



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**Función del cerebelo en el trastorno por uso de sustancias y  
el sistema de endocannabinoides.**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIOLÓGICO**

**Tesina**

**PRESENTA**

**Janet Guadalupe Ramírez Rubio**



**CDMX**

**2022**



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.

**JURADO ASIGNADO:**

**PRESIDENTE:**           **Profesor: HERNANDEZ LUIS FRANCISCO**

**VOCAL:**                   **Profesor: ZAMBRANO GONZALEZ ELENA**

**SECRETARIO:**           **Profesor: MENDEZ DIAZ MONICA**

**1er. SUPLENTE:**       **Profesor: MENDOZA RODRIGUEZ CARMEN ADRIANA**

**2° SUPLENTE:**           **Profesor: MEDINA CAMPOS OMAR NOEL**

**SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA: FACULTAD DE MEDICINA**

**ASESOR DEL TEMA: MENDEZ DIAZ MONICA**

---

**SUSTENTANTE (S): JANET GUADALUPE RAMIREZ RUBIO**

---

## **Agradecimientos**

Agradecimiento al proyecto PAPIIT IA205218 otorgado por MMD.

## Índice General

<b>Agradecimientos</b> .....	3
Agradecimiento al proyecto PAPIIT IA205218 otorgado por MMD. ....	3
<b>Índice General</b> .....	4
<b>Índice de figuras</b> .....	5
<b>Abreviaturas</b> .....	7
<b>Resumen</b> .....	8
<b>Capítulo 1. Consecuencias sociales del consumo de sustancias de abuso</b> .....	<b>10</b>
<b>Capítulo 2. Epidemiología del consumo de sustancias</b> .....	<b>12</b>
<b>Capítulo 3. Definiciones y conceptos.</b> .....	<b>16</b>
<b>Capítulo 4. Sustrato neurobiológico de las adicciones</b> .....	<b>19</b>
4.2 Neuroquímica.....	22
<b>Capítulo 5. Cerebro adicto</b> .....	<b>31</b>
5.2 Sistema del autocontrol.....	39
<b>Capítulo 6. Cerebelo</b> .....	<b>42</b>
6.1 Neuroanatomía del cerebelo.....	42
6.2 Neuroquímica del cerebelo .....	43
<b>Capítulo 7. Planteamiento del problema</b> .....	<b>45</b>
<b>Capítulo 8. Metodología</b> .....	<b>46</b>

<b>Capítulo 9. Resultados y discusión. ....</b>	<b>47</b>
<b>Capítulo 10. Conclusiones.....</b>	<b>51</b>
<b>Capítulo 11. Propuesta de investigación.....</b>	<b>52</b>
<b>Capítulo 12. Referencias .....</b>	<b>60</b>

### Índice de figuras

<b>Figura 1 Tendencia de consumo de cualquier droga alguna vez en la vida de 2002 a 2016. Población de 12 a 65 años por sexo .....</b>	<b>13</b>
<b>Figura 2 Dependencia al Consumo de Alcohol en la Población total de 12 a 65 años por sexo.....</b>	<b>13</b>
<b>Figura 3 Dependencia al Consumo de tabaco en la Población total de 12 a 65 años por sexo.....</b>	<b>14</b>
<b>Figura 4 Sistema de Motivación-Recompensa. ....</b>	<b>21</b>
<b>Figura 5 Vías dopaminérgicas.....</b>	<b>22</b>
<b>Figura 6 Sinapsis dopaminérgica. ....</b>	<b>25</b>
<b>Figura 7 Señalización retrógrada endocannabinoide. ....</b>	<b>29</b>
<b>Figura 8 Mecanismos de acción de las sustancias de abuso. ....</b>	<b>33</b>
<b>Figura 9 Sistema de autocontrol. ....</b>	<b>41</b>
<b>Figura 10 Proyecciones Cerebelo-Sistema Motivación-Recompensa.....</b>	<b>44</b>
<b>Figura 11 Fórmula Tasa de Descuento por Demora.....</b>	<b>53</b>
<b>Figura 12 Prueba de tarea de descuento por demora.....</b>	<b>54</b>
<b>Figura 13 Inmunohistoquímica .....</b>	<b>55</b>

<b>Figura 14 Prueba de condicionamiento de preferencia de lugar.</b> .....	57
<b>Figura 15 Autoadministración: Colocación de cánulas</b> .....	58
<b>Figura 16 Autoadministración: Condicionamiento operante y autoadministración</b> .....	59
<b>Tabla 1. Endocannabinoides, receptores por los cuales actúan y su función.</b> .....	29
<b>Tabla 2. Mecanismos de tolerancia de los sistemas neurobiológicos a las sustancias de abuso.</b> .....	34
<b>Tabla 3. Signos y síntomas relacionados al síndrome de abstinencia para las sustancias de abuso más utilizadas.</b> .....	36

## **Abreviaturas**

2-AG: 2-Araquidonilglicerol

AMI: Amígdala

Anandamina: Araquidonoil etanolamida

AVT: Área Ventral Tegmental

DA: Dopamina

DAGL- $\alpha$ : Diacilglicerol lipasa- $\alpha$

eCBs: Endocannabinoides

Hc: Hipocampo

mCP: Corteza Prefrontal medial

MGL: monoacilglicerol lipasa

NAcc: Núcleo Accumbens

NCP: Núcleos Cerebelosos Profundos

OI: Olivo Inferior

## **Resumen**

El trastorno por consumo de sustancias (TUS) se considera un problema psiquiátrico en donde la persona busca compulsivamente la sustancia. Se ha demostrado que las sustancias de abuso provocan una sensación placentera, al actuar en el sistema de motivación y recompensa. Provocando la liberación incrementada de dopamina que es el principal neurotransmisor involucrado, siendo otros neurotransmisores involucrados los endocannabinoides.

En este trabajo se busca demostrar de manera documental la participación del cerebelo en el TUS, ya que se ha observado que el cerebelo se encuentra activo durante episodios de ansiedad o deseo de la sustancia de abuso. En estudios, se ha encontrado que el cerebelo presenta proyecciones al sistema de motivación y recompensa, encontrándose hipofuncional en sujetos caracterizados como impulsivos. Adicionalmente, el cerebelo tiene una alta expresión de receptores CB1 y CB2. El trabajo de investigación documental nos permite inferir que los receptores para endocannabinoides presentes en el cerebelo, mediante la vía de cerebelo-Núcleos cerebelosos Profundos (NCP)-Área Ventral Tegmental (AVT) forman parte de los mecanismos que subyacen a las adicciones. Del mismo modo nos permite relacionar la predisposición a padecer un TUS en sujetos caracterizados como impulsivos. Permitiendo evidenciar información para una investigación a futuro, en donde se

pueda comprobar la hipótesis que la expresión del receptor CB1 de los NCP regula la impulsividad y el consumo de la sustancia de abuso (cocaína) en ratas de manera experimental.

## **Capítulo 1. Consecuencias sociales del consumo de sustancias de abuso**

El consumo, abuso y dependencia de sustancias genera un costo no sólo en la salud, también en la productividad laboral y/o escolar y en las relaciones cercanas (familia y amigos) (CONADIC, 2019)

El consumidor con trastorno por uso de sustancias centra sus esfuerzos en conseguir la sustancia de abuso olvidando las actividades laborales, académicas y familiares, por lo cual es estigmatizado por la sociedad, asume la identidad de consumidor, cambia la percepción de las personas que lo rodean incrementando el rechazo social (CONADIC, 2019). Lo cual lo lleva a la formación de redes de apoyo (amistad) entre consumidores.

Con frecuencia el consumidor infringe la ley, lleva a cabo otro tipo de conductas riesgosas, por ejemplo, manejar bajo el efecto de alguna sustancia, llevar a cabo conducta sexual sin protección, exhibir conductas violentas con la familia y la pareja (CONADIC, 2019).

Cabe señalar que, para los gobiernos, el problema con las adicciones se vuelve económico, al designar presupuesto para la reducción de la demanda y oferta de drogas. Por ejemplo, en México en el 2020 se designaron \$1,387 millones de pesos para el programa "Prevención y atención contra las adicciones" para enfrentar la demanda (Méndez,

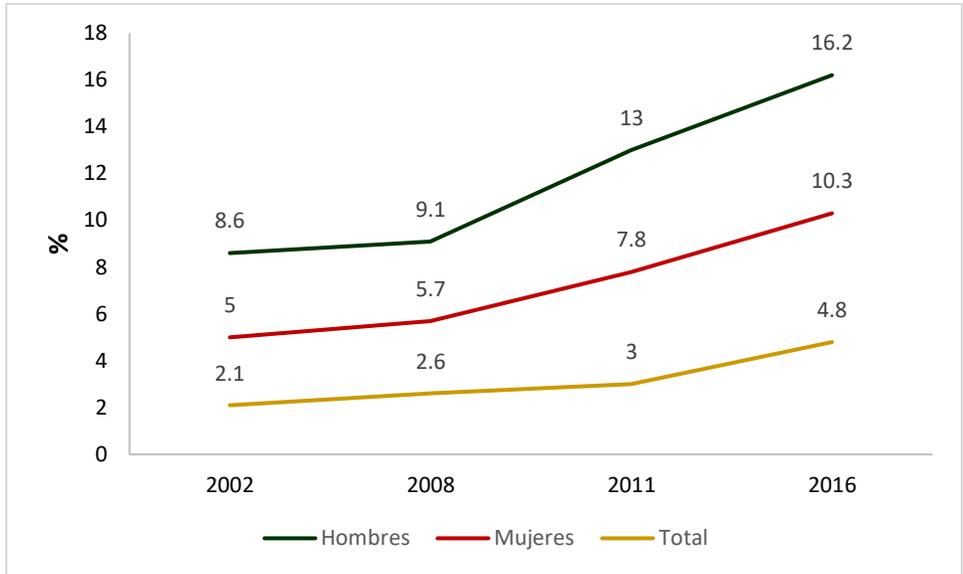
2020) y se asignaron \$25, 851 millones de pesos para el programa de "Operativos para la prevención y disuasión del delito" para reducción de la oferta (Centro de Investigación Económica y Presupuestaria, 2021).

Adicional a esto, los consumidores se vuelven población inactiva generando un costo social, en salud, seguridad y derecho. En México, los consumidores no alcanzan un grado de estudios alto de acuerdo con la Encuesta Nacional de Consumo de Drogas en (Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz et al., 2016) El consumo comienza a nivel primaria observándose, una alta demanda por parte de la población estudiantil. A pesar de existir datos sobre las adicciones las fuentes nacionales no permiten medir el impacto social y económico que puede generar un consumidor (CONADIC, 2019).

## **Capítulo 2. Epidemiología del consumo de sustancias**

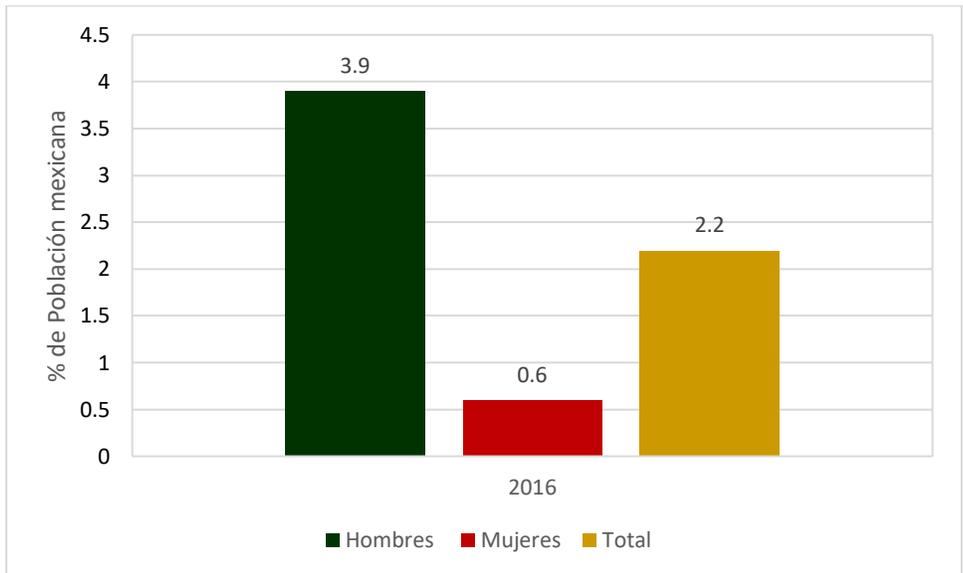
De acuerdo con el Informe Mundial de Drogas (WDR, por sus siglas en inglés) en el 2018 la cifra estimada de población, entre 15 a 65 años, que consume algún tipo de sustancia es de 269 millones, lo que representa el 5.3 % de la población mundial. La droga de mayor consumo en el mundo es el cannabis con un estimado de 192 millones de consumidores. Por otro lado, los opiáceos, con 58 millones de consumidores son las sustancias más perjudiciales ya que en la última década ha aumentado el número de muertes por opiáceos en un 71% (United Nations publication, 2020).

Según la Encuesta Nacional de Consumo de Drogas, Alcohol y Tabaco (Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz et al., 2016) la tendencia de consumo de drogas ilegales se vio incrementada del 2011 al 2016 (Figura 1). En caso del alcohol se presentó un 2.2% de la población mexicana entre 12 a 65 años con dependencia, siendo una mayor población de hombre comparada con mujeres (Figura 2) (Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz et al., 2016). Por otro lado, la población entre 12 a 65 años que presenta dependencia de tabaco es de 17.6%, entre los cuales, 8.7% son mujeres y 27.1% hombres (Figura 3) (Instituto Nacional de Psiquiatría de la Fuente Muñiz et al., 2016) .



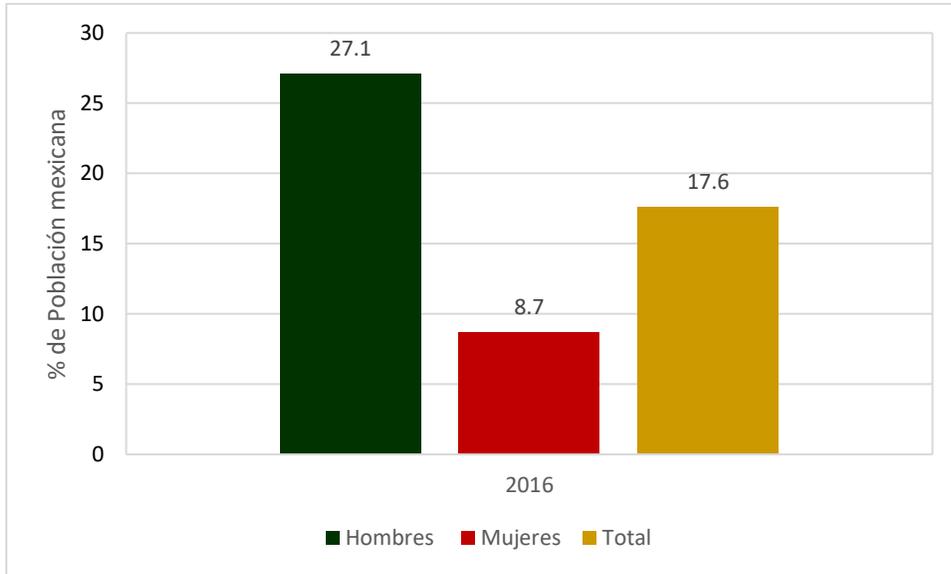
**Figura 1 Tendencia de consumo de cualquier droga alguna vez en la vida de 2002 a 2016. Población de 12 a 65 años por sexo**

En esta grafica (ENCODAT,2016) se muestra el consumo de drogas en la población mexicana total de 12 a 65 años, mostrando el incremento, que se tuvo en el 2016 comparado con la encuesta nacional de adicción del 2011 (CONADIC, 2019).



**Figura 2 Dependencia al Consumo de Alcohol en la Población total de 12 a 65 años por sexo.**

En esta grafica (ENCODAT,2016) se representa el porcentaje de población mexicana que presenta dependencia al tabaco entre 12 a 65 años por sexo.



**Figura 3 Dependencia al Consumo de tabaco en la Población total de 12 a 65 años por sexo.**

En esta grafica (ENCODAT,2016) se representa el porcentaje de población mexicana que presenta dependencia al tabaco entre 12 a 65 años por sexo.

En México de acuerdo con el Informe Anual del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de las Adicciones 2016 (CONADIC, 2019), la edad de inicio en promedio es de 14.7 años, siendo la droga de inicio el alcohol con un 48.5% de la población que llega a centros de tratamiento residenciales no gubernamentales, seguida por el tabaco con 28.7% y la marihuana con 14.8%. Del mismo modo, la droga de impacto conocida como la droga relacionada a una mayor capacidad de efectos negativos (CONADIC, 2019) es el alcohol con una frecuencia de consumo de 39.3% de la población que llega a estos centros, seguida por el cristal 22.9% y la marihuana con 14.3% y la edad promedio en la buscan ayuda es a los 17.3 años (Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz et al., 2016).

En este contexto es importante señalar que dos de las drogas más frecuentemente usadas y que más impacto tienen en la población son legales, alcohol y tabaco, y a pesar de que la ley menciona que la venta es exclusiva para mayores de edad el mercado negro les da acceso a estas sustancias a los menores de edad. En el caso de la marihuana está en proceso la legislación para su uso de manera recreativa, lo que pone en evidencia que el problema va a persistir incluso podría incrementarse el consumo de marihuana, como ya ha ocurrido en otros países (Colorado Department of Public Safety, 2018).

Debe señalarse que la dependencia a las drogas no solo es un problema de salud también es económico y social para el consumidor. A pesar de que las drogas están al alcance de todos, los costos pueden variar por el tipo de droga, lo que puede llevar al consumidor a un endeudamiento o cometer delitos para mantener el consumo. Sin olvidar la cantidad de dinero que invierten los países para combatir el comercio de drogas (Centro de Investigación Económica y Presupuestaria, 2021)

### **Capítulo 3. Definiciones y conceptos.**

El trastorno por uso de sustancias (dependencia) es definida por la organización Mundial de la Salud (OMS) como una enfermedad física y psicoemocional que crea una dependencia o necesidad hacia una sustancia, actividad o relación. Se caracteriza por un conjunto de signos y síntomas, en los que se involucran factores biológicos, genéticos, psicológicos, sociales y ambientes (OMS, 1994).

El Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders V (DSM-V) maneja el termino como trastorno por uso de sustancias (TUS), el cual es definido como un conjunto de síntomas cognitivos, comportamentales y fisiológicos. Para ser diagnosticado, el consumidor debe manifestar por lo menos 2 de los siguientes criterios diagnósticos: consumo de la sustancia por tiempo prolongados o en grandes cantidades, esfuerzos fallidos para abandonar el consumo, inversión de tiempo para consumir la sustancia o en recuperación de los efectos, realizar actividades diarias que giren alrededor del consumo, problemas sociales o personales, abandonar actividades cotidianas para favorecer el consumo, consumo periódico, presenta problemas físicos o psicológicos, además de tolerancia, síndrome de abstinencia y deseo intenso por el consumo (Craving) (Asociación Americana de Psiquiatría, 2014).

La tolerancia se describe como el aumento de la dosis para obtener un efecto o la reducción del efecto cuando se consume la dosis habitual,

variando entre personas y por el tipo de sustancia (Asociación Americana de Psiquiatría, 2014)

Por otro lado, la abstinencia se presenta cuando las concentraciones en sangre o tejidos de la sustancia se ven disminuidas, produciendo síntomas que difieren para cada tipo de sustancia. Entre más prolongada la carencia de la sustancia se produce el síndrome de abstinencia, que se describe como un deterioro en el funcionamiento fisiológico o cognitivo por la ausencia de la sustancia (Asociación Americana de Psiquiatría, 2014)

Mientras que el "craving" se describe como una urgencia o ansiedad por el consumo de la sustancia, desarrollándose por un condicionamiento y la activación en el sistema de recompensa (Asociación Americana de Psiquiatría, 2014)

El diagnóstico de TUS se clasifica de acuerdo con la gravedad, la cual se basa en el número de criterios sintomáticos que presenta el consumidor, considerando leve si se presentan 2 o 3 síntomas, moderado si tiene 4 o 5 y grave si presenta más de 6 (Asociación Americana de Psiquiatría, 2014).

Desde la perspectiva neurocientífica, se han creado otras definiciones de la adicción que tratan de describir complementariamente la enfermedad. Por ejemplo, Koob describe la adicción como en un ciclo

compuesto por tres etapas: atracones / intoxicación, abstinencia / afecto negativo y preocupación / anticipación; lo que genera cambios químicos y anatómicos en el sistema nervioso central (SNC), alterando la percepción del incentivo, recompensa, estrés, y la toma de decisiones, los cuales son mediados principalmente por los ganglios basales, amígdala extendida y corteza prefrontal respectivamente (Uhl et al., 2019)

A estas definiciones, Volkow agrega que la adicción por sustancias es una enfermedad del cerebro que se caracteriza por recaídas, deseo por buscar y tomar la sustancia, ingesta sin límite y por la presencia de un estado emocional negativo cuando no se tiene acceso a la sustancia (Koob & Volkow, 2016).

#### **Capítulo 4. Sustrato neurobiológico de las adicciones**

El neurocircuito del sistema de motivación-recompensa fue descrito por primera vez en los años cincuenta en la universidad de McGill por los investigadores James Olds y Peter Milner. Ellos observaron el comportamiento de las ratas después de ser estimuladas eléctricamente, a través de un electrodo de estimulación colocado en un área subcortical, y observar que los sujetos regresaban al mismo lugar donde habían sido estimulados (Olds & Milner, 1954). Diseñaron un dispositivo a través del cual la rata podía auto-estimularse al presionar una palanca y observaron que las ratas aprendían rápidamente a hacerlo, lo hacían con alta frecuencia, llegando a hacerlo hasta 7000 veces por hora (Olds & Milner, 1954). Estos estudios les sugirieron que le resultaba agradable el efecto obtenido por presionar la palanca, describieron que era tan estimulante la presión, que las ratas incluso estaban dispuesta a recibir choques eléctricos en las patas con tal de seguir presionando la palanca, concluyendo que este era el sistema que regulaba el proceso de la motivación y la recompensa (Olds & Milner, 1954).

Posteriormente describieron que el área que había sido estimulada era el haz medial del cerebro basal anterior, es decir los axones del área ventral tegmental que proyectan al núcleo accumbens. De esta forma describieron el sustrato neuroanatómico del sistema de motivación y recompensa (Olds & Milner, 1954).

Más adelante, los estudios realizados por el grupo de investigación de Routtenberg describieron la similitud que existía entre los sitios anatómicos presentes en los roedores y los primates, al realizar una estimulación eléctrica en el sitio anatómicamente equivalente (Routtenberg et al., 1971).

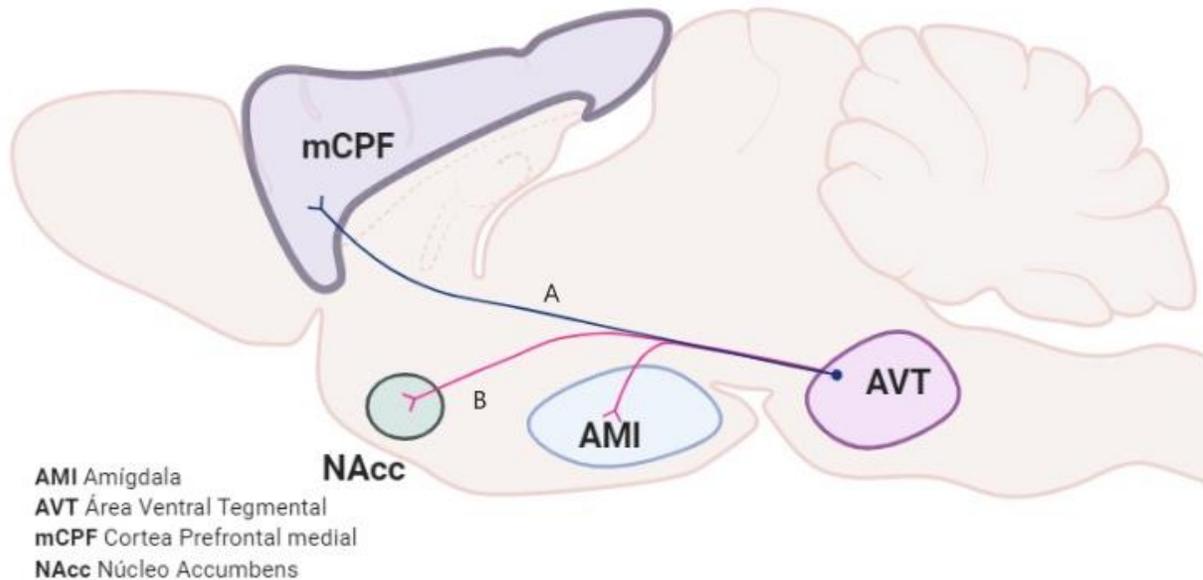
En los estudios realizados por el grupo de investigación de Gallistel se confirmó y detalló el sitio neuroanatómico del sistema de recompensa al estimularlo por medio de descargas eléctricas (Gallistel et al., 1981).

No fue hasta dos décadas después que se encontró que la dopamina (DA) era uno de los principales productos químicos responsables del funcionamiento del centro del placer. El grupo de Fouriezos sentó las bases, al encontrar que las neuronas dopaminérgicas se concentraban en el área del hipotálamo (Fouriezos et al., 1978). Posteriormente Wise y su grupo de investigación, descubrieron los efectos placenteros de la DA sobre estímulos, como la comida (Wise et al., 1978)

#### **4.1 Neuroanatomía**

El sistema de motivación-recompensa se encuentra formado por neuronas dopaminérgicas que forman parte de la vía mesocorticolímbica (Figura 4). Estas neuronas se agrupan en el área ventral tegmental (AVT) y se proyectan al núcleo accumbens (NAcc) y la amígdala (AMI), formando la

vía mesolímbica, y a la corteza prefrontal medial (mCPF) siendo la vía mesocortical (Turton & Lingford-Hughes, 2020).



**Figura 4 Sistema de Motivación-Recompensa.**

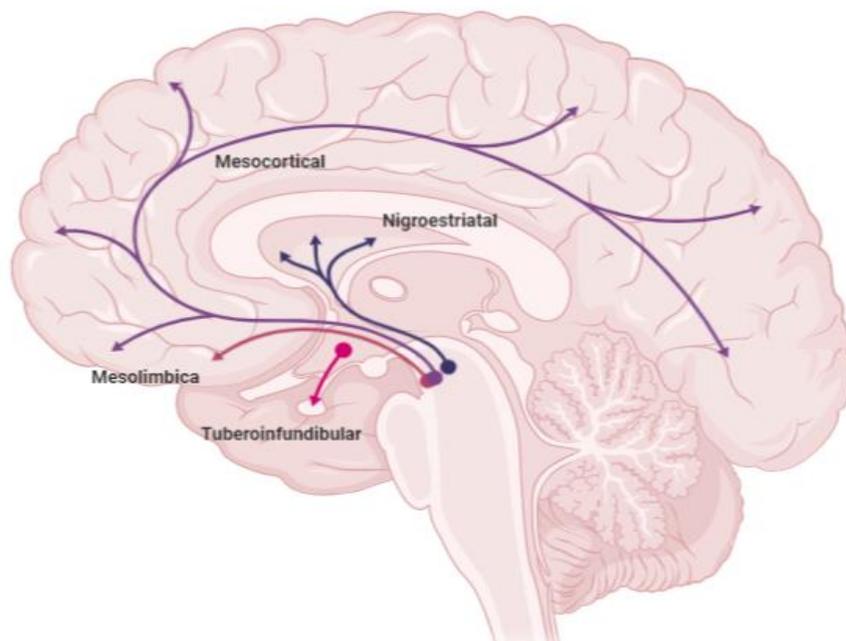
Se muestra la vía dopaminérgica en un corte sagital en cerebro de ratona, A) Señala las proyecciones de la vía mesocortical a la CF marcada con azul y B) señala las proyecciones de la vía mesolímbica marcada con rosa al AVT, AMI y NAcc. Creado por JRR con BioRender.com

Las neuronas presentes en el sistema de motivación y recompensa son axones largos mielinizado teniendo una actividad tónica y una actividad fásica. Presentan una actividad de marcapaso con una frecuencia de disparo promedio de 5 Hz, esta actividad tónica permite una liberación baja de DA. Al presentarse un estímulo la frecuencia de disparo se vuelve más rápida de 10-12 Hz, lo que provoca la liberación de altas concentraciones de DA (Grace et al., 2007).

Las neuronas del AVT presentan proyecciones al hipotálamo, circunvolución cingulada, rafe dorsal, ganglios basales (GB) y bulbo

olfatorio (Dafny & Rosenfeld, 2017). Adicionalmente existen conexiones dopaminérgicas entre el cerebelo y el AVT (Ikai et al., 1994).

Cabe señalar que a pesar de que existen diferentes vías dopaminérgicas, las únicas sistemáticamente relacionadas con el sistema de motivación y recompensa son la vía mesolímbica y mesocortical (Figura 5).



**Figura 5 Vías dopaminérgicas.**

Se ilustra un corte sagital en cerebro humano, las vías dopaminérgicas la vía mesocortical en morado, mesolímbica en rojo, nigroestriatal en azul y tuberoinfundibular en rosa. Creado con BioRender.com por JRR

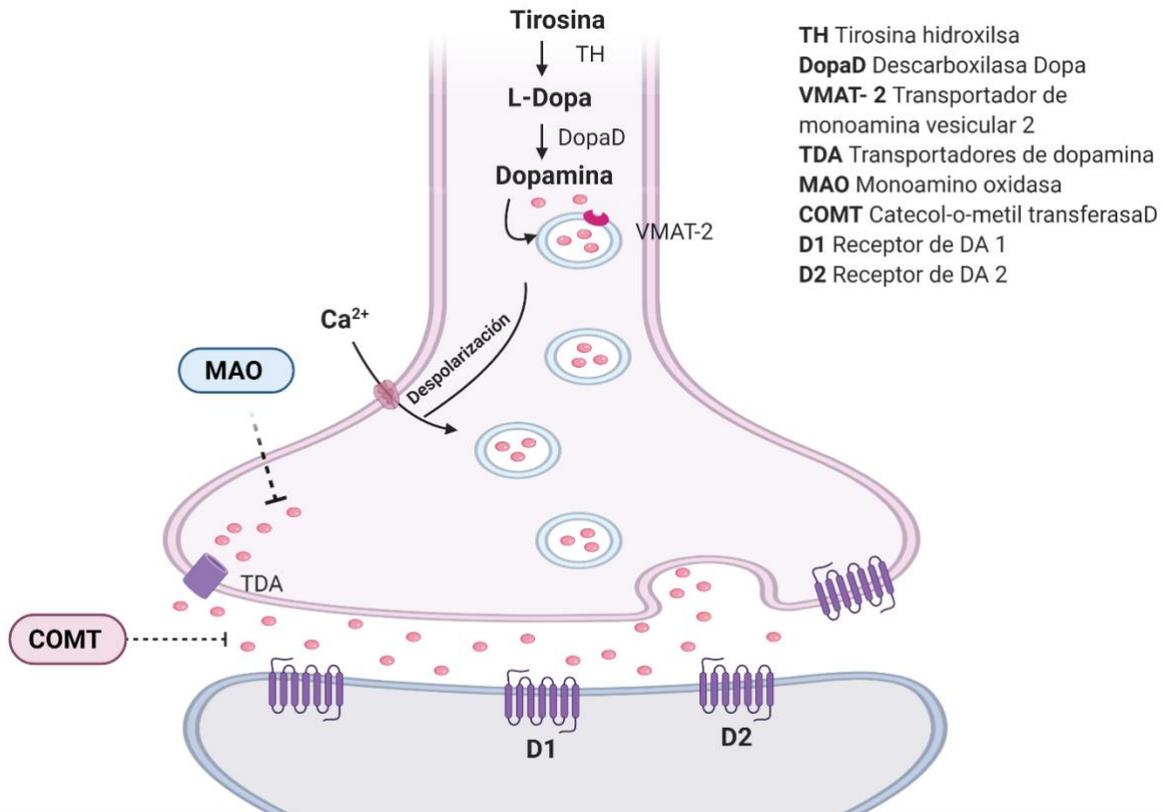
## 4.2 Neuroquímica

La DA es el principal neurotransmisor involucrado en el sistema de motivación y recompensa. Es una catecolamina derivada del aminoácido L-tirosina; encargada de acciones motoras, funciones emocionales e

involucrada con la sensación de placer. Se conocen 5 subtipos de receptores dopaminérgicos que se encuentran acoplados a proteínas G (PGs) y están divididos en dos familias: D1 y D2. La familia de receptores D1 está conformada por los receptores D1 y D5, acoplado a una PGs la cual activa al adenilato ciclasa, que sintetiza AMP cíclico (AMPc). El receptor D1 se encuentra mayormente en el SNC comparado con los otros receptores, se localiza en el tubérculo olfatorio, el neostriado, el núcleo accumbens, las islas de Calleja, la amígdala, el núcleo subtalámico, la sustancia negra y el cerebelo en la capa molecular. Por otro lado, el receptor D5 se encuentra en hipocampo y en los núcleos lateral mamilar y parafascicular del tálamo (Solinas et al., 2019).

En cambio, la familia de receptores D2, actuando a través de la proteína  $G_o$  y  $G_i$ , inhiben la formación de AMPc, activan los canales de  $K^+$ . La familia de receptores D2 está formada por los receptores D2, D3 y D4. El receptor D2 se encuentra distribuido en neostriado, el tubérculo olfatorio, la capa molecular de la formación hipocampal, el núcleo accumbens, las islas de Calleja y el AVT. En el caso del receptor D3 se ha encontrado en islas de Calleja, la región septal, los núcleos geniculados medial y lateral del tálamo, el núcleo mamilar medial del hipotálamo y en las células de Purkinje del cerebelo. El receptor D4 se ubica en mayor cantidad en corteza frontal, el bulbo olfatorio, la amígdala, el mesencéfalo y la retina (Solinas et al., 2019).

La síntesis de la DA ocurre en la porción terminal del axón presináptico de las neuronas dopaminérgicas, desde el núcleo se manda la L-Tirosina, la cual es transformada en L-Dopa por acción de la tirosina hidroxilasa (TH). La L-Dopa se transforma en DA por medio de la descarboxilasa Dopa (DopaD). Para evitar la degradación de la DA es vesiculada por el transportador de monoamina vesicular 2 (VMAT-2) (Klein et al., 2019); al presentarse un cambio en el potencial de acción se activan los canales de  $Ca^{2+}$ , provocando la fusión de las vesículas y liberando la DA en la hendidura sináptica. Posteriormente de la exocitosis, la DA se une a un receptor dopaminérgico en la neurona postsináptica e incluso presináptica, llevando a cabo la transducción de señales la cual dependerá del tipo de receptor (D1 o D2). En el metabolismo de la DA se lleva a cabo por la degradación de la DA por la catecol-o-metil transferasa (COMT) en la hendidura sináptica o al ser catalizada por la monoamino oxidasa (MAO) posteriormente a su recaptura por los transportadores de dopamina (TDA) en la neurona presináptica (Graves et al., 2020) (Figura 6).



**Figura 6 Sinapsis dopaminérgica.**

Se ilustra una sinapsis dopaminérgica. Creado por JRR con BioRender.com

La regulación de las neuronas dopaminérgicas es llevada a cabo por las interneuronas GABA-érgicas y por las neuronas glutaminérgicas, liberando los neurotransmisores, ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) y el glutamato respectivamente. GABA es el principal neurotransmisor inhibitorio, ejerce su acción a través de canales de  $Cl^-$  provocando la hiperpolarización de la neurona, por lo tanto, disminuye la respuesta de esta; hay dos tipos de receptores: GABA-A (ionotrópico) y GABA-B (metabotrópico). Las neuronas GABA-érgicas en el AVT se encuentran

interrelacionadas teniendo un efecto local sobre la excitabilidad de las neuronas dopaminérgicas (Morello & Partanen, 2015).

Por el contrario, el glutamato es un neurotransmisor excitador presentando diferentes receptores que son ionotrópicos y metabotrópicos; los inotrópicos se subdividen a su vez en receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA), receptores de ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-propiónico (AMPA) y receptores de Kainato (KA); todos ellos permeables a cationes  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  y  $\text{Ca}^{2+}$  lo cual aumentan la excitabilidad de las neuronas dopaminérgicas, el el glutamato ejerce una acción local en el NAcc (Morello & Partanen, 2015).

Además, otros sistemas neurotransmisores pueden amplificar la respuesta como lo es el sistema de endocannabinoides (Filbey et al., 2021).

El sistema de endocannabinoides está formado por lípidos endógenos que activan a los receptores CB1 y CB2 que son los más estudiados, adicionalmente se han sugerido otros receptores (por ejemplo, Receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR) y canales de receptores potenciales transitorios (TRP) (Kilaru & Chapman, 2020). Los receptores de cannabinoides CB1 y CB2 están acoplados a proteína  $G_i$ , su activación inhibe al adenilato ciclasa promoviendo la hiperpolarización de la neurona disminuyendo la probabilidad de liberación del neurotransmisor. Los receptores CB1 son más abundantes

en SNC y se encuentran en la corteza, los ganglios basales, el hipocampo y el cerebelo. Están presentes en los axones preterminales de las neuronas GABA-érgicas y glutaminérgicas (Jung & Piomelli, 2021).

Los receptores CB2 se expresan en menor cantidad que los CB1 en SNC, encontrándose principalmente en neuronas, microglía y en elementos vasculares (Jung & Piomelli, 2021).

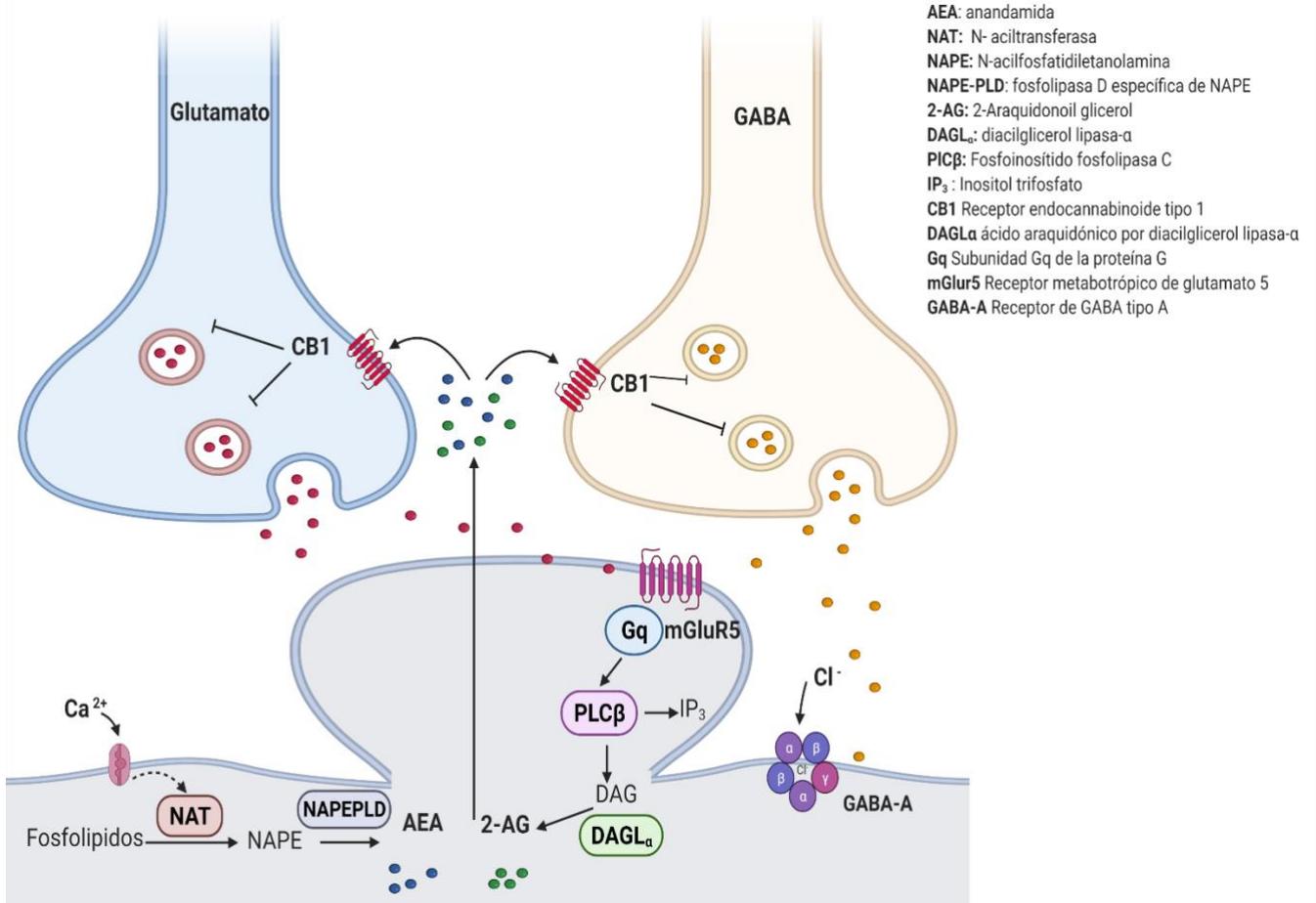
Los endocannabinoides (eCBs) más estudiados son araquidonoil etanolamida (anandamida) y el 2-araquidonoil glicerol (2-AG).

Anandamida es sintetizada a partir de ácido araquidónico por N-acilfosfatidiletanolamina (NAPE), por la acción de la fosfolipasa D específica de NAPE (NAPE-PLD) y degradada principalmente por la aminohidrolasa de los ácidos grasos (FAAH), pero también es degradada por ciclooxigenasa-2 (COX-2) y amidasa ácida hidrolizante de N-aciletanolamina ((Lu & Mackie, 2016) (Jung & Piomelli, 2021).

Del mismo modo 2-AG se sintetiza a partir del ácido araquidónico por diacilglicerol lipasa- $\alpha$  (DAGL $\alpha$ ) y es degradada principalmente por tres enzimas hidrolíticas, monoacilglicerol lipasa (MGL), hidrolasa 6 que contiene dominios alfa / beta (ABHD6) e hidrolasa 12 que contienen dominios alfa / beta (ABHD12) ((Lu & Mackie, 2016) (Jung & Piomelli, 2021).

Los eCBs son sintetizados y liberados al espacio presináptico sin antes ser almacenados en vesículas como los neurotransmisores clásicos.

Siendo sintetizados en las neuronas postsinápticas durante una intensa actividad de los receptores acoplados acoplado a Gq neuronal. El aumento en el  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular activa la síntesis de eCBs, liberándose los eCBs por medio de difusión pasiva, esto por sus propiedades lipídicas; en la hendidura sináptica los eCBs activan de manera retrograda a los receptores CB1 en las neuronas presinápticas actuando principalmente en neuronas GABA-érgicas o glutaminérgicas. Produciendo una supresión de la inhibición por despolarización, evitando la liberación de GABA de la neurona presináptica o supresión de excitación por despolarización evitando la liberación de el glutamato llevando a la inhibición (Everett et al., 2021). A continuación, se ilustra la señalización de los eCBs (Figura 7).



**Figura 7 Señalización retrógrada endocannabinoide.**

Se ilustra la síntesis de anandamida y 2-AG, hasta su señalización retrógrada en las neuronas GABA-érgicas y Glutaminérgicas. Creado por JRR con BioRender.com

Los eCBs 2-AG y anandamida no son los únicos eCBs sintetizados en el cuerpo se han estudiado otros endocannabinoides los cuales se presentan en la siguiente tabla (Tabla 1).

**Tabla 1. Endocannabinoides, receptores por los cuales actúan y su función.**

Endocannabinoide	Receptor	Función
<b>Anandamida</b>	CB1 y CB2	Regulación en la toma de decisiones, sueño profundo, modula la memoria, aumenta la ingestión de alimento (Kilaru & Chapman, 2020)

<b>2-Araquidonilglicerol (2-AG)</b>	CB1 y CB2	Modulación de la memoria, presión arterial, modulación de funciones ejecutivas (Prospéro García et al., 2019)
<b>Oleamida</b>	CB1 y 5HT2C	Sueño e ingestión de alimento (Prospéro-García et al., 2016)
<b>2-Araquidonilglicerol-éter</b>	CB1 y GPRSS	En CB1 provoca somnolencia, disminución de la temperatura corporal, disminución de la movilidad intestinal, disminución del dolor. En GPRSS disminución de la presión arterial (Prospéro-García et al., 2016)
<b>Virodhamina</b>	CB1 y CB2	Reduce la temperatura corporal, modula la liberación de neurotransmisores. Actúa como antagonista en el receptor CB1 y como agonista completo en el receptor CB2 (Kilaru & Chapman, 2020)

Otras sustancias que pueden modular el sistema motivación y recompensa son los opiáceos, los principales receptores son  $\mu$ ,  $\delta$  y  $\kappa$ , siendo  $\mu$  el que tiene más efectos. Los opiáceos presentan actividad farmacológica como analgesia, euforia, mareos, depresión respiratoria, miosis e hipotermia (Djurendic-Brenesel & Piliija, 2016). Se encuentran distribuidos en el cerebro, la médula espinal y los nociceptores periféricos. Los péptidos endógenos como lo son encefalinas, endorfinas y dinorfinas se unen a receptores de opiáceos, regulando la nocicepción, las vías de recompensa y las respuestas al estrés (Holtsman & Fishman, 2005). Además, a estos receptores se les unen opiáceos exógenos como la morfina, cocaína y heroína (Holtsman & Fishman, 2005).

## **Capítulo 5. Cerebro adicto**

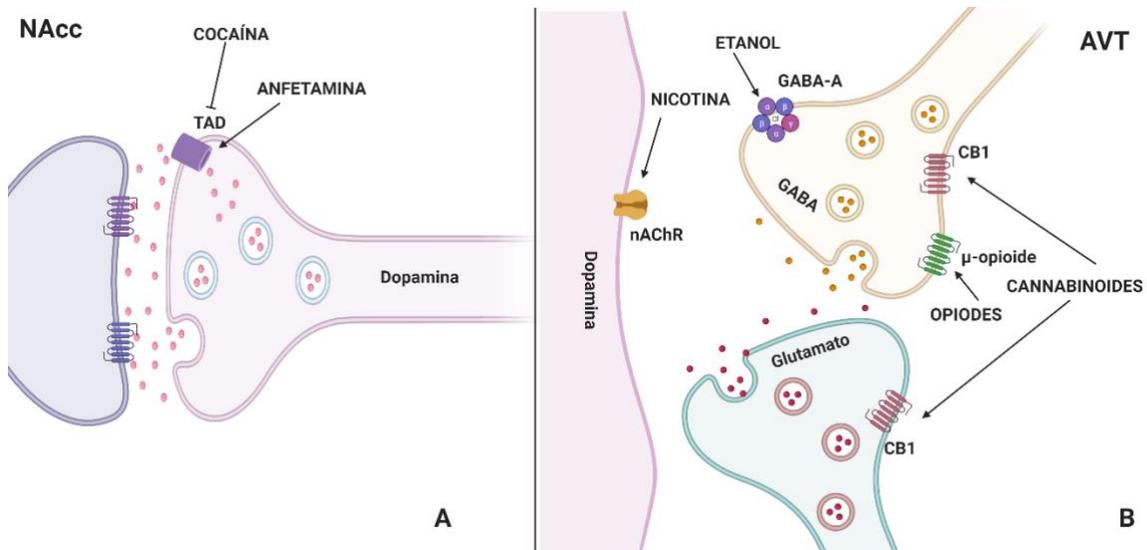
El sistema de motivación y recompensa fue creado para garantizar repetir conductas como lo es comer, dormir, tener sexo, entre otras, volviéndolas placenteras. Sin embargo, este sistema puede ser utilizado por sustancias externas las cuales potencian esta sensación de placer llevando al consumidor a repetir desmesuradamente esta conducta (Volkow et al., 2017).

Las sustancias de abuso actúan en el sistema de motivación y recompensa al provocar una liberación incrementada de DA en el NAcc y lo hacen por diferentes mecanismos. Existen tres mecanismos por los cuales la sustancia de abuso puede actuar:

1) Manteniendo la DA un mayor tiempo en el espacio sináptico. Este mecanismo es utilizado por las anfetaminas y la cocaína (Figura 8). La cocaína actúa bloqueando el TDA en las neuronas presinápticas, inhibiendo la recaptura de la DA, aunque también se ha demostrado que la cocaína puede aumentar la liberación de la DA de la neurona presináptica al promover la liberación de las vesículas (Venton, 2006). En el caso de las anfetaminas lo realizan a través de diferentes mecanismos, siendo el sustrato competitivo para el TDA, promoviendo la liberación de DA de las vesículas, reduciendo la recaptura y al inducir el transporte inverso (Carvalho et al., 2012).

2) Activando la neurona dopaminérgica para que esta libere su neurotransmisor al espacio sináptico (Figura 8). Mecanismo por el cual actúa la nicotina al activar los receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChR) que expresan en las neuronas dopaminérgicas y las despolariza (Koob & Volkow, 2010).

3) Pérdida de los mecanismos inhibidores, se libera la DA de manera descontrolada por la inhibición de las neuronas GABA-érgicas. Este mecanismo es utilizado por los opiáceos, cannabinoides y etanol (Figura 8). Los opiáceos lo realizan por medio de la activación del receptor  $\mu$ -opioide produciendo la desinhibición de las neuronas dopaminérgicas (Ting-A-Kee & van der Kooy, 2012). Los cannabinoides activan el receptor CB1 teniendo una acción inhibitoria en las neuronas GABA-érgica e inhibiendo la acción excitadora en las neuronas glutaminérgicas, aumentando la cantidad de dopamina liberada (García et al., 2016). En el caso del etanol este actúa dependiendo la dosis y frecuencia de consumo, a corto plazo y bajas dosis disminuye la concentración del glutamato provocando un aumento en los niveles de GABA teniendo un efecto tranquilizante (Dafny & Rosenfeld, 2017); en cambio, a largo plazo el etanol y altas dosis disminuye la expresión de la subunidad alfa-1 del receptor GABA al mismo tiempo que activa las neuronas glutaminérgicas en la AMI (Abrahao et al., 2017).



**Figura 8 Mecanismos de acción de las sustancias de abuso.**

Se ilustra el mecanismo por el cual las sustancias de abuso más utilizadas ejercen su acción en el sistema de motivación y recompensa. En el panel A se muestra la acción de anfetamina y cocaína en el Núcleo Accumbens (NAcc) actuando sobre por los transportadores de dopamina (TDA) evitando la recaptura de la DA; en el panel B se ilustra la acción de la nicotina sobre los receptores de nicotínicos de acetilcolina (nAChR) de las neuronas dopaminérgicas del Área Ventral Tegmental (AVT) provocando una liberación descontrolada de DA en el espacio presináptico, asimismo se muestra la acción del etanol, cannabinoides, opiodes sobre los receptores GABA-A, CB1 y μ-opioide respectivamente que realizan una supresión de la inhibición de las neuronas dopaminérgicas. Creado por JRR con BioRender.com

Cabe señalar que las sustancias de abuso se pueden clasificar en dos grandes grupos las psicoactivas que aumentan la actividad en el SNC y las que disminuyen la actividad de este. Con el uso de las psicoactivas el consumidor se mantiene en un estado de alerta elevado y un estado energizado. Dentro de estas sustancias se encuentra la nicotina, cocaína y anfetaminas. Al contrario, las sustancias de abuso depresoras disminuyen las actividades en el SNC presentando efectos como somnolencia y mayor tolerancia al dolor algunos ejemplos son el alcohol, cannabis y opiáceos (Zapata et al., 2021).

El consumo concurrente de la sustancia de abuso lleva al consumidor a generar una tolerancia. La tolerancia ocurre por una

adaptación homeostática, en donde se reduce la sensibilidad de los receptores o disminuye su expresión (Turton & Lingford-Hughes, 2020). Los sistemas neurobiológicos que responden a la tolerancia serán diferentes, dependiendo del tipo de actividad de la sustancia en el SNC (activadora o depresora) y los receptores en los que actúan. A continuación, se presentan los mecanismos de tolerancia de las sustancias de abuso más utilizadas (Tabla 2).

**Tabla 2. Mecanismos de tolerancia de los sistemas neurobiológicos a las sustancias de abuso.**

<b>Sustancia</b>		<b>Blanco</b>	<b>Sistema de Tolerancia</b>
<b>Activadoras</b>	<b>Nicotina</b>	nAChR	Desensibilización y la regulación positiva de los nAChR (Berrendero et al., 2010)
	<b>Cocaína</b>	Sistema dopaminérgico	Disminución de la respuesta de la DA (Rohrig, 2019).
	<b>Anfetamina</b>	Sistema dopaminérgico	Disminución del transportador de DA (Rohrig, 2019)
<b>Depresoras</b>	<b>Etanol</b>	GABA-A y NMDA	Al ser estimulado concurrentemente el receptor GABA-A pierde sensibilidad reduciendo la expresión de la subunidad alfa-1 y se observa una regulación positiva en los receptores NMDA (Turton & Lingford-Hughes, 2020)

	<b>Cannabinoides</b>	CB1 y CB2	Aumento en la expresión del receptor CB1.
	<b>Opiáceos</b>	Receptores opioides	Disminución del número de sitios de unión en el receptor, disminución de la interacción de los transportadores de la glucoproteína P y desensibilización de los receptores (Rohrig, 2019).

Cuando ocurre una disminución en la concentración de la sustancia de abuso o se deja de consumir se presenta la abstinencia (Asociación Americana de Psiquiatría, 2014). En la abstinencia los niveles de dopamina se ven disminuidos incluso a un nivel más bajo que el basal, llevando al consumidor a presentar craving o síndrome de abstinencia (Diana, 2011).

El craving se describe como el ansia por consumir la sustancia y está relacionado con las alteraciones en el sistema de recompensa, enterocepción y en la toma de decisiones (Carvalho et al., 2012; Cavicchioli et al., 2020).

Durante el síndrome de abstinencia el consumidor presenta síntomas conductuales, emocionales y físicos que pueden variar de acuerdo con el tipo de sustancia consumida. A continuación, se presentan

los signos y síntomas que se presentan durante el síndrome de abstinencia de acuerdo con el tipo de sustancia (Tabla 3).

**Tabla 3. Signos y síntomas relacionados al síndrome de abstinencia para las sustancias de abuso más utilizadas.**

<b>Sustancia</b>		<b>Signos y síntomas</b>
<b>Activas</b>	<b>Nicotina</b>	Irritabilidad, frustración o rabia, ansiedad, dificultad para concentrarse, aumenta del apetito, intranquilidad, estado de ánimo deprimido, insomnio
	<b>Cocaína</b>	Fatiga, sueños vívidos y desagradables, insomnio o hipersomnias, aumento del apetito, retraso psicomotor o agitación, síntomas motivacionales (disforia y depresión, ansiedad, anergia e insomnio)
	<b>Anfetaminas</b>	Fatiga, sueños vívidos y desagradables, insomnio o hipersomnias, aumento del apetito, retraso psicomotor o agitación
<b>Depresoras</b>	<b>Etanol</b>	Hiperactividad del sistema nervioso autónomo, temblor de las manos, insomnio, náuseas o vómito, alucinaciones o ilusiones transitorias visuales, táctiles o auditivas, agitación psicomotora, ansiedad, convulsiones tónico-clónicas generalizadas.
	<b>Cannabinoides</b>	Irritabilidad, rabia o agresividad, nerviosismo o ansiedad, dificultades para dormir, pérdida de apetito o peso, intranquilidad, estado de ánimo deprimido, síntomas físicos que provocan incomodidad (dolor abdominal, espasmos y temblores, sudoración, fiebre, escalofríos o cefalea).
	<b>Opiáceos</b>	Humor disfórico, náuseas o vómitos, dolores musculares, lagrimeo o rinorrea, dilatación

		pupilar, piloerección o sudoración, diarrea, bostezos, fiebre, insomnio
--	--	---

(Asociación Americana de Psiquiatría, 2014)

## 5.1 Factores de vulnerabilidad

Existen factores que se relacionan con la predisposición de llevar a un individuo a padecer un TUS. La vulnerabilidad es multifactorial, incluye factores como el ambiente, el cuidado durante la infancia y la edad.

El medio ambiente puede facilitar el consumo de sustancias de abuso. De acuerdo con encuestas nacionales el estado de la República Mexicana con mayor consumo de sustancias es Quintana Roo (Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz et al., 2016), en donde el ofrecimiento de sustancias de abuso, la adquisición y en consecuencia el consumo es desmedido.

También el medio ambiente social de un individuo es un factor para desarrollar TUS. En los hogares en donde el consumo de alcohol es permitido existe una mayor probabilidad de que se consuma y se puede inferir que incluso el consumo de otras sustancias ilegales es permitido. Otro factor es el grupo de amistades, relacionarse con grupos permisivos para el consumo de sustancias ilegales presenta un mayor riesgo de consumo de estas sustancias (CONADIC, 2019).

La edad es un factor importante en el consumo de sustancias; el SISVEA reporta que el primer consumo de una sustancia ilegal ocurre en

promedio a los 14 años (CONADIC, 2019). Al exponerse a sustancias ilícitas a una edad temprana, el sujeto tiene una mayor probabilidad de volverse consumidor que a una edad adulta y padecer TUS. Usualmente comienzan el consumo con sustancias legales, como el alcohol y el tabaco, escalando posteriormente a las sustancias ilegales principalmente marihuana (CONADIC, 2019).

Esta edad vulnerable forma parte de la adolescencia y se caracteriza por alejamiento de los lazos familiares; volviendo los círculos amistosos más importantes, preocupación por la apariencia física, presencia de estados depresivos, poca tolerancia, conducta desafiante y como característica primordial son impulsivos (Romer, 2010).

La impulsividad es definida como la tendencia a reaccionar rápidamente, de forma no planificada y / o impulsado por recompensas inmediatas, sin considerar las consecuencias para uno mismo y los demás a largo plazo (Moeller et al., 2001).

El sistema neuroanatómico de la impulsividad está relacionado con la corteza prefrontal (CPF) en las regiones orbitales y ventromediales relacionadas con las funciones ejecutivas, involucrando estructuras subcorticales como la AMI y el AVT (Passamonti et al., 2018). Las funciones ejecutivas son un conjunto de procesos (como la memoria de trabajo, planificación, cambio de tareas, control de la inhibición y

atención) que permiten la autorregulación y el autocontrol (Lagattuta et al., 2015). Sin embargo, la impulsividad no es necesariamente patológica, presentarla como una única respuesta si lo es.

La contraparte de la impulsividad es el autocontrol, el cual obviamente permite seleccionar la respuesta más adecuada ante un estímulo para garantizar nuestra integridad física. Durante la adolescencia los sistemas de planificación de respuesta están “inmaduros” en este sentido (Harvanko et al., 2019). Inmaduro hace referencia a que la corteza prefrontal que no se encuentra totalmente desarrollada por lo que en la edad adulta es común expresar más autocontrol que impulsividad .

## **5.2 Sistema del autocontrol**

El sistema del autocontrol esta anatómicamente conformado por la corteza frontal inferior (CFI) derecha y una red subcortical de múltiples estructuras. La comunicación es realizada por tres vías gangliobasales (directa, indirecta e hiperdirecta) a través de neuronas glutaminérgicas y GABA-érgicas. En la vía hiperdirecta la CFI derecha manda una señal de activación o inhibición al núcleo subtálmico (NST) en donde se dirige una señal a la parte externa del globo pálido externo (GPe) e interno (GPi) inhibiendo al tálamo por las neuronas GABA-érgicas. Por otra parte, en la vía indirecta la señal de activación se envía al cuerpo estriado (CE) dirigiendo esta señal al GPe y posteriormente al NST inhibiendo al tálamo finalmente reprimiendo la conducta. Por el contrario, en la vía directa se

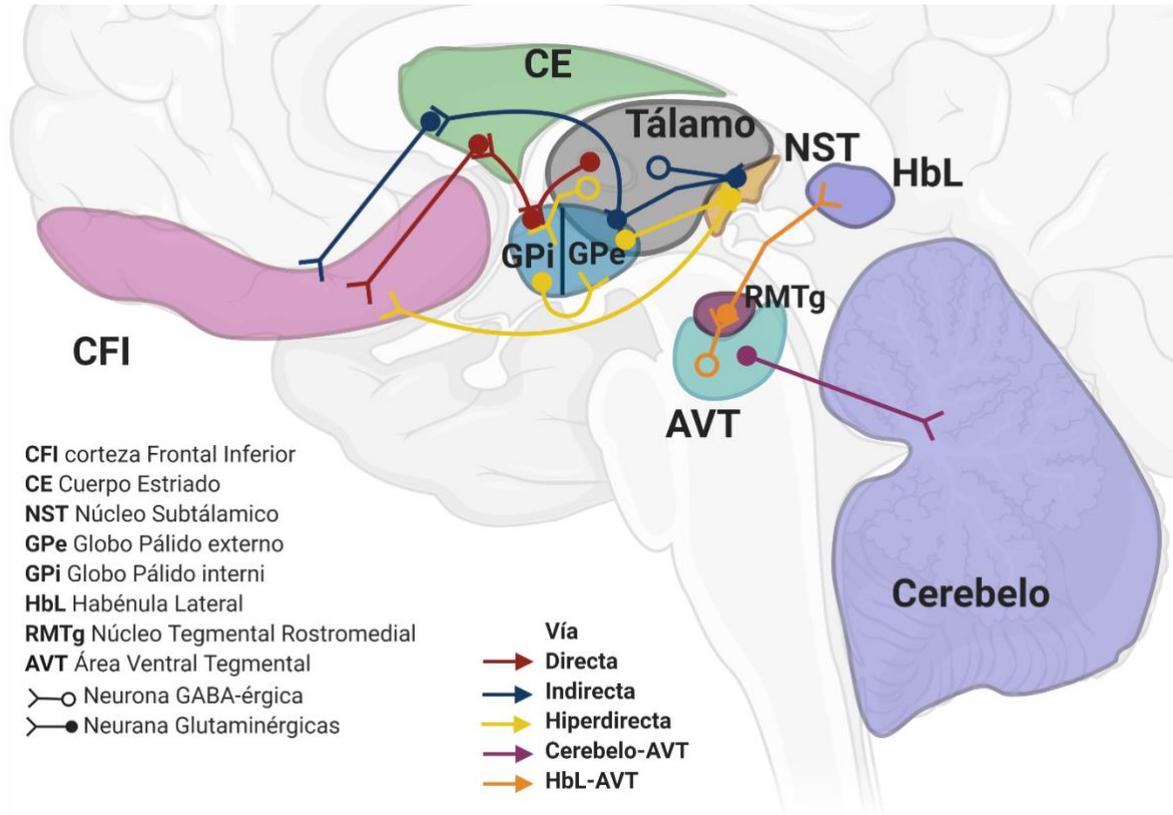
dirige la señal de la CFI derecha al GPi activando al tálamo y permitiendo la ejecución de la conducta. Como se ilustra en la Figura 9 (Aron & Poldrack, 2006).

Adicionalmente se ha observado que la habénula lateral (HbL) presenta conexiones con el GPi, también llamado núcleo entopeduncular (EP) en roedores, controlado por el glutamato influyendo en el control de la impulsividad (Barrot, Georges, Pistis, Hong, & Jhou, 2012); estas mismas conexiones se han encontrado en primates no humanos (Hong & Hikosaka, 2008). Adicionalmente, la HbL por medio de neuronas glutaminérgicas, controla la vía de la recompensa, ya que tiene proyecciones al núcleo tegmental rostromedial (RMTg) o cola del AVT. El RMTg está compuesto por neuronas GABA-érgicas que inhiben a las neuronas dopaminérgicas en el AVT y en la sustancia nigra (Figura 9) (Proulx et al., 2018)

Además, como ya se mencionó anteriormente el cerebelo presenta proyecciones que lo comunican con el AVT que provocan un aumento en la liberación de DA. Lo que nos permite sugerir que el cerebelo forma parte del sistema que regula las sensaciones reforzantes.

Adicionalmente se ha observado que sujetos con trastorno por déficit de atención / hiperactividad (TDAH), que son caracterizados como

impulsivos presentan una disminución en la sustancia blanca en el cerebelo (Shaw et al., 2018).



**Figura 9 Sistema de autocontrol.**

Se ilustra las vías del autocontrol, la vía directa (rojo) ejerce la conducta por medio de la activación de las neuronas glutaminérgicas, por otro lado, la vía indirecta (azul) e indirecta (amarilla) suprimen la conducta al inhibir al tálamo por las neuronas GABA-érgicas, actuando por diferentes sitios anatómicos. Además, se ilustran otras vías involucradas en los sistemas de recompensa como la vía Habénula Lateral-AVT y Cerebelo-AVT lo cual sugiere más vías para el control de sensaciones reforzantes. Creado por JRR con BioRender.com

## **Capítulo 6. Cerebelo**

### **6.1 Neuroanatomía del cerebelo**

El cerebelo es una estructura del rombencéfalo, compuesto por dos hemisferios, subdividido en tres lóbulos: anterior, posterior y floculonodular; presentando una mayor cantidad de neuronas que el resto del cerebro ordenadas en una densa capa celular (Jimsheleishvili & Dididze, 2021).

La corteza cerebelosa se ve compactada en pliegues formados por sustancia blanca y los núcleos cerebelosos profundos (NCP), que están cubiertos por materia gris (Sultan, 2015). La materia gris se divide a su vez en tres capas: la capa molecular que está compuesta por células estrelladas en el exterior y células en cesta en el interior; la capa de células de Purkinje y la capa de células granulares (Jimsheleishvili & Dididze, 2021). Las que reciben la información aferente son las células de Purkinje y granulares. Las células granulares son inervadas por fibras musgosas usando el glutamato como neurotransmisor. En cambio, las células de Purkinje se encuentran inervadas por fibras trepadoras las cuales utilizan aspartato como neurotransmisor enviando señales de excitación. Las fibras musgosas y trepadoras permiten la entrada de señales a la corteza cerebelosa (Jimsheleishvili & Dididze, 2021; Tanabe et al., 2018)

El circuito cerebeloso se encuentra formado por células de Purkinje, teniendo axones largos que se proyectan hasta la capa granular, sustancia blanca y NCP; las dendritas se proyectan a la capa molecular tomando una forma de T llamándose fibras paralelas, y las ramas colaterales se conectan con las células de la capa granular. Además, las células de Purkinje envían señales de salida de la corteza cerebelosa a los NCP (Figura 10) (Jimshelishvili & Dididze, 2021).

Los NCP envían proyecciones excitadoras a diferentes zonas del cerebro, en cambio las proyecciones inhibitorias se proyectan a la oliva inferior (OI) (Figura 10). La actividad de estas neuronas es modulada por las células de Purkinje que envían señales de inhibición y señales de excitación de las fibras trepadoras y musgosas (Cohen, 2014)

El cerebelo presenta proyecciones con estructuras corticales y estructuras subcorticales (Moreno-Rius & Miquel, 2017). Entre estas estructuras se encuentra el AVT estas conexiones promueven la liberación de dopamina al ser glutaminérgicas (Figura 10) (Carta et al., 2019).

## **6.2 Neuroquímica del cerebelo**

Se ha encontrado que en la corteza cerebelosa existe una gran presencia de receptores CB1, expresándose en los axones de las neuronas presinápticas de la capa molecular (Marcaggi, 2015). El principal eCBs del cerebelo es 2-AG. La regulación de la disponibilidad es llevada por el grado



## **Capítulo 7. Planteamiento del problema**

Recientemente estudios de neuroimagen demuestran que el cerebelo se encuentra activo durante episodios de ansiedad o deseo por las sustancias de abuso (Moreno-Rius & Miquel, 2017), adicionalmente el cerebelo presenta conexiones con sitios neuroanatómicos involucrados en el sistema de motivación y recompensa (Carta et al., 2019). Se sabe también que presenta una alta expresión de receptores CB1 y CB2 (Marcaggi, 2015) y se encuentra hipofuncional en sujetos caracterizados como impulsivos (Shaw et al., 2018). Desconocemos si los receptores cannabinoides del cerebelo regulan la impulsividad y por tanto el consumo de sustancias.

Se busca demostrar la participación del cerebelo en el TUS, impulsividad y su regulación por parte del sistema de endocannabinoides de manera documental.

## **Capítulo 8. Metodología**

Este trabajo se realizó recuperando artículos de bases de datos en línea: <https://link-springer-com>, <https://www-sciencedirect-com>, <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov> y <https://www2-scopus-com>, se seleccionaron artículos y libros publicados desde enero del 2002 hasta marzo del 2021 usando las siguientes palabras claves: Cerebellum, Self-control, impulsivity, substance use disorder, hyperactivity disorder, endocannabinoids y cannabinoids receptors. Se encontraron 3,184,663 artículos; se seleccionaron artículos que incluían estudios en animales, estudios de neuroimágenes en humanos, estudios retrospectivos, y se descartaron artículos que no tengan clara la metodología, en donde no quede claro que el problema cerebelar está involucrado en el uso de sustancia. Se incluyeron en total de diez artículos en donde se demostraron mecanismos cerebrales del sistema de endocannabinoides relacionados a la impulsividad y predisposición al consumo de sustancias.

## **Capítulo 9. Resultados y discusión.**

Con base en los resultados podemos concluir que el cerebelo presenta una alta expresión de receptores CB1 y CB2 (en las neuronas de la capa molecular) (Albergaria et al., 2020; Marcaggi, 2015). Así mismo, describimos que la modulación del sistema de endocannabinoides se realiza por medio de la liberación del eCBs (2-AG principalmente) de las células de Purkinje el cual es captado por los receptores CB1 o CB2. El receptor CB1 se ubica en las fibras paralelas y trepadoras y en las terminales de los axones de las células estrelladas y de cesta. Por otro lado, el receptor CB2 se ubica en fibras paralelas y fibras musgosas modulando la inhibición de las células de Purkinje (Buceta et al., 2020; Suárez et al., 2008).

Adicionalmente, encontramos que para la liberación del eCBs de la célula de Purkinje se requiere la despolarización de la célula o la entrada de calcio por medio de receptores del glutamato (Suárez et al., 2008). Los eCB liberados de la célula de Purkinje activan a los receptores de las células estrelladas y de cesto, despolarizando las células provocando la inhibición. La difusión de eCBs de las células de Purkinje a células cercanas despolarizadas es causada, en parte por cambios de activación y también mediada por la difusión directa de eCBs. La propagación a células más distantes es mediada principalmente por cambios en la velocidad de disparo (Kreitzer et al., 2002).

En cuanto a la comunicación entre las células de Purkinje y los NCP; encontramos que la regulación GABAérgica de las células de Purkinje no se ve afectada en presencia de eCBs, por falta de receptores CB1 y CB2 funcionales en las terminales axónicas de las células de Purkinje permitiendo la inhibición por presencia de endocannabinoides solo dirigida a los NCP (Hirono & Yanagawa, 2021).

Indispensable para la descripción del mecanismo de acción son los resultados de Carta y cols que demostraron, mediante la herramienta de activación optogenética, que al estimular las proyecciones entre el cerebelo y el AVT provocaban un aumento en la liberación de DA. Sugiriendo dos cosas, uno que la proyección al AVT es monosináptica y que es de tipo glutaminérgica (Carta et al., 2019).

Adicionalmente Miquel y cols., encontraron que las células de Purkinje del lóbulo VIII del vermis presentan una proyección al núcleo lateral y este a su vez presenta una proyección al AVT teniendo contacto con neuronas tanto dopaminérgicas y no dopaminérgicas (Miquel et al., 2020). Incluido a esto, en este estudio se determinó que un deterioro en el lóbulo VIII del Vermis produce la desinhibición en la mCPF, que recibe proyecciones del AVT aumentando la actividad dopaminérgica. Concluyendo que un deterioro en el cerebelo es un factor de vulnerabilidad al consumo de sustancias (Miquel et al., 2020).

Por otro lado, encontramos que en un estudio realizado por Sweigert y cols. demostraron que consumidores de cannabis con un daño en el cerebelo presentan una mayor ansia por la sustancia. El estudio consistió en realizar pruebas de neuroimágenes utilizando las técnicas de resonancia magnética funcional (fMRI) en estado de reposo e imágenes de tensor de difusión (DTI) a pacientes con un consumo de cannabis alto determinado por medio de la Prueba de detección de consumo de alcohol, tabaquismo y sustancias (ASSIST). En el estudio realizado con fMRI se observó una mayor conectividad en la mCPF, CPF orbito lateral y el putamen, estructuras que son relacionadas con el deseo de la sustancia. Por otra parte, en los estudios por DTI se observó que en los consumidores de cannabis se ve modificada la cantidad de sustancia blanca del cerebelo, concluyendo que el cerebelo se ve involucrado en la respuesta de ansias por la sustancia (Sweigert et al., 2020).

Finalmente encontramos que en un estudio transversal y multicéntrico realizado por van de Glind y cols. se relacionó la prevalencia del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) y el consumo de nicotina. El estudio consistió en dos etapas; en la etapa uno se buscaba detectar que los pacientes tratados por TUS presentan TDAH, en cambio en la etapa dos los pacientes fueron diagnosticados y evaluados para TDAH y otros trastornos psiquiátricos por medio de la Escala de autoinforme de TDAH en adultos V 1.1 (ASRS) y diagnosticados

por la entrevista para adultos de Conner para DSM - IV (CAADID). El número de pacientes que presentaban TDAH y presentaban TUS fue un 40.9% de la población de estudio concluyendo que el TDAH es un factor de vulnerabilidad para el consumo de sustancias (van de Glind et al., 2013).

## **Capítulo 10. Conclusiones**

De acuerdo con los resultados obtenidos en los diferentes estudios se puede relacionar la hipofuncionalidad del cerebelo en sujetos caracterizados como impulsivos con la predisposición al consumo de sustancias de abuso y por tanto en el padecimiento de un TUS.

La relación existente entre los receptores de endocannabinoides y el sistema de motivación y recompensa nos permiten hipotetizar que puede existir una regulación del sistema de endocannabinoides en este, actuando por la vía del cerebelo NCP-AVT.

## **Capítulo 11. Propuesta de investigación.**

La investigación nos permite hipotetizar que la expresión del receptor CB1 de los NCP regula la impulsividad y el consumo de la sustancia de abuso (cocaína) en ratas.

Para resolver la hipótesis planteada se propone realizar un estudio con ratas adolescentes (caracterizadas como impulsivas) y como grupo control ratas adultas de ambos sexos, utilizando cocaína como sustancia adictiva ya que se ha observado que en ratas provoca un aumento en la actividad neuronal observándose una preferencia condicionada en presencia de dicha sustancia (Miquel et al., 2020). El estudio se realizaría por medio de las siguientes pruebas:

### **11.1. Tarea de descuento por demora**

Se realizará la prueba tarea por descuento por demora que tiene como fundamento la caracterización de los sujetos impulsivos al realizar pruebas de condicionamiento por recompensas decrecientes en intervalos de tiempo cortos (Pritschmann et al., 2021). Para el cálculo de la tasa de descuento por demora se realizará por medio de la función hiperbólica, que permite la obtención de parámetro  $k$  el cual describe la velocidad en la que el valor de recompensa disminuye conforme disminuye la demora de recepción (Figura 11) (Young, 2017).

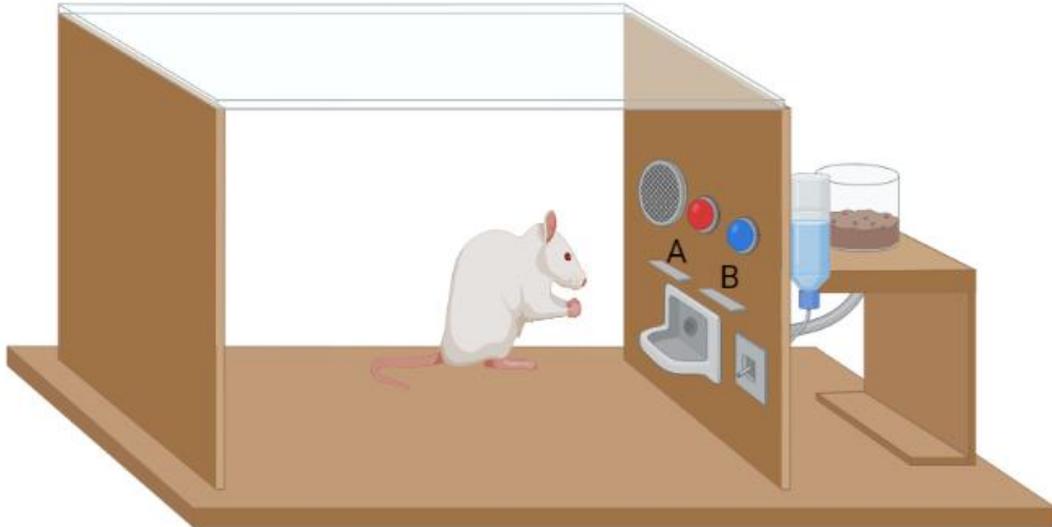
$$\text{Tasa de Descuento por Demora} = \frac{\text{Palanqueos}}{1 + K * \text{Demora}}$$

**Figura 11 Fórmula Tasa de Descuento por Demora**

La prueba se realizará con ratas adolescentes y con el grupo control (adultos). Ambos grupos serán condicionados al presionar una palanca, posterior a una serie de condicionamiento de palanqueo, se recompensará a la rata con un pellet de cocaína. Al apretar la palanca A, se le hará la recompensa con 3 pellets de cocaína, en cambio al apretar la palanca B se dará 1 pellet (contrabalanceado entre sujetos). Se realizarán seis series de palanqueo con tiempos crecientes en cada uno, en donde se determinará la tasa de descuento por demora por el número de veces apretada la palanca B en comparación de la palanca A por cada intervalo de tiempo. Una alta tasa de descuento por demora es asociada a una conducta impulsiva (Figura 12).

Posterior a la prueba los sujetos que se caracterizaron como impulsivos al presentar una alta tasa de descuento por demora serán sacrificados para la obtención del cerebelo.

**A:** Administración de 3 pellets de cocaína  
**B:** Administración de 1 pellete de cocaína



**Figura 12 Prueba de tarea de descuento por demora.**

La prueba de tarea de descuento por demora permite la caracterización de la impulsividad al representar la pérdida del valor del reforzador al disminuir su tiempo de recepción. Creado por JRR con BioRende.com

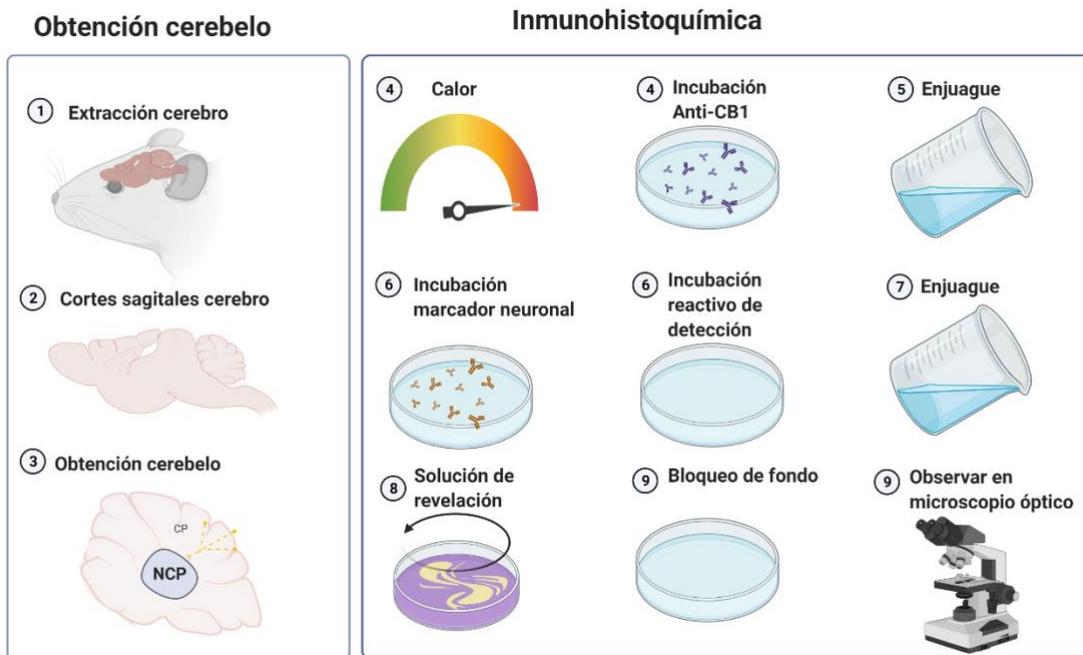
El resultado esperado es que las ratas adolescentes desplieguen más conductas de tipo impulsivo vs. las ratas adultas.

## 11.2 Inmunohistoquímica

En la demostración de la presencia del receptor CB1 en el cerebelo se realizaría la extracción del cerebro de las ratas previamente tratadas tomando el cerebelo para su conservación se utilizará congelación con nitrógeno líquido realizando cortes sagitales con la finalidad de observar los NCP.

Para la detección del receptor CB1 en NCP se realizaría una inmunohistoquímica utilizando un anticuerpo policlonal anti-CB1 y un

marcador neuronal y el reactivo de detección, que tiene como fundamento la detección de antígenos mediante la utilización de anticuerpo en tejidos (Ramos-Vara, 2017). Para la recuperación del antígeno se realizará por medio de calor, posteriormente se incubarán secciones seriadas de tejido en solución con anti-CB1, seguido se enjuagarán las secciones para incubar nuevamente en solución con el marcador neuronal y luego con el reactivo de detección. Se enjuagarán nuevamente las secciones. Se revelará la tinción y se realizará un bloqueo de fondo para disminuir la tinción de fondo (Figura 13). Para observar los tejidos teñidos se utilizará un microscopio óptico (Magaki et al., 2019).



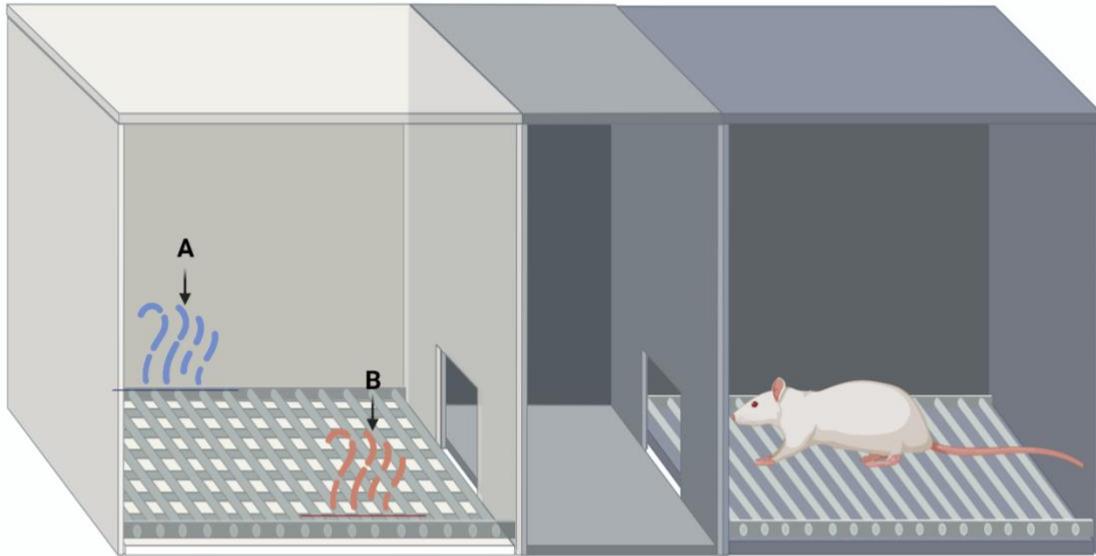
**Figura 13 Inmunohistoquímica**

Se ilustra la obtención del cerebelo para la observación de los Núcleos Cerebelosos Profundos (NCP) y el método para realizar la histoquímica. Creado por JRR con BioRende.com

Los resultados esperados es que las ratas adolescentes presenten una menor expresión del receptor para cannabinoides vs. ratas adultas.

### **11.3. Prueba de condicionamiento.**

Se realizaría una prueba de condicionamiento de preferencia de lugar (CPL) la cual tiene como fundamento revelar el gusto y búsqueda de la sustancia de abuso en este caso cocaína, equivaliendo a un mayor gusto por la sustancia por una mayor búsqueda (Roger et al., 2016). Para llevar a cabo la prueba se coloca en contacto a los sujetos a dos estímulos olfatorios en el primer estímulo se relacionaría con una dosis intraperitoneal de cocaína (C+) sin anestesia subsiguientemente del estímulo olfatorio, realizando seis sesiones de condicionamiento, posteriormente se pondrá en contacto al sujeto con un estímulo olfatorio distinto vinculado a una dosis intraperitoneal de solución salina (C-) (Figura 14). Determinando la preferencia de lugar posterior a la última administración teniendo presentes ambos estímulos olfatorios durante 30 minutos, calculando el porcentaje de preferencia, usando la fórmula delta  $((A_2 - A_1) / A_1 * 100)$  donde  $A_1$  representa el tiempo con el estímulo inicial y  $A_2$  representa el tiempo con el estímulo después del acondicionamiento (Tyhon et al., 2008). El estudio se realizaría de la misma manera utilizando el grupo control, y se comparará el porcentaje de preferencia entre grupos.



- A Estímulo olfatorio asociado a Cocaína
- B Estímulo olfatorio asociado a solución salina

**Figura 14 Prueba de condicionamiento de preferencia de lugar.**

Se ilustra en la figura la preferencia de lugar al presentarse dos estímulos olfatorios posteriores al tiempo de acondicionamiento. Creado por JRR con BioRende.com

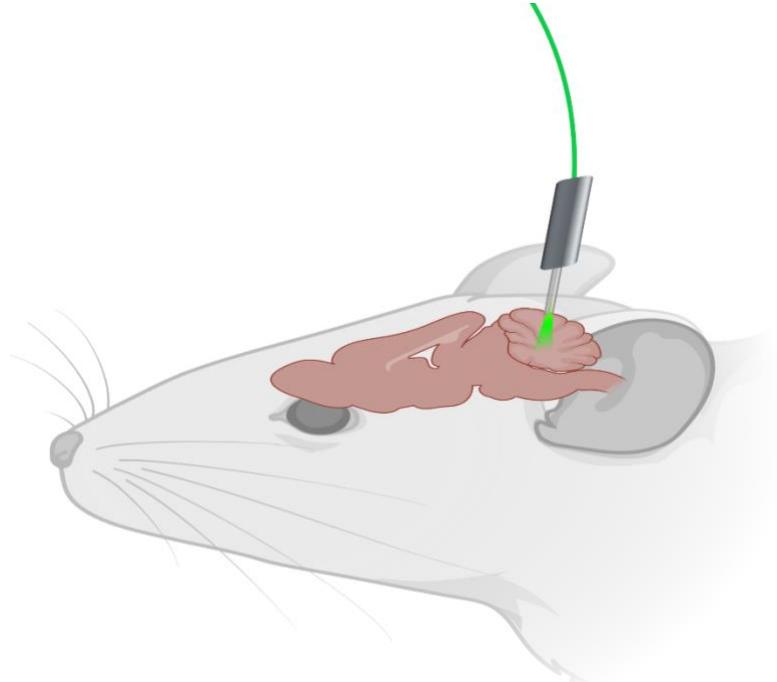
El resultado esperado es que la rata adolescente presente una mayor conducta de búsqueda de la droga, es decir que pase más tiempo en el compartimiento asociado a la droga, vs. la rata adulta.

### 11.4 Autoadministración e inhibición

La prueba de autoadministración de cocaína se realiza por medio de un procedimiento de umbral, el cual tiene como fundamento la evaluación de la dosis mínima que la rata se autoadministra (Oleson & Roberts, 2012).

Se realiza una cirugía colocando una cánula de acero inoxidable en los NCP con el objetivo de realizar administraciones de cocaína y endocannabinoides (2-AG y Anandamina la combinación de ambos

endocannabinoides tiene como objetivo potenciar la respuesta) para medir y controlar el impulso (Figura 15).



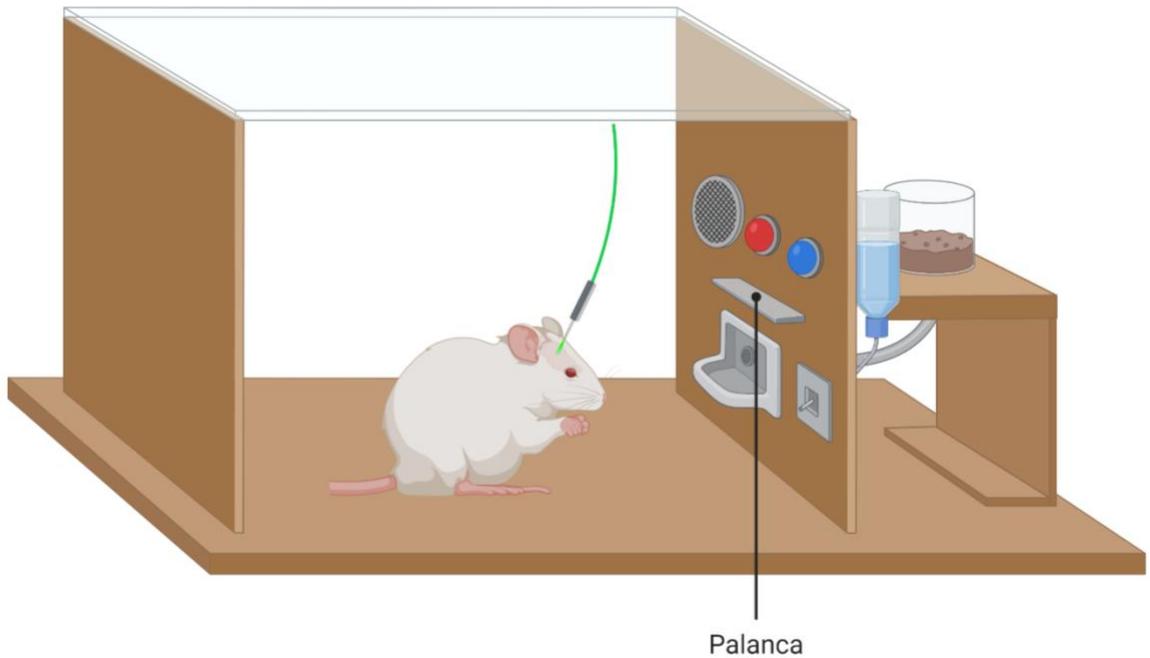
**Figura 15 Autoadministración: Colocación de cánulas**

Se ilustra la colocación de la cánula de administración en el NCP. Creado por JRR con BioRende.com

Los sujetos de estudio serán condicionados mediante la prueba de condicionamiento operante que tiene la finalidad de que los sujetos de prueba asocien una actividad con un reforzador que puede ser positivo o negativo (Nargeot & Puygrenier, 2019), Para la prueba se realizará con un reforzante positivo recibiendo una administración de cocaína al operar la palanca.

Posterior al condicionamiento los sujetos de prueba serán sometidos a un periodo en la cámara de condicionamiento operante recibiendo una administración de cocaína por palanqueo y una administración de

endocannabinoides subsiguientemente (Figura 16). Con la finalidad de observar el comportamiento del sujeto.



**Figura 16 Autoadministración: Condicionamiento operante y autoadministración**  
Se ilustra la autoadministración de cocaína por medio de palanqueo en el condicionamiento operante, posteriormente se realizará la administración de endocannabinoides.  
Creado por JRR con BioRende.com

Los resultados esperados son que las ratas adolescentes se autoadministren una mayor dosis de cocaína vs. las ratas adultas. Esta conducta, en la rata adolescente, se podrá revertir tras la administración de cannabinoides.

## Capítulo 12. Referencias

- Abrahamo, K. P., Salinas, A. G., & Lovinger, D. M. (2017). Alcohol and the Brain: Neuronal Molecular Targets, Synapses, and Circuits. *Neuron*, 96(6). <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.10.032>
- Albergaria, C., Silva, N. T., Darmohray, D. M., & Carey, M. R. (2020). Cannabinoids modulate associative cerebellar learning via alterations in behavioral state. *ELife*, 9. <https://doi.org/10.7554/eLife.61821>
- Aron, A. R., & Poldrack, R. A. (2006). Cortical and Subcortical Contributions to Stop Signal Response Inhibition: Role of the Subthalamic Nucleus. *The Journal of Neuroscience*, 26(9). <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4682-05.2006>
- Asociación Americana de Psiquiatría. (2014). *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* (V. Arlington & Asociación Americana de Psiquiatría, Eds.; 5th ed.).
- Berrendero, F., Robledo, P., Trigo, J. M., Martín-García, E., & Maldonado, R. (2010). Neurobiological mechanisms involved in nicotine dependence and reward: Participation of the endogenous opioid system. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 35(2). <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.02.006>
- Buceta, I., Elezgarai, I., Rico-Barrio, I., Gerrikagoitia, I., Puente, N., & Grandes, P. (2020). Deletion of the cannabinoid CB<sub>1</sub> receptor impacts on the ultrastructure of the cerebellar parallel fiber-Purkinje cell synapses. *Journal of Comparative Neurology*, 528(6), 1041–1052. <https://doi.org/10.1002/cne.24808>
- Carta, I., Chen, C. H., Schott, A. L., Dorizan, S., & Khodakhah, K. (2019). Cerebellar modulation of the reward circuitry and social behavior. *Science*, 363(6424). <https://doi.org/10.1126/science.aav0581>
- Carvalho, M., Carmo, H., Costa, V. M., Capela, J. P., Pontes, H., Remião, F., Carvalho, F., & Bastos, M. de L. (2012). Toxicity of amphetamines: an update. *Archives of Toxicology*, 86(8). <https://doi.org/10.1007/s00204-012-0815-5>
- Cavicchioli, M., Vassena, G., Movalli, M., & Maffei, C. (2020). Is craving a risk factor for substance use among treatment-seeking individuals with alcohol and other drugs use disorders? A meta-analytic review. *Drug and Alcohol Dependence*, 212. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2020.108002>
- Centro de Investigación Económica y Presupuestaria, A. C. (2021). *Gasto Público en Seguridad 2019-2020*.

- Cohen, D. (2014). Deep Cerebellar Nuclei. In D. Jaeger & R. Jung (Eds.), *Encyclopedia of Computational Neuroscience*. Springer New York. [https://doi.org/10.1007/978-1-4614-7320-6\\_469-1](https://doi.org/10.1007/978-1-4614-7320-6_469-1)
- Colorado Department of Public Safety. (2018). *Impacts of Marijuana Legalization in Colorado*. [https://cdpsdocs.state.co.us/ors/docs/reports/2018-SB13-283\\_Rpt.pdf](https://cdpsdocs.state.co.us/ors/docs/reports/2018-SB13-283_Rpt.pdf)
- CONADIC. (2019). *Informe sobre la situación del consumo de drogas en México y su atención integral* .
- Dafny, N., & Rosenfeld, G. C. (2017). Neurobiology of Drugs of Abuse. In P. Michael (Ed.), *Conn's Translational Neuroscience*. Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802381-5.00052-X>
- Diana, M. (2011). The Dopamine Hypothesis of Drug Addiction and Its Potential Therapeutic Value. *Frontiers in Psychiatry*, 2. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2011.00064>
- Djurendic-Brenesel, M., & Pilija, V. (2016). Opiate Receptors and Gender and Relevance to Heroin Addiction. In V. R. Preedy (Ed.), *Neuropathology of Drug Addictions and Substance Misuse* (Vol. 1). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800213-1.00086-9>
- Everett, T. J., Gomez, D. M., Hamilton, L. R., & Oleson, E. B. (2021). Endocannabinoid modulation of dopamine release during reward seeking, interval timing, and avoidance. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 104. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110031>
- Filbey, F. M., Beaton, D., & Prashad, S. (2021). The contributions of the endocannabinoid system and stress on the neural processing of reward stimuli. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 106. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110183>
- Fouriezos, G., Hansson, P., & Wise, R. A. (1978). Neuroleptic-induced attenuation of brain stimulation reward in rats. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 92(4). <https://doi.org/10.1037/h0077500>
- Gallistel, C. R., Shizgal, P., & Yeomans, J. S. (1981). A portrait of the substrate for self-stimulation. *Psychological Review*, 88(3), 228–273.
- García, C., Palomo-Garo, C., Gómez-Gálvez, Y., & Fernández-Ruiz, J. (2016). Cannabinoid-dopamine interactions in the physiology and physiopathology of the basal ganglia. *British Journal of Pharmacology*, 173(13). <https://doi.org/10.1111/bph.13215>

- Grace, A. A., Floresco, S. B., Goto, Y., & Lodge, D. J. (2007). Regulation of firing of dopaminergic neurons and control of goal-directed behaviors. *Trends in Neurosciences*, 30(5). <https://doi.org/10.1016/j.tins.2007.03.003>
- Graves, S. M., Xie, Z., Stout, K. A., Zampese, E., Burbulla, L. F., Shih, J. C., Kondapalli, J., Patriarchi, T., Tian, L., Brichta, L., Greengard, P., Krainc, D., Schumacker, P. T., & Surmeier, D. J. (2020). Dopamine metabolism by a monoamine oxidase mitochondrial shuttle activates the electron transport chain. *Nature Neuroscience*, 23(1). <https://doi.org/10.1038/s41593-019-0556-3>
- Harvanko, A. M., Strickland, J. C., Slone, S. A., Shelton, B. J., & Reynolds, B. A. (2019). Dimensions of impulsive behavior: Predicting contingency management treatment outcomes for adolescent smokers. *Addictive Behaviors*, 90, 334–340. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2018.11.031>
- Hirono, M., & Yanagawa, Y. (2021). Endocannabinoids regulate cerebellar GABAergic transmission in a synapse type-dependent manner. *Journal of Neuroscience Research*, 99(3). <https://doi.org/10.1002/jnr.24765>
- Holtzman, M., & Fishman, S. M. (2005). Opioid Receptors. In H. T. BENZON, S. N. RAJA, R. E. MOLLOY, S. S. LUI, & SM. FISHMAN (Eds.), *Essentials of Pain Medicine and Regional Anesthesia* (2nd ed.). Churchill Livingstone. <https://doi.org/10.1016/B978-0-443-06651-1.50014-9>
- Ikai, Y., Takada, M., & Mizuno, N. (1994). Single neurons in the ventral tegmental area that project to both the cerebral and cerebellar cortical areas by way of axon collaterals. *Neuroscience*, 61(4). [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(94\)90413-8](https://doi.org/10.1016/0306-4522(94)90413-8)
- Instituto Nacional de Psiquiatría de la Fuente Muñiz, Comisión Nacional Contra las Adicciones, & Secretaría de Salud. (2016). *Encuesta Nacional de Consumo de Drogas en Estudiantes 2016: Reporte de Tabaco*.
- Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, Comisión Nacional Contra las Adicciones, & Secretaría de Salud. (2016). *Encuesta Nacional de Consumo de Drogas en Estudiantes 2016: Reporte de Drogas*.
- Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, Comisión Nacional Contra las Adicciones, & Secretaría de Salud. (2016). *Encuesta Nacional de Consumo de Drogas en Estudiantes 2016: Reporte de Alcohol*.

- Jimshelishvili, S., & Dididze, M. (2021, July 31). *Neuroanatomy, Cerebellum*. StatPearls. <https://www.ncbi-nlm-nih-gov.pbidi.unam.mx:2443/books/NBK538167/>
- Jung, K.-M., & Piomelli, D. (2021). Lipids | The Endocannabinoid System. In J. Jez (Ed.), *Encyclopedia of Biological Chemistry III* (3rd ed.). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809633-8.21365-4>
- Kilaru, A., & Chapman, K. D. (2020). The endocannabinoid system. *Essays in Biochemistry*, 64(3). <https://doi.org/10.1042/EBC20190086>
- Klein, M. O., Battagello, D. S., Cardoso, A. R., Hauser, D. N., Bittencourt, J. C., & Correa, R. G. (2019). Dopamine: Functions, Signaling, and Association with Neurological Diseases. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 39(1). <https://doi.org/10.1007/s10571-018-0632-3>
- Koob, G. F., & Volkow, N. D. (2010). Neurocircuitry of Addiction. *Neuropsychopharmacology*, 35(1). <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). [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)00104-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)00104-8)
- Kreitzer, A. C., Carter, A. G., & Regehr, W. G. (2002). Inhibition of Interneuron Firing Extends the Spread of Endocannabinoid Signaling in the Cerebellum. *Neuron*, 34(5). [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(02\)00695-5](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(02)00695-5)
- Lagattuta, K. H., Kramer, H. J., Kennedy, K., Hjortsvang, K., Goldfarb, D., & Tashjian, S. (2015). Beyond Sally's Missing Marble. In J. Benson (Ed.), *Advances in Child Development and Behavior* (JAI, Vol. 48). <https://doi.org/10.1016/bs.acdb.2014.11.005>
- Lu, H.-C., & Mackie, K. (2016). An Introduction to the Endogenous Cannabinoid System. *Biological Psychiatry*, 79(7). <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.07.028>
- Magaki, S., Hojat, S. A., Wei, B., So, A., & Yong, W. H. (2019). An Introduction to the Performance of Immunohistochemistry. In W. Yong (Ed.), *Methods Mol Biol* (Vol. 1897). Humana Press. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8935-5\\_25](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8935-5_25)
- Marcaggi, P. (2015). Cerebellar Endocannabinoids: Retrograde Signaling from Purkinje Cells. *The Cerebellum*, 14(3). <https://doi.org/10.1007/s12311-014-0629-5>

- Martinez, L. R., Black, K. C., Webb, B. T., Bell, A., Baygani, S. K., Mier, T. J., Dominguez, L., Mackie, K., & Kalinovsky, A. (2020). Components of Endocannabinoid Signaling System Are Expressed in the Perinatal Mouse Cerebellum and Required for Its Normal Development. *Eneuro*, 7(2). <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0471-19.2020>
- Méndez, J. (2020). *Obtenido de Presupuesto para prevención y control de enfermedades*. Centro de Investigación Económica y Presupuestaria, A.C. <https://ciep.mx/presupuesto-para-prevencion-y-control-de-enfermedades/#fn1>
- Miquel, M., Gil-Miravet, I., & Guarque-Chabrera, J. (2020). The Cerebellum on Cocaine. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 14. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2020.586574>
- Moeller, F. G., Barratt, E. S., Dougherty, D. M., Schmitz, J. M., & Swann, A. C. (2001). Psychiatric Aspects of Impulsivity. *American Journal of Psychiatry*, 158(11). <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.11.1783>
- Morello, F., & Partanen, J. (2015). Diversity and development of local inhibitory and excitatory neurons associated with dopaminergic nuclei. *FEBS Letters*, 589(24PartA). <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2015.10.001>
- Moreno-Rius, J., & Miquel, M. (2017). The cerebellum in drug craving. *Drug and Alcohol Dependence*, 173. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2016.12.028>
- Nargeot, R., & Puygrenier, L. (2019). Operant Learning in Invertebrates. In *Reference Module in Life Sciences*. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809633-8.90788-X>
- Olds, J., & Milner, P. (1954). Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 47(6). <https://doi.org/10.1037/h0058775>
- Oleson, E. B., & Roberts, D. C. S. (2012). Cocaine Self-Administration in Rats: Threshold Procedures. In F. Kobeissy (Ed.), *Psychiatric Disorders. Methods in Molecular Biology (Methods and Protocols)* (Vol. 829). Human Press. [https://doi.org/10.1007/978-1-61779-458-2\\_20](https://doi.org/10.1007/978-1-61779-458-2_20)
- OMS. (1994). *Glosario de Términos de alcohol y drogas*.
- Passamonti, L., Lansdall, C., & Rowe, J. (2018). The neuroanatomical and neurochemical basis of apathy and impulsivity in frontotemporal lobar degeneration. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 22. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2017.12.015>

- Pritschmann, R. K., Yurasek, A. M., & Yi, R. (2021). A review of cross-commodity delay discounting research with relevance to addiction. *Behavioural Processes*, 186. <https://doi.org/10.1016/j.beproc.2021.104339>
- Prospéro García, O. E., Ruiz Contreras, A. E., Cortés Morelos, J., Herrera Solís, A., & Méndez Díaz, M. (2019). Marihuana: legalización y atención médica. *Revista de La Facultad de Medicina*, 62(6). <https://doi.org/10.22201/fm.24484865e.2019.62.6.02>
- Prospéro-García, O., Amancio-Belmont, O., Becerril Meléndez, A. L., Ruiz-Contreras, A. E., & Méndez-Díaz, M. (2016). Endocannabinoids and sleep. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 71. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.10.005>
- Proulx, C. D., Aronson, S., Milivojevic, D., Molina, C., Loi, A., Monk, B., Shabel, S. J., & Malinow, R. (2018). A neural pathway controlling motivation to exert effort. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 115(22). <https://doi.org/10.1073/pnas.1801837115>
- Ramos-Vara, J. A. (2017). Principles and Methods of Immunohistochemistry. In J. Gautier (Ed.), *Drug Safety Evaluation. Methods in Molecular Biology* (Vol. 1641). Humana Press. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7172-5\\_5](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7172-5_5)
- Roger, C., García Pardo, M. del P., & Aguilar, M. A. (2016). Condicionamiento de preferencia de lugar: un modelo animal para evaluar las propiedades motivacionales de las drogas. *Escritos de Psicología / Psychological Writings*, 9(2). <https://doi.org/10.5231/psy.writ.2016.0906>
- Rohrig, T. P. (2019). Tolerance. In T. P. Rohring (Ed.), *Postmortem Toxicology* (1st ed.). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-815163-1.00015-0>
- Romer, D. (2010). Adolescent risk taking, impulsivity, and brain development: Implications for prevention. *Developmental Psychobiology*, n/a-n/a. <https://doi.org/10.1002/dev.20442>
- Routtenberg, A., Gardner, E. L., & Huang, Y. H. (1971). Self-stimulation pathways in the monkey, *Macaca mulatta*. *Experimental Neurology*, 33(1). [https://doi.org/10.1016/0014-4886\(71\)90115-4](https://doi.org/10.1016/0014-4886(71)90115-4)
- Shaw, P., Ishii-Takahashi, A., Park, M. T., Devenyi, G. A., Zibman, C., Kasparek, S., Sudre, G., Mangalmurti, A., Hoogman, M., Tiemeier, H., von Polier, G., Shook, D., Muetzel, R., Chakravarty, M. M., Konrad, K., Durston, S., & White, T. (2018). A multicohort, longitudinal study of cerebellar development in attention deficit hyperactivity disorder.

*Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 59(10). <https://doi.org/10.1111/jcpp.12920>

Solinas, M., Belujon, P., Fernagut, P. O., Jaber, M., & Thiriet, N. (2019). Dopamine and addiction: what have we learned from 40 years of research. *Journal of Neural Transmission*, 126(4). <https://doi.org/10.1007/s00702-018-1957-2>

Suárez, J., Bermúdez-Silva, F. J., Mackie, K., Ledent, C., Zimmer, A., Cravatt, B. F., & de Fonseca, F. R. (2008). Immunohistochemical description of the endogenous cannabinoid system in the rat cerebellum and functionally related nuclei. *The Journal of Comparative Neurology*, 509(4). <https://doi.org/10.1002/cne.21774>

Sultan, F. (2015). Cerebellum: Anatomy and Physiology. In A. Toga (Ed.), *Brain Mapping*. Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-397025-1.00218-9>

Sweigert, J., Pagulayan, K., Greco, G., Blake, M., Larimer, M., & Kleinhans, N. M. (2020). A multimodal investigation of cerebellar integrity associated with high-risk cannabis use. *Addiction Biology*, 25(6). <https://doi.org/10.1111/adb.12839>

Tanabe, H. C., Kubo, D., Hasegawa, K., Kochiyama, T., & Kondo, O. (2018). Cerebellum: Anatomy, Physiology, Function, and Evolution. In E. Bruner, N. Ogihara, & H. Tanabe (Eds.), *Digital Endocasts. Replacement of Neanderthals by Modern Humans Series*. Springer Japan. [https://doi.org/10.1007/978-4-431-56582-6\\_18](https://doi.org/10.1007/978-4-431-56582-6_18)

Ting-A-Kee, R., & van der Kooy, D. (2012). The Neurobiology of Opiate Motivation. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2(10). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a012096>

Turton, S., & Lingford-Hughes, A. (2020). Neurobiology and principles of addiction and tolerance. *Medicine*, 48(12). <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2020.09.012>

Tyhon, A., Lakaye, B., Adamantidis, A., & Tirelli, E. (2008). Amphetamine- and cocaine-induced conditioned place preference and concomitant psychomotor sensitization in mice with genetically inactivated melanin-concentrating hormone MCH1 receptor. *European Journal of Pharmacology*, 599(1–3). <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2008.09.027>

Uhl, G. R., Koob, G. F., & Cable, J. (2019). The neurobiology of addiction. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1451(1). <https://doi.org/10.1111/nyas.13989>

United Nations publication. (2020). *World Drug Report 2020*.

- van de Glind, G., van Emmerik-van Oortmerssen, K., Carpentier, P. J., Levin, F. R., Koeter, M. W. J., Barta, C., Kaye, S., Skutle, A., Franck, J., Konstenius, M., Bu, E.-T., Moggi, F., Dom, G., Demetrovics, Z., Fatséas, M., Schillinger, A., Kapitány-Fövény, M., Verspreet, S., Seitz, A., ... van den Brink, W. (2013). The International ADHD in Substance Use Disorders Prevalence (IASP) study: background, methods and study population. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*, 22(3). <https://doi.org/10.1002/mpr.1397>
- Venton, B. J. (2006). Cocaine Increases Dopamine Release by Mobilization of a Synapsin-Dependent Reserve Pool. *Journal of Neuroscience*, 26(12). <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4901-04.2006>
- Volkow, N. D., Wise, R. A., & Baler, R. (2017). The dopamine motive system: implications for drug and food addiction. *Nature Reviews Neuroscience*, 18(12). <https://doi.org/10.1038/nrn.2017.130>
- Wise, R. A., Spindler, J., deWit, H., & Gerberg, G. J. (1978). Neuroleptic-Induced "Anhedonia" in Rats: Pimozide Blocks Reward Quality of Food. *Science*, 201(4352). <https://doi.org/10.1126/science.566469>
- Young, M. E. (2017). Discounting: A practical guide to multilevel analysis of indifference data. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 108(1). <https://doi.org/10.1002/jeab.265>
- Zapata, F., Matey, J. M., Montalvo, G., & García-Ruiz, C. (2021). Chemical classification of new psychoactive substances (NPS). *Microchemical Journal*, 163. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2020.105877>