

## **Consecuencias neurológicas del consumo de drogas**

### **Autores:**

- **Esther María Molina Barreiro.** □
- **Laura María Martínez Infante.** □
- **Mayra Fernanda Rivera Márquez.** □

□ Estudiantes de Tercer año de Medicina. Alumnas Ayudantes de Neurocirugía.

### **Tutor: Dra. Susana Fernández Benítez.**

Profesora Auxiliar. Especialista 1er grado de Neurología. Especialista en 2do grado de Neurocirugía.

**Dr. Abel Pino Fernández.** Profesor Asistente. Especialista 1er grado en MGI. Especialista 1er grado en Neurocirugía. Investigador Agregado.

Facultad "Victoria de Girón". Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. CIMEQ.

### **Introducción:**

Se considera adicción (del latín addictus, que era el deudor insolvente que, por falta de pago, era entregado como esclavo a su acreedor) a una enfermedad crónica y recurrente del cerebro que se caracteriza por una búsqueda patológica de la recompensa y/o alivio a través del uso de una sustancia u otras conductas. Esto implica una incapacidad de controlar la conducta, dificultad para la abstinencia permanente, deseo imperioso de consumo, disminución del reconocimiento de los problemas significativos causados por la propia conducta y en las relaciones interpersonales, así como una respuesta emocional disfuncional. El resultado es una disminución en la calidad de vida del afectado (generando problemas en su trabajo, en sus actividades académicas, en sus relaciones sociales y/o en sus relaciones familiares o de pareja). La neurociencia actualmente considera que la adicción a sustancias, a procesos y a comportamientos comparten las mismas bases neurobiológicas. <sup>(1)</sup>

El uso de sustancias con características psicoactivas ha acompañado a la humanidad desde los albores de la civilización. Se piensa que los antiguos primates antecesores del hombre tenían un gusto por las frutas sobremaduras, que presentaban cierta cantidad de azúcares fermentados a alcohol etílico. La ingesta de dichos frutos implicaba una ventaja adaptativa, ya que eran ricos en azúcares en comparación con los frutos menos maduros. Esto pudo haber seleccionado evolutivamente el gusto por las bebidas alcohólicas. <sup>(1)</sup>

Actualmente las sustancias psicoactivas, conocidas más comúnmente como drogas psicoactivas, son sustancias que al ser tomadas pueden modificar la conciencia, el estado de ánimo o los procesos de pensamiento de un individuo. <sup>(2)</sup>

Los avances en la neurociencia nos han permitido conocer mucho mejor los procesos físicos mediante los que actúan estas sustancias. Las sustancias psicoactivas actúan en el cerebro mediante mecanismos que normalmente existen para regular las funciones de estados de ánimo, pensamientos y motivaciones. <sup>(2)</sup>

El uso de estas sustancias se divide en tres categorías, según su estatus sociolegal. En primer lugar, muchas de estas sustancias son utilizadas como medicación para aliviar el dolor, ayudar al sueño o a la lucidez y aliviar desórdenes del estado de ánimo. Actualmente, la mayoría de las medicaciones psicoactivas están restringidas al uso por prescripción médica, mediante un sistema de recetas. <sup>(2)</sup>

Algunas de las sustancias también se utilizan con frecuencia como “automedicaciones”, para aliviar perturbaciones producidas por desórdenes físicos o mentales o para aliviar los efectos secundarios de otras medicaciones. <sup>(2)</sup>

Una segunda categoría de uso es su estatus ilegal o ilícito. La mayoría de los países se han comprometido a considerar como ilegal el comercio y uso no médico de los opiáceos, cannabis, alucinógenos, cocaína y muchos otros estimulantes, al igual que de los hipnóticos y sedantes. <sup>(2)</sup>

La tercera categoría de uso es el consumo legal o lícito, para cualquier propósito que elija su consumidor. Dichos propósitos pueden ser muy variables, y no necesariamente se relacionan con las propiedades psicoactivas de la sustancia. <sup>(2)</sup>

Sin embargo, sea cual sea su propósito, el uso de estas sustancias inevitablemente va acompañado de efectos deletéreos. <sup>(2)</sup>

Entre 2009 y 2017 hubo un aumento de 30 por ciento de personas que consumen drogas en el mundo al pasar de 210 millones a 271 millones de personas, lo que representa el 5.5 por ciento de la población mundial entre 15 y 64 años de edad. Aunque la drogodependencia afecta a todos los grupos etareos, es mucho más frecuente en jóvenes con su consecuente efecto negativo de forma individual y social. <sup>(3)</sup>

Datos actualizados de la Organización Mundial de la Salud plantean que el abuso y dependencia de drogas legales (alcohol, tabaco, infusiones), de prescripción médica (fármacos) e ilegales (marihuana, anfetaminas, cocaína y opiáceos) se relacionan con el 12,4% de los fallecimientos por cualquier enfermedad y el 8,9% del total de los años perdidos por discapacidad. <sup>(4)</sup>

Dada la alta prevalencia del consumo de drogas en los últimos años, creemos necesario comprender por qué los humanos se sienten atraídos al uso de estas sustancias, cuáles son los mecanismos de la psicoactividad y los cambios neurológicos que ocurren con el uso intenso y repetido de una sustancia.

Objetivos:

➤ **General:**

Determinar los principales deterioros causados por el consumo de drogas y el impacto de estos deterioros sobre las personas drogodependientes.

➤ **Específicos:**

- Identificar los criterios sobre dependencias de sustancias.
- Explicar los efectos neuropsicológicos de las sustancias psicoactivas.

Desarrollo:

El consumo de drogas constituye un fenómeno complejo susceptible de ser abordado desde múltiples enfoques. Desde una perspectiva neuropsicológica, podemos asumir la existencia de una relación bidireccional entre el consumo de drogas y la existencia de deterioros neuropsicológicos. Por una parte, diversos estudios sugieren que la presencia de alteraciones neuropsicológicas subyacentes puede predisponer al sujeto hacia el consumo; por otra parte, existe una gran cantidad de literatura relacionada con los posibles deterioros neuropsicológicos, asociados a alteraciones conductuales, cognitivas, emocionales y de personalidad, que pueden derivarse del consumo crónico de drogas. <sup>(5)</sup>

El concepto de la dependencia tiene una historia específica, el cual se convirtió en una idea común primero en las culturas industrializadas a principios del siglo XIX. Las investigaciones comparativas han descubierto que existen variaciones significativas de una cultura a otra, en lo que se refiere a la aplicación y reconocimiento de nociones y conceptos específicos asociados. <sup>(6)</sup>

La dependencia de sustancias no se había reconocido previamente como resultado de un trastorno cerebral, de la misma manera que a las enfermedades psiquiátricas y mentales. Sin embargo, con los recientes avances en las neurociencias, es claro que la drogodependencia es un desorden del cerebro al igual que muchas otras enfermedades neurológicas o psiquiátricas. Las nuevas tecnologías e investigaciones proporcionan una forma para visualizar y medir los cambios en las funciones del cerebro, desde los niveles molecular y celular, hasta los cambios en los complejos procesos cognitivos que ocurren con el uso de sustancias, a corto y largo plazo. <sup>(2)</sup>

### **Crterios sobre dependencia de sustancias**

Como se define en la clasificacin de trastornos mentales y de la conducta, la dependencia del uso de sustancias comprende seis criterios: <sup>(2)</sup>

1. Fuerte deseo o sensacin de compulsin de tomar la sustancia.
2. Dificultades para controlar la conducta de tomar la sustancia en trminos de su inicio, finalizacin o niveles de uso.
3. Un estado de abstinencia fisiolgica si se suspende o reduce el uso de la sustancia, evidenciado por el sndrome de abstinencia caracterstico de la sustancia o el uso de la misma (o alguna estrechamente relacionada) con la intencin de aliviar o evitar los sntomas de abstinencia.
4. Evidencias de tolerancia, de forma tal que se requieren dosis mayores de la sustancia psicoactiva para obtener los efectos originalmente producidos a dosis menores.
5. Abandonar progresivamente placeres o intereses alternativos debido al uso de la sustancia psicoactiva, invertir cada vez mayor tiempo para obtener o tomar la sustancia, o para recuperarse de sus efectos.
6. Persistir en el uso de la sustancia a pesar de haber claras evidencias de consecuencias abiertamente nocivas, como dao hepático por beber en exceso, estados de ánimo depresivos debidos al uso intenso de la sustancia o limitaciones en el funcionamiento cognitivo, relacionadas con la droga. Se deberá hacer lo posible para determinar si el consumidor era consciente, o deba serlo, de la naturaleza y grado del dao.

Algunos criterios son medibles en trminos biolgicos, en tanto que otros no los son. Los dos criterios que biolgicamente se miden con mayor facilidad son: abstinencia, la ocurrencia de sntomas fsicos y psicolgicos desagradables al reducirse o discontinuarse el uso de la sustancia, y la tolerancia, el hecho de que son necesarias cantidades cada vez

mayores de la droga para obtener el mismo efecto, o que la misma cantidad produce un efecto cada vez menor. Los otros cuatro criterios de dependencia incluyen elementos sobre la cognición, que son menos accesibles para la medición biológica, aunque cada vez son más mensurables por medio de técnicas perfeccionadas de imagenología. <sup>(2)</sup>

Otra dificultad es que un caso puede considerarse como de dependencia sin ser positivo en alguno de los dos criterios biológicamente mensurables. Por consiguiente, una dificultad en la neurociencia de las sustancias psicoactivas es que, aunque la mayoría de los efectos es directamente medible, las farmacodependencias no lo son. <sup>(2)</sup>

### **Efectos adversos de las sustancias psicoactivas y sus mecanismos de acción**

En la mayoría de los casos, la persona utiliza sustancias psicoactivas porque espera beneficiarse de su uso, ya sea para tener una experiencia placentera o para evitar el dolor. El beneficio no necesariamente se obtiene en forma directa de la acción psicoactiva de la sustancia. Quien bebe cerveza con los colegas puede estar más motivado por el sentimiento de camaradería que esto produce, que por el efecto psicoactivo del etanol. Sin embargo, el efecto psicoactivo sigue presente y generalmente está implicado cuando menos periféricamente en la decisión de usarlo. A pesar de sus beneficios reales o aparentes, el empleo de sustancias psicoactivas también conlleva, a corto o largo plazo, un potencial de daños. Estos daños pueden ser resultado de la cantidad cumulativa de la sustancia psicoactiva usada. El patrón de uso es de obvia importancia, no sólo en términos de la cantidad consumida en una ocasión en particular, sino también en cuanto al contexto de uso. <sup>(7)</sup>

Los principales efectos nocivos ocasionados por el uso de sustancias psicoactivas pueden dividirse en cuatro categorías. En primer lugar, están los efectos crónicos en la salud. En el caso del alcohol, esto incluye cirrosis hepática y diversas enfermedades crónicas; en el de la nicotina consumida en forma de cigarrillo, cáncer pulmonar, enfisema y otras enfermedades crónicas. Al compartirse agujas, el uso de heroína inyectada es el principal vector para la transmisión de agentes infecciosos como el VIH y el virus de la hepatitis C. En segundo, existen los efectos biológicos de la sustancia para la salud, agudos o a corto plazo. Especialmente, respecto a drogas como los opioides y el alcohol, éstos abarcan la sobredosis. En esta categoría también se clasifican los accidentes fatales causados por los efectos de la sustancia sobre la coordinación física, la concentración y la facultad de juicio, en circunstancias en las que estas cualidades son necesarias. En esta categoría figuran de

modo destacado las desgracias provocadas por manejar bajo los efectos del alcohol o de otra droga, aunque también abarca otros accidentes, suicidio y la violencia. La tercera y cuarta categorías de efectos nocivos comprenden las consecuencias sociales adversas del uso de estas sustancias: problemas sociales agudos, como la ruptura de relaciones o arrestos, o crónicos, como el ausentismo laboral o de las funciones familiares. <sup>(7)</sup>

La probabilidad de la ocurrencia de efectos nocivos también depende de la cantidad de sustancia que se emplea, las formas en que se utiliza y sus patrones de uso. Estos aspectos de uso pueden considerarse como vinculados con los distintos tipos de problemas de salud y sociales mediante tres principales mecanismos de acción. <sup>(2)</sup>

- Un mecanismo se refiere a los efectos tóxicos directos de la sustancia, ya sean inmediatos (por ejemplo, intoxicación) o cumulativos respecto al tiempo (por ejemplo, cirrosis). <sup>(2)</sup>
- El segundo mecanismo se refiere a la intoxicación u otros efectos psicoactivos de la sustancia. Por ejemplo: puede provocar un accidente de tráfico el hecho de que un conductor esté bajo la influencia de sedantes; un empleado de comercio puede intoxicarse en el trabajo luego de utilizar cannabis, y debido a esto ser despedido por el gerente. <sup>(2)</sup>
- El tercer mecanismo se refiere a la dependencia de las sustancias. La dependencia de una sustancia, o síndrome de dependencia, es el término técnico que actualmente se emplea para el concepto de “adicción”. En el núcleo de este concepto está la noción de que se disminuye o incluso se pierde el control y la voluntad que tiene el usuario sobre el uso de la droga. El usuario ya no opta por consumirla simplemente por los beneficios aparentes; el uso se ha hecho habitual, y las ansias de volverla a usar significan que el usuario siente que el hábito ya no está bajo su control. Por consiguiente, la dependencia del usuario es la causa del uso ulterior, a pesar de las consecuencias adversas que pudieron haber impedido seguir utilizando las sustancias a otros que no son dependientes. <sup>(2)</sup>

Creemos que el vínculo entre el uso de sustancias y los daños en casos particulares puede, desde luego, implicar más de uno de estos tres mecanismos. Sin embargo, un mecanismo también puede funcionar por sí solo. Además, es importante tener en mente que la dependencia no es el único mecanismo que asocia potencialmente el uso de sustancias con los daños sociales y a la salud.

## **Mecanismos Cerebrales**

La dependencia de sustancias es un trastorno que involucra los sistemas motivacionales del cerebro. El cerebro puede padecer muchos tipos de enfermedades y traumas, desde condiciones neurológicas como embolias y epilepsias, hasta enfermedades neurodegenerativas como los males de Parkinson y Alzheimer, pasando por infecciones y daños cerebrales de origen traumático. En cada uno de estos casos, se reconoce al comportamiento como parte del trastorno. <sup>(2)</sup>

## **Efectos celulares y neuronales de las sustancias psicoactivas**

### ➤ **Efectos celulares**

Las sustancias psicoactivas pueden producir efectos inmediatos sobre la liberación de neurotransmisores o sistemas de segundos mensajeros, aunque también es posible que se presenten muchos cambios que ocurren a nivel celular, tanto a corto como a largo plazo, luego del uso único o repetido de una sustancia. <sup>(2)</sup>

Los principales lugares de acción de la mayoría de las sustancias psicoactivas son los receptores de membranas celulares y su sucesión asociada de procesos de transducción de señales. Los efectos a largo plazo producidos durante el proceso de la dependencia de las sustancias son generalmente mediados por alteraciones en la transcripción genética, lo que produce una expresión genética alterada, con sus consiguientes cambios en las proteínas sintetizadas. Puesto que estas proteínas afectan la función de las neuronas, tales modificaciones se manifiestan, en última instancia, en las alteraciones del comportamiento de un individuo. Uno de los cambios moleculares mejor establecidos luego del uso crónico de una sustancia consiste en superactivar o favorecer de manera compensatoria la ruta del AMP cíclico (AMPc). El AMP cíclico es un segundo mensajero intracelular que puede iniciar una amplia variedad de cambios en la célula postsináptica. <sup>(2)</sup>

Según lo referido anteriormente consideramos que cuando un sistema favorecido por el uso crónico de sustancias se expone agudamente a la sustancia, disminuyen los efectos agudos, lo que representa la tolerancia celular. En ausencia de la sustancia, el sistema favorecido contribuye a la aparición de síntomas de abstinencia.

- Función de la proteína de unión al elemento de respuesta al AMP cíclico (CREB)

El AMP cíclico estimula la expresión de la proteína de unión con el modulador de respuesta al AMPc (CREB), que es un factor de transcripción. La transcripción y expresión de genes en las neuronas son regulados por numerosos factores de transcripción. Los factores de transcripción son proteínas que se unen a regiones de genes para incrementar o disminuir su expresión. Se ha demostrado que el uso de sustancias altera las funciones de diversos factores de transcripción, que por consiguiente están implicados en las dependencias. <sup>(2)</sup>

Las alteraciones en las rutas reguladas del CREB son un tipo de adaptación muy bien caracterizada, que se relaciona con la exposición crónica a sustancias psicoactivas, y existen evidencias del favorecimiento y sensibilización de los mecanismos vinculados al AMPc/CREB. <sup>(2)</sup>

- Función del Fos regulador transcripcional

Otros factores de transcripción inducidos por la exposición a sustancias psicoactivas pertenecen a la familia de las proteínas Fos de los genes tempranos inmediatos. Los productos de estos genes son inducidos muy rápidamente (de ahí su nombre) y desempeñan importantes funciones en la transducción de señales mediadas por receptores a cambios en las expresiones genéticas. Estos cambios en las expresiones genéticas afectan la expresión y función de las proteínas neuronales. La administración única de una sustancia causa incrementos transitorios en varios miembros de la familia de proteínas Fos; con el uso crónico se acumula una variante modificada de FosB, DFosB, que es más estable, y persiste en el núcleo accumbens. <sup>(2)</sup>

Se ha demostrado que la acumulación de DFosB ocurre luego del uso crónico de cocaína, opioides, anfetamina, nicotina, fenciclidina y alcohol. <sup>(2)</sup>

El DFosB elevado puede seguir afectando la expresión de muchos otros genes en las mismas neuronas y mediante alteraciones en la transmisión sináptica, puede afectar muchas funciones neuronales de modo local y en otras zonas del cerebro a las que se proyectan estas neuronas. Esto proporciona algunas explicaciones sobre la naturaleza de los cambios duraderos en la composición neuronal, que ocurren y persisten mucho después del momento de los efectos agudos de una droga. <sup>(2)</sup>

- Función de los sistemas receptores que son blancos de drogas



La repetida estimulación de receptores mediante drogas puede producir alteraciones en la cantidad y función de los receptores. <sup>(2)</sup>

El desarrollo de la tolerancia y dependencia a la morfina y otros opioides posee algunas características únicas en su tipo. Cuando se activa el receptor m opioide mediante opioides endógenos en el cerebro, el receptor se interioriza en la célula, como forma de apagar la señal de activación. Este proceso de desensibilización de los receptores es un mecanismo sumamente conservado en los receptores acoplados con proteína G. En contraste, la activación con morfina del receptor m opioide no induce la interiorización del receptor (o lo hace muy lentamente), y hay una prolongación anormal de la señal de activación de la superficie celular sin desensibilización. Esta propiedad de la morfina, única en su tipo, es fundamental en su capacidad para inducir tolerancia y abstinencia. <sup>(2)</sup>

### ➤ **Efectos neuronales**

Puesto que la dependencia de las sustancias induce alteraciones duraderas casi permanentes en la conducta, es muy probable que haya cambios persistentes en los circuitos neuronales producidos por la remodelación y reestructuración de las neuronas, como consecuencia de los cambios moleculares inducidos. <sup>(8)</sup>

- **Plasticidad sináptica**

La reorganización de los circuitos neuronales mediante sustancias psicoactivas puede ocurrir mediante cambios en la liberación de neurotransmisores, el estado de los receptores de neurotransmisores, las señales mediadas por receptores o la cantidad de canales de iones que regulan la excitabilidad neuronal. Los mecanismos que median la búsqueda compulsiva de drogas y su consumo parecen imitar los mecanismos fisiológicos del aprendizaje y la memoria. <sup>(2)</sup>

- **Alteraciones en la estructura sináptica**

Se ha demostrado que ocurren cambios estructurales en varias regiones del cerebro, como consecuencia del uso de sustancias. Generalmente, las neuronas tienen prolongaciones multiramificadas llamadas dendritas, y luego de la activación de neuronas particulares, el aumento de las espinas dendríticas indica el estado activado. La administración de cocaína se ha asociado con un marcado incremento en la cantidad de espinas dendríticas de las neuronas de núcleo accumbens y de la corteza prefrontal. En contraste, hay una relativa pérdida de dendritas en algunas zonas como el hipocampo en respuesta al uso crónico de

morfina. Algunos de los cambios conductuales duraderos que aparecen con el uso crónico de sustancias indudablemente se relacionan con estos cambios estructurales. <sup>(2)</sup>

### **Procesos bioconductuales subyacentes a las farmacodependencias**

El uso repetido de sustancias psicoactivas involucra e intensifica anormalmente los sistemas biológicos que han evolucionado para guiar y dirigir el comportamiento hacia estímulos cruciales para la supervivencia; esto provoca el ciclo de conductas que caracterizan a las dependencias. <sup>(9)</sup>

Aunque cada clase de sustancia psicoactiva tiene su propio mecanismo farmacológico de acción, todas activan el sistema mesolímbico dopaminérgico. <sup>(9)</sup>

Es importante recordar en todo momento que las diferencias individuales genéticas y biológicas, así como los factores sociales y culturales, influyen tanto en los efectos que produce una sustancia sobre una persona como sobre el resultado de usar la sustancia. <sup>(10)</sup>

Los efectos más conocidos de las drogas, obtenidos de investigaciones realizadas en poblaciones numerosas y en animales experimentales, se proporciona en una breve descripción: <sup>(2)</sup>

- Manifestaciones conductuales por el uso agudo y crónico de una droga, tanto en humanos como en modelos animales.
- Mecanismos moleculares y bioquímicos de acción sobre las principales zonas cerebrales implicadas en los efectos agudos.
- Desarrollo de la tolerancia y la abstinencia.
- Adaptaciones neurológicas (efectos directos e indirectos) producidas por el uso prolongado.
- Información sobre enfoques de tratamiento farmacológico para cada clase de drogas, si tal información existe.

Frecuentemente se emplean modelos animales para comprender mejor las bases biológicas del uso de drogas y su acción. Los siguientes modelos animales han quedado demostrados como confiables al utilizarse para estudiar aspectos selectivos de la dependencia humana y el uso de sustancias: <sup>(2)</sup>

- Autoadministración.
- Autoestimulación intracerebral.

- Preferencia de lugares.
- Discriminación de drogas.

➤ **Alcohol (etanol):**

Las bebidas alcohólicas (alcohol etílico o etanol) se consumen en todo el mundo con propósitos recreativos y religiosos. Se producen mediante la fermentación y destilación de productos agrícolas. <sup>(11)</sup>

- Efectos sobre la conducta

En humanos, los efectos conductuales agudos del etanol varían de un individuo a otro debido a múltiples factores como dosis, ritmo de ingesta, sexo, peso corporal, nivel de alcohol en la sangre y tiempo transcurrido desde la dosis anterior. El etanol tiene efectos conductuales bifásicos. En dosis bajas, los primeros efectos que se observan son desinhibición y una mayor actividad; en cambio, en dosis más elevadas disminuyen las funciones cognitivas, perceptivas y motoras. Los efectos sobre el estado de ánimo y las emociones varían mucho de una persona a otra. <sup>(2)</sup>

- Mecanismo de acción

El etanol incrementa la actividad inhibitoria mediada por los receptores GABA-A y disminuye la actividad excitatoria mediada por los receptores de glutamato, especialmente los receptores NMDA. Estos dos mecanismos de acción pueden relacionarse con el efecto general sedante del alcohol y con la disminución de la memoria durante los periodos de intoxicación. <sup>(2)</sup>

Los efectos de reforzamiento producidos por el etanol probablemente se relacionan con un mayor ritmo de disparo de las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral (ATV) y con la liberación de dopamina en el núcleo accumbens. <sup>(2)</sup>

El aumento en la dopamina mesolímbica es de importancia crucial para los efectos de reforzamiento de las sustancias psicoactivas. Los estudios imagenológicos del metabolismo cerebral demuestran que el alcohol disminuye la actividad metabólica en las regiones occipitales del cerebro e incrementa el metabolismo en la corteza temporal izquierda. <sup>(2)</sup>

- Tolerancia y abstinencia

El etanol induce diversos tipos de tolerancia. Uno de éstos es la tolerancia conductual que se refiere a un aprendizaje de adaptación para vencer algunos de los efectos del etanol. Los aprendizajes operante y asociativo pueden cumplir una función importante en el desarrollo de la tolerancia al alcohol y la intolerancia a otras drogas. <sup>(2)</sup>

También se produce tolerancia metabólica, cuya función es el favorecimiento de enzimas metabólicas en el hígado, con el resultado de que se requiere una mayor dosis o un uso más frecuente para obtener los efectos psicofarmacológicos. <sup>(2)</sup>

La abstinencia del etanol se caracteriza por un síndrome lo suficientemente severo para ser fatal. La severidad de este síndrome está en función de la cantidad de etanol consumido, la frecuencia de uso y la duración del historial de beber. Los primeros síntomas de abstinencia son temblores severos, sudoración, debilidad, agitación, dolor de cabeza, náusea y vómito, además de ritmo cardíaco acelerado. Transcurridas 24 horas después de haber dejado de beber, pueden iniciarse convulsiones. La abstinencia del alcohol puede complicarse por un estado conocido como delirium tremens, que se caracteriza por agitación severa, hiperactividad autonómica, alucinaciones y delirios. Sin tratamiento, el síndrome de abstinencia dura de 5 a 7 días. Generalmente se usan benzodiazepinas para reducir la severidad de la abstinencia del alcohol, debido a su acción sobre los receptores GABA-A. <sup>(2)</sup>

- Adaptaciones neurobiológicas al uso prolongado

El consumo crónico de alcohol puede inducir alteraciones en todos, o en la mayoría, de los sistemas y estructuras cerebrales. Tanto en animales como en humanos, ocurren alteraciones específicas en la función y morfología del diencefalo, las estructuras de los glóbulos medios temporales, lóbulo frontal basal, corteza frontal y cerebelo, en tanto que otras estructuras subcorticales, como el núcleo caudado, parecen quedar relativamente intactas. Las alteraciones neuropatológicas en las estructuras mesencefálicas y corticales se correlacionan con deficiencias en los procesos cognitivos. En personas dependientes del alcohol, la corteza prefrontal parece particularmente vulnerable a los efectos del etanol. <sup>(2)</sup>

Existe una pérdida en el volumen cerebral y problemas funcionales que se agravan con el consumo continuado de alcohol, aunque pueden revertirse parcialmente tras un periodo de abstinencia completa. Luego del uso prolongado de alcohol, las deficiencias en las

funciones de la corteza prefrontal, debidas a la lesión neuronal, es posible que comprometan la toma de decisiones y las emociones, induciendo una carencia de juicio y pérdida de control para reducir el uso de alcohol. <sup>(2)</sup>

- Tratamiento farmacológico de la dependencia del alcohol

El acamprosato (acetil-homotaurina de calcio) es un fármaco sintético con similitud estructural a un aminoácido de ocurrencia natural. Dicho fármaco actúa centralmente y parece restaurar la actividad normal de las neuronas glutaminérgicas, las cuales se hiperexcitan como resultado de la exposición crónica al alcohol. Según estudios los pacientes tratados con acamprosato representan un incremento significativo en el índice de tratamientos completados, en el tiempo transcurrido hasta la primera vez que se vuelve a beber y en el índice de abstinencia o duración acumulativa de la abstinencia, en comparación con los pacientes tratados con placebo. <sup>(2)</sup>

El antagonista opioide naltrexona también es efectiva para reducir la recaída, ayuda a permanecer abstinentes y disminuir el consumo de alcohol. <sup>(2)</sup>

El disulfiram es un medicamento “disuasivo”, conocido porque hace desagradable la ingestión de bebidas, al alterar el metabolismo normal corporal del alcohol. Aunque no está muy clara la eficacia del disulfiram, pues es posible confundirla con la necesidad de graduar cuidadosamente la dosis o de mantener un alto grado de cumplimiento. <sup>(2)</sup>

### ➤ **Sedantes e hipnóticos**

Aunque el alcohol se ubica en la categoría de los sedantes e hipnóticos, se ha considerado por separado en este trabajo. Los tranquilizantes menores más comunes son los somníferos (benzodiazepinas y barbitúricos). Muchos solventes, al inhalarse, producen efectos similares a los sedantes e hipnóticos, pero se considerarán aparte en la sección sobre solventes volátiles. <sup>(11)</sup>

- Efectos sobre la conducta

Los efectos de los sedantes e hipnóticos van de la sedación leve hasta la anestesia general y, en caso de sobredosis severa, incluso la muerte. Estos fármacos se utilizan generalmente por sus propiedades embriagantes y desinhibitorias. <sup>(2)</sup>

Los síntomas más comunes del uso de sedantes e hipnóticos son somnolencia, descoordinación motora de leve a moderada y obnubilación de las funciones mentales.

Tales efectos se relacionan con el papel que cumple el receptor GABA-A. A mayores dosis, estos efectos se agudizan y producen daños generales de la función motora, aumento en el tiempo de reacción y daños en la función cognitiva y en la memoria. En casos severos inducen el sueño e incluso es posible la muerte por depresión respiratoria. Asimismo, pueden ocurrir efectos posteriores de fatiga, dolor de cabeza y náusea. <sup>(2)</sup>

- Mecanismos de acción

Las benzodiazepinas actúan ligándose a un lugar específico de enlace en el complejo receptor GABA-A, el cual facilita los efectos del GABA para abrir el canal de cloro. Los barbitúricos también se ligan a un sitio específico separado en el receptor GABA-A y abren directamente el canal de cloro. Las benzodiazepinas no abren directamente el canal, pero modulan la capacidad del GABA para hacerlo, y por ende se necesita menos GABA de lo acostumbrado para abrir el canal. El incremento en la conductancia de cloro, luego de abrirse este canal, hiperpolariza la célula, haciéndola menos susceptible a iniciar un potencial de acción. <sup>(2)</sup>

Al igual que otras drogas que producen dependencia, también existen evidencias de que los sedantes e hipnóticos afectan el sistema mesolímbico dopaminérgico; lo que provoca sus efectos de reforzamiento y aumento en la motivación de repetir su uso. <sup>(2)</sup>

En similitud con el alcohol, la benzodiazepina lorazepam incrementa la actividad en la corteza temporal, disminuye la actividad metabólica en la corteza occipital, así como el metabolismo talámico, según mediciones de la tomografía de emisión de positrones. <sup>(2)</sup>

- Tolerancia y abstinencia

La tolerancia a los efectos de los sedantes e hipnóticos se desarrolla rápidamente y se requieren dosis cada vez mayores para mantener el mismo nivel de efecto. Se desarrolla tolerancia a los efectos placenteros y sedantes, así como a los efectos de las benzodiazepinas y barbitúricos sobre la coordinación motora, pero no parece ocurrir una tolerancia a los efectos anticonvulsivantes. Incluso hay un alto grado de intertolerancia entre sedantes e hipnóticos, incluyendo el alcohol. <sup>(2)</sup>

Con la abstinencia de sedantes e hipnóticos se observan ciertos efectos opuestos a los de la droga. Así, la sobreestimulación, ansiedad, inquietud, insomnio y excitabilidad son síntomas característicos de la abstinencia. En casos severos pueden ocurrir

convulsiones. <sup>(2)</sup>

- Adaptaciones neurobiológicas al uso prolongado

Es posible desarrollar la dependencia de los sedantes e hipnóticos con el uso crónico, sin importar la frecuencia o la dosis con que se consuman estas drogas. Por ejemplo, algunas personas pueden sentir una abrumadora avidez de droga sólo bajo circunstancias específicas, como en reuniones sociales o en momentos de mayor estrés. <sup>(2)</sup>

Cabe hacer notar que muchos individuos necesitan terapia prolongada con benzodiazepinas o barbitúricos contra la epilepsia, los daños cerebrales y otros trastornos. Las consecuencias incluyen problemas de memoria, riesgo de accidentes, caídas y fracturas de cadera en ancianos, síndrome de abstinencia, daño cerebral y sobredosis cuando se combinan con alcohol u otras drogas (lo que puede producir coma, sobredosis y muerte). El tratamiento de la dependencia de sedantes incluye disminuir lentamente su uso, junto con terapia conductual. <sup>(2)</sup>

### ➤ **Tabaco**

Aunque el tabaco contiene miles de sustancias, la nicotina es la que más frecuentemente se asocia con la dependencia porque es el componente psicoactivo y causa efectos observables sobre el comportamiento, como cambios en el estado de ánimo, reducción del estrés y mejoras en el rendimiento. <sup>(11)</sup>

La vida media de la nicotina es de aproximadamente 2 horas, pero es 35% mayor en personas con una forma particular de gen (es decir, un alelo) para la enzima (CYP2A6), que inhibe la ruta metabólica primaria de la nicotina. <sup>(11)</sup>

- Efectos sobre la conducta

La nicotina es un poderoso y potente agonista de varias subpoblaciones de receptores nicotínicos del sistema nervioso colinérgico. Las dosis agudas pueden producir alteración del estado de ánimo, aunque los consumidores diarios son significativamente menos sensibles a estos efectos que los no usuarios, lo que hace suponer que se desarrolla tolerancia a algunos de los efectos. <sup>(12)</sup>

En pocas palabras, la nicotina produce efectos psicoactivos relacionados con la dosis en humanos, similares a los de los estimulantes; además eleva las calificaciones de pruebas

normativizadas de euforia. El potencial de dependencia asociado con el fumar parece igual o mayor que el de otras sustancias psicoactivas. <sup>(12)</sup>

- Mecanismo de acción

A nivel celular, la nicotina se liga con los receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChRs). Existe una variedad de subtipos de nAChRs neuronales. En el cerebro, los receptores nicotínicos están situados principalmente en las terminales presinápticas y modulan la liberación de neurotransmisores; en consecuencia, los efectos de la nicotina pueden relacionarse con varios sistemas de neurotransmisores. Se sabe que la nicotina promueve la síntesis de dopamina, al incrementar la expresión de tirosina hidroxilasa y la liberación mediante la activación de AchRs somatodendríticos en las rutas dopaminérgicas nigroestriada y mesolímbica. <sup>(2)</sup>

La nicotina estimula la transmisión de dopamina en zonas cerebrales específicas, en particular en la envoltura del núcleo accumbens y en zonas de la amígdala extendida, lo que se ha asociado con la dependencia a la mayoría de las drogas. Por consiguiente, la nicotina depende de la dopamina para sus efectos más relevantes sobre la conducta por sus propiedades de refuerzo; posiblemente ésta sea la base de la capacidad para producir dependencia del tabaco. Sin embargo, otros sistemas neuronales relacionados con la dependencia de sustancias, como los sistemas opioides, glutamato, serotonina y glucocorticoide, pueden también estar modulados por la nicotina y ser trascendentes en aspectos específicos de la dependencia de sustancias. <sup>(2)</sup>

- Tolerancia y abstinencia

La exposición a la nicotina produce un alto grado de tolerancia, que parece estar mediado por varios mecanismos, entre los que se encuentran componentes agudos y de largo plazo. La tolerancia a algunos efectos puede vincularse con el favorecimiento de receptores de nicotina en el sistema nervioso central, aunque existen factores genéticos que también modulan los efectos de la nicotina, incluyendo el desarrollo de la tolerancia. <sup>(2)</sup>

La abstinencia de fumar puede verse acompañada por síntomas como irritabilidad, hostilidad, ansiedad, estado de ánimo disfórico y deprimido, un menor ritmo cardíaco y mayor apetito. El ansia de fumar se correlaciona con bajos niveles de nicotina en la sangre, lo que indica que el fumar ocurre para mantener una cierta concentración de nicotina en la sangre, con el fin de evitar los síntomas de la abstinencia. En consecuencia, la continuidad



del uso de tabaco podría explicarse por los reforzamientos positivos y negativos de la nicotina. <sup>(2)</sup>

Los signos y síntomas de la abstinencia del tabaco, incluyendo los efectos de actividad eléctrica en el cerebro, rendimiento cognitivo, ansiedad y respuesta a estímulos de estrés, pueden mitigarse en gran medida mediante la administración de nicotina pura en varias formas (por ejemplo, chicles, parches, administración nasal). <sup>(2)</sup>

- Tratamiento farmacológico de la dependencia de la nicotina

Actualmente existen muchos tratamientos disponibles para ayudar a reducir el hábito de fumar. Se estima que más de un millón de personas han sido tratadas efectivamente para la dependencia de nicotina, desde la introducción de los chicles de nicotina y parches transdérmicos. Tratar la dependencia solamente con medicación es mucho menos efectivo que cuando ésta última se combina con el tratamiento conductual. En este caso, la nicotina puede prevenir los efectos físicos de la abstinencia, mientras que el individuo intenta manejar la avidez y la conducta de búsqueda de droga que ya se ha hecho habitual. La terapia con nicotina no es para aplicarse a largo plazo, sino únicamente para iniciar el tratamiento. <sup>(12)</sup>

Aunque el principal enfoque de los tratamientos farmacológicos contra la dependencia de nicotina se ha basado en esta sustancia, se están desarrollando otros tratamientos para aliviar los síntomas de la abstinencia de nicotina. Por ejemplo, el primer fármaco de receta sin nicotina, el antidepresivo bupropion, se emplea actualmente como tratamiento farmacológico para la dependencia de la nicotina. Este medicamento mejora los índices de abstinencia de los fumadores, especialmente si se combina con una terapia de sustitución de nicotina. <sup>(2)</sup>

➤ **Opioides**

Las drogas opioides son compuestos extraídos de la semilla de la amapola. Estas drogas abrieron el camino para el descubrimiento del sistema opioide endógeno del cerebro. El término “opioides” incluye “opiáceos”, así como compuestos semisintéticos y sintéticos con propiedades similares. Las evidencias sobre la existencia de receptores opioides se basaron en la observación de que los opiáceos (es decir, la heroína y la morfina) interactúan con lugares específicos de enlace en el cerebro. <sup>(8)</sup>

- Efectos sobre la conducta

La inyección intravenosa de opioides produce un rubor cálido de la piel y sensaciones que los usuarios describen como “éxtasis”; sin embargo, la primera experiencia con opioides también puede ser desagradable e incluir náusea y vómito. Los opioides tienen efectos euforogénicos, analgésicos, sedantes y de depresión del sistema respiratorio. <sup>(2)</sup>

Numerosos experimentos en animales, empleando compuestos opioides selectivos, han demostrado que los agonistas del subtipo receptor  $\mu$ , inyectados periférica o directamente al cerebro, tienen propiedades de reforzamiento. Los deltas agonistas, así como las encefalinas endógenas, parecen producir recompensa, aunque en menor grado que los  $\mu$  agonistas. En varios modelos conductuales se ha mostrado el reforzamiento de los agonistas  $\mu$  y delta, incluyendo autoadministración de la droga, autoestimulación intracraneal y paradigmas de preferencia condicionada de sitios, lo que se ha estudiado ampliamente. <sup>(2)</sup>

- Mecanismos de acción

Los tres receptores opioides ( $\mu$ , delta y kappa) median las actividades de los opioides exógenos (drogas) y los péptidos opioides endógenos; de ahí que sean los principales factores para comprender las conductas controladas por los opioides. Los receptores opioides pertenecen a la superfamilia de los receptores acoplados con la proteína G. El enlace agonista con estos receptores causa, en última instancia, la inhibición de la actividad neuronal. <sup>(2)</sup>

Los receptores y péptidos opioides se expresan con fuerza en el sistema nervioso central. Además de intervenir en las rutas del dolor, el sistema opioide está muy representado en zonas del cerebro que responden a sustancias psicoactivas, como el ATV, y en la envoltura del núcleo accumbens. Los péptidos opioides están implicados en una amplia variedad de funciones que regulan las reacciones al estrés, la alimentación, el estado de ánimo, el aprendizaje, la memoria y las funciones inmunológicas. <sup>(2)</sup>

- Tolerancia y abstinencia

Con la administración repetida de drogas opioides, los mecanismos adaptativos cambian el funcionamiento de las neuronas sensibles a los opioides y de las redes neuronales. Se desarrolla tolerancia y son necesarias dosis cada vez más elevadas de las drogas para obtener el efecto deseado. Durante el uso de opioides, la desensibilización aguda o

tolerancia del receptor opioide se desarrolla en cuestión de minutos, y disminuye minutos y hasta horas después de la exposición. También existe una desensibilización a largo plazo del receptor, lo que ocurre lentamente y persiste durante horas e incluso días luego de eliminar los agonistas opioides. Asimismo, existen contraadaptaciones a los efectos opioides de los mecanismos intracelulares de señales, así como en los circuitos neuronales que contribuyen a la tolerancia. <sup>(2)</sup>

La abstinencia se caracteriza por lagrimación, catarro, bostezos, sudoración, inquietud, irritabilidad, temblor, náusea, vómito, diarrea, incremento de la presión sanguínea y el ritmo cardiaco, escalofríos, cólicos y dolores musculares, cuya duración es de 7 a 10 días. Es indudable que el síndrome de abstinencia intensamente disfórico tiene una importante función en el mantenimiento de los episodios de uso de opioides, pero la dependencia de estas sustancias y las recaídas que ocurren mucho después de la abstinencia no pueden explicarse únicamente sobre esta base. <sup>(2)</sup>

- Adaptaciones neurobiológicas al uso prolongado

Luego de la exposición crónica a drogas, las adaptaciones se extienden mucho más allá de los circuitos de recompensa a otras zonas del cerebro. La exposición repetida a opioides induce modificaciones drásticas y posiblemente irreversibles en el cerebro. La adaptación al uso crónico de opioides se caracteriza por la tolerancia, definida como una menor sensibilidad a los efectos de la droga, lo que en general se refiere a la atenuación de la eficacia analgésica. <sup>(2)</sup>

- Tratamiento farmacológico de la dependencia de los opioides

El tratamiento de la dependencia de la heroína ha sido muy efectivo debido a la terapia de sustitución, en particular por el tratamiento de mantenimiento con metadona. La metadona es un agonista opioide sintético que actúa sobre los mismos receptores de las drogas opiáceas, y en consecuencia bloquea los efectos de la heroína, elimina los síntomas de abstinencia y reduce la avidez. Si se emplea apropiadamente, la metadona no es sedante ni intoxicante, y además no interfiere con las actividades normales. La medicación se toma por vía oral y suprime la abstinencia de los opioides durante 24 horas. No hay reducción en la cognición. Su característica más relevante es que alivia el ansia asociada con la dependencia de la heroína, disminuyendo con ello las recaídas. El tratamiento de mantenimiento con metadona es seguro y muy efectivo para ayudar a los adictos a dejar la heroína, especialmente si se combina con terapias conductuales o asesoría, así como con

otros servicios de apoyo. El tratamiento con metadona incluso puede reducir el riesgo de contraer y transmitir el VIH, la tuberculosis y la hepatitis. <sup>(2)</sup>

### ➤ **Canabinoides**

Los canabinoides generalmente se inhalan fumándolos, aunque a veces también se ingieren. La intoxicación máxima al fumar se alcanza 15 a 30 minutos después y los efectos duran de 2 a 6 horas. Los canabinoides permanecen en el cuerpo durante periodos prolongados y se acumulan tras el uso repetido. Se pueden hallar canabinoides en la orina a los 2 o 3 días de haber fumado un solo cigarrillo y, en usuarios intensos, hasta 6 semanas después del último uso. <sup>(11)</sup>

- Efectos sobre la conducta

La percepción del tiempo se hace más lenta, y hay una sensación de relajación y de una conciencia sensorial aguzada. La percepción de mayor confianza en uno mismo y mayor creatividad no está asociada con un mejor rendimiento. Asimismo, hay disminución en la memoria a corto plazo y en la coordinación motora. Los efectos centrales descritos a veces como de relevancia clínica son analgesia, acción antiemética y antiepiléptica y más apetito.

Los derivados del cannabis producen claras reacciones motivacionales subjetivas en humanos, lo que conduce a comportamientos de búsqueda de drogas y uso repetido. Ciertamente, los derivados del cannabis son las drogas ilícitas que se emplean más comúnmente en todo el mundo. <sup>(2)</sup>

- Mecanismo de acción

Los receptores canabinoides y sus ligandos endógenos constituyen en conjunto lo que ahora se conoce como “sistema endocanabinoide”. Los compuestos canabinoides inducen sus efectos farmacológicos activando dos distintos receptores que han sido identificados y clonados: el receptor canabinoide CB-1, que se expresa marcadamente en el sistema nervioso central, y el receptor canabinoide CB-2, ubicado en los tejidos periféricos principalmente a nivel del sistema inmunológico. El THC y sus análogos demuestran una buena correlación entre su afinidad para estos receptores y sus efectos, lo cual denota que estos receptores son los blancos de estos compuestos. <sup>(2)</sup>

Tras la identificación del primer receptor canabinoide, se inició la búsqueda de un ligando endógeno para el mismo. Los ligandos endógenos pasan por una síntesis inducida por la despolarización y liberación de las neuronas, y son extraídos del espacio extracelular a

través de un proceso de reabsorción mediado por un vehículo que está presente en las membranas de las neuronas y los astrocitos. Esto se ha tomado como una evidencia de que tales cannabinoides endógenos se comportan como transmisores en el cerebro. <sup>(2)</sup>

La distribución cerebral de composiciones de enlace CB1 se correlaciona con los efectos de los cannabinoides sobre la memoria, la percepción, el control motor y sus efectos anticonvulsivos. Los agonistas del receptor CB1 disminuyen la cognición y la memoria, además de alterar el control de las funciones motoras. Así, la corteza cerebral, el hipocampo, el caudado lateral y el putamen, la sustancia negra y su zona reticulada, el globo pálido, el núcleo endopeduncular y la capa molecular del cerebelo están todos poblados con concentraciones particularmente elevadas de receptores CB1. <sup>(2)</sup>

También hay receptores CB1 en las rutas del dolor en el cerebro y la médula espinal, así como en las terminales periféricas de las neuronas sensoriales primarias, lo que explica las propiedades analgésicas de los agonistas de receptores cannabinoides. <sup>(2)</sup>

A pesar del amplio uso que se da al cannabis, los mecanismos de sus efectos eufóricos y productores de dependencia son casi desconocidos. <sup>(2)</sup>

- Tolerancia y abstinencia

Rápidamente se presenta la tolerancia a la mayoría de los efectos del cannabis, cannabinoides y drogas relacionadas que actúan sobre el receptor canabinoide CB1. El desarrollo de la tolerancia a la antinocicepción y a los efectos anticonvulsivos y locomotores sigue distintos lapsos y ocurre en diferentes medidas. <sup>(2)</sup>

Existen pocas evidencias de abstinencia asociada con el uso de cannabinoides. De hecho, pocas veces se han reportado reacciones de abstinencia tras el uso prolongado de cannabinoides, probablemente por la larga vida media de estas sustancias, lo cual impide el surgimiento de síntomas de abstinencia. Una mayor liberación del factor de liberación de corticotrofina es un marcador bioquímico de estrés que se incrementa durante la abstinencia de los cannabinoides. <sup>(2)</sup>

- Adaptaciones neurobiológicas al uso prolongado

En general, la droga cannabis está considerada como una droga “inocua” y se ha incrementado la prevalencia de su uso regular o esporádico. Sin embargo, los

esquizofrénicos que consumen cannabis son vulnerables a recaídas y exacerbación de los síntomas existentes, en tanto que los usuarios reportan efectos adversos breves. <sup>(2)</sup>

Las evidencias que vinculan al cannabis con lesiones cerebrales irreversibles y la inducción de encefalopatía tóxica en niños no son concluyentes. En diversos estudios se ha demostrado que la exposición a largo plazo al cannabis es susceptible de producir problemas cognitivos duraderos, los cuales pueden deberse a residuos de la droga en el cerebro, reacción de abstinencia o neurotoxicidad directa de los cannabinoides, alquitranes, carboxihemoglobina o benzopireno. Existen algunas evidencias sobre problemas de concentración e incluso para filtrar información irrelevante, mismos que se incrementan con los años de uso, aunque esto no se relaciona con la frecuencia. La velocidad del procesado de información se retarda significativamente con una mayor frecuencia del consumo, pero no es afectada por la duración en sí del uso. Los reportes indican que una acumulación crónica de cannabinoides produce problemas cognitivos a corto y

largo plazo. <sup>(2)</sup>

#### ➤ **Cocaína (clorhidrato y crack)**

La cocaína es un poderoso estimulante del sistema nervioso que puede aspirarse intranasalmente, inyectarse intravenosamente o fumarse. El uso que han dado distintas culturas a la cocaína está presente en las hojas de *Erythroxylon coca*, árbol originario de Bolivia y Perú. <sup>(13)</sup>

- Efectos sobre la conducta

La cocaína incrementa la lucidez, la sensación de bienestar y la euforia, aumenta la energía y la actividad motora, la sensación de vigor y la capacidad sexual. También son frecuentes la ansiedad, paranoia e inquietud. Se puede aumentar el rendimiento atlético en deportes en los que se requiere atención y resistencia. Con una dosis excesiva se presentan temblores, convulsiones y una mayor temperatura corporal. <sup>(2)</sup>

Durante una sobredosis de cocaína puede ocurrir taquicardia, hipertensión, infarto al miocardio y hemorragias cerebrovasculares. Conforme disminuyen los efectos de la droga, el usuario se siente disfórico, cansado, irritable y levemente deprimido, lo que puede incitar de nuevo al uso de la droga para recuperar la experiencia anterior. <sup>(2)</sup>

- Mecanismo de acción

En el cerebro, la cocaína actúa como un bloqueador de vehículos de monoamina, con afinidades similares para los vehículos de dopamina, serotonina y norepinefrina. El antagonismo de las proteínas transportadoras deja más neurotransmisores monoaminérgicos disponibles en la hendidura sináptica para actuar sobre los receptores sinápticos y postsinápticos. Comúnmente se acepta que la capacidad de la cocaína para actuar como reforzador se debe principalmente a que es capaz de bloquear la reabsorción de dopamina. <sup>(2)</sup>

Los efectos reforzadores de los psicoestimulantes se asocian con incrementos en la dopamina cerebral y con la ocupación de receptores D2 en humanos. <sup>(2)</sup>

Al emplear la tomografía de emisión de positrones (TEP) para investigar el papel de la dopamina en los efectos reforzadores de la cocaína en humanos, se ha demostrado que el ritmo al que entra la cocaína en el cerebro y bloquea el vehículo de dopamina se asocia con “estar en onda” y no simplemente con la presencia de la droga en el cerebro. <sup>(2)</sup>

- Tolerancia y abstinencia

En general, parece haber poca tolerancia a los efectos de la cocaína, aunque puede presentarse una tolerancia aguda con una sola sesión de uso repetido de la sustancia. <sup>(2)</sup>

La abstinencia de la cocaína no provoca los severos síntomas que caracterizan a la abstinencia de los opioides, aunque induce una depresión luego de “estar en onda”, lo que puede contribuir al uso posterior de la cocaína o de otra droga. Durante la abstinencia prolongada, la corteza orbitofrontal de personas con dependencia de la cocaína es hipoactiva en proporción a los niveles de receptores de dopamina D2 en el estriado. Actualmente se está proponiendo que el estado dependiente implica la perturbación de los circuitos de la corteza orbitofrontal relacionados con las conductas repetitivas convulsivas. <sup>(2)</sup>

- Adaptaciones neurobiológicas al uso prolongado

Se han hecho notar los déficits cognitivos asociados con el uso crónico de la cocaína, y que éstos reflejan cambios en los mecanismos corticales, subcortical y neuromodulatorio subyacente, que cimentan la cognición, y también interfieren directamente con los programas de rehabilitación. <sup>(2)</sup>

Los individuos dependientes de la cocaína tienen defectos específicos de funciones ejecutivas; por ejemplo, la toma de decisiones y el juicio. Esta conducta se asocia con la disfunción de regiones cerebrales prefrontales específicas. Los estudios TEP indican que la estimulación del sistema dopaminérgico, luego del uso crónico de la cocaína, activa un circuito que involucra a la corteza orbitofrontal, el giro cingulado, el tálamo y el núcleo estriado. Este circuito es anormal en personas con dependencia de la cocaína, y se piensa que esta anomalía contribuye al deseo intenso de usarla, lo que produce la pérdida de control sobre el impulso de tomar más droga. <sup>(14)</sup>

Al parecer, hay fuertes evidencias que apoyan la existencia de un síndrome neurológico luego del uso prolongado de cocaína. <sup>(14)</sup>

Los estudios clínicos y preclínicos han proporcionado convincentes evidencias de problemas neurológicos y psiquiátricos persistentes, junto con una posible degeneración neuronal, asociados con el uso crónico de cocaína y otros estimulantes. Dichos problemas comprenden isquemia cerebral global y multifocal, hemorragias cerebrales, infartos, neuropatía óptica, atrofia cerebral, trastornos cognitivos y de desórdenes en el movimiento, así como en estados de ánimo, los cuales pueden incluir un amplio espectro de déficit en la cognición, motivación y reflexión, desinhibición conductual, déficit de la atención, inestabilidad emocional, impulsividad, agresividad, depresión, anhedonia y alteraciones persistentes del movimiento. Los problemas neuropsiquiátricos asociados con el uso de estimulantes pueden contribuir a la alta tasa de recaídas en individuos, mismas que pueden ocurrir tras años de abstinencia. <sup>(14)</sup>

- Tratamiento farmacológico de la dependencia de la cocaína

Se están examinando varios enfoques sobre el tratamiento de la dependencia de la cocaína. Puesto que la cocaína produce potentes efectos sobre el transportador de la dopamina, se han probado medicamentos que se ligan con el transportador de la dopamina. <sup>(2)</sup>

Una nueva estrategia para tratar la dependencia de la cocaína es desarrollar anticuerpos anticocaína, o inmunoterapias, para impedir que la droga entre al cerebro. Este enfoque difiere significativamente de los tipos tradicionales de farmacoterapias, en el sentido de que luego de consumir cocaína, es secuestrada en el torrente sanguíneo por anticuerpos específicos a esta sustancia que impiden su entrada en el cerebro. <sup>(2)</sup>



Se ha probado la vacuna IPC-1010 contra la cocaína en estudios preclínicos, iniciados por ImmuLogic Pharmaceutical Corporation en colaboración con la Universidad de Boston; luego se continuaron bajo el nombre TA-CD en estudios clínicos. <sup>(2)</sup>

En un estudio de fase I se evaluó la seguridad e inmunogenicidad de TA-CD en tres grupos de usuarios de cocaína en abstinencia. La inmunización con TA-CD indujo anticuerpos específicos a la cocaína en tres grupos de sujetos humanos. Los primeros anticuerpos anticocaína claramente detectables aparecieron al día 28 (14 días después de la segunda inmunización), que correspondió con la aparición inicial de una disminución en la conducta de autoadministración de cocaína en ratas. La respuesta a los anticuerpos fue máxima tras la tercera inmunización y permaneció a este nivel durante 4 meses. <sup>(2)</sup>

Hacia el primer año de la inmunización, los niveles de anticuerpos en los tres grupos declinaron a los valores iniciales. Los efectos adversos fueron menores e incluyeron pequeñas elevaciones de la temperatura, dolor leve e irritabilidad en el lugar de la inyección y calambres musculares en la dosis más alta. <sup>(2)</sup>

En términos del tratamiento clínico con inmunoterapia contra la cocaína, posiblemente funcionará mejor en individuos sumamente motivados a dejar de usar drogas, puesto que los anticuerpos anticocaína pueden tener una especificidad farmacológica, además de su especificidad conductual. La inmunoterapia contra la cocaína induce anticuerpos muy específicos para reconocer a la cocaína y a su metabolito activo, la norcocaína, así como el derivado activo cocaetileno; por consiguiente, no reconocerían estimulantes estructuralmente distintos. <sup>(2)</sup>

Con base en estas consideraciones, se está formulando la hipótesis sobre el tratamiento de que la inmunoterapia contra la cocaína probablemente ayudaría a aliviar la avidez e impediría la recaída si se extingue el uso de la sustancia. <sup>(2)</sup>

### ➤ **Anfetaminas**

Las anfetaminas incluyen D-anfetamina, L-anfetamina, efedrina, metanfetamina, metilfenidato y pemolina. Las anfetaminas se usan no solamente por la “onda” subjetiva que producen, sino para extender los periodos de vigilia, tal y como son usadas por choferes de vehículos de carga y estudiantes en temporada de exámenes. Además, se utilizan como inhibidores del apetito, aunque en este caso su efecto es breve. Médicamente, las anfetaminas se emplean actualmente sólo para el tratamiento de la

narcolepsia y para el tratamiento de síntomas del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) en niños. <sup>(2)</sup>

- Efectos sobre la conducta

Las anfetaminas son estimulantes del sistema nervioso central que producen mayor lucidez, excitación, energía, actividad motora y del habla, mayor confianza en uno mismo y capacidad de concentración, una sensación general de bienestar y menos apetito. Los efectos a corto plazo de dosis bajas de anfetamina incluyen inquietud, mareo, insomnio, euforia, confusión leve, temblores y pueden inducir episodios de pánico o psicóticos. Hay un aumento general en la lucidez, la energía y la actividad, así como una reducción de la fatiga y la somnolencia. <sup>(2)</sup>

A dosis más elevadas estos efectos se intensifican, provocando éxtasis y euforia, flujo rápido de ideas, sensación de mayor capacidad mental y física, excitación, agitación, fiebre y sudoración. Se han observado pensamientos paranoides, confusión y alucinaciones. Las sobredosis severas pueden producir fiebre, convulsiones, coma, hemorragia cerebral y la muerte. <sup>(2)</sup>

La anfetamina es un potente psicotomimético con posibilidades de intensificar los síntomas o precipitar un episodio psicótico en individuos vulnerables. Las personas que usan crónicamente las anfetaminas desarrollan con frecuencia una psicosis muy similar a la esquizofrenia. <sup>(14)</sup>

El uso de anfetaminas es un fenómeno global y creciente, pues en años recientes se ha presentado un pronunciado incremento en la producción y consumo en todo el mundo. <sup>(2)</sup>

- Mecanismos de acción

El mecanismo primario de acción de las anfetaminas consiste en estimular la liberación de dopamina de las terminales nerviosas, mediante el transportador de dopamina. Por ende, se puede liberar dopamina independientemente de la excitación neuronal. Esto contrasta con los efectos de la cocaína, que bloquea la reabsorción de monoaminas en las terminales nerviosas y, en consecuencia, sólo afecta a las neuronas activas. Al igual que la cocaína, la anfetamina también inhibe, en cierta medida, la reabsorción de las catecolaminas, incrementando de este modo su capacidad de activar receptores. Asimismo, la anfetamina puede activar directamente los receptores de catecolamina, contribuyendo aún más a la actividad monoaminérgica. <sup>(2)</sup>

- Tolerancia y abstinencia

Se desarrolla rápidamente tolerancia a muchos de los efectos conductuales y fisiológicos de las anfetaminas, como supresión del apetito, insomnio, euforia y efectos cardiovasculares. Es interesante que los efectos de la anfetamina sobre el comportamiento en niños con TDAH y en personas con narcolepsia no presentan signos de tolerancia. Cabe hacer notar que aun cuando se utiliza la metanfetamina en niños para tratar el TDAH, las dosis terapéuticas para este y otros trastornos como narcolepsia son mucho menores que las cantidades diarias tomadas para uso no médico. <sup>(2)</sup>

Aunque se desarrolla tolerancia a algunos aspectos del uso psicoestimulante, también ocurre sensibilización o un incremento en la hiperactividad o estereotipia inducida por la anfetamina, incluso si las dosis se reparten en lapsos de días o semanas. Ocurre intersensibilización con cocaína, lo cual se supone que es resultado de mayores niveles de dopamina en el estriado. Se piensa que la sensibilización desempeña un papel crucial en la dependencia. <sup>(2)</sup>

- Adaptaciones neurobiológicas al uso prolongado

El uso prolongado de anfetamina puede producir problemas de ansiedad, supresión del apetito e hipertensión sanguínea. Muchas de las personas que utilizan anfetaminas toman fármacos sedantes o hipnóticos para contrarrestar estos efectos, y por lo tanto hay una gran incidencia de uso de drogas múltiples. <sup>(2)</sup>

El empleo prolongado de metanfetamina disminuye la disponibilidad de receptor de dopamina D2 en el caudado y el putamen, así como el índice metabólico en la corteza orbitofrontal, además de que lleva a la pérdida de transportadores de dopamina, asociada con problemas motores y cognitivos. <sup>(2)</sup>

Una revisión de la literatura médica indica que algunos fármacos antidepresivos pueden disminuir la avidez de anfetamina. Sin embargo, esto también podría relacionarse con la comorbilidad de la dependencia de psicoestimulantes y con la depresión. <sup>(14)</sup>

➤ **Éxtasis**

El éxtasis o 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA) es una anfetamina sintética también conocida como XTC, E, Adam, MDM o “droga del amor”. El éxtasis puede clasificarse como un psicoestimulante que pertenece al mismo grupo de la cocaína y las anfetaminas, ya que muchos de sus efectos agudos son similares a estas sustancias. Asimismo, es posible clasificarlo como un alucinógeno, debido a la inducción potencial de alucinaciones, si se utiliza en dosis extremadamente elevadas. <sup>(2)</sup>

- Efectos sobre la conducta

La MDMA puede producir efectos subjetivos en humanos similares a los provocados por los psicoestimulantes D-anfetamina y cocaína, aunque distinguibles. En estudios no controlados se describe una mayor confianza en sí mismo, comprensión y empatía, junto con una sensación de más proximidad e intimidad con otras personas, así como mejora en las capacidades de comunicación y relación. Se afirma que ocurre euforia y una mayor energía emocional y física con este psicoestimulante. También pueden presentarse efectos psicológicos negativos de ansiedad, paranoia y depresión. <sup>(2)</sup>

- Mecanismos de acción

Los efectos del éxtasis, similar a los de otras anfetaminas, pueden estar relacionados con varios neurotransmisores, incluyendo serotonina, dopamina y norepinefrina. Sin embargo, la serotonina cumple el papel principal para mediar los efectos del éxtasis. Hay un incremento en la liberación neta de serotonina porque la MDMA se liga al transportador de serotonina y lo bloquea, obstaculizando, a su vez, la recaptación de serotonina. Esto produce un agotamiento a largo plazo de la serotonina y concentraciones de metabolitos en el cerebro. La MDMA también incrementa la liberación de la dopamina. <sup>(2)</sup>

- Tolerancia y abstinencia

Con el uso del éxtasis se desarrolla rápidamente la tolerancia, e incluso algunas personas utilizan cantidades progresivamente mayores para reforzar el efecto psicoactivo. En algunos individuos hay tolerancia a los efectos psicoactivos placenteros del éxtasis, pero no a los efectos físicos colaterales; por consiguiente, cualquier incremento en la dosis para aumentar los efectos psicoactivos puede producir disforia. En este grupo de individuos, es posible que la MDMA no cause dependencia; por lo mismo, es poco común el uso de grandes cantidades de éxtasis durante periodos prolongados. Sigue siendo necesario

definir cuáles son los factores sociales, genéticos, culturales, ambientales y hormonales implicados en estas diferencias individuales a largo plazo de los efectos del éxtasis. <sup>(2)</sup>

De 2 a 3 días luego del uso de la MDMA, puede haber efectos residuales asociados con la abstinencia aguda de la droga, incluyendo rigidez y dolores musculares, dolor de cabeza, náusea, pérdida de apetito, visión borrosa, boca reseca e insomnio. Entre los efectos psicológicos que es posible observar, los más comunes son depresión, ansiedad, fatiga y dificultad para concentrarse. Esto es típico del “bajón” que se aprecia también luego del uso de anfetaminas y cocaína. <sup>(2)</sup>

- Adaptaciones neurobiológicas al uso prolongado

La neurotoxicidad inducida por la MDMA es cumulativa y está relacionada con la dosis y frecuencia del uso de drogas. Existen trastornos psiquiátricos y físicos a largo plazo asociados con el uso de la MDMA. Se observan problemas de memoria, toma de decisiones y autocontrol, al igual que paranoia, depresión y ataques de pánico. Incluso pueden presentarse efectos tóxicos importantes a nivel hepático, cardiovascular y cerebral. El agotamiento a largo plazo de la serotonina cerebral, causada por el éxtasis, también va acompañado por problemas de control de la temperatura corporal y respuestas conductuales. Son claras las implicaciones de estos hallazgos para la salud pública. <sup>(2)</sup>

### ➤ **Solventes volátiles**

Varios compuestos químicos volátiles (incluyendo gases como óxido nitroso, solventes volátiles como tolueno y nitritos alifáticos) producen efectos sobre el sistema nervioso central. Debido a su fácil disponibilidad, son utilizados principalmente por niños y adolescentes. El término inhalante se aplica a un grupo muy diverso de sustancias que se hallan en productos como gasolina, removedores de esmalte para uñas, removedores de pinturas y adhesivo. Estos compuestos se aspiran, ya sea directamente o a través de un trapo empapado en solvente, que se coloca en la boca de la persona o en una bolsa de plástico. Los compuestos solventes volátiles tienen pocas características en común, fuera de su toxicidad y los efectos conductuales que producen. <sup>(10)</sup>

- Efectos sobre la conducta

La intoxicación inducida por la inhalación de vapores de solventes produce algunos efectos conductuales similares a los del alcohol. Pocos minutos después de la inhalación se observa mareo, desorientación y un breve periodo de excitación con euforia, seguido de

una sensación de ligereza y un periodo más prolongado de depresión de la conciencia. Además, se inducen cambios marcados en el estado mental de las personas que abusan del tolueno y otros solventes. La mayoría de los usuarios reporta una elevación del estado del ánimo y alucinaciones. También ocurren delirios potencialmente peligrosos como creer que se puede volar o nadar, los pensamientos muchas veces se frenan, el tiempo parece transcurrir más rápidamente y son comunes las alucinaciones táctiles. Estos efectos conductuales van acompañados de perturbaciones visuales, nistagmo, descoordinación y andar inestable, dificultades para hablar, dolor abdominal y ruboración de la piel. <sup>(2)</sup>

- Mecanismos de acción

Se conoce poco sobre el mecanismo de acción de los solventes, que han recibido mucho menos atención que otras sustancias psicoactivas por parte de las investigaciones. La mayoría de las revisiones considera la naturaleza de los efectos agudos de los solventes orgánicos volátiles, comparando su acción con los de los fármacos depresivos clásicos como barbitúricos, benzodiazepinas y etanol. Con base en sus efectos físicos, se supone que los solventes inducen cambios bioquímicos similares al etanol y a los anestésicos; en consecuencia, se ha iniciado la búsqueda de un mecanismo de acción GABA-érgico. <sup>(2)</sup>

En estudios con ratones, los efectos de estímulos discriminatorios del etanol pueden ser sustituidos por varios anestésicos volátiles, tolueno y otros solventes volátiles. El tolueno produce efectos excitatorios e inhibitorios bifásicos sobre la neurotransmisión, que están relacionados con la neurotransmisión GABA-érgico. Otra evidencia del papel de las dopaminas luego de la inhalación del tolueno proviene de estudios de toxicología ocupacional. La exposición de inhalación subcrónica a concentraciones de tolueno comunes en entornos ocupacionales, induce cambios persistentes en la actividad de locomoción y en la cantidad de receptores de dopamina D2 en caudados de ratas. <sup>(2)</sup>

- Tolerancia y abstinencia

Los efectos neuroconductuales agudos de los solventes volátiles, incluyendo la ansiolisis y la sedación, son los típicamente asociados con los depresivos del sistema nervioso central y pueden provocar el uso continuado, la tolerancia y la abstinencia. <sup>(2)</sup>

La tolerancia puede ocurrir, pero se considera difícil de estimar en humanos. Parece establecerse tras de 1 a 2 meses de exposición repetitiva a solventes volátiles. Las ratas

expuestas a altas concentraciones ambientales de vapores de tolueno, durante lapsos prolongados, presentan tolerancia a anomalías motoras. <sup>(2)</sup>

La abstinencia de solventes volátiles en ratones se caracteriza por una mayor susceptibilidad a convulsiones, y puede revertirse o disminuirse con vapores de otros solventes, así como con etanol, midazolam y pentobarbital. Estos datos apoyan la hipótesis de que la base del uso de solventes volátiles puede ser su capacidad de producir efectos similares al etanol y a los fármacos depresivos. <sup>(2)</sup>

- Adaptaciones neurobiológicas al uso prolongado

Se han descubierto cambios persistentes en la función y enlace de receptores de dopamina en ratas expuestas a bajas concentraciones de tolueno. Además, la exposición con inhalación aguda de tolueno va acompañada por niveles de dopamina extracelular en el estriado. La exposición repetida al tolueno incrementó la respuesta estimulante motora aguda a la cocaína; asimismo, aumentó y prolongó los incrementos inducidos con cocaína del flujo saliente de dopamina en el núcleo accumbens, lo que demuestra que la exposición repetida al tolueno aumenta las respuestas conductuales y neuroquímicas a la administración subsecuente de cocaína en ratas. <sup>(2)</sup>

Esto es una evidencia del desarrollo de sensibilización e intersensibilización, características cruciales en el desarrollo de la dependencia. Estos hallazgos indican que la exposición al tolueno altera la función neuronal en una zona que está críticamente involucrada en la dependencia de sustancias, al incrementar la sensibilidad a otras sustancias psicoactivas, y puede, por consiguiente, incrementar la probabilidad de dependencia de sustancias. <sup>(2)</sup>

Los trabajadores expuestos crónicamente a mezclas de solventes orgánicos en el entorno, a concentraciones dentro de los valores aceptables o que los excedan ligeramente, presentan sutiles déficits cognitivos detectados mediante potenciales visualmente evocados. La inhalación crónica de solventes, principalmente de base tolueno, puede producir una psicosis paranoide persistente y epilepsia lobular temporal, aunque todavía queda por esclarecerse el grado en que estos efectos neuropsiquiátricos crónicos modulan el uso persistente de solventes y otras sustancias. <sup>(14)</sup>

## ➤ Alucinógenos

Los alucinógenos conforman una clase químicamente diversa, pero se caracterizan por su capacidad de producir distorsiones en las sensaciones y alterar marcadamente el estado de ánimo y los procesos de pensamiento. Incluyen sustancias de una amplia variedad de fuentes naturales y sintéticas, y son estructuralmente disímiles. <sup>(2)</sup>

El término alucinógeno se refiere a la propiedad de estas drogas de producir alucinaciones. Sin embargo, éstas no son los únicos efectos que causan, y con frecuencia ocurren sólo a dosis muy elevadas. <sup>(2)</sup>

Los alucinógenos se dividen en clases, con base en la similitud estructural de las drogas. Una clase se relaciona con la dietilamida de ácido lisérgico (LSD), similares al neurotransmisor serotonina. <sup>(2)</sup>

El segundo grupo de alucinógenos consiste en drogas de feniletilamina, de las cuales la mescalina, la metilendioximetanfetamina (MDA) y la metilendioximetanfetamina (MDMA) son las más populares. Estas drogas tienen una estrecha relación estructural con las anfetaminas. <sup>(2)</sup>

La fenciclidina (PCP) y la ketamina son anestésicos disociativos que pertenecen a la familia de fármacos de arilcicloalquilamina y actúan sobre los receptores de glutamato y finalmente, está la familia atropínica, que incluye atropina, escopolamina e hiosciamina. <sup>(2)</sup>

- Efectos sobre la conducta

Estas drogas producen un incremento en el ritmo cardiaco y la presión sanguínea, elevan la temperatura corporal, reducen el apetito, provocan náusea, vómito, incomodidad abdominal, reflejos rápidos, descoordinación motora y dilatación de las pupilas. <sup>(2)</sup>

Los efectos alucinógenos pueden estar relacionados con la dosis y provocar distorsiones de cualquiera de las modalidades sensoriales. También es posible la unión de las modalidades sensoriales (por ejemplo, la música se “ve”), lo que se conoce como sinestesia. Asimismo, estas drogas afectan la memoria y los procesos del pensamiento. <sup>(2)</sup>

La intensidad de los efectos, junto con la reacción emocional a éstos, difiere de una persona a otra. Las reacciones pueden variar de felicidad y euforia, a temor y pánico. Incluso puede haber una sensación de introspección profunda, así como episodios psicóticos. <sup>(2)</sup>



Los efectos de los alucinógenos son muy similares entre las diversas clases de drogas de esta categoría y van de la excitación a la depresión, efectos analgésicos y anestésicos, dependiendo de la dosis tomada y la situación. <sup>(2)</sup>

- Mecanismo de acción

El LSD actúa sobre el sistema de la serotonina y es un agonista autorreceptor en el núcleo de Rafe. Un autorreceptor es el receptor en una neurona para el transmisor que la neurona libera. La activación de un autorreceptor actúa como mecanismo de retroalimentación negativa para apagar el disparo de la neurona. Esto ayuda a regular el disparo neuronal y a prevenir sus sobreactivaciones. El LSD también actúa como agonista de la serotonina o como agonista parcial. <sup>(2)</sup>

La PCP es un antagonista no competitivo en el receptor N-metil-D-aspartato. La psicosis inducida por la PCP puede durar semanas, a pesar de la abstinencia del uso de la sustancia. De manera similar a la PCP, la ketamina también induce efectos psicotomiméticos en voluntarios sanos y exacerba los síntomas en pacientes con esquizofrenia. Los alucinógenos que pertenecen a la clase atropínica son antagonistas de los receptores colinérgicos muscarínicos. <sup>(2)</sup>

- Tolerancia y abstinencia

Se desarrolla rápidamente la tolerancia a los efectos físicos y psicológicos de los alucinógenos. Los efectos psicoactivos dejan de ocurrir tras de 3 a 4 días de uso repetido, y no se manifiestan a menos que suceda un periodo de varios días de abstinencia. Ninguno de los alucinógenos presenta evidencias de abstinencia. <sup>(2)</sup>

- Adaptaciones neurobiológicas al uso prolongado

Existen pocos datos sobre los efectos neurológicos a largo plazo de los alucinógenos. Pueden ocurrir “flashbacks” o recurrencias del “viaje” poco después de usar las drogas y hasta 5 años después. Los flashbacks son recurrencias espontáneas de experiencias que sucedieron durante un episodio previo con LSD. Otros efectos del uso a largo plazo incluyen apatía, menor interés, pasividad e imposibilidad para planificar, e incluso puede haber desconsideración por las normas sociales. <sup>(2)</sup>

Por tanto consideramos que las alteraciones en cualquiera de las fases del proceso (generación de potenciales de acción, cambios en la actividad eléctrica o conductancia

química, liberación de neurotransmisores, reabsorción de neurotransmisores, cambios en las funciones de segundos mensajeros, modificaciones en la expresión genética, alteración en la conectividad sináptica) pueden perturbar profundamente los procesos neuronales, produciendo las conductas características de la dependencia, como: trastornos fisiológicos: convulsiones, cambios en el ritmo cardiaco, deterioro del sistema nervioso central, etc; y trastornos psicológicos: alucinaciones, tendencias paranoicas, depresión, neurosis, etc.

Otras consecuencias, y no menos importantes, que acompañan a los drogodependientes son: <sup>(15)</sup>

- Deterioro y debilitamiento de la voluntad: el drogadicto se vuelve literalmente un esclavo del consumo de la droga, pudiendo llegar a hacer lo que sea para conseguirla.
- Deterioro de las relaciones personales: el drogadicto ya no es capaz de mantener su estabilidad ni vínculos saludables, ya sea con familiares o amigos. Muchas veces roba o engaña para poder conseguir droga, lo cual deteriora aún más la confianza y el contacto en sus relaciones afectivas.
- Bajo rendimiento en el trabajo o en el estudio. Se llega al grado de abandonar metas y planes, recurriendo a la droga como única "solución".
- Consecuencias sociales: el drogadicto puede verse involucrado en agresiones o conflictos violentos por la pérdida de asertividad. Bajo la influencia de la droga se puede llegar a delinquir o cometer crímenes tales como robos o asesinatos.
- Consecuencias económicas: El uso de drogas puede llegar a ser muy caro, llevando al drogadicto a destinar todo su patrimonio y recursos para mantener el consumo.

### **Perfil psicosocial del drogadicto, consecuencias y centros de apoyo**

Hoy en día el uso de sustancias psicoactivas representa un grave problema de Salud Pública, el cual se acentúa por lo difícil del tratamiento y lo complejo que es el proceso de rehabilitación. <sup>(1)</sup>

Según científicos, que han investigado en esta área, el drogodependiente niega que esté en dificultades con la sustancia psicoactiva (ilusión de control); también la familia trata de esconder las dificultades; inicialmente aferrándose a la idea de que su familiar no es un drogodependiente, pero paulatinamente con el aumento de conflictos, por la destrucción y ruptura de la relación de confianza que frecuentemente, y a veces de modo irreversible, hará incompatible la comunicación o la actuación. El evento más sistemático es que el

drogadicto se miente así mismo se droga para prometerse que “no volverá a drogarse”. Y cuando acepta en algo sus dificultades frente a la sustancia, comienza a responsabilizar a los demás de sus problemas (victimismo). Otro evento consiste en manipular o chantajear a sus familiares pues sabe cuáles son los puntos débiles de cada uno, y esto lo hace para obtener lo que desea o sentir menos culpa. El drogodependiente sólo tiene una idea en la cabeza y ella es: ¿cómo y cuándo consumiré de nuevo? Varios autores llaman “compulsión” a este deseo irresistible. <sup>(1)</sup>

Una opción de ayuda son los Centros de Rehabilitación. Una persona puede ser adicta ya sea, física-emocional o fisiológicamente, dependiendo del tipo de sustancia usada. Este tipo de dependencias lo conducen a conseguir por cualquier medio la droga afectando directamente su lugar en la sociedad y en el entorno familiar. <sup>(15)</sup>

Estas circunstancias le separan hasta dejar de lado a su familia y trabajo haciendo de las sustancias legales o ilegales su prioridad, no pudiendo seguir un autocontrol, conduciéndose a tener sustanciales pérdidas económicas y emocionales. Es en este punto donde entran los Centros de Rehabilitación. Cuando un Drogadicto reconoce la adversidad de las drogas y la dificultad autónoma para aplicar un cambio en su vida, el recurso de asistencia más adecuado es un Centro de Rehabilitación. <sup>(15)</sup>

El objetivo principal de estas instituciones se encuentra focalizado en la restauración y crecimiento personal del paciente. Lo primordial en estos casos es que individualmente desarrolle una personalidad segura e independiente capaz de tomar decisiones conscientes en una vida satisfactoria y plena sin droga. <sup>(15)</sup>

No se ha de olvidar que el paciente es un ser humano con distintas vivencias y necesidades, por esta razón lo ideal en los tratamientos sería llevar un seguimiento peculiar y personalizado. La consulta inicial, la evaluación, el diagnóstico, la intervención y el tratamiento en sí mismos son partes de un proceso que no está fracturado en etapas sino que forma parte de un continuo de atención y cuidados. Comprender esta realidad es importante para poder tomar las decisiones pertinentes en cada momento del proceso. <sup>(15)</sup>

### **Cuba Vs. Drogas**

Curiosidad, imitación, embullo, sentirse superior a los demás... Estas son algunas de las motivaciones de adolescentes y jóvenes que se sienten impulsados alguna vez a ingerir alcohol, fumar cigarrillos o probar otras sustancias «más peligrosas». <sup>(16)</sup>

El consumo de drogas, además, está asociado a elevados índices de criminalidad y exclusión social, pues en la búsqueda del dinero necesario para obtener esas sustancias, las personas adictas no dudan en robar, estafar, mentir y hasta cometer actos de homicidio, y por ello padecen el rechazo de la comunidad y de algunos de sus familiares. (16)

Cuba se preocupa por cada adolescente o joven que pueda sentirse atraído por alguna sustancia nociva, y no deja de la mano al que ya ha sido víctima de su consumo y necesita ayuda. (16)

Sin embargo, se requiere de un trabajo educativo con carácter preventivo que desde la familia, la comunidad, la escuela, las organizaciones estudiantiles, los movimientos juveniles, las instituciones de salud y los órganos de enfrentamiento potencie la cultura de rechazo hacia el consumo de estas sustancias. (16)

Los resultados de 2018 confirman el compromiso absoluto de Cuba en aras de lograr una sociedad libre de drogas ilícitas, como elemento vital para alcanzar un desarrollo sustentable y el bienestar de nuestro pueblo. (17)

Efectivos del Ministerio del Interior y de las Fuerzas Armadas Revolucionarias, en estrecha coordinación con otras instituciones, organizaciones sociales y de masas, incrementan las acciones de disuasión y enfrentamiento para defender nuestras costas de la incidencia de las operaciones internacionales de narcotráfico y de las pretensiones de tratar de introducir drogas al país. En ese empeño destaca la participación popular en el enfrentamiento a los escamoteos, a través de los Destacamentos Mirando al mar y las instituciones que inciden en zonas del litoral. (17)

En Cuba existen los de Línea Confidencial Antidroga con el teléfono 103 las 24 horas del día y a través del cual se pueden realizar consultas incluso anónimas. (4)

El Sistema Nacional de Salud de Cuba garantiza el tratamiento a las adicciones de forma gratuita para el paciente y sin escatimar recursos materiales en las instalaciones sanitarias. Las terapias involucran a los familiares y el mayor esfuerzo se destina a la prevención de ese problema social. (4)

Resulta beneficioso en Cuba, la estrecha relación existente a todos los niveles de la sociedad entre las instituciones sanitarias y las docentes para agotar todas las potencialidades en dialogar sobre el tema desde edades tempranas, primero con la

incorporación a los planes de estudio, luego con las charlas de expertos, la divulgación en murales y la intervención del médico de la familia. <sup>(4)</sup>

El primer paso para erradicar una adicción es reconocerla como tal y padecerla no lo convierte en una persona mala o perversa, sino en una víctima. Tampoco resulta signo de debilidad acercarse a un consejero profesional porque en ocasiones se puede derrotar en solitario pero en la gran mayoría de los casos se debe buscar a alguien de confianza para hablarle francamente del problema. <sup>(4)</sup>

Una vez eliminada la fase activa de la adicción, se necesita cambiar estilos de vida, desde el sistema de creencias y valores, hábitos conductuales, motivaciones y alejamiento de las amistades poco recomendables por nuevas personas con estilos de vida saludables. <sup>(4)</sup>

Esas amenazas y riesgos continuarán impactando en nuestro país como en el resto del mundo, pero con la diferencia de que el gobierno revolucionario cuenta con la voluntad política de enfrentar ese flagelo, con una estrategia de tolerancia cero, con la participación mayoritaria de la sociedad, sus instituciones, organizaciones políticas, sociales y de masas que siguen desarrollando planes de acciones concretos e inteligentes en sus respectivos sectores, que se controlan y cuya implementación efectiva se exige; ofrece opciones gratuitas de rehabilitación a los enfermos y aplica medidas jurídico penales severas que se cumplen con absoluto rigor. <sup>(17)</sup>

#### Conclusiones:

- La dependencia de una sustancia es un patrón de adaptación al uso de la sustancia, manifestadas por seis criterios: fuerte deseo o sensación de compulsión de tomar la sustancia; dificultades para controlar la conducta; estado de abstinencia fisiológica si se suspende o reduce el uso de la sustancia; evidencias de tolerancia; abandonar progresivamente placeres o intereses alternativos y persistir en el uso de la sustancia.
- Los efectos de las drogas inician con efectos psicoactivos y gratificantes inmediatos, seguidos de trastornos fisiológicos (convulsiones, deterioro del sistema nervioso central, etc.) y psicológicos (alucinaciones, depresión, etc.); deterioro y debilitamiento de la voluntad; deterioro de las relaciones personales; bajo rendimiento en el trabajo o en el estudio; consecuencias sociales (involucrado en conflictos, violencia, pérdida de la asertividad, etc.) y consecuencias económicas.

## Recomendaciones:

- Continuar la batalla contra el consumo y comercialización de las drogas bajo los principios de tolerancia cero, realizando acciones de promoción de salud, principalmente entre los jóvenes, para prevenir este flagelo.

## Bibliografía:

1. Drogodependencia. 2018. Wikipedia. Citado: feb 2020. Disponible en: [https://www.unodc.org.2018.world\\_drug](https://www.unodc.org.2018.world_drug).
2. Roses Periago M, Mack J. Neurociencia del consumo y dependencia de sustancias psicoactivas. Washington, D.C: OPS. Citado: feb 2020. Disponible en: <https://www.google.com/search?client=firefox-b-d&q=Neurociencia+del+consumo+y+dependencia+de+sustancias+psicoactivas>.
3. Díaz V. Informe Mundial Sobre las Drogas 2019. Ciudad de México. Citado: feb 2020. Disponible en: <https://www.google.com/search?client=firefox-b-d&q=Informe+Mundial+Sobre+las+Drogas+2019>.
4. Barbosa León N. Las adicciones: problema social de la actualidad. Granma, 5 de agosto de 2017. Citado: feb 2020. Disponible en: <https://www.granma.lasadicciones>.
5. Verdejo García A, López-Torrecillas F, Orozco Giménez C, Pérez García M. Impacto de los deterioros neuropsicológicos asociados al consumo de sustancias sobre la práctica clínica con drogodependientes. Adicciones; Vol.14; Núm. 3. Citado: feb 2020. Disponible en: <https://www.google.com/search?client=firefox-b-d&q=impactodelosdeteriorosneuropsicologicosasociadosalconsumodesustanciasobrelapracticaclinicacondrogodependientes>.
6. Redonnet B, Chollet A, Fombonne E, Bowes L, Melchior M. Tabaco, alcohol, cannabis y otras drogas ilegales usadas. Dependencia de drogas y alcohol; 2012;121(3):231-9. Citado: feb 2020. Disponible en: <https://www.google.com/search?client=firefox-b-d&q=Tabaco+alcohol+cannabis+y+otras+drogasvilegales+usadas>.
7. Ruiz C, Méndez D, Prieto G, Romano A, Caynas S, Próspero G, et al. El cerebro, las drogas y los genes. Salud mental; 2010;33(6):535-42. Citado: feb 2020. Disponible en: [https://www.google.com/search?client=firefox-b-d&q=elcerebro\\_lasdrogas\\_ylosgenes](https://www.google.com/search?client=firefox-b-d&q=elcerebro_lasdrogas_ylosgenes).
8. Burillo-Putze G, López B, Climent D, Munné M, Nogue X, Pinillos MA. Drogas emergentes (III): plantas y hongos alucinógenos. Anales del Sistema Sanitario de Navarra. 2013;36(3):505-18. Citado: feb 2020. Disponible en: [https://www.google.com/drogasemergentes:plantas\\_alucinogenos](https://www.google.com/drogasemergentes:plantas_alucinogenos).

9. Alteraciones neurológicas producidas por drogas de abuso. Neurowikia. Citado: feb 2020. Disponible en: <http://www.neurowikia.es/book/alteraciones-neurologicas-producidas-por-drogas-de-abuso>
10. Comportamiento de las actividades de las drogas. Principales resultados en su enfrentamiento. Citado: feb 2020. Disponible en: <http://www.google.es/comportamiento-de-las-actividades-de-las-drogas>.
11. Informe sobre el consumo de drogas en las américas 2019. Citado: feb 2020. Disponible en: [http://www.informe\\_sobre\\_el\\_consumo\\_de\\_drogas\\_en\\_las\\_americas](http://www.informe_sobre_el_consumo_de_drogas_en_las_americas).
12. Prevención integral de drogas. 2016. Citado: feb 2020. Disponible en: <http://www.prevenciondrogas.gob.ec/>
13. Morales S, Díaz T, Cumbajin MR, Torres ÁF, Analuiza EF. Influencia de las actividades físico-recreativas en la autoestima. Rev Cubana Invest Bioméd. 2016; 35(4). Citado: feb 2020. Disponible en: <http://www.influenciaautoestima.gob.ec/>
14. Bases neurológicas de la dependencia a sustancias psicoactivas desde la mirada social. Rev Costarric de Psico. 2011; Vol. 30, no. 45-46, p.77-94. Citado: feb 2020. Disponible en: <http://www.revistacostarricensedepsicologia.com>.
15. Colectivo de autores. Estrategia pedagógica para reducir y prevenir el consumo de drogas. Rev Cubana Invest Bioméd. 2017; Vol. 36 no.2. Citado: feb 2020. Disponible en: [http://www.google.es/estrategia\\_pedagogica\\_para\\_reducir\\_y\\_prevenir\\_el\\_consumo\\_de\\_drogas](http://www.google.es/estrategia_pedagogica_para_reducir_y_prevenir_el_consumo_de_drogas).
16. Domínguez Cruz AM. Cuba dice ¡No! a las drogas. Rev La Calle, 26 abril 2016. Citado: feb 2020. Disponible en: [http://www.cuba\\_dice\\_no/drogas](http://www.cuba_dice_no/drogas).
17. Arias Fernández F. Cuba vs. las drogas: la voluntad política hace la diferencia. Granma, 19 de marzo de 2019. Citado: feb 2020. Disponible en: <http://www.cuba.vs.las.drogas>.