



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

TESINA

**FUNCIÓN DEL SISTEMA ENDOCANABINOIDE DEL HIPOCAMPO EN LA
IMPULSIVIDAD Y USO DE SUSTANCIAS**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

PRESENTA

LEISDY MAADAI RAMÍREZ REYES

CDMX

2022





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesor: ZAMBRANO GONZALEZ ELENA

VOCAL: Profesor: PEDRAZA CHAVERRI JOSE

SECRETARIO: Profesor: MENDEZ DIAZ MONICA

1er. SUPLENTE: Profesor: GONZALEZ TRUJANO MARIA EVA

2° SUPLENTE: Profesor: ARELLANO SALAZAR GUILLERMINA YAZMIN

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA: FACULTAD DE MEDICINA UNAM. POR RAZONES DE LA PANDEMIA LAS SESIONES FUERON EN LÍNEA

ASESOR DEL TEMA:

MENDEZ DIAZ MONICA

SUSTENTANTE (S):

RAMIREZ REYES LEISDY MAADAI

Agradecimientos

Al Programa de Apoyo de Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT, IA205218) por su apoyo para la realización del presente trabajo.

A mis padres y hermanos, que tanto amo, por su apoyo y confianza incondicional durante todos estos años para motivarme a no rendirme y cumplir un sueño más.

A Rodrigo Medina por su cariño y confianza en mí

A mi asesora Dra. Mónica por guiarme y apoyarme durante todo el desarrollo del presente trabajo

Índice

1. Lista de figuras -----	5
2. Abreviaturas -----	6
3. Resumen -----	9
4. Abstrac -----	10
5. Introducción -----	11
5.1. Epidemiología del uso de sustancias -----	11
5.2. Trastorno por consumo de sustancias -----	17
5.3. Sistema de motivación y recompensa -----	20
5.4. Sistema de castigo / defensa -----	23
5.5. Sistema de control de los impulsos -----	25
5.6. Hipocampo -----	28
5.6.1 El caso de Henry Molaisonz (H.M.) -----	28
5.6.2 Neuroanatomía y neuroquímica del hipocampo -----	32
5.7. Sistema de Endocannabinoides -----	35
6. Planteamiento del problema-----	43
7. Hipótesis -----	43
8. Metodología-----	43
9. Material y reactivos-----	53
10. Resultados -----	54
11. Discusión -----	58
12. Propuestas metodológicas -----	61
13.1. Tarea de descuento por demora -----	61
13.2. Autoadministración de cocaína -----	63
13.3. Acceso extendido a la cocaína -----	65
13. Conclusiones -----	66
14. Referencias bibliográficas -----	66

1. Lista de figuras

Figura 1. Sistema de motivación y recompensa -----	21
Figura 2. Sistema dopaminérgico -----	22
Figura 3. Liberación de dopamina -----	23
Figura 4. Remoción del foco epileptogénico de H.M.-----	29
Figura 5. Prueba de habilidad visuomotora de H.M.-----	31
Figura 6. Principales neuronas del Hipocampo -----	33
Figura 7. Esquema de la vía excitadora trisináptica-----	35
Figura 8. Distribución de CB1R en el cerebro-----	37
Figura 9. Estructuras químicas Endocannabinoides-----	39
Figura 10. Síntesis y degradación de AEA y 2-AG -----	40
Figura 11. Señalización endocannabinoides -----	42
Figura 12. Aparato experimental para la elección espacial intertemporal -----	44
Figura 13. Microfotografías representativas de lesiones simuladas (derecha) y HPC---	49
Figura 14. Esquema de la respuesta instrumental operante libre en un programa de razón fija (FR-1) con refuerzo retardado -----	54
Figura 15. Esquema de las lesiones del hipocampo -----	56
Figura 16. Cámara operante para la tarea de descuento por demora-----	62
Figura 17. Resultados esperados de la prueba de descuento por demora-----	62
Figura 18. Autoadministración en rata. Accesorios, cirugía y cámara operante-----	63
Figura 19. Resultados esperados de la prueba de autoadministración de cocaína-----	64
Figura 20. Resultados esperados de la prueba de acceso extendido-----	65

2. Abreviaturas

2-AG	2-araquidonil-glicerol
5-HT	Serotonina
a.C.	antes de Cristo
ACC	Corteza cingulada anterior
ACh	Acetilcolina
AEA	Anandamida
AMPC	Adenosín monofosfato cíclico
AMS	Área motora suplementaria
AR	Ácido araquidónico
AR	Alta recompensa
ATV	Área tegmental ventral
BR	Baja recompensa
CA	Cuerno de Ammón
CB	Receptor cannabinoide
CCA	Corteza cingulada anterior
CDC	Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades
CE	Corteza entorrinal
CI	Coeficiente intelectual
CONADIC	Comisión Nacional Contra las Adicciones
CONASAMI	Comisión Nacional de Salarios Mínimos
CPFV	Corteza prefrontal ventro medial
CRD	Centro de Rehabilitación y Desintoxicación
DAG	Diacilgliceroles
DAGL α , β	Diacilglicerol lipasas α , β
delta – 9- THC	delta-9-tetrahidrocannabinol
DMS-5	Diagnostic and Statistical manual of Mental Disorders
DMSO	Dimetilsulfoxido
DSE	Supresión de excitación inducida por despolarización
DSI	Supresión de inhibición inducida por despolarización
EMT	Transportador de membrana endocannabinoide putativo

ENCODAT	Encuesta Nacional de Consumo de Droga, Alcohol y Tabaco
ENT	Enfermedades No Transmisibles
EtNH ₂	Etanolamina
FAAH	Amida hidrolasa de ácido graso
FEF	Campos oculares frontales
GABA	Ácido γ -aminobutírico
GD	Giro dentado
GLU	Glutamato
GPe	Globo pálido externo
GPi	Globo pálido interno
GPP	Receptores metabotrópicos
H.M.	Henry Molaison
HPC	Hipocampo
M1	Corteza motora primaria
MAGL	Monoacilglicerol
MAPquinasas	Cinasas de proteína activadas por mitógenos
MPFC	Corteza prefrontal Medial
NA	Norepinefrina
NAcc	Núcleo accumbens
NADA	N-araquidonoildopamina
NAGLy	N-araquidonoilglicina
NAPE	N-araquidonoilfosfatidiletanolamina
NAT	N-acetiltransferasa
nBLA	Núcleo basolateral de la amígdala
NEM	Neuronas espinosas medianas del estriado
NIDA	National Institute on Drug Abuse
nST	Núcleo subtalámico
ODA	Cis-9,10-octadecanoamida (oleamida)
OMS	Organización Mundial de la Salud
ONUDC	Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Crimen
PBS	Solución salina tamponada con fosfato

PL D, C	Fosfolipasa D, C
PM	Área pre-motora
PPAD	Receptores activados por proliferadores de peroxisomas
SAMHSA	Administración de Servicios de Abuso de Sustancias y Salud Mental
SEC	Sistema Endocannabinoide
SISVEA	Sistema de Vigilancia Epidemiológica de las Adicciones
SNC	Sistema Nervioso Central
SNC	Sustancia nigra pars compacta
SNr	Sustancia nigra pars reticulata
TCS	Trastorno por Consumo de Sustancias
TRPV	Receptores vaniloideos de potencial transitorio
VA	Ventral anterior
vHC	Región ventral del hipocampo
VL	Ventral lateral
vPFC	Región ventral de la corteza prefrontal

3. Resumen

Las sustancias de abuso y su consumo son un problema de salud a nivel mundial de acuerdo con los informes obtenidos de la Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Crimen [ONUDD], el Sistema de Vigilancia Epidemiológica de las Adicciones [SISVEA] y la Encuesta Nacional de Consumo de Droga, Alcohol y Tabaco [ENCODAT]. Dicho consumo provoca un impacto negativo en el sistema nervioso central (SNC) debido a que las sustancias de abuso incluido el cannabis (la sustancia más consumida desde una edad temprana) activan el circuito de la recompensa y motivación cerebral, mediante el mismo mecanismo fisiológico usado por los reforzadores naturales (agua, comida, conducta sexual) favoreciendo así un aumento en el consumo de las sustancias de abuso. Además, existen casos en los que el consumo se vuelve tan intensivo que se llega a desarrollar un trastorno por consumo de sustancias (TCS), siendo la impulsividad una de las características principales del TCS debido a una deficiencia en la regulación cortical del sistema de control de los impulsos. Sin embargo es posible incluir dentro de las estructuras de regulación del sistema de control de los impulsos al hipocampo, a pesar de que su función principal se describió mediante el caso de Henry Molaison como la memoria y el aprendizaje, pruebas recientes en animales de laboratorio, humanos y casos clínicos han mostrado que al existir daño en el hipocampo se obtiene una respuesta impulsiva en el individuo, por lo cual el hipocampo también puede llegar a tener una función en el control de los impulsos, además en el hipocampo hay una alta expresión de receptores cannabinoides, mediante los cuales se activa el sistema endocannabinoide, que favorece el consumo de sustancias.

4. Abstrac

Substances of abuse and their consumption are a global health problem according to reports obtained from the United Nations Office on Drugs and Crime [UNODC], the Epidemiological Surveillance System on Addictions [SISVEA] and the National Survey on Drug, Alcohol and Tobacco Consumption [ENCODAT]. Such consumption has a negative impact on the central nervous system (CNS) because substances of abuse, including cannabis (the most widely consumed substance from an early age), activate the brain's reward and motivation circuit, through the same physiological mechanism used by natural reinforcers (water, food, sexual behavior), thus favoring an increase in the consumption of substances of abuse. There are also cases in which consumption becomes so intensive that a substance use disorder (SUD) develops, impulsivity being one of the main characteristics of SUD due to a deficiency in the cortical regulation of the impulse control system. However, it is possible to include within the regulatory structures of the impulse control system the hippocampus, although its main function was described by Henry Molaison's case as memory and learning, recent tests in laboratory animals, Recent tests in laboratory animals, humans and clinical cases have shown that when there is damage in the hippocampus an impulsive response is obtained in the individual, so the hippocampus may also have a role in impulse control, also in the hippocampus there is a high expression of cannabinoid receptors, through which the endocannabinoid system is activated, which favors the consumption of substances.

5. INTRODUCCIÓN

5.1 Epidemiología del uso de sustancias

El consumo y abuso de sustancias de abuso en los últimos años se ha ubicado en el mundo, como el problema de salud pública de mayor relevancia, debido a las consecuencias de salud y sociales que experimentan quienes las consumen. El consumo de sustancias ha ido incrementando en las últimas décadas, actualmente el 5.3 % de la población mundial (269 millones) ha consumido una sustancia de abuso en el 2018 (Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Crimen [ONUDD], 2020). De los cuales 35,6 millones de personas padecieron algún trastorno por consumo de sustancias (TCS). En comparación con otras enfermedades psiquiátricas que afectan a una gran cantidad de población, la depresión es la más cercana al TCS, ya que afecta a más de 300 millones de personas en el mundo (Organización Mundial de la Salud [OMS], 2020).

La ONUDD ha reportado que, de las sustancias de abuso ilegales, el cannabis lo consumen 192 millones de personas convirtiéndose en la más usada a nivel mundial. En comparación los opioides son consumidos por 58 millones de personas, sin embargo, son las sustancias más nocivas. Esto no quiere decir que el consumo de cannabis no sea nocivo, pues se han documentado muertes debido al consumo de cannabis y se ha descrito el impacto negativo que tiene en la funcionalidad del sistema nervioso central (SNC).

Respecto al panorama nacional, en la población de 12 a 65 años el consumo de cualquier sustancia en el último año incremento del 1.3% al 2.9% (2002-2016), mientras que el consumo de sustancias ilegales aumento del 0.8% al 2.7% (2002-2016) y el

consumo de marihuana del 0.6% al 2.1% (2002-2016) (Tabla 1) (Encuesta Nacional de Consumo de Droga, Alcohol y Tabaco [ENCODAT], 2016).

Tabla1. Tendencias del consumo de sustancias en el último año (12 a 65 años)

	2002	2008	%	2011	%	2016
	%	%		IC 95%		IC 95%
TOTAL						
MARIGUANA	0.6	1.0	1.2	0.957-1.461	2.1*	1.911-2.362
COCAÍNA	0.3	0.4	0.5	0.351-0.643	0.8	0.632-0.971
CRACK	***	0.1	0.1	0.033-0.193	0.2	0.112-0.240
ALUCINÓGENOS	***	0.1	0.1	0.010-0.146	0.2	0.086-0.233
INHALABLES	0.1	0.1	0.1	0.049-0.194	0.2	0.178-0.318
HEROÍNA	***	***	***	---	***	0.006-0.049
METANFETAMINAS	***	0.1	0.2	0.068-0.233	0.2	0.178-0.309
DROGAS ILEGALES	0.8	1.4	1.5	1.229-1.782	2.7*	2.417-2.947
CUALQUIER DROGA	1.3	1.6	1.8	1.529-2.120	2.9*	2.670-3.216

Fuente: Encuestas Nacionales de Adicciones 2002, 2008, 2011 y Encuesta Nacional de Consumo de Drogas, Alcohol y Tabaco 2016-2017

Cocaína también incluye crack

Intervalo de confianza (IC)

*Incremento significativo

***El porcentaje obtenido es menor a 0.1

Tres guiones indican que la precisión del estudio no permite detectar la prevalencia de la conducta

Por otro lado, el Sistema de Vigilancia Epidemiológica de las Adicciones (SISVEA, 2016) ha descrito que la edad de inicio de consumo de cualquier sustancia es a los 14 años. La sustancia de inicio de mayor porcentaje es el alcohol con un 41.7%, seguido por el tabaco con un 22.3% y la marihuana con un 19.1%. Este mismo informe

señala que la sustancia de impacto de mayor porcentaje es el alcohol (33.0%), seguida por el cristal (15.2%) y la marihuana (14.9%), tal como se presenta en la Tabla 2. La edad de descripción de la sustancia de impacto es en promedio a los 17 años, tan solo tres años después al consumo de la sustancia de inicio.

Tabla 2. Clasificación de la población según droga de inicio e impacto (1994-2016).

NO.	DROGA DE INICIO			DROGA DE IMPACTO			
	Sustancia	n	%	n	%	Sustancia	No.
1	Alcohol	389878	41.7	308788	33.0	Alcohol	1
2	Tabaco	208559	22.3	142061	15.2	Cristal	2
3	Marihuana	178951	19.1	139220	14.9	Marihuana	3
4	Inhalables	64536	6.9	117681	12.6	Cocaína	4
5	Cocaína	39536	4.2	93445	10.0	Heroína	5
6	Cristal	24581	2.6	64207	6.9	Inhalables	6
7	Heroína	13236	1.4	31458	3.4	Tabaco	7
8	Tranquilizantes	6726	0.7	13868	1.5	O. D. Ilegales*	8
9	O. D. Ilegales*	4512	0.5	11075	1.2	Tranquilizantes	9
10	Se desconoce	1759	0.2	8217	0.9	Sistema	10
11	Anfetaminas	1212	0.1	2346	0.3	O. D. Médicas**	11
12	O. D Médicas **	1178	0.1	2299	0.2	Anfetaminas	12
	Total	934665	100	934665	100	Total	

Fuente: Secretaria de Salud/DGE/DGAE/DIE/SISVEA/Centros de Tratamiento y Rehabilitación No Gubernamentales 1994-2016

*Otras drogas ilegales: alucinógenos y otros psicotrópicos

**O drogas médicas: morfina, derivados barbitúricos, anticolinérgicos y antidepresivos

En la población general de 12 a 65 años, el patrón de consumo excesivo en el último mes incrementó del 12.3% al 19.8% (2011-2016), en cuanto al consumo diario incremento del 0.8% al 2.9% (2011-2016) y el consumo consuetudinario aumento del

5.4 % al 8.5% (2011-2016) (Tabla 3) (ENCODAT, 2016). Como podemos observar el consumo de alcohol está incrementando a pesar de ocupar el primer lugar como droga de inicio y de impacto.

Tabla 3. Tendencia del consumo de alcohol en la población de 12 a 65 años

	2011		2016	
	%	IC 95%	%	IC 95%
TOTAL				
ALGUNA VEZ	71.3	70.071-72.609	71.0	70.287-71.737
ÚLTIMO AÑO	51.4	50.017-52.731	49.1**	48.208-49.903
ÚLTIMO MES	31.6	30.355-32.799	35.9*	35.044-36.714
CONSUMO EXCESIVO ÚLTIMO AÑO	28.0	26.809-29.106	33.6*	32.803-34.458
CONSUMO EXCESIVO ÚLTIMO MES	12.3	11.346-13.160	19.8*	19.029-20.476
CONSUMO DIARIO	0.8	0.590-0.964	2.9*	2.665-3.173
CONSUEUDINARIOS	5.4	4.806-5.956	8.5*	7.974-8.968

Fuente: Encuesta Nacional de Adicciones 2011 y Encuesta nacional de Consumo de Drogas, Alcohol y Tabaco 2016-2017

IC: Intervalo de confianza

*Incremento significativo

**Decremento significativo

Vale la pena señalar que el consumo de alcohol además se asocia con más de 64 enfermedades y es el principal factor de riesgo para padecer cirrosis hepática, algunos tipos de cáncer (esófago, colorectal y mama) y enfermedades cardiovasculares (OMS, 2021).

Se sabe que a pesar de que el alcohol es una droga legal, y, por lo tanto, su venta está regulada a mayores de edad, es consumida por menores. Se ha informado que los estudiantes de secundaria y bachillerato que han bebido de manera excesiva (5

copas o más en el último mes en una sola ocasión) el porcentaje fue de 14.5% y en la primaria de 2.4% de los estudiantes (ENCODAT, 2017).

El consumo de sustancias impacta la conducta de los menores que la consumen, por ejemplo, del 28.1% de los menores que cometieron algún delito bajo el efecto de alguna sustancia de abuso, se observó que el alcohol fue la sustancia más consumida (34.8%), en segundo lugar, fue la marihuana (31.5%) y en tercero los inhalables (15.1%). En cuanto a los pacientes que se presentaron al servicio de urgencias el 3.9% (518 pacientes) se encontraban bajo el efecto de alguna sustancia de abuso, siendo la sustancia más consumida el alcohol (67.8%), seguida de la marihuana (9.7%). De los 11 356 registros de los Servicios Médicos Forenses, en los casos en que se confirmó alguna sustancia, el 66.6% fue para el alcohol, seguida de los tranquilizantes (17.4%). Entre las personas, que como causa de defunción se registraron como accidente, homicidio, suicidio o que tuvieron muerte no violenta, la sustancia de mayor frecuencia presente fue el alcohol con 77.3% (SISVEA 2016).

Así mismo, es importante resaltar el daño que provoca el tabaco como la segunda sustancia legal de inicio, al ser responsable a nivel mundial de 7 millones de muertes prematuras anuales. Cifra que incluye 600 mil muertes causadas por la exposición al humo de tabaco, es decir de segunda mano. Adicionalmente, el tabaquismo es factor de riesgo de 6 de las 8 principales causas de muerte a nivel global, y ocasiona 1 de cada 6 fallecimientos por Enfermedades no Transmisibles (ENT) (ENCODAT, 2016). Específicamente en México anualmente se han documentado 43 mil muertes por enfermedades atribuibles al tabaquismo, representando el 8.4% del total de muertes en el país. (ENCODAT, 2017).

Para tener una idea del impacto que tiene el consumo de tabaco, la población mexicana de 12 a 65 años es de 85.2 millones de habitantes, entre ellos se han reportado como fumadores actuales 14.9 millones (17.6%), de los cuales 9.4 millones (11.1%) fuman de manera ocasional y 5.4 millones (6.4%) fuman diariamente. Además, el consumo de tabaco tiene un efecto negativo en la economía de la población, debido a que los fumadores diarios, fuman en promedio 7 cigarros al día. Teniendo un gasto mensual de \$282.80 (M/N). (ENCODAT, 2017), lo equivalente a dos salarios mínimos: \$282.00 (M/N) (Comisión Nacional de Salarios Mínimos [CONASAMI], 2021).

En contraste, la sustancia ilegal de mayor consumo es la marihuana con una prevalencia mundial del 3.8% (alrededor de 183 millones de personas) y en proporción las personas que se someten a tratamiento por trastornos relacionados con el consumo de cannabis son de 39% en todo el mundo. (Volkow et al., 2014).

Así mismo en la población mexicana de 12 a 65 años el cannabis ha sido una de las principales sustancias consumidas, superior a la cocaína, inhalables, anfetaminas y alucinógenos. Se ha informado un incremento de casi el doble de consumidores de 3.5% (2 millones 430 mil 285) en 2002 al 8.6% (7 millones 374 mil 195) en 2016 (Comisión Nacional Contra las Adicciones [CONADIC], 2014)

A pesar de haber sido una sustancia ilegal, el acceso es fácil por lo que se consigue a una temprana edad. Se tiene registro de que al menos el 3.3% (30 mil 500) de estudiantes de 5° y 6° de primaria han consumido marihuana. En cuanto a los estudiantes de secundaria y bachillerato el consumo se triplico del 6.1% al 18.1% (2011-2016). Posicionando así a la marihuana como la sustancia más consumida por estudiantes. (ENCODAT, 2016). El reporte de los datos se realizó cuando la marihuana era considerada una sustancia ilegal, queda claro que el mercado negro existe. Al ser

aprobada para consumo legal (López, 2021), la percepción de riesgo está disminuyendo increíblemente, por lo que se espera que el consumo en menores siga incrementando.

El consumo temprano de marihuana ocasiona serios efectos adversos como alteraciones en la coordinación motora, aumenta el riesgo de lesiones, bronquitis crónica, disminución de la atención, la memoria a corto plazo y principalmente dificultad en el aprendizaje (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades [CDC], 2021).

5.2 Trastorno por consumo de sustancias

Las personas suelen empezar a consumir sustancias por un deseo de experimentar con ellas; luego pasan a consumirlas de manera ocasional, y finalmente acaban por usarlas de modo intensivo y desarrollando en ocasiones un trastorno por consumo de sustancias (Mashal, 2020).

Dicho trastorno se define como el conjunto de síntomas cognitivos, conductuales y fisiológicos que indican que el individuo continúa consumiendo la sustancia a pesar de la aparición de consecuencias adversas significativas y recurrentes relacionadas con su consumo repetido, es decir que las personas continúan consumiendo una sustancia a pesar de experimentar problemas derivados de ello (San Juan Sanz, 2019).

Una característica importante del TCS es un cambio subyacente en los circuitos cerebrales que puede persistir más allá de la desintoxicación, particularmente en personas con trastornos graves. Los efectos conductuales de estos cambios cerebrales pueden manifestarse en las recaídas repetidas y en el intenso deseo de

consumir drogas cuando los individuos están expuestos a estímulos relacionados con las drogas.

Las 10 sustancias de abuso más utilizadas se clasifican en 4 categorías de acuerdo con el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders [DSM-5], 2013).

- Depresores del SNC: Heroína, alcohol e hipnosedantes
- Estimulantes del SNC: Cocaína, anfetaminas, nicotina y xantinas
- Perturbadores del SNC: Alucinógenos, THC
- Otras sustancias: Sustancias de síntesis e inhalantes

Todas estas sustancias activan directamente el sistema de recompensa del cerebro y producen una sensación de placer. La activación puede ser tan fuerte que la persona anhela intensamente la sustancia, y puede incluso descuidar sus actividades normales para obtener y consumir alguna sustancia. Estas sustancias tienen diferente capacidad para provocar un TCS. La probabilidad de que causen un trastorno de este tipo se denomina capacidad de adicción. La capacidad de adicción depende de una combinación de factores, entre los que se incluyen: cómo se utiliza la sustancia, la intensidad con que la sustancia estimula la vía de recompensa del cerebro, la velocidad de acción de la sustancia y la capacidad de la sustancia para inducir tolerancia y/o síntomas de abstinencia. (Mashal, 2020).

El TCS aparece con el uso repetido de una sustancia solo en una minoría de personas que inician su administración, y conduce en forma progresiva a un uso compulsivo y sin control de la misma. Para diagnosticar a una persona se siguen los siguientes criterios (DSM-5, 2013)

Control deficitario (criterios 1-4)

1. Consumo de grandes cantidades de sustancia o durante un tiempo más prolongado de lo previsto.
2. Deseos persistentes o esfuerzos fallidos de abandonar o disminuir el consumo.
3. Inversión de gran parte del tiempo en las actividades necesarias para conseguir la droga, consumirla o recuperarse.
4. Deseo intenso de consumo o *craving*.

Deterioro social (criterios 5-7)

5. El consumo recurrente lleva al incumplimiento de deberes en los ámbitos académicos, laborales o domésticos.
6. Persiste el consumo a pesar de los problemas recurrentes o persistentes en la esfera social o interpersonal causados o exacerbados por sus efectos.
7. Se reducen o abandonan importantes actividades sociales, ocupacionales o recreativas debido al consumo de sustancias.

Consumo de riesgo (criterios 8 y 9)

8. Se produce un consumo recurrente de la sustancia incluso en situaciones en las que provoca un riesgo físico.
9. La persona consume de forma continuada a pesar de saber que padece un problema físico o psíquico recurrente o persistente, probablemente originado o exacerbado por dicho consumo.

Criterios farmacológicos (criterios 10 y 11)

10. Tolerancia. Se indica al requerir una dosis notablemente mayor de la sustancia para lograr el efecto deseado o un efecto notablemente reducido cuando se consume la

dosis habitual.

11. Abstinencia. Es un síndrome que ocurre cuando las concentraciones sanguíneas o tisulares de una sustancia disminuyen en un individuo que ha mantenido un uso intensivo prolongado de la sustancia.

Las personas que presentan 2 o más de estos criterios en un período de 12 meses se considera que sufren un trastorno por consumo de sustancias. La gravedad del trastorno por consumo de sustancias viene determinada por el número de criterios que se cumplen:

- Leve: 2 o 3 criterios
- Moderado: 4 o 5 criterios
- Grave: ≥ 6 criterios

5.3 Sistema de motivación y recompensa

El sistema de motivación y recompensa está formado por un conjunto de estructuras cerebrales, las cuales son responsables de generar la sensación subjetiva de placer y la obtención de la recompensa es decir la motivación. Este sistema tiene el objetivo de garantizar que el individuo repita una serie de comportamientos para asegurar la supervivencia, gracias a la sensación placentera que se recibe al realizar acciones tales como llevar a cabo conducta sexual, comer y beber agua.

Además de activarse ante comportamientos básicos o reforzadores naturales, el sistema de recompensa también actúa en respuesta a otras acciones o reforzadores no naturales, que nos hacen sentir placer, como es el caso de los videojuegos, los deportes de riesgo o el consumo de sustancias de abuso (Mantero, 2018). Las sustancias de abuso usurpan este sistema, activándolo exageradamente fortaleciendo

el aprendizaje asociado al placer y realización de las conductas asociadas al consumo. Esta es la base de la búsqueda compulsiva de las sustancias de abuso y la dependencia a las mismas (Figura 1) (Razón et al., 2017).

Figura 1. Sistema de motivación y recompensa

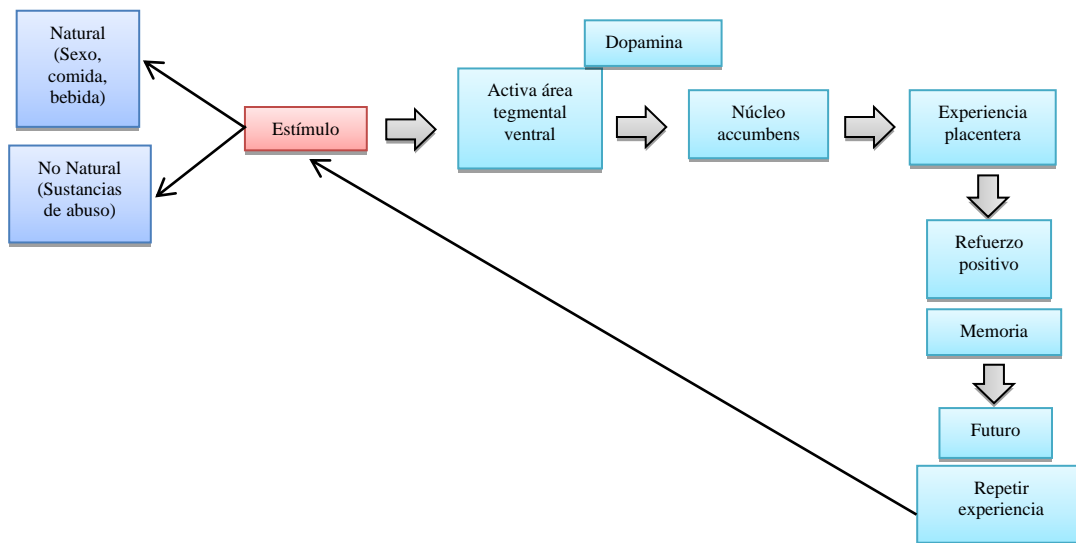


Figura 1. El sistema de motivación y recompensa. Actúa en respuesta a reforzadores naturales y no naturales. Al activar el área tegmental ventral (ATV) las neuronas dopaminérgicas que hacen sinapsis con el núcleo accumbens (NAcc), generan una sensación subjetiva de placer. Respuesta que lleva al individuo a volver a experimentar la sensación y repetirla a futuro. (Razón et al., 2017)

El área tegmental ventral (ATV) está constituida principalmente por neuronas dopaminérgicas, cuyos axones hacen sinapsis con el núcleo accumbens (NAcc), constituyendo la vía mesolímbica. Además, las neuronas del ATV proyectan a la corteza prefrontal constituyendo la vía mesocortical. (Sung-II, 2013). Adicionalmente, el sistema de recompensa está constituido por un conjunto de estructuras situadas en diferentes zonas del cerebro e interconectadas entre sí, como el hipotálamo, el hipocampo, la amígdala (Figura 2) (Mantero, 2018).

Figura 2. Sistema dopaminérgico

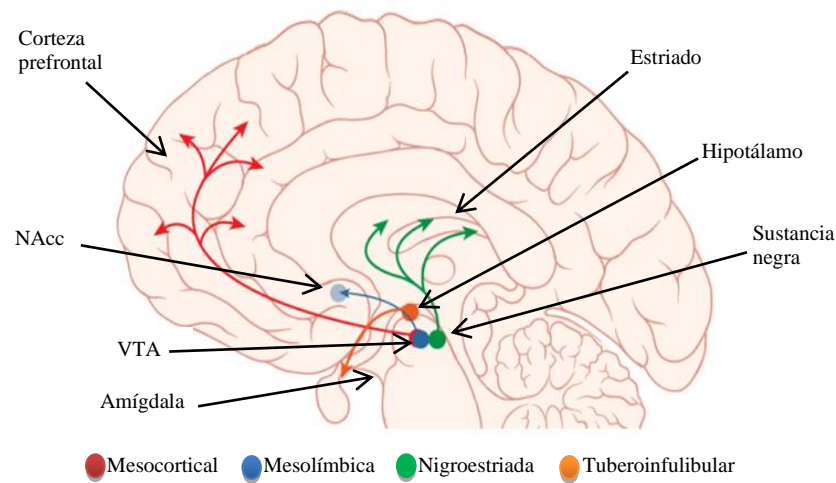


Figura 2. El sistema dopaminérgico. Tiene cuatro vías de proyección, que son: mesocortical, mesolímbica, nigroestriada y tuberoinfundibular. De las cuales dos vías son importantes para el sistema de motivación y recompensa, la vía mesolímbica en donde las neuronas del área tegmental ventral (ATV) se proyectan al núcleo accumbens (NAcc), la amígdala y el hipocampo y es responsable de la anticipación y el aprendizaje de la recompensa. La vía mesocortical es el vínculo entre el ATV y la corteza prefrontal medial (MPFC), la corteza cingulada anterior (ACC) y la corteza perirrinal e implica la codificación del valor relativo de la recompensa y el comportamiento dirigido a objetivos. (Mantero, 2018).

A diferencia de los reforzadores naturales, las sustancias de abuso activan con mayor intensidad el ATV, produciendo una mayor liberación de dopamina y proporcionando una mayor sensación placentera. Estas sustancias afectan al sistema de motivación y recompensa, generando una liberación masiva de dopamina asociada al consumo de sustancias. (Figura 3) (Méndez, 2017).

En consecuencia, el cerebro se ajusta a las oleadas de dopamina (y de otros neurotransmisores) produciendo menos dopamina o disminuyendo el número de receptores que pueden recibir y transmitir señales. Consumirá cantidades mayores de

la sustancia de lo que antes consumía para crear la euforia de la dopamina, efecto que se conoce como tolerancia (Centro de Rehabilitación y Desintoxicación [CRD], 2021). Posteriormente el individuo necesitará consumir más sustancias, sin embargo, ya no logrará la misma sensación de placer, únicamente logrará que la función de la dopamina regrese a la homeostasis, eliminando el displacer. Entonces el sujeto estará transitando a la dependencia.

Figura 3. Liberación de dopamina

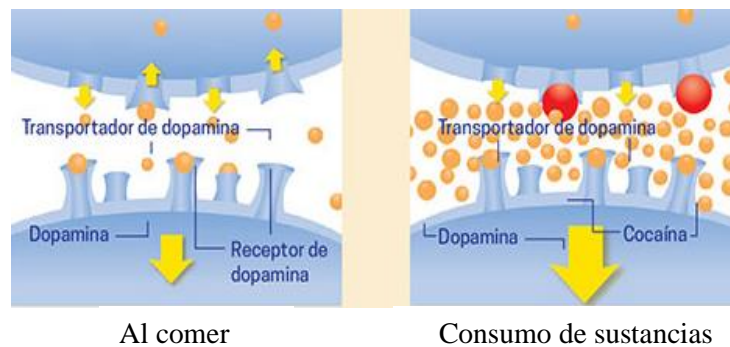


Figura 3. Liberación de dopamina. La dopamina está asociada con el valor de la recompensa, a mayor dopamina mayor sensación de placer, en la imagen se puede observar que al comer se tiene un valor en la sensación de placer, y al consumir sustancias de abuso este valor se incrementa significativamente.

5.4 Sistema de castigo / defensa

El sistema de castigo del cerebro en la amígdala extendida, representa una macroestructura compuesta de varios núcleos como: la estría terminal, la amígdala medial central y NAcc medial. Este sistema se encarga de regular la sensación de estrés, incluidas las respuestas de comportamiento como "luchar o huir" y las emociones negativas como malestar, ansiedad e irritabilidad [National Institute on Drug Abuse (NIDA), 2022].

Cuanto más intensos hayan sido los efectos reforzadores de una determinada sustancia, más persistentes van a ser también los recuerdos relacionados con ella y más imperiosa la necesidad de experimentarlos de nuevo, lo que puede llegar a generar “craving”, es decir la necesidad intensa por volverla a consumir. Cuando el sujeto no consigue de nuevo la sustancia se genera un síndrome de abstinencia. (Pereiro, 2015).

Durante la etapa de abstinencia el impacto de la dopamina sobre el sistema de recompensa del cerebro se puede volver muy limitado y puede disminuir su habilidad para sentir cualquier tipo de placer. En este punto crítico se pierde completamente la homeostasis y los cambios ocurridos no tienen posibilidad de regresar a su estado normal, por lo que se establece un nuevo valor basal residual sobre el que actuará la sustancia en su posterior consumo. (Koob, 2009). La exposición repetida a la sustancia produce cambios adaptativos en los circuitos de la amígdala extendida, lo que da como resultado una mayor reactividad al estrés y la aparición de emociones negativas (tristeza, miedo, ira, soledad). (Manzanares, 2018). Es por eso que la persona que consume sustancias de abuso eventualmente se siente triste, desanimado y deprimido y no puede disfrutar de las cosas que anteriormente le producían placer (CRD, 2021).

La activación de la amígdala extendida tiene una función en las emociones negativas asociadas con la abstinencia, a medida que el uso de la sustancia se convierte en un comportamiento arraigado, la necesidad de consumirla nuevamente ya no es el reforzamiento positivo (sentir placer) sino que ahora se debe al reforzamiento negativo (sentir alivio), el usuario busca detener las emociones negativas y las sensaciones físicas que acompañan la abstinencia de la sustancia. Con el tiempo, la persona comienza a consumir dicha sustancia para escapar del malestar generalizado

a los que, el uso de la sustancia de abuso crónica ha contribuido. [Administración de Servicios de Abuso de Sustancias y Salud Mental (SAMHSA), 2016].

5.5 Sistema de control de los impulsos

El comportamiento impulsivo es una deficiencia en el control de los impulsos, se describe como una tendencia a realizar acciones no planificadas y sin la consideración de las consecuencias. Vale la pena señalar que la impulsividad no es un trastorno, se convierte en problema cuando se expresa en la mayoría de las veces en las que hay que tomar una decisión, sin embargo, en los niños y adolescentes es común. La impulsividad puede ser una característica principal de muchos trastornos psiquiátricos. Esto incluye, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, esquizofrenia, trastorno obsesivo compulsivo, atracones, trastornos de personalidad antisocial, juego patológico y adicción a sustancias de abuso (Scout et al., 2010)

La compleja red neuronal involucrada en la expresión de conductas impulsivas incluye a las zonas de la corteza prefrontal ventromedial (CPFVM), la corteza cingulada anterior (CCA), el núcleo basolateral de la amígdala (nBLA), el núcleo subtalámico (nST) y el NAcc, como regiones cerebrales que participan en la inhibición de la conducta; todas ellas relacionadas con la expresión emocional y las funciones ejecutivas y motoras (Sánchez, 2013)

En este circuito, los diferentes núcleos pueden categorizarse como:

1. Los *núcleos de entrada*, incluyen el cuerpo estriado, el NAcc y el tubérculo olfatorio. Reciben aferencias de la corteza cerebral, el tálamo y la sustancia nigra.

2. Los *núcleos de salida*, incluyen la parte interna del globo pálido (GPi) y la sustancia nigra pars reticulata (SNr). Estos núcleos de salida ejercen control sobre el tálamo, que a su vez envía información a la corteza, cerrando el bucle cortico-ganglio basal-tálamo-cortical.
3. Los *núcleos intermedios* incluyen el globo pálido externo (GPe), el nST y la sustancia nigra pars compacta (SNc). (Fazl y Fleisher, 2018).

El núcleo estriado recibe aferencias excitadoras a través de glutamato de la corteza motora primaria (M1), del área motora suplementaria (AMS), del área pre-motora (PM), de la corteza somatosensorial y de los campos oculares frontales (FEF, por sus siglas en inglés). Dichas aferencias corticales hacen sinapsis con las neuronas espinosas medianas del estriado (NEM). Las NEM son las únicas neuronas de proyección del núcleo estriado y se comunican con los núcleos de salida e intermedios a través de ácido γ -aminobutírico (GABA). En condiciones basales los núcleos de salida se encuentran inhibiendo de forma tónica a los núcleos ventral anterior (VA) y ventral lateral (VL) del tálamo a través de GABA y, por tanto, el tálamo es incapaz de excitar a la corteza. El resultado final de estas acciones es la inhibición de movimiento (García et al., 2017).

Estos circuitos integran las siguientes vías, en donde cada una de éstas tiene una función, que se describe a continuación.

- **Vía directa.** En el momento que se planea la ejecución de un movimiento de forma voluntaria, la corteza envía información del movimiento deseado al núcleo estriado. Las NEM de la vía directa inhiben al GPi y a la SNr, que se encontraban inhibiendo al tálamo, liberándolo para que esta estructura pueda excitar a la

corteza y finalmente se ejecute el movimiento deseado vía el tracto cortico-espinal. Las NEM de la vía directa expresan receptores dopaminérgicos tipo D1, que al unirse a dopamina activan proteínas G estimuladoras y a través de la cascada de segundos mensajeros promueven la función de la vía directa.

- **Vía indirecta.** Las NEM de la vía indirecta envían aferencias inhibitoras al GPe, que se encuentra inhibiendo tónicamente al nST, una vez liberado éste último es capaz de enviar aferencias excitadoras al GPi y SNr, causando mayor inhibición sobre el tálamo, dando como resultado la inhibición de movimientos antagónicos al deseado. Las NEM de la vía indirecta expresan receptores dopaminérgicos tipo D2, que al unirse a dopamina activan proteínas G inhibitoras, dando como resultado final la inhibición de la vía indirecta.
- **Vía hiperdirecta.** En esta vía, la información de las distintas áreas corticales llega directamente al NST, sin pasar por el estriado. El resultado es la excitación rápida del GPi y SNr, con la subsecuente inhibición del movimiento (García et al., 2017).

En condiciones basales las neuronas dopaminérgicas en la SNc, tienen una frecuencia de disparo tónica; cuando ocurre un estímulo saliente en el medio ambiente, las neuronas dopaminérgicas en SNc responden cambiando su actividad tónica a una actividad fásica, compuesta por ráfagas de disparos de alta frecuencia (García et al., 2007), que facilitan la estimulación de la vía directa mediante receptores D1 y la inhibición de la vía indirecta a través de receptores D2, facilitando un cambio en la conducta previamente establecida y la selección de un nuevo patrón motor (Fazl y Fleisher, 2018).

Durante la fase de adquisición del TCS, que implica la transición del consumo inicial al mantenimiento del consumo de la droga, los modelos animales sugieren que, la impulsividad tiene una función en esta transición.

La elección impulsiva para iniciar el uso de sustancias y los efectos eufóricos inmediatos de la sustancia, sobrevaloran los beneficios mayores a futuro, como el éxito personal, educativo, social y económico. Además, el inicio de la ingesta de sustancias ocurre típicamente durante la adolescencia, que es un período de alto riesgo para el desarrollo de TCS debido a la inmadurez de los sistemas corticales prefrontales responsables del control de los impulsos, como se evidencia con la exploración por resonancia magnética funcional en niños, adolescentes y adultos jóvenes (Kozak et al., 2019).

Sin embargo, la regulación cortical sobre estructuras subcorticales para el control de los impulsos no son las únicas, recientemente se ha ido acumulando evidencia de que el hipocampo tiene una función en el control de los impulsos, a pesar de que tradicionalmente se le había descrito su función en los procesos de aprendizaje y memoria. En este contexto en el siguiente capítulo describiré la historia a través de la cual se describió la función del hipocampo y enseguida la evidencia que sugiere su función en el control de los impulsos.

5.6 El hipocampo

5.6.1 El caso de Henry Molaisonz (H.M.)

Brenda Milner, una psicóloga y colaboradora del Dr. Penfield neurocirujano y el neurocirujano William Scoville, estudió el primer caso acerca de los efectos de la remoción del hipocampo sobre la memoria en un paciente llamado Henry Molaisonz.

Cuando H.M. tenía 9 años sufrió un accidente que le ocasiono crisis convulsivas, cuyo foco epileptogénico era el lóbulo temporal. A pesar del tratamiento a la edad de 27 años había quedado tan incapacitado por las convulsiones, que no podía trabajar ni llevar una vida normal. Scoville ofreció a H.M. un procedimiento experimental que había realizado previamente en pacientes psicóticos. El cual consistía en la remoción del foco epileptogénico (la formación del hipocampo, el núcleo amigdalino y partes del área de asociación multimodal de la corteza temporal en ambos lados) (Figura 4) (Squire, 2019).

Figura 4. Remoción del foco epileptogénico de H.M.

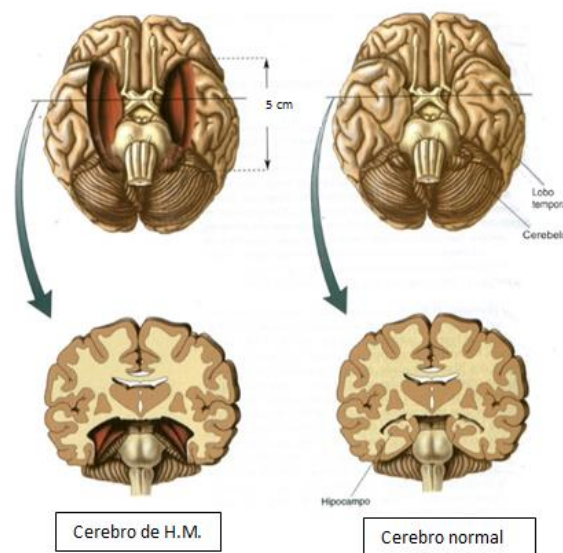


Figura 4. La remoción quirúrgica en el lóbulo temporal de H.M. Incluye las regiones del lóbulo temporal, la corteza temporal ventral y medial, el núcleo amigdalino, y la formación del hipocampo (que comprende el hipocampo propiamente dicho, el subículo y la circunvolución dentada), así como las cortezas entorrinales, perirrinal y parahipocámpica. (Squire, 2019)

Después de la cirugía, las crisis convulsivas de H.M. se controlaron. La pregunta que surgió fue ¿Qué efecto tendría la remoción de estas estructuras en H.M.? A través de diversos estudios Brenda Millner describió que H.M. no tenía la capacidad de

transformar la nueva memoria de corto plazo en memoria de largo plazo. Era incapaz de retener más de un minuto la información sobre las personas, los lugares o los objetos. Cuando le pedía que recordara un número de 6 o 7 dígitos, H.M. podía repetirlo durante unos minutos, lo que sugería que tenía intacta la memoria de corto plazo, pero cuando se le distraía, aun brevemente, olvidaba los números. H.M. no podía reconocer a las personas a las que conoció después de la intervención, incluso cuando se reuniera con ellas una y otra vez; por ejemplo, nunca reconoció haberse encontrado incluso trabajado con Brenda Milner. Con base en esta evidencia Brenda Milner concluyó que el lóbulo temporal medial es indispensable para el almacenamiento a largo plazo de los nuevos recuerdos. Sugiriendo que el hipocampo es sólo una estación transitoria en el camino hacia la memoria a largo plazo (Kandel et al., 2001).

Adicionalmente Brenda Milner describió que H.M. preservó un excelente dominio del lenguaje y su coeficiente intelectual (CI) normal-alto no se modificó, además tenía una memoria de corto plazo normal y una memoria de largo plazo conservada de los acontecimientos antes de la intervención.

Adicionalmente, se evaluó la capacidad de H.M. para adquirir una habilidad visuomotora, pidiéndole que trazará una línea en medio del doble contorno de una estrella de cinco puntas, la cual veía reflejada en un espejo. Se observó que H.M. adquirió esta habilidad para dibujar la estrella, durante diez ensayos y exhibió una excelente retención a los 3 días. Sin embargo, al final de la prueba, no recordaba haber realizado la tarea previamente. Proporcionando así el primer indicio de que había más de un tipo de memoria en el cerebro y sugirió que algunos tipos de memoria (habilidades motoras) deben estar fuera del lóbulo temporal medial (Figura 5) (Squire, 2019).

Figura 5. Prueba de habilidad visuomotora de Henry Molaison

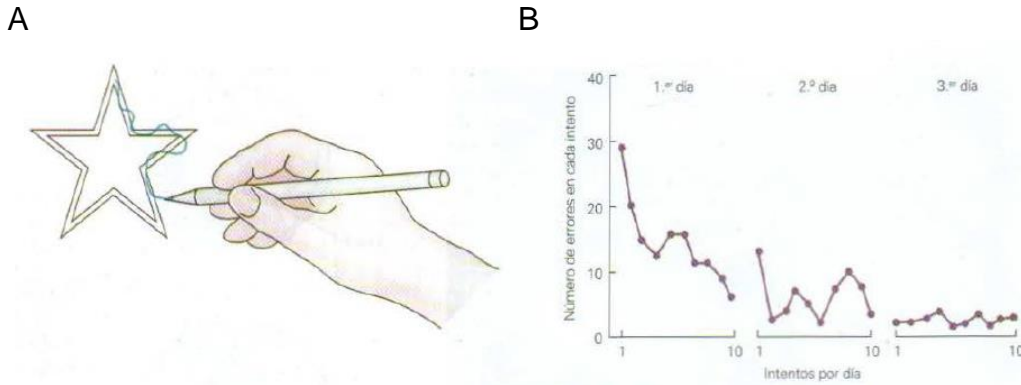


Figura 5. Prueba de habilidad visuomotora de H.M. En la imagen A se observa la estrella de doble contorno en la que H.M. tenía que dibujar una línea entre los dos límites de una mientras la observaba en un espejo. En la imagen B. Se observa la calidad de la ejecución. El gráfico describe el número de veces que cometió un error, en cada ensayo realizado (10 por día). En la primera sesión cometió al menos 30 errores en el día dos iniciaba con 15 errores y al final de ese mismo día tenía menos de 5, y en el último día desde el inicio hasta el final de los intentos no rebasaba 5 errores, disminuyendo significativamente los errores con el paso de los días. Mejoró considerablemente con cada nueva prueba, aunque no recordará haber hecho con anterioridad la tarea (Blakemore, 1977)

Con base en esta evidencia, clasificó a la memoria como memoria explícita (declarativa) e implícita (no declarativa). La memoria explícita (declarativa) es el conocimiento objetivo almacenado de las personas, los lugares y las cosas y lo que ellos significan y se recuerda mediante un esfuerzo consciente y deliberado, este es justamente el tipo de memoria que estaba ausente en H.M, porque es dependiente del lóbulo temporal medial. En cambio, la memoria implícita consiste en almacenar el conocimiento de cómo realizar algo, un tipo de memoria que se recuerda de manera inconsciente que no depende directamente de los procesos conscientes, ni su recuerdo requiere la búsqueda consciente de la memoria. Este tipo de memoria se construye lentamente, a través de la repetición, en muchos ensayos, y se expresa principalmente en la ejecución, no en las palabras (Kandel, 2001). El estudio de H.M. estableció los

principios claves sobre cómo se organiza la memoria y poder tener una mejor comprensión de esta (Squire, 2009).

Por su parte Mortimer Mishkin y Squire reprodujeron en monos lesiones idénticas a las de H.M. y apreciaron defectos en la memoria explícita para los lugares y los objetos similares a los observados en H.M. Por lo que estos estudios han ayudado a concretar que la lesión selectiva en el hipocampo o las áreas de asociación polimodal en la corteza temporal con la que se conecta el hipocampo (cortezas perrinales y parahipocámpicas) producen la alteración clara de la memoria explícita.

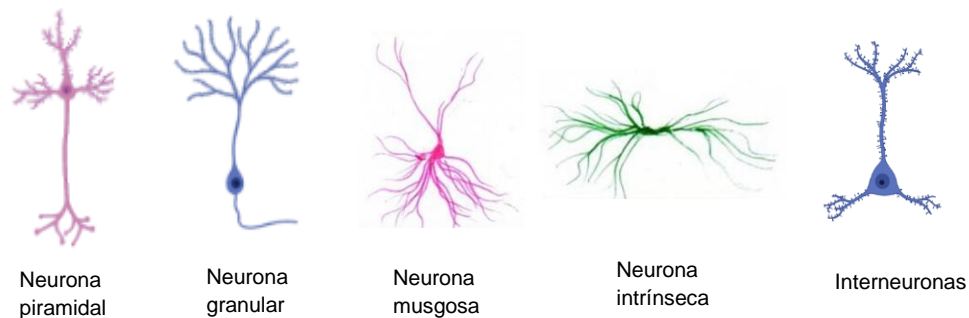
Ahora podemos definir que el aprendizaje y la memoria, forman parte de los mecanismos más importantes a través de los cuales el medio altera la conducta del ser humano. El aprendizaje es el proceso por el que adquirimos el conocimiento sobre el mundo y la memoria es el proceso mediante el cual el conocimiento es codificado, almacenado y posteriormente recuperado. Adicionalmente el hipocampo es importante para la representación espacial y contextual y para el reconocimiento de objetos, entre otros (Kandel, 2001).

5.6.2 Neuroanatomía y Neuroquímica del Hipocampo

El hipocampo tiene su origen en la región medial del telencéfalo y forma parte del sistema límbico. Anatómicamente, está organizado en el cuerno de Amón (hipocampo propio, llamado CA) y el giro dentado (separados por la fisura hipocampal); el complejo subicular, formado por el presubiculum, el subiculum y el parasubiculum; y la corteza entorrinal. El cuerno de Amón está dividido en tres áreas: CA1, CA2 y CA3 (Olivares et al., 2015).

Las principales neuronas del hipocampo son: las células piramidales (neuronas con dendritas que se extienden para dar al cuerpo celular una apariencia triangular) que se encuentran principalmente en las áreas del CA 1, las células granulares densamente empaquetadas (neuronas con cuerpos celulares relativamente pequeños) que se encuentran en el giro dentado, las células musgosas, las células intrínsecas (conocidas también como las células polimórficas) y las células de canasta se encuentran distribuidas en el área del hilus y por último, las interneuronas que se encuentran ampliamente distribuidas en todas las regiones del hipocampo (Figura 6) (Yassa, 2020).

Figura 6. Principales neuronas del hipocampo



Hecho por LR en BioRender

Los principales neurotransmisores liberados en el hipocampo son: el glutamato (GLU), el ácido γ -amino butírico (GABA), la acetilcolina (ACh), la norepinefrina (NA) y la serotonina (5-HT). Las principales neuronas en el hipocampo son las glutamaérgicas, las cuales están conformadas por los tipos neuronales piramidal y granular. Ambos representan del 85 al 90% de todas las neuronas del hipocampo; además, sus conexiones tanto intra- como extra-hipocampales, transmiten información que llega y se dirige a numerosas regiones del cerebro. El 10 al 15% restante de las células del hipocampo son interneuronas GABAérgicas, las cuales forman una red neuronal bien organizada que controla y regula el funcionamiento de las células glutamaérgicas. Estas

interneuronas son principalmente proveedoras de la entrada sináptica GABAérgica inhibitoria (Tabla 4) (Bello et al., 2018).

Tabla 4. Principales sistemas de neurotransmisores del hipocampo

<i>Neurotransmisor</i>		<i>Región</i>	<i>Función</i>
<i>Glutamato</i>	GLU	Entorrinal	Excitación
<i>Ácido γ-amino-butírico</i>	GABA	Área septal	Inhibición
<i>Dopamina</i>	DA	Área ventral tegmental	Neuromodulador
<i>Norepinefrina</i>	NE	Locus coeruleus	Neuromodulador
<i>Epinefrina</i>	E		
<i>Serotonina</i>	5-HT	Núcleos de rafé	Neuromodulador
<i>Acetilcolina</i>	ACh	Área septal	Neuromodulador

Tabla 4. Principales sistemas de neurotransmisores del hipocampo. En las neuronas piramidales e interneuronas se expresan ampliamente los neurotransmisores glutamato (GLU), ácido γ -amino butírico (GABA) y acetilcolina (ACh). Mientras que las fibras provenientes del locus coeruleus, núcleos de rafé y el área tegmental ventral (ATV) proyecta al hipocampo dopamina (DA), serotonina (5-HT) y noerepinefrina (NE) respectivamente. (Kutlu y Gould, 2016)

El circuito trisináptico procesa la información de la memoria declarativa. Este circuito inicia en la vía perforante de la corteza entorrinal. Primeramente, las neuronas de la corteza entorrinal (CE) envían sus proyecciones hacia las células granulares del giro dentado (GD). En seguida, estas células proyectan sus axones hacia las neuronas piramidales de la región CA3, las cuales finalmente envían sus axones hasta las neuronas piramidales de la región CA1 mediante los colaterales de Schaffer. La información procesada mediante este circuito permite relacionar diferentes aferencias

sensoriales, gracias a que las células piramidales del hipocampo tienen un alto grado de interconexión (Figura 7) (Olivares, 2015).

Figura 7. Esquema de la vía excitadora trisináptica

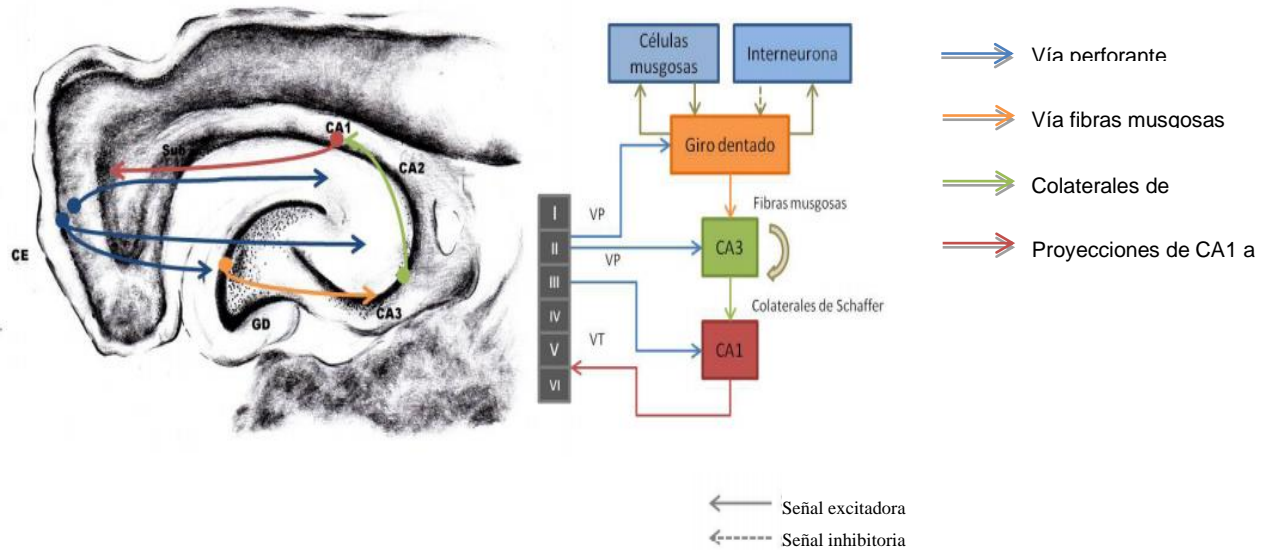


Figura 7. Esquema de la vía excitadora trisináptica. Inicia con la vía perforante (VP) constituida por la proyección cortico-hipocampal. Esta vía está compuesta por los axones provenientes de la corteza entorrinal (CE) y es la principal entrada de información del hipocampo. La vía perforante proveniente de la capa II de la corteza entorrinal (CE) y proyecta principalmente al giro dentado (GD) y al cuerno de Amón área 3 (CA3), mientras que las proyecciones provenientes de la capa III de la CE proyectan al CA1. Posteriormente las fibras musgosas proyectan las neuronas granulares del GD hacia las neuronas piramidales de CA3. A continuación las neuronas piramidales de CA3 envían sus axones al CA1 formando las colaterales de Schaffer. Finalmente, las neuronas piramidales del CA1 proyectan sus axones hacia el subículo y desde ahí retornan las proyecciones a la corteza entorrinal. (Bello et al., 2018)

5.7 Sistema de endocannabinoides

El sistema endocannabinoide (SEC) es un sistema neuromodulador que tiene una función importante en el desarrollo del SNC, la plasticidad sináptica y la respuesta a los estímulos endógenos y ambientales (Fonseca et al., 2013).

El sistema de endocannabinoides fue descrito posterior a la descripción del efecto del principio activo de la planta *Cannabis sativa* y su lugar de acción. A pesar de

que había sido utilizada desde el siglo X antes de Cristo (a.C.) y documentado su uso medicinal en el siglo V a. C por los chinos y en el siglo I a.C. por los griegos, hasta el principio de nuestra era empezó el estudio sistematizado de sus efectos y fue hasta 1964 que Adamás, Gaoni y Mechoulam describieron la estructura química del derivado del dibenzopirano, delta-9-tetrahidrocannabinol (delta-9-THC), presente en la resina que cubre las hojas y los racimos florales de la planta hembra madura. Siendo este el principal responsable de los efectos psicotrópicos de la planta *Cannabis sativa*. Se caracterizó al delta-9-THC como un cannabinoide natural y un compuesto altamente hidrofóbico, totalmente diferente a la morfina, cocaína y otros alcaloides de origen vegetal. Debido a ello se tuvieron conjeturas erróneas en cuanto a su modo de acción, asumiendo que los efectos psicotrópicos resultaban de la interferencia con la fluidez de la membrana en lugar de unirse a un receptor específico (Lawrence y Gill, 1975).

Sin embargo, a mediados de la década de 1980, varios grupos demostraron que la actividad cannabinoide era altamente estereoselectiva, lo que llevó a la búsqueda de un receptor específico y sus ligandos endógenos (Razdan, 1986).

En 1988 Howlett y sus colaboradores determinaron y caracterizaron la presencia de sitios de unión de alta afinidad para los agentes cannabinoides en las membranas de cerebro de rata y mostraron que estos sitios están relacionados con la inhibición de la actividad de la adenilil ciclasa, reconociendo la existencia de receptores de cannabinoides. (Howlett et al., 1990). En 1990 Matsuda encontró el DNA complementario que codificaba el primer receptor de cannabinoides acoplado a proteína G, ahora conocido como CB1. Posteriormente en 1993 se descubrió un segundo receptor (CB2) mediante técnicas de clonación por homología. (Matsuda et al., 1990). Actualmente se han descubierto otros receptores relacionados con el SEC como

son los receptores metabotrópicos GPR55, GPR119, GPR18 y los receptores vaniloides de potencial transitorio (TRPV). Familia de canales iónicos que modulan el flujo de iones a través de la membrana celular, influyendo sobre los impulsos nerviosos y la modulación e integración de estímulos (Ventakachalan y Montell, 2007).

Los receptores CB1 están acoplados a múltiples vías de señalización, incluida la inhibición de la adenilil ciclasa, la inhibición de los canales de calcio dependientes de voltaje y la activación de los canales de potasio. Este receptor CB1 es el receptor con mayor representación en el SNC. A nivel neuroanatómico, se han identificado altas densidades de CB1 en los ganglios basales, cerebelo, hipocampo, corteza prefrontal y amígdala (Figura 8) (Kayser et al., 2019).

Figura 8. Distribución de CB1R en el cerebro en un corte sagital

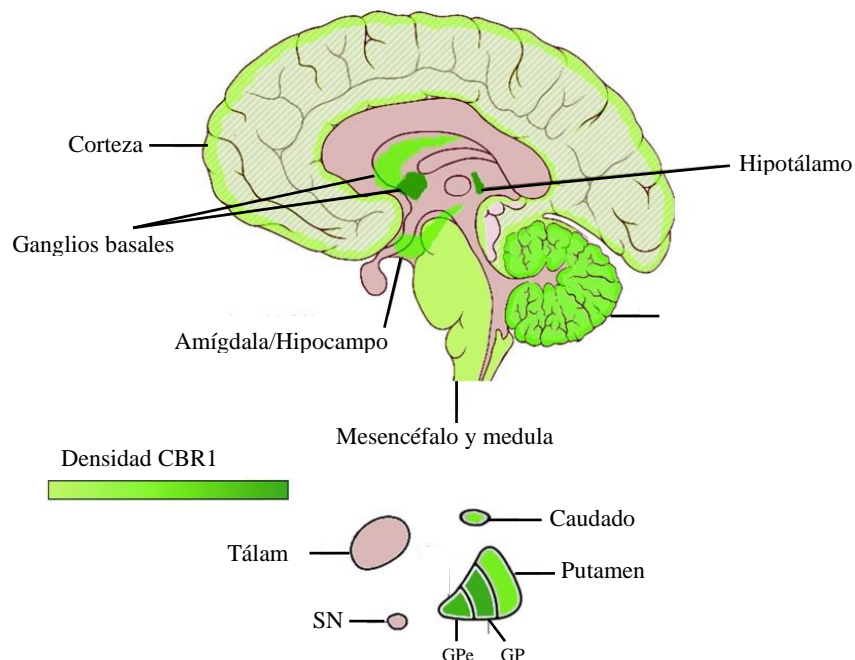


Figura 8. Distribución de CB1R en el cerebro en un corte sagital. Observando una mayor densidad de receptor cannabinoide 1 (CB1R) en los ganglios basales (sustancia nigra [SN], globo pálido [GP], globo pálido externo [GPe] núcleo entopeduncular y putamen caudado lateral), capa molecular del cerebelo y ciertas partes del hipocampo (región CA3 de la asta de Ammón y capa molecular del giro dentado). La densidad de este receptor es más moderada en las capas I y IV de la corteza cerebral, mientras que

un escaso número de receptores se encuentran en el hipotálamo, tallo cerebral y médula espinal (Lynch, 2019).

Al descubrirse los receptores de cannabinoides Devane, Mechoulam y colaboradores razonaron que los cannabinoides endógenos pueden ser tan hidrófobos como el delta-9-THC, sometieron cerebros porcinos a extracción de solventes orgánicos y fraccionaron el extracto lipídico mediante técnicas cromatográficas, mientras medían la actividad de cannabinoides. Logrando caracterizar la etanolamida del ácido araquidónico un componente lipídico similar a los cannabinoides. Compuesto que llamaron anandamida (AEA) (Devane et al., 1992). Estudios posteriores demostraron que la AEA se libera de las neuronas cerebrales de una manera dependiente de la actividad (Fride y Mechoulam, 1993) y se logró aclarar las rutas bioquímicas únicas de formación e inactivación de anandamida en el SNC. Siendo definida como la primera sustancia cannabinoide endógena (endocannabinoide) (Fonseca et al., 2013).

Posteriormente Devane, Mechoulam y colaboradores informaron que varias fracciones de lípidos del cerebro de rata contenían actividad de unión a cannabinoides, además de AEA. Al caracterizar estas fracciones, descubrieron que algunas de ellas estaban compuestas por etanolamidas de ácidos grasos poliinsaturados similares a la AEA, sin embargo, había otros compuestos que estaban constituidos por un componente lipídico distinto, sn-2-araquidonoil-glicerol (2-AG), este lípido se encuentra en una mayor concentración que la AEA, además de que se une a ambos receptores cannabinoides CB1 y CB2 con una afinidad similar. Describiéndose como un agonista completo (Mechoulam R, 1995).

Actualmente se conoce que la familia de los endocannabinoides comprende la AEA, el 2-araquidonil-glicerol (2-AG), O-araquidonoiletanolamina (virodhamina), N-araquidonoildopamina (NADA), N-araquidonoilglicina (NAGly) y Cis -9,10-octadecanoamida (oleamida u ODA) (Figura 9). La AEA y el 2-AG son los compuestos mejor caracterizados de las principales familias de endocannabinoides. Además, su farmacología y metabolismo son los más conocidos, por lo que estos compuestos se denominan endocannabinoides "principales". (Fonseca et al., 2013).

Figura 9. Estructuras químicas endocannabinoides

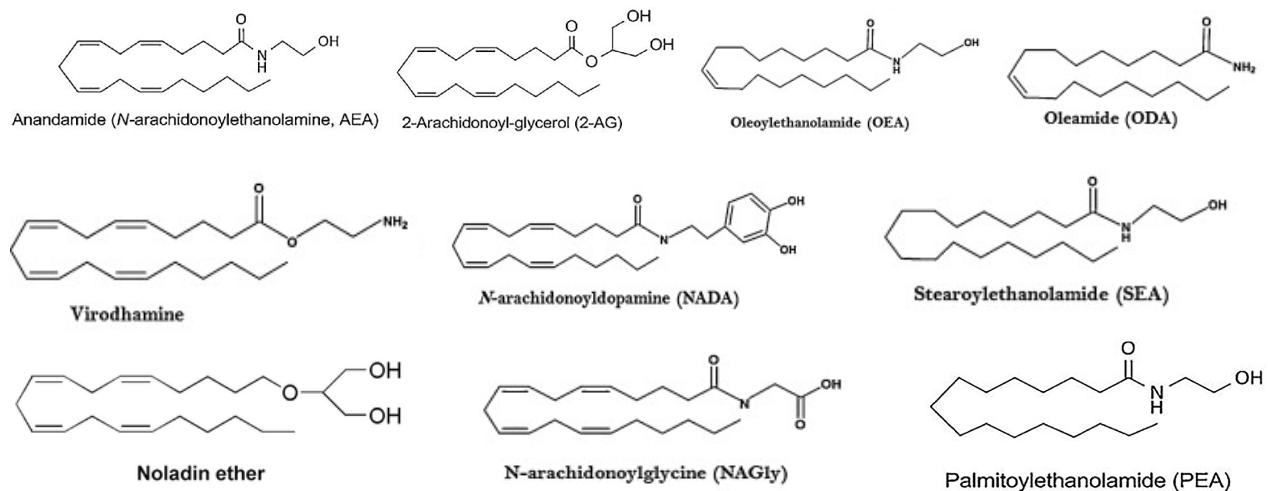


Figura 9. Estructuras químicas endocannabinoides. Los dos principales (anandamida [AEA] y 2-araquidonoilglicerol [2-AG]), otras moléculas cannabimiméticas endógenas que hasta ahora se han identificadas (virodhamina, éter de noladina, N-araquidonoildopamina [NADA], N-araquidonoilglicina [NAGly] y oleamida [ODA]) y la principal endocannabinolamida (couleoyamida similar a la oleamida), palmitoiletanolamida [PEA] y estearoiletanolamida [SEA]). Estos compuestos son amidas, ésteres o éteres de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga. (Reichenbach et al., 2010)

La AEA se sintetiza a partir de precursores de lípidos presentes en la membrana plasmática a través de la activación enzimática por múltiples vías. La primera ruta identificada para la síntesis de AEA fue a partir de su precursor de membrana, N-araquidonoilfosfatidiletanolamina (NAPE), a través de la escisión por una fosfolipasa D

(NAPE-PLD) (Jie Liu ,2006). Sin embargo, existen 3 rutas más que son: NAPE-fosfolipasa C (PLC) seguida de fosfatasa, hidrólisis dual de los grupos acilo por la fosfolipasa B, seguida de hidrólisis por GDE1 e hidrólisis de un grupo acilo, seguida de la liberación de anandamida por la acción de un liso-NAPE-PLD. (Lu y Mackie, 2016). Una vez que la AEA se libera en el espacio extracelular, se internaliza rápidamente por difusión, transporte de membrana o endocitosis y se elimina principalmente por hidrólisis intracelular o se almacena dentro de la célula, en vesículas denominadas adiposomas, para mantener niveles citoplásmicos bajos (Figura 10) (Zou y Kumar, 2018).

Figura 10. Síntesis y degradación de AEA y 2-AG

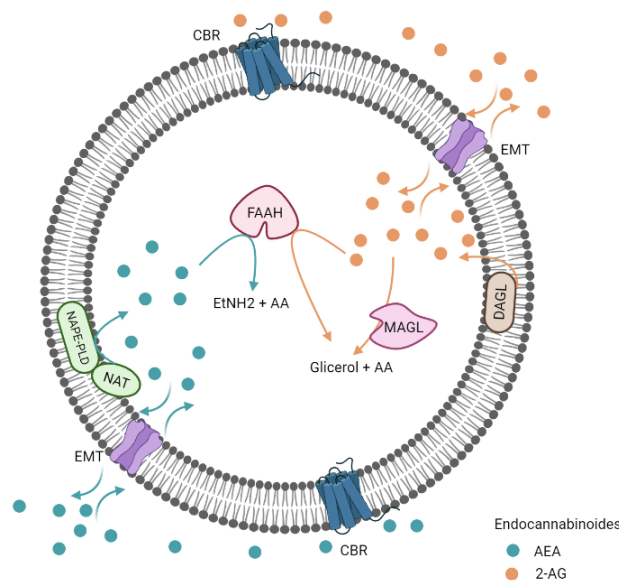


Figura 10. Síntesis y degradación de AEA y 2-AG. Hecho por LR en BioRender. La anandamida (AEA) es catalizada por la *N*- aciltransferasa (NAT) seguida por la fosfolipasa D específica de *N*-acil-fosfatidiletanolaminas (NAPE-PLD). La síntesis de 2-araquidonoilglicerol [2-AG] es a través de diacilglicerol lipasa (DAGL). Los endocannabinoides se transportan en ambas direcciones a través de la membrana celular por difusión o transporte selectivo a través del transportador de membrana endocannabinoide putativo (EMT). En el espacio extracelular pueden interactuar con los receptores cannabinoide (CBR) o ser internalizados y degradados. La AEA es hidrolizada por la amida hidrolasa de ácido graso (FAAH) en etanolamina (EtNH₂) y ácido araquidónico (AA). El 2-AG se hidroliza a través de la monoacilglicerol lipasa (MAGL) o FAAH en glicerol y ácido araquidónico (AA) (Hillard, 2000).

La AEA ejerce sus efectos biológicos a través de ambos receptores cannabinoides como agonista parcial. La AEA tiene mayor eficacia y afinidad por CB1 que por CB2. Sin embargo, se demostró que la AEA es capaz de interactuar con otras dianas moleculares, como el potencial receptor transitorio vanilloide 1 (TRPV1) y la familia de receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR) (Fonseca et al., 2013).

El 2-araquidonoilglicerol (2-AG). Se sintetiza a partir de diacilgliceroles (DAG) con ácido araquidónico en la posición 2, por una de las dos diacilglicerol lipasas (DAGL α y DAGL β). El 2-AG también se puede sintetizar mediante defosforilación de araquidonoil-LPA o mediante la acción secuencial de PLA1 y una liso fosfolipasa C (liso-PLC) (Figura 10). El 2-AG tiene mayor afinidad y eficacia por los receptores CB1 y CB2 que AEA y también activa PPAR- γ . Además, el 2-AG está presente en concentraciones mucho más altas que la AEA en el cerebro y los tejidos reproductivos (Murataeva et al., 2013).

Por lo tanto, el sistema endocannabinoide está conformado por los receptores de cannabinoides, los ligandos endógenos, el transportador de membrana y las enzimas responsables de la biosíntesis y degradación de los endocannabinoides. Siendo expresado tanto en el sistema nervioso central como periférico. (Fonseca et al., 2013).

La señalización por endocannabinoides se lleve a cabo mediante la síntesis y liberación de los ligandos endocannabinoides por neuronas postsinápticas. La despolarización postsináptica abre canales de calcio dependientes de voltaje, y el aumento citoplásmico de calcio induce la síntesis de endocannabinoides. La síntesis de endocannabinoides también podría desencadenarse tras la estimulación de receptores metabotrópicos de glutamato o la estimulación de receptores D2 de dopamina que

actúan a través del monofosfato de adenosina cíclico [AMPc]. Estos endocannabinoides actúan como moléculas postsinápticas retrógradas que activan CB1 presinápticos y conducen a la inhibición presináptica de canales de calcio y/o activación de canales de potasio presinápticos, impidiendo la liberación de vesículas con neurotransmisores. También estimulan la ruta de las MAP cinasas a nivel presináptico. En cuanto al CB2, su activación también conduce a una inhibición de la adenil ciclasa y activación de la vía de las MAP cinasas. Sin embargo, a diferencia del CB1, el receptor CB2 no es capaz de modificar las corrientes de los canales de Ca²⁺ y K⁺ (Figura 10) (Zou y Kumar, U. 2018).

Figura 11. Señalización de endocannabinoides

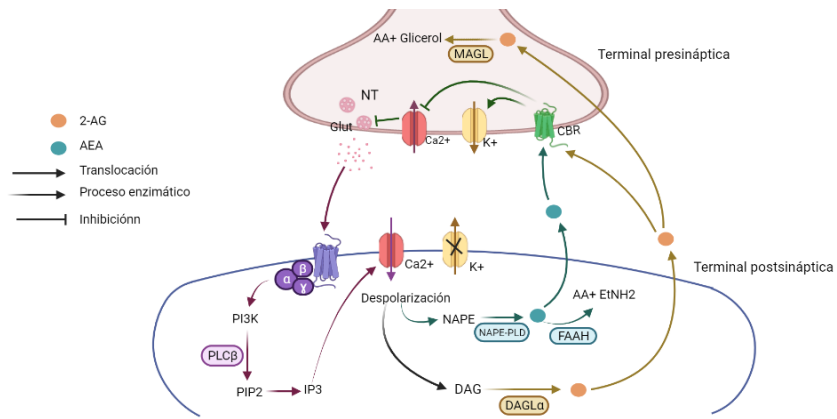


Figura 11. Señalización endocannabinoide. Hecho por LR en BioRender. La producción de diacilglicerol lipasa [DAG] y *N*-acil-fosfatidiletanolaminas [NAPE] es inducida por una elevación de calcio [Ca²⁺], causada por la activación de receptores acoplados a proteína Gq a través de PLCβ. El 2-araquidonoilglicerol [2-AG] se sintetiza a partir del DAG por la diacilglicerol lipasa-α [DAGLα], y la anandamida [AEA] se sintetiza a partir NAPE por NAPE-PLD. Al ser lípidos atraviesan fácilmente la membrana y viajan de forma retrógrada para activar los receptores de cannabinoides [CBR] ubicados en las terminales presinápticas. Los CBR activados inhibirán la liberación de neurotransmisores [NT] mediante la supresión de la entrada de Ca²⁺. El 2-AG adicional en la hendidura sináptica se capta en las terminales presinápticas y se degrada a ácido araquidónico [AA] y glicerol por la monoacilglicerol lipasa [MAGL]. Por otro lado, la AEA, se degrada en AA y EtNH₂ por la FAAH que se encuentra principalmente en la terminal postsináptica. (Zou y Kumar, 2018). Dependiendo del neurotransmisor que es inhibido

se denomina supresión de inhibición inducida por despolarización (DSI) o supresión de excitación inducida por despolarización (DSE).

6. Planteamiento del problema

Para este trabajo se ha planteado que el sistema de endocannabinoides tiene una función en los mecanismos que subyacen a las adicciones y que se encuentra altamente expresado en el hipocampo. A continuación, se describirán las pruebas que demuestran que el hipocampo tiene una función en el control del impulso y favorece el consumo de sustancias de abuso, con estas evidencias podríamos sugerir que el sistema de endocannabinoides del hipocampo regula la impulsividad y por lo tanto el consumo de sustancias de abuso.

7. Hipótesis

El sistema de endocannabinoides del hipocampo está involucrado en la impulsividad y uso de sustancias de abuso.

8. Metodología

Para dar respuesta al planteamiento anterior, se llevó a cabo la recopilación bibliográfica de artículos experimentales de los últimos 5 años, en los cuales se delimitó la búsqueda a aquellos que contaran con modelos animales o humanos que mostraran como el daño hipocampal se relaciona con una conducta impulsiva, para ello se logró filtrar y escoger tres artículos: dos con modelos animales y uno con modelos humanos, así como un caso clínico. Con los resultados obtenidos de dichos artículos se podrá llegar a una relación entre el sistema de endocannabinoides del hipocampo, la impulsividad y el consumo de sustancias. Por lo que en adelante se describirán dichas pruebas.

Para la prueba de Mariano et al. (2009). Recientemente se ha demostrado mediante una tarea de elección espacial que las lesiones del hipocampo causan un comportamiento impulsivo. La prueba se realizó en un laberinto en T cerrado de madera (brazos de 61 × 10 × 39 cm). El brazo de salida, que estaba sin pintar (color madera natural), conducía a los dos brazos de la meta que estaban pintados en diferentes colores: uno con rayas blancas y negras alternas (aproximadamente 2 cm de ancho) y el otro gris uniforme. Dentro de cada brazo había dos puertas de guillotina de 50 cm de altura (también pintadas de gris o con rayas blancas y negras según corresponda), una a 5 cm del inicio del brazo de la meta (puerta A) y otra a 10 cm de la pared final de la meta (puerta B) (Figura 12).

Figura 12. Aparato experimental para la elección espacial

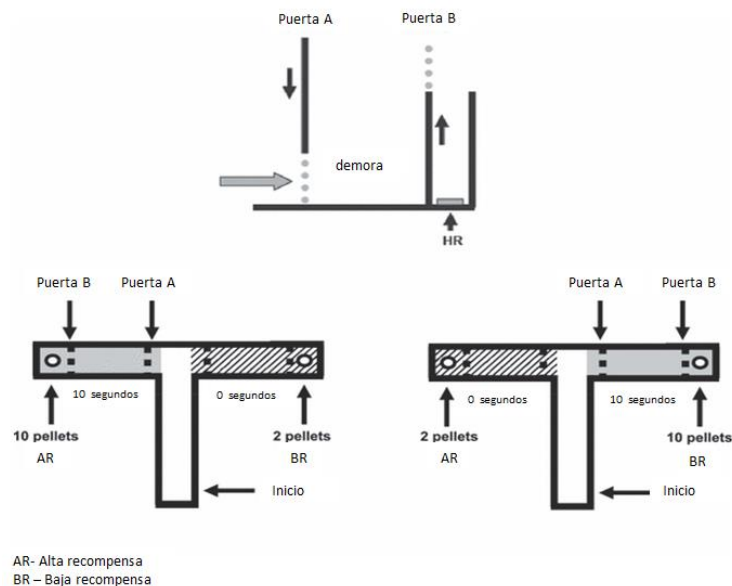


Figura 12. Aparato experimental para la elección espacial. Las ratas se colocaron en el brazo de inicio del laberinto en T y se les permitió elegir entre los dos brazos de portería, uno pintado de gris y el otro pintado con rayas blancas y negras. La orientación derecha-izquierda de los brazos de portería gris-blanco y negro varió de acuerdo con una secuencia pseudoaleatoria. Cuando las ratas entraron en uno de los brazos de la portería, la puerta A se cerró inmediatamente, manteniendo a la rata en ese brazo de la portería. Luego, la puerta B se abrió después del período de retraso

requerido. La alta recompensa (AR) siempre se asoció con un color particular del brazo de la portería.

Estas puertas podían moverse de forma independiente para restringir o permitir el acceso a varias partes de brazo hasta la meta. Las puertas se utilizaron para contener a la rata en el brazo de la meta para poder imponer un retraso entre la elección y la recepción de la recompensa. Se ubicó un pozo de comida de metal (3 cm de diámetro) a 5 cm de la pared del extremo de cada brazo de portería. Los dos brazos de la portería eran intercambiables, y podían retirarse del laberinto e intercambiar sus ubicaciones espaciales.

Se entrenaron treinta y seis ratas macho Lister-Hooded sin experiencia experimental (Harlan, OLAC, Bicester, Reino Unido), de aproximadamente 2 meses de edad al comienzo de las pruebas de comportamiento, sirvieron como sujetos en todos estos experimentos.

Primero se entrenó a las ratas para que eligieran entre un brazo de baja recompensa (BR) que contenía dos granos de comida y un brazo de alta recompensa (AR) que contenía 10 granos. Para la mitad de las ratas, la AR se asoció con el brazo de la meta con rayas blancas y negras y la BR con el brazo de la meta gris. En cada día de prueba, las ratas recibieron primero dos ensayos forzados al comienzo de cada sesión de entrenamiento (cerrando la puerta A correspondiente), uno en el brazo AR y otro en el brazo BR (el orden de los ensayos forzados fue según una secuencia pseudoaleatoria). Luego, las ratas recibieron cinco ensayos de libre elección y se registraron sus elecciones. El entrenamiento en esta condición de retraso cero continuó durante 12 días (60 ensayos) hasta que todos los animales eligieron la AR en > 80% de los ensayos. En este punto, se introdujo un retraso de 5 s en el brazo de AR. Las

puertas de ambos brazos de la portería ahora estaban inicialmente cerradas. Si la rata eligió el brazo de AR, la puerta B se mantuvo cerrada. Después de un retraso de 5 s, se levantó la puerta B, permitiendo el acceso a la AR. Si la rata eligió el BR, la puerta B se levantó inmediatamente y, por lo tanto, no hubo demoras adicionales para el refuerzo. Después de tres sesiones de entrenamiento con un retraso de 5 s, el retraso en el brazo de AR se incrementó aún más a 10 s. A continuación, las ratas se asignaron a grupos para la cirugía.

Las ratas recibieron lesiones bilaterales del hipocampo completo y las lesiones excitotóxicas se realizaron con *N*-metil- D -aspartato, realizándose inyecciones (0,1 μ L / min) en diferentes coordenadas estereotáxicas. Se les dio a las ratas al menos 2 semanas de recuperación antes de reiniciar las pruebas de comportamiento.

Las pruebas de la tarea de retraso se dividieron en cuatro fases, cada fase consta de 6 días de prueba. La fase 1 (preoperatoria) consistió en dos pruebas forzadas y cinco pruebas de elección. Los 30 ensayos de elección en cada fase se analizaron en tres bloques de datos, que constan de 10 ensayos de elección, de dos días consecutivos. En la fase 2 (la primera prueba posquirúrgica) hubo un retraso de 10 s para el refuerzo en el brazo de AR, mientras que el acceso a la recompensa de alimentos en el brazo de BR fue inmediato (Bloque 4 a 6). En la fase 3, también se introdujo un retardo idéntico de 10 s en el brazo BR. Por lo tanto, la rata se detuvo ahora durante 10 s antes del refuerzo, independientemente del brazo elegido (bloques 7-9). Después de la fase 3, las contingencias originales se reintrodujeron en la fase 4, nuevamente sin demora en el brazo BR (como en las fases 1 y 2). En esta etapa, la mayoría de las ratas eligieron el brazo AR en la mayoría de los ensayos y rara vez eligieron el brazo BR. Debido a que esto dio como resultado una pequeña exposición al

cambio en la contingencia (ahora ya no había un retraso presente en el brazo BR), todas las ratas recibieron primero 2 días de pruebas forzadas. Después recibieron 10 ensayos forzados por día, cinco en el brazo de AR, incluido un retraso de 10 s, y cinco en el brazo de BR sin retraso presente. A partir de entonces, las ratas recibieron 6 días de pruebas (dos forzadas y cinco de elección) con las contingencias originales, un retraso de 10 s en el brazo de AR y sin retraso para el refuerzo en el brazo de BR (fase 4; bloques 10-12).

Una vez completada la prueba de comportamiento, las ratas se anestesiaron terminalmente con pentobarbital mediante inyección intraperitoneal y se perfundieron por vía transcardíaca con solución salina seguido de formalina. A continuación, se extrajo el cerebro mediante disección. Posteriormente los cerebros se transfirieron a una solución durante 24 h, se congelaron y luego se seccionaron. Se tomaron secciones horizontales de cincuenta micrómetros de los animales lesionados en el hipocampo. Las secciones se montaron en portaobjetos de vidrio y se tiñeron con violeta de cresilo.

El estudio de Cheung y Cardinal (2005) mostró que las ratas con lesiones hipocampales simuladas o excitotóxicas exhibieron una elección impulsiva, prefiriendo una recompensa pequeña e inmediata a una recompensa más grande y tardía, aunque preferían la recompensa grande cuando no se retrasó.

Las pruebas de comportamiento se realizaron en uno de dos tipos de cámara operante de configuración idéntica (de Med Associates Inc., Georgia, Vermont, EE. UU., O Paul Fray Ltd, Cambridge, Reino Unido). Cada cámara estaba equipada con una luz de techo de 2.8 W y dos palancas retráctiles a cada lado de una alcoba equipada con

un fotodiodo infrarrojo para detectar la entrada de la cabeza y una bombilla de 2.8 W ('luz de cola'). Los gránulos de sacarosa (45 mg, fórmula P de dieta para roedores, Noyes, Lancaster, New Hampshire, EE. UU.) se administraban en la alcoba. Las cámaras estaban encerradas dentro de cajas de atenuación del sonido equipadas con ventiladores para proporcionar circulación de aire. El aparato fue controlado por software escrito por RNC en C ++ usando el sistema de control Whisker.

Los sujetos fueron ratas macho Lister encapuchadas (Harlan-Olac Uk Ltd), tenían aproximadamente 15 semanas de edad al llegar al laboratorio y se les dio una semana para aclimatarse.

Los sujetos fueron anestesiados y colocados en un marco estereotáxico Kopf o Stoelting (David Kopf Instruments, Tujunga, California, EE. UU.; Stoelting Co., Wood Dale, Illinois, EE. UU.) Equipado con barras para los oídos atraumáticos. Se expuso el cráneo y se utilizó un taladro dental para extraer el hueso directamente encima de los sitios de inyección y canulación. La duramadre se rompió con la punta de una aguja hipodérmica, evitando dañar los senos venosos subyacentes.

Las lesiones excitotóxicas del hipocampo se dirigieron tanto al hipocampo dorsal como al hipocampo ventral, se produjeron mediante la inyección de ácido *N*-metil-D-aspartico a través de una micropipeta de vidrio (diámetro de la punta de 50 a 100 μ m), utilizando diferentes coordenadas, volúmenes y tiempos. Las lesiones simuladas se realizaron de la misma manera excepto que se utilizó un vehículo. Al final de la operación, los animales recibieron glucosa estéril por vía intraperitoneal. Los animales lesionados recibieron 0,2 ml de diazepam para prevenir convulsiones. Se les dio dos semanas para recuperarse, con libre acceso a los alimentos, y fueron manipulados con regularidad.

Para que la respuesta pudiera atribuirse a la contingencia instrumental de respuesta-reforzador, en lugar de a los efectos de la actividad general o al reforzamiento en sí, se comparó responder en la palanca activa con responder en una palanca de control que no tenía consecuencias programadas. Se entrenó a diferentes grupos de sujetos lesionados y operados de forma simulada utilizando diferentes retrasos (0, 10 y 20 s); el retraso fue constante para todos los sujetos.

Inmediatamente después de que los sujetos fueron colocados en la cámara operante, comenzaron las sesiones. La luz de la cámara se iluminó y permaneció encendida durante cada sesión de 30 minutos. A cada sujeto se le permitió responder libremente con dos palancas, una de las cuales produjo refuerzo después de un retraso de 0, 10 o 20 s (Figura 13).

Figura 13. Esquema de la respuesta instrumental operante libre en un programa de razón fija-1 (FR-1) con refuerzo retardado

a) Sin demora



b) 10 a 20 segundo de retraso



Figura 13. Esquema de la respuesta instrumental operante libre en un programa de razón fija-1 (FR-1) con refuerzo retardado. A los sujetos se les ofrecen dos palancas; una (la palanca activa) entrega un solo pellet de comida por cada pulsación (un programa FR-1) y la otra (la palanca inactiva) no tiene consecuencias programadas. Los alimentos se pueden entregar inmediatamente **(a)** o después de un retraso **(b)** siguiendo las respuestas de la palanca activa.

Las palancas permanecían disponibles durante toda la sesión (respuesta operante libre). Los eventos de interés son las presiones de palanca, la entrega de gránulos de comida y la recolección de comida por parte de la rata (cuando mete la

nariz en el nicho de comida después de la entrega de comida). En estos ejemplos, los patrones de respuesta de la rata (presiones de palanca activas e inactivas y recolección de comida) son ficticios, mientras que la entrega de alimentos depende de la presión activa de la palanca.

En la prueba posoperatoria, el retraso se varió sistemáticamente a lo largo de la sesión. Una sesión constaba de 5 bloques, cada uno de los cuales constaba de dos ensayos en los que solo se presentaba una palanca (un ensayo para cada palanca, en orden aleatorio) seguido de diez ensayos de libre elección. Las preferencias se calcularon para cada bloque a partir de solo aquellos ensayos a los que respondió el sujeto. Los retrasos para cada bloque fueron 0, 10, 20, 40 y 60 s respectivamente. Como las pruebas comenzaron cada 100 s, la duración total de la sesión fue de 100 minutos; los sujetos recibieron una sesión por día.

Posteriormente las ratas se anestesiaron con pentobarbitona sódica y se perfundieron transcárdialmente con solución salina tamponada con fosfato (PBS) seguido de paraformaldehído. Sus cerebros se extrajeron y se fijaron en paraformaldehído antes de deshidratarlos en sacarosa para crioprotección. Los cerebros se seccionaron coronalmente a 60 μm de espesor en un micrótomos de congelación y cada tercera sección se montó en portaobjetos de microscopio de vidrio recubiertos de gelatina / sulfato de cromo potasio y se dejó secar. Las secciones se pasaron a través de una serie de soluciones de etanol de concentración descendente (3 minutos en cada una de etanol al 100%, 95% y 70% v / v en agua) y se tiñeron durante ~ 5 min con violeta de cresilo.

El estudio realizado por Kumari et al. (2009) evaluó los niveles de impulsividad en personas con esquizofrenia. Este estudio incluyó a 24 hombres con esquizofrenia y

14 hombres sanos que fueron reclutados como parte de una investigación de imágenes. Los criterios de inclusión requerían que todos los participantes tuvieran entre 18 y 55 años de edad, tuvieran el inglés como primer idioma, estuvieran libres de abuso de sustancias (confirmado por análisis de orina) y que no tuvieran antecedentes de afecciones neurológicas o lesiones en la cabeza. Además, se excluyó a cualquier paciente con esquizofrenia que también cumpliera los criterios de trastorno de personalidad antisocial. De los 24 participantes diagnosticados con esquizofrenia, 10 habían cumplido los criterios de antecedentes de violencia grave, definida como una puntuación de 5 o más en la escala de Gunn y Robertson de 1976, lo que indica al menos un acto fatal o casi fatal de violencia contra la víctima. Estos participantes fueron reclutados en hospitales especializados en alta y media seguridad que brindan tratamiento y seguridad a personas con trastornos mentales que están sujetas a detención obligatoria por su propensión peligrosa, violenta o antisocial. Los participantes restantes con esquizofrenia fueron reclutados en hospitales locales y clínicas ambulatorias y se incluyeron solo si no tenían un historial de comportamiento violento, verificado en la entrevista y por la pantalla de registro clínico.

Las imágenes cerebrales de resonancia magnética estructural se adquirieron utilizando el sistema 1.5 T Signa. El procedimiento involucró una serie de proyecciones de exploración sagital y axial para corregir la inclinación de la cabeza y superponer las coordenadas de la imagen. Esto fue seguido por la adquisición de un conjunto de datos de cerebro completo ponderado en T1 de GRASS rápidamente estropeado preparado con recuperación de inversión 3D. Se obtuvieron ciento veinticuatro imágenes en el plano axial con secciones contiguas de 1,5 mm (sin espacio de corte) con las especificaciones: Tiempo de repetición (TR)=13,8 ms, Tiempo de inversión (TI)=450 ms,

Tiempo de eco (TE)=2,8 ms, ángulo de giro=20 grados, 24 cm en el campo de visión (FoV, por sus siglas en inglés).

La evaluación volumétrica estereológica se llevó a cabo utilizando el programa MEASURE y el método Cavalieri para los volúmenes de materia gris de la subregión CPF (orbitofrontal, frontal inferior, frontal medio y frontal superior), el volumen de materia gris del lóbulo temporal, el hipocampo y los volúmenes de la amígdala.

La relación de las puntuaciones de impulsividad con los volúmenes cerebrales se examinó utilizando las correlaciones de Pearson primero en toda la muestra y luego por separado en controles y pacientes sanos. La varianza total en la impulsividad predicha por las regiones que se correlacionaron significativamente con la impulsividad se examinó mediante regresión múltiple (método de ingreso).

Por último, el caso clínico de Sierra et al. (2014) examinó a una mujer de 28 años de edad, natural y residente de Medellín, Colombia, soltera sin hijos, diestra, con antecedente patológico de lupus eritematoso sistémico (LES) en tratamiento con micofenolato y prednisona y antecedentes familiares de retraso mental en hermana y demencia en su abuelo paterno. Fue víctima de secuestro durante cuatro días, al ser liberada es evaluada en servicio de urgencias y posteriormente hospitalizada; en los exámenes iniciales se detectó intoxicación con escopolamina y benzodiazepinas, además se observó amnesia retrógrada de toda su vida. No se encontraron señales de abuso sexual, ni maltrato físico.

Se realizó volumetría del hipocampo con el software Freesurfer en imágenes MPRAGE isovolumétricas, obtenidas en resonador SIEMENS de 1.5T, en la paciente y 10 controles en el mismo rango de edad (diferencia máxima de dos años, cinco de los controles hombres).

9. Material y reactivos

Para la prueba de Mariano et al (2009).

- Se usó *N*-metil-*D*-aspartato en concentración 0,068 M, disuelto en solución tampón de fosfatos a pH 7,4 (Sigma Chemical, Poole, Reino Unido).
- Solución de pentobarbital (200 mg / kg; Euthatal, 200 mg en 1 ml; Vericore Ltd., Dundee, Reino Unido)
- Solución salina fisiológica (0,9% NaCl)
- Solución de formalina al 10% en NaCl al 0,9%.
- Colorante violeta de cresilo

Para la prueba de Cheung y Cardinal (2005).

- Se uso Avertin compuesto por 2,2,2-tribromoetanol al 2% p / v, 2-metilbutan-2-ol al 1% p / v y etanol al 8% v / v en solución salina tamponada con fosfato
- Ácido *N*-metil-*D*-aspártico 0,09 M disuelto en tampón fosfato 0,1 M (composición 0,07 M Na_2HPO_4 , 0,028 M NaH_2PO_4 en agua bidestilada, esterilizada por filtración) y ajustada con NaOH a un pH final de 7,2 a 7,4
- Glucosa estéril al 5% p / v
- Cloruro de sodio al 0,9% p / v
- Diazepam 5 mg / ml
- Pentobarbitona sódica (200 mg / ml)
- Solución salina tamponada con fosfato (PBS) 0,01 M
- Paraformaldehído al 4% en PBS
- Sacarosa al 20%

- Soluciones de etanol de concentración descendente al 100%, 95% y 70% v / v en agua
- Violeta de cresilo

10. Resultados

Para la prueba de Mariano et al. (2009) las lesiones del hipocampo fueron muy selectivas, con una destrucción casi completa de todas las capas celulares principales (Figura 13). La pérdida de células se limitó casi exclusivamente a los subcampos del hipocampo, con pérdida completa de células piramidales y granulares en la parte dorsal del cuerno de Ammon y la circunvolución dentada, respectivamente. Sin embargo, en la punta más ventral del hipocampo hubo una cantidad muy pequeña de preservación, principalmente en la porción más posterior de la circunvolución dentada. Solo hubo un daño mínimo en el subículo y ningún daño visible en las estructuras más allá del subículo, como la amígdala o la corteza entorrinal.

Figura 14. Microfotografías representativas de lesiones simuladas (derecha) e

Hipocampo (izquierda)

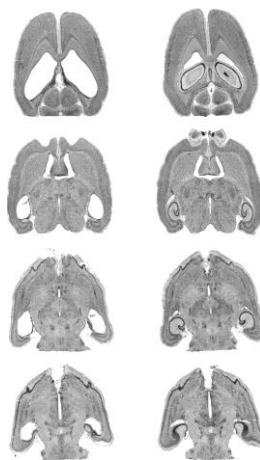


Figura 14. Microfotografías representativas de lesiones simuladas (derecha) e Hipocampo (HPC) (izquierda). Secciones horizontales (de arriba a abajo:

aproximadamente -3,10, -5,32, -7,34 y -8,42 mm ventral de bregma) que muestran la pérdida de células estándar en un sujeto con lesión de HPC representativo.

Durante las pruebas preoperatorias (fase 1, bloques 1-3), todas las ratas eligieron el brazo AR en la mayoría de las pruebas. Después de la cirugía (fase 2, bloques 4-6), las ratas en el grupo de lesión de HPC mostraron una mayor preferencia por el brazo de BR inmediato. En la fase 3, también se introdujo un retraso de 10 s en el brazo BR. Ahora todos los animales eligieron el brazo AR en la mayoría de los ensayos, incluidas las ratas con lesiones en el HPC. En la fase 4, se restablecieron las contingencias originales, de modo que hubo un retraso de 10 s para el refuerzo solo en el brazo AR, y las ratas tuvieron acceso inmediato a la comida en el brazo BR. Una vez más, las ratas del grupo HPC lesionado cambiaron su preferencia y aumentaron su elección del brazo BR inmediato.

Las ratas lesionadas en el HPC eligieron la opción AR en la mayoría de los ensayos cuando hubo un retraso de 10 s asociado con ambos brazos. Cuando se tuvo las contingencias originales, sin demora en el brazo BR, se restableció preferencia de las ratas con daño en el HPC por el brazo BR inmediato. Por lo tanto, el daño en el HPC refleja una elección impulsiva.

Respecto al estudio de Cheung y Cardinal (2005) Las lesiones del hipocampo abarcaron gran parte de las células piramidales del hipocampo dorsal y ventral (cuerno de Amón, CA1-CA3), la circunvolución dentada, el subículo y las fimbrias (Figura 15). La pérdida neuronal y la gliosis asociada se extendieron en una dirección anteroposterior desde aproximadamente -0,8 mm a -7,8 mm en relación con el bregma (las coordenadas negativas son posteriores). En ocasiones se observó daño en la

comisura del hipocampo dorsal y ventral, pero el daño en la corteza suprayacente fue mínimo.

Las ratas normales preferían la recompensa inmediata cierta a la recompensa inmediata incierta, y también preferían cierta recompensa retrasada a la recompensa inmediata incierta; sin embargo, las ratas con lesiones del hipocampo o del tabique medial fueron menos tolerantes a la demora (o más tolerantes a la incertidumbre), prefiriendo la recompensa inmediata incierta a la recompensa cierta demorada.

Figura 15. Esquema de las lesiones del hipocampo

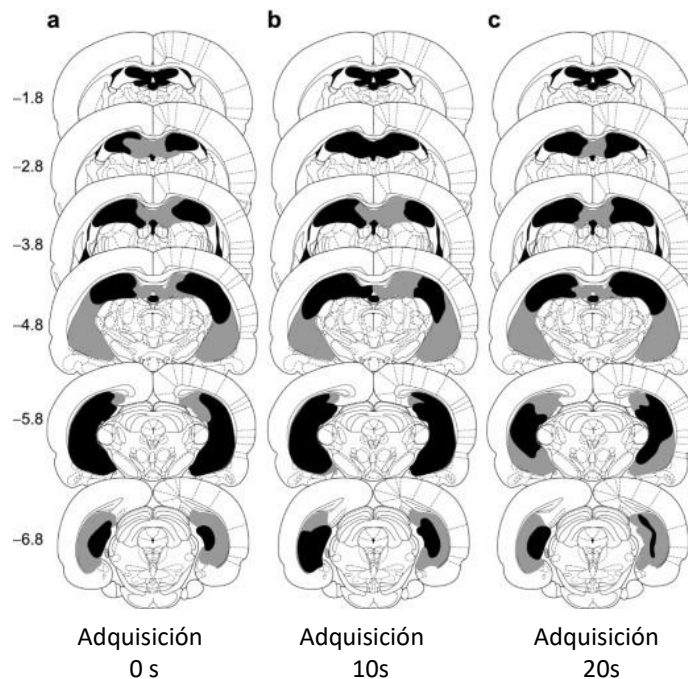


Figura 15. Esquema de lesiones del hipocampo. El sombreado negro indica el grado de pérdida neuronal común a todos los sujetos (y también al tercer ventrículo y al ventrículo lateral); gris indica el área lesionada en al menos un sujeto. Las secciones coronales son (de arriba a abajo) -1,8, -2,8, -3,8, -4,8, -5,8 y -6,8 mm en relación con el bregma. Los paneles **a b y c** muestran esquemas para el Experimento 1 (adquisición de una respuesta instrumental operante libre con refuerzo retardado; grupos 0s, 10s y 20s, respectivamente)

Las ratas normales preferían la recompensa inmediata cierta a la recompensa inmediata incierta, y también preferían cierta recompensa retrasada a la recompensa inmediata incierta; sin embargo, las ratas con lesiones del hipocampo o del tabique medial fueron menos tolerantes a la demora (o más tolerantes a la incertidumbre), prefiriendo la recompensa inmediata incierta a la recompensa cierta demorada.

Se observó que las ratas con lesión en el hipocampo tomaron decisiones impulsivas, prefiriendo la recompensa pequeña pero inmediata. Esta preferencia fue flexible, respondiendo a los cambios en las contingencias dentro de la tarea, todos los sujetos volvieron a elegir la recompensa grande cuando se eliminaron todas las demoras, lo que indica que podían discriminar las recompensas grandes y pequeñas y continuaron prefiriendo la recompensa grande cuando no se retrasó.

Respecto al estudio realizado por Kumari et al. (2009) los controles sanos mostraron un volumen de hipocampo significativamente mayor en relación con el grupo de pacientes violentos ($P = 0,004$), pero no el grupo de pacientes no violentos ($P = 0,17$); hubo una tendencia a un volumen hipocampal más grande en el grupo de pacientes no violentos, en comparación con el grupo de pacientes violentos ($P = 0,10$).

Las puntuaciones de impulsividad se correlacionaron negativamente con la reducción del volumen de materia gris del hipocampo y de la corteza orbitofrontal en el grupo de pacientes. Los hallazgos sugieren que la impulsividad, está elevada en pacientes con esquizofrenia con propensión a la violencia repetitiva y esto, a su vez, parece estar asociado con volúmenes reducidos tanto de la materia gris de la corteza orbitofrontal como del hipocampo

Por último, el caso clínico analizado por Sierra et al. (2014) muestra que la paciente tiene un volumen normalizado de hipocampo izquierdo dos desviaciones estándar menor respecto al promedio de los controles. En la paciente, tras realizar los estudios estructurales y

funcionales, se encontró una disminución significativa de las medidas de volumetría y conectividad relacionadas con el hipocampo izquierdo, daño altamente relacionado con la amnesia retrógrada que había sufrido toda su vida

11. Discusión

Con base en los resultados presentados anteriormente, podemos sugerir que el hipocampo esta involucrado en la regulación de la conducta impulsiva.

En los dos modelos animales que comentamos previamente de TY Mariano las lesiones en común fueron en la parte dorsal y ventral del cuerno de Ammon, el giro dentado y el subículo, abarcando gran parte de las células piramidales y granulares de estas regiones y en ambos modelos se observó que las ratas presentaron una conducta impulsiva después del daño producido, ya que ante la posibilidad de elegir entre dos reforzadores, uno grande pero disponible con demora o uno pequeño con acceso inmediato, prefirieron una recompensa pequeña pero de entrega inmediata. En el estudio de T.H. Cheung que realizó con humanos, se observó que había una relación significativa entre el volumen del hipocampo y las conductas de tipo impulsivo. Siendo el volumen hipocampal mayor en los sujetos sanos y sujetos esquizofrénicos no violentos con respecto a los sujetos esquizofrénicos violentos, a su vez las puntuaciones de impulsividad fueron mayores en los sujetos esquizofrénicos violentos con respecto a los sujetos sanos y los sujetos esquizofrénicos no violentos. Mostrando una relación inversamente proporcional entre el aumento de la conducta impulsiva y la disminución de los volúmenes del hipocampo. Enfatizando así que el hipocampo forma parte del sistema de control de los impulsos.

Cabe señalar que recientemente se ha demostrado que la región ventral del Hipocampo (vHC) tiene conexiones con la corteza prefrontal medial (MPFC). Esta conexión pone en evidencia la interacción entre el hipocampo y la principal estructura del control de los impulsos (Chih-Hua y Po-Wu 2019). Además, el subículo del vHC proyecta hacia las áreas medial orbitofrontal, infralímbica y prelímbica de la región ventral de la corteza prefrontal (vPFC) (Chudasama et. al, 2012). Sugiriendo que la influencia excitadora del hipocampo podría conducir a la activación del circuito ganglio basal-tálamo-cortical (Thierry et al., 2000) y facilitar la conducta impulsiva mediante los núcleos de salida del sistema de control de los impulsos. Además, la estimulación del vHC induce la liberación de dopamina en el NAcc en la porción de la concha (Ambroggi et al., 2011), lo cual se asocia con un aumento de la actividad locomotora y con la conducta impulsiva (Chudasama et. al, 2012).

Por otro lado, el sistema endocannabinoide participa en los principales efectos subjetivos de placer de las sustancias de abuso como la nicotina, el alcohol, los opioides y cannabinoides, a través de la liberación de dopamina y endocannabinoides en el VTA y el NAcc (Maldonado et al., 2006).

También se sabe que los endocannabinoides regulan la señalización a largo plazo de la plasticidad sináptica, que puede persistir durante horas o semanas, favoreciendo el aprendizaje y memoria de la conducta adictiva (Alger, 2002). Además, se sabe que la reducción de la señalización del CB1 produce efectos conductuales de tipo ansiogénico, mientras que el aumento de la señalización de CB1 produce efectos ansiolíticos (Haller et al., 2004), hecho que está relacionado con una alta expresión de receptores CB1 en regiones que regulan la ansiedad y la respuesta al estrés (amígdala,

corteza cingulada anterior, PFC y el hipocampo), estados que a menudo preceden el desarrollo del trastorno por uso de sustancias de abuso.

De igual manera se ha descrito que la disminución de la densidad de receptores CB1 es significativamente más baja en modelos animales que presentan una conducta impulsiva con respecto a los de conducta no impulsiva y los controles (Adriani et al, 2003). Dicha disminución de receptores CB1 en el hipocampo y la corteza frontal se ha asociado con trastornos neurodegenerativos que presentan conductas impulsivas (las enfermedades de Alzheimer, Huntington, Parkinson y trastorno por consumo de sustancias) (Balapal et al., 2017), por lo tanto, el daño hipocampal es igual a conducta impulsiva.

Con base en esta información se puede sugerir que el caso descrito por Sierra, de la paciente con amnesia retrógrada, pudo haber presentado una conducta impulsiva debido a la disminución significativa de las medidas de volumetría y conectividad con la corteza cingulada posterior relacionadas con el hipocampo izquierdo; que la llevaron a elección impulsiva de consumir escopolamina y benzodiazepinas, las cuales producen ansiolisis.

Hasta el momento podríamos afirmar que la hipótesis es cierta, debido a que el hipocampo tiene conexiones estructurales con el sistema de control de los impulsos, razón por la cual se presenta un comportamiento impulsivo al encontrarse dañado, así mismo el hipocampo cuenta con una gran cantidad de receptores cannabinoides que están involucrados en los mecanismos de consumo y recaída de las sustancias de abuso. Sin embargo, a la fecha nadie ha demostrado que los receptores CB1 del hipocampo forman parte de los mecanismos que subyacen el control del impulso y el

consumo de sustancias de abuso. Por lo que en esta tesina hemos descrito propuestas metodológicas que ayudarían a sustentar la hipótesis planteada.

12. Propuestas metodológicas

Objetivo: Demostrar que el sistema endocannabinoide del hipocampo regula la impulsividad y el uso de sustancias de abuso.

Hipótesis: El sistema endocannabinoide del hipocampo es uno de los mecanismos que subyacen la conducta impulsiva y el uso de sustancias de abuso.

Expectativa: Se esperaría que al bloquear los receptores CB1 se presentará una conducta impulsiva y al mismo tiempo una conducta adictiva por una sustancia de abuso.

12.1 Tarea de descuento por demora

La elección impulsiva (la preferencia por pequeñas recompensas entregadas inmediatamente sobre recompensas grandes pero entregadas con demora) se ha relacionado con diversas condiciones psicológicas que van desde los trastornos del comportamiento hasta la adicción. La tarea de descuento por demora permite estudiar el comportamiento de la elección impulsiva, al observar cómo cambia el valor subjetivo de una recompensa durante un período de demora (McClure et al., 2014).

Con base en su fundamento utilizaremos la tarea de descuento por demora, se utilizarán ratas adolescentes. El tamaño de la muestra (controles y experimentales) se calculará por medio del software G*power (Hernández, 2018).

Primero se entrenará a las ratas por 10 días para que presionen la palanca y elijan entre una recompensa inmediata pero pequeña o una recompensa mayor pero entregada con demora (Sosa et al., 2019).

Figura 16. Cámara operante para la tarea de descuento por demora

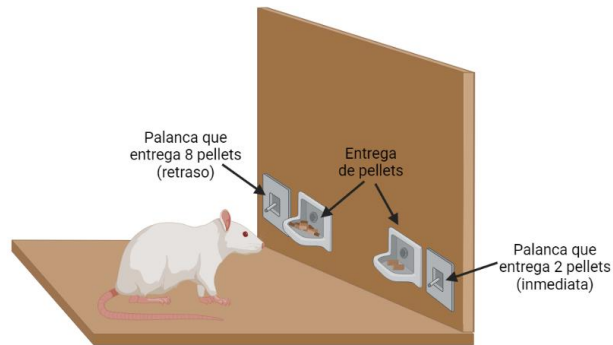


Figura 16. Hecho por LR en BioRender Cámara operante para la tarea de descuento por demora. Cada cámara contiene dos palancas conectadas una de ellas al ser presionada entrega 2 pellets de comida de forma inmediata, mientras que la otra al ser presionada entrega 8 pellets después de un retraso de 0, 5, 10 s. Cada cámara debe estar alojada en un gabinete ventilado que atenúe la luz y el sonido (Mitchell, 2014).

El día 11 de la prueba se administrará al grupo experimental en la parte ventral y dorsal del hipocampo AM251 (1-(2,4-Dichlorophenyl)-5-(4-iodophenyl)-4-methyl-N-1-piperidiny-1H-pyrazole-3-carboxamide), un antagonista del receptor CB1 (Sink et al., 2010), a las ratas control se les administrará dimetilsulfoxido (DMSO), posteriormente se realizará la prueba. Se esperaría observar que al bloquear los receptores CB1 las ratas presentarán principalmente una conducta impulsiva eligiendo la mayoría de las veces una recompensa pequeña pero inmediata.

Figura 17. Resultados esperados de la prueba de descuento por demora

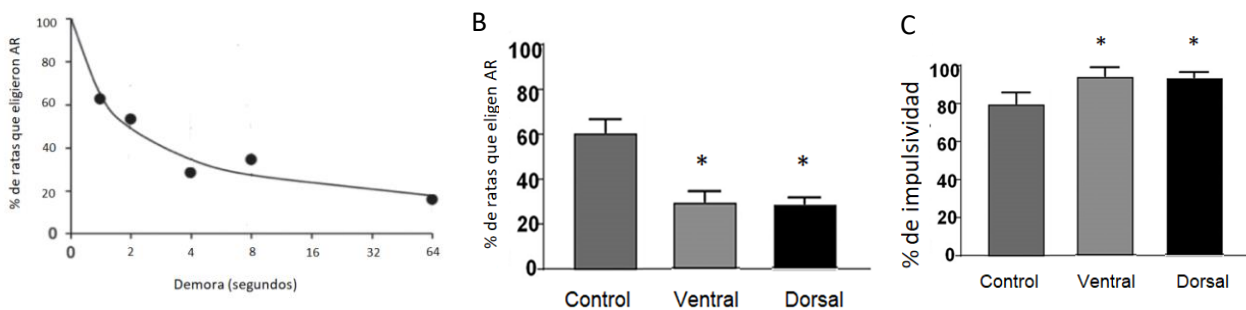


Figura 17. Resultados esperados de la medida de impulsividad. En la gráfica A se observa una relación inversamente proporcional, al aumentar el tiempo de retraso en la entregar de la alta recompensa (AR) disminuye el número de veces que las ratas

presionan la palanca. En la gráfica B se observa que al bloquear los receptores CB1 disminuye el número de presiones de la palanca de AR con respecto al control. En la gráfica C se muestra que los niveles de impulsividad son mayores significativamente en las ratas de prueba que en los controles. Mostrando una conducta impulsiva, prefiriendo una recompensa pequeña pero inmediata cuando el reforzador mayor se retrasa (D. A. Sackett, 2019).

12.2. Autoadministración de cocaína

La autoadministración de sustancias de abuso por vía intravenosa (IV) es un modelo animal sobre el abuso y dependencia de las sustancias, debido a que la adicción se basa en el supuesto de que las drogas refuerzan el comportamiento que da como resultado su administración. Mediante este procedimiento se pueden medir los efectos reforzantes de las sustancias de abuso y las conductas relacionadas con la dependencia (Morgane y Barak, 2005).

A las mismas ratas se les evaluarán las conductas relacionadas con la búsqueda de sustancias de abuso, mediante la prueba de autoadministración de cocaína. Para la cual se someterá a cirugía a las ratas para implantarles un catéter en la vena yugular derecha a través de la cual ingresará la cocaína directamente a la sangre.

Figura 18. Autoadministración en rata. Accesorios, cirugía y cámara operante

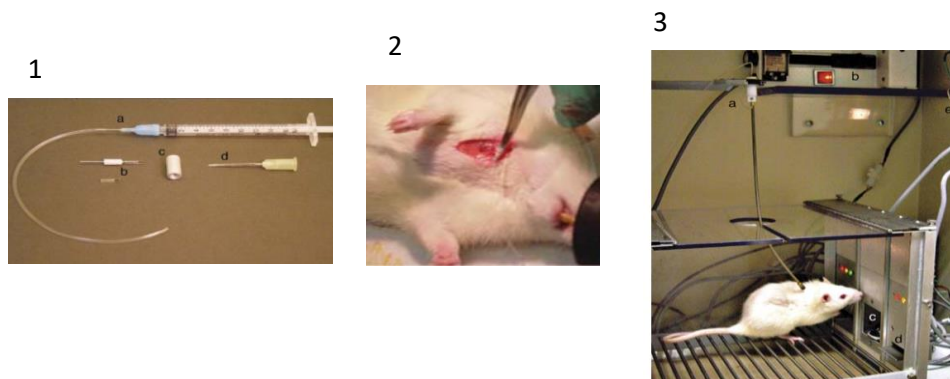


Figura 18. Autoadministración en rata. Accesorios, cirugía y cámara operante 1. Accesorios (a) Jeringa de lavado que contiene solución salina heparinizada estéril, (b) tapas, cerradas con una cuerda de nailon en un extremo, (c) capucha de aluminio ligero roscada que se ajusta a base del catéter para evitar que los animales mastiquen las

tapas, (d) aguja modificada utilizada para la inserción del catéter durante la cirugía. 2. Cirugía, Implantación del catéter en la vena yugular derecha libre de grasa y tejido conectivo 3. Una cámara operante para ratas con atenuación del sonido y ventilación, habrá dos palancas, una de ellas al ser presionada se entregará una dosis de cocaína, mientras que la otra entregará alimento líquido (Morgane y Barak, 2005).

Primero se entrenarán a las ratas en una cámara operante en donde podrán obtener mediante la presión de una, de dos, palancas dosis de cocaína durante 10 días a una razón fija de 1 (una presión de palanca, una dosis). Posteriormente el día 11 de la prueba se administrará directamente AM251 a las ratas de prueba la mitad en la parte ventral y la otra mitad en la parte dorsal del hipocampo y al grupo control se les administrará DMSO, y se colocarían de nuevo en la cámara durante 30 minutos, se esperaría observar un mayor número de presiones de palanca es decir un mayor consumo de dosis, mostrando una conducta adictiva.

Figura 19. Resultados esperados de la prueba de autoadministración de cocaína

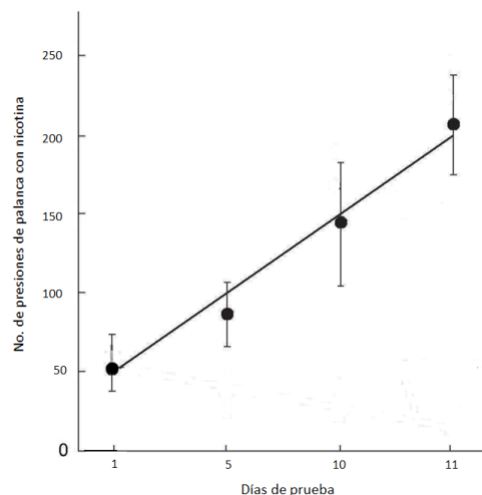


Figura 19. Resultados esperados de la prueba de autoadministración de cocaína. En la gráfica se observa una relación proporcional, al aumentar los días de prueba también aumentan el número de presiones para autoadministrar la cocaína, mostrando una conducta adictiva en los sujetos de prueba.

12.3 Acceso extendido a la cocaína

En los roedores, el acceso extendido a la cocaína produce un fenómeno llamado escalamiento en la autoadministración de cocaína que revela la ingesta compulsiva de drogas como ocurre en los seres humanos (Wee et al., 2008). En el día 12 las ratas serán sometidos a un protocolo de acceso extendido a la cocaína, durante seis horas, durante 7 días, previamente se les administrará el AM251 o DMSO a las ratas.

Figura 20. Resultados esperados de la prueba acceso extendido

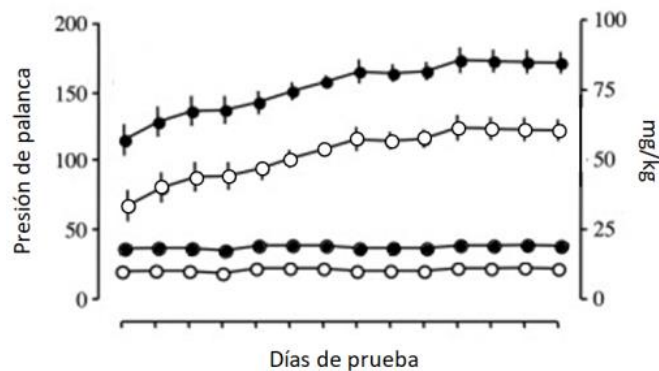


Figura 20. Resultados esperados de la prueba de acceso extendido. En la gráfica los puntos blancos son los sujetos control y los puntos negros son los sujetos de prueba, las líneas inferiores sin la administración de AM251 y las líneas superiores con la administración de AM251, observando un mayor número de presiones en los sujetos de prueba, demostrando una ingesta compulsiva de cocaína (Wee et al., 2008).

Adicionalmente se emplearán ratas jóvenes (de 2 a 6 meses), adultas (12 a 18 meses) y viejas (22 a 24 semanas), para evaluar la disponibilidad del receptor CB1, utilizando el ligando [¹⁸F] MK-9470, del cual es utilizado para evaluar la disponibilidad del receptor CB1 en ratas (Miederer et al., 2020), mediante una tomografía de emisión de positrones (PET por sus siglas en inglés). Una vez obtenidas las imágenes se podrá realizar una comparación de la densidad de los receptores CB1 del hipocampo entre

ratas jóvenes, adultas y viejas, se esperaría observar una densidad mayor del receptor CB1 en las ratas adultas con respecto a las ratas adolescentes, resultado que pondría en evidencia la función del sistema de endocannabinoides del hipocampo en la impulsividad y uso de sustancias de abuso.

13. Conclusiones

Con base en las propuestas metodológicas y los resultados obtenidos de cada una de ellas podríamos concluir que el sistema de endocannabinoides forma parte del mecanismo que subyace la impulsividad y las adicciones.

14. Referencias bibliográficas

Administración de Servicios de Salud Mental y Abuso de Sustancias. (SAMHSA, 2016). **The Neurobiology of Substance use, Misuse, and Addiction**, Chapter 2. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK424849/>

Adriani, W., Caprioli, A., Granstrem, O., Carli, M., Laviola, G. (2003) **The spontaneously hypertensive-rat as an animal model of ADHD: evidence for impulsive and non-impulsive subpopulations**. *Neurosci Biobehav Rev.* 2003 Nov;27(7):639-51. doi: 10.1016/j.neubiorev.2003.08.007. PMID: 14624808.

Alger B. (2002). **Retrograde signaling in the regulation of synaptic transmission: focus on endocannabinoids**. *Prog Neurobiol*; 68(4):247-86. doi: 10.1016/s0301-0082(02)00080-1. PMID: 12498988.

Ambroggi, F., Ghazizadeh, A., Nicola, S., Fields, H. L. (2011). **Roles of nucleus accumbens core and shell in incentive-cue responding and behavioral inhibition**. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 31(18), 6820–6830. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6491-10.2011>

Balopal, S., Basavarajappa, B., Shivakumar, M., Joshi, V. y Subbanna, S. (2017). **Sistema endocannabinoide en trastornos neurodegenerativos**. *Revista de neuroquímica*, 142 (5), 624–648. <https://doi.org/10.1111/jnc.14098>

Bello, P., González, D., Medina A. (2018).

El hipocampo: historia, estructura y función. TEPEXI Boletín Científico De La Escuela Superior Tepeji Del Río, 5(10). <https://doi.org/10.29057/estr.v5i10.3303>

Blakemore C. (1977)

Mechanics of the Mind. Cambridge, MA: Cambridge Univ. Press.

Centro de Rehabilitación y Desintoxicación en Barcelona. (CRD, 2021).

Las drogas y el cerebro. <https://sinconsumir.com/las-drogas-cerebro/#:~:text=Todas%20las%20drogas%20de%20abuso,y%20los%20sentimientos%20de%20placer>

Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. (CDC, 2021).

La marihuana y la salud pública. <https://www.cdc.gov/marijuana/spanish/efectos-en-la-salud.html>

Cheung, T., Cardinal, R. (2005).

Hippocampal lesions facilitate instrumental learning with delayed reinforcement but induce impulsive choice in rats. BMC Neurosci 6, 36 <https://doi.org/10.1186/1471-2202-6-36>

Chih-Hua, C., Po-Wu, G. (2019).

The Ventral Hippocampus Controls Stress-Provoked Impulsive Aggression through the Ventromedial Hypothalamus in Post-Weaning Social Isolation Mice. Cell Reports. Volume 28, Issue 5. Pages 1195-1205.e3, ISSN 2211-1247. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.07.005>.

Chudasama, Y., Doobay, V., Liu, Y. (2012).

Hippocampal-Prefrontal Cortical Circuit Mediates Inhibitory Response Control in the Rat. Journal of Neuroscience, 32 (32) 10915-10924; DOI: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1463-12.2012>

Chun, C., Sivakumar, K., Melinosky, C. (2019)

A Case of Reversible Bilateral Hippocampal Injury Secondary to Benzodiazepine Abuse. Neurology Apr 2019, 92 (Suplemento 15) P3.1-017; https://n.neurology.org/content/92/15_Supplement/P3.1-017

Comisión Nacional contra las Adicciones (CONADIC, 2014).

Informe. http://www.conadic.salud.gob.mx/pdfs/investigacion/ENCODE_DROGAS_2014.pdf

Comisión Nacional de los Salarios Mínimos. (CONASAMI, 2021).

Salarios Mínimos 2021. <https://www.gob.mx/conasami/documentos/tabla-de-salarios-minimos-generales-y-profesionales-por-areas-geograficas>

Devane, W., Hansul, L., Breuvera, A., Pertwie, R., Stevenson, L., Griffin, G., Gibson, D., Mandelbaum, A., Entiger, A., Mecholulam, R. (1992).

Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. Science 258: 1946–1949.

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5, 2013)

American Psychiatric Association (5th ed.), Arlington. http://repository.poltekkes-kaltim.ac.id/657/1/Diagnostic%20and%20statistical%20manual%20of%20mental%20disorders%20_%20DSM-5%20%28%20PDFDrive.com%20%29.pdf

Encuesta Nacional de Consumo de Drogas, Alcohol y Tabaco. (ENCODAT, 2017).

Reporte de Drogas, Alcohol y Tabaco.
<https://encuestas.insp.mx/ena/encodat2017.php>

Evenden, J., Ryan, C. (1996).

La farmacología del comportamiento impulsivo en ratas: los efectos de las drogas en la elección de la respuesta con diferentes retrasos de refuerzo. Psychopharmacology 128, 161-170 <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1007/s002130050121>

Fazl, A., Fleisher, J. (2018).

Anatomy, Physiology, and Clinical Syndromes of the Basal Ganglia: A Brief Review. Seminars in pediatric neurology, 25, 2–9.
<https://doi.org/10.1016/j.spen.2017.12.005>

Fonseca, B., Costa, M., Almada, M., Correia, G., Teixeira, N. (2013)

Endogenous cannabinoids revisited: A biochemistry perspective, Prostaglandins & Other Lipid Mediators, Volumes 102–103, Pages 13-30, ISSN 1098-8823, <https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2013.02.002>

Fride, E., Mechoulam, R. (1993).

Pharmacological activity of the cannabinoid receptor agonist, anandamide, a brain constituent. Eur J Pharmacol 231: 313–314.

García, A., Floresco, S., Goto, Y., Lodge, D. (2007).

Regulation of firing of dopaminergic neurons and control of goal-directed behaviors, Trends in Neurosciences, Volume 30, Issue 5, Pages 220-227, ISSN 0166-2236, <https://doi.org/10.1016/j.tins.2007.03.003>

García, O., Perez, N., Vargas, C., Cervantes, J., Rodríguez, A., (2017)

Ganglios Basales y Conducta. Revista Mexicana de Neurociencia, 18 (6): 74-8.
https://www.researchgate.net/publication/320806118_Ganglios_Basales_y_Conducta

Glangetas, C., Fois, G., Jalabert, M., Lecca, S., Valentinova, K., Meye, F., Diana, M., Faure, P., Mameli, M., Caille, E., Georges, F. (2015).

Ventral Subiculum Stimulation Promotes Persistent Hyperactivity of Dopamine Neurons and Facilitates Behavioral Effects of Cocaine, Cell Reports, Volume 13, Issue 10, Pages 2287-2296, ISSN 2211-1247, <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2015.10.076>

Haller J, Varga B, Ledent C, Freund T (2004).

CB1 cannabinoid receptors mediate anxiolytic effects: convergent genetic and pharmacological evidence with CB1-specific agents. Behav Pharmacol;15(4):299-304. doi: 10.1097/01.fbp.0000135704.56422.40. PMID: 15252281.

Hernández Sánchez, B., (2018)

SOFTWARE ESTADISTICO G*POWER| Investigación, Recurso Educativas, TIC y TAC. <https://www.investigayeduca.com/software-estadistio-gpower/>

Hillar, C., Harris, R., Bloom, A. (1985)

Effects of the cannabinoids on physical properties of brain membranes and phospholipid vesicles: fluorescence studies. J Pharmacol Exp Ther 232: 579–588. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2983062/>

Hillard, C. (2000).

Bioquímica y farmacología de los endocannabinoides araquidoniletanolamida y 2-araquidonilglicerol. Prostaglandinas Otro medicamento lipídico, 61, págs. 3 – 18

Howlett, A., Bidaut, M., Devane W., Melvin L., Johson M., Herkenham, M. (1990)

The cannabinoid receptor: biochemical, anatomical and behavioral characterization. Trends Neurosci 13: 420–423. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1700516/>

Kandel, E., Schwartz, J., Jessell, T. (2001).

Principios de neurociencia (4ª ed.). Madrid McGraw-Hill. Interamericana.

Kayser, R., Haney, M., Raskin, M., Arout, C., Simpson, H. (2020).

Acute effects of cannabinoids on symptoms of obsessive-compulsive disorder: A human laboratory study. Depression and anxiety, 37(8), 801–811. <https://doi.org/10.1002/da.23032>

Koob, G. (2009),

Brain stress systems in the amygdala and addiction. Volumen 1293 , páginas 61-75 <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.03.038>

Kozak, K., Lucatch, A., Lowe, D., Balodis, I., MacKillop, J., George, T. (2019).

The neurobiology of impulsivity and substance use disorders: implications for treatment. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1451(1), 71–91. <https://doi.org/10.1111/nyas.13977>

Kumari, V., Barkataki, I., Goswami, S., Flora, S., Das, M., Taylor, P. (2009)

Dysfunctional, but not functional, impulsivity is associated with a history of seriously violent behaviour and reduced orbitofrontal and hippocampal volumes in schizophrenia. *Psychiatry Research: Neuroimaging*. Volume 173, Issue 1, Pages 39-44, ISSN 0925-4927, <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2008.09.003>

Kutlu, M., Gould, T. (2016).

Effects of drugs of abuse on hippocampal plasticity and hippocampus-dependent learning and memory: contributions to development and maintenance of addiction. *Learning & memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)*, 23(10), 515–533. <https://doi.org/10.1101/lm.042192.116>

Lawrence, D., Gill, E. (1975)

The effects of delta1-tetrahydrocannabinol and other cannabinoids on spin-labeled liposomes and their relationship to mechanisms of general anesthesia. *Mol Pharmacol* 11: 595–602, 1975. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/170503/>

Liu, J., Wang, L., Harvey, J., Osei-Hyiaman, D., Razdan, R., Gong, Q., Chan, A., Zhou, Z, Huang, B., Hee-Yong, K., George, K. (2006).

A biosynthetic pathway for anandamide. *Actas de la Academia Nacional de Ciencias*, 103 (36) 13345-13350; DOI: 10.1073 / pnas.0601832103.

López O. (2021).

México se dispone a legalizar la marihuana y a convertirse en el mayor mercado del mundo. *The New York Times*, 4-8. <https://www.nytimes.com/es/2021/03/10/espanol/mexico-ley-cannabis.html>

Lu, H., Mackie, K. (2016).

An Introduction to the Endogenous Cannabinoid System. *Biological psychiatry*, 79(7), 516–525. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.07.028>.

Lynch, P. (2019).

Sección sagital humana del cerebro. CB1R, receptor cannabinoide tipo 1. https://www.researchgate.net/figure/CB1R-distribution-in-the-brain-Image-is-a-derivative-of-Brain-human-sagittal_fig2_333498177

Lynch, W., Nicholson, K., Dance, M., Morgan, R., Foley, P. (2010).

Animal models of substance abuse and addiction: implications for science, animal welfare, and society. *Comparative medicine*, 60(3), 177–188. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2890392/>

Maldonado R, Valverde O, Berrendero F. (2006).

Involvement of the endocannabinoid system in drug addiction. Trends Neurosci; 29(4):225-32. doi: 10.1016/j.tins.2006.01.008. Epub 2006 Feb 17. PMID: 16483675.

Mantero Suárez, G. (2018).

Sistema De Recompensa Del Cerebro Y Neuronas Del Placer.
<https://idus.us.es/bitstream/handle/11441/82033/TFG%20Sistema%20de%20Recompensa%20del%20cerebro%20y%20neuronas%20del%20placer%20%28Gonzalo%20Mantero%20Su%C3%A1rez%29.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

Manzanares, J., Cabañero, D., Puente, N., García, M., Grandes, P., Maldonado, R. (2018)

Role of the endocannabinoid system in drug addiction. Biochemical Pharmacology. Volume 157. Pages 108-121. ISSN 0006-2952. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2018.09.013>

Mariano, T., Bannerman, D., McHugh, S., Preston, T., Rudebeck, P., Rudebeck, S., Rawlins, J., Walton, M., Rushworth, M., Baxter, M., Campbell, G. (2009).

Impulsive choice in hippocampal but not orbitofrontal cortex-lesioned rats on a nonspatial decision-making maze task. European Journal of Neuroscience, Volumen 30, Issue 3, 472-484. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1460-9568.2009.06837.x>

Mashal, K. (2020).

Trastornos por el uso de sustancias.
<https://www.msmanuals.com/es/hogar/trastornos-de-la-salud-mental/trastornos-relacionados-con-sustancias/trastornos-por-el-uso-de-sustancias>

Matsuda, L., Lolait, S., Brownste, M., Young, A., Bonner, T. (1990)

Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. Nature 346: 561–564, 1990. <https://www.genscript.com/orf-cdna-clones.html?src=google&gclid=EAlalQobChMI2IbR3d-b9gIVdgytBh3CDgtJEAYASA>

McClure, J., Podos, J., Richardson, H. (2014)

Isolating the delay component of impulsive choice in adolescent rats JOURNAL Frontiers in Integrative Neuroscience V. 8 2014 Pag. 3 URL <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnint.2014.00003> DOI=10.3389/fnint.2014.00003ISSN 1662-5145

Mecholulam, R., BEN, S., Hanus, L., Ligumsky, M., kaminski, N., Schatz A., Gopher, A, Almong, S., Martin, B., Compton, D., Pertwee R., Griffin, G., Bayewhich, M., Barg J, Vogel, Z. (1995)

Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. Biochem Pharmacol 50: 83–90.

Méndez, M., Romero, B., Cortés, J., Ruíz, A., Prospéro, O., (2017).

Neurobiología Del Sistema De Recompensa En Las Conductas Adictivas.
<https://www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un-2017/un171b.pdf>

Miederer, I., Wiegand, V., Bausbacher, N., Leukel, P., Maus, S., Hoffmann, M., Lutz, B., Schreckenberger, M. (2020).

Quantification of the Cannabinoid Type 1 Receptor Availability in the Mouse Brain. *Frontiers in neuroanatomy*, 14, 593793.
<https://doi.org/10.3389/fnana.2020.593793>

Mitchell S. (2014).

Assessing delay discounting in mice. *Current protocols in neuroscience*, 66, 8.30.1–8.30. <https://doi.org/10.1002/0471142301.ns0830s66>
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3950305/>

Morgane, T., Barak, C. (2005)

Chronic Intravenous Drug Self-Administration in Rats and Mice
<https://currentprotocols-onlinelibrary-wiley-com.pbidi.unam.mx:2443/doi/10.1002/0471142301.ns0920s32>

Murataeva, N., Straiker, A., Mackie, K. (2013)

Parsing the players: 2-arachidonoylglycerol synthesis and degradation in the CNS. *Volume 171, Issue 6, Pages 1379-1391*

National Institute on Drug Abuse. (NIDA, 2022).

Las drogas, el cerebro y la conducta: la ciencia de la adicción.
<https://www.drugabuse.gov/es/publicaciones/las-drogas-el-cerebro-y-la-conducta-la-ciencia-de-la-adiccion/las-drogas-y-el-cerebro#:~:text=La%20am%C3%ADgdala%20extendida%20cumple%20una,persona%20a%20volver%20a%20consumirla>

Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito. (UNO DC, 2020).

Informe Mundial sobre las Drogas 2020.
<https://wdr.unodc.org/wdr2020/en/index.html>

Olivares, J., Juárez, E., García, F. (2015).

El hipocampo: neurogénesis y aprendizaje. Instituto de Ciencias de la Salud.
<https://www.medigraphic.com/pdfs/veracruzana/muv-2015/muv151c.pdf>

Organización Mundial de la Salud. (OMS, 2020).

Depresión. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/depression>

Ospina-García, N., Pérez-Lohman, C., Vargas-Jaramillo J., Cervantes-Arriaga, A., Rodríguez-Violante, M., (2017).

Basal Ganglia and Behavior. 18,6, 74-86.
<https://www.medigraphic.com/pdfs/revmexneu/rmn-2017/rmn176g.pdf>

Pereiro, C. (2015).

Manual de Adicciones. <http://umh1946.edu.umh.es/wp-content/uploads/sites/172/2015/04/Neurobiolog%C3%ADa-de-las-adicciones1.pdf>

Razdan, R. (1986).

Structure-activity relationships in cannabinoids. *Pharmacol Rev*, 38, pp. 75-149.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3018800/>

Sackett, D.A. Moschak T.M. y Carelli M.R. (2019)

Prelimbic Cortical Neurons Track Preferred Reward Value and Reflect Impulsive Choice during Delay Discounting Behavior. *Journal of Neuroscience*, 39 (16) 3108-3118; DOI:
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2532-18.2019>

San Juan Sanz, P. (2019),

Trastorno por consumo de sustancias, *Medicine.*
<https://doi.org/10.1016/j.med.2019.09.003>.

Sánchez, P., Giraldo, J., Quiroz F. (2013).

Impulsividad: una visión desde la neurociencia del comportamiento y la psicología del desarrollo. *Avances en Psicología Latinoamericana*, 31 (1), pp. 241-251.
<https://revistas.urosario.edu.co/index.php/apl/article/view/2367#:~:text=Contenido%20principal%20del%20art%C3%ADculo&text=La%20impulsividad%20se%20ha%20asociado,una%20obtenci%C3%B3n%20inmediata%20de%20gratificaci%C3%B3n>

Scout, H., Lovett- Marrow, Matthew, Dumont, Eric., Olmstead, M. (2010)

Target-Specific Encoding of Response Inhibition: Increased Contribution of AMPA to NMDA Receptors at Excitatory Synapses in the Prefrontal Cortex.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1550-10.2010>

Sierra Montoya M, Ascensio Lancheros J, Ochoa Gómez J, Carvajal-Castrillón J (2014)

Amnesia retrógrada aislada: descripción clínica y neuroimágenes de un caso. *Rehabilitación Neuropsicológica, Clínica CES*, 30(3):215-221.
<http://www.scielo.org.co/pdf/anco/v30n3/v30n3a14.pdf>

Sink, K., Segovia, K., Sink, J., Randall, P., Collins, L., Correa, M., Markus, E., Vemuri, V., Makriyannis, A, Salamone, J. (2010)

Potential anxiogenic effects of cannabinoid CB1 receptor antagonists/inverse agonists in rats: Comparisons between AM4113, AM251, and the benzodiazepine inverse agonist FG-7142, *European Neuropsychopharmacology*, Volume 20, Issue 2, 2010, Pages 112-122, ISSN 0924-977X,
<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2009.11.002>

Sistema de Vigilancia Epidemiológica para las Adicciones. (SISVEA, 2016).

Informe. <https://www.gob.mx/salud/acciones-y-programas/informes-anuales-sistema-de-vigilancia-epidemiologica-de-las-adicciones>

Sola de, J., Rubio, G., Rodríguez, F. (2013).

La impulsividad: ¿Antesala de las adicciones comportamentales? Health and Addictions, 13(2), 145-155. <https://www.redalyc.org/pdf/839/83929573007.pdf>

Sosa, R., Saavedra, P., Niño de Rivera, R., Lago, G., Moreno, P., Galicia-Castillo, O., Hernández-Guerrero, C., Buenrostro-Jáuregui, M. (2019).

Three Laboratory Procedures for Assessing Different Manifestations of Impulsivity in Rats. J. Vis. Exp. (145), e59070, doi:10.3791/59070

Squire L. (2009).

The legacy of patient H.M. for neuroscience. Neuron, 61(1), 6–9. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.12.023>

Sung-Il, K. (2013)

Neuroscientific Model of Motivational Process. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fpsyg.2013.00098>

Thierry, A., Gioanni, Y., Dégénétais, E., Glowinski, J. (2000).

Hippocampo-prefrontal cortex pathway: anatomical and electrophysiological characteristics. Hippocampus 10:411–419 <https://onlinelibrary-wiley-com.pbidi.unam.mx:2443/doi/10.1002/1098-1063%282000%2910%3A4%3C411%3A%3AAID-HIPO7%3E3.0.CO%3B2-A>

Wee, S., Chitra D., Dusan, M., Koob, G. (2008)

A1-Noradrenergic system role in increased motivation for cocaine intake in rats with prolonged access, European Neuropsychopharmacology, Volume 18, Issue 4, 2008, Pages 303-311, ISSN 0924-977X, <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2007.08.003>

Yassa, M. (2020).

Hipocampo. Enciclopedia Británica. <https://www.britannica.com/science/hippocampus>

Zou, S., Kumar, U. (2018).

Cannabinoid Receptors and the Endocannabinoid System: Signaling and Function in the Central Nervous System. International journal of molecular sciences, 19(3), 833. <https://doi.org/10.3390/ijms19030833>