través de los sentidos, la consolidación, la cual conlleva la estabilización gradual de la información y, por último, la recuperación de la información (Redolar, 2008).

Además de lo anterior, se ha clasificado a la memoria según el tiempo durante el cual es efectiva en: memoria a corto plazo y memoria a largo plazo; y también según la naturaleza de lo que se recuerda, es decir, en memoria declarativa y memoria no declarativa o de procedimiento (Dickerson & Eichenbaum, 2010; Redolar, 2008).

La memoria a corto plazo estará conformada por la memoria inmediata, la cual nos permite mantener una experiencia sólo por algunos segundos; así mismo, encontraremos a la memoria a corto plazo, mediante la cual podemos almacenar una cantidad limitada de información durante periodos de tiempo cortos (de segundos a minutos) a partir de la repetición; y, de igual manera, tendremos en esta categoría a la memoria de trabajo, también conocida como memoria operativa, la cual es la capacidad de mantener la información necesaria durante el tiempo suficiente como para llevar a cabo acciones secuenciales, cabe mencionar que esta capacidad facilita el cumplimiento de varias tareas cognitivas de manera simultánea (Portellano, 2005; Solís & López-Hernández, 2009).

En cuanto a la memoria a largo plazo, esta permite el almacenamiento de una gran cantidad de información durante periodos de tiempo más largos o de manera permanente. Este tipo de memoria generalmente es subdividida en memoria no declarativa o implícita y en memoria declarativa o explícita (Portellano, 2005; Redolar, 2008; Solís & López-Hernández, 2009). Respecto a la memoria no declarativa, implícita o procedimental, esta conlleva la adquisición y expresión de la información sin realizarlo de una manera consciente o deliberada, además dicha información es expresada a través de la ejecución y no en palabras, es decir mediante conductas que se relacionan con el “cómo”. Por su parte, la memoria declarativa o explícita nos permite recuperar información es de forma consciente, en sí el “qué” de las experiencias como eventos autobiográficos, hechos culturales, nombres, conceptos, entre otros, así mismo mediante este tipo de memoria

podemos comunicarnos de manera verbal o no verbal. Cabe mencionar que este tipo de memoria es subdividida en semántica, episódica y autobiográfica (Burgess et al., 2002; Dickerson & Eichenbaum, 2010; Good, 2002; Olivares et al., 2015; Portellano, 2005; Solís & López-Hernández, 2009).

La memoria episódica, término establecido por Tulving, está relacionada con los acontecimientos que hemos experimentado (personales, familiares y sociales), no obstante se caracteriza por estar asociada principalmente a un determinado contexto, esto debido a que registra la relación que se establece entre aspectos espaciales y temporales así como información detallada sobre el evento en sí (Bird & Burgess, 2008; Burgess et al., 2002; Dickerson & Eichenbaum, 2010; Good, 2002; Nadel & Hardt, 2010; Portellano, 2005).

Una de las estructuras cerebrales que se ha relacionado con esta función es el hipocampo, ya que en diversos estudios tanto en humanos como en animales se ha demostrado que juega un papel importante en la recepción de información y consolidación de la memoria a corto y largo plazo e incluso para la reorganización de la misma (con el fin de tener un registro duradero de la memoria) (Bousiges et al., 2010; Eichenbaum, 2017). Esta estructura forma parte del sistema límbico y, anatómicamente, está conformado por el cuerpo de Amón (que se divide en tres áreas: CA1, CA2 y CA3), el giro dentado y el subículo, los cuales tienen conexiones unidireccionales entre sí. Subyace en los lóbulos temporales mediales y forma parte del circuito de Papez, además de encontrarse conectado a diversas estructuras corticales y subcorticales, como el núcleo talámico anterior, los cuerpos mamilares, el núcleo basal del cerebro anterior, la corteza retrosplenial, la corteza parahipocampal, entorrinal y parahipocampal (Bird & Burgess, 2008; Lisman et al., 2017; Olivares et al., 2015).

Cabe mencionar que en esta estructura el tolueno parece tener un impacto considerable a tal grado que algunos autores la han considerado como un posible blanco de este compuesto (Win-Shwe & Fujimaki, 2010), por ejemplo Ladefoged et al. (1991) reportaron un decremento significativo en el peso del hipocampo después de exponer a ratas Wistar a dosis de 1500 ppm de tolueno, asimismo, Korbo et al. (1996 citado en Bowen et al., 2006), observaron toxicidad en el hipocampo, puesto que al administrar la misma dosis por 6 hrs al día, 5 días a la semana por 6 meses se presentaron daños,

específicamente en las regiones CA1, CA2 y CA3, los cuales perduraron hasta 4 meses después de la última exposición. Por su parte, Zhvania et al. (2016) observaron que al administrar 2000 ppm de tolueno por 40 días a ratas adolescentes y adultas se presentaba una pérdida significativa de neuronas en la capa de células piramidales, así como de la capa radial y oriental. En ambos grupos de edades la pérdida de células piramidales fue mucho más substancial que la pérdida de interneuronas. Además, la estructura de algunas células piramidales fue modificada, ya que se detectó un decremento en el largo total de las dendritas, las ramificaciones secundarias y el total del número de espinas, ante esto los autores sugieren que tales alteraciones podrían estar asociadas con la reorganización de las redes sinápticas en el hipocampo y en las correspondientes conductas resultantes. De igual manera, estos autores, reportaron mayor vulnerabilidad en el área hipocámpal CA1 ante la exposición crónica de tolueno en comparación con el área CA3, tanto en las ratas adolescentes como en las adultas, ya que la pérdida de células (predominantemente de neuronas piramidales) ha sido más prominente en dicha área. En cuanto a los análisis morfológicos realizados, estos apuntaron a una diferencia dependiente de la edad en los efectos, puesto que los efectos inmediatos y persistentes en ambas áreas del hipocampo de las ratas adolescentes fueron casi los mismos, además de que las alteraciones no progresaron después de los 90 días sin el tolueno. En contraste, la alteración más prominente en las ratas adultas fue el efecto persistente, por lo que la patología estructural en el área CA1 en dicha etapa progresa durante la abstinencia.

Uno de los tipos de memoria en los que se ha visto muy involucrada al hipocampo es la memoria espacial, un tipo de memoria declarativa o explícita la cual forma parte de la memoria episódica y que se conforma por diferentes mecanismos que permiten codificar, almacenar y recuperar información sobre rutas, configuraciones y localizaciones espaciales (Nakazawa et al., 2004; Olivares et al., 2015). Para hablar de este tipo de memoria hemos de tomar en cuenta que la navegación también influirá y viceversa, debido a que requiere, en primer lugar, que el organismo sea capaz de construir representaciones internas duraderas de las ubicaciones y objetos significativos o puntos de referencia del medio ambiente y, en segundo lugar, que el organismo sea capaz de permanecer orientado con respecto a estos elementos representados, ya que a medida que el organismo se mueve, las relaciones espaciales entre el organismo y los elementos del entorno cambian constantemente; además de poder planificar una ruta hacia un objetivo distante y mantener un sentido de orientación (McNamara et al., 2008). Asimismo, para

mantenerse orientados y evitar perderse, es necesario invocar procesos de actualización espacial para compensar esos cambios (Wan et al., 2012). Para poder llevar a cabo estas tareas con éxito parte de lo que requerimos es un sistema de referencia, el cual es un sistema relacional que consiste en objetos de referencia y las relaciones espaciales que pueden existir entre ellos. Estos puntos de referencia son generalmente objetos o características distintivas (como la intersección de caminos o demás información que percibimos a través de otros sentidos) que se destacan en el medio ambiente y son de utilidad cuando estamos siguiendo rutas o cuando tenemos que determinar en dónde estamos, además contribuirán a la integración de caminos, siempre y cuando el individuo tenga como objetivo la llegada a un punto meta. (McNamara et al., 2008; Werkhoven et al., 2014).

La capacidad de aprender y recordar ubicaciones, así como relacionarlas con ciertos eventos, estímulos u objetos, es importante para la supervivencia de animales como de humanos (Bannerman et al., 2012, 2014), ya que aquellas especies capaces de encontrar alimento, de protegerse de eventos hostiles e incluso de encontrar rutas alternativas para llegar a una meta tendrán una mejor adaptación a su medio (Shettleworth, 2010 en Alvarado et al., 2011).

Al respecto, se ha observado que el hipocampo tiene un importante papel en la memoria espacial, ya que tiene la tarea de procesar, acceder y recuperar asociaciones contextuales con eventos específicos y de mantener la organización de las mismas ya que brinda un marco espacial y temporal que permite relacionar experiencias, lo cual contribuye a tener mayor precisión durante la navegación (Bousiges et al., 2010; Eichenbaum, 2017; Koob & Volkow, 2010; Lisman et al., 2017; Nakazawa et al., 2003; Olivares et al., 2015). Por lo que al ser afectada esta región sus funciones presentarán deficiencias por ejemplo, en el reconocimiento y descripción de escenas, el recuerdo después de cierto tiempo de la localización de objetos, la navegación espacial o el orden secuencial en el que ocurrieron ciertas experiencias (Bird & Burgess, 2008; Bohbot et al., 1998; Good, 2002; King et al., 2004; Lisman et al., 2017; Nadel & Hardt, 2010).

Como prueba de lo anterior, al hacer uso del tolueno, una sustancia que incluso ante dosis consideradas bajas y administraciones agudas genera persistencia de los daños en el hipocampo, se ven afectadas el aprendizaje y memoria espacial (Gmaz et al., 2012;

Huerta-Rivas et al., 2012), puesto que, en ratones a partir de dosis de 450 ppm de thinner (producto que contiene tolueno como principal componente) o de 600 ppm de tolueno se han observado daños en la memoria espacial (a partir del uso del laberinto de agua de Morris) y en la memoria de referencia (mediante el laberinto radial), respectivamente (Fifel et al., 2014; Miyagawa et al., 1995). Junto con lo anterior, a partir de la exposición a 1000 ppm de tolueno también se ha registrado menor flexibilidad conductual, ya que durante la fase de aprendizaje de reversión en un entrenamiento pavloviano se observaron dificultades para adaptarse al cambio (Furlong et al., 2016).

Por su parte, Chilachava et al. (2009) observaron que al administrar tolueno en ratas durante 3-5 min al día, 5 días a la semana, por 40 días, al ser evaluadas con la prueba de reconocimiento de objeto novedoso la actividad exploratoria del objeto desplazado (considerado por los autores como novedad espacial) era menor que la del grupo control, lo cual indicó que el tolueno puede causar daños en la memoria de reconocimiento espacial. De igual manera, Huerta-Rivas et al. (2012), ante la exposición aguda y crónica de tolueno en ratas Wistar, observaron afectaciones en la memoria a partir de la prueba de reconocimiento del objeto novedoso, tanto en ratas adolescentes como en adultas. Asimismo al evaluarse los efectos en la fase de adquisición y consolidación mediante la prueba de evitación inhibitoria se encontró que la exposición aguda y crónica a tolueno genera daños en adolescentes y adultos de una forma dependiente de la concentración, siendo la dosis de 6000 ppm la que interfería en mayor medida.

Pochkhidze et al. (2016), por su parte, al administrar 2000 ppm a ratas Wistar, adolescentes y adultas, durante 3-5 min al día por 20 días, en la evaluación realizada 24 horas después del entrenamiento, en un laberinto de agua de Morris, reportaron afectación del proceso de aprendizaje, así como en la memoria espacial a corto y largo plazo.

A nivel celular se ha reportado que el hipocampo muestra cierta vulnerabilidad, incluso desde dosis muy bajas, Win-Shwe et al. (2010) al administrar dosis de 5 y 50 ppm de tolueno a ratones durante el DPN (día postnatal) 8-12, observaron que ante la dosis más baja se presentaba un incremento en la caspasa-3 activa en el área CA1 en el DPN 21, junto con esto se encontró aumento en la expresión proapoptótica del gen Bax y antiapoptótica del gen Bcl en el hipocampo, específicamente, el grupo que había recibido 50 ppm durante el DPN 2 a 6 y 5 ppm durante el DPN 8 a 12. Asimismo, reportaron que

durante el DPN 21 ante ambas dosis, administradas del DPN 8 a 12, había un incremento significativo en la presencia de mRNA de las subunidades NR1, NR2A, NR2B en el hipocampo. Además de encontrar que se generaba una sobrerregulación del mRNA de la proteína quinasa dependiente de Ca^{2+} /calmodulina-IV (el cual actúa como una quinasa para la unión de la proteína unidora de los elementos de respuesta al AMPc) durante el DPN 21 después de la administración de 50 ppm durante los DPN 2 a 6 y del 8 a 12.

En el estudio llevado a cabo por Kanter (2008), realizado en ratas que habían sido expuestas a una concentración de 3000 ppm de tolueno durante tres meses (seis días a la semana), se reportaron alteraciones graves en las áreas CA1 y CA3, mientras que en el área CA2 las neuronas dañadas fueron escasas. Junto con ello, a partir de un análisis inmunohistoquímico, se observó una inmunoreactividad moderada de caspasa-3 en el citoplasma del grupo control, sin embargo, en aquellas tratadas con tolueno la presencia de caspasa-3 incrementó en las regiones CA2, CA3 y CA4. Cabe mencionar que la caspasa-3 forma parte del grupo de caspasas efectoras, las cuales escinden varios sustratos apoptóticos implicados en la descomposición ordenada de la célula (Stirling et al., 2005).

Ante dosis de 2000 ppm, se ha registrado la pérdida de células piramidales en las regiones CA1 y CA3 tanto en ratas adolescentes como en adultas (Pochkhidze et al., 2016). También se han registrado cambios morfológicos en astrocitos del giro dentado ante esta dosis, administrada 4 horas al día, durante un mes, aunque tales cambios no mostraron ser degenerativos (Fukui et al., 1996). Sin embargo, Demir et al. (2017) al administrar una inyección intraperitoneal de tolueno a conejos reportó lo contrario, ya que se observó un aumento significativo de gliosis en el hipocampo, la corteza y el cerebelo. De hecho, respecto a esta afectación de los astrocitos, Rosenberg et al. (1998 citado en Filley et al., 2004) al realizar una re-examinación del cerebro de un paciente que hizo uso de manera crónica de pintura, de igual manera se observó un nivel significativo de astrogliosis.

Una de las dosis utilizadas en estudios sobre abuso de tolueno, tanto de adolescentes como de adultos, ha sido de 2000 ppm, la cual ha sido considerada como dañina para la salud. Clínicamente esta dosis es comparable con la cantidad inhalada por los humanos que produce euforia. Cabe mencionar que la euforia usualmente aparece ante niveles cercanos a 800 y 1,500 ppm. Sin embargo, los adictos crónicos usualmente

inhalan entre 5,000 a 12,000 ppm. Aunque la dosis de 2,000 ppm puede ser considerada como baja, en comparación de lo que consumen los adictos, se observa que puede afectar los niveles de neurotransmisores en el cerebro, la expresión génica, algunas estructuras y funciones, como la memoria espacial (Filley et al., 2004; Zhvania et al., 2016).

Algunos investigadores han considerado que en particular los receptores NMDA del área CA1 son importantes para las asociaciones y la memoria espacial a largo plazo, por ejemplo Nakazawa et al. (2003) consideran que los receptores NMDA localizados en el área CA1 son esenciales para la adquisición de la memoria de referencia espacial. Mientras que el área CA3 puede ser dispensable para la adquisición de la memoria espacial a partir de repeticiones, aunque esta juega un papel importante en la adquisición rápida (o a partir de un solo ensayo) de una memoria precisa que involucra información novedosa y dependiente del espacio.

El área CA1 es conocida como una de las áreas más susceptibles a diversos tratamientos experimentales, a efectos de las hormonas y trastornos, esto es posiblemente debido a que el sistema DAérgico genera cierta influencia (mediante los receptores D1/D5 situados en las células piramidales) y a que en él tienen mayor impacto los fármacos. Además, se ha observado que esta área es requerida para la recuperación de la memoria contextual y se ha sugerido que hay una correlación entre las propiedades de las espinas del área CA1 y la adquisición espacial (lo cual no se ha observado en el área CA3; Zhvania et al., 2016).

Mediante la evidencia mostrada anteriormente podemos observar que las afectaciones en la memoria espacial son generadas por los cambios en las funciones de los distintos sistemas (al parecer el sistema glutamatérgico es uno de los más sensibles) y por la consecuente muerte celular que propicia la exposición crónica de tolueno, por lo que para poder tratar estos daños de manera efectiva se han de considerar los anteriores puntos para poder brindar opciones de tratamientos que sean eficaces.

2.1.9 Tratamientos utilizados

Como parte de las intervenciones utilizadas para disminuir el abuso de inhalables se pueden encontrar intervenciones psicosociales, las cuales incluyen el tratamiento residencial (establecimientos residenciales privados de atención a las adicciones), cognitivo conductual, asesoramiento, enfoques orientados a la recreación, empleo y entrenamiento de habilidades, así como terapia familiar (Bowen et al., 2016). Adicional a lo anterior, y como parte del interés por atenuar las afectaciones cognitivas generadas por la inhalación de tolueno, se han realizado diversas investigaciones que han permitido conocer la efectividad de diferentes tratamientos.

La abstinencia forma parte de los tratamientos utilizados, sin embargo, mientras que cierto grado de recuperación puede ocurrir a partir de ésta, las deficiencias en el aprendizaje y la memoria, así como en las funciones ejecutivas, como la atención, resolución de problemas e inhibición de la respuesta, con frecuencia persisten, incluso con la abstinencia prolongada (Beckley & Woodward, 2013). Debido a ello se han llevado a cabo diferentes propuestas, mediante modelos animales. Una de las propuestas ha sido la integración de los sujetos a ambientes enriquecidos (con elementos que les permitan aumentar los niveles de estimulación sensorial, cognitiva y motora) para propiciar mejoras en su desempeño, por ejemplo, durante la prueba de reconocimiento del objeto novedoso, posterior a una exposición crónica a tolueno se ha mostrado una mejora significativa en la memoria (Montes et al., 2017). Sin embargo, aún no se cuenta con una forma estandarizada del ambiente enriquecido y junto con ello existe una falta de conocimiento sobre los factores (como el ejercicio, la socialización o la estimulación cognitiva) que son críticos para mejorar la plasticidad cerebral, asimismo se han presentado diferencias en los resultados dependiendo del sexo de los sujetos, por lo que, aunque su uso propicia ciertas mejoras, esto podría ser complementado con otro tipo de tratamientos (McDonald et al., 2018; Redolat & Mesa-Gresa, 2012).

En cuanto a intervenciones farmacológicas Bowen et al. (2016) mencionan que estas han sido poco estudiadas, sin embargo algunas de ellas han sugerido tratamientos prometedores. Tal es el caso de lo registrado por Lee et al., (2004) que al utilizar Vigabatrin, un inhibidor selectivo de GABA, observaron mediante el paradigma de condicionamiento de preferencia de lugar que aquellas ratas con tratamiento permanecían

menos tiempo que las que sólo recibían tolueno, incluso permanecían menos tiempo que las ratas control, lo cual podría significar que dicho fármaco es efectivo para el tratamiento de la adicción a los inhalables, aunque aún es necesario seguir realizando investigaciones que permitan conocer más sobre sus efectos y sobre las dosis más conveniente para su aplicación, ya que en estudios con personas con epilepsia se ha registrado que puede generar daño en la retina y pérdida permanente de la visión periférica (Faulkner & Tolman, 2011; Westall et al., 2014).

Por otra parte, para tratar las afectaciones que propicia, se ha hecho uso de la sarcosina, un coagonista de los receptores NMDA para el sitio de unión de la Gli e inhibidor competitivo del transportador de Gli tipo 1. Dicha sustancia ha sido usada sólo como pre-tratamiento y ante los efectos que propicia de manera aguda el tolueno en la coordinación motora, temperatura y memoria de los sujetos, y ha logrado atenuarlos (Chan et al., 2012), aunque todavía no se conoce su efectividad como post-tratamiento y ante las afectaciones causadas por consumo crónico.

Asimismo, se ha utilizado aceite de *Nigella Sativa*, una planta medicinal ampliamente utilizada como anti-inflamatorio, analgésico, diurético, entre otros, y también aceite de Timoquina (principal componente activo de la *Nigella Sativa*) (Ahmad et al., 2013) como post-tratamiento. Kanter (2008), quien hizo uso de estas sustancias como tratamiento para ratas que habían sido expuestas a 1500 ppm de tolueno, encontró que, principalmente la *Nigella Sativa* aminoraba las afectaciones generadas en las neuronas piramidales de las regiones CA2, CA3 y CA4, puesto que era menor la presencia de la caspasa 3 y se prevenía la dilatación del retículo endoplasmático y la degeneración mitocondrial. Sin embargo, su uso no disminuyó la presencia de agrupaciones de cromatina con forma irregular ni la hinchazón mitocondrial en las neuronas. Junto con esto último se habrá de tomar en cuenta que, aunque la administración de *Nigella Stiva* o simplemente de Timoquina han demostrado propiciar mejoras en la memoria, parece no haber un consenso respecto a la vía de administración y al tipo de extracto más conveniente, ya que han sido distintas las vías en las que se ha administrado, así como el tipo de extracto (acuoso, de alcohol, hidro-alcohólicos o de aceite) (Beheshti et al., 2016; Sahak et al., 2016).

Además de los fármacos anteriormente mencionados, una alternativa que podría considerarse para disminuir el daño cognitivo generado por el tolueno es la minociclina, la cual ha llamado la atención debido a sus efectos neuroprotectores, que si bien aún no ha sido probada como tratamiento para los daños que produce el consumo crónico de tolueno, sí se ha demostrado atenuar las deficiencias generadas por el consumo de metanfetaminas, como el deterioro en la memoria, pues al ser evaluados mediante una prueba de reconocimiento de objeto novedoso los sujetos presentaron una reducción significativa en el nivel de exploración, lo anterior se ha logrado al aplicar la minociclina como post-tratamiento, usando dosis a partir de 40 mg/kg (Mizoguchi et al., 2008).

Se ha observado que incluso en condiciones como el Alzheimer dicho fármaco también genera mejoras (Choi et al., 2007), pues reduce significativamente la muerte celular en el hipocampo y el giro dentado, mejora el aprendizaje y el deterioro de la memoria en pruebas como la evitación pasiva y el laberinto de agua de Morris, por lo que podría tener un potencial terapéutico para los efectos del tolueno en la memoria espacial.

Conforme a los efectos de la minociclina en la memoria espacial se ha observado su eficacia ante diferentes condiciones como esquizofrenia (Liaury et al., 2014), daños generados por bulbectomías olfatorias (Borre et al., 2012), privación del sueño (Wadhwa et al., 2017), entre otros, pues ante pruebas como el laberinto de agua de Morris, el laberinto en T y el reconocimiento de objetos novedosos ha demostrado su efectividad.

A pesar de los estudios mencionados con anterioridad, debido a que los inhalables son un grupo de sustancias psicoactivas que no han sido lo suficientemente estudiadas, es limitada la cantidad de investigaciones relacionadas con los tratamientos efectivos para atenuar las afectaciones cognitivas que genera su consumo, por lo que en este trabajo ahondé en información sobre la minociclina como posible tratamiento para los daños causados por el uso de tolueno.

CAPÍTULO 3: MINOCICLINA COMO AGENTE NEUROPROTECTOR

La minociclina, es un antibiótico de segunda generación que forma parte de la familia de las tetraciclinas, las cuales son consideradas como antibióticos de amplio espectro debido a que actúan contra bacterias aerobias y anaerobias, tanto grampositivas como gramnegativas, así como contra otros microorganismos (Buller et al., 2009; Garrido-Mesa et al., 2013). Cabe mencionar que dicho fármaco ha sido utilizado por más de 30 años y ha mostrado ser seguro y bien tolerado por los usuarios (ante dosis de hasta 200 mg por día), de tal manera que ha sido aprobada por la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos para el Cuidado de la Salud para el tratamiento del acné vulgar y por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) para el tratamiento de algunas enfermedades de transmisión sexual, como sífilis, aunque de igual manera se han utilizado ampliamente como antibióticos en adultos para tratar meningitis, infecciones del tracto urinario, conjuntivitis, sarcoidosis cutánea y, actualmente, para el tratamiento de enfermedades inflamatorias como la artritis reumatoide (Buller et al., 2009; Garrido-Mesa et al., 2013).

Un aspecto a tomar en cuenta sobre este fármaco es que, a pesar de presentar un buen registro de seguridad, incluso al usarlo de manera crónica o con otros fármacos, las dosis altas llegan a ser problemáticas en los seres humanos debido a los efectos secundarios que generan, tales como náuseas, vértigo, irritabilidad gastrointestinal, decoloración permanente de dientes, toxicidad vestibular, candidiasis, hipertensión o mareos, por lo que el Formulario Nacional Británico recomienda que los tratamientos con duración mayor a seis meses, deberán incluir revisiones, cada tres meses, para controlar la hepatotoxicidad, la pigmentación y el lupus eritematoso sistémico que puedan presentarse (Buller et al., 2009; Garrido-Mesa et al., 2013).

Se ha demostrado que la minociclina posee propiedades antiinflamatorias, inmunomoduladoras y neuroprotectoras que son independientes de sus acciones antibióticas, lo cual ha generado mayor interés en este fármaco para ser usado contra diversas afectaciones como excitotoxicidad, isquemia cerebral, lesiones cerebrales traumáticas, hemorragia intracerebral, dolor neuropático, lesión de médula espinal,

esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple y Alzheimer (Buller et al., 2009; Choi et al., 2007; Garrido-Mesa et al., 2013; González et al., 2007).

Algunas de las características que presenta este antibiótico son la buena y rápida absorción en el tracto gastrointestinal, incluso en poblaciones de edad avanzada, asimismo, tiene una vida media de 11-22 horas (lo cual genera que los valores de concentración plasmática sea 12 veces superior a las demás tetraciclinas), una excelente penetración tisular y biodisponibilidad (95%) y una mayor capacidad de atravesar la BHE, debido a su pequeño peso molecular y lipofilia, propiciando a su vez la acumulación en células del líquido cefalorraquídeo. Debido a estas propiedades, se ha observado que la concentración de minociclina en el cerebro alcanza aproximadamente el 35% de concentración plasmática. Aunado a lo anterior, debido a su estructura lipofílica, se ha observado que únicamente el 10% de la minociclina llega a ser excretada en la orina sin cambios, a diferencia de otras tetraciclinas que no son metabolizadas (Garrido-Mesa et al., 2013; Jordán et al., 2006; Melero-Fernández et al., 2008).

Se conoce que la acción antimicrobiana de la minociclina es debida a su unión con la unidad ribosomal 30S, lo cual permite inhibir las interacciones entre el ARN mensajero y el transferente, y por ende impide la traducción de proteínas, actualmente no se tienen del todo claro los mecanismos que podrían estar involucrados en sus efectos neuroprotectores (Melero-Fernández et al., 2008; Plane et al., 2010). No obstante, en distintos estudios se han propuesto diversos mecanismos, por ejemplo, algunos apuntan a que dichos efectos podrían deberse a acciones antioxidantes, pero principalmente a sus propiedades antiinflamatorias, ya que actúa a través de la inhibición de la activación microglial y la posterior liberación de citoquinas como las interleucinas 1β Y 6, así como el factor de necrosis tumoral α . Las células microgliales (macrófagos de SNC) funcionan como el sistema inmune del cerebro, ya que ante cualquier disturbio en la homeostasis cerebral se propicia su activación para proteger al sistema, sin embargo la excesiva activación microglial, tanto aguda como crónica, puede producir citoquinas, quemoquinas, especies reactivas al oxígeno y otras sustancias neurotóxicas que a su vez provocarán graves daños neuronales y gliales al transportar o generar cascadas destructivas (Ver Figura 1) (Borre et al., 2012; Garrido-Mesa et al., 2013; Jordán et al., 2006; Liaury et al., 2014; Plane et al., 2010).

Por otra parte, se ha evaluado la efectividad de dicho antibiótico en distintas fases del proceso apoptótico de la vía intrínseca. Esta vía se ve influenciada por la alteración de rutas de señalización mediadas por segundos mensajeros como el ion Ca^{2+} y otros factores que convergen en la mitocondria y generan alteración en la permeabilidad de su membrana externa, propiciando a su vez la salida de proteínas que se encuentran en el espacio intermembranoso de la mitocondria (Jordán et al., 2006; Melero-Fernández et al., 2008). Cabe mencionar que, debido a lo anterior, se ha considerado que las mitocondrias son el principal nexo entre las señales de estrés celular activadas en un proceso neurotóxico agudo o crónico y la ejecución de la apoptosis (Jordán et al., 2006). En cuanto a los efectos que ejerce la minociclina en esta vía, se ha observado que debido a que disminuye el potencial transmembrana mitocondrial se reduce la sobrecarga de Ca^{2+} y, en consecuencia, su hinchazón y la posterior formación y apertura del poro de permeabilidad transitoria mitocondrial (PTP por sus siglas en inglés), lo cual a su vez inhibirá la liberación de desencadenantes de muerte como el factor inductor de apoptosis (AIF por sus siglas en inglés); apaf-1, citocromo C y caspasas como la 1 y 3. Asimismo, ejerce sus efectos neuroprotectores independientes de la caspasa al disminuir la acumulación de Bax y generar un aumento en los niveles del factor anti-apoptótico BCL-2 en la mitocondria (Ver Figura 1) (Melero-Fernández et al., 2008; Plane et al., 2010).



Figura 1. Propiedades neuroprotectoras de la minociclina: a) antiinflamatorias debido a disminución de activación microglial, liberación de citoquinas y quemoquinas; b) antiapoptóticas ya que inhibe señalización para muerte neuronal; y c) antioxidantes. Información tomada de Jordán et al., 2006; Melero-Fernández et al., 2008; Plane et al., 2010; Borre et al., 2012.

3.1 Posible respuesta de la minociclina ante afectaciones generadas por tolueno

Como anteriormente se comentó, el uso crónico de tolueno propicia la inhibición de los NMDAR's y una posterior sobrerregulación de las subunidades NR2A y NR2B, así como de los NMDAR's recombinantes NR1/NR2B, junto con ello se ha observado el aumento anormal de Ca^{2+} en la célula postsináptica y, por consiguiente, el inicio de la apoptosis, esto último se ha podido demostrar ya que, en la región del hipocampo, distintos estudios han reportado la disminución de neuronas o estados neurodegenerativos severos, como cambios en la mitocondria, rompimiento de la membrana con desorganización en la cromatina, así como presencia de caspasa 3 en la región CA2, CA3 y CA4 (Kanter, 2007; Pochkhidze et al., 2016). La presencia de este tipo de daños ha significado para algunos autores que la afectación neuronal en el hipocampo podría deberse a una posible excitotoxicidad generada por tolueno, pues han considerado que podría estar actuando directa o indirectamente en la liberación de Glu y, junto con esto, podría estar activando citoquinas inflamatorias y otros procesos de muerte neuronal (Bale et al., 2005; Furlong et al., 2016; Kanter, 2007; Win-Shwe & Fujimaki, 2010). No obstante, respecto a la propuesta de daños en el hipocampo por excitotoxicidad surgen algunas cuestiones, puesto que el hecho de que el tolueno sea un antagonista no competitivo significa que, al ocupar su blanco de acción, no se cancelará dicho antagonismo a pesar de haber una alta cantidad del agonista que actúa en el mismo sitio, como ocurre con el antagonismo competitivo (Goodman et al., 2006). Esto entonces nos indicaría que sería difícil la constante activación de los receptores NMDA por Glu, ya que se lo estaría impidiendo el continuo bloqueo propiciado por el tolueno.

Ante las afectaciones generadas por el uso crónico de tolueno, la minociclina, gracias a sus propiedades neuroprotectoras, podría fungir como tratamiento para aminorar los daños a nivel celular, estructural y cognitivo, ya que se ha reportado neuroprotección contra excitotoxicidad en varios modelos experimentales, de hecho se ha visto que disminuye la muerte neuronal en el hipocampo y giro dentado, además de mitigar la excitabilidad de las neuronas hipocampales gracias a: a) la disminución de la amplitud y frecuencia de las corrientes excitatorias postsinápticas; b) bloqueo de los canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje y, por ende, decremento en la concentración citosólica de Ca^{2+} causada por Glu; c) podría estar actuando en las neuronas presinápticas y estar inhibiendo

la liberación de Glu, en caso de que este neurotransmisor fuera uno de los causantes (Choi et al., 2007; González et al., 2007; Plane et al., 2010).

La disminución de la apoptosis, a partir de la administración de minociclina ha sido observada en diferentes modelos, por ejemplo de accidentes cerebrales, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, Parkinson, Alzheimer y de irradiación cerebral, junto con ello se ha reportado la disminución de daños en la materia blanca (un daño que ha sido observado repetidamente en usuarios de los inhalables y que podría ser contrarrestado por la minociclina), el aumento en la expresión de BCL-2, disminución de la activación microglial y de astrogliosis (Cheng et al., 2015; Plane et al., 2010). Respecto a este dos último puntos Cai et al. (2010) reportaron que la administración de dicho fármaco disminuye la expresión de la proteína ácida fibrilar glial (GFAP por sus siglas en inglés) en el hipocampo, así como el número de astrocitos reactivos, lo cual indica que suprime la activación de las células astrogliales y ante esto proponen que la minociclina no sólo ayuda a retrasar la activación de astrocitos, sino que también disminuye la activación astrogliar.

Respecto a las propiedades de la minociclina, por un lado aunque han sido alentadoras en distintos modelos, también ha de considerarse que se ha reportado todo lo contrario (Cheng et al., 2015; Plane et al., 2010), por ejemplo en modelos de isquemia aumento del infarto cerebral; en modelos de parkinson, aumento de muerte neuronal y empeoramiento de los síntomas motores; en modelos de Huntington, mayor daño en funciones conductuales y muerte neuronal. No obstante, es importante tomar en cuenta que estas diferencias también se han debido a que en los estudios se aplicaron diferentes dosis y varió la vía de administración, el momento del tratamiento farmacológico, las especies y el modelo experimental usado. En cuanto a esto, cabe mencionar que, aparentemente, las dosis altas propiciaron la toxicidad mientras que las dosis relativamente bajas generaron neuroprotección. Sin embargo, los estudios sobre la minociclina contra las repercusiones de accidentes cerebrales han tenido tal avance que ya ha sido aplicada en humanos y los resultados parecen ser alentadores, puesto que la minociclina no propició incremento en la mortalidad, accidentes cerebrovasculares recurrentes o eventos adversos tanto en pacientes con accidente cerebral isquémico como hemorrágico (Malhotra et al., 2018; Plane et al., 2010).

Estas mejoras a nivel celular y estructural se han visto reflejadas a nivel cognitivo y conductual, por ejemplo, Choi et al. (2007) al trabajar con un modelo de Alzheimer reportó la atenuación de los daños tanto en la prueba del laberinto de agua de Morris como de evitación pasiva, de igual manera Kohman, Bhattacharya, Kilby, Bucko, & Rhodes (2013) observaron en un modelo de ratones de edad avanzada (22 meses) que ante la prueba del laberinto de agua los sujetos presentaban mejor desempeño que el grupo control.

Si bien muchos de los efectos neuroprotectores de la minociclina se han observado en modelos de enfermedades neurodegenerativas también se han reportado mejoras a nivel conductual ante la neurotoxicidad propiciada por el consumo de drogas psicoactivas, como la metanfetamina (Mizoguchi et al., 2008), e incluso por la administración de dizocilpina (Levkovitz et al., 2007; Zhang et al., 2007 citados en Liaury et al., 2014), un antagonista no competitivo de los receptores NMDA. A partir de esto último, y tomando en cuenta que el tolueno también es un antagonista de estos receptores, podríamos suponer que propiciaría efectos positivos ante sus afectaciones. Por lo tanto, el uso de la minociclina como tratamiento podría ayudarnos a contrarrestar los daños propiciados por el uso crónico de tolueno y tal vez a dilucidar la manera en que actúa en el sistema glutamatérgico y en el hipocampo.

CONCLUSIONES

La adicción al tolueno, uno de los solventes más utilizados por adolescentes, debido a la amplia variedad de productos caseros en los que se encuentra, el bajo costo y su posesión legal, se ha convertido en un problema de salud en México que hemos de tomar en cuenta, ya que su uso desde edades tempranas genera daños severos en el organismo y a nivel cognitivo diversas repercusiones, sin embargo, a pesar de las diversas investigaciones hoy en día todavía no se conoce de manera concreta la manera en la que actúa en el SNC y, debido a este rezago, tampoco se cuenta con tantas opciones de tratamiento ante los daños cognitivos a largo plazo que propicia.

A partir de la revisión teórica realizada se cumplió con el objetivo del presente trabajo, el cual fue identificar las propiedades y los efectos a nivel celular y cognitivo, específicamente en la memoria espacial, así como las propuestas realizadas acerca del mecanismo de acción tanto del tolueno como de la minociclina para saber si esta última puede ser considerada como un tratamiento viable ante los daños generados por el tolueno. Respecto a la primera parte del objetivo, se encontró que los receptores NMDA, principales involucrados en los procesos de aprendizaje y memoria, son parte de los más vulnerables, por lo que podremos observar daños severos en funciones como la memoria espacial. En dichos receptores, se sabe que el tolueno actúa como antagonista no competitivo, sin embargo aún no se tiene del todo claro el lugar y la manera en la que actúa. Ante algunos de los efectos que genera se ha algunos autores (Bale et al., 2005; Furlong et al., 2016; Kanter, 2007; Verkhatsky & Nedergaard, 2018; Win-Shwe et al., 2010) sugieren que el tolueno podría estar actuando directa o indirectamente en la liberación de Glu en el espacio sináptico al modular la síntesis de este neurotransmisor o su recaptura, lo cual podría propiciar la acumulación de dicho neurotransmisor y, a partir de ello, estaría propiciando la muerte neuronal por excitotoxicidad, aunque esto aún no ha sido comprobado. No obstante, sería difícil considerar esta opción, ya que al actuar el tolueno como un fármaco no competitivo en los receptores NMDA el nivel de glutamato liberado por muy alto que fuera no tendría influencia sobre dichos receptores.

Otro factor que se ha de considerar como importante en la afectación generada en el hipocampo, y por ende en la memoria espacial, es el impacto que tiene el tolueno sobre

el sistema GABAérgico, ya que la administración de tolueno genera un aumento en la liberación de GABA, la cual a su vez se ha sugerido podría ser causada por un incremento de Ca^{2+} en las neuronas presinápticas de la región CA1 del hipocampo, por lo que la inhibición del sistema glutamatérgico, además de ser causada por el bloqueo de los receptores NMDA, también podría verse afectada por dicho aumento en la actividad del sistema GABAérgico. Asimismo, el tolueno podría estar propiciando la activación de la microglía y esta, a su vez, secretaría citoquinas proinflamatorias, especies reactivas de oxígeno y otras sustancias tóxicas como el óxido nítrico (Win-Shwe & Fujimaki, 2010).

En cuanto a la minociclina, los puntos a destacar sobre este fármaco son su estructura lipofílica, alta biodisponibilidad y vida media en el organismo (Melero-Fernández et al., 2008). Asimismo, las propiedades antiinflamatorias, antiapoptóticas y antioxidantes con las que cuenta han llamado la atención de tal manera que ha podido ser utilizada en distintos modelos de enfermedad, como Alzheimer, isquemia cerebral, entre otras, en los que se ve afectada la memoria espacial mostrando cierto grado de efectividad ante los daños que estas enfermedades causan en el SNC y, por ende ha propiciado mejoras a nivel cognitivo y conductual. Como parte de los efectos que genera en el SNC, se ha reportado la disminución de Ca^{2+} citosólico, aumento en la expresión de BCl-2, disminución de la activación microglial y de astrogliosis, disminución de citoquinas como las interleucinas 1β y 6, disminución del factor de necrosis tumoral α , así como de radicales libres y óxido nítrico. Debido a que dichas acciones tienen efectos neuroprotectores, y junto con ello se propicia la neurogenesis, se puede concluir que la minociclina como post-tratamiento tiene altas probabilidades de disminuir los daños, ya mencionados en el hipocampo y por ende en la memoria espacial, causados por el uso crónico de tolueno.

Cabe destacar que este fármaco, aunque con otros fines, ha sido utilizado por más de 30 años en humanos y ha mostrado ser seguro y bien tolerado ante dosis de hasta 200 mg por día), además de que se tiene conocimiento sobre efectos secundarios que puede propiciar.

REFERENCIAS

- Ahmad, A., Husain, A., Mujeeb, M., Alam, S., Kalam, A., Ali, N., Damanhour, Z. A., & Anwar, F. (2013). A review on therapeutic potential of *Nigella sativa*: A miracle herb. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 3(5), 337–352. [https://doi.org/10.1016/S2221-1691\(13\)60075-1](https://doi.org/10.1016/S2221-1691(13)60075-1)
- Alvarado, A., Vila, J., Strempler-Rubio, E., & López-Romero, L. J. (2011). Aprendizaje Espacial y Recuperación Espontánea en Humanos. *Revista Mexicana de Análisis de la conducta*, 37, 139–153. <https://doi.org/10.5514/rmac.v37.i2.26144>
- Bale, A. S., Tu, Y., Carpenter-Hyland, E. P., Chandler, L. J., & Woodward, J. J. (2005). Alterations in glutamatergic and gabaergic ion channel activity in hippocampal neurons following exposure to the abused inhalant toluene. *Neuroscience*, 130(1), 197–206. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2004.08.040>
- Bannerman, D. M., Bus, T., Taylor, A., Sanderson, D. J., Schwarz, I., Jensen, V., Hvalby, O., Rawlins, J. N. P., Seeburg, P. H., & Sprengel, R. (2012). Dissecting spatial knowledge from spatial choice by hippocampal NMDA receptor deletion. *Nature Neuroscience*, 15(8), 1153–1161. <https://doi.org/10.1038/nn.3166>
- Bannerman, D. M., Sprengel, R., Sanderson, D. J., McHugh, S. B., Rawlins, J. N. P., Monyer, H., & Seeburg, P. H. (2014). Hippocampal synaptic plasticity, spatial memory and anxiety. *Nature Reviews Neuroscience*, 15, 181–192.
- Baydala, L. (2010). Inhalant abuse. *Paediatrics & Child Health*, 15(7), 443–454. PubMed.
- Beckley, J. T., Evins, C. E., Fedarovich, H., Gilstrap, M. J., & Woodward, J. J. (2013). Medial prefrontal cortex inversely regulates toluene-induced changes in markers of synaptic plasticity of mesolimbic dopamine neurons. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 33(2), 804–813. PubMed. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3729-12.2013>
- Beckley, J. T., & Woodward, J. J. (2011). The Abused Inhalant Toluene Differentially Modulates Excitatory and Inhibitory Synaptic Transmission in Deep-Layer Neurons of the Medial Prefrontal Cortex. *Neuropsychopharmacology*, 36, 1531–1542. <https://doi.org/10.1038/npp.2011.38>
- Beckley, J. T., & Woodward, J. J. (2013). Volatile solvents as drugs of abuse: Focus on the cortico-mesolimbic circuitry. *Neuropsychopharmacology*, 38(13), 2555–2567. PubMed. <https://doi.org/10.1038/npp.2013.206>
- Beckstead, M. J., Weiner, J. L., Eger, E. I., Gong, D. H., & Mihic, S. J. (2000). Glycine and γ -Aminobutyric Acid_A Receptor Function Is Enhanced by Inhaled Drugs of Abuse. *Molecular Pharmacology*, 57(6), 1199.
- Beheshti, F., Khazaei, M., & Hosseini, M. (2016). Neuropharmacological effects of *Nigella sativa*. *Avicenna Journal of Phytomedicine*, 6(1), 104–116. PubMed.

- Bigio, M. R. D. (2016). Chapter 92—Toluene Abuse and White Matter Degeneration. En V. R. Preedy (Ed.), *Neuropathology of Drug Addictions and Substance Misuse* (Vol. 2, pp. 1004–1011). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800212-4.00092-3>
- Bird, C. M., & Burgess, N. (2008). The hippocampus and memory: Insights from spatial processing. *Nature Reviews Neuroscience*, *9*, 182–194.
- Böckelmann, I., Pfister, E., Peters, B., & Duchstein, S. (2004). Psychological effects of occupational exposure to organic solvent mixtures on printers. *Disability and Rehabilitation*, *26*(13), 798–807. <https://doi.org/10.1080/09638280410001696719>
- Bohbot, V. D., Kalina, M., Stepankova, K., Spackova, N., Petrides, M., & Nadel, L. (1998). Spatial memory deficits in patients with lesions to the right hippocampus and to the right parahippocampal cortex. *Neuropsychologia*, *36*(11), 1217–1238. [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(97\)00161-9](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(97)00161-9)
- Borre, Y., Sir, V., Kivrit, S. de, Westphal, K. G., Olivier, B., & Oosting, R. S. (2012). Minocycline restores spatial but not fear memory in olfactory bulbectomized rats. *European Journal of Pharmacology*, *697*(1), 59–64. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2012.09.005>
- Bousiges, O., Pereira, A., Neidl, R., Cosquer, B., Herbeaux, K., Panteleeva, I., Loeffler, J.-P., Casse, J.-C., & Boutillier. (2010). Spatial Memory Consolidation is Associated with Induction of Several Lysine-Acetyltransferase (Histone Acetyltransferase) Expression Levels and H2B/H4 Acetylation-Dependent Transcriptional Events in the Rat Hippocampus. *Neuropsychopharmacology*, *35*, 2521–2537. <https://doi.org/10.1038/npp.2010.117>
- Bowen, S., & Cruz, S. L. (2014). Chapter Eighteen—Inhalants: Addiction and Toxic Effects in the Human. En B. Madras & M. Kuhar (Eds.), *The Effects of Drug Abuse on the Human Nervous System* (Vol. 2, pp. 553–574). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-418679-8.00018-6>
- Bowen, S. E., Batis, J. C., Paez-Martínez, N., & Cruz, S. L. (2006). The last decade of solvent research in animal models of abuse: Mechanistic and behavioral studies. *Neurotoxicology and Teratology*, *28*(6), 636–647. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2006.09.005>
- Bowen, S. E., Howard, M. O., & Garland, E. L. (2016). Chapter 85—Inhalant Use Disorders in the United States. En V. R. Preedy (Ed.), *Neuropathology of Drug Addictions and Substance Misuse* (Vol. 2, pp. 931–942). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800212-4.00085-6>
- Buller, K. M., Carty, M. L., Reinebrant, H. E., & Wixey, J. A. (2009). Minocycline: A neuroprotective agent for hypoxic-ischemic brain injury in the neonate? *Journal of Neuroscience Research*, *87*(3), 599–608. <https://doi.org/10.1002/jnr.21890>

- Burgess, N., Maguire, E. A., & O'Keefe, J. (2002). The Human Hippocampus and Spatial and Episodic Memory. *Neuron*, 35(4), 625–641. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(02\)00830-9](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(02)00830-9)
- Cai, Z.-Y., Yan, Y., & Chen, R. (2010). Minocycline reduces astrocytic reactivation and neuroinflammation in the hippocampus of a vascular cognitive impairment rat model. *Neuroscience Bulletin*, 26(1), 28–36. <https://doi.org/10.1007/s12264-010-0818-2>
- Callan, S. P., Hannigan, J. H., & Bowen, S. E. (2015). Prenatal toluene exposure impairs performance in the Morris Water Maze in adolescent rats. *Neuroscience*, 342, 180–187. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.08.050>
- Chamberland, S., & Topolnik, L. (2012). Inhibitory control of hippocampal inhibitory neurons. *Frontiers in Neuroscience*, 6(165). <https://doi.org/10.3389/fnins.2012.00165>
- Chan, M.-H., Chung, S.-S., Stoker, A. K., Markou, A., & Chen, H.-H. (2012). Sarcosine attenuates toluene-induced motor incoordination, memory impairment, and hypothermia but not brain stimulation reward enhancement in mice. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 265(2), 158–165. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2012.10.004>
- Chan, M.-H., Lee, C.-C., & Chen, H.-H. (2006). Effects of toluene on seizures induced by convulsants acting at distinct ligand-gated ion channels. *Toxicology Letters*, 160(3), 179–184. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2005.07.002>
- Chen, H.-H., Lin, Y.-R., & Chan, M.-H. (2011). Toluene exposure during brain growth spurt and adolescence produces differential effects on N-methyl-d-aspartate receptor-mediated currents in rat hippocampus. *Toxicology Letters*, 205(3), 336–340. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2011.06.026>
- Cheng, S., Hou, J., Zhang, C., Xu, C., Wang, L., Zou, X., Yu, H., Shi, Y., Yin, Z., & Chen, G. (2015). Minocycline reduces neuroinflammation but does not ameliorate neuron loss in a mouse model of neurodegeneration. *Scientific Reports*, 5, 10535.
- Chilachava, L., Maglakelidze, G., Zhvania, M., Dashniani, M., & Gelazonia, L. (2009). P.6.f.002 The effects of inhalation exposure to toluene on spatial and object recognition memory in rats. *Papers of the 22 ECNP Congress*, 19, S676. [https://doi.org/10.1016/S0924-977X\(09\)71091-0](https://doi.org/10.1016/S0924-977X(09)71091-0)
- Choi, Y., Kim, H.-S., Shin, K. Y., Kim, E.-M., Kim, M., Kim, H.-S., Park, C. H., Jeong, Y. H., Yoo, J., Lee, J.-P., Chang, K.-A., Kim, S., & Suh, Y.-H. (2007). Minocycline Attenuates Neuronal Cell Death and Improves Cognitive Impairment in Alzheimer's Disease Models. *Neuropsychopharmacology*, 32, 2393.
- CICAD. (2015). *Informe del uso de drogas en las Américas, 2015*. Organización de los Estados Americanos, Secretaría de Seguridad Multidimensional, Comisión

- Ineramericana para el Control del Abuso de Drogas.
<http://www.cicad.oas.org/apps/Document.aspx?Id=3209>
- Clough, S. R. (2014). Toluene. *Encyclopedia of Toxicology*, 4, 595–598.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386454-3.00438-3>
- Corominas, M., Roncero, C., Bruguera, E., & Casas, M. (2007). Sistema dopaminérgico y adicciones. *Revista de Neurología*, 44(1), 23–31.
- Cruz, S. L. (2011). The Latest Evidence in the Neuroscience of Solvent Misuse: An Article Written for Service Providers. *Substance Use & Misuse*, 46(sup1), 62–67. <https://doi.org/10.3109/10826084.2011.580215>
- Cruz, S. L., & Balster, R. L. (2013). Chapter 62—Neuropharmacology of Inhalants. En P. M. Miller (Ed.), *Biological Research on Addiction* (Vol. 2, pp. 637–645). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-398335-0.00062-5>
- Cruz, S. L., Mirshahi, T., Thomas, B., Balster, R. L., & Woodward, J. J. (1998). Effects of the Abused Solvent Toluene on Recombinant N-Methyl-D-Aspartate and non-N-Methyl-D-Aspartate Receptors Expressed in *Xenopus* Oocytes. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 286(1), 334–340.
- Cruz, S. L., Rivera-García, M. T., & Woodward, J. J. (2014). Review of toluene action: Clinical evidence, animal studies and molecular targets. *Journal of Drug and Alcohol Research*, 3, 235840. PubMed. <https://doi.org/10.4303/jdar/235840>
- Demir, M., Cicek, M., Eser, N., Yoldaş, A., & Sisman, T. (2017). Effects of Acute Toluene Toxicity on Different Regions of Rabbit Brain. *Analytical Cellular Pathology (Amsterdam)*, 2017, 2805370. PubMed. <https://doi.org/10.1155/2017/2805370>
- Diana, M. (2011). The Dopamine Hypothesis of Drug Addiction and Its Potential Therapeutic Value. *Frontiers in Psychiatry*, 2, 64. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2011.00064>
- Dick, A. L., Pooters, T., Gibbs, S., Giles, E., Qama, A., Lawrence, A. J., & Duncan, J. R. (2015). NMDA receptor binding is reduced within mesocorticolimbic regions following chronic inhalation of toluene in adolescent rats. *Brain Research*, 1624, 239–252. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2015.07.037>
- Dickerson, B. C., & Eichenbaum, H. (2010). The Episodic Memory System: Neurocircuitry and Disorders. *Neuropsychopharmacology*, 35, 86–104.
- Duncan, J. R., & Lawrence, A. J. (2013). Conventional Concepts and New Perspectives for Understanding the Addictive Properties of Inhalants. *Journal of Pharmacological Sciences*, 122(4), 237–243. <https://doi.org/10.1254/jphs.13R04CP>
- Eichenbaum, H. (2017). Prefrontal–hippocampal interactions in episodic memory. *Nature Reviews Neuroscience*, 18(9), 547–558. <https://doi.org/10.1038/nrn.2017.74>

- ENCODAT. (2016). *Consumo de drogas: Prevalencias globales, tendencias y variaciones estatales* (pp. 1–4). Secretaría de Salud.
- ESPAD Group. (2016). *ESPAD Report 2015: Results from the European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs*. Publications Office of the European Union. <https://doi.org/10.2810/564360>
- Faulkner, M. A., & Tolman, J. A. (2011). Safety and efficacy of vigabatrin for the treatment of infantile spasms. *Journal of Central Nervous System Disease, 3*, 199–207. PubMed. <https://doi.org/10.4137/JCNSD.S6371>
- Fifel, K., Bennis, M., & Ba-M'hamed, S. (2014). Effects of acute and chronic inhalation of paint thinner in mice: Behavioral and immunohistochemical study. *Metabolic Brain Disease, 29*(2), 471–482. <https://doi.org/10.1007/s11011-013-9449-4>
- Filley, C. M., Halliday, W., & Kleinschmidt-Demasters, B. K. (2004). The Effects of Toluene on the Central Nervous System. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology, 63*(1), 1–12. <https://doi.org/10.1093/jnen/63.1.1>
- Flores-Soto, M. E., Chaparro-Huerta, V., Escoto-Delgadillo, M., Vazquez-Valls, E., González-Castañeda, R. E., & Beas-Zarate, C. (2012). Estructura y función de las subunidades del receptor a glutamato tipo NMDA. *Neurología, 27*(5), 301–310. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2011.10.014>
- Ford, J. B., Sutter, M. E., Owen, K. P., & Albertson, T. E. (2014). Volatile Substance Misuse: An Updated Review of Toxicity and Treatment. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology, 46*(1), 19–33. <https://doi.org/10.1007/s12016-013-8371-1>
- Fukui, K., Utsumi, H., Tamada, Y., Nakajima, T., & Ibata, Y. (1996). Selective increase in astrocytic elements in the rat dentate gyrus after chronic toluene exposure studied by GFAP immunocytochemistry and electron microscopy. *Neuroscience Letters, 203*(2), 85–88. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(95\)12270-2](https://doi.org/10.1016/0304-3940(95)12270-2)
- Furlong, T. M., Duncan, J. R., Corbit, L. H., Rae, C. D., Rowlands, B. D., Maher, A. D., Nasrallah, F. A., Milligan, C. J., Petrou, S., Lawrence, A. J., & Balleine, B. W. (2016). Toluene inhalation in adolescent rats reduces flexible behaviour in adulthood and alters glutamatergic and GABAergic signalling. *Journal of Neurochemistry, 139*(5), 806–822. <https://doi.org/10.1111/jnc.13858>
- Gallegos-Cari, A., López, M. Á., Camacho, R. E., & Ángel Mendoza-Meléndez, M. (2014). Inhalables y otras aspiraciones. *Academia Mexicana de Ciencias, 65*(1), 50–61.
- Garrido-Mesa, N., Zarzuelo, A., & Gálvez, J. (2013). Minocycline: Far beyond an antibiotic. *British Journal of Pharmacology, 169*(2), 337–352. <https://doi.org/10.1111/bph.12139>
- Gerard, R. (1953). What is memory? *Scientific American, 189*(3), 18–26.
- Gerasimov, M. R., Collier, L., Ferrieri, A., Alexoff, D., Lee, D., Gifford, A. N., & Balster, R. L. (2003). Toluene inhalation produces a conditioned place

- preference in rats. *European Journal of Pharmacology*, 477(1), 45–52.
<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2003.08.022>
- Gigengack, R. (2014). The chemo and the mona: Inhalants, devotion and street youth in Mexico City. *International Journal of Drug Policy*, 25(1), 61–70.
<https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2013.08.001>
- Gigengack, R. (2016). Chapter 99—Inhalant Drug Use and Street Youth: Ethnographic Insights from Mexico City**Parts of this chapter are based upon Gigengack (2014a). With permission from Elsevier. En V. R. Preedy (Ed.), *Neuropathology of Drug Addictions and Substance Misuse* (Vol. 2, pp. 1075–1084). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800212-4.00099-6>
- Gmaz, J. M., Yang, L., Ahrari, A., & McKay, B. E. (2012). Binge inhalation of toluene vapor produces dissociable motor and cognitive dysfunction in water maze tasks. *Behavioural Pharmacology*, 23(7), 669–677.
<https://doi.org/10.1097/FBP.0b013e3283585923>
- González, J. C., Egea, J., Del Carmen Godino, M., Fernandez-Gomez, F. J., Sánchez-Prieto, J., Gandía, L., García, A. G., Jordán, J., & Hernández-Guijo, J. M. (2007). Neuroprotectant minocycline depresses glutamatergic neurotransmission and Ca²⁺ signalling in hippocampal neurons. *European Journal of Neuroscience*, 26(9), 2481–2495. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2007.05873.x>
- Good, M. (2002). Spatial memory and hippocampal function: Where are we now? *Psicológica*, 23(1), 109–138. Redalyc.
- Goodman, L., Gilman, A., Brunton, L., Lazo, J., & Parker, K. (2006). *Goodman & Gilman. Bases farmacológicas de la terapéutica*. (Onceava). McGraw-Hill Interamericana.
- Howard, M. O., Bowen, S. E., Garland, E. L., Perron, B. E., & Vaughn, M. G. (2011). Inhalant use and inhalant use disorders in the United States. *Addiction Science & Clinical Practice*, 6(1), 18–31. PubMed.
- Huerta-Rivas, A., López-Rubalcava, C., Sánchez-Serrano, S. L., Valdez-Tapia, M., Lamas, M., & Cruz, S. L. (2012). Toluene impairs learning and memory, has antinociceptive effects, and modifies histone acetylation in the dentate gyrus of adolescent and adult rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 102(1), 48–57. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2012.03.018>
- Jordán, J., Aguirre, N., Gómez, J. F., & Galindo, F. (2006). Minociclina y Neuroprotección: Luces y sombras. *Actualidad en farmacología y terapéutica*, 4(4), 260–263.
- Kalayasiri, R., & Maes, M. (2016). Chapter 87—Addiction to, Neurobiology of, and Genetics of Inhalants. En V. R. Preedy (Ed.), *Neuropathology of Drug Addictions and Substance Misuse* (Vol. 2, pp. 958–963). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800212-4.00087-X>

- Kanter, M. (2007). Nigella sativa and Derived Thymoquinone Prevents Hippocampal Neurodegeneration After Chronic Toluene Exposure in Rats. *Neurochemical Research*, 33(3), 579. <https://doi.org/10.1007/s11064-007-9481-z>
- King, J. A., Trinkler, I., Hartley, T., Vargha-Khadem, F., & Burgess, N. (2004). The Hippocampal Role in Spatial Memory and the Familiarity-Recollection Distinction: A Case Study. *Neuropsychology*, 18(3), 405–417. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.18.3.405>
- Kishi, R., Harabuchi, I., Ikeda, T., Yokota, H., & Miyake, H. (1988). Neurobehavioural effects and pharmacokinetics of toluene in rats and their relevance to man. *British Journal of Industrial Medicine*, 45(6), 396–408. PubMed. <https://doi.org/10.1136/oem.45.6.396>
- Kohman, R. A., Bhattacharya, T. K., Kilby, C., Bucko, P., & Rhodes, J. S. (2013). Effects of minocycline on spatial learning, hippocampal neurogenesis and microglia in aged and adult mice. *Behavioural Brain Research*, 242, 17–24. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.12.032>
- Koob, G. F., & Simon, E. J. (2009). The Neurobiology of Addiction: Where We Have Been and Where We Are Going. *Journal of drug issues*, 39(1), 115–132. PubMed.
- Koob, G. F., & Volkow, N. D. (2010). Neurocircuitry of Addiction. *Neuropsychopharmacology*, 35, 217–238. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.110>
- Koob, G. F., & Volkow, N. D. (2016). Neurobiology of addiction: A neurocircuitry analysis. *The Lancet Psychiatry*, 3(8), 760–773. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)00104-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)00104-8)
- Ladefoged, O., Strange, P., Moller, A., Lam, H. R., Ostergaard, G., Larsen, J.-J., & Arlien-Soborg, P. (1991). Irreversible Effects in Rats of Toluene (Inhalation) Exposure for Six Months. *Pharmacology & Toxicology*, 68, 384–390. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0773.1991.tb01257.x>
- Lee, D. E., Schiffer, W. K., & Dewey, S. L. (2004). Gamma-vinyl GABA (vigabatrin) blocks the expression of toluene-induced conditioned place preference (CPP). *Synapse*, 54(3), 183–185. <https://doi.org/10.1002/syn.20072>
- Liaury, K., Miyaoka, T., Tsumori, T., Furuya, M., Hashioka, S., Wake, R., Tsuchie, K., Fukushima, M., Limoa, E., Tanra, A. J., & Horiguchi, J. (2014). Minocycline improves recognition memory and attenuates microglial activation in Gunn rat: A possible hyperbilirubinemia-induced animal model of schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 50, 184–190. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2013.12.017>
- Lin, H.-M., Liu, C.-Y., Jow, G.-M., & Tang, C.-Y. (2009). Toluene disrupts synaptogenesis in cultured hippocampal neurons. *Toxicology Letters*, 184(2), 90–96. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2008.10.027>

- Lisman, J., Buzsáki, G., Eichenbaum, H., Nadel, L., Ranganath, C., & Redish, A. D. (2017). Viewpoints: How the hippocampus contributes to memory, navigation and cognition. *Nature Neuroscience*, *20*(11), 1434–1447.
- Liu, C.-L., Lin, Y.-R., Chan, M.-H., & Chen, H.-H. (2007). Effects of Toluene Exposure during Brain Growth Spurt on GABA(A) Receptor-Mediated Functions in Juvenile Rats. *Toxicological Sciences*, *95*(2), 443–451. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfl168>
- Lorenc, J. D. (2003). Inhalant abuse in the pediatric population: A persistent challenge. *Current Opinion in Pediatrics*, *15*(2), 204–209.
- Lubman, D. I., Yücel, M., & Lawrence, A. J. (2008). Inhalant abuse among adolescents: Neurobiological considerations. *British Journal of Pharmacology*, *154*(2), 316–326. <https://doi.org/10.1038/bjp.2008.76>
- MacIver, M. B. (2009). Abused inhalants enhance GABA-mediated synaptic inhibition. *Neuropsychopharmacology*, *34*(10), 2296–2304. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.57>
- Malhotra, K., Chang, J. J., Khunger, A., Blacker, D., Switzer, J. A., Goyal, N., Hernandez, A. V., Pasupuleti, V., Alexandrov, A. V., & Tsivgoulis, G. (2018). Minocycline for acute stroke treatment: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Journal of Neurology*, *265*(8), 1871–1879. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-8935-3>
- McDonald, M. W., Hayward, K. S., Rosbergen, I. C. M., Jeffers, M. S., & Corbett, D. (2018). Is Environmental Enrichment Ready for Clinical Application in Human Post-stroke Rehabilitation? *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *12*, 135. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2018.00135>
- McNamara, T. P., Sluzenski, J., & Rump, B. (2008). Human Spatial Memory and Navigation. *Learning and memory: A comprehensive reference*, *2*, 157–178. <https://doi.org/10.1016/B978-012370509-9.00176-5>
- Medel-Matus, J. S., Cortijo-Palacios, L. X., Gazca-Pérez, E., Susan-Tepetlan, P. V., Pérez-Palacios, A., & Ramos-Morales, F. R. (2011). Receptor GABAA: implicaciones farmacológicas a nivel central. *Archivos de Neurociencias*, *16*(1), 40–45.
- Medina, A., & Escobar, M. (2002). Sistema glutamatérgico, primera parte: Sinaptología, homeostasis y muerte celular. *Revista Colombiana de Psiquiatría*, *31*(3), 193–218.
- Melero-Fernández, R. M., García-Martínez, E., Fernández-Gómez, F. J., Hernández-Guijo, J. M., Aguirre, N., Galindo, M. F., & Jordán, J. (2008). ¿Es la vieja minociclina un nuevo fármaco neuroprotector? *Revista de Neurología*, *47*(1), 31–38.
- Meneses, A. (2014). 2—Neurotransmitters and Memory: Cholinergic, Glutamatergic, GaBAergic, Dopaminergic, Serotonergic, Signaling, and Memory. En A.

- Meneses (Ed.), *Identification of Neural Markers Accompanying Memory* (pp. 5–45). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-408139-0.00002-X>
- Miyagawa, M., Honma, T., & Sato, M. (1995). Effects of Subchronic Exposure to Toluene on Working and Reference Memory in Rats. *Neurotoxicology and Teratology*, *17*(6), 657–664. [https://doi.org/10.1016/0892-0362\(95\)02008-X](https://doi.org/10.1016/0892-0362(95)02008-X)
- Mizoguchi, H., Takuma, K., Fukakusa, A., Ito, Y., Nakatani, A., Ibi, D., Kim, H.-C., & Yamada, K. (2008). Improvement by minocycline of methamphetamine-induced impairment of recognition memory in mice. *Psychopharmacology*, *196*(2), 233–241. <https://doi.org/10.1007/s00213-007-0955-0>
- Montes, S., Solís-Guillen, R. del C., García-Jácome, D., & Páez-Martínez, N. (2017). Environmental enrichment reverses memory impairment induced by toluene in mice. *Neurotoxicology and Teratology*, *61*, 7–16. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2017.04.003>
- Nadel, L., & Hardt, O. (2010). Update on Memory Systems and Processes. *Neuropsychopharmacology*, *36*, 251–273.
- Nakazawa, K., McHugh, T. J., Wilson, M. A., & Tonegawa, S. (2004). NMDA Receptors, place cells and hippocampal spatial memory. *Nature Reviews Neuroscience*, *5*, 361–372. <https://doi.org/10.1038/nrn1385>
- Nakazawa, K., Sun, L. D., Quirk, M. C., Rondi-Reig, L., Wilson, M. A., & Tonegawa, S. (2003). Hippocampal CA3 NMDA Receptors Are Crucial for Memory Acquisition of One-Time Experience. *Neuron*, *38*(2), 305–315. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(03\)00165-X](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(03)00165-X)
- Nestler, E. J. (2001). Molecular basis of long-term plasticity underlying addiction. *Nature Reviews Neuroscience*, *2*(2), 119–128. <https://doi.org/10.1038/35053570>
- Neumann, P. A., & Dong, Y. (2013). Chapter 26—Molecular and Cellular Mechanisms of Addiction. En P. M. Miller (Ed.), *Biological Research on Addiction* (Vol. 2, pp. 251–259). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-398335-0.00026-1>
- NIDA. (2012). *Research Report Series: Inhalants* (pp. 1–8). National Institute on Drug Abuse. <https://www.drugabuse.gov/publications/research-reports/inhalants>
- OEA. (2015). *El problema de las drogas en las Américas: Vol. Capítulo 2: Drogas y salud pública*. OEA documentos oficiales.
- Olivares, J., Juárez, E., & García, F. (2015). El hipocampo: Neurogénesis y aprendizaje. *Revista Médica de la Universidad Veracruzana*, *15*(1), 20–28.
- Olsen, R. W. (2015). Chapter Seven—Allosteric Ligands and Their Binding Sites Define γ -Aminobutyric Acid (GABA) Type A Receptor Subtypes. En U. Rudolph (Ed.), *Diversity and Functions of GABA Receptors: A Tribute to Hanns Möhler, Part B* (Vol. 73, pp. 167–202). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2014.11.005>

- Paez-Martínez, N., López-Ruvalcaba, C., & Cruz, S. L. (2003). Avances Recientes en la Investigación de los Mecanismos Celulares de Acción de los Disolventes de Abuso. *Salud Mental*, *26*(5), 43–50.
- Pascual, R., & Bustamante, C. (2011). Structural neuroplasticity induced by melatonin in entorhinal neurons of rats exposed to toluene inhalation. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, *71*(4), 541–547.
- Perrine, S. A., Leary-Moore, S. K. O., Galloway, M. P., Hannigan, J. H., & Bowen, S. E. (2011). Binge Toluene Exposure Alters Glutamate, Glutamine and GABA in the Adolescent Rat Brain as Measured by Proton Magnetic Resonance Spectroscopy. *Drug and alcohol dependence*, *115*(1–2), 101–106. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2010.11.001>
- Plane, J. M., Shen, Y., Pleasure, D. E., & Deng, W. (2010). Prospects for minocycline neuroprotection. *Archives of Neurology*, *67*(12), 1442–1448. PubMed. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2010.191>
- Pochkhidze, N., Zhvania, M., Japaridze, N., Dashniani, M., Chkhikvishvili, N., & Galazonia, L. (2016). Chronic toluene exposure affects hippocampus-dependent memory and the hippocampal structure in adolescent and adult rats. *European Neuropsychopharmacology*, *26*(2), S682–S683. [https://doi.org/10.1016/S0924-977X\(16\)31805-3](https://doi.org/10.1016/S0924-977X(16)31805-3)
- Portellano, J. A. (2005). *Introducción a la Neuropsicología*. McGraw-Hill.
- Redolar, D. (2008). Consolidación de la memoria, sustrato nervioso del refuerzo y adicción. *Psiquiatría Biológica*, *15*(4), 109–124.
- Redolat, R., & Mesa-Gresa, P. (2012). Potential Benefits and Limitations of Enriched Environments and Cognitive Activity on Age-Related Behavioural Decline. En M.-C. Pardon & M. W. Bondi (Eds.), *Behavioral Neurobiology of Aging* (pp. 293–316). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/7854_2011_134
- Reissner, K. J., & Kalivas, P. W. (2013). Chapter 17—Common Mechanisms of Addiction. En P. M. Miller (Ed.), *Biological Research on Addiction* (Vol. 2, pp. 161–168). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-398335-0.00017-0>
- Riegel, A. C., Zapata, A., Shippenberg, T. S., & French, E. D. (2007). The Abused Inhalant Toluene Increases Dopamine Release in the Nucleus Accumbens by Directly Stimulating Ventral Tegmental Area Neurons. *Neuropsychopharmacology*, *32*, 1558–1569.
- Sahak, M. K. A., Kabir, N., Abbas, G., Draman, S., Hashim, N. H., & Hasan Adli, D. S. (2016). The Role of Nigella sativa and Its Active Constituents in Learning and Memory. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine : ECAM*, *2016*, 6075679–6075679. PubMed. <https://doi.org/10.1155/2016/6075679>
- Schmidt, H. D., & Pierce, R. C. (2013). Chapter 25—The Role of Glutamate Receptors in Addiction. En P. M. Miller (Ed.), *Biological Research on Addiction* (Vol. 2,

- pp. 241–250). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-398335-0.00025-X>
- Solís, H., & López-Hernández, E. (2009). Neuroanatomía funcional de la memoria. *Archivos de Neurociencias*, *14*(3), 176–187.
- Spear, L. P. (2013). Chapter 28—The Role of Brain Development in Drug Effect and Drug Response. En P. M. Miller (Ed.), *Biological Research on Addiction* (Vol. 2, pp. 271–280). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-398335-0.00028-5>
- Stirling, D. P., Koochesfahani, K. M., Steeves, J. D., & Tetzlaff, W. (2005). Minocycline as a Neuroprotective Agent. *Neuroscientist*, *11*(4), 308–322. <https://doi.org/10.1177/1073858405275175>
- UNODC. (2012). Capítulo 2: El problema contemporáneo de la droga: Características, pautas y fuerzas motrices. En *Informe Mundial sobre las Drogas*. (p. 162). Naciones Unidas. <http://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/WDR-2012.html>
- UNODC. (2017). *World Drug Report 2017* (E.17.XI.8; p. 68). United Nations Office on Drugs and Crime. https://www.unodc.org/wdr2017/field/Booklet_2_HEALTH.pdf
- Verkhatsky, A., & Nedergaard, M. (2018). Physiology of Astroglia. *Physiological Reviews*, *98*(1), 239–389. PubMed. <https://doi.org/10.1152/physrev.00042.2016>
- Villatoro, J. A., Cruz, S. L., Ortiz, A., & Medina-Mora, M. E. (2011). Volatile Substance Misuse in Mexico: Correlates and Trends. *Substance Use & Misuse*, *46*(sup1), 40–45. <https://doi.org/10.3109/10826084.2011.580205>
- Villatoro-Velázquez, J. A., Oliva Robles, N., Fregoso, D., Bustos, M., Mujica, A., Martín del Campo, R., Nanni, R., & Medina-Mora, M. E. (2015). *Encuesta Nacional de Consumo de Drogas en Estudiantes 2014: Reporte de Drogas*. Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, Comisión Nacional Contra las Adicciones, Secretaría de Salud. http://www.conadic.salud.gob.mx/pdfs/investigacion/ENCODE_DROGAS_2014.pdf
- Volkow, N. D., Fowler, J. S., Wang, G.-J., Swanson, J. M., & Telang, F. (2007). Dopamine in Drug Abuse and Addiction: Results of Imaging Studies and Treatment Implications. *JAMA Neurology*, *64*(11), 1575–1579. <https://doi.org/10.1001/archneur.64.11.1575>
- Volkow, N. D., Wang, G.-J., Fowler, J. S., & Tomasi, D. (2012). Addiction Circuitry in the Human Brain. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, *52*(1), 321–336. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010611-134625>
- Volkow, N. D., Wang, G.-J., Fowler, J. S., Tomasi, D., & Telang, F. (2011). *Addiction: Beyond dopamine reward circuitry*. Proceedings of the National Academy of Sciences, *108*(137), 15037–15042. <https://doi.org/10.1073/pnas.1010654108>

- Wan, X., Wang, R., & Crowell, J. A. (2012). The effect of landmarks in human path integration. *Acta Psychologica*, *140*(2012), 7–12.
<https://doi.org/10.1016/j.actpsy.2011.12.011>
- Werkhoven, P., Erp, J. B. F. van, & Philipp, T. G. (2014). Navigating virtual mazes: The benefits of audiovisual landmarks. *Displays*, *35*(3), 110–117.
<https://doi.org/10.1016/j.displa.2014.04.001>
- Westall, C. A., Wright, T., Cortese, F., Kumarappah, A., Snead, O. C., 3rd, & Buncic, J. R. (2014). Vigabatrin retinal toxicity in children with infantile spasms: An observational cohort study. *Neurology*, *83*(24), 2262–2268. PubMed.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001069>
- Williams, J. M., Stafford, D., & Steketee, J. D. (2005). Effects of repeated inhalation of toluene on ionotropic GABA A and glutamate receptor subunit levels in rat brain. *Neurochemistry International*, *46*(1), 1–10.
<https://doi.org/10.1016/j.neuint.2004.07.006>
- Win-Shwe, T.-T., & Fujimaki, H. (2010). Neurotoxicity of toluene. *Toxicology Letters*, *198*(2), 93–99. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2010.06.022>
- Win-Shwe, T.-T., Yoshida, Y., Kunugita, N., Tsukaharad, S., & Fujimaki, H. (2010). Does early life toluene exposure alter the expression of NMDA receptor subunits and signal transduction pathway in infant mouse hippocampus? *Neurotoxicology*, *31*(6), 647–653. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2010.08.006>
- Woodward, J. J., & Beckley, J. (2014). Effects of the abused inhalant toluene on the mesolimbic dopamine system. *Journal of drug and alcohol research*, *3*, 235838. PubMed. <https://doi.org/10.4303/jdar/235838>
- Woodward, J. J., & Beckley, J. T. (2016). Chapter 88—The Effects of Abused Inhalants on Neurons Within the Addiction Neurocircuitry of the Brain. En V. R. Preedy (Ed.), *Neuropathology of Drug Addictions and Substance Misuse* (Vol. 2, pp. 964–978). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800212-4.00088-1>
- Wu, C., & Sun, D. (2015). GABA receptors in brain development, function, and injury. *Metabolic brain disease*, *30*(2), 367–379. PubMed.
<https://doi.org/10.1007/s11011-014-9560-1>
- Yücel, M., Takagi, M., Walterfang, M., & Lubman, D. I. (2008). Toluene misuse and long-term harms: A systematic review of the neuropsychological and neuroimaging literature. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *32*, 910–926.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.01.006>
- Zhvania, M., Japaridze, N., Chilachava, L., Gelazonia, L., & Pochkhidze, N. (2016). Chapter 93—Chronic Toluene Exposure and the Hippocampal Structure in Adolescent and Adult Brains. En V. R. Preedy (Ed.), *Neuropathology of Drug Addictions and Substance Misuse* (Vol. 2, pp. 1012–1021). Academic Press.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800212-4.00093-5>