



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

ACCIDENTE CEREBROVASCULAR COMO
COMPLICACIÓN EN PACIENTES ADICTOS A LA
COCAÍNA.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N O D E N T I S T A

P R E S E N T A:

SALOMÓN ANTARES GALÁN ARANA

TUTOR: C.D. EDUARDO ANDRADE RODRÍGUEZ

ASESOR: Mtro. RODRIGO GUZMÁN ÁLVAREZ

MÉXICO, D.F.

2013



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



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.

A Dios, por permitirme llegar hasta este punto de mi vida.

A mis padres, por su apoyo incondicional, por su incansable esfuerzo para brindarme la oportunidad de culminar mis estudios profesionales, por todo su cariño, su amor, su comprensión, por brindarme ese ejemplo de perseverancia y arduo trabajo, por esas desveladas, por esas largas noches de espera, por estar conmigo en esos momentos difíciles, por brindarme sus consejos y por haberme dado la vida.

A mi hermana, que siempre ha estado conmigo en todo momento, gracias por regalarme tu tiempo siempre que lo he necesitado, por tu apoyo para la realización de este trabajo y por amarme y quererme tan intensamente como lo haces.

A Ivanova, por tu apoyo, por tu sinceridad, por escucharme, comprenderme, por estar ahí siempre que lo necesito, por creer en mí y por llenarme la vida con tanta alegría y tanto amor.

A mi tutor, el doctor Eduardo Andrade Rodríguez, por ser mi guía para la realización de este trabajo, por su tiempo, su apoyo y su paciencia.

Al mi asesor, el doctor Rodrigo Guzmán Álvarez, por su tiempo y su apoyo para la realización de este trabajo.

A la Universidad Nacional Autónoma de México, por darme la oportunidad de formar parte de esta gran comunidad.

A la Facultad de Odontología, por brindarme mi preparación profesional.

A todos mis maestros, que fueron parte de mi preparación académica.

INDICE

Introducción	5
1. Antecedentes históricos de la cocaína	7
2. La cocaína	13
2.1 Farmacocinética.....	13
2.2 Absorción.....	13
2.3 Distribución.....	15
2.4 Metabolismo.....	15
2.5 Eliminación.....	16
2.6 Farmacodinamia.....	17
2.7 Formas de consumo.....	17
2.8 Mecanismo de acción de la cocaína.....	20
2.9 Intoxicación aguda por cocaína.....	25
2.10 Tolerancia a la cocaína.....	29
2.11 Abstinencia a la cocaína.....	29
2.12 Adaptaciones neurobiológicas al uso prolongado de la cocaína.....	31
3. Mecanismos de la adicción	33
3.1 Adicción.....	35
3.2 Abuso.....	36
3.3 Dependencia.....	37
3.4 Tolerancia.....	43
3.5 Síndrome de abstinencia.....	45
3.6 Craving.....	47
3.7 Neurobiología de las adicciones.....	48
3.8 Factores neurobiológicos en la conducta adictiva.....	48
3.9 Circuito de recompensa.....	50
3.10 Neurotransmisores implicados: la dopamina.....	54
3.11 Efecto reforzador negativo.....	57
3.12 Vulnerabilidad y factores de riesgo.....	59
3.13 Etapas implicadas en el consumo.....	64
3.13.1 Iniciación al consumo.....	66
3.13.2 Desarrollo del estado adictivo.....	67
3.13.3 Cambios a largo plazo.....	70
3.13.4 Retirada del consumo.....	73
3.13.5 Aparición de recaídas.....	75
3.14 Sensibilización de los receptores dopaminérgicos.....	76
3.15 Estrés.....	77
3.16 Cambios neuronales.....	78
4. Sistema nervioso central: neurobiología, neuroanatomía e irrigación	81
4.1 Estructura del encéfalo.....	81
4.2 Neurona.....	85
4.2.1 Soma.....	85
4.2.2 Dendrita.....	86

	4.2.3	Axón.....	86
	4.2.4	Botones terminales.....	87
4.3		Neurotransmisión.....	89
	4.3.1	Potencial de acción.....	89
	4.3.2	Liberación de neurotransmisores.....	90
4.4		Receptores.....	91
4.5		Neurotransmisores.....	93
	4.5.1	Acetilcolina.....	94
	4.5.2	Acido G – Amino butírico.....	95
	4.5.3	Glutamato.....	95
	4.5.4	Dopamina.....	96
	4.5.5	Norepinefrina.....	97
	4.5.6	Serotonina.....	97
	4.5.7	Péptidos.....	98
4.6		Genes.....	99
4.7		Efectos celulares y neuronales de las sustancias psicoactivas.....	100
	4.7.1	Efectos celulares.....	100
	4.7.2	Efectos neuronales.....	103
4.8		Irrigación del encéfalo.....	104
5.		Vasos sanguíneos.....	110
	5.1	Estructura de los vasos sanguíneos.....	110
	5.1.1	Túnica íntima.....	110
	5.1.2	Túnica media.....	110
	5.1.3	Túnica adventicia.....	111
	5.2	Arterias musculares.....	111
	5.3	Arteriolas.....	113
	5.4	Venas.....	114
	5.5	Vasos linfáticos.....	114
	5.6	Células endoteliales.....	115
6.		Enfermedades vasculares cerebrales.....	119
	6.1	Trombo-Embolismo (isquemia e infarto).....	119
	6.2	Triada de Virchow (trombo – embolia).....	120
	6.3	Flujo Sanguíneo Cerebral.....	120
	6.4	Isquemia regional.....	123
	6.5	Enfermedad vascular cerebral obstructiva regional.....	128
	6.6	Hemorragia intracraneal.....	132
	6.7	Hemorragia subaracnoidea.....	135
	6.8	Aneurismas saculares.....	135
	6.9	Aneurismas ateroscleróticos.....	138
	6.10	Malformaciones vasculares.....	138
	6.11	Demencia vascular.....	140
	6.12	Acción del estradiol en el endotelio.....	141
7.		Accidente cerebrovascular como complicación en pacientes adictos a la cocaína.....	142

7.1	Toxicidad de la cocaína y sus complicaciones.....	142
7.2	Daño vascular y efectos en el sistema hemostático asociado al uso de cocaína.....	146
7.3	Alteraciones de la barrera hematoencefálica asociadas a cocaína.....	149
7.4	Fisiopatología cerebrovascular del ictus por cocaína.....	151
7.5	Complicaciones vasculares por el uso de la cocaína vía parenteral.....	155
8.	Implicaciones odontológicas en pacientes adictos a la cocaína	156
8.1	Manifestaciones bucales generales.....	158
8.2	Manifestaciones en la mucosa nasal y estructuras adyacentes.....	158
8.3	Lesiones de los tejidos periodontales.....	163
8.4	Lesiones dentales.....	165
8.5	Otras complicaciones en adictos a la cocaína.....	166
8.6	Tratamiento dental.....	166
	Conclusiones	168
	Referencias Bibliográficas	170

Introducción.

La hoja de coca se ha utilizado durante miles de años, en un principio era exclusiva de la región de los andes y la utilizaban los indígenas para la realización de ceremonias religiosas y la vinculaban con ciertas deidades y es por eso que se mantenía como uso exclusivo de la nobleza.

Hoy en la actualidad se considera al clorhidrato de cocaína como una droga que conlleva a una serie de repercusiones graves en la salud general, innumerables estudios han dilucidado las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de la cocaína y con ellos han podido aclarar gran parte de los trastornos y enfermedades que se desencadenan con el consumo de esta sustancia.

Al principio se creía que la cocaína no generaba dependencia, sin embargo, con los estudios que existen hoy en día se puede comprobar que existe una dependencia tanto física como psicológica a esta droga, por ser una sustancia que actúa principalmente en el sistema nervioso central no se ha dilucidado completamente su mecanismo de acción como droga altamente adictiva, sin embargo se sabe hoy que su efecto radica en el sistema límbico y en las vías dopaminérgicas - serotoninérgicas, que son los encargados del aprendizaje y de los efectos reforzadores.

En cuanto a sus efectos fisiológicos son muchos y muy variados y tiene repercusiones muy graves en diferentes aparatos y sistemas.

El accidente cerebrovascular según la Organización Mundial De la Salud ocupa el segundo lugar de muertes en todo el mundo, aunado a esto el creciente consumo de cocaína en la población en general eleva la probabilidad de riesgo de un accidente cerebrovascular.

El presente trabajo está encaminado a mostrar las principales causas de los eventos cerebrovasculares asociados al consumo de cocaína y a la relevancia que tiene el odontólogo en la atención a pacientes adictos y que son posibles candidatos a presentar un accidente de este tipo así como la importancia de una adecuada anamnesis para poder descartar cualquier contacto que pueda tener el paciente con esta droga y evitar así cualquier complicación en el tratamiento dental.

1. Antecedentes históricos.

La cocaína es un éster alcaloide natural que se extrae de la hoja de coca *Erythroxylum coca*, una planta originaria de Suramérica, principalmente de Perú, Colombia y Bolivia.

El cultivo de la coca en las laderas de los andes ecuatorianos y peruanos que remonta a 5000 años a.C. y parece ser que los conquistadores incas aprendieron de los primitivos habitantes de esta zona la utilidad de mascar las hojas de coca, convirtiéndola en su planta divina. El nombre de coca deriva de una palabra de pronunciación similar de origen aimara, cuyo significado sería “el árbol”. Al parecer, el uso de la coca guarda relación con la leyenda de manco capac, “.... El hijo del sol, que descendió de los cielos sobre las aguas del lago Titicaca, para enseñar a los hombre las artes, la agricultura y regalarles la coca....”. en un primer momento, la categoría sagrada de la planta hizo que su uso estuviera restringido a la nobleza inca y a la clase sacerdotal, y es muy posible, aunque es un tema en discusión, que solo poco antes de la llegada de los españoles se extendiese su consumo al pueblo llano como un instrumento para incrementar la productividad, sea como fuere, el hecho cierto es que a partir de la conquista española se difunde ampliamente su uso entre la población indígena y las primeras noticias ciertas que se tienen sobre su uso datan de la época en que Pizarro conquisto Perú (1532), época en que los incas mascaban hojas de coca, para aumentar la resistencia al frio, al hambre y la fatiga originada por el trabajo.



Fig. 1. hoja de coca.¹

Con la dominación española, se produjo primero un rechazo eclesiástico de la planta por considerarla proclive a favorecer las supersticiones de los indios. Así, a mediados del siglo XVI, cuando el cultivo de la coca se hallaba en pleno apogeo, el concilio de lima, (1577) prohibió expresamente su consumo por los indígenas. Estas disposiciones no fueron atendidas en su totalidad, ya que perjudicaban también los intereses de los propietarios españoles, dado que el trabajo forzado de los indios en las minas y plantaciones se solía pagar con hojas de coca. Asimismo el consumo de coca se mantuvo entre los indios, hasta el extremo de que la costumbre de masticar el “*acullico*”, una pequeña bola formada por la mezcla de las hojas de coca, cal y ceniza vegetal, ha perdurado hasta la actualidad en muchas regiones del antiguo imperio de los incas como remedio de la fatiga y el hambre.

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

Desde entonces, el uso de la coca se limitó a las áreas de producción originales y su uso en Europa fue realmente escaso hasta el siglo XIX, cuando comenzaron las primeras investigaciones con fines científicos en 1855, Gaedecke extrajo el alcaloide eritroxilina de las hojas de coca y en 1860 Niemman aisló por primera vez la sustancia que denominó cocaína. A Von Anrep se deben los primeros estudios (hacia 1855) de las acciones farmacológicas de la cocaína. Los estudios de Willstätter, en la primera década del siglo XX, permitieron describir la estructura química de la cocaína.

En los años 1880 el célebre psicoanalista Sigmund Freud se hizo consumidor de cocaína parece que por curiosidad científica y probablemente, según alguno de sus biógrafos, como auto medicación de sus depresiones y dolores debido posiblemente a un cáncer. A Freud también se deben las primeras descripciones de los efectos tras la toma de la droga, ya que hizo una serie de experimentos sobre sí mismo en 1894, y mientras desarrollaba su trabajo en el hospital de Viena, se administraba cocaína anotando sus efectos: “buen humor, acompañada de una sensación de seguridad, de posesión de sí mismo, de fuerza y de aumento de la capacidad para trabajar”. Además, la utilizó en la desintoxicación de algunos de sus pacientes morfómanos. En su principal obra sobre la cocaína (*über coca*), Freud aconseja su uso, no solo en el tratamiento de la depresión, sino del alcoholismo, de la adicción a la morfina, del asma y de sus problemas gastrointestinales. Freud utilizó cocaína para tratar la adicción a la morfina de su amigo Von Fleish, después de haber leído artículos sobre los resultados favorables de este tratamiento en algunas publicaciones médicas. Los resultados obtenidos fueron catastróficos: Von Fleishl acabó no solo siendo adicto a la cocaína, sino que padeció el primer caso de psicosis cocainíca.

Durante su experiencia con cocaína, Freud observó que al aplicarla por vía oro nasal producía insensibilidad en la lengua y la mucosa oro faríngea, prelude de su utilización clínica como anestésico local. Koller comenzó a

utilizar la cocaína como anestésico local en oftalmología, al comprobar sus propiedades vasoconstrictoras y anestésicas, y lo comunico en el congreso de su especialidad en Heidelberg, en 1884. Este prometedor uso clínico fue la causa de numerosos estudios no solo como anestésico tópico, sino también inyectada en las proximidades de los haces nerviosos para inducir bloqueo de la conducción (Halsted y Hall, en 1885). En ese mismo año, Corning en EE.UU. y Bier en Alemania utilizaron cocaína para raquianestésias. Un año más tarde, Reclus comenzó a utilizar dosis menores para evitar sus efectos secundarios. Pages, en España, utilizo cocaína en 1921 en anestesia epidural. En cualquier caso, su uso como anestésico decayó al comprobarse que los efectos secundarios se reducían drásticamente con los nuevos anestésicos locales.

El uso de la coca con fines recreativos se basó en la elaboración de bebidas alcohólicas con coca. Así fue introducida en Europa a finales del siglo XIX por un químico y empresario corso llamado Mariani, quien elaboro una infusión de hojas de coca en vino (vino de coca Mariani), denominado también vino peruano de coca, cuya publicidad afirmaba “conserva y refresca el organismo el cerebro y ha ganado merecidamente su excelente reputación y gran superioridad sobre todos los otros tónicos. Su acción es más eficaz y rápida. Puede tomarse durante cualquier tiempo, con perfecta seguridad, sin causar lesiones en el estómago y jugos gástricos. Por el contrario, médicos eminentes recomiendan urgentemente su uso para el tratamiento de anemias, la consunción, debilidad de los pulmones, asma, debilidad nerviosa, pérdida del apetito, molestias del paludismo, bilis, trastornos gástricos, dispepsias, languidez fatiga, pérdida de fuerza y debilidad por excesos y para enfermedades similares de la misma naturaleza...Se ha comprobado que en el mismo tiempo podrían realizarse el doble de labores y trabajo cuando se usaba el vino peruano de coca y no se experimente fatiga alguna” (tomado de Sears, Roebuck & Co. Consumers Guide, 1900)

También se elaboraron bebidas no alcohólicas, que contenían coca; así la mezcla de coca con cola nítida (cola rica en cafeína) fue la base de la famosa bebida refrescante Coca Cola (hasta 1904 en que fue descocainizada por las autoridades federales de EE.UU). Este refresco se anunciaba como “tónico cerebral de mucho valor y cura para todas las afecciones nerviosas: dolor de cabeza, neuralgia, histeria, melancolía, etc.”. Por ultimo existían tónicos medicinales elaborados con extractos de coca.

En los comienzos del siglo XX se decidió controlar el cultivo de coca, ya que al haberse aislado la cocaína, los efectos de esta, más agresivos que los de las hojas de coca, empezaron a crear los primeros problemas de drogadicción cocaínica. Además, el hecho de que comenzara a aspirarse la cocaína por la nariz hizo que su consumo se extendiera, principalmente en EE.UU., produciendo los primeros casos de cocainomanía. En Europa solo era importante su consumo en ambientes artísticos y bohemios de las grandes ciudades, aunque aumento considerablemente durante la 1era guerra mundial (1914-18). En los años 20 la drogadicción cocaínica estaba bastante extendida en varios países de Europa, especialmente en Francia. A partir de los años 1930 disminuyo su consumo, coincidiendo con un mayor uso de la heroína. Desde entonces la historia de su consumo ha sufrido altibajos: en 1954 la comisión de estupefacientes de la OMS observo “con satisfacción la disminución y escasa calidad de las incautaciones de cocaína”; en 1970 y en una de las ediciones más importantes en farmacología, las bases farmacológicas de la terapéutica de Goodman & Gilman, se afirmaba: “el abuso de la cocaína es muy poco frecuente en los países occidentales, si bien mascar hojas de coca es todavía común entre los indios peruanos de los andes”. A pesar de esta afirmación, en los años 70 su consumo aumento de manera espectacular y desde hace unos años (mediados de los 80) la drogodependencia cocaínica constituye uno de los problemas sanitarios más graves en el mundo occidental en el campo de las toxicomanías. ¹

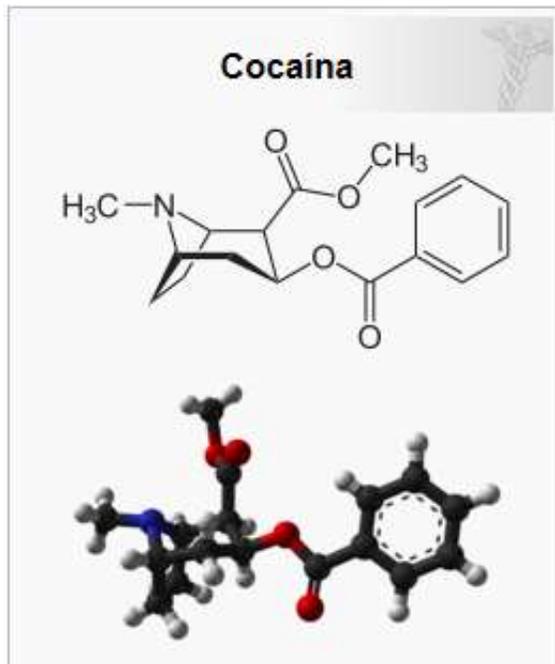


Fig. 2 estructura molecular de la cocaína.¹

1. La cocaína.

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.²

1.1. Farmacocinética de la cocaína.

La cocaína es una base débil con un pKa de 8.6. En su forma básica, tanto en sangre como en el humo del tabaco que llega a los pulmones, la cocaína atraviesa las membranas celulares de forma rápida y eficazmente.¹ Atraviesa la barrera hematoencefálica: esnifada o administrada por vía intravenosa se encuentran niveles de cocaína en el cerebro en 30 segundos, mientras que fumada solo tarde 5 segundos en tener efectos centrales cuando se fuma alcanza al cerebro en 5 segundos. Diversos estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) empleando cocaína han demostrado una captación rápida de esta droga por el sistema nervioso central y una actividad máxima de la cocaína entre los 4-8 minutos después de la inyección en sujetos humanos, así como una media de 20 minutos para su eliminación después de la inyección. Estas características farmacocinéticas de la cocaína se relacionan estrechamente con el curso temporal de las propiedades euforizantes tras la inyección de la droga.³

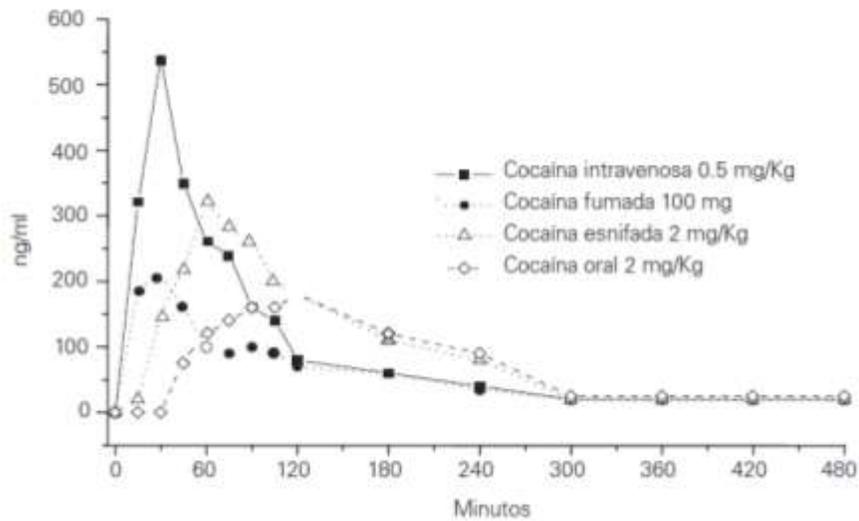


Fig.3. niveles plasmáticos de cocaína.⁴

1.2. Absorción.

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

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

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

Al igual que ocurre con la nicotina del tabaco, la biodisponibilidad de la cocaína fumada varía entre un 10 y 20%, siendo el porcentaje menor el más común. Cuando hacemos determinaciones urinarias de metabolitos de cocaína como seguimiento de tratamientos, debemos tener en cuenta que la cocaína fumada presenta una biodisponibilidad baja y variable.

Las concentraciones venosas y arteriales máximas después de las diferentes administraciones varían enormemente. No solo depende de las dosis y de las vías de administración, sino también de la frecuencia de las inyecciones. El rango de las dosis de cocaína varía entre 0,2 a 3 o 4mg/kg, dependiendo de la vía de administración; sin embargo, las concentraciones plasmáticas máximas varían en un rango entre 50 y 200ng/ml o más dependiendo de la vía de administración y de la frecuencia de las inyecciones.⁴

1.3. Distribución.

La cocaína después de ser administrada, es distribuida ampliamente por todo el organismo. El volumen de distribución varía entre 1,5 a 2l/kg (57% por vía oral y aproximadamente 70% fumada).⁴

1.4. Metabolismo.

La cocaína es rápidamente metabolizada, generalmente por hidrólisis enzimática, para producir benzoilecgonina, ecgonina metil éster y posteriormente ecgonina. En un 1-5% se excreta por orina sin cambios.

La hidrólisis en benzoilecgonina se produce en un 45% de una dosis administrada; porcentaje similar a la hidrólisis de ecgonina metil éster. Ninguno de los dos metabolitos posee actividad biológica significativa en humanos. La norcocaína nitroxido y otros radicales libres son metabolitos potencialmente activos, pero se producen en pequeñas cantidades que generalmente no representan cantidades que generalmente no representan cantidades farmacológicamente significativas en clínica humana.

Cuando la cocaína se fuma, la droga se piroliza a una serie de compuestos químicos dependiendo de la temperatura. El principal metabolito es la anhidroecgonina metil éster (AEME), también conocida como metil

ecgonidina. AEME es farmacológicamente activo en animales, pero en humanos existen muy pocos trabajos y no se conoce con exactitud su perfil farmacológico (podría tener efectos inotrópicos negativos). AEME se puede determinar en orina, incluso después de que se haya fumado pequeñas cantidades; sin embargo, este metabolito no aparece cuando la cocaína se esnifa o se administra por vía intravenosa. Por tanto, su interés radica fundamentalmente en el control urinario de consumo de cocaína fuma en pacientes en tratamiento de desintoxicación.

La benzoilecgonina es el metabolito que se detecta en orina más utilizado para monitorizar los tratamientos. Puede ser detectada en orina tres o cuatro días después del último consumo y, por supuesto, dependerá de la cantidad de cocaína consumida y del valor de corte que se establezca o de la sensibilidad de la prueba. La vía de administración también influye en la cantidad de BE que se detecta en plasma y que se eliminara a través de la orina. En general, se puede decir que las máximas concentraciones y la mayor área bajo la curva se produce después de administraciones nasales u orales. Cuando la cocaína se fuma, aunque los efectos que se producen son mucho más intensos y precoces, la cantidad absorbida es menor y por tanto las concentraciones de BE en plasma son también menores.⁴

1.5. Eliminación.

El aclaramiento de la cocaína es muy rápido, variando de 20 a 30 ml/min/kg. La semivida plasmática es, de nuevo, variable con intervalos de 1 a 1,5 horas la benzoilecgonina presenta una semivida plasmática de 6-8 horas y la ecgonina metil ester de 3-8 horas.⁴

1.6. Farmacodinamia de la cocaína.

La cocaína se comporta como una amina simpaticomimética de acción indirecta, es decir, es capaz de remedar las acciones de las catecolaminas no actuando directamente sobre los receptores adrenérgicos o dopaminérgicos, sino aumentando la disponibilidad del neurotransmisor en la hendidura sináptica. La cocaína es un inhibidor de los procesos de recaptación tipo I (recaptación de noradrenalina y dopamina desde la hendidura sináptica a la terminal presináptica); lo que facilita la acumulación de noradrenalina o dopamina en la hendidura sináptica.⁴

1.7. Formas de consumo.

La cadena de síntesis química de la cocaína para su consumo es compleja, y existen diversas formas de presentación. A partir de las hojas de coca, sometidas a un tratamiento con keroseno o gasolina, combinados con ácido sulfúrico, se obtiene la pasta de cocaína (contiene un 40-70% de sulfato de cocaína). Se estima que por cada 500 hojas de planta se obtienen 2,5kg de pasta de cocaína, si se procesa esta pasta básica de cocaína con acetona y éter se eliminan otros alcaloides, residuos y disolventes: tras reposar y añadir amoníaco se obtiene el alcaloide de la cocaína o base libre (free base), que tratada con éter y ácido clorhídrico produce una sal acida en forma de polvo blanco fino, que es clorhidrato de cocaína. En su forma habitual en polvo (clorhidrato de cocaína), la droga se adultera con diversas sustancias: manitol, glucosa, lactosa, cafeína, talco, anfetaminas, heroína (spedball), procaína, lidocaína, ergóticos o estricnina.¹

A continuación se describen con más detalle cada una de estas formas de presentación:

- Clorhidrato de cocaína: Es la sal de coca formada con ácido clorhídrico, es la forma más habitual de consumo y se presenta en forma de polvo fino blanco. Es una sal acida soluble en agua que se esnifa o se inyecta.^{1,5}
- Pasta de cocaína o cocaína “cruda” o “bazooka”. Es un producto intermedio en la síntesis química del clorhidrato de cocaína. Esta pasta contiene un 40 -85% de sulfato de cocaína, otros alcaloides de la coca y cantidades variables de otros productos (metanol, ácido benzoico, queroseno) se consume por inhalación.¹
- Base libre. La cocaína (alcaloide puro) queda libre al añadir un álcali (generalmente amoníaco, éter, benceno o gasolina) al clorhidrato de cocaína. Mediante este proceso se obtiene en forma de base libre entre el 35 y el 95% del clorhidrato de cocaína empleado, es muy poco soluble en agua pero es muy volátil y resistente, lo que permite que pueda fumarse y calentarla sobre papel de aluminio e inhalando los vapores que se desprenden.¹
- Crack. Es la cocaína free base (cocaína base) que se obtiene devolviendo la cocaína sal de alta pureza a cocaína base para lo cual se utilizan sustancias químicas como bicarbonato y amoníaco. Los efectos farmacológicos suelen ser similares, pero hay algunas propiedades que los diferencian: la cocaína sal (clorhidrato y sulfato) es hidrosoluble y termolábil, la base es termo resistente y no es hidrosoluble; la hidrosolubilidad de la cocaína sal permite que sea fácilmente absorbible por olfacción (esnifar) pero no permite que sea fumada, lo cual es una de las vías predilectas del consumo del crack.⁵ Tanto el crack como la base libre tienen una elevada pureza 89 90% y una gran absorción, lo que incrementa las reacciones adversas derivadas de su uso.¹ Se difunde muy rápidamente de pulmones a cerebro, sus efectos son inmediatos (5 seg), muy intensos (10 veces más que los de la cocaína IV o esnifada) y muy fugaces (4 min), su

“bajada” entraña un uso compulsivo y muy frecuente, se dice que “es el sueño del traficante y la pesadilla del adicto”, produce una dependencia psicológica tan esclavizaste que resulta casi imposible abandonar su consumo después de varias veces.⁵



Fig.4. clorhidrato de cocaína.²

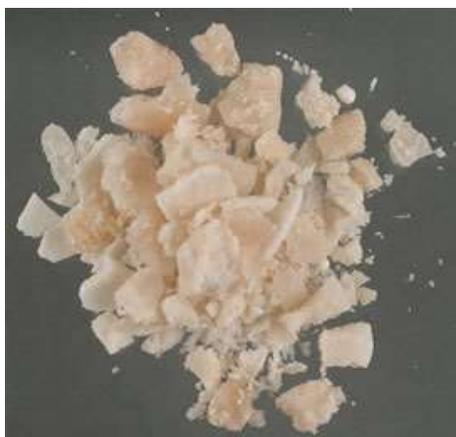


Fig.5. Free base.²



Fig.6. crack.²

TIPO DE SUSTANCIA	CONCENTRACION DE COCAINA	VIA DE ADMINISTRACION	PORCENT. EN PLASMA	VELOCIDAD APARICION DE EFECTOS	CONC. MAXIMA PLASMA	DURACION EFECTOS	DESARROLLO DEPENDENCIA
HOJAS DE COCA	0.5 - 1.5%	Mascado infusión oral	20 - 30%	LENTA	60 Minutos	30- 60 Minutos	NO
CLORHID. COCAINA	12 - 75%	tópica: ocular genital, intranasal (esnifar)	20 - 30%	RELATIV. RAPIDA	5-10 Minutos	30- 60 Minutos	SI LARGO PLAZO
CLORHID. COCAINA	12 - 75%	parenteral: endovenosa subcutánea, intramuscular.	100%	RAPIDA	30-45 Segundos	10-20 Minutos	SI CORTO PLAZO
PASTA DE COCA	40 - 85% (Sulfato de cocaína)	Fumada	70 - 80%	MUY RAPIDA	8-10 Segundos	5-10 Minutos	SI CORTO PLAZO
COCAINA BASE.	30 - 80% (alcaloide cocaína)	Inhalada-fumada	70 - 80%	MUY RAPIDA	8-10 Segundos	5-10 Minutos	SI CORTO PLAZO

tabla.1. formas de abuso.4

1.8. Mecanismo de acción de la cocaína.

La cocaína se comporta como una amina simpáticomimética de acción indirecta, es decir, es capaz de remendar las acciones de las catecolaminas no actuando directamente sobre los receptores adrenérgicos o dopaminérgicos, sino aumentando la disponibilidad del neurotransmisor en la hendidura sináptica. La cocaína es un inhibidor de los procesos de recaptación tipo 1 (recaptación de noradrenalina y dopamina desde la hendidura sináptica a la terminal presináptica) lo que facilita la acumulación de noradrenalina o dopamina en la hendidura sináptica.

El aumento de la disponibilidad de dopamina por la inhibición de la recaptación tipo 1 media la euforia que produce la cocaína y parece que está implicada en el mecanismo de adicción. El consumo crónico de cocaína también produce cambios en la disponibilidad de la dopamina. En los últimos

años se ha implicado al transportador de la recaptación de dopamina no solo en las acciones conductuales sino también en las acciones bioquímicas de la cocaína. El transportador de la recaptación de dopamina controla los niveles de este neurotransmisor a nivel de la hendidura sináptica ya que incorpora rápidamente a la terminal presináptica la dopamina liberada. En estudios realizados con ratones genéticamente deficientes en este transportador, la administración de cocaína no produce efectos conductuales ni bioquímicos. Por tanto, parece que dicho transportador es necesario para la acción farmacológica de la cocaína, ya que al bloquearlo, uniéndose de manera específica y con gran afinidad, inhibirá la recaptación dopaminérgica.

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

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

Los efectos sobre la neurotransmisión catecolaminérgica y serotoninérgica constituyen, asimismo, la base de su mecanismo de acción como droga dependiente.

Por otra parte, es conocido que la cocaína fue el primer anestésico local utilizado en clínica. Desde entonces, se han sintetizado un número importante de estos agentes, el primero de los cuales fue la procaína (novocaína) en 1905. La cocaína comparte con todos estos compuestos el mecanismo de acción anestésica local: disminución de la permeabilidad de la membrana a los iones Na^+ , lo que produce un bloqueo de la conducción nerviosa.

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

Acciones farmacológicas (sistema nervioso simpático y aparato cardiovascular). Los efectos por aumento de la actividad simpática, a través del estímulo de receptores alfa y beta adrenérgicos, se manifiestan fundamentalmente sobre el aparato cardiovascular.⁴

Así, la cocaína produce:

- Vasoconstricción por su efecto simpático mimético periférico y aumento de la presión arterial por su efecto inotrópico y cronotrópico positivo unido al efecto vasoconstrictor.
- Bradicardia a dosis bajas por depresión del nodo sinusal y, más frecuentemente, taquicardia por estímulo sinusal, como consecuencia directa del estímulo simpático, tanto central como periférico.
- Aumento de la fuerza de contracción y de la frecuencia cardíaca por un estímulo de los receptores beta fundamentalmente.
- También produce midriasis, temblor y sudoración por estímulo simpático.⁴

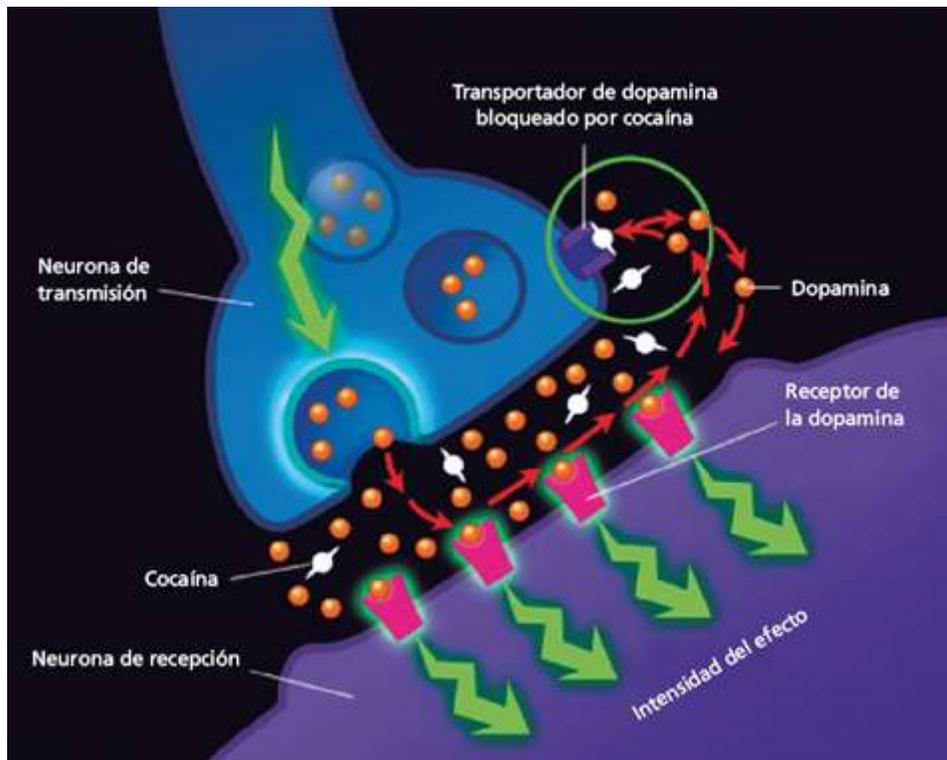


Fig. 7. Mecanismo de acción de la cocaína.⁴

Temperatura corporal.

Además del incremento de la producción de calor por aumento de la actividad muscular y de la disminución de su pérdida por la vasoconstricción, la cocaína aumenta la temperatura corporal por pérdida del control dopaminérgico de receptores hipotalámicos reguladores de la temperatura, por agotamiento de los depósitos de dopamina, con hipertermia de rebote. Esta hipertermia, que puede acompañarse de convulsiones (análoga a la hipertermia del síndrome maligno neuroleptico) y que se atribuyó al principio de sobredosis, puede ocasionar muerte súbita con dosis bajas pero continuas de la droga.⁴

Sistema nervioso central.

La cocaína es un potente estimulante del sistema nervioso central, aunque sus efectos como tal dependen de factores tales como tipo de consumidor, ambiente, dosis y vía de administración.

Dosis moderadas ocasionan: elevación del estado de ánimo, sensación de mayor energía y lucidez, disminución del apetito, insomnio, mayor rendimiento de la realización de tareas, disminución de la sensación de fatiga, hiperactividad motora, verbal e ideativa.

Estos efectos son análogos a los producidos por anfetaminas, aunque menos duraderos, hasta el punto de que los adictos a cocaína describen efectos gratificantes en los mismos términos que los adictos a anfetaminas. Pasado el efecto agudo aparece un periodo de cansancio, fatiga y disforia, más pronunciada cuanto más rápido e intenso son los efectos producidos por la cocaína. Generalmente aparece el deseo de droga (craving).

Estos efectos como ya se ha comentado previamente, se deben fundamentalmente a la inhibición de la recaptación de dopamina.

La administración de cocaína por vía endovenosa da lugar a una sensación de "flash", intensamente placentera y descrita como sensación análoga al orgasmo sexual. Se han descrito en los consumidores de cocaína alteraciones de la percepción, alteraciones de la capacidad crítica y discriminativa (decisiones erróneas), seudoalucinaciones táctiles ("bichos de cocaína en la piel, arena deslizándose debajo de la piel, etc.), auditivas (de sentimientos de auto referencia con contenidos de crítica y de reproche que le llevan a situaciones de temor incontrolables) y visuales (copos de nieve brillantes o coloreados que son muy apreciados por los consumidores), conducta estereotipada, bruxismo y movimientos compulsivos.⁴

1.9. Intoxicación aguda por cocaína.

La intoxicación aguda por cocaína se da por acción directa de su metabolito producido mediante una reacción de desmetilación obteniendo Benzoilecgonina que es el principal metabolito toxico.

El mecanismo exacto de la toxicidad de la cocaína no está claro y es probable que se deba a múltiples factores, estos mecanismos incluyen, vasoespasmo, vasculitis, favorecen la agregación plaquetaria, cardioembolismo e interrupción de la autorregulación cerebral.⁶

Se caracteriza por manifestaciones de hiperactividad noradrenergica y dopaminergica fundamentalmente, que afecta a los distintos aparatos y sistemas. Las manifestaciones clínicas más comunes son:

Aparato cardiovascular: palpitaciones, bradicardia o taquicardia, arritmias (mientras que la fibrilación auricular es la más frecuente; la taquicardia ventricular y fibrilación ventricular son las causas más frecuentes de muerte súbita por cocaína), hipertensión e infarto al miocardio. El consumo simultaneo de cocaína y alcohol produce el coca etileno, que es un metabolito activo y de mayor toxicidad cardiaca que la cocaína. Su potencial arritmogenico y de producción de muerte súbita es superior a la de la cocaína.

Aparato respiratorio: taquipnea y respiración irregular. El crack fumado es el responsable de la mayoría de las complicaciones agudas que produce la cocaína, tales como el edema agudo de pulmón, el “pulmón de crack” de posible origen isquémico, la exacerbación de cuadros asmáticos, cuadros de neumotórax, neumomediastino y neumopericardio y la parada respiratoria, que es excepcional y generalmente tras administración intravenosa.

Aparato digestivo: anorexia, náuseas, vómitos, diarreas y, las más graves aunque raras, las de origen isquémico (ulceras gastroduodenales y colitis isquémicas).

Hepáticas: la cocaína es una toxina hepática específica. La cocaína es metabolizada fundamentalmente por las colinesterasas plasmáticas y hepáticas, pero una pequeña proporción de la dosis administrada sigue una vía oxidativa microsómica hepática que conduce a la aparición de metabolitos reactivos que tienen la cualidad de ser radicales libres. El cocaetileno, metabolito mixto de cocaína y alcohol, tiene también esta propiedad. Las lesiones hepáticas agudas tóxicas por cocaína son de tipo citolítico.

Metabolismo: hiperemia maligna debido a un desajuste del control dopaminérgico de la temperatura. Aparece hipertermia, rigidez y agitación. La rabdomiolisis, generalmente por administración intravenosa o por crack, aunque rara es muy grave.

Oculares: midriasis, vasoconstricción conjuntival y nistagmus vertical.

Neurológicas: cefalea (la complicación más frecuente), ictus cerebral (en algunos lugares, la cocaína es la causa más frecuente de ictus en personas jóvenes), hemorragia cerebral, convulsiones (del tipo de gran mal). El crack, de nuevo, es el que más se asocia a estas complicaciones agudas.

SNC: ansiedad a medida que aparecen los efectos euforizantes, confusión, irritabilidad, euforia, alucinaciones visuales y táctiles, alteraciones de la percepción, reacciones paranoides y convulsiones tónico-clónicas. El cocainómano puede sufrir reacciones adversas añadidas por mezclar la cocaína con otras drogas como la heroína, benzodiazepinas y/o alcohol.

Embarazo feto y recién nacido: el consumo de cocaína durante el embarazo se asocia a un riesgo elevado de aborto, de muerte fetal intrauterina, de abrupcio placentae y de prematuridad, con inmadurez fetal. Los niños tienden a nacer con menos peso y con menor perímetro cefálico. Además el síndrome de muerte súbita neonatal es muy elevado.

La cocaína atraviesa la barrera placentaria y produce efectos nocivos en el feto, especialmente lesiones cerebrales isquémicas, que pueden ser causa de muerte intrauterina o de daño cerebral definitivo en la vida extrauterina. Las malformaciones congénitas son más frecuentes.

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

La dosis mortal de cocaína en inyección endovenosa única es de 1g aproximadamente.

Criterios para diagnóstico de intoxicación por cocaína.

A. Consumo reciente de cocaína.

B. Cambios psicológicos o comportamentales desadaptativos clínicamente significativos (p. ej., euforia o afectividad embotada; aumento de la sociabilidad; hipervigilancia; sensibilidad interpersonal; ansiedad; tensión o cólera; comportamientos estereotipados; deterioro de la capacidad de juicio, o deterioro de la actividad laboral o social) que se presentan durante, o poco tiempo después, del consumo de cocaína.

C. Dos o más de los siguientes signos, que aparecen durante o poco tiempo después del consumo de cocaína:

1. taquicardia o bradicardia

2. dilatación pupilar

3. aumento o disminución de la tensión arterial

4. sudoración o escalofríos

5. náuseas o vómitos

6. pérdida de peso demostrable

7. agitación o retraso psicomotores

8. debilidad muscular, depresión respiratoria, dolor en el pecho o arritmias cardíacas

9. confusión, crisis comiciales, discinesias, distonías o coma

D. Los síntomas no se deben a enfermedad médica si se explican mejor por la presencia de otro trastorno mental.

52
Tabla.2. Criterios para el diagnóstico de Intoxicación por cocaína.

1.10. Tolerancia a la cocaína.

Existe diversidad de opiniones acerca de si los individuos desarrollan tolerancia tras el uso continuo de cocaína. En cualquier caso, la mayoría de los consumidores reconocen que necesitan aumentar progresivamente la dosis, la frecuencia Y/o cambiar la vía de administración, para conseguir efectos similares a los obtenidos con anterioridad a dosis menores.

Se ha observado tolerancia a algunos efectos centrales de la cocaína, y muchos cocainómanos refieren que necesitan aumentar la dosis para conseguir los mismos efectos subjetivos de refuerzo positivo (euforia, elevación del estado de ánimo). También se desarrolla tolerancia a los efectos convulsivos y cardiorrespiratorios.

Ya hemos señalado el fenómeno de tolerancia aguda (taquifilaxia: tolerancia que aparece de forma rápida por depleción del neurotransmisor y agotamiento subsecuente en la terminal presináptica) a la euforia que tiene lugar con dosis altas y repetidas de cocaína, por agotamiento de los niveles de cocaína, y que se manifiesta por depresión de rebote, crash y deseo intenso de la droga.

Con dosis bajas y repetidas se ha descrito la llamada “tolerancia inversa” por sensibilización del SNC a los efectos de la cocaína, de tal manera que se consiguen los mismos efectos con dosis menores o administradas intermitentemente. Este tipo de sensibilización se cree que esta mediada por la liberación de dopamina en el estriado y que es responsable de la conducta estereotipada observada en adictos a cocaína y también a anfetaminas.¹

1.11. Abstinencia a la cocaína.

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.¹

<p>Criterio diagnóstico de abstinencia a cocaína.</p> <p>A. Interrupción (o disminución) del consumo prolongado de abundantes cantidades de cocaína.</p> <p>B. Estado de ánimo disfórico y dos (o más) de los siguientes cambios fisiológicos que aparecen pocas horas o días después del Criterio A:</p> <ol style="list-style-type: none">1. fatiga2. sueños vividos y desagradables3. insomnio o hipersomnias4. aumento del apetito5. retraso o agitación psicomotora <p>C. Los síntomas del Criterio B causan un malestar clínicamente significativo o un deterioro de la actividad laboral, social o de otras áreas importantes de la actividad del sujeto.</p> <p>D. Los síntomas no son debidos a enfermedad médica ni se explican mejor por la presencia de otro trastorno mental.</p>
--

52
Tabla.3. Criterios para el diagnóstico de Abstinencia de cocaína.

1.12. Adaptaciones neurobiológicas al uso prolongado.

Se han hecho notar los déficit cognitivos asociados con el uso crónico de la cocaína, y que éstos reflejan cambios en los mecanismos cortical, subcortical y neuromodulatorio subyacente, que cimentan la cognición, y también interfieren directamente con los programas de rehabilitación (Rogers y Robbins, 2001). 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 está formulando la hipótesis de que esta anomalía contribuye al deseo intenso de usarla, lo que produce la pérdida de control sobre el impulso de tomar más droga (Volkow y colab., 1996). Al parecer, hay fuertes evidencias que apoyan la existencia de un síndrome neurológico luego del uso prolongado de cocaína. Las personas con dependencia de esta sustancia presentan un menor desempeño en pruebas de funcionamiento del sistema motor, y tienen tiempos de reacción más lentos que los individuos no dependientes. También se han descubierto indicios en EEG de anomalías entre personas que se están recuperando de la dependencia de la cocaína (Bauer, 1996). 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.²

2. Mecanismos de la adicción.

La actividad de búsqueda de la droga característica de la adicción se debe a la interacción entre los mecanismos de aprendizaje y de gratificación y la predisposición individual a sufrir una adicción.⁷

Aprendizaje y aparición de una adicción.

El reconocimiento de que la autoadministración crónica de una droga provoca cambios duraderos de la experiencia de la gratificación nos ha permitido saber que los circuitos neuronales que intervienen nunca pueden volver a su estado anterior al consumo de la droga. El término alostasia describe este proceso adaptativo duradero y en evolución gradual de las vías de gratificación del cerebro con una exposición repetida a las drogas de las que se ha abusado. La alostasia implica que la línea de base a la que vuelve el cerebro tras dejar de utilizar la droga puede cambiar incluso después de que haya remitido un síndrome de abstinencia agudo. (Esto va en contraposición a la homeostasis, que se define como el proceso en el que un sistema se equilibra repetidamente con la misma línea base.) De acuerdo con esto, aun cuando la droga ya no esté presente en el cerebro, el adicto no puede experimentar emociones positivas de la forma en que lo hacía antes de empezar a consumir la droga (esto se denomina anhedonia); los intentos infructuosos de recobrar el estado “casi normal” de antes impulsan la búsqueda de la droga. En estudios con humanos y animales se han hallado indicios de una neuroadaptación a largo plazo en las concentraciones alteradas de neurotransmisor (p.ej; un agotamiento de dopamina y serotonina después del consumo crónico de alcohol o estimulantes), cambios en los receptores del neurotransmisor, alteraciones en las vías de transducción de señales, cambios en la expresión génica, y alteraciones en

la configuración y el funcionamiento sinápticos. En el ámbito clínico, los pacientes con síndrome de abstinencia no solo refieren deseo compulsivo sino también disforia, alteraciones del sueño y mayor reactividad al estrés (p.ej; crisis de angustia) que pueden durar semanas, meses o años después de haberse deshabitado de la droga.

Una idea errónea común es que los adictos al placer y que su atención a las drogas representa un abandono de la vida con el que caen en un hedonismo irresponsable. La concepción actual de las adicciones admite la heterogeneidad del proceso adictivo. En algunas personas pueden predominar los factores de gratificación (refuerzo positivo), y los “subidones” o la sensación de euforia motivan el consumo de la droga. En otras personas predominan los factores de alivio (refuerzo negativo), síndrome de abstinencia prolongado. Son muchos los adictos que se auto medican para no sentir tanto el sufrimiento que conllevan los trastornos psiquiátricos y médicos concomitantes. Es más las motivaciones para consumir droga al principio del curso de la adicción pueden ser muy diferentes de las motivaciones que se dan a medida que avanza la enfermedad. Como resultado de la alostasia, el refuerzo positivo es poco común en las fases posteriores de la enfermedad. Por ejemplo beber en la adolescencia para mitigar la timidez puede progresar a beber para experimentar euforia y desinhibición. Al final, después de años bebiendo para emborracharse, una persona de mediana edad puede beber para evitar la depresión y la ansiedad asociadas al síndrome de abstinencia, o tal vez para aliviar su dolor crónico. El consumo de droga en cada una de estas situaciones está vinculado por medio del aprendizaje a elementos del entorno asociados con el consumo de droga o a los recuerdos y las emociones, cada uno de los cuales puede desencadenar el deseo compulsivo y la búsqueda de la droga.

Lo esencial de la adicción es el comportamiento de la búsqueda de la droga, en el que un individuo no puede controlar la necesidad urgente de obtener y consumir una sustancia psicoactiva a pensar de las consecuencias negativas

reconocidas y a costa de otras necesidades que normalmente componen una vida equilibrada. Varios estudios en animales de laboratorio indican que el comportamiento de búsqueda de droga es el resultado de una “aprendizaje de gratificación” disfuncional: es decir, los procesos que guían el organismo para cubrir sus necesidades u objetivos se han deteriorado. Por consiguiente, si el organismo emprende una actuación que desemboca en un objetivo o “gratificación” (p.ej; la autoadministración de un agente psicoactivo), y si el organismo “aprende” que su actuación ha dado lugar a la gratificación, aumenta la probabilidad de emprender ese comportamiento. Por ejemplo, si una persona toma cocaína por primera vez y encuentra la experiencia placentera o ve que alivia los síntomas depresivos que está sufriendo, se refuerza la búsqueda y el consumo de la cocaína. La experiencia intensa que brinda la cocaína, asociada a gratificaciones naturales como la comida y el sexo, da lugar a que gaste energía en obtener cocaína en vez de en otras gratificaciones. Así pues, la cocaína se ha “apropiado” de forma eficaz de los sistemas de aprendizaje de las gratificaciones, y con ello desvía la conducta en el futuro en favor de obtener cocaína en vez de gratificaciones naturales. La reexposición a estados ambientales o afectivos que estén asociados al consumo de cocaína sirve de señal para incrementar la conducta de búsqueda de esa droga. Por ejemplo, una reexposición a la parafernalia de la droga puede inducir un deseo intenso, un comportamiento de búsqueda de la droga y recaídas en adictos a la cocaína.⁷

2.1. Adicción.

Es una enfermedad que se define por la necesidad imperiosa de realizar una determinada acción buscando placer, euforia o alivio de ciertas sensaciones displacenteras, aún sabiendo que a medio y largo plazo dicha conducta produce efectos negativos a diferentes niveles.⁸

2.2. Abuso.

Tradicionalmente se ha venido empleando el término de abuso para referirse al patrón de uso de una sustancia fuera de los márgenes social o médicamente aceptados en una determinada cultura. Se conoce por hábito el conjunto de conductas repetitivas que un individuo realiza, en este caso el consumo de una droga, pero sin mediar todavía el fenómeno de la tolerancia y dependencia, esto es, aún sin llegar a la necesidad de aumento dosis.

Criterios para el abuso de sustancias.

A. Un patrón desadaptativo de consumo de sustancias que conlleva un deterioro o malestar clínicamente significativos, expresado por uno (o más) de los ítems siguientes durante un período de 12 meses:

1. consumo recurrente de sustancias, que da lugar al incumplimiento de obligaciones en el trabajo, la escuela o en casa (por ejemplo, ausencias repetidas o rendimiento pobre relacionados con el consumo de sustancias; ausencias, suspensiones o expulsiones de la escuela relacionadas con la sustancia; descuido de los niños o de las obligaciones de la casa);
2. consumo recurrente de la sustancia en situaciones en las que hacerlo es físicamente peligroso (por ejemplo, conducir el automóvil o accionar una máquina bajo los efectos de la sustancia);
3. problemas legales repetidos relacionados con la sustancia (por ejemplo, arrestos por comportamiento escandaloso debido a la sustancia);
4. consumo continuado de la sustancia, a pesar de tener problemas sociales continuos o recurrentes o problemas interpersonales causados o exacerbados por los efectos de la sustancia (por ejemplo, discusiones con la esposa acerca de las consecuencias de la intoxicación, o violencia física).

B. Los síntomas no han cumplido nunca los criterios para la dependencia de sustancias de esta clase de sustancia.

52
Tabla. 4. Criterios para el abuso de sustancias.

2.3. Dependencia.

Dependencia es un grupo de síntomas cognoscitivos, comportamentales y fisiológicos que indican pérdida de control del uso de una sustancia psicoactiva y en la que el sujeto continúa consumiendo la sustancia a pesar de la aparición de problemas significativos relacionados con ella; existe un patrón de repetida autoadministración que a menudo lleva a la tolerancia, al síndrome de abstinencia y a una ingestión compulsiva de la sustancia. El proceso básico por el que una persona se hace adicta a una sustancia se inicia con pequeños consumos de la sustancia, que favorecen la compulsión de seguir consumiendo (efecto *priming*) y la aparición del *craving* o necesidad imperiosa de consumo. Cuando este abuso se hace crónico, se produce en el cerebro una neuroadaptación que hace que la persona sufra los efectos de tolerancia y abstinencia, definiéndose de esta manera el fenómeno de la dependencia.⁸

La dependencia suele ir asociada a la tolerancia, y se debe a mecanismos muy relacionados con los que producen la tolerancia farmacodinámica y aprendida. El síndrome de dependencia se debe a la necesidad de que la droga esté presente en el cerebro para mantener un funcionamiento casi normal. Si se elimina del organismo de forma que ya no ocupe su sitio de acción, las adaptaciones que provocan la dependencia se descubren y manifiestan en forma de síndrome de abstinencia agudo que dura hasta que el sistema se reequilibra en ausencia de la droga (en varios días). Después puede aparecer un síndrome de abstinencia prolongado, caracterizado por el deseo compulsivo de consumir la droga (es decir, una preocupación intensa por obtener la droga), que puede durar indefinidamente (incluso años). El síndrome de abstinencia prolongado también va asociado a una

desregulación sutil del aprendizaje, de los instintos y motivaciones y de la gratificación. Hemos de distinguir este síndrome de ciertos factores premorbidos de riesgo de adicción que no remiten con la abstinencia y de las lesiones cerebrales que aparecen a consecuencia del consumo de droga.

Al igual que la tolerancia, la dependencia conlleva cambios en las vías de señalización celulares. Por ejemplo, la regulación al alza que provoca una droga en la vía del AMPc contribuye a que aparezca un síndrome de abstinencia aguda después de haber dejado de consumir la droga, ya que la adenilato ciclasa regulada al alza provoca una respuesta supra normal en las neuronas cuando las cantidades fisiológicas de neurotransmisor estimulan el receptor acoplado al AMPc. Por el contrario, una droga que provoque dependencia, al hacer que disminuya el número de receptores o la sensibilidad de estos, hace que los receptores regulados a la baja se estimulen menos de lo normal después de interrumpir la administración de la droga.

Los efectos del alcohol ilustran que los mecanismos de excitación e inhibición pueden actuar de forma sinérgica al oponerse a los sistemas de neurotransmisores. La ingesta de alcohol aguda induce una sedación al promover la actividad inhibitoria del ácido aminobutírico (GABA) en sus receptores e inhibir la actividad excitadora del glutamato en sus receptores. Con el tiempo, los receptores del GABA se regulan a la baja y su estructura de subunidades se modifica mediante varios mecanismos moleculares, lo que hace disminuir la inhibición que contrarresta los efectos sedantes del alcohol. De manera simultánea, los receptores de tipo NMDA se regulan al alza, lo cual también reduce la inhibición debida al alcohol. Si se interrumpe repentinamente la ingesta de alcohol, la reducción en la inhibición GABAérgica y la potenciación de la excitación glutamatergica conducen a un estado de hiperactividad del sistema nervioso central, con lo que se dan los signos y síntomas del síndrome de abstinencia del alcohol.

Como la dependencia puede darse sin tolerancia y viceversa, está claro que aquí intervienen los cambios asociados al aprendizaje, que no se deben necesariamente a los efectos farmacológicos de la droga. En la década de 1950, Olds y Milner implantaron electrodos en varias regiones del cerebro de ratas para determinar de forma sistemática que áreas neuroanatómicas podrían reforzar la auto estimulación. (la auto estimulación consistió en un pulso corto de corriente eléctrica no destructiva liberada en el cerebro en el sitio de implantación del electrodo cada vez que el animal pulsaba una palanca). Se observó que en el haz del prosencefalo medio y el área tegmentaria ventral (ATV) del mesencéfalo había una actividad más acusada que en otros sitios. Estos sitios se ha denominado centros del placer o focos de gratificación del cerebro. Existe un subconjunto de neuronas dopaminérgicas que tienen proyecciones directas del ATV al núcleo accumbens (NAc) a través del haz del prosencefalo medio. Se cree que estas neuronas son fundamentales en las vías de gratificación del cerebro, que refuerza el comportamiento motivado y facilita el aprendizaje y la memoria por medio de vínculos con el hipocampo, la amígdala y la corteza prefrontal. Al cortar esta vía o bloquear los receptores de dopamina en el NAc con un antagonista de los receptores de dopamina, se reduce la auto estimulación eléctrica del ATV. Es más: la liberación de dopamina en el NAc puede detectarse in vivo mediante la técnica de microdialisis, en la que se inserta una cánula en una región concreta del cerebro para determinar las concentraciones de neurotransmisores. Estas mediciones muestran que los aumentos de la concentración de dopamina están asociados a la autoadministración de droga en animales de laboratorio y que las sinapsis dopaminérgicas del NAc están activas durante la estimulación eléctrica de la vía de gratificación del cerebro, lo cual apunta a la hipótesis de que la dopamina del NAc es necesaria para la gratificación. Las drogas que pueden causar dependencia se las auto administran con facilidad los animales

directamente en el ATV, el NAc o las zonas corticales o subcorticales que inervan estas dos áreas, normalmente a costa incluso de ingerir alimentos. Aunque la vía dopaminérgica media las gratificaciones, la dopamina también puede acrecentar la prominencia de los estímulos, alertar al organismo de la importancia de los estímulos, y guiar la actividad motora de búsqueda de los estímulos de gratificación. Como hemos explicado antes, la vía de dopamina se activa con todas las drogas. Lo más reseñable es que los comportamientos necesarios para la supervivencia de la especie (p.ej. alimentación, reproducción y exploración) también provocan una liberación de dopamina en el NAc pero en un grado mucho menor, lo cual indica que las drogas posiblemente se apropien farmacológicamente de las funciones evolutivas normales de las vías de gratificación. Con experiencias repetidas por medio de un condicionamiento (es decir, la asociación de un elemento del entorno con la gratificación mediante la reorganización de los circuitos cerebrales), esta vía dopaminérgica también se activa durante la anticipación de la gratificación, como puede verse en humanos mediante técnicas de neuroimágenes funcionales como la tomografía de emisión de positrones (TEP) cuando los adictos se exponen a señales sensitivas relacionadas con la droga. Aunque las neuronas dopaminérgicas que vinculan el ATV con el NAc actúan como la vía final de gratificación, estas neuronas reciben informaciones de varias regiones del cerebro (la corteza, el hipocampo, el tálamo, la amígdala y los núcleos del rafe) que modifican la gratificación y por tanto median el aprendizaje asociado a las gratificaciones.

Con el síndrome de abstinencia de determinadas drogas puede resultar perjudicial, durante muchos años se ha pensado que la evitación de un síndrome de abstinencia agudo podía ser la motivación principal de un abuso continuo. No obstante, esta explicación no concordaba con estas observaciones: que los efectos de la adicción se experimentaban mucho tiempo después, de que hubieran remitido los síntomas físicos de

abstinencia: que la abstinencia puede darse sin una búsqueda concomitante de la droga, como suele ocurrir en el tratamiento del dolor agudo, y que varias drogas como los estimulantes, los alucinógenos y los cannabinoides causan una dependencia notable sin un síndrome de abstinencia agudo prominente. Años después de que un adicto ha dejado de utilizar una sustancia, puede experimentar deseos intensos y, por tanto, tendrá predisposición a las recaídas. La probabilidad de las recaídas es especialmente grande en situaciones en las que los individuos experimentan de forma simultánea tanto estrés como el contexto en el que consumió anteriormente la droga. En parte, esto se debe a la interacción entre los circuitos de gratificación y memoria en el cerebro que, en circunstancias normales, asignan un valor emocional a determinados recuerdos. De ahí que los puntales emocionales de la búsqueda de droga estén vinculados tanto a estímulos socio-ambientales como a los efectos subjetivos de la droga, cada uno de los cuales puede tener tanto vínculos aversivos como gratificantes con experiencias previas por medio del aprendizaje. Esta es una explicación más compleja que la “mera” evitación de un síndrome de abstinencia agudo.⁷

Criterios para la dependencia de sustancias.

A. Un patrón desadaptativo de consumo de la sustancia que conlleva un deterioro o malestar clínicamente significativo, expresado por tres (o más) de los ítems siguientes en algún momento de un período continuado de 12 meses:

1. tolerancia, definida por cualquiera de los siguientes ítems:

a. una necesidad de cantidades marcadamente crecientes de la sustancia para conseguir la intoxicación o el efecto deseado

b. el efecto de las mismas cantidades de sustancia disminuye claramente con su consumo continuado

2. abstinencia, definida por cualquiera de los siguientes ítems:

a. el síndrome de abstinencia característico para la sustancia (criterio A y B de los criterios diagnósticos para la abstinencia de sustancias específicas)

b. se toma la misma sustancia (o una muy parecida) para aliviar o evitar los síntomas de abstinencia

3. la sustancia se toma con frecuencia en cantidades mayores o durante un período más largo de lo que inicialmente se pretendía

4. existe un deseo persistente o esfuerzos infructuosos de controlar o interrumpir el consumo de la sustancia

5. se emplea mucho tiempo en actividades relacionadas con la obtención de la sustancia (por ejemplo, visitar a varios médicos o desplazarse largas distancias), en el consumo de la sustancia (por ejemplo, una dosis tras otra) o en la recuperación de los efectos de la sustancia

6. reducción de importantes actividades sociales, laborales o recreativas debido al consumo de la sustancia

7. se continúa tomando la sustancia a pesar de tener conciencia de problemas psicológicos o físicos recidivantes o persistentes, que parecen causados o exacerbados por el consumo de la sustancia (por ejemplo, consumo de cocaína a pesar de saber que provoca depresión, o continuada ingesta de alcohol a pesar de que empeora una úlcera)

Codificación del curso de la dependencia: 0 Remisión total temprana; 0 Remisión parcial temprana; 0 Remisión total sostenida; 0 Remisión parcial sostenida; 2 En terapéutica con agonistas; 1 En entorno controlado; 4 Leve/moderado/grave o especificar si:

• Con dependencia fisiológica: signos de tolerancia o abstinencia (por ejemplo, si se cumplen cualquiera de los puntos 1 ó 2)

• Sin dependencia fisiológica: no hay signos de tolerancia o abstinencia (por ejemplo, si no se cumplen los puntos

1 y 2).

2.4. Tolerancia.

Por tolerancia se entiende la necesidad de recurrir a cantidades crecientes de la sustancia para alcanzar el efecto deseado, o una disminución notable de los efectos de la dosis habitual de la droga usada con continuidad. Clásicamente se había venido hablando de tolerancia física y de tolerancia psíquica. Hoy día no tiene sentido establecer dichas diferenciaciones, dado que en mayor o menor medida, la tolerancia implica ambos constructos. Evidentemente cada sustancia tiene su potencial diferente de crear tolerancia y dependencia, influyendo además las características de cada sujeto en la individualidad de dichos efectos. 8

La tolerancia adquirida se da cuando la administración repetida de una droga desvía la curva dosis-respuesta de la droga a la derecha, de forma que se necesita consumir una dosis mayor la de droga para que tenga el mismo efecto. La tolerancia innata se refiere a las variaciones interindividuales previas de sensibilidad a la droga, es decir, variaciones que ya hay antes de la primera administración de la droga. Las diferencias innatas de la sensibilidad pueden darse por las variaciones genéticas en los receptores en los que actúa el fármaco o por diferencias interindividuales en la absorción, el metabolismo o la excreción de la droga. Al igual que con cualquier raso multifactorial, la variabilidad genética se ve muy influida por el entorno. Un ejemplo de tolerancia innata se observa con el alcohol: quienes tienen una sensibilidad innata baja en la juventud presentan un riesgo mayor de caer en el alcoholismo en una etapa posterior de su vida.

La tolerancia adquirida incluye componentes farmacocinéticos, farmacodinámicos y aprendidos. La tolerancia farmacocinética aparece cuando aumenta la capacidad de metabolizar o excretar la droga a consecuencia de la exposición a esta. Por lo general, el aumento en el

metabolismo puede atribuirse a la inducción de enzimas metabólicas como las del citocromo p450. En estos casos, la tolerancia farmacocinética da lugar a una concentración inferior de la droga en su sitio de acción con cualquier dosis.

La tolerancia farmacodinamia se debe a adaptaciones neuronales que conducen a una disminución de la respuesta a la misma concentración de la droga en su sitio de acción del sistema nervioso. La exposición a corto plazo de una droga puede inducir cambios neuroadaptativos en la liberación y eliminación de neurotransmisor en la sinapsis, una disminución del número de receptores del neurotransmisor, alteraciones de la conductancia de los canales iónicos o variaciones en la transducción de señales.

La tolerancia farmacodinamica está muy relacionada con otra forma de tolerancia denominada tolerancia aprendida. En la tolerancia conductual, una forma de tolerancia aprendida, el consumo de droga provoca cambios compensatorios en la conducta que no están relacionados directamente con el efecto farmacológico de la droga, sino más bien con una adaptación a los efectos de la droga por medio de aprendizaje adquirido mientras el organismo está en el “estado” intoxicado o en el entorno en el que se ha producido la intoxicación. La tolerancia condicionada se produce cuando ciertos elementos ambientales asociados a la exposición a una droga inducen cambios compensatorios reflexivos y de anticipación denominados respuesta de oposición condicionada. Este mecanismo de condicionamiento es un fenómeno inconsciente, pero lo normal es que este el motivo por el que se producen las recaídas en adictos. Por ejemplo, ver la parafernalia asociada al consumo de una droga como la cocaína (que produce taquicardia) puede provocar una bradicardia de anticipación y, por tanto, inducir el deseo de consumir la droga. 7

2.5. Síndrome de abstinencia.

El síndrome de abstinencia es un conjunto de síntomas físicos y de expresividad psíquica que se produce en el sujeto dependiente de una sustancia cuando se suspende la toma de la misma de manera brusca. Obviamente su clínica, intensidad y duración, dependen, entre otros factores, del tipo de sustancia. Generalmente se inicia dicho cuadro a las pocas horas del último consumo (de ahí que muchos farmacodependientes aleguen necesitar una dosis para evitar el cuadro de abstinencia, vulgarmente conocido como “cruda”) y suele perdurar con mayor o menor intensidad unos cuantos días tras ese último consumo. Este cuadro, el de abstinencia, se relaciona por tanto con el mantenimiento de la conducta adictiva y también con la recaída en la misma. Estos hallazgos clínicos (abstinencia, tolerancia, dependencia, etc.) tienen en el Sistema Nervioso Central su correlato fisiológico.⁸

A pesar de la idea de que los estimulantes del SNC (cocaína, anfetaminas) no producen dependencia física ni síndrome de abstinencia, sino solo dependencia psicológica, la suspensión brusca de la administración de cocaína da lugar a una sintomatología que reúne las condiciones fijadas por la APA para ser considerada como síndrome de abstinencia. Los criterios diagnósticos especificados en el DSM-IV (manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, asociación americana de psiquiatría) de síndrome de abstinencia a la cocaína están recogidos en la tabla.¹

<p>Criterios para el diagnóstico de abstinencia de cocaína.</p> <p>a) Cese (o reducción) del consumo de la cocaína después de un abuso prolongado e intenso.</p> <p>b) Disforia y dos o más de los siguientes cambios fisiológicos y que aparecen en pocas horas o días después del criterio a.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fatiga. • Sueños no placenteros. • Insomnio o hipersomnias. • Aumento del apetito. • Agitación o alteración psicomotora. <p>c) Síntomas referidos en el criterio b que causen empeoramiento, clínicamente significativo en el área social, ocupacional u otras áreas de funcionamiento.</p> <p>d) Síntomas no causados por alteraciones medicas generales y que no aparezcan por otra alteración mental.</p>
--

52

Tabla.6. criterios para el diagnóstico de abstinencia de cocaína.

<p>Fase 1 (abstinencia aguda crash): Aparece al cabo de 6-12 horas y dura hasta 4 días. Es una etapa de hundimiento psíquico y físico con reducción progresiva del deseo de droga. La sintomatología más común es:</p>	<p>Fase 2 (abstinencia): etapa de abstinencia retardada en la que vuelve a aparecer un gran deseo de droga. Su duración es de 1-10 semanas. La sintomatología más común es:</p>	<p>Fase 3 (extinción indefinida): etapa de extinción con crisis esporádicas de deseo de droga. La duración es indefinida. Existen situaciones condicionantes con peligro de recaída</p>
<p>Inicial: Agitación. Depresión. Anorexia. Deseo de droga.</p> <p>Media: Fatiga. Depresión. Anorexia. Disforia. Deseo de dormir.</p> <p>Tardía: Agotamiento. Hipersomnias. Hiperfatiga</p>	<p>Inicial: Sueño normal. Eutimia. Leve ansiedad. Leve deseo de droga.</p> <p>Media y tardía: Anhedonia. Anergia. Ansiedad. Aparición de un gran deseo de droga.</p>	<p>Respuesta hedónica normal. Estado de ánimo eutímico. Deseo esporádico irresistible de droga.</p>

1

Tabla. 7. Etapas del síndrome a abstinencia a la cocaína.

GAwin y Kleber (1986) dividen este cuadro de abstinencia en tres fases (tabla) tomando como punto de partida un periodo de tres meses después de un consumo excesivo de cocaína. Aunque no todos los autores definen el síndrome de abstinencia en fases tan claramente diferenciadas, en general coinciden en describir la aparición de signos y síntomas psíquicos, físicos y compensatorios.

Entre la sintomatología psíquica destaca la depresión, la dificultad para concentrarse que se une al aturdimiento, la habilidad emocional con fenómenos de irritabilidad y ansiedad, la locualidad y la amnesia. Entre los síntomas físicos, los más comunes son: trastorno de coordinación, taquicardia, vértigos y diarrea. Y los síntomas compensatorios más comunes son hipersomnias, astenia, bulimia, anhedonia, disforia y el deseo de droga (craving).

Generalmente ante un síndrome de abstinencia de cocaína, no es necesaria la administración de fármacos. En el caso de un estado de ansiedad importante, pueden administrarse benzodiazepinas, siendo de elección las que tengan más acción hipnótica si existe insomnio manifiesto. ¹

2.6. Craving.

Se define como craving aquella conducta marcada por la necesidad de consumo de sustancias y la falta de control sobre el mismo, asentada sobre una base neuroquímica. Recoge este término aspectos fisiológicos (tolerancia, abstinencia, búsqueda del efecto euforizante de las sustancias) y psicológicos (incluidos los promovidos por la interacción social).⁸

2.7. Neurobiología de las adicciones.

Los términos dependencia y adicción a drogas hacen referencia a un síndrome recidivante caracterizado por una conducta compulsiva de búsqueda de drogas con incapacidad del individuo para controlar su consumo y con aparición de un cortejo de síntomas y signos durante la abstinencia. Las conductas adictivas se producen a pesar de conducir hacia una degradación de las esferas sociales y psicológicas o hacia trastornos de la salud del sujeto.

Las evidencias acumuladas en los últimos años permiten afirmar que los trastornos adictivos son enfermedades de curso crónico cuyo origen se asienta en el sistema nervioso central.

Aunque cada droga posee un mecanismo de acción peculiar, todas las sustancias de abuso afectan directa o indirectamente a una vía nerviosa presente en el cerebro que es el sistema de recompensa mesolímbico.⁹

2.8. Factores neurobiológicos en la conducta adictiva.

La sensación placentera que experimentamos al llevar a cabo conductas como comer o tener sexo es regulada por el sistema de la motivación-recompensa. El sentir placer al llevar a cabo una de estas y otras conductas nos motiva a repetir las. Son estímulos que evocan una sensación de valencia positiva. Dichas conductas activan sistemas que nos ayudan a preservar nuestra integridad Anatómico-funcional y nuestra especie. Por ejemplo, comer es importante para la obtención de energía y de moléculas que integramos a la estructura de nuestro cuerpo, entre muchas otras consecuencias beneficiosas. La conducta sexual está por demás decir que es clave para la conservación de la especie en el sentido de la reproducción y de la interacción de grupo. Esto último para la protección de la especie y la generación de la cultura, en el caso del humano. La práctica de la conducta

sexual tiene muchas consecuencias beneficiosas más. En otras palabras, cumplen con un objetivo vital para el sujeto y para su especie. Por lo mismo, activan al sistema de la motivación-recompensa para producir la sensación de placer y asegurar que el sujeto repita la conducta. Este sistema es blanco de las drogas de abuso. Algunas drogas de abuso pueden activarlo de dos a 10 veces más que un reforzador natural y sus efectos pueden ser más duraderos; lo que se interpreta subjetivamente como una «sensación intensa de placer». Sin embargo, las drogas no cumplen con ninguna otra función de importancia para el sujeto y la especie. No nos ayudan a ser más fuertes ni más adaptados, ni tampoco nos ayudan a procrear sujetos más aptos para lidiar con el medio.⁹

El alcohol y otras drogas son sustancias químicas, que modifican el funcionamiento de determinados sistemas de neurotransmisión y circuitos cerebrales, produciendo cambios cognitivos, emocionales, motivacionales y conductuales. Su administración aguda produce cambios transitorios, que revierten cuando finaliza su efecto farmacológico. Sin embargo, su consumo crónico puede dejar una importante huella en la memoria emocional y puede remodelar las conexiones y vías neuronales, produciendo cambios de larga duración en el funcionamiento cerebral y dejando a la persona más vulnerable hacia el reinicio de su consumo. El alcohol y otras drogas activan el circuito de la recompensa cerebral, que incluye determinadas estructuras del sistema límbico (sistema amígdala-accumbens e hipocampo), utilizando los mismos mecanismos fisiológicos que los reforzadores naturales (agua, comida, conducta sexual). 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 o el deseo (craving) de experimentarlos de nuevo. Un deseo imperioso que puede dispararse en determinadas situaciones y que también puede poner en marcha comportamientos automáticos de búsqueda y consumo de dicha

sustancia. El consumo reiterado de sustancias va creando un “estado de necesidad” que va adquiriendo preeminencia sobre otros intereses y aficiones y, a la vez, un deterioro progresivo de la capacidad de auto-control sobre su auto-administración. Pero además, se producen cambios en la manera de pensar, opiniones, actitudes y motivaciones relacionadas con la sustancia o sustancias de abuso (de la que la persona es consumidora, abusadora o dependiente), de manera que la persona tienen unas actitudes cada vez más favorables hacia el consumo de la sustancia, de la cual ha desarrollado cierto grado de dependencia. Por tanto, además de convertirse en adicto (fisiológico), se convierte también en adepto (psicológico), anticipando solamente las posibles ventajas y efectos positivos del consumo de la sustancia y considerando que cualquier ocasión puede ser apropiada para consumirla. Se produce por tanto un cambio importante en la “mentalidad” de la persona, que puede llegar a ser tan irracional, pero emocionalmente tan intenso como el que se puede producir en un proceso de enamoramiento, durante cuya “luna de miel” la persona amada queda revestida de un manto protector en el que la idealización y el deseo pueden neutralizar cualquier resquicio de duda, convirtiendo, así a la persona amada en totalmente ideal.⁸

Factores neurobiológicos implicados en las conductas adictivas:

- Circuito de recompensa cerebral.
- Efecto reforzador y sistema dopaminérgico.
- Efecto reforzador negativo.⁸

2.9. Circuito de recompensa.

El circuito del placer o circuito de recompensa desempeña un papel clave en el desarrollo de la dependencia a sustancias, tanto en el inicio como en el mantenimiento y las recaídas. Se trata de un circuito cerebral existente no

sólo en el ser humano sino compartido con la gran mayoría de los animales. Es, por tanto, un sistema primitivo. De manera natural, este circuito es básico para la supervivencia del individuo y de la especie, ya que de él dependen actividades placenteras como la alimentación, la reproducción, etc. La activación del circuito de recompensa facilita el aprendizaje y el mantenimiento de las conductas de acercamiento y consumatorias, en principio, importantes y útiles para la adaptación y la supervivencia.⁸

La amplia comunicación anatómica que existe entre ambos sistemas –del placer y del castigo- constata su intenso diálogo y, aparentemente, el predominio de la actividad de uno de los dos determina la decisión que tomen los sistemas frontales para llevar a cabo una conducta orientada a un objetivo. El sistema de castigo también sufre cambios plásticos por el uso de drogas de abuso. Pareciera que conforme el sistema de la motivación recompensa está más activo a consecuencia de la droga, el sistema del castigo tiene que activarse él mismo para contrarrestar más la actividad del primero, para mantener el balance que parece que se desarrolla entre los dos. Es necesario un equilibrio entre los sistemas cerebrales que producen placer y los que producen castigo para el buen desempeño del sujeto frente a su medio.⁹

De alguna manera, el consumo de sustancias no hace sino secuestrar, piratear, pervertir dicho circuito del placer, y consigue que el sujeto aprenda y tienda a realizar conductas de consumo de la sustancia, así como a mantener en su memoria estímulos contextuales que posteriormente pueden servir de desencadenantes del consumo. Así, el circuito de recompensa es una vía común de reforzadores tanto naturales como artificiales (como las drogas). Esta misma vía, parece ser común para otro tipo de adicciones, conductuales, como son la adicción al juego (ludopatía), el uso de Internet, etc. El objetivo último del sistema de recompensa es perpetuar aquellas

conductas que al sujeto le proporcionan placer. El consumo de sustancias, ya sea de manera directa o indirecta, supone un incremento del neurotransmisor básico de este circuito, la dopamina, por lo que el efecto hedónico aparece amplificado. Esta sensación placentera es la que hace que el sujeto tienda a volver a consumir. La investigación en modelos animales ha permitido aclarar que uno de los mecanismos que participa en las conductas adictivas es el sistema mesocorticolímbico, formado por estructuras del cerebro medio como el Área Tegmental Ventral (ATV) y la sustancia negra, y del cerebro anterior (amígdala, tálamo, hipocampo, corteza cingulada y corteza prefrontal) entre otras áreas. Dicho sistema en su conjunto recibe el nombre de circuito del placer o de recompensa. Se trata de un circuito de alta complejidad que implica diferentes vías de comunicación entre diversas áreas cerebrales. Así, el ATV recibe aferencias entorrinales, corticales prefrontales y otras procedentes de regiones límbicas como la amígdala y el hipotálamo lateral. También recibe proyecciones del locus coeruleus y de los núcleos del rafe, así como del hipotálamo lateral y la corteza prefrontal (a los que a su vez envía eferencias). El ATV envía proyecciones hacia el núcleo accumbens (NAc). Éste a su vez se conecta mediante aferencias y eferencias con el hipotálamo lateral (influyendo en secreciones neuroendocrinas) y la corteza prefrontal. Igualmente este núcleo se conecta con estructuras límbicas como la amígdala y el hipocampo, y con el tálamo dorsomedial. La función del NAc es la de convertir señales recibidas del sistema límbico en acciones motivacionales a través de sus conexiones con el sistema motor extrapiramidal. Este núcleo también se conecta con los núcleos simpáticos y parasimpáticos del tronco y de la médula y con el núcleo pálido ventral y globo pálido subcomisural; es decir, integra funciones motor-visceral y motor-somáticas. De una manera más sencilla, el circuito de recompensa se compone de dos grandes vías denominadas mesolímbica y mesocortical (en su conjunto denominadas mesocorticolímbica), los núcleos del rafe y la amígdala. La vía mesolímbica,

de tono dopaminérgico, conecta el ATV (cerebro medio) con el sistema límbico vía NAc, amígdala e hipocampo, así como con la corteza prefrontal (cerebro anterior basal). El NAc recibe inervación dopaminérgica del ATV y glutamatérgica de amígdala, hipocampo y corteza prefrontal. La parte nuclear del circuito de recompensa es la que implica la comunicación entre el ATV y el NAc (o núcleo del placer) a través del haz prosencefálico medial de la vía mesolímbica. La estimulación del ATV supone la liberación de dopamina en el NAc, provocando euforia y placer, que es lo que hace que el sujeto quiera volver a consumir. La vía mesocortical conecta el ATV con la corteza cerebral, sobre todo con el lóbulo frontal.

En los últimos años se está contrastando que áreas cerebrales, como la ínsula, desempeñan un papel más importante del que inicialmente se consideraba en la adicción a sustancias.⁸

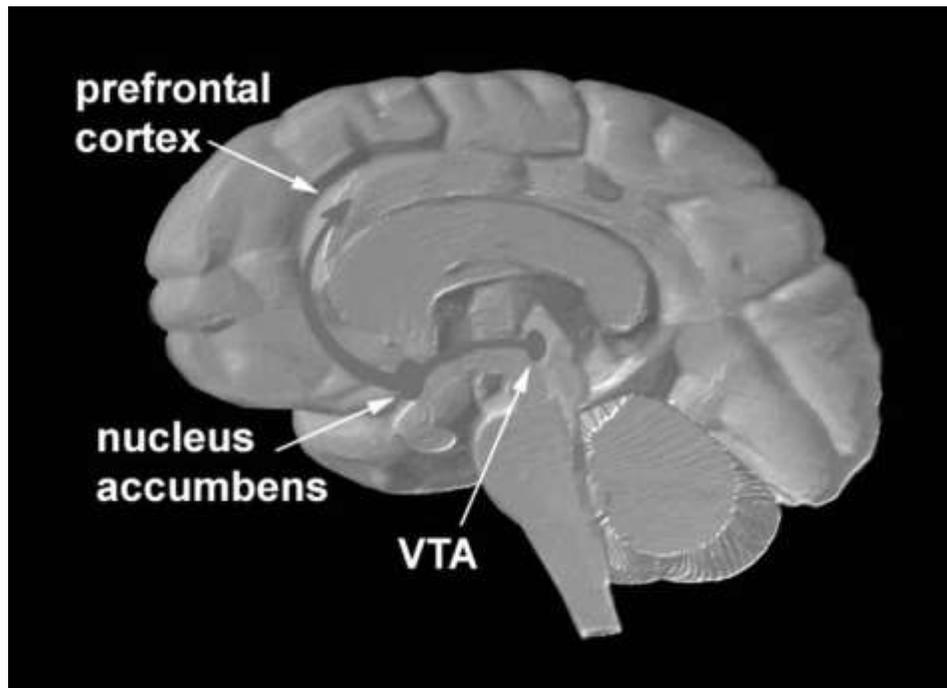


Fig.8 circuito de recompensa cerebral.⁸

2.10. Neurotransmisores implicados: la dopamina.

En general las neuronas dopaminérgicas tienen un efecto inhibitorio. Las neuronas productoras de dopamina se proyectan a partir de la sustancia negra hasta el núcleo caudado y el putamen (a través del sistema nigroestriado) y del Área Tegmental Ventral al sistema límbico y la corteza (a través de las proyecciones mesolímbicas y mesocorticales).¹⁰

La dopamina es el neurotransmisor clave en el circuito de recompensa (especialmente en las proyecciones y conexiones dopaminérgicas entre el Área Tegmental Ventral y el Núcleo Accumbens). El NAc, es un lugar crítico dentro del circuito de recompensa ya que de él depende la sensación de euforia y desencadena muchos de los efectos conductuales de las sustancias adictivas. La dopamina se encarga de manera directa de establecer y regular las sinapsis que componen dicho circuito. En una situación normal, la llegada de un estímulo placentero supone la liberación de dopamina al espacio presináptico, estimulando los receptores postsinápticos. Dichos receptores pertenecen a dos grandes familias, los tipo D1 y los tipo D2. Una vez que ésta ha cumplido su objetivo, es reintroducida a la neurona de origen por la bomba de recaptación de dopamina. A día de hoy no se conoce de manera completa el papel que juegan cada uno de los tipos de receptores dopaminérgicos, y su funcionamiento parece más complejo de lo que inicialmente se proponía. El consumo agudo de sustancias supone un incremento de la liberación de dopamina y por tanto de su actividad, que conlleva una intensificación en la sensación de placer. No obstante, el consumo crónico ya no parece producir mayor liberación de dopamina, sino alteraciones a nivel de los receptores del neurotransmisor, con una reducción de los del subtipo D2 y un incremento de los del subtipo D1. Clínicamente esto se manifiesta en la tolerancia, es decir, en la necesidad de un mayor consumo de sustancia para lograr un mismo efecto.

La disminución de la dopamina y los cambios neuroadaptativos consiguientes hacen que el sujeto potencie el consumo de la sustancia como manera de mantener constante el grado de estimulación. Sin embargo, la dopamina no es el único neurotransmisor implicado en el circuito de recompensa. Otros neurotransmisores están involucrados. Así, la serotonina actúa regulando este circuito a través de su acción sobre el hipotálamo; los opiáceos y el GABA lo hacen sobre el ATV y el NAc. La noradrenalina, por su parte, procede del locus coeruleus liberándose en el hipocampo.

Otra vía de perpetuación de la condición adictiva podría establecerse a través del efecto

de las sustancias sobre los sistemas hormonales, en especial sobre el eje hipotálamo-hipófisis adrenal (HHA). La hiperactivación de dicho sistema en sujetos adictos facilitaría a su vez el mantenimiento de la adicción al deteriorar su estado físico e inmunológico. Un dato importante es que aunque las diversas sustancias tengan composiciones químicas diferentes e inicialmente actúen sobre sistemas distintos, todas ellas, por procesos de neuromodulación e interacción entre los sistemas, acaban implicando al sistema de recompensa. Es decir, en los últimos años se está prestando especial atención a otros mecanismos de refuerzo independientes de la transmisión directa de dopamina. Determinadas sustancias parecen actuar sobre otras regiones del Sistema Nervioso Central a través de otros neurotransmisores. Estos otros sistemas a su vez ejercen un efecto modulador sobre la dopamina y el circuito de recompensa. Entre los diversos sistemas estudiados conviene señalar la importancia que tienen, en función del tipo de sustancia, los relacionados con neurotransmisores GABAérgicos, opioides, noradrenérgicos, serotoninérgicos o glutamatérgicos. Estos neurotransmisores podrían modular los efectos de la dopamina a través de su acción en el mismo sistema mesoestriatal o a través de su actividad en otras áreas cerebrales, que a su vez influirían sobre el sistema de recompensa).

La cocaína y los psicoestimulantes en general actúan directamente sobre el sistema de recompensa, siendo especialmente intenso su efecto sobre las neuronas del Área Tegmental Ventral y Núcleo Acumbens. Su mecanismo de acción principal es la inhibición de la bomba de recaptación de dopamina (con lo que incrementan la cantidad y tiempo de exposición de dicha sustancia). Por otra parte activan directamente los receptores dopaminérgicos postsinápticos. Todo ello conduce a una hipersensibilidad de los receptores D1 y D2 postsinápticos. Estas sustancias alteran, también, otros sistemas cerebrales y actúan sobre otros neurotransmisores como la noradrenalina y la serotonina (a través de la inhibición de las bombas de recaptación respectivas). Los lugares de acción de la cocaína son el NAc, corteza prefrontal media, núcleos caudados, putamen e hipocampo. ⁸

En el ámbito celular se ha demostrado que tanto la actividad neurofisiológica de las neuronas dopaminérgicas del área del tegmento ventral, como la liberación de dopamina en las áreas de proyección de las vías mesolímbicocorticales están reguladas por las drogas de abuso. La cocaína actúa a través de un efecto directo en las terminales nerviosas de las áreas de proyección. Los efectos reforzadores provocados por la administración de cocaína se deberían al bloqueo de la recaptación de dopamina. De acuerdo con esta hipótesis, la fijación de cocaína al transportador de la dopamina y el consiguiente bloqueo de la recaptación de este neurotransmisor provocaría una potenciación de la neurotransmisión en las vías dopaminérgicas de recompensa.¹²

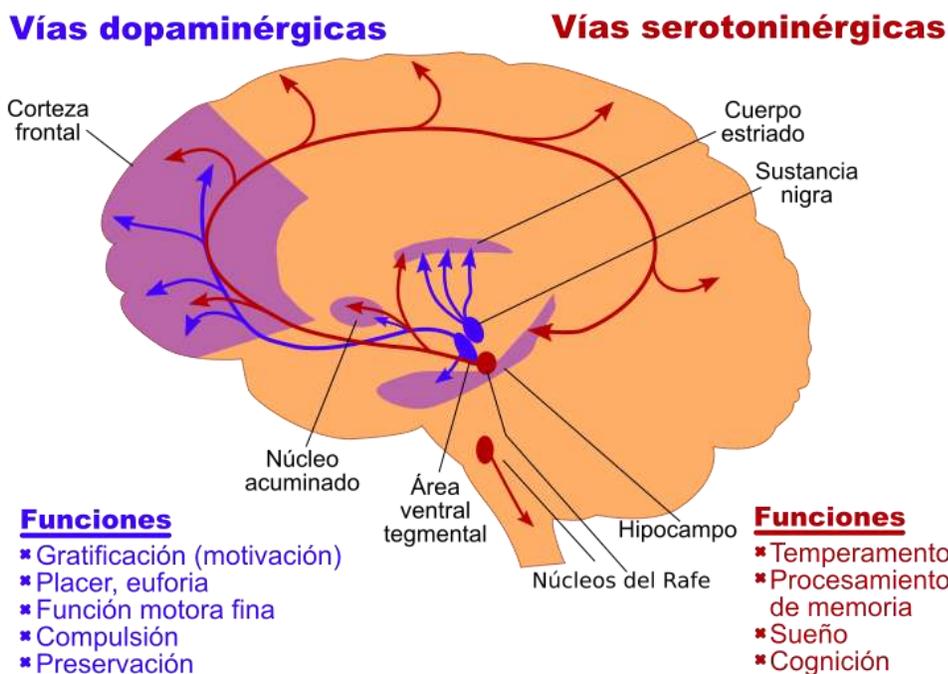


Fig. 9. Vías dopaminérgicas y serotoninérgicas. ⁵³

2.11. Efecto reforzador negativo.

Los efectos reforzadores de las sustancias adictivas se dividen en dos grandes grupos, los efectos de refuerzo positivo, que aumentan la probabilidad de que se emita una respuesta, gracias a la presentación de un estímulo positivo o apetitivo; y los de refuerzo negativo, por los cuales también se incrementa la probabilidad de respuesta, pero mediante el efecto de evitación o alivio de un estímulo negativo o aversivo. A efectos prácticos, la homeostasis mejora tanto si consigue más bienestar como si se consigue el alivio o la evitación del malestar. Los pacientes dependientes del alcohol, los opioides y las benzodiazepinas (BZD) pueden seguir presentando síntomas de ansiedad, insomnio, inestabilidad emocional, anhedonia, disforia, craving, descontrol de impulsos y otros síntomas, durante semanas o meses después de la retirada de la sustancia; que han sido considerados como síntomas de abstinencia retardada la cual se puede manifestar en

forma de oleadas de síntomas vegetativos, ansiedad, craving y conductas de búsqueda y auto-administración de dichas sustancias. Los síntomas de abstinencia de BZD y los del alcohol son manifestaciones de hiperexcitación o “irritabilidad” del SNC, que pueden persistir durante semanas después de su retirada. Si el paciente sigue tomando BZD, los síntomas de abstinencia post-aguda, serán más prolongados e interferirán en la recuperación del alcoholismo. El consumo de alcohol o de BZD consigue neutralizar de manera rápida y eficaz, aunque transitoria, los síntomas de abstinencia retardada, consiguiendo con ello un poderoso efecto reforzador negativo, ya que alivian el malestar y restablecen la homeostasis, aunque sea de manera temporal. Por este motivo, el alcohol puede llegar a tener un poderoso efecto reforzador cuando a su efecto reforzador positivo, debido a la activación del circuito de la recompensa cerebral, se suma su efecto reforzador negativo, bien sea por alivio de estados emocionales desagradables (Gilman et al., 2008) o bien por alivio de los síntomas de abstinencia

Aguda del alcohol, las BZD o los opioides. En las primeras etapas del proceso adictivo suele predominar el efecto reforzador positivo del alcohol y las otras drogas, pero algunas personas que sufren trastornos mentales o estados de dolor intenso pueden obtener también poderosos efectos reforzadores negativos (de alivio de sus síntomas desagradables) mediante la administración de opioides, alcohol o BZD.

Cuando el proceso adictivo se encuentra en fases avanzadas, los efectos reforzadores positivos son cada vez menos habituales, ya que los cambios neuroadaptativos, debidos al abuso crónico de alcohol o drogas ha generado una cierta “insensibilidad” del circuito de recompensa a los efectos de dichas sustancias. Sin embargo, pueden persistir los efectos reforzadores negativos de alivio de malestar o de abstinencia. El alcohol y las otras drogas pueden aliviar de manera rápida, aunque transitoria, los estados emocionales desagradables de ansiedad, estrés postraumático, insomnio, fobias, mal humor, angustia, preocupación, culpabilidad, depresión, inseguridad, etc. La

persona que padece dichos síntomas psiquiátricos percibe que el consumo de sustancias le ayuda a sentirse mejor, ya que parece actuar como un medicamento que mitiga estados emocionales que pueden llegar a ser muy desagradables o aversivos. Sin embargo no suele tener en cuenta el posterior efecto de rebote, (cuando finaliza su efecto farmacológico), ni las consecuencias negativas del consumo, tal vez porque se van a producir horas o días después, siendo el efecto de alivio inmediato el que queda fuertemente asociado al consumo. El efecto de rebote, (posterior a la finalización del efecto de distintas drogas, del alcohol o de las BZD), consiste en la reaparición de los síntomas (ansiedad, insomnio, etc.) pero con una mayor intensidad que la que sentía antes del consumo de dichas sustancias.¹¹

2.12. Vulnerabilidad y factores de riesgo.

Cuando un individuo ha consumido sustancias psicoactivas por periodos prolongados, sufre cambios estructurales y funcionales en la corteza prefrontal y sus circuitos. Esta región de la corteza cerebral está implicada en el control de las funciones ejecutivas, una de las cuales es la inhibición. En relación con las adicciones, este deterioro hace que se pierda la capacidad de inhibir las respuestas evocadas por el estímulo que representa la droga; esto sucede si se trata de respuestas condicionadas o incondicionadas. Según Jentsch y Taylor, la búsqueda de la droga se mantiene gracias a que las cualidades motivacionales de la misma y las de los estímulos asociados se incrementan, debido a disfunciones en el sistema límbico y en la amígdala, por una parte; por otro lado, el deterioro del control inhibitorio regulado por las regiones prefrontales de la corteza cerebral también contribuye a que continúe la búsqueda de la droga. Estos autores afirman que la amígdala y la corteza prefrontal son determinantes en el aprendizaje

de asociaciones entre la droga y las claves externas e internas, lo cual favorece la compulsión por consumir la sustancia adictiva. Asimismo, argumentan que la base biológica del control que ejercen la droga y los estímulos asociados con ella sobre la conducta está en la actividad del núcleo accumbens, especialmente en su capa externa. La amígdala es una estructura estrechamente ligada con el aprendizaje de relaciones entre estímulo y recompensa, que mantiene conexiones con las regiones orbital y medial de la corteza prefrontal, de manera que algunos de los mecanismos que inducen el consumo de drogas estarían mediados por la actividad dopaminérgica de esta estructura.⁴⁰

La adicción se mantiene debido a problemas de autocontrol, automonitoreo, anticipación de consecuencias, toma de decisiones (que forman parte de las funciones ejecutivas) y demás factores que favorecen una conducta impulsiva. Se han identificado variaciones genéticas que condicionan el funcionamiento deficiente de los circuitos entre regiones cerebrales subcorticales y frontales de la corteza, y que en conjunto se asocian con conducta impulsiva y alcoholismo. Otro factor que se relaciona con la conducta impulsiva es la edad: entre más joven es una persona tiene una autorregulación más escasa. El cerebro adolescente es especialmente vulnerable a las adicciones porque se encuentra en periodo de alta impulsividad, gran plasticidad y desarrollo de comportamientos cada vez más complejos propios de la etapa adulta.³⁹

De esta manera, las deficiencias en las llamadas funciones ejecutivas, sea por causas genéticas, como consecuencia de lesiones o traumatismos o como parte del desarrollo natural del individuo, representan un factor de vulnerabilidad en la aparición de adicciones.⁴⁰

La aparición de una adicción depende de la naturaleza de la droga; de los rasgos genéticos, adquiridos, psicológicos, sociales del consumidor, y de factores ambientales.

La capacidad de una droga de activar los mecanismos de gratificación guarda una relación estrecha con su capacidad de causar adicción. Las propiedades farmacocinéticas de la droga pueden influir notablemente en sus efectos en el cerebro. En general cuanto más rápido aumenten las concentraciones de droga en las neuronas diana, mayor será la activación de las vías de gratificación. Por ejemplo: muchas drogas son lipófilas y pueden atravesar fácilmente la barrera hematoencefálica. Además la inyección directa o la absorción rápida de droga por un área de superficie grande (por ejemplo: a través de los pulmones al fumar) resulta mucho más reforzante que una absorción más lenta a través de la mucosa intestinal o nasal. Es más: las drogas que se eliminan rápidamente son más adictivas que las que se eliminan despacio, ya que la eliminación lenta de una droga mantiene la concentración de ésta en el sitio de acción durante un periodo mayor, lo cual hace que disminuya la intensidad de un síndrome de abstinencia agudo.

La importancia de los efectos farmacocinéticos queda manifiesta con el potencial adictivo de las diversas formas de cocaína; estos principios son aplicables directamente a otras drogas. En las montañas andinas se consumen mucho las hojas de coca mascándolas o en infusiones. Esto tiene un potencial adictivo relativamente bajo, por el incremento lento de la concentración de droga y la escasa concentración plasmática máxima que se alcanza con su absorción a través de la mucosa bucal o intestinal. La rápida absorción de la cocaína a partir de la mucosa nasal es sustancialmente más reforzante. Las formas más reforzantes y adictivas de cocaína son las inyecciones intravenosas y la inhalación de la forma base libre fumada (Crack), ya que ambas dan lugar a una elevación muy rápida de la concentración en plasma y a una concentración máxima alta de la droga.

Cada persona reacciona de una forma diferente a las drogas, algunas personas consumen una droga una vez y nunca vuelven a consumirla; otras consumen una droga repetidas veces en cantidades moderadas sin sufrir adicción; en otras, la primera vez que consumen una droga experimentan un efecto tan intenso que la probabilidad de que se vuelvan adictas es elevada. Los factores que hacen que los individuos sean más o menos vulnerables a la adicción tras la exposición a una droga determinada son de continuo interés en investigación. Se han identificado varios factores genéticos, adquiridos, psicosociales y ambientales de predisposición o protección, pero (como es de esperar con una enfermedad compleja y multifactorial) por separado cada uno puede explicar sólo un componente relativamente pequeño del riesgo de adicción. Los factores individuales son, entre otros:

- 1) La resistencia o sensibilidad a los efectos agudo de una droga determinada.
- 2) Las diferencias en el metabolismo de las drogas.
- 3) Los cambios posibles y neuroadaptativos con exposición crónica a las drogas.
- 4) Los rasgos de personalidad y los trastornos psiquiátricos y médicos concomitantes, que inclinan a una persona a consumir una droga.
- 5) La predisposición del individuo a sufrir lesiones cerebrales por el consumo de una droga que pueda modificar los efectos de ésta.

Un aspecto esencial es que existe una vulnerabilidad personal hacia la adicción. Este dato parece hoy día poco cuestionable; el problema estriba en que de momento no se puede predecir qué persona concreta tiene ese mayor riesgo de desarrollo de la enfermedad adictiva. Se puede afirmar, por tanto, que la dependencia a una sustancia es fruto de la interacción de factores biológicos (la vulnerabilidad personal y susceptibilidad del sistema nervioso) y ambientales. Una exposición mantenida a una determinada

sustancia supone una adaptación o neuroregulación cerebral de los diversos sistemas afectados por dicha sustancia, que contribuirá al mantenimiento de la conducta adictiva. Estos cambios afectan a regiones cerebrales de las que dependen funciones tan básicas como la percepción de recompensa, la motivación y voluntad, la memoria, el aprendizaje, la toma de decisiones, la impulsividad, el aprendizaje de errores... La vulnerabilidad personal quedaría expuesta en las fases de inicio del consumo. Aquellos sujetos especialmente vulnerables presentarían más tempranamente, y con mayor intensidad, alteraciones en dichas áreas y, por tanto, en dichas funciones, lo que facilitaría el paso del consumo puntual a la dependencia y el mantenimiento de la misma. En los últimos años se está prestando especial atención a la reversibilidad de dichos cambios. En el caso de las alteraciones producidas por algunas sustancias, como puede ser la cocaína, dichos cambios no parecen del todo reversibles, por lo que actuarían como factores facilitadores de la recaída. La presencia en un momento dado de determinados factores psicosociales de riesgo (estímulos) facilitaría el reinicio del consumo y rápidamente el paso al estadio de dependencia. De alguna manera la adicción pasaría a concebirse entonces como una enfermedad crónica en la que la posibilidad de la recaída está siempre presente. Esta experiencia es frecuente, por ejemplo, en los sujetos dependientes de alcohol que, tras años abstinentes, recuerdan que “un alcohólico lo es durante toda la vida”. Junto a los factores neurobiológicos, cabe destacar que existen otra serie de factores, algunos protectores, otros de riesgo; algunos biológicos, otros psicológicos y sociales (ambientales), que condicionan la dependencia interaccionando con los factores puramente genéticos. La adicción, por tanto, no se explica sólo por factores de vulnerabilidad genética. En el paso del consumo puntual a la dependencia intervienen factores biológicos, sociales y psicológicos. La personalidad, el ambiente educativo, la disponibilidad y accesibilidad de la sustancia, la integración en actividades y grupos saludables, los reforzadores negativos, etc, son algunos de los factores

ambientales que condicionarán la dependencia. Igualmente, se conoce desde hace unos años la importancia que tienen los procesos de aprendizaje en el inicio y el mantenimiento de una adicción, así como en la recaída.⁸

3.13 Etapas implicadas en el consumo.

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

Si el consumo sólo se realiza una vez y es de tipo esporádico lo más probable es que finalizando el efecto de la droga el organismo recupere su funcionalidad normal y no quede ninguna secuela apreciable provocada por la presencia de la sustancia en el organismo. Sin embargo, en algunos casos se produce una reacción adversa, que puede estar relacionada con una sensibilización excesiva a los efectos de la sustancia.

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

Estas modificaciones son las que van a estar relacionadas con los efectos nocivos que asociamos al consumo de las drogas, por lo que su adecuada comprensión nos permitirá conocer el desarrollo de la enfermedad y el tipo de tratamiento que se les puede aplicar a estos pacientes.

Etapas en las acciones que producen las drogas en el organismo:

1. Iniciación al consumo. En los primeros contactos con la droga se desarrollaría un refuerzo positivo, que es el que llevará a la repetición del uso de la droga, salvo en aquellos casos en que se hubiese producido efectos aversivos que lo contrarresten.

2. Desarrollo del estado adictivo. Se produce una neuroadaptación a la administración repetida de la droga. El organismo va modificando su funcionalidad para tratar de contrarrestar las alteraciones metabólicas producidas por la droga.
Durante esta etapa pueden aparecer procesos de refuerzo negativo. Este estado afectivo negativo, que altera la homeostasis emocional, hace que aparezca un nuevo motivo para la ingestión de la droga, ante lo desagradable que resulta el abandono de su consumo.
3. Retirada del consumo. Las modificaciones de la funcionalidad cerebral, producidas por el uso prolongado de la droga, son las responsables de los efectos desagradables que suelen aparecer durante éste periodo. Una vez finalizada esta etapa el individuo recupera su comportamiento que podría ser calificado como normal. Pero su estado cerebral ha quedado “marcado” por la droga. Sus sistemas neuronales no han vuelto a la situación previa al consumo, sino que se han adaptado a un nuevo estado comportamental. Aunque ya no existe la necesidad imperiosa de tomar la droga, permanece una predisposición latente a su consumo.
4. Aparición de recaídas. Finalizada la desintoxicación, no se puede decir que el individuo está totalmente curado. Muy diversas circunstancias pueden llevar a la reanudación del consumo, después de periodos de abstinencia que pueden haber sido de varios años.¹

3.13.1. Iniciación al consumo.

Existen diversas estrategias de investigación para tratar de conocer cómo actúa la droga sobre el organismo y cuales son la consecuencia de dicha actuación.

A nivel molecular se suele buscar el “receptor” al que se une la droga. El objetivo es la caracterización de una macro molécula que puede reconocerla e interaccionar con ella para iniciar los cambios celulares responsables de la alteración del comportamiento observada tras la actuación de ésta.

A nivel celular se trata de identificar las neuronas específicas sobre las que actúa la droga y cuáles de sus conexiones sinápticas pueden ser alteradas por dicha actuación. Los resultados obtenidos proporcionan los primeros indicios de la naturaleza de la interacción droga- neurona en términos de comunicación interneuronal.

A nivel de comportamiento se estudian los fenómenos integradores que asocian diversas poblaciones de neuronas en circuitos especializados, así como los conjuntos de redes y sistemas que están relacionados con la realización de diferentes tareas, como el movimiento, el aprendizaje, la recompensa o el refuerzo.

Los estudios realizados apuntan a que en el desarrollo de la conducta adictiva intervienen diferentes zonas del cerebro y participan algunos de los mecanismos implicados en las tareas que normalmente realiza el cerebro. Así, los opiáceos actúan sobre el sistema opioide endógeno al unirse a los receptores para este sistema. La cocaína aumenta la concentración de catecolaminas y de serotonina en el espacio intersináptico al unirse a las proteínas encargadas de la recaptación de estos neurotransmisores.

Las anfetaminas también producen el mismo efecto, aunque en este caso como consecuencia del aumento de la liberación de estas aminas.

La nicotina ejerce inicialmente sus efectos sobre los receptores nicotínicos, que son un subtipo de los receptores para acetilcolina.

El D-9-tetrahidrocannabinol, principal componente psicoactivo de la marihuana, actúa sobre los receptores existentes en el sistema canabinoide endógeno que han sido localizados en múltiples regiones cerebrales.

Los barbitúricos, las benzodiazepinas y el etanol se unen al receptor GABA-A modificando la actividad GABAérgica. El etanol también actúa sobre algunos receptores relacionados con la neurotransmisión dopaminérgica, serotoninérgica, opioidérgica y glutamatergica.

Como puede verse, el efecto de las drogas, se produce sobre diversos neurotransmisores que actúan en múltiples regiones cerebrales. Se hace necesario por lo tanto, identificar en cuál de estas regiones se produce la interacción implicada en los efectos de la correspondiente droga, sin olvidar que pueden tener lugar en varias regiones a la vez y que conlleva una secuencia de acciones espaciadas a lo largo del tiempo.

Aunque la interacción con la droga se produzca en una zona concreta, los efectos producidos pueden reflejar una actuación indirecta sobre otras localizaciones cerebrales.

Por ejemplo, la acción de una sustancia sobre el área tegmental ventral puede manifestarse en el núcleo accumbens, mediante la actuación de las vías dopaminérgicas que conectan ambas regiones.¹

3.13.2. Desarrollo del estado adictivo.

La actuación repetida de las drogas va produciendo una serie de modificaciones que aparecen reflejadas en diversas actividades tanto metabólicas como funcionales.

Todas estas drogas tienen en común su habilidad para controlar el comportamiento de forma similar en los reforzadores positivos naturales como los alimentos y el agua.

Estos últimos acceden al circuito de recompensa cerebral a través de las vías sensoriales, como el olfato, el gusto o la vista, mientras que las drogas

estimulan directamente estos circuitos, sin tener que utilizar dichas vías. El sistema dopaminérgico mesolímbico y sus terminales sobre el cerebro anterior forman parte del sistema motivacional que regula la respuesta a los reforzadores naturales. Uno de los mecanismos propuestos para la adicción es que la repetida estimulación para estas neuronas cambia su actividad, de tal forma que se originan marcadas alteraciones en los mecanismos de refuerzo y en el estado emocional del individuo.

Estas modificaciones estarán también relacionadas con la aparición de fenómenos como sensibilización, tolerancia o dependencia.

La sensibilización consiste en el aumento progresivo de la eficacia de alguno de los efectos de la droga tras su repetido consumo, como por ejemplo: el aumento de los efectos psicomotores producidos por la cocaína, cuando se administran de nuevo. Ha sido relacionada con el deseo que parece tras la retirada del consumo de una droga y por ello conduce en muchas ocasiones a las recaídas. Se ha propuesto que la desensibilización tiene mayor probabilidad de ocurrir cuando la exposición a la droga es intermitente que cuando es continua.

La tolerancia puede llamarse considerarse como un fenómeno adaptativo del organismo, que es su intento por alcanzar un estado equivalente a la condición libre de droga trata de disminuir los efectos producidos por ésta última.

La tolerancia metabólica está relacionada con el aumento de la actividad de las enzimas encargadas de la degradación de la droga, al disminuir su concentración, tendrá una actuación más débil sobre el organismo.

La tolerancia celular representa una disminución de la sensibilidad a la droga de los sistemas fisiológicos sobre los que esta actúa. Uno de los mecanismos postulados para la producción de dicho efecto sería la desensibilización del receptor con el que interacciona la sustancia en cuestión. Otra sería una pérdida de la actuación de los sistemas de trasducción de señal o de

cualquiera de los mecanismos intracelulares asociados a la actividad del receptor.

No se conoce todavía con exactitud cuáles son los mecanismos implicados, ni en el desarrollo de la dependencia al consumo de una droga ni en la aparición del síndrome de abstinencia. Una de las hipótesis manejadas propone que la toma de la droga origina en el organismo un proceso adaptativo para rebasar sus efectos o para amoldarse a las consecuencias de su actuación. Estas variaciones serán más pronunciadas cuanto mayor sea el período de consumo y dará lugar a modificaciones que alejarán cada vez más de su funcionalidad normal a los sistemas comprometidos en la reacción frente a la actuación de la droga.

Los cambios cerebrales asociados al desarrollo de la dependencia a las drogas y abuso tienen varios elementos comunes que podrían definir un circuito básico de adicción a la droga. Así, el sistema dopaminérgico mesolímbico aparece implicado en las acciones agudas y crónicas de todas las drogas de abuso. Su activación es crítica para la actuación de los psicoestimulantes y de la nicotina. También participan en el refuerzo producido por el alcohol y los opiáceos, aunque su integridad no es crítica para que se produzca la autoadministración de estas drogas. La abstinencia a la drogas es acompañada por una disminución en la actividad dopaminérgica. En los efectos que acompañan a la abstinencia pueden estar implicados cambios estables en el sistema dopaminérgico. Las terminales dopaminérgicas principalmente implicadas en estos efectos son las que inervan el núcleo *acumbens* y otras regiones del cerebro anterior, como por ejemplo la corteza pre-frontal.

Existen diversos ejemplos de cómo el sistema opioide también está implicado en los efectos comunes de drogas de abuso.

Así, el que los antagonistas para opiáceos puedan desencadenar los síntomas de abstinencia en los fumadores de tabaco para indicar que la nicotina actúa sobre algunas neuronas opioidérgicas. Por otro lado, el

refuerzo el positivo producido por el D-9-tetrahidrocannabinol está mediado por un receptor u opioide (ahora denominado MOP) presente en el área tegmental ventral y los antagonistas opioidérgicos desencadenan un síndrome de abstinencia en animales hechos dependientes a éste cannabinoide. Finalmente los antagonistas opioidérgicos disminuyen en animales la autoadministración de etanol y ayudan a prevenir la recaída en las personas que han dejado de consumirlo.

También el denominado eje de estrés parece estar relacionado con las alteraciones producido por el consumo de drogas.

La administración crónica de etanol activa el factor liberador de corticotropina (CRF), péptido implicado en las respuesta comportamentales de los agentes estresores.

El CRF puede participar en los aspectos motivacionales de la dependencia a las drogas. Ratas tratadas repetidamente con cocaína, nicotina o etanol muestran respuestas ansiogénicas tras la cesación de la administración crónica de la droga, que son revertidas por la administración intracerebroventricular de un antagonista CRF. Éstos antagonistas también pueden revertir los efectos aversivos de la abstinencia a opiáceos. Así, la activación del CRF puede ser un elemento común en desarrollo de la dependencia a las drogas.¹

3.13.3. Cambios a largo plazo.

Las neuroadaptaciones del sistema dopaminérgico mesolímbico pueden ser inducidas por diversos mecanismos, que van desde la modificación de la actividad de los diversos tipos de receptores sobre los que actúa cada una de éstas drogas o de los neurotransmisores por ellas modulados hasta cambios en la expresión genética de determinados componentes neuronales. Éste último tipo de modificación es un mecanismo que podría explicar los cambios a largo plazo inducidos por el consumo de las drogas. El resultado

de su administración crónica alteraría la velocidad de transcripción de determinados genes, que serían los responsables de la alteración de la actividad de las correspondientes neuronas. Estos cambios modificarían la actuación de las redes neuronales de las que forman parte éstas neuronas, lo que podría originar cambios estables en determinadas conductas del consumidor.

Ya se está empezando a conocer la participación de algunos factores de transcripción como el CREB y el AFosB en estos procesos. CREB son las siglas de la proteína de unión al elemento de respuesta al AMPc. Ésta proteína se une a una zona específica del ADN (zona CRE) que regula la expresión de varios genes en el sistema nervioso.

Para que se produzca ésta unión el CREB debe ser fosforilado por diversos tipos de quinasas. Una de ellas, la proteína quinasa A (PKA), se activa cuando aumentan los niveles celulares de cAMP. Éste aumento se produce en diversas regiones celulares como respuesta homeostática a la inhibición inicialmente producida por el consumo de opiáceos. En el locus cerúleo se ha relacionado ésta variación con la dependencia física y con parte de las manifestaciones del síndrome de abstinencia. La actuación de los opiáceos, disminuyendo la concentración de AMPc, conduce a unos niveles más bajos de la forma fosforilada del CREB. Para recuperar los niveles normales, es fosforilado por otros tipos de quinasas, lo que induce la expresión de la Adenilato ciclasa tipo 8 y de tirosina hidroxilada. En el primer caso se elevan los niveles de AMPc, mientras que en segundo se activa la primera de las enzimas implicadas en la síntesis de la norepinefrina, neurotransmisor cuya síntesis se producen los cuerpos neuronales noradrenérgicos presentes en el locus cerúleo.

El núcleo acumbens ha sido relacionado con los aspectos emocionales y motivacionales de la dependencia a las drogas. En esta región el tratamiento crónico con morfina, cocaína o alcohol aumentan los niveles de AMPc. Se ha

descrito, para opiáceos y cocaína, que el consecuente aumento de la actividad CREB disminuye la actividad del sistema de recompensa.

Éste efecto está mediado en parte por el péptido opioide dinorfina, que es expresado en un subgrupo de neuronas espinales de tamaño medio presentes en éste núcleo. El gen para prodinorfina es activado por el CREB fosforilado. La dinorfina resultante de la hidrólisis de su precursor contribuye al síndrome disfórico, asociado a la dependencia a éstas drogas, y controla la disminución de la liberación de dopamina, al unirse a los receptores K presentes en éstas terminales dopaminérgicas.¹

El que los niveles de AMPc, CREB y dinorfina revierten a sus valores normales al cabo de algunos días parece indicar que estos cambios no sólo contribuyen al estado emocional negativo en las fases iniciales de la abstinencia.

AFosB es un miembro de la familia Fos de factores de transcripción, que suele dimerizar con un miembro de la familia JUN para formar el factor de transcripción activo AP-1, que actúa en zonas específicas del ADN presente en una región reguladora de varios genes. Su actuación en el Núcleo Acumbens y en el estriado dorsal es muy débil cuando la exposición a la droga es aguda. Pero, dada su alta estabilidad, su acumulación tras la actuación crónica de la droga produce resultados más consistentes. La formación de AP-1 es inducida por cocaína, amfetamina, opiáceos, nicotina, feniclidina y alcohol y parece ser específica de un subgrupo de neuronas espinales que contienen dinorfina. Se ha descrito que la inducción de éste factor contribuye a la desensibilización a las respuestas comportamentales a cocaína y a heroína. Esto podría implicar su participación en las recaídas en el consumo, tras prolongados períodos de abstinencia.

Uno de los genes activados por AFosB es el que transcribe la subunidad GLUR2 del receptor AMPA para glutámico. La exposición crónica a la droga reduce la excitabilidad eléctrica de las neuronas dopaminérgicas que

finalizan en el núcleo acumbens, lo que implica una modificación en su capacidad de respuesta al glutámico.

El que AFosB vuelva a sus niveles normales al cabo de uno o dos meses de abstinencia indica que si los efectos debido a su presencia son permanentes deben implicar su participación en algún tipo de cambio que sea más duradero.

En relación con ésta última posibilidad se ha descrito la aparición de algunos casos de cambios morfológicos permanentes. Así la exposición crónica a opiáceos disminuye en el área tegmental ventral el tamaño y el calibre de las dendritas y del soma de las neuronas dopaminérgicas, lo que podría disminuir la actividad dopaminérgica y contribuir a la disforia que aparece en la abstinencia. La exposición crónica a anfetaminas o a cocaína aumenta el número de ramificaciones y de espinas dendríticas de las neuronas espinales de tamaño medio del núcleo acumbens y las neuronas piramidales en la corteza pre-frontal media, regiones ambas con una intensa innervación dopaminérgica.¹

3.13.4. Retirada del consumo.

Las alteraciones producidas por el consumo repetido de una droga no se manifiestan mientras estén siendo contrarrestadas por su presencia en el organismo. Sin embargo, cuando se interrumpe su consumo queda al descubierto la existencia de un sistema neuronal alterado. El resultado es un estado hiper o hipoexcitado que propicia la aparición de los síntomas de la abstinencia.

Las manifestaciones adversas que acompañan al síndrome de abstinencia se caracterizan con frecuencia por dar lugar a los efectos opuestos a los producidos por la administración aguda de la droga. Así, los opiáceos, que inicialmente producen sedación, conducen en el síndrome de abstinencia a un estado de hiperexcitación. Los psicoestimulantes, que en situación aguda

producen activación, en la abstinencia conducen a letargia y depresión. El etanol modifica el comportamiento motor de las células de la oliva inferior que proyectan al cerebelo, por lo que el temblor asociado a su retirada podría representar un efecto de rebote de estas células, una vez adaptadas a la presencia continua del alcohol.

Un ejemplo muy bien documentado de por qué se producen estas variaciones es el caso de la unión de los opiáceos a los receptores u. este subtipo de receptor opioide esta acoplado a una proteína Gi que actúan inhibiendo la enzima denominada adenilato ciclase. La unión de un opiáceo al receptor disminuirá los niveles intracelulares de AMPc, que es el producto de la actuación de esta enzima.

Una vez finalizada la interacción opiácea-receptor, la adenilato ciclase trata de recuperar su actividad normal, utilizando mecanismos moleculares del tipo de las proteínas CREB. La modificación producida será más intensa cuanto mayor sea el tiempo de consumo. Cuando se deja de tomar la droga, queda al descubierto un sistema hipersensibilizado que da lugar a unos niveles de AMPc muy por encima de lo normal. Este aumento de la actividad de la adenilato ciclase se produce en diversas regiones cerebrales, entre las que se encuentra el locus cerúleo, donde se produce un aumento de la liberación de norepinefrina que está implicado en los síntomas físicos de la abstinencia a opiáceos, y el núcleo accumbens, donde la disminución de la liberación de dopamina lo está en los efectos motivacionales de dicha abstinencia.

Otro ejemplo podría ser el efecto producido por el consumo de cocaína al aumentar la liberación de dopamina en el núcleo accumbens, lo que alarga la duración de las acciones de este neurotransmisor en dicha región cerebral. Este aumento del tono dopaminérgico activa determinadas neuronas GABAérgicas que proyectan al área tegmental ventral, donde contactan con los cuerpos celulares de las neuronas dopaminérgicas, inhibiendo su actividad.

El aumento producido por la cocaína de la actividad dopaminérgica conlleva la adaptación a la nueva situación de estas neuronas GABAérgicas, lo que conduce a su hiperactivación, para mantener su activación inhibitoria.

Cuando se deja de consumir cocaína, aunque disminuye la cantidad de dopamina presente en el espacio intersináptico queda al descubierto un sistema GABAérgico muy activo, que va a tardar en adaptarse a la nueva situación de ausencia de droga. El resultado es la prolongación de la inhibición de la liberación de dopamina, que en condiciones fisiológicas normales habría desaparecido tras la disminución de los niveles de dopamina en la terminal dopaminérgica. La consecuencia de esta alteración funcional es la aparición de unos efectos negativos, que no se habían producido durante el consumo de la droga. En este periodo, la renovada presencia de cocaína mantenía unos niveles de dopamina que no corresponden a la actividad real de la neurona dopaminérgica.¹

3.13.5. Aparición de recaídas.

Una de las preguntas con más difícil respuesta es por qué recaen en el consumo personas que parecían estar totalmente curadas. Quizá se ha producido cambios permanentes, que han sido enmascarados por la aparente curación y que se manifiestan en determinadas circunstancias.

A veces, en ausencia de la droga se observa una respuesta condicionada cuando el individuo se expone a un estímulo previamente relacionado con su administración. Así, los estímulos asociados a la obtención de heroína pueden producir en ex-heroinómanos un síndrome de abstinencia, combinado con el deseo de la droga. Por otro lado, quienes han superado la adicción a la cocaína pueden mostrar un estado disforico y/o un intenso deseo por la droga cuando están en presencia de estímulos asociados a su obtención y/o consumo.

Esta conducta puede deberse a la existencia de diversos tipos de claves como las audiovisuales, las producidas por la inyección de la droga, etc. Esta conducta podría justificar el que la drogadicción empiece a ser considerada, en algunos casos como un desorden crónico de recaídas, que llevan a la restauración de la administración de la droga después del abandono de su consumo. Tanto los estados afectivos positivos como los negativos se asociarían, mediante procesos de condicionamiento clásicos, a estímulos presentes en el entorno en el que se toma la droga o incluso relacionados con claves internas. La reexposición a estos estímulos puede proporcionar la motivación necesaria para continuar el consumo de la droga tras un periodo de abstinencia más o menos prolongado.

Algunas de las teorías que tratan de explicar la teoría de las recaídas están relacionadas con:

- 1) La sensibilización de los receptores dopaminérgicos.
- 2) La alteración de la actividad del CRF que haría más vulnerable al individuo frente a situaciones de estrés.
- 3) Cambios neuronales que conducirían a modificaciones del comportamiento, asociada a procesos aberrantes de aprendizaje y memoria.¹

3.14. Sensibilización de los receptores dopaminérgicos.

La sensibilización conduce a una respuesta progresiva comportamental producida por las drogas de abuso, aumento que persiste después de periodos prolongados de tiempos sin consumir la droga. No solo se produce tras la activación locomotora inducida por los psicoestimulantes, sino también tras los efectos de incentivación motivacional producidos por las drogas. La sensibilización podría estar asociada a la pérdida en la corteza prefrontal dorsal del tono inhibitorio que las neuronas dopaminérgicas ejercen sobre las proyecciones glutamatergicas al Núcleo Accumbens. El resultado sería un aumento de la actividad del glutámico en esta última región cerebral.

La actuación de las drogas sobre el sistema dopaminérgico mesocorticolímbico produce una modificación progresiva de la sensibilidad de los receptores dopaminérgicos. Aunque algunos estudios indican la participación de los receptores D2 en este proceso, se piensa que son los receptores D1 los principales implicados.

Se sabe que la activación de este subtipo de receptores potencia las respuestas glutamatergicas mediadas por el receptor NM-DA. Así, la sensibilización producida por la administración de la droga en un entorno nuevo es facilitada por las interacciones entre glutámico y dopamina. Se ha descrito que en la formación de la memoria, la fosforilación de CREB mediada por NMDA requiere que la coactivación de los receptores D1. Esta interacción entre ambos tipos de receptores en el núcleo accumbens y en la corteza prefrontal, que forman parte de los circuitos cortico-límbicos estriales, es también una característica importante del aprendizaje adaptativo a la recompensa.

Los cambios producidos en estos mecanismos por la actuación de la droga pueden contribuir a un procesamiento anormal de la información recibida, lo que a su vez podría conducir a un empobrecimiento en la capacidad de la toma de decisiones, a una pérdida de control y a la compulsividad que caracteriza a adicción. La modificación de los receptores D1 por la actuación de droga podría estar relacionada con estas alteraciones, dada la implicación de este tipo de receptores en el aprendizaje incentivado.¹

3.15. Estrés.

El estrés es otro factor que puede aumentar el efecto reforzador de las drogas, sensibilizar el sistema de recompensa y actuar como un estímulo condicionado que incremente la vulnerabilidad hacia la recaída. La tomografía por emisión de positrones y la resonancia magnética funcional

han puesto en evidencia la activación de regiones límbicas (como la amígdala y la corteza cingulada anterior), ante la presentación de estímulos condicionados, o también ante la administración de una pequeña dosis de la sustancia problema; dándose la circunstancia que las regiones activadas por estímulos condicionados a la cocaína son las mismas que se activan por estímulos sexuales.¹¹

Como se ha indicado previamente la activación del CRF (factor liberador de corticotropina) puede ser un elemento común en el desarrollo de la dependencia a las drogas de abuso y puede estar asociado con efectos motivacionales que impliquen síntomas subjetivos como un aumento del estrés o una afectividad negativa. Se han sugerido que los estresores inducen en el individuo algún tipo de estado similar al que aparece durante la etapa de la abstinencia.

Su participación en la aparición de las recaídas podría ser a través de su actuación sobre el sistema dopaminérgico mesolímbico.

La alteración de este sistema dopaminérgico, producida por el consumo repetido de la droga, modificaría a su vez el sistema CRF-ACTH (hormona adenocorticotrófica)-cortisol. Esta alteración, que es parcialmente responsable de los síntomas que aparecen durante el periodo de abstinencia, podría permanecer en el individuo sin un historial previo de consumo de drogas. El resultado sería la recuperación del estado de dependencia a la droga.¹

3.16. Cambios neuronales.

El efecto de las drogas sobre el cerebro, aunque mediados en parte por la vía Área Tegmental Ventral - Núcleo Accumbens, implica variaciones en la plasticidad de estructuras que median el aprendizaje o en las respuestas condicionadas como son la amígdala, el hipocampo y la corteza cerebral.

Los datos más recientes sobre este tema indican que la adicción a las drogas y el aprendizaje y la memoria son modulados por los mismos factores neurotróficos, comparten ciertas cascadas de señales intracelulares y dependen de la activación del factor de transcripción CREB. En ambos casos aparecen adaptaciones morfológicas similares, como por ejemplo la pérdida o formación de espinas dendríticas.

Además, tanto la potenciación como la depresión perdurables a largo plazo implican terminales glutamatergicas, que también han sido relacionadas con la adicción a las drogas. En el caso de la potenciación perdurable se ha visto en la región CA1 del hipocampo que una de las respuestas de las neuronas postsinápticas a la actuación del glutámico es un cambio en la expresión genética. En esta modificación parece participar el factor de transcripción CREB, cuya actuación conduce a un aumento permanente de la eficacia sináptica, que podría ser el mismo que se produce en la adicción.

La cocaína, los opiáceos, el alcohol y la nicotina incrementan la transmisión glutamatergica en el área tegmental ventral y en el núcleo accumbens, así como en otras zonas cerebrales entre las que se encuentra el hipocampo, que es crucial para los aprendizajes espacial y declarativo, y la amígdala, que está relacionada con el condicionamiento a los estímulos aversivos.

El núcleo accumbens modula diversos aspectos emocionales y, por lo tanto, la intensidad de las memorias codificadas en el hipocampo. Además, las neuronas estriatales dirigen la formación de memorias de habituación y regulan el comportamiento compulsivo. Existe, por tanto, una convergencia apreciable entre los mecanismos moleculares y los circuitos neuronales asociados al aprendizaje y a la memoria con los relacionados con la adicción a las drogas.

El adecuado conocimiento de los mecanismos empleados en la creación de las “memorias” relacionadas con la adicción a las drogas de abuso podría ayudarnos a comprender por qué se producen las recaídas. El individuo ha abandonado el hábito, pero retorna al consumo en situaciones que le hacen

recordar las experiencias gratificantes asociadas a su administración. El comportamiento de recaída implica dos procesos diferentes: el cambio inicial de la circuitería neuronal inducido por la utilización de droga y el establecimiento en el hipocampo de memorias asociadas a diversos aspectos de dicho consumo.¹

4. Sistema nervioso central: neurobiología, neuroanatomía e irrigación.

4.1. Estructura del cerebro

El sistema nervioso es el principal sistema de comunicaciones del cuerpo, y se divide en las regiones central y periférica. El sistema nervioso central consiste del cerebro y la médula espinal; el sistema nervioso periférico abarca todos los nervios que están fuera del sistema nervioso central. La médula espinal controla las acciones reflejas, y transmite información sensorial y motora entre el cuerpo y el cerebro, para que el organismo pueda reaccionar apropiadamente a su entorno.²

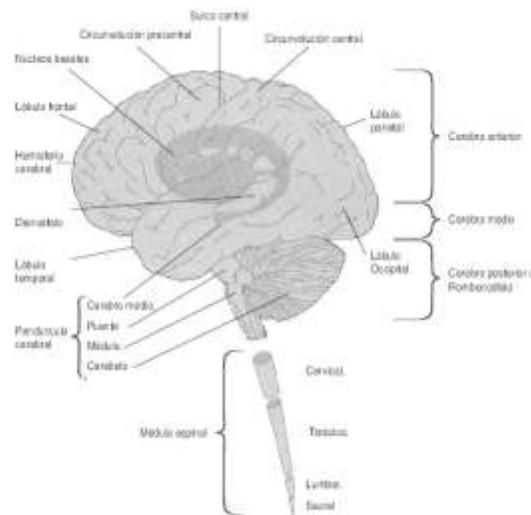


Fig. 10. sistema nervioso central.²

La región del cerebro donde se une con la médula espinal se conoce como romboencéfalo o cerebro posterior, y está formado por el mielocéfalo (médula) y metencéfalo (puente y cerebelo). La médula es vital para sostener la vida, y controla procesos como la respiración, el ritmo cardíaco y el flujo sanguíneo. La médula también contiene receptores para las drogas opioides,

como heroína y morfina, y a ello se debe que estas drogas puedan causar depresión respiratoria y la muerte. El puente es una estación de transmisión de señales que van de la corteza al cerebelo, el cual está implicado en la coordinación y los movimientos del cuerpo. Encima del cerebro posterior está el mesencéfalo o cerebro medio, que contiene dos zonas sumamente importantes para la dependencia de sustancias. El área tegmental ventral (ATV) es rica en células dopaminérgicas, y se proyecta a las regiones del sistema límbico y el lóbulo anterior. El ATV está implicada en señalar la importancia de los estímulos que son críticos para la supervivencia, como los asociados con la alimentación y la reproducción. Sin embargo, muchas drogas psicoactivas también ejercen poderosos efectos sobre esta zona del cerebro, la cual contribuye al desarrollo de la dependencia, señalando que las sustancias psicoactivas son muy importantes desde una perspectiva motivacional. La proyección dopaminérgica del ATV al núcleo accumbens o estriado ventral se conoce como sistema mesolímbico dopaminérgico, y es el sistema neurotransmisor más fuertemente implicado en el potencial productor de dependencia de las drogas psicoactivas. Otra notable estructura del cerebro medio es la sustancia negra, que también posee proyecciones dopaminérgicas hacia el lóbulo posterior, aunque estas rutas están implicadas en la coordinación y ejecución de movimientos del cuerpo. La degeneración de neuronas en la sustancia negra produce los síntomas característicos del mal de Parkinson. Finalmente, está el prosencéfalo o cerebro frontal, compuesto del diencefalo y el telencefalo (hemisferios cerebrales). Algunas zonas relevantes del diencefalo son el tálamo, hipotálamo y el lóbulo posterior de la glándula pituitaria. El hipotálamo es de importancia crítica para regular las señales hormonales y las funciones corporales básicas (relacionadas, por ejemplo, con el equilibrio de agua, temperatura corporal y hormonas reproductivas), así como para responder a los cambios en estas funciones. El hipotálamo también secreta hormonas que viajan al vecino lóbulo posterior de la glándula pituitaria. El tálamo

funciona como estación de transmisión de información sensorial y motora, que fluye hacia y desde la corteza y otras zonas del cuerpo del cerebro. El telencéfalo del lóbulo frontal es la zona más notablemente desarrollada del cerebro y está compuesto por dos hemisferios cerebrales separados por la fisura longitudinal. La capa más exterior del cerebro es la corteza, formada por capas de células nerviosas o neuronas, y tiene una organización sumamente plegada que incrementa su área de superficie y la cantidad de neuronas que contiene. Bajo la corteza corren millones de axones, que interconectan a las neuronas, permitiendo la comunicación entre las distintas zonas del cerebro y la coordinación de la conducta. Cada hemisferio del cerebro está dividido en cuatro lóbulos: frontal, parietal, temporal y occipital. Las distintas zonas de la corteza se especializan en diferentes funciones. La corteza asociativa, por ejemplo, interviene en la coordinación de los movimientos del cuerpo, y la corteza motora primaria en la ejecución de esta función. Asimismo, existe una corteza sensorial primaria que recibe información de cada uno de estos órganos sensoriales. La información de las zonas sensoriales primarias pasa a las zonas de asociación sensorial de la corteza, las cuales están involucradas con la percepción y la memoria, relacionadas con los órganos sensoriales. Aquí, la información de varios órganos sensoriales puede combinarse para formar complejas percepciones. La corteza participa en muchos aspectos de la dependencia de las sustancias, desde los efectos primarios de las drogas psicoactivas sobre las sensaciones y percepciones, hasta complejos pensamientos y comportamientos asociados con la avidez de la droga y el uso incontrolado de la sustancia. Varias técnicas de imagenología, como la tomografía de emisión de positrones (TEP), han demostrado cambios en zonas de la corteza, luego del uso de la sustancia a corto y largo plazo. Bajo la corteza hay muchas otras importantes estructuras. Los ganglios basales son estructuras que intervienen en la conducta motora voluntaria, y consisten en el caudado, el putamen, el globo pálido y la amígdala (la amígdala es

también parte del sistema límbico, y se tratará en la siguiente sección). En conjunto, el caudado y el putamen forman el estriado. Bajo el estriado hay una zona significativa para la dependencia de sustancias y la motivación, conocida como núcleo accumbens, formado por las regiones interna y externa. (Nota: existen cúmulos de neuronas con estructura y funciones similares que conforman el “núcleo” del cerebro, que no debe confundirse con el núcleo celular.) El núcleo accumbens es una zona cerebral sumamente importante, involucrada en la motivación y el aprendizaje, y en la emisión de señales sobre el valor motivacional de los estímulos. Las sustancias psicoactivas incrementan la producción de dopamina en el núcleo accumbens, lo que se considera un evento trascendente en el mecanismo de reforzamiento de las drogas. Otra región relevante para la neurociencia de la dependencia es el sistema límbico, formado por una serie de estructuras interconectadas, notables en lo que se refiere a emociones, motivación y aprendizaje. El sistema límbico desempeña una función vital en el desarrollo de las dependencias, e interactúa con la corteza y el núcleo accumbens. Las estructuras más significativas del sistema límbico son el hipocampo, que cumple una función destacada en la memoria, y la amígdala, de importancia crítica en la regulación emocional. Todas estas zonas reciben información sensorial de otras zonas del cerebro, para ayudar a coordinar las reacciones emocionales y conductuales apropiadas para los estímulos externos.²

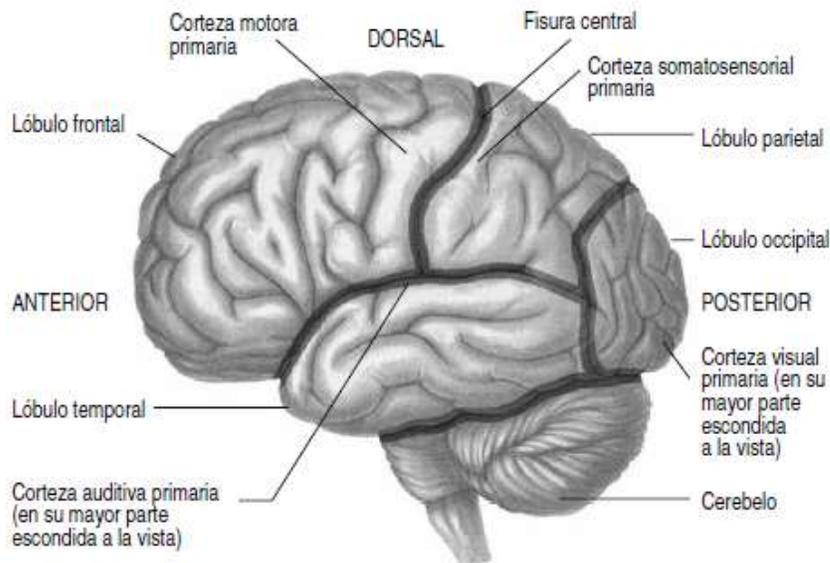


Fig. 11. Regiones estructurales y funcionales de la corteza cerebral.²

4.2. La neurona

La comunicación en el cerebro tiene lugar entre las células nerviosas o neuronas. Las sustancias psicoactivas alteran muchos aspectos de la comunicación entre las neuronas, como se examinará a continuación. Las neuronas son células sumamente especializadas que se presentan en muchas formas, tamaños y variedades. No obstante, tienen en común las siguientes regiones estructurales básicas: soma o cuerpo celular, dendritas, axón y botones terminales.²

4.2.1. Soma

El soma, o cuerpo celular, es el centro metabólico de la neurona y contiene al núcleo y otras estructuras que sostienen a la célula. El cuerpo celular está rodeado por una membrana especializada que ayuda a regular el entorno interno celular. Es selectivamente permeable, en el sentido de que permite entrar y salir sólo a ciertas moléculas, con el fin de mantener el

funcionamiento celular adecuado. Por definición, el soma es la parte de la neurona que contiene al núcleo. El núcleo engloba al material genético, el ácido desoxirribonucleico (ADN). El ADN se utiliza en la división y crecimiento celulares, aunque también desempeña una función en las neuronas maduras, en las que se emplea para sintetizar proteínas en respuesta a una amplia variedad de estímulos. Las sustancias psicoactivas pueden afectar la expresión del ADN, resultando cambios a corto o largo plazo en la función neuronal y, en última instancia, en la conducta. Esto se tratará con mayor detalle al final de este capítulo.²

4.2.2. Dendritas

Las dendritas son protuberancias sumamente ramificadas que se extienden desde el soma de la neurona y reciben señales químicas de otras neuronas. Esta ramificación, junto con la presencia de espinas dendríticas (pequeñas protuberancias en la superficie de una dendrita, en la que un botón terminal de otra neurona forma una sinapsis), permiten que muchas neuronas puedan converger en una sola célula nerviosa, facilitando la coordinación e integración de muchos mensajes complejos. La cantidad de espinas dendríticas puede aumentar o disminuir luego de la exposición a sustancias psicoactivas, alterando la comunicación entre neuronas, y muy posiblemente contribuyendo a los efectos conductuales y neurológicos de las sustancias. Esto también se examinará más ampliamente al final de este capítulo.²

4.2.3. Axón

El axón es una larga protuberancia que se extiende desde el soma y transmite información del cuerpo de la célula hacia los botones terminales. A lo largo del axón se transportan ciertos compuestos, como los neurotransmisores, y también se propagan los impulsos nerviosos. El montículo axónico es el lugar del soma donde nace el axón.²

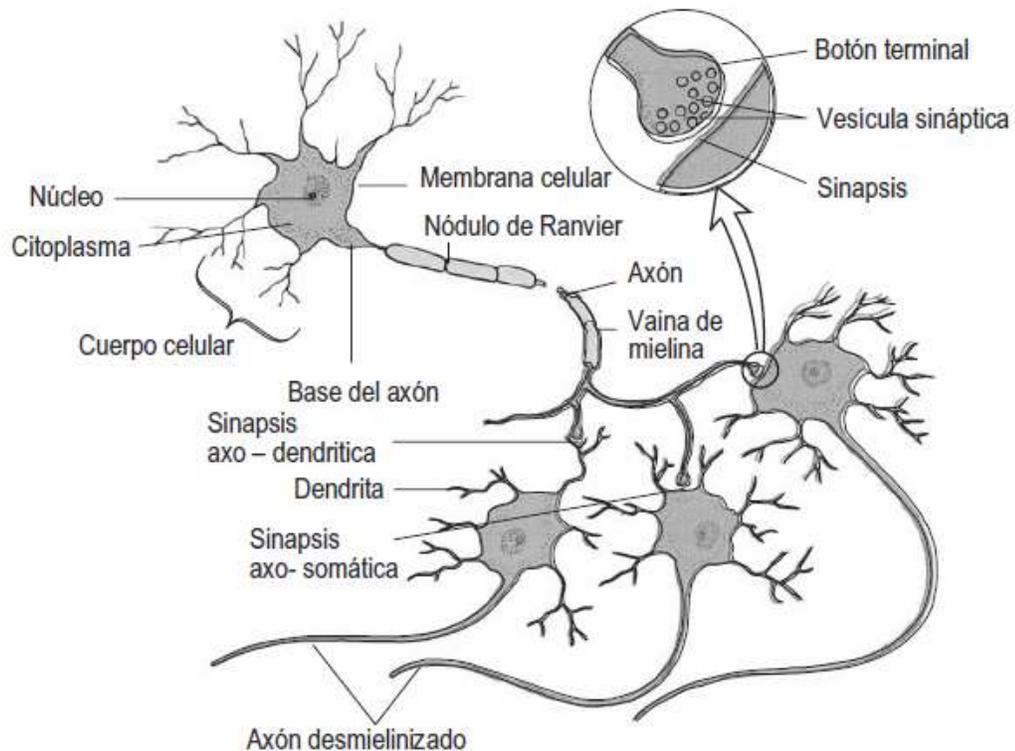


Fig. 12. estructura de la neurona.²

4.2.4. Botones terminales

Los botones terminales son las estructuras bulbosas al final de los axones. En el botón terminal se almacenan moléculas de señales químicas (que se examinarán con mayor detalle en la sección de neurotransmisión) en pequeños paquetes o vesículas. Cuando una señal apropiada llega al botón terminal, se libera un neurotransmisor a la sinapsis o hendidura sináptica, el espacio entre el botón terminal y la membrana de la siguiente célula o dendrita con la que se comunica. A la membrana del botón terminal que transmite el mensaje se le denomina membrana presináptica, y postsináptica

a la membrana de la neurona receptora. La hendidura sináptica contiene fluido extracelular a través del que se pueden propagar sustancias químicas para interactuar con una variedad de proteínas de la membrana, conocidas como receptores. Los cambios en la liberación o reabsorción de neurotransmisores desempeñan un importante papel en el mecanismo de acción de muchas sustancias psicoactivas. La cocaína y las anfetaminas, por ejemplo, impiden la reabsorción de los neurotransmisores dopamina y norepinefrina, prolongando de este modo las acciones de estos transmisores.²

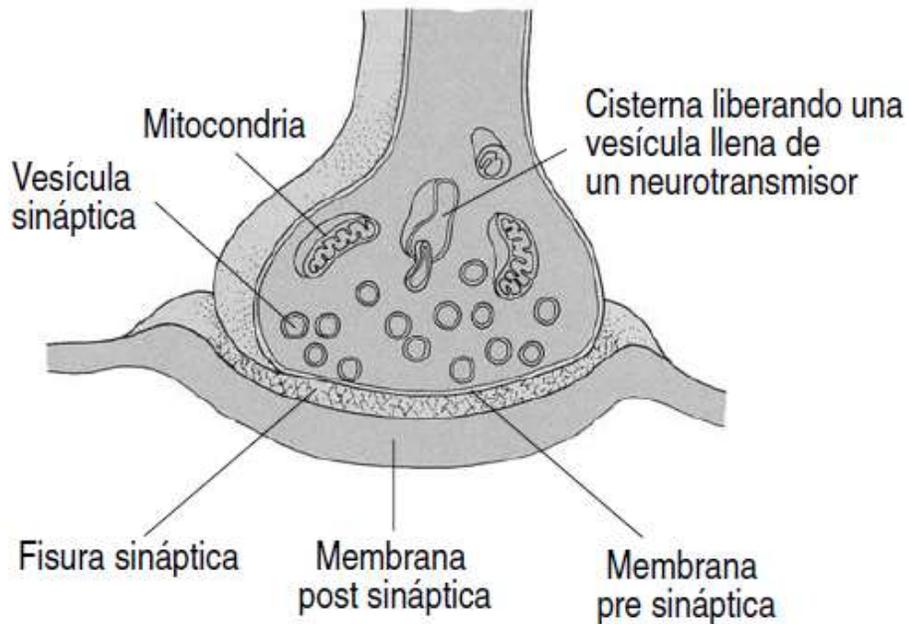


Fig. 13. botón terminal y sinapsis.²

4.3. Neurotransmisión

4.3.1. Potencial de acción

Las neuronas se comunican entre sí a través de un método rápido, preciso y sumamente especializado. El potencial de acción es un breve impulso eléctrico que corre a lo largo de un axón y permite que una neurona se comunique con otra mediante la emisión de un neurotransmisor. El potencial de acción es posible debido a la membrana selectivamente permeable que mantiene un gradiente químico y eléctrico a través de la membrana, conocido como potencial de membrana. La membrana en reposo está polarizada; sin embargo, puede despolarizarse si se permite que se presente una difusión de iones, lo cual ocurre durante un potencial de acción. Un canal de iones es un poro en la membrana a través del cual pueden pasar iones bajo ciertas circunstancias (por ejemplo, existen canales Na^+ , K^+ , y Ca^{2+}). Hay canales que se abren únicamente bajo ciertas circunstancias, como cuando se produce un voltaje de membrana particular (se conocen como canales de iones conmutados por voltaje). La despolarización en la zona local de una neurona cambia el voltaje en esa zona, y si tiene la suficiente intensidad puede originar que se abran los canales de iones sensibles al voltaje, permitiendo la difusión iónica. De esta manera, las zonas adyacentes se despolarizan en secuencia y posibilitan la propagación de la señal. Ésta puede propagarse con extremada rapidez a lo largo del axón. Un potencial de acción es un evento “todo o nada”, en el sentido de que si el estímulo despolarizante es suficiente para alcanzar un valor umbral, el potencial de acción se inicia y viaja sin decremento hasta el extremo del axón. Tras la despolarización, la membrana se polariza de nuevo rápidamente mediante la apertura de los canales K^+ dependientes del voltaje, que también se abren por despolarización, pero sólo después de un ligero retardo (aproximadamente 1 milisegundo). Los canales Na^+ no permanecen

abiertos, pero se desactivan luego de un cierto lapso. Estos factores permiten una rápida transmisión y terminación de los mensajes.²

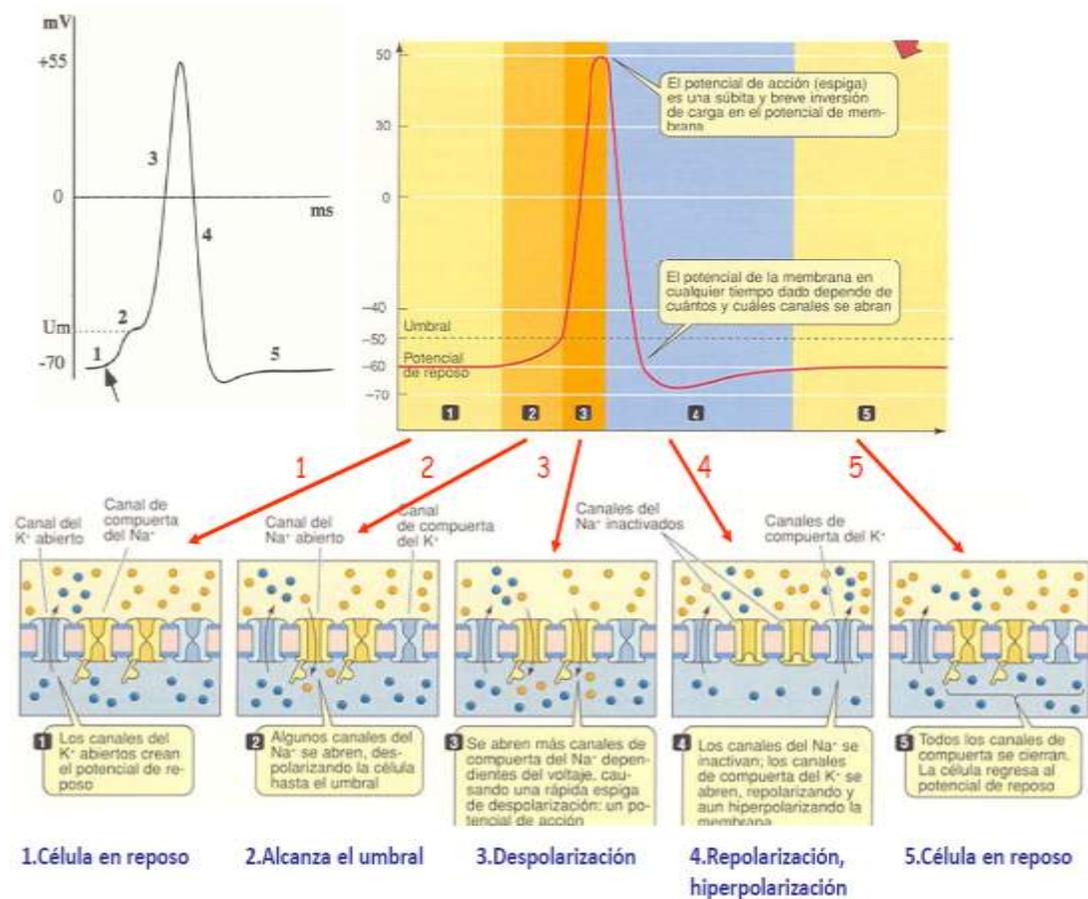


Fig. 14. Fases del potencial de acción.⁵⁴

4.3.2. Liberación de neurotransmisores

Los potenciales de acción permiten que un mensaje se propague a lo largo de un axón dentro de la neurona. Sin embargo, para que la comunicación sea completa, este mensaje debe transmitirse de una neurona a la otra. Esto se logra en la sinapsis de los botones terminales mediante la emisión de un neurotransmisor. Los neurotransmisores son sustancias químicas emitidas por una neurona que interactúan con receptores de otra neurona, para

efectuar un cambio en esta última. Posteriormente se abordarán con mayor detalle. Los botones terminales contienen pequeñas estructuras llamadas vesículas, que son paquetes de un neurotransmisor que ha sido transportado hasta el soma. Cuando un potencial de acción llega al botón terminal, los canales Ca^{2+} sensibles al voltaje se abren, permitiendo que fluya Ca^{2+} al botón terminal y activando varios procesos que causan la liberación del neurotransmisor a la hendidura sináptica. Una vez en la hendidura, los neurotransmisores se propagan y unen a receptores postsinápticos. El mensaje químico necesita una forma de terminación, y esto ocurre mediante diversos mecanismos. Uno es mediante la degradación enzimática del neurotransmisor en la hendidura, y otro a través de la reabsorción activa del neurotransmisor por la membrana presináptica. Uno de los mecanismos primarios de acción de la cocaína es bloquear la recaptación de los neurotransmisores, incrementando con esto su concentración en la hendidura sináptica, y también, sus efectos. Las anfetaminas actúan revirtiendo el mecanismo de recaptación, de manera que se libera un neurotransmisor a la hendidura sináptica independientemente de los potenciales de acción. Cuando el neurotransmisor se liga a sus receptores en la célula postsináptica, ésta puede hacerse más o menos excitable, y con ello tener mayor o menor probabilidad de detonar un potencial de acción. Éstos se conocen como potenciales postsinápticos excitatorio e inhibitorio, respectivamente.²

4.4. Receptores

Los receptores son complejos proteínicos ubicados en distintas regiones de la membrana celular, con la que se unen los neurotransmisores para iniciar la comunicación de una señal entre neuronas. Existen receptores específicos para cada neurotransmisor específico en el cerebro. Las sustancias psicoactivas son capaces de ligarse a estos receptores, interfiriendo con la

función normal de los transmisores. Distintas clases de sustancias se vinculan con receptores diferentes, produciendo los efectos característicos de cada clase de sustancias (por ejemplo, los opioides como la heroína y la morfina se ligan a receptores opioides; los cannabinoides se unen con receptores cannabinoides, y la nicotina se liga con receptores nicotínicos en el cerebro) y poderosos efectos sobre la conducta. Al examinar las acciones de las sustancias psicoactivas, hay dos mecanismos básicos de transducción de señales importantes. La unión de los neurotransmisores con los receptores puede causar la apertura directa de los canales de iones, a través de los canales de iones conmutados por ligandos. La unión de un ligando con el receptor abre el canal de iones, permitiendo rápidos cambios en la membrana postsináptica. Un ejemplo de este tipo de canal es el receptor del ácido γ -aminobutírico (GABA)-A, al que se pueden ligar las benzodiazepinas y barbitúricos para aumentar la apertura de este canal. Alternativamente, la unión del ligando puede resultar en la propagación de una señal mediante la generación de segundos mensajeros. El segundo mensajero puede abrir un canal de iones o iniciar una serie de reacciones bioquímicas que producen cambios a largo plazo en la función neuronal de la célula postsináptica. Existen muchas rutas distintas de segundos mensajeros; esto incrementa la diversidad de las señales que pueden transmitirse, así como sus consecuencias. Un ejemplo de este tipo de receptor se conoce como receptor acoplado con proteína G. Los receptores de dopamina son receptores acoplados con proteína G; dependiendo del subtipo de receptor de dopamina, la unión del ligando puede estimular o inhibir la producción de monofosfato cíclico de adenosina (AMPC). Las sustancias psicoactivas pueden producir efectos a largo plazo sobre la función AMPC, como se tratará con mayor detalle al final de este capítulo. Los receptores intervienen no sólo en los efectos inmediatos y reforzadores de las sustancias psicoactivas, sino también en los procesos de la tolerancia y la abstinencia. A manera de ejemplo podemos decir que la tolerancia a las benzodiazepinas y

barbitúricos se desarrolla mediante cambios en la estructura del receptor GABA-A. El receptor se adapta a la presencia de la sustancia, lo que da lugar a la tolerancia. De este modo, se necesitan dosis cada vez mayores para producir el efecto. Al discontinuar la sustancia aparecen síntomas de abstinencia, a causa de los cambios estructurales que debieron ocurrir para acomodar la presencia de la sustancia.²

4.5. Neurotransmisores

Se puede definir a un neurotransmisor como aquella sustancia química que se libera sinápticamente de una neurona y afecta a otra célula de forma específica. Un neurotransmisor debe cumplir con los siguientes criterios:

- Se sintetiza en la neurona.
- Está presente en la neurona presináptica.
- Se libera en cantidad suficiente para producir un efecto postsináptico.
- Produce el mismo efecto si se libera de forma natural (endógena) o si se aplica como fármaco (exógena).
- También debe tener un mecanismo específico para eliminarse de la hendidura sináptica.²

A la fecha se han descubierto muchos tipos de neurotransmisores, aunque en general existen tres categorías: neurotransmisores de aminoácidos, neurotransmisores derivados de aminoácidos y neurotransmisores péptidos, que son cadenas de aminoácidos. Los transmisores aminoácidos incluyen glutamato, GABA, glicina y aspartato. Las monoaminas (norepinefrina y dopamina (catecolaminas) y serotonina (indoleamina) son derivados de aminoácidos. Los neurotransmisores péptidos de moléculas grandes generalmente se sintetizan en el soma, y se transportan a lo largo de los axones hasta los botones terminales. En las terminales pueden sintetizarse neurotransmisores de moléculas pequeñas. Existen distintas regiones del cerebro donde hay somas para neurotransmisores específicos, así como

otras regiones o “áreas de proyección” en las que los axones de los somas se proyectan hacia éstas, y donde en última instancia se liberan neurotransmisores. En consecuencia, no todo neurotransmisor se libera a cualquier zona del cerebro. Esto permite que ciertas zonas del cerebro desempeñen funciones específicas. A continuación se presentan algunos de los neurotransmisores más importantes, en lo que se refiere a la neurociencia de las dependencias.²

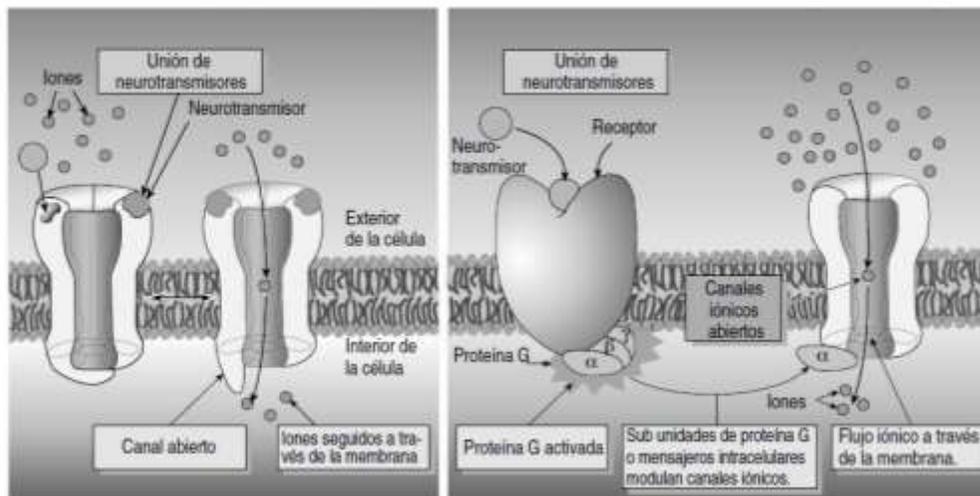


Fig. 15 el primer diagrama muestra el enlace con un canal de iones conmutado con ligandos, y su apertura. El segundo diagrama demuestra la activación de un receptor acoplado con proteína G, lo que produce la apertura de un canal de iones mediante un segundo mensajero.²

4.5.1. Acetilcolina

La acetilcolina es un neurotransmisor formado de colina, que se obtiene mediante la dieta. Se forma a través de una reacción enzimática con la coenzima A. La acetilcolina desempeña una función trascendente en el aprendizaje y la memoria, y se piensa que está involucrada en el mal de Alzheimer. Las neuronas que sintetizan y liberan acetilcolina se llaman neuronas colinérgicas. Los somas están ubicados en los núcleos basales, pero se proyectan a toda la corteza. Los receptores de acetilcolina son

canales de cationes conmutados por ligandos, de los cuales existen dos subtipos principales: los nicotínicos y los muscarínicos, que reciben su nombre por su reacción a la nicotina y a la muscarina, respectivamente. Se han relacionado a los receptores de acetilcolina en la dependencia de la nicotina, pero también pueden contribuir a los efectos de la cocaína y de las anfetaminas.²

4.5.2. Ácido G-Aminobutírico

El GABA, aminoácido formado a partir del aminoácido glutamato, está ampliamente distribuido en todo el sistema nervioso y es un neurotransmisor inhibitorio que actúa mediante dos subtipos distintos de receptores, llamados GABA-A y GABA-B. Los receptores GABA-A forman un canal de iones de cloro. La unión de GABA con los receptores GABA-A abre este canal, lo que produce una rápida difusión de iones de cloro en la célula, hiperpolarizándola y haciéndola menos propensa a iniciar un potencial de acción. Los efectos sedantes y ansiolíticos de las benzodiazepinas, los barbitúricos y el alcohol se derivan de sus efectos sobre el receptor GABA-A. Las medicaciones antiepilépticas también actúan para facilitar la función del receptor GABA-A, e inversamente, bloquear los efectos de GABA puede producir convulsiones. A esto se debe que la abstinencia de las benzodiazepinas o el alcohol estén asociados con convulsiones. Los receptores GABA-B son receptores acoplados con proteína G, y la unión de GABA con el receptor GABA-B abre un canal de potasio.²

4.5.3. Glutamato

El glutamato es un neurotransmisor aminoácido excitatorio que aparece en todo el cerebro. Se deriva de proteínas en la dieta y es producido mediante procesos metabólicos celulares. El glutamato actúa en cuatro subtipos receptores: NMDA, AMPA, kainato, y receptores metabotrópicos de

glutamato. Algunos receptores de glutamato están acoplados con canales de sodio, por consiguiente, pueden mediar acciones rápidas (de aproximadamente 1 milisegundo), en tanto que otros receptores van acoplados con canales de potasio mediante una proteína G, por consiguiente, su respuesta toma aproximadamente un segundo. El glutamato es importante para el aprendizaje y desempeña un papel esencial en el hipocampo. Los alucinógenos, como la fenciclidina (PCP), actúan sobre el subtipo NMDA del receptor de glutamato. Además, se piensa que las rutas de glutamato desempeñan un papel sumamente relevante para modular las respuestas neuronales a muchas otras sustancias psicoactivas.²

4.5.4 Dopamina

La dopamina, un neurotransmisor derivado del aminoácido tirosina, está estructuralmente relacionada con la norepinefrina y produce potenciales postsinápticos inhibitorios. Está involucrada en el movimiento, el aprendizaje y la motivación. La dopamina desempeña un papel crucial en la neurobiología de las dependencias. Los genes receptores de dopamina también han resultado sumamente implicados en las farmacodependencias en general, así como en la dependencia de la nicotina y del alcohol. En el cerebro existen dos principales proyecciones de dopamina. Una, en la ruta mesolímbica, se proyecta del ATV al núcleo accumbens o estriado ventral. Esta ruta parece activarse directa o indirectamente mediante la mayoría de las sustancias psicoactivas. En estrecha asociación con esto se encuentra la ruta dopaminérgica mesocortical, que se proyecta del ATV a regiones de la corteza. La segunda ruta dopaminérgica principal se proyecta de la sustancia negra al estriado, lo que se conoce en general como ruta nigroestriada. En el mal de Parkinson, esta ruta sufre degeneración, lo que produce los característicos trastornos en el movimiento. Se piensa que la excesiva función dopaminérgica en los sistemas dopaminérgicos mesolímbico y

mesocortical subyace a las alucinaciones y delirios de la esquizofrenia. Es interesante hacer notar que ciertas sustancias, como la cocaína y la anfetamina, pueden, en dosis elevadas, imitar algunas de las características de la esquizofrenia y los trastornos bipolares mediante las mismas acciones básicas sobre el sistema dopaminérgico.²

4.5.5. Norepinefrina

La norepinefrina es otra catecolamina derivada de la tirosina. Los somas sintetizadores de norepinefrina se localizan en el locus cerúleo y se proyectan a todas las partes del cerebro. La norepinefrina está implicada en las reacciones de excitación y estrés. La cocaína y la anfetamina afectan la transmisión de la norepinefrina, incrementando su concentración en la hendidura sináptica. Este aumento en la norepinefrina sináptica contribuye a los efectos de estímulo y respuesta de la cocaína y la anfetamina, y también a la sensación de nerviosismo y ansiedad asociados con el uso de estas sustancias.²

4.5.6. Serotonina

La serotonina, al igual que la dopamina y la norepinefrina, es una monoamina. Se trata de una indoleamina derivada del aminoácido triptófano. Está implicada en la regulación del estado de ánimo, la excitación, la impulsividad, la agresión, el apetito y la ansiedad. Los somas sintetizadores de serotonina se ubican en el cerebro medio, en una región llamada núcleos de Raphe. Estas neuronas se proyectan hacia muchas zonas del cerebro como la corteza, el hipotálamo y el sistema límbico. Existen muchos tipos de receptores de serotonina. En el cuerpo hay serotonina en el tracto gastrointestinal, las plaquetas y la médula espinal. La mayoría de los antidepresivos funcionan incrementando la acción de la serotonina en el cerebro. La serotonina también está involucrada en las acciones primarias de

algunas drogas psicoactivas, como la dietilamida de ácido lisérgico (LSD) y el éxtasis, e igualmente en los efectos de la cocaína, la anfetamina, el alcohol y la nicotina.²

4.5.7. Péptidos

Los péptidos son cadenas de dos o más aminoácidos ligados por enlaces péptidos. Existen numerosos péptidos ampliamente distribuidos en todo el sistema nervioso; a la fecha se han identificado cuando menos 200 neuropéptidos. Algunos son hormonas que causan la liberación de otras hormonas, como la hormona de liberación de corticotrofina y la hormona liberadora de la hormona del crecimiento. Hay péptidos pituitarios como adrenocorticotropina, prolactina y hormona de crecimiento, y existe una amplia variedad de péptidos originalmente descubiertos en los intestinos, pero que también tienen acciones sobre el cerebro, como la colecistoquinina, la sustancia P y el polipéptido intestinal vasoactivo. Los opioides endógenos también son una clase importante de neurotransmisores péptidos. Sustancias como la heroína y la morfina se ligan con los receptores utilizados por los opioides endógenos. Los péptidos controlan una amplia variedad de funciones corporales, desde la ingesta de alimentos hasta el equilibrio del agua, pasando por la modulación de la ansiedad, el dolor, la reproducción y los efectos placenteros de los alimentos y drogas. Aunque se reconoce ampliamente que los opioides se hallan implicados en la dependencia de sustancias, se ha demostrado que otros péptidos igualmente desempeñan una función en esto.²

4.6. Genes

Dentro del núcleo de la célula se encuentran los cromosomas, formados por cadenas de ADN. Los cromosomas están conformados por distintas series de instrucciones, o genes, que se “codifican” como proteínas. El ácido ribonucleico mensajero (ARNm) hace copias de secciones de ADN, y las transporta al citoplasma. En el citoplasma, el ARNm se liga con los ribosomas, que “leen” el código genético y ensamblan las proteínas apropiadas a partir de aminoácidos en el citoplasma. Estas proteínas se utilizan para realizar las funciones celulares. Los genes pueden activarse o desactivarse en distintos momentos durante la vida de un organismo. Algunos genes se activan o “expresan” únicamente durante el desarrollo. Otros se expresan en respuesta a ciertos estímulos. Comer ciertos alimentos, por ejemplo, puede incrementar la expresión de genes que codifican las enzimas que descomponen los constituyentes de este alimento. Estar al sol puede estimular la expresión de otros genes que hacen que la piel se haga más pigmentada. De modo similar, todo tipo de fármacos puede causar cambios en la expresión de genes en el cerebro y estas modificaciones, a su vez, provocar cambios en la síntesis de proteínas que pueden tener consecuencias a corto y largo plazo sobre la conducta. Posteriormente se describirá con mayor detalle este concepto. Los humanos tenemos similitudes y diferencias genéticas. Los mecanismos básicos de la acción de un fármaco son comunes a todos nosotros. Sin embargo, existen considerables variaciones individuales en la reacción a estos fármacos, las formas particulares de ciertos genes y el modo en que éstos interactúan con todo el complemento genético y con el entorno en el que el individuo vive.²

4.7. Efectos celulares y neuronales de las sustancias psicoactivas

4.7.1. Efectos celulares

Los mecanismos celulares que intervienen en la habituación a los efectos de drogas como los opiáceos y la cocaína han sido objeto de numerosos estudios. Cuando se administran de forma crónica, estas dos clases de sustancias incrementan la actividad de la adenilato ciclasa en regiones encefálicas tales como el núcleo accumbens, lo que compensa el efecto inhibitor agudo sobre la formación de AMPc y produce un ascenso de rebote de este cuando la droga se interrumpe. Este aumento de AMPc afecta a muchas funciones celulares a través del incremento de la actividad de varias proteínas cinasas dependientes de AMPc, que controlan la actividad de canales iónicos (haciendo a las células más excitables), así como de varias enzimas y factores de transcripción.¹⁶

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. 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. Desde hace décadas se conoce la capacidad de la exposición crónica a los opioides para favorecer la expresión de la ruta AMPc. Además del caso de los opioides, el favorecimiento de la ruta AMP cíclico se ha observado en respuesta al uso crónico de alcohol y cocaína. 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. Los efectos de un sistema AMPc favorecido se han puesto al descubierto en muchas regiones cerebrales relevantes, como el núcleo accumbens, el estriado, ATV, locus cerúleo y la sustancia gris periacueductal.²

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 elemento 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. 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 de que

existe favorecimiento y sensibilización de los mecanismos vinculados al AMPc/CREB.²

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. Una vez generado el DFosB, tiene una vida media desusadamente prolongada, lo que produce niveles persistentemente elevados. Se ha demostrado que la acumulación de DFosB ocurre luego del uso crónico de cocaína, opioides, amfetamina, nicotina, fenciclidina y alcohol. Esto se manifiesta en el núcleo accumbens y el estriado dorsal, y constituye un proceso específico de las drogas psicoactivas. El DFosB elevado puede seguir afectando la expresión de muchos otros genes en las mismas neuronas, lo que a su vez, 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.²

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. Por ejemplo, la exposición a largo plazo a la nicotina incrementa la cantidad de receptores nicotínicos de acetilcolina en el cerebro. 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.²

4.7.2. 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.²

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. Existen muchos paralelos entre los procesos que median el aprendizaje, la memoria y la dependencia de sustancias.²

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. Se piensa que muchos cambios sinápticos están mediados por procesos similares a los descubiertos para el aprendizaje y la memoria.²

4.8. Irrigación del encéfalo.

El suministro arterial de la cabeza y del cuello se efectúa principalmente a través de ambas carótidas, la Arteria carótida interna y la Arteria carótida externa. Se originan por división de la Arteria carótida común que surge del arco aórtico y están unidas entre sí por anastomosis. La Arteria carótida interna vasculariza esencialmente pero no de forma exclusiva las estructuras

intracraneales (encéfalo) y la Arteria carótida externa, el cuello y la cabeza. La Arteria carótida común y la Arteria carótida interna no entregan ramas para la región del cuello. El cuello recibe pues su suministro arterial por ramas de la Arteria carótida externa. Las zonas del cuello próximas al tórax se irrigan adicionalmente por ramas de la Arteria subclavia. En la bifurcación carotídea se sitúa el cuerpo o glomus carotideo que registra la hipoxia y variaciones del pH en la sangre, ambas importantes para la regularización de la respiración.¹⁵

El encéfalo recibe su irrigación arterial a partir de dos pares de vasos, las arterias carótidas internas y las arterias vertebrales, que se interconectan en la cavidad craneal para formar un círculo arterial (el polígono de Willis).

Las dos arterias vertebrales penetran en la cavidad craneal a través del agujero magno y se fusionan en la zona inferior de la protuberancia, originando la arteria basilar.

Las dos arterias carótidas internas entran en la cavidad craneal a través de los conductos carotídeos.¹³

Arterias vertebrales.

Cada arteria vertebral se origina en la parte inferior del cuello a partir de la primera porción de la arteria subclavia y ascienden a través de los agujeros transversos de las primeras seis vértebras cervicales, para penetrar en la cavidad craneal a través del agujero magno, donde cada arteria vertebral emite una pequeña rama meníngea.

Más adelante, las arterias vertebrales emiten tres ramas adicionales antes de unirse entre sí y dar lugar a la arteria basilar.

- Una rama que se une con su homóloga contralateral originando la arteria espinal anterior, que desciende por la fisura mediana anterior de la medula espinal.

- La segunda rama es la arteria espinal posterior, que pasa posteriormente rodeando el bulbo para descender sobre la superficie posterior de la medula espinal en la zona de salida de las raíces posteriores, una a cada lado.
- Inmediatamente antes de la unión de las dos arterias vertebrales, cada una emite una arteria cerebelosa posteroinferior.¹³

La arteria basilar se dirige en dirección rostral a lo largo de la superficie anterior de la protuberancia. Entre sus ramas, siguiendo una dirección de caudal a rostral, se distinguen: las arterias cerebelosas anteroinferiores, varias arterias pontinas de pequeño calibre y las arterias cerebelosas superiores. La arteria basilar finaliza por medio de una bifurcación que da origen a las arterias cerebrales posteriores.¹³

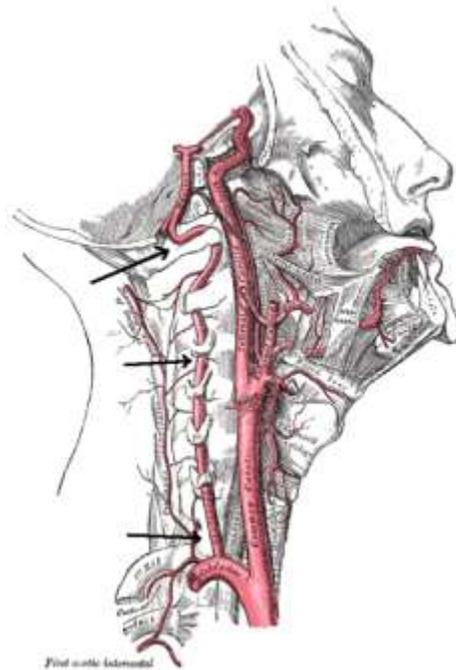


Fig. 16. trayecto de las arterias vertebrales.¹³

Arterias carótidas internas.

Las dos arterias carótidas internas representan una de las dos ramas terminales de las arterias carótidas comunes. Ascienden hasta llegar a la base del cráneo, accediendo a su interior a través de los conductos carotideos.

Una vez en el interior de la cavidad craneal, cada arteria carótida interna emite las siguientes ramas: la arteria oftálmica, la arteria comunicante posterior, la arteria cerebral media y la arteria cerebral anterior.¹³

Además de la arteria carótida interna, el conducto carotideo contiene plexos venosos y plexos carotideos de nervios simpáticos. La arteria carótida interna discurre anteriormente a través del seno cavernoso, con el nervio abducens (VI) y en estrecha proximidad con los nervios oculomotor (III) y troclear (IV), que cursan en el surco carotideo sobre el lado del cuerpo del esfenoides. Las ramas terminales de la arteria carótida interna son las arterias cerebrales anteriores y media.¹⁴

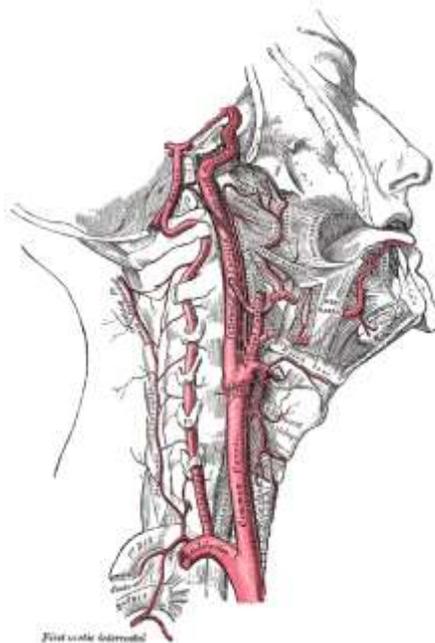


Fig.17. trayecto de las arterias carótidas internas.¹³

Circulo arterial.

El círculo arterial del cerebro (polígono de Willis) se forma en la base del cerebro por la unión entre los vasos vertebrobasilares y las ramas de la arteria carótida interna. En esta interconexión anastomótica participan:

- Una arteria comunicante anterior que conecta entre sí a la arteria cerebral anterior izquierda con la derecha.
- Dos arterias comunicantes posteriores, una a cada lado, que conectan la arteria carótida interna con la arteria cerebral posterior.¹³

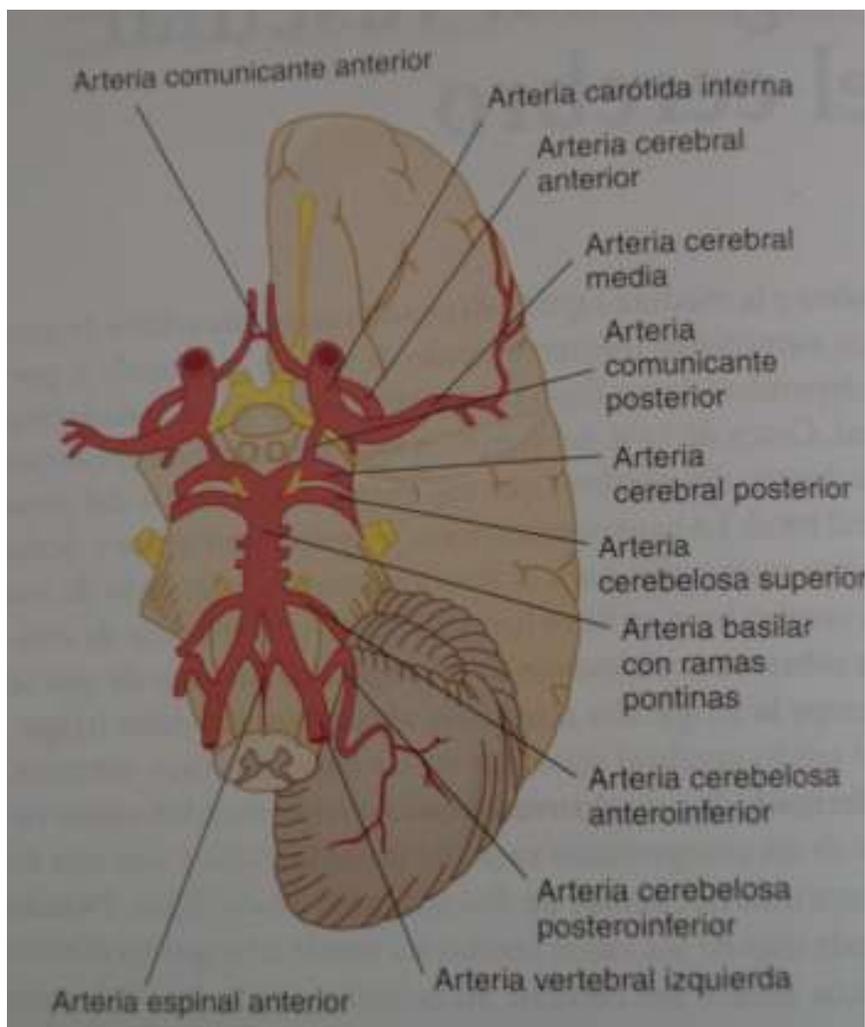


Fig. 18. círculo arteria o polígono de Willis.¹⁰

Arterias cerebrales.

Además de aportar ramas a las porciones más profundas del encéfalo, las ramas corticales de las arterias cerebrales irrigan una superficie y un polo del cerebro.

Las ramas corticales de:

- La arteria cerebral anterior irrigan la mayor parte de las superficies medial y superior del cerebro y el polo frontal.
- La arteria cerebral media irriga la superficie lateral del cerebro y el polo terminal.
- La arteria cerebral posterior irrigan la superficie inferior del cerebro y el polo occipital.¹⁴

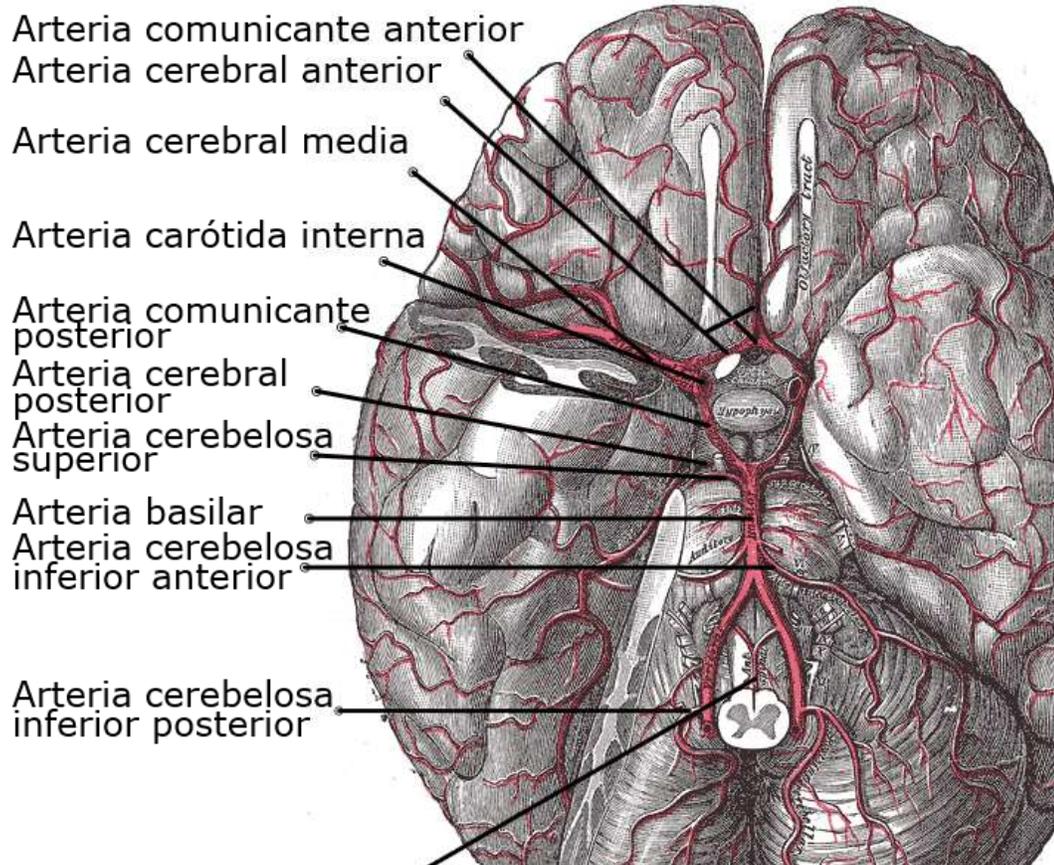


Fig.19. Arterias cerebrales.

5. Vasos sanguíneos.

5.1. Estructura de los vasos sanguíneos.

La porción vascular del sistema circulatorio se compone de distintos compartimentos vasculares que se clasifican según su tamaño, estructura y función. Entre estos se encuentran las arterias, que son vasos de conducción y de resistencia, los capilares y las venas.¹⁷

5.1.1. Túnica íntima.

Consiste en una sola capa de células endoteliales, un compartimiento subendotelial que contiene células de músculo liso escasas y tejido conjuntivo que se extiende hasta el lado luminal de la lámina elástica interna. La íntima de la aorta es más gruesa que la de otras arterias elásticas y contiene proteínas de la matriz, como colágeno, proteoglicanos y cantidades bajas de elastina. Normalmente, también se identifican en ella linfocitos fijos ocasionales, macrófagos y otras células inflamatorias provenientes de la sangre.¹⁷

5.1.2. Túnica media.

La capa siguiente hacia el exterior es la túnica media, la más gruesa de todas. La limitan las láminas elásticas interna y externa, y está conformada por numerosas láminas elásticas y células de músculo liso contenidas en una matriz extracelular de tejido conjuntivo. En la aorta, la media se organiza en unidades laminares, que consisten cada una en dos láminas elásticas concéntricas con células de músculo liso, así como de la matriz asociada, que se ubica entre ambas láminas. La media de la aorta torácica contiene más elastina mientras que en la aorta abdominal es más rica en colágeno.

En las arterias elásticas, las fibras elásticas se encuentran dispersas entre las células de musculo liso y sirven para reducir al mínimo la pérdida de energía al tiempo que se producen los cambios de presión entre la sístole y la diástole.

En las arterias elásticas más pequeñas, la nutrición de la media depende de la difusión a partir de la luz del vaso sanguíneo. Los nutrientes atraviesan el endotelio y las capas de musculo liso. No obstante, los vasos sanguíneos con más de 28 capas de musculo liso cuentan con una vasculatura propia, los vasos vasculares. Estos vasos finos se desprenden de las ramas viscerales y parietales de la aorta y conforman un plexo superficial que se distribuyen en el lugar en que confluyen la túnica adventicia y la media, para penetrar a través de los dos tercios externos de esta última. La túnica media también aloja fibras nerviosas autónomas, que influyen sobre la contractilidad vascular.¹⁷

5.1.3. Túnica adventicia.

La capa externa de la pared de los vasos sanguíneos contiene fibroblastos, tejido conjuntivo, nervios y vasos delgados de los cuales derivan los vasos vasculares. En la adventicia también pueden identificarse ocasionalmente células inflamatorias, así como cúmulos de linfocitos.

5.2. Arterias musculares.

La sangre que contienen las arterias elásticas se distribuye hacia los distintos órganos por medio de arterias musculares de gran calibre. La túnica media de una arteria muscular está constituida por capas de células de musculo liso sin bandas importantes de elastina, aunque cuenta con una lámina elástica interna prominente y, por lo general, con una lámina elástica externa. Las fenestraciones interrumpen la continuidad de la lámina elástica interna y

permiten que las células de musculo liso migren desde la media hasta la íntima. Puesto que carecen de capas pesadas de elastina, las arterias musculares se contraen de manera más eficiente. La intima de las arterias musculares, como de la aorta, también contiene células de musculo liso escasas, tejido conjuntivo y células inflamatorias ocasionales. Los vasos vasculares de se distribuyen en la pared externa de las arterias musculares más gruesas, pero no se identifican en las más delgadas. Al tiempo que el árbol vascular se ramifica en mayor grado, la túnica media se adelgaza y, excepto por el endotelio, la túnica íntima desaparece.

Las arterias musculares de pequeño calibre son reguladoras importantes del flujo sanguíneo. Sus luces estrechas incrementan la resistencia, con lo que reducen la presión de la sangre hasta niveles apropiados para el intercambio de agua y constituyentes del plasma a través de los capilares de la pared delgada ubicados en puntos distales. Las arterias musculares finas, que en ocasiones se denominan vasos de resistencia, también mantienen la presión sanguínea sistémica al regular la resistencia periférica total.¹⁷

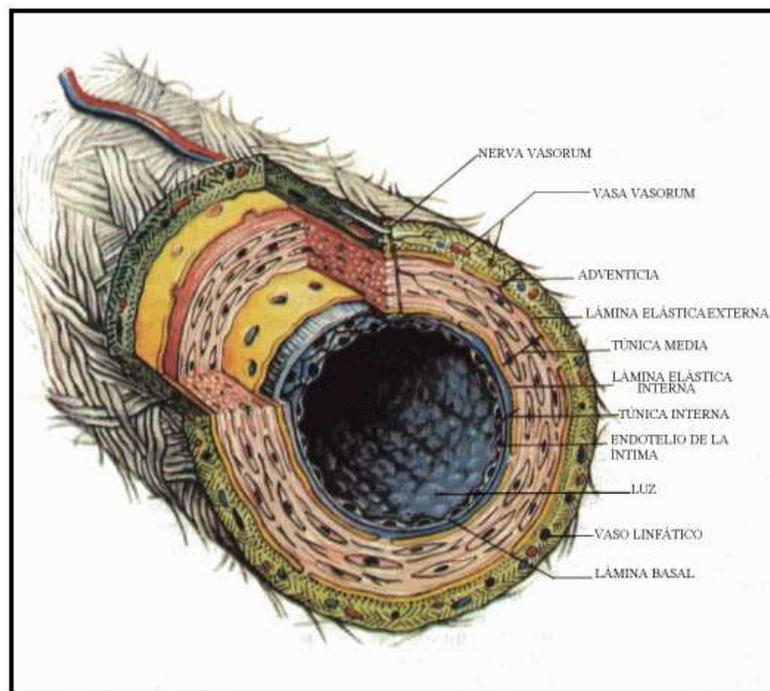


Fig. 20. Estructura de los vasos sanguíneos.¹⁷

5.3. Arteriolas.

Las arteriolas son los elementos más pequeños del sistema arterial. Cuentan con un recubrimiento endotelial, al que rodean una o dos capas de células de musculo liso. No se observa en ellas capas elásticas. Las arteriolas más finas permiten una regulación dinámica del flujo sanguíneo mediante vaso movilidad (modificación del calibre de una arteria), de manera que controlan la distribución de la sangre del árbol capilar.

En estos vasos sanguíneos, los de menor calibre, el endotelio solo recibe respaldo de una pequeña cantidad de células de musculo liso. El endotelio capilar permite el intercambio de solutos y células entre la sangre y el líquido extracelular. Una característica necesaria de ese intercambio es una reducción intensa de la presión, que impide el desplazamiento del líquido intravascular hacia el espacio extracelular.

El endotelio capilar es una membrana semipermeable, en la que el intercambio de solutos plasmáticos con el líquido extracelular se encuentra controlado por las dimensiones y la carga de las moléculas.

La permeabilidad de los capilares depende de sus células endoteliales. Los capilares cerebrales son muy impermeables debido a que las uniones entre sus células endoteliales se encuentran selladas, lo que impide el intercambio de proteínas a través de la pared vascular. El transporte en otros lechos capilares tiene lugar bien por efecto del paso de moléculas a través de uniones celulares incompletas o mediante pinocitosis, proceso por el que las moléculas atraviesan el citoplasma gracias al transporte por medio de las vesículas. Algunos investigadores sugieren que las vesículas se conectan entre sí para constituir un canal para el transporte directo de las proteínas

plasmáticas a través del citoplasma. En ciertas regiones, el endotelio capilar mismo cuenta con canales permanentes que traspasan las células endoteliales, o existen brechas dispersas entre estas. Los capilares fenestrados de los glomérulos renales tienen una adaptación específica para la filtración del plasma. Los sinusoides hepáticos, que no son capilares verdaderos, también cuentan con un endotelio fenestrado, lo que permite el acceso libre del plasma a las células hepáticas.¹⁷

5.4. Venas.

Las vénulas son los primeros vasos que reciben la sangre de los capilares. Su capa media delgada es apropiada para un vaso que no se enfrente a presiones intraluminales altas. Las vénulas se unen para originar venas delgadas y medianas, que a su vez convergen para constituir venas grandes. Las paredes de las venas de gran calibre no cuentan con las láminas elásticas características de las arterias elásticas; incluso la lámina elástica interna solo alcanza un desarrollo completo en las venas de mayor calibre. La media es delgada y las venas afluentes más pequeñas casi carecen de ella. Muchas venas, en particular en las extremidades, están provistas de válvulas formadas por pliegues de la capa íntima cubiertos por endotelio que impiden el flujo retrogrado y facilitan el desplazamiento de la sangre en las condiciones de presión baja y propias de la circulación venosa. Las vénulas poscapilares son el lugar en el que se produce la migración trasendotelial de los leucocitos hacia el tejido en las reacciones inflamatorias.¹⁷

5.5. Vasos linfáticos.

La circulación linfática se compone de capilares linfáticos en asa ciega, conformados por:

- Endotelio que carece de pericitos.

- Vasos linfáticos precolectores
- Vasos linfáticos colectores, que bombean la linfa hacia los ganglios linfáticos, los troncos linfáticos y por último los conductos torácico y linfático derecho, que devuelven la linfa a la sangre.

El filtrado de los capilares y las vénulas entra en los vasos linfáticos, que actúan como vía de transporte de células, material extraño y microorganismos hacia los ganglios linfáticos regionales. Los vasos linfáticos colectores cuentan con una capa de musculo liso con contractilidad intrínseca, que impulsa la linfa en sentido anterógrado. Sus válvulas intraluminales, como las de las venas, impiden el reflujo. El desarrollo embrionario y el crecimiento postnatal de los vasos linfáticos se encuentra bajo la regulación de factores vasculares de crecimiento endotelial y factores de crecimiento derivados de plaquetas, así como de las angiopoyetinas 1 y 2.¹⁷

5.6. Células endoteliales.

Las células de la pared de los vasos sanguíneos cuentan con propiedades únicas que resultan cruciales para su trabajo fisiológico normal y para la patogenia de las vasculopatías.

Las células endoteliales muestran una actividad metabólica intensa y tienen una participación estrecha en distintas funciones biológicas, entre otras la coagulación, la regulación plaquetaria, la fibrinólisis, la inflamación, la inmunoregulacion y la reparación. También modulan la función de las células de musculo liso vascular por medio de vías paracrinas. Las células endoteliales constituyen asimismo una estructura única de transducción mecánica, que modula los efectos de la fuerza de desgarró hemodinámica que se ejercen sobre la pared del vaso. Por efecto de la detección de fenómenos mecánicos, las membranas celulares endoteliales pueden

deformarse, con lo que activan la señalización bioquímica y conducen a la expresión de compuestos vasoactivos, factores de crecimiento, factores de coagulación, la fibrinólisis y el complemento, enzimas de degradación de la matriz, mediadores inflamatorios y moléculas de adhesión. La integridad del endotelio depende de varios tipos de complejos de adhesión que favorecen la adherencia entre la célula y el sustrato y la que se produce entre células.

Las moléculas de adhesión entre células y sustratos unen a las células endoteliales con su sustrato (p.ej. lámina basal). Forman complejos con el citoesqueleto intracelular, que participa en la transducción de señales intracelulares. Por ejemplo, la integrinas son moléculas heterodiméricas transmembrana que unen las células endoteliales a las moléculas de adhesión de la matriz extracelular, entre las que se encuentran la laminina, la fibronectina, el fibrinógeno, el factor de Von Willebrand y la trombospondina. Las colas citoplasmáticas de las integrinas se enlazan con el complejo de proteínas que regulan la adhesión en lugares específicos de contacto y se asocian con los microfilamentos de actina y los microtubulos del citoesqueleto.

Las moléculas de adhesión entre célula unen una célula endotelial con su vecina. De esta forma, la cadherina se ubica en las uniones de adhesión intracelulares y permite la oclusión en las uniones estrechas intercelulares. Las cadherinas se enlazan al citoesqueleto de actina por medio de las cateninas.

Las células endoteliales llevan a cabo un gran número de funciones metabólicas importantes. Muchas de estas funciones se encuentran bajo la regulación de factores séricos y hemodinámicos, que activan receptores de superficie y generan señales en las vías de transducción, regulan la transcripción de genes o desempeñan ambas funciones. Las células del endotelio normalmente no proliferan, aunque tras la lesión vascular y la pérdida de otras células endoteliales, se diseminan, migran y proliferan con

rapidez para restablecer la integridad estructural de ese tejido, de manera que protegen la pared de una posible enfermedad.

Las células endoteliales liberan distintos factores con actividad biológica cuando se activan. Algunas de estas moléculas bioactivas potentes sufren liberación local, actúan a poca distancia y se inactivan con rapidez. Por ejemplo la prostaciclina, que se sintetizan por la vía de la ciclooxigenasa, relaja el musculo liso e inhibe la agregación plaquetaria. La sintetasa del óxido nítrico del endotelio convierte la L-arginina y el O₂ en L-citrulina y óxido nítrico. El óxido nítrico inhibe la agregación y la adhesión de los trombocitos. También modula el tono vascular y la proliferación de las células de musculo liso vascular al incrementar la concentración de monofosfato-3, 5 ciclico de guanosina, que a su vez activa a la cinasa de proteínas dependiente de cGMP. Es probable que el óxido nítrico ayude a controlar el tono muscular de las arterias grandes y de los vasos de resistencia. Tras estimular a los receptores de las células endoteliales con agonistas se liberan prostaciclina y óxido nítrico, e inhiben juntos la agregación plaquetaria. Entre los compuestos que favorecen la liberación del óxido nítrico, pueden mencionarse la acetilcolina, la bradicinina y la adenosina difosfato (ADP). El óxido nítrico es incluso más lábil que la prostaciclina, con una semivida de 6s.

Varios péptidos bioactivos actúan también sobre el tono vascular. Las endotelinas son una familia de proteínas vasoconstrictoras potentes que sintetizan las células endoteliales. Se unen a dos subtipos de receptores, ambos se identifican en las células de musculo liso, pero solo uno en las células endoteliales. La enzima convertidora de angiotensina (ECA) del endotelio transforma la angiotensina I en angiotensina II, un vasoconstrictor potente con importancia en la patogenia de la hipertensión.

Los factores que derivan de las células endoteliales también controlan ciertas respuestas inmunitarias. Al igual que los macrófagos, las células endoteliales expresan antígenos de histocompatibilidad de clase II cuando reciben estimulación. Así, pueden colaborar con los monocitos o incluso sustituirlos para activar los linfocitos. Las respuestas inmunitarias contra las células endoteliales son un componente primordial del rechazo de órganos tras el trasplante, y podrían desempeñar algún papel en la patogenia de la arterioesclerosis en el injerto.¹⁷

6. Enfermedades vasculares cerebrales.

6.1. Trombo – embolismo (isquemia e infarto).

El concepto de enfermedad cerebrovascular se refiere a todo trastorno en el cual un área del encéfalo se afecta de forma transitoria o permanente por una isquemia o hemorragia, estando uno o más vasos sanguíneos cerebrales afectados por un proceso patológico. El término ictus representa de forma genérica un grupo de trastornos que incluyen el infarto cerebral, la hemorragia cerebral y la hemorragia subaracnoidea. 'Ictus' es un término latino que, al igual que su correspondiente anglosajón – *stroke* –, significa 'golpe', ambos describen perfectamente el carácter brusco y súbito del proceso. Son sinónimas las denominaciones de accidente cerebrovascular, ataque cerebrovascular y apoplejía.

Según su naturaleza, la enfermedad cerebrovascular se puede presentar como isquemia o como hemorragia, con una proporción en torno al 85 y 15%, respectivamente.¹⁸

El accidente vascular es la tercera causa de muerte después del infarto al miocardio y el cáncer. Como en otros sitios, las enfermedades vasculares pueden ocasionar obstrucción de vasos, produciendo isquemia, o bien, rotura de estos, dando como resultado una hemorragia.

Los trastornos vasculares del sistema nervioso pueden ocasionar.

- 1) Disminución del flujo sanguíneo (isquemia), ya sea generalizado o local, que puede ocasionar necrosis (infarto) si dura el tiempo suficiente.
- 2) Rotura de estructuras vasculares, produciendo una hemorragia que puede ser intraparenquimatosa o en el espacio subaracnoideo.¹⁷

6.2. Triada de Virchow (trombo-embolia).

Para que se desarrolle trombosis se requiere que existan tres aspectos básicos conocidos como: lesión endotelial, alteración del flujo laminar e hipercoagulación.

Lesión endotelial: esta lesión inicia con la activación de sustancias proagregantes, de modo que la formación de trombos es estimulada por la pérdida del endotelio, cuyas causas pueden ser hipertensión arterial, placas de ateromas y endotoxinas bacterianas.

Alteración del flujo laminar: cuando el flujo sanguíneo se torna turbulento, favorece la agregación plaquetaria, alteración que puede deberse a placas de ateromas y endotoxinas bacterianas.

Hipercoagulación: en estos casos, el mecanismo de la coagulación se desencadena por la liberación de tromboplastina. Existen dos tipos de trombos:

- a) Mural: que ocurre en vasos de gran calibre, aurículas y ventrículos que se caracteriza por que no obstruyen por completo el paso de la sangre, y generalmente se deben a infartos del miocardio y a fibrilaciones.
- b) Oclusivo: que se presenta en vasos de pequeño calibre, obstruye por completo el paso de la sangre y es causados por aterosclerosis.¹⁹

6.3. Flujo sanguíneo cerebral.

El flujo normal de sangre cerebral (FSC) es aproximadamente de 50 a 60 ml/100g/min y varía dependiendo del sector cerebral. En respuesta a la isquemia, la autorregulación cerebral y mecanismos para compensar una

reducción del FSC por vasodilatación local, permite la circulación colateral y el aumento de la extracción de oxígeno y la glucosa de la sangre. Sin embargo, cuando el FSC se reduce a menos de 20 ml/100g/min, sobreviene una disminución de la actividad en un intento de preservar las reservas de energía. FSC de menos de 10ml/100g/min da como resultado una lesión neuronal irreversible.³⁸

Factores etiológicos de los eventos isquémicos.

El cerebro recibe cerca del 20% del gasto cardiaco basal. La glucólisis aeróbica es prácticamente la única fuente de energía del tejido cerebral maduro. Las reservas del glucógeno del SNC son escasas y las de oxígeno prácticamente nulas; por tanto, es indispensable un aporte ininterrumpido de sangre oxigenada para mantener la integridad cerebral. El riego sanguíneo cerebral proviene de las arterias carótidas internas, las vertebrales. Las carótidas constituyen la “circulación arterial”, que irriga la mayor parte de las estructuras superficiales y profundas de los hemisferios cerebrales; las arterias vertebrales son responsables de la “circulación posterior” que alimenta el tallo cerebral, el cerebelo y el territorio de las arterias cerebrales posteriores. Los circuitos posterior y anterior se anastomosan a través del polígono de Willis. Esta red anastomótica situada en la base del cerebro es de anatomía muy variable, pero en algunos individuos afortunados, el riego sanguíneo es suficiente para que a pesar de la obstrucción total de ambas carótidas y una arteria vertebral el paciente se mantenga asintomático. A pesar de estas complejas ventajas hemodinámicas muchas personas presentan isquemia generalizada o local que conlleva a un infarto cerebral, lo que produce una encefalopatía isquémica. La isquemia generalizada puede ser secundaria a un paro cardiorrespiratorio o a la hipotensión grave por choque grave. Si la falta de perfusión es breve (minutos), las funciones neurológicas se recuperan con prontitud, produciendo solo una confusión

post isquémica transitoria. Algunos pacientes se recuperan de forma más lenta, pero pueden presentar una limitación leve de las funciones cerebrales superiores, que puede afectar la recuperación por completo de sus actividades. El daño más grave puede ocasionar demencia y espasticidad. Cuando el periodo isquémico es prolongado, el paciente puede no recuperar el estado consciente, presentar postura de decorticación y crisis convulsivas, o inclusive permanecer en estado vegetativo de manera indefinida.

Aunque todo el cerebro presente una perfusión inadecuada, se observa una notable focalización de las alteraciones patológicas. Ciertas poblaciones de células tienen una vulnerabilidad selectiva al daño isquémico, incluyendo las grandes neuronas ubicadas en el sector Somer del hipocampo, las células de Purkinje del cerebelo y las neuronas de las capas 3 y 5 de la corteza cerebral.

Se desconoce el mecanismo de dicha vulnerabilidad selectiva, pero quizá tenga relación con los requerimientos del metabolismo energético local, factores hemodinámicos y neurotransmisores regionales. En particular, cuando la isquemia ocasiona una falta de aporte de energía al cerebro, las membranas se despolarizan, permitiendo la liberación descontrolada de los aminoácidos neurotransmisores glutamato y aspartato. Estos neurotransmisores se unen a los canales catiónicos regulados por ligando en las células postsináptica, propiciando la abertura de las compuertas para la entrada del calcio y sodio. El sodio despolariza la membrana celular, mientras que el calcio activa las proteasas intracelulares y disminuye la producción de energía por las mitocondrias, incrementando la falta de aporte energético y magnificando el daño celular. La lesión ocasionada por la liberación anormal de neurotransmisores se denomina "excitotoxicidad". Este mecanismo podría participar en trastornos neurodegenerativos y en la epilepsia, así como en el accidente vascular. En la toxicidad por excitación neuronal, las zonas de daño cerebral dependen de la presencia de neurotransmisores tóxicos a nivel local. Por ejemplo la alta concentración de

aminoácidos neurotransmisores aumenta la vulnerabilidad de la capa media de la corteza al daño isquémico, lo que da como resultado una banda de necrosis en esta región, debido a que el tejido infartado es infiltrado por macrófagos, adquiere un aspecto notable característico denominado “necrosis laminar”.

Por factores hemodinámicos, se producen infartos limítrofes, que se presentan en las uniones de las principales zonas de irrigación arterial. Estas zonas corresponden a las regiones menos irrigadas por las arterias, de manera que al disminuir la presión de perfusión, son las primeras en desarrollar insuficiencia. La zona limítrofe clásica se localiza en la porción distal de los territorios irrigados por las arterias cerebrales anteriores y media. En casos de isquemia generalizada, esta región en ambos hemisferios puede infartarse, produciendo infartos simétricos parasagitales en forma de cuña de gran convexidad.¹⁷

6.4. Isquemia regional.

La alta prevalencia y el carácter progresivo de la aterosclerosis se reflejan en el hecho de que la enfermedad vascular cerebral obstructiva sigue siendo una de las principales causas de morbimortalidad. La aterosclerosis predispone a trombosis vascular y acontecimientos embólicos que pueden producir isquemia localizada y más adelante infarto cerebral.¹⁷



Fig. 21. Corte coronal a través del cerebro donde se muestra un infarto de gran tamaño ocasionado por la oclusión de la arteria carótida interna.

Factores etiológicos.

Los infartos cerebrales suelen clasificarse como hemorrágicos o blandos. En general, los infartos causados por embolización son hemorrágicos, en tanto que aquellos desencadenados por trombosis local son isquémicos (o blandos). Los émbolos obstruyen de manera súbita el flujo sanguíneo vascular, después de lo cual los segmentos distales de los vasos sanguíneos afectados se tornan necróticos, con presencia de sangrado en la región durante la fase de reperfusión. Las placas ateroscleróticas en las arterias carótidas común e internas pueden propiciar la formación de émbolos, pero el corazón también es una fuente importante de estos, sea por infección o algún defecto valvular, presencia de una pared endocárdica hipocinética trombogénica por un infarto al miocardio previo o trombos auriculares secundarios a fibrilación auricular, en particular cuando se relaciona con insuficiencia mitral. La embolia grasa y la trombosis venosa profunda de la

circulación venosa sistémica pueden alcanzar el cerebro a través de un agujero oval permeable mediante embolización paradójica. Los émbolos tumorales, por lo común debido a un mixoma auricular, o los émbolos amnióticos son causas bien identificadas aunque raras.¹⁷

Patología.

La ausencia completa de circulación cerebral origina la muerte de tejido encefálico en 4 a 10 min; cuando es menor de 16 a 18 ml/100g de tejido por minuto se produce un infarto en 60 min y si la irrigación es menor de 20 ml/100g de tejido por minuto aparece isquemia sin infarto a menos que se prolongue durante varias horas o días.

El infarto cerebral focal ocurre por dos mecanismos:

- 1) La ruta necrótica, en la que la degradación del citoesqueleto celular es rápida, principalmente al faltar sustratos energéticos a la célula
- 2) La ruta de la apoptosis, en que la célula está “programada” para morir.²⁰

La mayor parte de los infartos causados por trombosis son isquémicos o blandos y son difíciles de observar durante varias horas, después de lo cual es notable el reblandecimiento y el descoloramiento del tejido. Al cabo de 3 a 5 días se observan inflamación y licuefacción, tiempo durante el cual el paciente se encuentra en peligro porque el infarto ejerce un efecto de masa. Posteriormente el infarto madura en el transcurso de semanas a meses, para dar lugar a un espacio quístico, en ocasiones acompañado por un crecimiento compensatorio de los ventrículos. Si el flujo sanguíneo se recupera hacia un infarto blando, como suele ocurrir en padecimientos embólicos o por compresión vascular, suele haber sangrado hacia los tejidos

reblandecidos, lo que origina un infarto hemorrágico, que es fácilmente identificable a simple vista o mediante estudios radiológicos.

Como sucede con otros tejidos, el patrón de cambios histopatológicos sucesivos permite calcular la edad del infarto. Si un paciente sobrevive durante algunos minutos o varias horas, no se observan cambios. Si el paciente sobrevive durante 6 a 24 horas, aparecen en el sitio de infarto neuronas eosinófilas contraídas (neuronas rojas) con núcleos picnoticos, en tanto que macroscópicamente, la zona de infarto presenta una ligera decoloración y el reblandecimiento con borramiento del borde entre la sustancia gris y la blanca. Estos cambios son más evidentes conforme el infarto envejece. A las 24 a 72 horas el tejido es infiltrado por neutrófilos y los vasos sanguíneos son muy evidentes. El tejido es de consistencia blanda y se encuentra edematoso hasta el punto de producir un efecto de masa con consecuencias mortales.

Entre las 72 y las 96 horas, los neutrófilos son sustituidos por macrófagos, que eliminan los restos del infarto a una velocidad de 1ml por mes. Es esta etapa, el tejido infartado tiene una consistencia extremadamente suave. En la segunda semana, la proliferación de astrocitos supera la de los macrófagos, y durante las siguientes semanas a meses, forma una densa red fibrilar glial alrededor del tejido muerto, mientras los macrófagos eliminan los restos del tejido infartado, de manera que la lesión se transforma en un quiste recubierto por glía atravesando en algunos puntos por delgadas capas gliales y pequeños vasos sanguíneos, además de un recubrimiento de lípidos residuales y macrófagos ocupados con hemosiderina.

La diversidad de déficits neurológicos causados por el accidente vascular es reflejo directo de la versatilidad funcional del cerebro. Por ejemplo, las prolongadas y delgadas arterias estriadas, que se originan en la arteria cerebral media proximal, suelen ser obstruidas por aterosclerosis y trombosis.

Los infartos resultantes con frecuencia afectan la capsula interna produciendo hemiplejia. De la misma manera, la trifurcación de la arteria cerebral media es un sitio predilecto para el alojamiento de émbolos y de trombosis secundaria al daño aterosclerótico. La obstrucción de la arteria cerebral media en esta zona disminuye de forma importante el riego sanguíneo de la corteza hemiesferica, produciendo un déficit motor y sensorial. Si involucra al hemisferio dominante, se desarrolla afasia.¹⁷

La isquemia localizada puede relacionarse con tres síndrome clínicos distintos:

- Ataque isquémico transitorio (AIT): se refiere a una disfunción cerebral focal de menos de 24 horas de duración que por lo general se presenta solo por unos cuantos minutos. Aunque la recuperación neurológica suele ser total, la AIT conlleva un alto riesgo de infarto cerebral. Los AIT, al igual que la angina, son advertencias de disfunción en el riego sanguíneo de un órgano crítico y su presencia suele conducir al diagnóstico y a implementar medidas terapéuticas. Un paciente con AIT tiene riesgo de presentar más adelante infarto cerebral; cerca de una tercera parte de los casos con AIT, presentara accidente vascular en los próximos 5 años del acontecimiento inicial, pero el periodo de mayor riesgo se produce en los 30 días posteriores; en una tercera parte los AIT simplemente continúan, y el otro grupo no se volverá a presentar acontecimiento alguno. Aunque los AIT con frecuencia se consideran precursores del accidente vascular, debe señalarse que muchas personas (50 al 85%) que presentan un infarto cerebral nunca tuvieron como antecedente un AIT. Si un AIT dura más de unos cuantos minutos, se produce cierto grado de daño de los tejidos que puede ser identificado en el estudio de resonancia magnética (RM), en las secuencias de inversión de la difusión del agua.

- Accidente vascular cerebral en evolución: hace referencia a la evolución en pausas de los síntomas neurológicos conforme se observa al paciente. Este síndrome es reflejo de la propagación del trombo en las arterias carótida o basilares y representa una situación de inestabilidad clínica que requiere un tratamiento urgente.
- Accidente vascular cerebral concluido: es el término utilizado para referirse al déficit neurológico estable o fijo causado por un infarto cerebral. 2 a 3 días después de concluido el infarto cerebral, puede haber suficientes componentes citotóxicos cerebrales y edema vasogeno en el sitio del infarto para aumentar la presión intracraneal y producir un hernia.¹⁷

6.5. Enfermedad vascular cerebral obstructiva regional.

Patología: las diferentes enfermedades vasculares cerebrales obstructivas que producen infartos cerebrales pueden ser clasificadas por el calibre y el tipo de vasos sanguíneos involucrados.

Grandes arterias intracraneales y extracraneales: estas arterias son sitios frecuentes de aterosclerosis. De manera destacada, las placas ateroscleróticas se presentan con mayor frecuencia en la arteria carótida común y su bifurcación en las ramas externa e interna. La obstrucción de una arteria carótida interna afecta el hemisferio ipso lateral, pero esto puede ser compensado por la variabilidad de la circulación colateral a través de las arterias comunicante anterior y posterior. Con mayor frecuencia, la obstrucción de la arteria carótida produce infartos ubicados en la totalidad o alguna parte de la zona de irrigación de la arteria cerebral media. las consecuencias de las enfermedades de grandes vasos dependen de la estructura del polígono de Willis. De esta manera una arteria comunicante

anterior de gran calibre puede ayudar a mantener la circulación colateral manteniendo el flujo sanguíneo hacia el lóbulo frontal cuya irrigación este comprometida por obstrucción de la arteria carótida interna. La arteria cerebral media, es obstruida con mayor frecuencia por trombosis resultante de aterosclerosis del polígono de Willis. Debido a que el calibre de los vasos disminuye de manera importante en la trifurcación de la arteria cerebral media, es el sitio que se obstruye con mayor frecuencia por émbolos.

Aunque la aterosclerosis es la principal causa de infarto isquémico, también puede ser causado tanto por disección arterial como por vasculitis.



Fig. 22. Imagen por tomografía computarizada donde muestra un infarto ocasionado por la oclusión de una arteria cerebral anterior del lado derecho (flechas).¹⁰

Arteria y arteriolas del parénquima: estos vasos presentan aterosclerosis con menor frecuencia, pero suelen presentar daño por hipertensión y pueden

disminuir su calibre a causa de una aterosclerosis, provocando pequeños infartos en los territorios irrigados por vasos penetrantes profundos. Estos infartos por lo general son menores de 15 mm de diámetro y se denominan infartos lagunares. Dependiendo de la especialización de la micro región irrigada, los síntomas pueden variar desde ausentes hasta hemiparesia contralateral profunda, por un infarto de la capsula interna o solo perdida de la sensibilidad en el hemicuerpo causada por un infarto lagunar del tálamo. Cuando son múltiples dichos mini infartos pueden originar un déficit cognitivo conocido como demencia por múltiples infartos.

Por encefalopatía hipertensiva se entienden las complicaciones neurológicas agudas de la hipertensión maligna. Como sucede en otros órganos, la hipertensión puede causar necrosis fibrinoide de pequeñas arterias y arteriolas así como hemorragias diminutas (petequias). El edema cerebral puede aparecer como complicación de la patología vascular. La encefalopatía hipertensiva suele manifestarse desde el punto de vista clínico por cefalea y vomito que evoluciona hasta el coma y la muerte. Con el tratamiento antihipertensivo moderno, son raros los casos de hipertensión maligna.

Microcirculación: los capilares pueden ser obstruidos por pequeños émbolos, formados, por ejemplo, por grasa o aire. Los émbolos de grasa habitualmente originados en una fractura ósea atraviesan la circulación hasta llegar a los vasos sanguíneos cerebrales hasta el punto en que su diámetro supera el calibre de dichos vasos, por lo que obstruyen el flujo de sangre. El endotelio capilar distal presenta hipoxia y se torna permeable, desarrollando petequias, principalmente en la sustancia blanca. Los émbolos aéreos liberan muchas pequeñas burbujas que se fragmentan conforme avanzan en la circulación al atravesar bifurcaciones vasculares, hasta el punto en que impiden el flujo vascular en los capilares y los vasos más delgados. Es estos

casos, las petequias están menos limitadas a la sustancia blanca que lo que sucede en los émbolos grasos.

Circulación venosa: las venas cerebrales drenan hacia los grandes senos venosos, el mayor de los cuales corresponde al seno sagital, que recibe el drenaje venoso de las porciones superiores de los hemisferios cerebrales. La trombosis del seno venoso en el cerebro es una posible complicación mortal de la deshidratación, la flebitis causada por infección en sitios adyacentes, como mastoiditis, la obstrucción por una neoplasia como el meningioma o la anemia de células falciformes. Dado que la obstrucción venosa puede originar estasis por gravedad, la trombosis abrupta del seno sagital, puede ocasionar infarto hemorrágico bilateral de los lóbulos frontales. Una obstrucción de evolución más lenta del seno, permite un reclutamiento de vasos sanguíneos colaterales a través del seno sagital inferior, el cual se encuentran el borde inferior de la hoz y drena hacia el seno recto.¹⁷

Accidente de vasos pequeños.

El termino infarto lagunar se refiere a la necrosis residual después de una oclusión aterotrombotica o lipohialinoica de una arteria de calibre pequeño (30 a 300um) en el encéfalo. El termino accidente de vasos pequeños se refiere a la oclusión de las arterias penetrantes pequeñas y en la actualidad es el término que se prefiere. Los accidentes de este tipo comprenden alrededor de 20% de todos los accidentes cerebrovasculares.

El tronco de la arteria cerebral media, las arterias que integran el polígono de Willis y las arterias vertebrales y basilares emiten ramas de 30 a 300um que penetran en la sustancia profunda gris y blanca del cerebro o el tallo encefálico. Cada una de las ramas de menor calibre se puede ocluir por aterotrombosis en su origen o por engrosamiento lipohialinotico. La trombosis

de estos vasos origina infartos pequeños conocidos como lagunares (del latín *lacuna* o “cumulo” de líquido detectado en la necropsia). Su diámetro varía entre 3mm y 2 cm. Los principales factores de riesgo son la hipertensión y el envejecimiento.²⁰

6.6. La hemorragia intracraneal: puede ser intraparenquimatosa o localizarse en el espacio subaracnoideo.

Factores etiológicos: la hemorragia intraparenquimatosa es denominada hemorragia intracerebral, y por lo general se produce por la rotura de pequeños vasos frágiles o mal formaciones vasculares. La hemorragia subaracnoidea por rotura de aneurismas o malformaciones vasculares.¹⁷

Hemorragia intracerebral.

Patología: las hemorragias cerebrales que se producen sin traumatismo de por medio suelen ser ocasionadas por malformaciones vasculares o como consecuencia de una hipertensión de larga duración. La hemorragia intracerebral hipertensiva se presenta en regiones específicas, que en orden de frecuencia son:

- 1) Ganglios basales- tálamo (65%).
- 2) Puente (15%).
- 3) Cerebelo (8%).

La hemorragia intracerebral hipertensiva también puede presentarse en las sutancia blanca de los hemisferios cerebrales, en donde se denomina hemorragia intracerebral hipertensiva lobular. La hemorragia intracerebral hipertensiva lobular puede ser el indicio de una agiopatía amiloidea, una

malformación vascular, una coagulopatía o un sangrado dentro de un tumor, además de simple hemorragia hipertensiva.

La hipertensión compromete la integridad de las arteriolas cerebrales causando depósitos de lípidos y material hialino en sus paredes una alteración referida como lipohialinosis. Los aneurismas de Bouchard, están localizados principalmente a lo largo del tronco de las arteriolas, más que en los sitios de bifurcación.

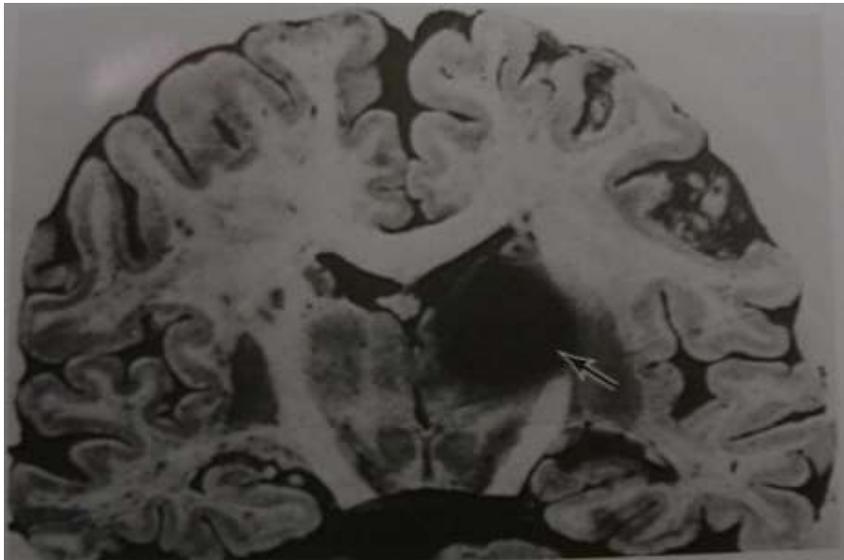


Fig. 23. Hemorragia en el tálamo posterior derecho y capsula interna.¹⁰

Características clínicas: el inicio de los síntomas de la hemorragia cerebral hipertensiva es abrupto. Un paciente puede pasar de forma súbita de una cefalea intensa a un estado de coma. Las hemorragias intracerebrales hipertensivas de los ganglios basales, pueden ocasionar hemiparesia contralateral. Si un hematoma se extiende de forma progresiva, como suele suceder durante el primer día de evolución, puede producir la muerte cuando alcanza un umbral de volumen crítico de alrededor de 30 mililitros. Un hematoma en crecimiento puede causar la muerte por hernia transtentorial o

por rotura dentro de un ventrículo lateral, que a su vez llevan a una hemorragia intraventricular masiva.

Hemorragia intraventricular: la extensión de la hemorragia intracerebral hipertensiva, dentro del ventrículo expande con rapidez todo el sistema ventricular con sangre incluyendo el 4to ventrículo. La sangre puede emerger por el agujero de Magende y Luschka. La muerte puede ser ocasionada por la distensión del 4to ventrículo y la compresión de centro vitales de medula. El drenaje ventricular permite reducir la presión intracraneal y retirar la sangre intraventricular.

Hemorragia pontina: en esta situación catastrófica, la pérdida del estado de conciencia es el resultado del daño a la formación reticular, una lesión que ensombrece otros déficits específicos de pares craneales. La hemorragia por lo general se inicia en la porción media del puente cerebral. Tiende a invadir centros vitales en la medula con mínimo aumento de volumen, lo que por lo general ocasiona la muerte o una discapacidad grave.

Hemorragia cerebelosa: el sangrado en el cerebelo produce ataxia de inicio súbito junto con una intensa cefalea occipital y vomito. La expansión del hematoma, pone en riesgo la vida al comprimir la medula o por hernia cerebelosa a través del agujero magno. El drenaje quirúrgico del hematoma permite salvar la vida con escasas secuelas neurológicas, en tanto que la intervención quirúrgica para hematomas intracerebrales ubicados en otros sitios es de poca o nula utilidad.

Además de la hipertensión, la hemorragia intracerebral espontanea puede ser ocasionada por sangrado de una malformación artero-venosa, erosión de los vasos sanguíneo por una neoplasia primaria o secundaria, daño endotelial como sucede en infecciones por Rickettsias, diátesis hemorrágica

o infarto por émbolos y hemorragia secundaria dentro de una zona de necrosis (conversión hemorrágica).

Angiopatía amiloidea: esta alteración vascular se origina por los depósitos de proteína beta amiloide débiles y friables. Afecta principalmente a los pequeños vasos intraparenquimatosos en la sustancia blanca lobular y su rotura puede ocasionar hemorragia intracerebral hipertensiva lobular. La angiopatía amiloidea es más frecuente conforme aumenta la edad y es una causa importante de hemorragia intracerebral hipertensiva en el anciano, en quienes la angiopatía puede coexistir con enfermedad de Alzheimer, una enfermedad neurodegenerativa en la que existe alteración en la síntesis de la proteína beta amiloide.¹⁷

6.7. Hemorragia subaracnoidea.

El aumento de la presión intravascular y el debilitamiento de las paredes arteriales conducen a la formación de aneurismas cerebrales que pueden romperse que pueden ocasionar hemorragia subaracnoidea. Los aneurismas rotos causan alrededor del 85 % de la hemorragias subaracnoideas, mientras que las malformaciones vasculares explican el restante 15%.¹⁷

6.8. Aneurisma saculares (en racimo).

Los aneurismas saculares son evaginaciones globosas que pueden romperse ocasionando hemorragia subaracnoidea. Tienden a presentarse en los sitios de ramificación de los vasos cerebrales o cerca del polígono de Willis.

Patología: cuando un vaso sanguíneo en desarrollo se divide en 2 ramas la capa muscular puede no desarrollarse adecuadamente en el sitio de

separación, creando una zona de adelgazamiento congénito, de la capa muscular cubierta solo por endotelio, la membrana elástica interna y la delgada capa adventicia. Con el tiempo, la presión ejercida por el flujo sanguíneo pulsátil proveniente de los vasos principales expande el defecto congénito. La membrana interna elástica puede sufrir degeneración o fragmentarse después de lo cual el saco aneurismático solo queda recubierto por la adventicia. Hay un proceso de remodelación activa de la pared vascular que quizá contribuye a la evolución del aneurisma.

Más del 90% de los aneurismas saculares, se presentan en las ramificaciones proximales de la circulación anterior irrigada por el sistema carotideo; sin embargo algunos se originan en las ramas de la circulación posterior en particular de las arterias comunicantes posteriores o cerebrales posteriores. Se distribuyen por igual en las uniones de

- 1) Arteria cerebral anterior y comunicante anterior.
- 2) Carótida interna-comunicante, posterior-cerebral, anterior-coroideas anteriores.
- 3) Trifurcación de la arteria cerebral media.

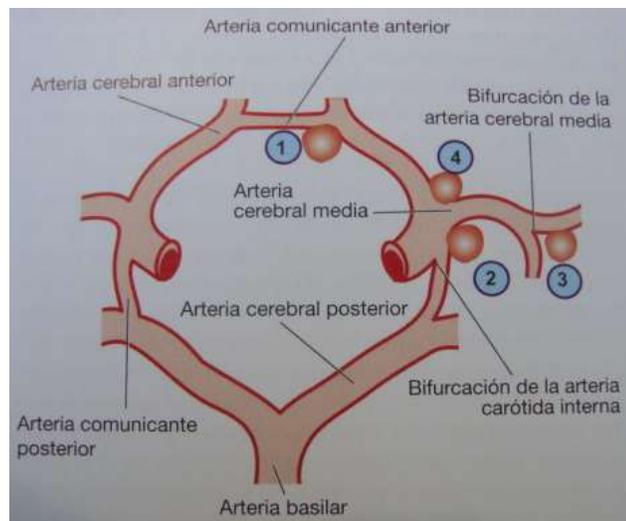


fig.24. círculo arterial cerebral con las localizaciones más frecuentes de los aneurismas saculares, los numero

indican la frecuencia del compromiso.⁵⁵

En el 15 al 20% de los casos, se presentan múltiples aneurismas. La incidencia de aneurismas cerebrales aumenta en caso de poliquistosis renal, coartación de la aorta y síndrome de hernia Ehlers-Danhlos.

Características clínicas: la rotura de un aneurisma sacular produce una hemorragia subaracnoidea que pone en riesgo la vida con una mortalidad del 35% durante la hemorragia inicial. La sangre puede ser expulsada a alta presión como corresponde a la circulación arterial, produciendo hemorragia intracerebral o intraventricular hasta en una tercera parte de los pacientes. La sangre en el espacio subaracnoideo irrita los vasos sanguíneos sensibles al dolor y la duramadre, ocasionando una cefalea intensa que el paciente suele describir como “el peor dolor de cabeza de mi vida”. Puede evolucionar con rapidez al estado de coma. Aquellos que sobreviven tres a cuatro días pueden desarrollar vasoespasmo, lo que influye en el nivel de conciencia, y déficits neurológicos focalizados. Los supervivientes del episodio inicial con frecuencia presentan recurrencia del sangrado en un plazo de 21 días, y el 50% de estos casos fallece. El tratamiento está encaminado a prevenir la recurrencia del sangrado mediante el aislamiento del aneurisma de la circulación utilizando la obstrucción quirúrgica del pedículo vascular que conecta el saco aneurismático con el vaso sanguíneo principal. La colocación de una grapa metálica en el pedículo del aneurisma impide el sangrado. Otra alternativa es el uso de la técnica endovascular para insertar un catéter a través de la arteria femoral, que es guiado hasta la circulación cerebral y a través del cual se colocan bobinas metálicas muy delgadas y trombogénicas dentro de los sacos aneurismáticos para propiciar su hemostasia. Este procedimiento es menos invasivo que la colocación de grapas y es al parecer igualmente efectivo y duradero.

En ocasiones el aneurisma sacular en el lugar de rotura se ensancha hasta formar una masa que puede comprimir los nervios craneales y producir una

parálisis o comprometer estructuras parenquimatosas e inducir síntomas neurológicos. De manera clásica, por ejemplo, un aneurisma de la arteria comunicante posterior puede comprimir el 3er par craneal, lo que da lugar a una parálisis aislada del nervio óculo-motor con dilatación pupilar.¹⁷

6.9. Aneurismas ateroescleróticos.

Los aneurismas causados por aterosclerosis se localizan con mayor frecuencia en las principales arterias cerebrales (vertebral, basilar y carótida interna) que son los sitios donde predomina las placas ateroescleróticas. La sustitución fibrosa de la media y la destrucción de la membrana elastina interna debilitan la pared arterial, dando lugar a una dilatación aneurismática. Conforme aumentan de tamaño, los aneurismas ateroescleróticos tienden a adoptar una configuración fusiforme y alargada. Un aneurisma ateroesclerótico en crecimiento puede comprimir nervios craneales o parénquima, ocasionando déficits neurológicos, localizados; por ejemplo, un aneurisma arterioesclerótico de la arteria basilar puede invadir el ángulo cerebelo Pontino, comprimiendo el octavo par craneal que a su vez produce el hipoacusia y vértigo. Los aneurismas basilares pueden comprimir el 5to para craneal causando neuralgia del trigémino o bien el séptimo par craneal que se manifiesta por espasmo hemifacial. Los aneurismas arterioescleróticos rara vez producen hemorragia subaracnoidea por rotura, pero la hemorragia al interior de la placa puede conducir a una obstrucción vascular o a una trombosis arterial e infarto isquémico.¹⁷

6.10. Malformaciones vasculares.

Las malformaciones vasculares se originan durante el desarrollo embrionario, pero se hacen evidentes como resultado de la angiogenia, el remodelamiento vascular y el reclutamiento de vasos en el parénquima normal. Se

denominan de acuerdo al tipo de canales vasculares presentes en la mal formación y en función de que el parénquima neuro-glial sea normal, gliótico o ausente. Las malformaciones vasculares pueden sangrar causando hemorragia subaracnoidea intraparenquimatosa o ambas. También pueden propiciar la irritación de la corteza cerebral normal, dando como resultado crisis convulsivas, o pueden alterar el riego sanguíneo de estructuras adyacentes propiciando déficits neurológicos focalizados.

Malformación Arterio-Venosa: una malformación arterio-venosa es una maraña de arterias y venas de diferente calibre y grosor de sus paredes separadas por parénquima gliótico anormal. Los vasos sanguíneos anormales, se forman durante la embriogenia como resultado de la comunicación focal entre las arterias y las venas cerebrales sin capilares de por medio. Los vasos sanguíneos anormales resultantes se localizan de manera característica en la corteza cerebral y la sustancia blanca adyacente contigua. La malformación suele aumentar de volumen con el tiempo y tiende a reclutar vasos sanguíneos de los tejidos circundantes.

Características clínicas: pueden aparecer crisis convulsivas debido a la irritación del tejido nervioso, déficits neurológicos localizados causados por insuficiencia vascular y hemorragias intracraneales, por lo general subaracnoideas o intracerebrales, más frecuentes en la segunda o tercera década de la vida. La hemorragia no suele ser grave, pero puede ser recurrente.

Angioma cavernoso: esta mal formación congénita es menos frecuente que las malformaciones arterio-venosas y consiste en conductos vasculares de paredes delgadas irregulares y gran capacidad sin presencia de parénquima nervioso aunque la mayor parte de los angiomas cavernosos son asintomáticos, pueden ocasionar hemorragia intracraneal, crisis convulsivas

o alteraciones neurológicas focales. Los angiomas cavernosos pueden ser múltiples en el 15 al 20 de los caso. Muchos pacientes presentan malformaciones cavernosas cerebrales autosómicas dominantes (MCC), de las cuales la forma más común, MCC1, se debe a mutaciones en el gen KRIT.

Telangiectasias: este grupo localizado de vasos sanguíneos de tipo capilar de paredes delgadas y dilatación uniforme dentro del parénquima nervioso normal, rara vez da lugar a crisis convulsivas o rotura. Suelen identificarse de manera accidental cuando se realizan estudios de imagen por otra indicación o durante la autopsia.

Angioma venoso: esta malformación consiste en la presencia de una o pocas venas dilatadas dentro del parénquima normal. Se encuentran distribuidos de forma aleatoria en la medula espinal o el cerebro y por lo general son asintomáticos.¹⁷

6.11. Demencia vascular.

Es la demencia secundaria a lesiones cerebrales causadas por enfermedad cerebrovascular. Su frecuencia es aproximadamente del 10 al 20% del total de las demencias. Sus características clínicas son: deterioro intelectual en los tres meses siguientes a un ictus con posterior evolución fluctuante o escalonada, historia de alteración de la marcha y caídas frecuentes, signos de focalidad en la exploración neurológica, predominio de déficit cognitivo subcortical y presencia de factores de riesgo vascular.¹⁸

6.12. Acción del estradiol en el endotelio

El endotelio representa un principal blanco para el estradiol. Los mensajeros endoteliales como el óxido nítrico (NO) y la prostaciclina son incrementados por el estradiol. De hecho, el estradiol puede incrementar la bioactividad de NO de manera aguda a través de la estimulación de la actividad de la sintasa de NO endotelial. De acuerdo con ello, el estradiol incrementa la bioactividad de NO. Aunque el efecto ateroprotector del estradiol parece independiente de la producción de NO, recientemente se propuso que la inducción de COX-2 y la producción de prostaciclina tienen un papel importante en la prevención de estría grasa. Por tanto, el efecto endotelial del estradiol podría representar un mecanismo clave de su efecto ateroprotector.³⁵

7. Accidente cerebrovascular como complicación en pacientes adictos a la cocaína.

7.1. Toxicidad de la cocaína y sus complicaciones.

La vía de administración de las sustancias es un factor a tener en cuenta pero conviene recordar que las reacciones agudas no se producen exclusivamente asociadas al consumo intravenoso, de modo que otras vías como la inhalatoria, comúnmente usada para la cocaína, que posibilita una rápida e intensa llegada de droga al cerebro pueden condicionar funestos daños.³⁷

Los mecanismos exactos por los que la cocaína produce sus efectos tóxicos en humanos no se conocen en su totalidad.

La absorción de la cocaína se hace a través de las mucosas y en los tractos respiratorio, gastrointestinal y genitourinario, en formas de hidrocloreuro y base. Por las características del alcaloide este proceso es rápido.

El 85% de la cocaína es metabolizada por tres diferentes vías diferentes: mediante colinesterasas plasmáticas se metaboliza a ecgoninametiléster; por medio de hidrólisis no enzimática a benzoilcogonina, ambos con escasa acción farmacológica. El tercer metabolito es producido a través de reacciones de N-desmetilación y es llamado norcocaína, el cual es farmacológicamente activo y tiene un papel importante en la toxicidad cardíaca y hepática. Vale la pena resaltar la variabilidad del metabolismo, ya que la actividad de las colinesterasas es menor en el feto, niños, embarazadas, ancianos y personas con enfermedad hepática, por lo que el

consumo o administración en estos grupos, implica un riesgo aumentado de toxicidad.

Otro metabolito que se produce con formas como el crack es el anhidroecgoninametilester, que también contribuye a la toxicidad. El consumo de cocaína asociado con alcohol incrementa 20 veces el riesgo de muerte súbita. Dicha combinación produce, a través de reacciones de transesterificación hepática, un metabolito llamada coca-etileno que bloquea la recaptación de dopamina en la hendidura sináptica, potenciando los efectos tóxicos de la cocaína, aumentando la demanda de oxígeno miocárdico y ejerciendo un efecto depresor miocárdico directo.²¹

Ni la cocaína ni sus metabolitos se unen a proteínas plasmáticas, la vida media de sus metabolitos oscila entre 4-6 horas y es más larga que la de la cocaína libre que es de aproximadamente 60 minutos.²²

La cocaína y la norcocaína producen inhibición de la recaptación de norepinefrina en la hendidura sináptica: además, aumentan la liberación de catecolaminas desde los depósitos centrales y periféricos, que a su vez estimulan adrenorreceptores beta y alfa. La cocaína produce aumento de la frecuencia cardíaca, la presión arterial sistémica y la contractilidad miocárdica, lo que conduce a un desbalance entre la entrega y demanda de oxígeno. También se produce un desbalance entre sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras, lo cual es evidenciable en el aumento en la producción de endotelina y la disminución en la producción de óxido nítrico.²¹

Dosis tóxica

30 mg por mucosa o vía parenteral. 500 mg por vía oral.

Nivel tóxico de cocaína en plasma: 0.0184 µg/ml

Nivel mortal de cocaína en sangre: 0.1-0.6 µg/ml

Muerte súbita con psicosis y agitación: 0.6 µg/L.²³

Efectos cardiovasculares

El aumento en la cantidad de noradrenalina a nivel de la sinapsis y en la circulación general (acompañada de un aumento de adrenalina) por estímulo de la médula suprarrenal van a producir una serie de efectos biológicos muy importantes como lo son el estímulo de los receptores adrenérgicos que promueven un incremento en el flujo de calcio intracelular que lleva a vasoconstricción y el estímulo de los receptores adrenérgicos que produce un aumento en la frecuencia, automatismo e inotropismo cardíacos. El aumento de la presión arterial por la vasoconstricción resultante constituye un importante aumento en la poscarga ventricular que induce hipertrofia muscular; la disminución del influjo de sodio al interior de la célula por el bloqueo de los canales rápidos tiene un efecto depresor sobre el miocardio, al que puede aunarse el efecto de la isquemia coronaria (que puede incluso provocar infartos transmurales). Además, la cocaína acelera el proceso de arteriosclerosis, favorece la agregación plaquetaria, y es directamente tóxica para el miocito cardíaco.

Efectos sobre el sistema digestivo

Se ha asociado a complicaciones intra-abdominales de tipo isquémico, produce isquemia intestinal más focal que difusa.

Efectos sobre el sistema respiratorio

A nivel nasal, en los pacientes inhaladores de cocaína, es frecuente la perforación del septo. La cocaína inhalada y el crack pero no la cocaína endovenosa, producen broncoconstricción en pacientes asmáticos y no asmáticos. En ocasiones la cocaína puede producir edema agudo de pulmón y neumotórax.²³

Efectos sobre el sistema nervioso central

En dosis bajas, la cocaína produce sensación de bienestar, alivio de la fatiga física, hiporexia e hiperactividad. A dosis mayores se presentan cuadros de labilidad afectiva, paranoia y ansiedad. La intoxicación aguda puede presentar agitación, midriasis, ansiedad extrema, comportamiento extraño, ataques de pánico, priapismo, comportamientos estereotipados, convulsiones, lateralización neurológica y coma.²³

Se han reportado una gran variedad de problemas neurológicos en relación al uso de cocaína que incluyen isquemia cerebral (infarto cerebral y déficit isquémico transitorio), hemorragia cerebral (hemorragia intraparenquimatosa y hemorragia subaracnoidea) y convulsiones, parciales, generalizadas y status convulsivo.

La enfermedad cerebrovascular originada por la cocaína se explica por el vasoespasmo inducido por la droga al incrementar los niveles de monoaminas extracelulares, como la dopamina, así como la formación de trombos y los cambios vasculíticos a nivel cerebral que deterioran la oxigenación celular. La isquemia genera anomalías importantes en la perfusión cerebral, con déficits severos e inclusive alteraciones cognitivas. La

recurrencia de los episodios con debilitación de la pared de los vasos aumenta la probabilidad de hemorragia cerebral

Las convulsiones fueron uno de los primeros efectos adversos conocidos de la cocaína. Se ha reportado su asociación con todas las formas de consumo, en todas las edades y han sido descritas incluso luego de dosis únicas.

Existen cuatro mecanismos generales que explican la producción de convulsiones por diferentes xenobióticos o toxinas (cocaína). En el primero, se produce un imbalance en los neurotransmisores responsables de la excitación y la inhibición, siendo los más importantes el ácido gama amino butírico (GABA) y el glutamato. El segundo es explicado por alteraciones en diferentes iones, fundamentalmente sodio; el tercero es por antagonismo de receptores de adenosina y, el ultimo, por alteración en la concentración de aminas biogenicas como la acetilcolina.²¹

7.2. Daño vascular y efectos en el sistema hemostático asociado al uso de cocaína.

La cocaína es un factor de riesgo vascular a largo plazo, al favorecer la ateromatosis. Produce complicaciones agudas entre ellas hemorragia cerebral por picos de hipertensión, vaso espasmo, vasculitis y cardiopatía.³⁸

El uso de cocaína puede afectar diversos territorios aunque principalmente las complicaciones isquémicas se observan en sistemas cardio y cerebrovascular. Desde el punto de vista clínico los usuarios crónicos de cocaína exhiben un mayor riesgo de angina de pecho, infarto agudo del miocardio, muerte súbita de origen cardiaco y accidentes vasculares cerebrales.

Los mecanismos responsables del daño vascular asociado al uso de cocaína son múltiples y no están totalmente dilucidados. Principalmente debido a sus propiedades simpático miméticas.²⁴

El daño vascular se vincula a una mayor demanda de oxígeno con limitación en el suministro del mismo debido a la vasoconstricción provocada por aumento de la producción de endotelinas en el endotelio, disminución de la producción de óxido nítrico y estímulo de los receptores alfa adrenérgicos por bloqueo de la recaptación presináptica de noradrenalina.³³

Los mecanismos etiológicos más sobresalientes de la patología hemorrágica asociada al consumo de cocaína incluyen hipertensión aguda, insuficiencia en la autorregulación cerebrovascular, aneurismas, mal formaciones vasculares, coagulopatias y vasculitis, así como los mecanismos etiológicos de la patología isquémica asociada al consumo de cocaína incluyen vaso espasmo, vasculitis, agregación plaquetaria, paro cardíaco, crisis hipertensivas asociadas a la insuficiencia de la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral y excitotoxicidad, las arterias involucradas en los pacientes con accidente cerebrovascular isquémico son: arteria cerebral anterior, arteria cerebral media, arteria cerebral posterior, arterias vertebro basilares, arterias medulares.³⁴

Sin embargo, los efectos vasomotores no explican por si solos todas las complicaciones isquémicas observadas en estos pacientes, especialmente aquellas que ocurren en un largo plazo. Es importante tener en cuenta que el uso de cocaína puede inducir trombosis coronaria, observada hasta en un 40% de los pacientes sometidos a angiografía por dolor torácico en relación al uso de cocaína. Esta obstrucción trombotica que puede afectar distintos territorios vasculares está asociada al desarrollo de aterosclerosis prematura, la que se encontró en un 76% de individuos con muerte súbita

asociada al uso de esta droga. Entre los elementos que determinan el inicio y progresión del daño vascular aterosclerótico la disfunción endotelial juega un papel fundamental. Evidencia obtenida de estudios in vitro y en modelos animales demuestra que la cocaína induce disfunción de las células endoteliales. En usuarios crónicos, hemos observado la existencia de disfunción endotelial importante demostrada por aumento significativo de estas células circulantes y niveles elevados de marcadores solubles de daño/activación de la célula endotelial. En este mismo sentido y en relación con las complicaciones tromboticas de la adicción, se ha demostrado activación de las plaquetas tanto en relación al uso agudo como crónico de la cocaína.²⁴

La patogenia de las lesiones vasculares isquémicas asociadas al uso crónico de cocaína no se ha dilucidado completamente y se han descrito varios mecanismos entre los que destacan:

- 1) Vasoconstricción.
- 2) Aumento del consumo de oxígeno.
- 3) Trombogénesis.

Es importante señalar que en cuanto al conocimiento actual sobre el daño vascular aterosclerótico, se ha sugerido que las plaquetas activadas no solo jugarían un papel en la trombogénesis sino también en la patogenia de la aterosclerosis. Estudios han demostrado la capacidad de las plaquetas activadas de inducir una reacción inflamatoria sobre las células de la pared vascular. Cuando las plaquetas se activan expresan CD40L la que al igual que otras citoquinas proinflamatorias, induce activación de las células endoteliales con secreción de quimioquinas tales como la “proteína de quimioatracción para monocitos” (MCP-1) e IL-8, lo que genera señales capaces de reclutar leucocitos y desencadenar una respuesta inflamatoria del endotelio. Por otra parte, la activación de las plaquetas lleva a la

secreción de múltiples, quimioquinas, incluyendo CCL3, CCL4 y RANTES entre otras. Después de su secreción desde las plaquetas, la quimioquina RANTES puede ser inmovilizada sobre la superficie de las células endoteliales. Este depósito de RANTES parece ser muy efectivo en condiciones de flujo para detener plaquetas y subsecuentemente monocitos o células T.²⁵

Tanto cocaína y metabolitos benzoilecgonina y el etileno de cocaína inducen secreción endotelial de Factor Von Wildebrand, posiblemente explicando riesgo trombótico después de la ingestión de cocaína. La secreción de Factor Von Wildebrand es probable que varíe entre capas vasculares, con células endoteliales cerebrales siendo particularmente sensibles. Estos resultados sugieren que el manejo clínico de la isquemia inducida por cocaína puede beneficiarse de terapias destinadas a interrumpir la interacción de Factor Von Wildebran.²⁷

7.3. Alteraciones de la barrera Hematoencefálica asociadas a cocaína.

La barrera hematoencefálica (BHE) es una barrera fisiológicamente dinámica y fundamental para el mantenimiento de la homeostasis cerebral. Además, actúa protegiendo al cerebro de agresiones por sustancias tóxicas y organismos patógenos. La Barrera hematoencefalica es, de hecho, una de las principales dianas de los neurofármacos, por su implicación en enfermedades neurodegenerativas, como el Alzheimer o la esclerosis múltiple. Sin embargo, la barrera hematoencefalica también limita la entrada al cerebro de muchos de los fármacos con dianas en el sistema nervioso central. En los últimos años han surgido diferentes estudios sobre el efecto que tienen los psicoestimulantes en la estructura y la función de la barrera hematoencefalica. Los radicales libres y el estrés oxidativo están implicados

en los episodios de muerte celular inducidos por drogas de abuso. Se sabe que el estrés oxidativo interfiere con la función de la BHE, y que psicoestimulantes como la anfetamina son capaces de modular la expresión de las proteínas de las uniones estrechas de la Barrera Hematoencefálica. La barrera hematoencefálica es una barrera selectiva formada por células endoteliales alineadas a lo largo de los micro vasos cerebrales. Los astrocitos y las células endoteliales son componentes implicados en la formación y el mantenimiento de la barrera hematoencefálica, y las moléculas de adhesión participan en las interacciones entre los leucocitos y las células endoteliales. La cocaína es muy lipofílica y atraviesa la barrera hematoencefálica de forma rápida y eficaz, encontrando niveles de cocaína en el cerebro 30 segundos tras ser esnifada o administrada por vía intravenosa ó en 5 segundos tras ser fumada. Son conocidos los efectos de la cocaína en la vasculatura cerebral. Así, se ha demostrado que la administración crónica de cocaína en ratas induce lesiones en los capilares cerebrales. Estas lesiones en los capilares se cree que son secundarias al efecto vasoconstrictor de la cocaína. Diversos estudios demuestran que la cocaína es capaz de modular la expresión de genes que codifican para las moléculas de adhesión. De hecho, la cocaína potencia la migración de los leucocitos a través de los vasos cerebrales, un efecto ejercido a través del aumento de las moléculas de adhesión. La expresión de moléculas de adhesión, como ICAM-1, VCAM-1 y selectina-1, aumenta de manera significativa tras la administración de cocaína de manera aguda.

Además, la cocaína también aumenta la secreción del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa). Este a menudo es la causa principal de los cambios de permeabilidad. El TNF-alfa además induce la expresión de interleucinas IL-1b e IL-6. Ambas citocinas aumentan la permeabilidad de la BHE y reducen la expresión de uniones estrechas. Además, el aumento en la expresión de las citocinas inflamatorias a menudo se asocia a apoptosis

neuronal, disfunción neuroglial o a la promoción de la selección de más células inflamatorias, con la perpetuación de la alteración de permeabilidad de la BHE. Por lo tanto, la cocaína modifica la expresión de las citocinas inflamatorias y de las moléculas de adhesión y puede potenciar la migración de los leucocitos a través de la pared de los vasos, especialmente en condiciones de inflamación, afectando la funcionalidad y la permeabilidad de la barrera.¹²

7.4. Fisiopatología cerebrovascular del ictus por cocaína.

Se denomina ictus al trastorno brusco del flujo sanguíneo cerebral que altera de forma transitoria o permanente la función de una determinada región del cerebro. El término ictus procede del latín y significa “golpe”, su utilización ha sido recomendada, para referirse de forma genérica al infarto cerebral y a la hemorragia intracerebral o la subaracnoidea.¹⁸

La patogénesis de los eventos isquémicos tanto los accidentes cerebrovasculares como el infarto agudo al miocardio es probablemente multifactorial y está relacionado con vario de los siguientes elementos:

- Incremento de la demanda de oxígeno
- Vasoconstricción de las arterias cerebrales y coronarias.
- Aumento en la agregación plaquetaria.
- Formación de trombos tras el aumento de la concentración del inhibidor de plasminogeno.³²

El evento cerebro vascular es un conjunto heterogéneo de desórdenes de la función del sistema nervioso debido a una alteración de la función, los eventos moleculares que se inician por la isquemia aguda focal se han descrito en una cascada dependiente del tiempo que se caracteriza por

disminución de la producción de energía sobre estimulación de los receptores neuronales de glutamato (excitotoxicidad), acumulo interneuronal de sodio, cloro e iones calcio, lesión mitocondria y eventualmente muerte celular.³¹

Por un lado, la cocaína dificulta la recaptación de neurotransmisores simpaticomiméticos en las terminales nerviosas. Esto, a su vez, provoca una hipersensibilización de estas terminales a sustancias como la epinefrina o la norepinefrina, lo que da lugar a un exceso de la actividad simpática, a un aumento brusco de la tensión arterial y a una alteración de la capacidad de autorregulación cerebral secundaria. Por otro lado, la cocaína inhibe la recaptación de serotonina en las terminales sinápticas.

Como consecuencia del aumento de los niveles de serotonina y del paso de sustancias simpaticomiméticas a través de una barrera hematoencefálica dañada por cifras de tensión arterial elevadas de manera súbita, la cocaína es capaz de producir vasoconstricción intensa, sobre todo en arterias de mediano y gran tamaño. Los fenómenos hemorrágicos se relacionan con crisis hipertensivas, ruptura de malformaciones aneurismáticas o transformación hemorrágica de lesiones isquémicas. Los eventos isquémicos se atribuyen a fenómenos de vasoespasmo, vasoconstricción, hiperagregabilidad plaquetaria y trombosis intravascular (por sus efectos sobre la vía del ácido araquidónico y la depleción de proteína C y antitrombina III), fenómenos vasculíticos (vasculitis de pequeño vaso no necrotizante no leucocitoclástica), patología cardíaca (isquemia miocárdica, arritmias o parada cardíaca) y presencia de impurezas en el torrente sanguíneo y a largo plazo, como consecuencia de embolismos arterioarteriales (ya que la cocaína acelera los procesos aterotrombóticos).^{28,29,30}

En condiciones normales, el flujo sanguíneo cerebral (FSC) se mantiene constante mediante un mecanismo de autorregulación por el cual los vasos tienen la capacidad de cambiar de calibre en respuesta a distintos estímulos. En respuesta a la isquemia cerebral por una oclusión arterial aguda, se produce una vasodilatación arterial inicial que mantiene un flujo sanguíneo cerebral y un metabolismo prácticamente normales. Si la situación de isquemia se prolonga, la vasodilatación se vuelve insuficiente, se produce una pérdida del mecanismo de autorregulación y una disminución del flujo sanguíneo cerebral con preservación del metabolismo cerebral. Cuando el flujo sanguíneo cerebral disminuye por debajo de 20 mL/min/100 g comienzan trastornos metabólicos y bioquímicos encadenados que alteran el normal funcionamiento del tejido cerebral y concluyen con necrosis celular e infarto establecido caracterizado por la disminución del flujo sanguíneo cerebral y del metabolismo cerebral.

El fenómeno de hiperperfusión postisquémica precoz (HPPIP) es una situación transitoria que se interpreta como el reflejo de la recanalización arterial precoz y la reperfusión de un lecho cerebrovascular con un mecanismo de autorregulación dañado por la situación de isquemia previa. En contraste con la evolución habitual de la isquemia cerebral, caracterizada por la disminución del flujo sanguíneo cerebral, la hiperperfusión postisquémica precoz se define como un aumento del flujo sanguíneo cerebral por encima del valor previo a la oclusión arterial aguda y mayor que el flujo del hemisferio contralateral. Su inicio, entre horas y pocos días desde el comienzo de la isquemia aguda, depende del tiempo hasta la recanalización arterial y de la circulación colateral, y su duración varía desde días hasta varias semanas. En la actualidad se están desarrollando nuevas técnicas de tomografía computarizada y resonancia magnética cerebral para el estudio del metabolismo y el flujo sanguíneo cerebral. Sin embargo, son los estudios de medicina nuclear, como la SPECT (tomografía por emisión de foton único), que aporta tasas cuantitativas de flujo sanguíneo, y la

tomografía por emisión de positrones, que mide cuantitativamente el flujo sanguíneo y el metabolismo cerebral, los métodos de referencia. Los mecanismos implicados en la aparición de la hiperperfusión postisquemica precoz no se conocen con exactitud, y las implicaciones pronósticas de este fenómeno son controvertidas. Algunos autores postulan que su aparición puede ser perjudicial por favorecer la aparición de edema cerebral y la transformación hemorrágica del área isquémica, sobre todo en aquellos pacientes en los que, esta situación se prolonga en el tiempo.²⁶

Figura. a) Resonancia magnética en secuencia de difusión con área de restricción en territorio superficial de la arteria cerebral media izquierda compatible con isquemia subaguda; b) Resonancia magnética en secuencia FLAIR con hiperintensidad en el territorio superficial de la arteria cerebral media izquierda en relación con el ictus isquémico; c) Angioresonancia del polígono de Willis con arterias normales, sin datos de obstrucción ni estrechamiento arterial focal; d) Tomografía simple por emisión de fotón único cerebral compatible con área de hiperperfusión cerebral en el territorio de la arteria cerebral media izquierda.

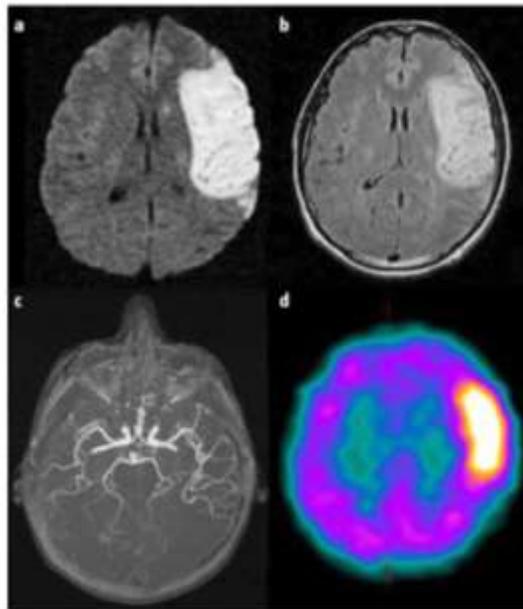


Fig. 25. imagen que muestra afectación de la arteria cerebral media izquierda utilizando varias técnicas de diagnóstico.²⁶

7.5. Complicaciones vasculares por el uso de la cocaína vía parenteral.

Estas complicaciones suelen tener los mismos mecanismos de acción que los ya mencionados solo que se limitan a las extremidades y en menor grado a los aparatos cardio y cerebrovasculares. Las complicaciones vasculares secundarias a la inyección de drogas de abuso son variables e incluyen trombosis venosas superficiales, cuadros de isquemia, formación de pseudoaneurismas arteriales o venosos y de fístulas arteriovenosas. La patogenia es común a todas ellas, y se basa en el daño directo sobre la pared vascular que puede provocar la toxicidad de la sustancia y/o el traumatismo derivado de su forma de administración parenteral. La evolución posterior hacia uno u otro tipo de complicación depende de la reacción de la pared arterial o venosa ante la agresión, en forma de vasculitis infecciosa, principalmente, con vaso espasmo, trombosis o ruptura posterior. Para poder comprender la gravedad clínica de algunos de estos síndromes, conviene puntualizar que la reacción endotelial que se produce no es local y exclusiva del segmento vascular donde tiene lugar el traumatismo y/o el contacto con la sustancia tóxica, sino que se prolonga distal y proximalmente, ocasionando una vasculitis infecciosa extensa que afecta a un amplio territorio. Un elevado porcentaje (72-83%) de la patología vascular que se produce en personas adictas vía parenteral presenta infección asociada, aislándose generalmente *S. aureus*, *Streptococcus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Salmonella* y/o *Pseudomona*.³⁶

8. Implicaciones odontológicas en pacientes adictos a la cocaína.

Tal y como lo señala la última encuesta nacional sobre adicciones, el incremento de consumo de drogas ilegales en nuestro país ha incrementado año con año y con estos las repercusiones de la salud general en la población. Los hombres de 18 a 34 años son la población más afectada por dicho consumo, mientras que en la población adolescente su crecimiento ha sido mínimo. También es esta población la que señala los niveles más altos de ofrecimiento de drogas, sea regalada o comprada.⁴¹

El abuso de sustancias es un problema de salud pública, que no sólo afecta al individuo sistémicamente, sino que también tiene efectos sobre la salud bucal. Las manifestaciones orales más frecuentes son: caries dental, enfermedad periodontal, xerostomía, úlceras orales, irritaciones orales, excesivo desgaste dentario, abrasión, bruxismo, dolor de la ATM, disgusia, adormecimiento de la lengua.

La motivación por la cual los adolescentes inician el uso del alcohol o las drogas es de origen múltiple. Si bien la curiosidad es un fenómeno universal, puede agregarse a ella una serie de factores como son: el uso por parte de los padres o pareja, una forma de ganar aceptación social, el resultado de baja autoestima, la búsqueda de cambios afectivos y perceptivos, el vencer la timidez y actuar más naturalmente en situaciones sociales, el alivio a una situación estresante, el desafío a la autoridad parental, una forma de combatir el aburrimiento o en respuesta a los mensajes publicitario que asocian el fumar o beber con la sensualidad y la madurez.

El odontólogo juega un rol muy importante en la prevención del abuso de drogas, ya que éste al atender niños y adolescentes puede ayudar a que éstos desarrollen conductas positivas apropiadas, detectando tempranamente factores de riesgo, que muchas veces pasan desapercibidos por los padres. Si el paciente ya es una persona con problemas de drogadicción, entonces es apropiado hacerle preguntas sobre el empleo actual o anterior de drogas. Si el abuso de drogas es reconocido, se debe preguntar cuál es la sustancia usada, cuál es la cantidad y si lo usa actualmente. Drogadictos (parenterales) son más ansiosos que la población general y más temerosa al tratamiento dental. En ocasiones, pacientes adictivos pueden usar la droga de preferencia antes de una cita dental para aliviar su ansiedad. Si esto ocurre, el tratamiento dental deberá ser aplazado. La medicación para el dolor postoperatorio debería ser evitada en lo posible. Si la medicación es necesaria, es preferible prescribir aspirina, acetaminofeno, o un antiinflamatorio no esteroideo como el ibuprofeno. Si el dolor es relativamente severo, un narcótico suave como codeína puede ser necesario. Si es así, la medicación debería ser controlada, de ser posible, por un miembro de familia para reducir al mínimo la posibilidad de abuso. El drogadicto parenteral puede padecer de hepatitis B no diagnosticado o infección de VIH o ser potencialmente susceptible al desarrollo de endocarditis infecciosa e inducir una bacteriemia en el caso de tratamiento dental. La cicatrización puede ser retardada notablemente y los pacientes pueden ser sobre todo propensos a la infección. Todos estos factores deben ser tomados en consideración, pero es incorrecto asumir que pacientes dependientes de drogas son imposibles de tratar.⁴²

8.1. Manifestaciones bucales generales.

Los efectos del uso de la cocaína sobre la cavidad oral varían según su vía de administración. Por vía nasal están descritos casos de ulceración isquémica del paladar como consecuencia de la perforación del septo nasal. La cocaína fumada en forma de *crack*, puede producir lesiones ulcerosas o exofíticas en el paladar, que probablemente se deban más al calentamiento del humo que contacta directamente con la mucosa que a la acción química de la cocaína. Los individuos que usan cocaína con frecuencia tienden a sufrir bruxismo severo, siendo común la presencia de dolor en la articulación temporomandibular y en los músculos masticatorios. Dado el efecto anorexígeno de la cocaína, son frecuentes los cuadros de desnutrición y pérdida de peso, lo que puede repercutir a nivel de la cavidad oral con la presencia de glosodinia, queilitis angular y una mayor incidencia de infección por *Candida*.

Dado que el hallazgo de lesiones a nivel de la cavidad bucal es a menudo una manifestación en pacientes usuarios de drogas. El odontólogo debe estar familiarizado con ese tipo de lesiones y debe incluir esa condición como parte del diagnóstico diferencial de úlceras y rápida recesión gingival sin causas etiológicas aparentes, lo que requiere una historia clínica minuciosa para poder correlacionar las lesiones observadas durante la exploración, y el abuso de sustancias y actitud negligente ante las prioridades de prevención e higiene oral.⁴²

8.2. Manifestaciones en la mucosa nasal y estructuras adyacentes.

Más de la mitad de las personas que inhalan cocaína tienen epistaxis recurrente, formación de costras intranasales, perforación del septo nasal y rinitis crónica que es una complicación frecuentemente observada en

aproximadamente el 5% de los usuarios de cocaína. La perforación del tabique nasal reduce el apoyo nasal y se traduce en una deformación de la nariz.⁴³



Fig. 27. Endoscopia nasal costra y exudado sobre esfenoides osteítico.⁴⁵



Fig. 28. Perforación del septo nasal por uso crónico de cocaína.⁴³

Los efectos locales se deben, fundamentalmente, a la isquemia que produce dicha sustancia por vasoconstricción y a la irritación química del epitelio de la vía aérea superior producida por los adulterantes añadidos (manitol, dextrosa y lactosa), que conducen a cambios atróficos en la mucosa nasal. La cocaína tiene propiedades vasoconstrictoras y trombóticas, por lo que la perforación del tabique cartilaginoso quizá sea resultado de la combinación de factores. La inhalación crónica puede causar isquemia nasal y mucopericóndrica por los efectos vasoconstrictores, y provocar cambios atróficos en la cubierta mucosa. Además, la inhalación forzada del polvo, en la forma cristalina, causa alteración de la membrana epitelial. Las alteraciones en la mucosa e hiperemia asociada con el consumo crónico de cocaína son factores que representan elevado riesgo de epistaxis, disminución en la visibilidad, acceso durante cualquier intervención endoscópica y, por lo tanto, alta probabilidad de complicaciones.

Otras alteraciones observadas entre los consumidores de la droga son las lesiones destructivas de la línea media inducidas por la cocaína (*cocaine-induced midline destructive lesions*: CIMDL, por sus siglas en inglés), las cuales incrementan la apoptosis y el daño de las células epiteliales. La fisiopatología de estas lesiones es multifactorial e incluye isquemia local por vasoconstricción, irritación química por los adulterantes, infección provocada por traumatismo del transporte mucociliar alterado y disminución en la respuesta inmunitaria humoral y mediada por células que resulta en perforaciones del tabique y destrucción del paladar óseo.⁴⁴



Fig. 29. Perforación del paladar por uso crónico de cocaína fumada (crack).⁴⁵

La destrucción nasoseptal originada por el abuso de cocaína intranasal se debe a las propiedades vasoconstrictoras de ésta. El decremento en la tensión de oxígeno del tejido intranasal facilita el crecimiento de microorganismos anaerobios concomitante con osteomielitis; además, se han reportado casos de celulitis preseptal.

Se han encontrado nuevos hallazgos causados por el abuso de cocaína: colapso nasal, perforación del tabique, retracción palatina y ulceración de la pared faríngea, y granulomas de la línea media secundarios a ulceración del conducto respiratorio superior por inhalación de la droga.

Menos frecuente es la destrucción de la pared orbitaria provocada por la congestión nasal crónica, el abuso de descongestivos tópicos y las altas presiones intranasales generadas en el intento de despejar la vía aérea que resultan en lesiones relacionadas con barotrauma (neumocele orbitario, neumomediastino, neumotórax y enfisema retrofaríngeo o cervical).⁴⁴



Fig. 30. Vista lateral de un paciente con deformidad del septum nasal por abuso crónico de cocaína.⁴³

Las complicaciones derivadas de una sinusopatía crónica química como la producida por la cocaína se fundamentan en la proximidad anatómica de los senos paranasales con estructuras como la órbita, el nervio óptico y la arteria carótida. El absceso orbitario subperiostico constituye entre el 10 y el 14% de las complicaciones orbitarias sinusales. Este se localiza entre las paredes orbitarias media, lateral, superior o inferior, y su periostio. La vía de entrada se produce por un fenómeno de erosión y necrosis ósea de la lámina orbitaria del etmoides.

Existen varias rutas fisiopatológicas por las que una sinusitis puede producir neuritis óptica, siendo la más obvia y la más común la extensión directa de la infección y la inflamación sinusal al nervio óptico, al pasar pus a través de dehiscencias de los senos paranasales posteriores o por osteomielitis de las paredes de estos senos. Otra de las causas de neuropatía óptica en

consumidores de cocaína es la vasoconstricción severa de la arteria oftálmica o de alguna de sus ramas.⁴⁵

8.3. Lesiones de los tejidos periodontales.

La enfermedad periodontal abarca un grupo de condiciones patológicas del periodonto consideradas de naturaleza inflamatoria y de causa infecciosa, que presenta un componente inmunológico importante y afecta a toda la humanidad por igual.

La prevalencia y gravedad de las periodontopatías varía en función de factores sociales, ambientales, enfermedades bucales y generales y particularmente de la higiene bucal individual. El papel dado a las bacterias como el factor predominante en la etiología de la periodontitis puede haber sido sobrestimado, porque es el hospedero y no el microorganismo el que determina el resultado final de la interacción hospedero parásito. Se sugiere que factores psicosociales, de estilo de vida, sistémicos y de ambiente social, pueden afectar el funcionamiento óptimo de las defensas del hospedero.⁴⁷

El uso oral de la cocaína puede provocar erosión dental y el abuso puede dar como resultado abrasión cervical y laceración gingival debido a un cepillado dentario excesivamente vigoroso durante los picos de acción de la droga. Parry *et al.* Han descrito lesiones atípicas, cubiertas por una fina película blanquecina que al ser fácilmente removida dejaba áreas eritematosas o ulcerosas, compatibles con lesiones por quemaduras debido al contacto directo por agentes químicos, estas lesiones están dadas por la interacción de las propiedades vasoconstrictoras de la cocaína, y la bacterias que se encuentran en el hospedero, aunado a una deficiente o nula higiene bucal.⁴⁶



Fig. 31. Lesión ulcero necrótica de la mucosa alveolar acompañada de exposición ósea por la aplicación tópica de cocaína.⁴⁶



Fig. 32. Lesión ulcero eritematosa cubierta por pseudomembrana blanquecina, por aplicación tópica de cocaína.⁴⁶



Fig. 33. Lesión eritematosa de aspecto granulomatoso, por aplicación tópica de cocaína.⁴⁶

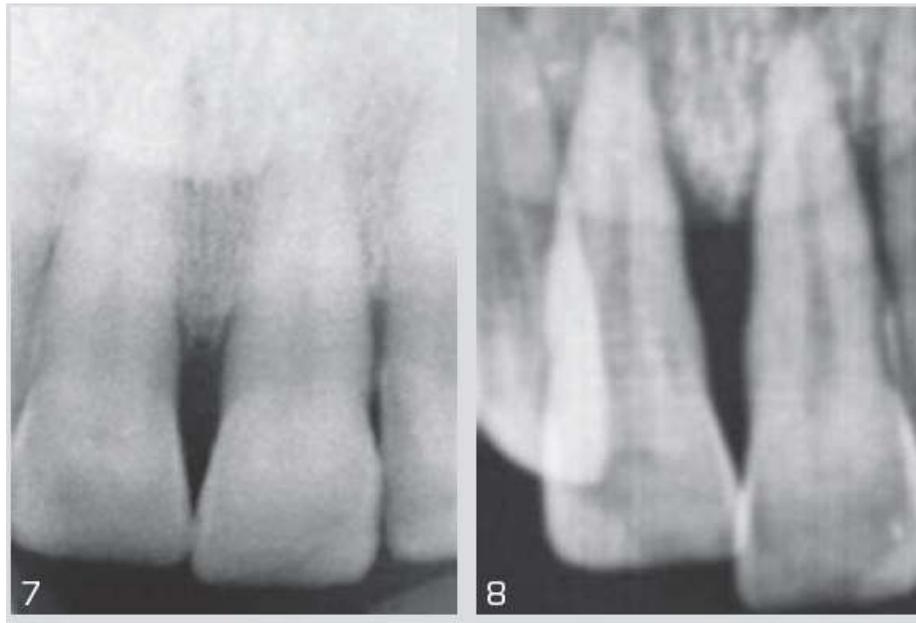


Fig. 34 radiografía dentoalveolar de los incisivos centrales superiores, se observa gran destrucción ósea⁵¹ debido al uso de cocaína de forma tópica.

8.4. Lesiones dentales.

La aplicación por frotación de la droga sobre la superficie de la encía es otra forma de utilización, que incluye el cuello de los dientes vecinos. La mucosa bucal absorbe fácilmente el producto activo, lo que trae como consecuencia lesiones como ulceración, necrosis y rápida recesión de los tejidos gingivales, así como erosión del esmalte y la dentina.

El clorhidrato de cocaína tiene una pureza de $\pm 60\%$ y un pH entre 5 y 6, características que están dentro del promedio de las drogas usadas por la mayoría de los consumidores. Este pH se encuentra en el límite del punto crítico de la hidroxiapatita (\pm pH 5), por lo que la cocaína en contacto con la saliva se transforma en un ácido capaz de destruir la hidroxiapatita dental,

teniendo como consecuencia erosión dental, pérdida de la sustancia dura del diente (esmalte) y fracturas dentales.^{46,47,48}

8.5. Otras complicaciones en adictos a la cocaína.

La cocaína produce un aumento de las concentraciones de catecolaminas (adrenalina y noradrenalina) y de las hormonas contrarreguladoras, con lo que se altera el metabolismo de los hidratos de carbono. Como consecuencia, se reduce la secreción de insulina, aumenta la producción de glucagón, la glucogenólisis y la neoglucogénesis hepática, y además se produce una activación de la lipólisis en el músculo esquelético y un empeoramiento del uso periférico de glucosa, produciendo una cetoacidosis aguda, la cual puede tener complicaciones funestas.⁵⁰

8.6. Tratamiento dental.

Muchos pacientes que consumen cocaína pueden acudir a la cita con el dentista con dosis previas, debido a la ansiedad que les causa la consulta. En pacientes consumidores de drogas, el tratamiento odontológico no debe ser dado hasta 6 a 24 horas después de la última dosis administrada. Por los efectos simpáticomiméticos de la cocaína existe vasoconstricción periférica, aumento de la presión arterial, frecuencia cardíaca y respiratoria, por esta razón queda contraindicado el uso de anestésicos locales que contengan epinefrina.

Debido a los efectos anestésicos de la cocaína, por inhibición de recaptación de calcio en las terminales sinápticas, en usuarios crónicos de cocaína puede existir una tolerancia al anestésico local y por esta razón requerir mayor cantidad de dosis durante el tratamiento dental.⁵⁰

Si no se está seguro de que un paciente ha consumido alguna droga dentro de las últimas 24 horas, no colocar anestésico local, ya que esto podría causar una reacción severa. Si las drogas son necesarias para aliviar el dolor, debe ser primero evaluado con el equipo médico del paciente. El tratamiento de lesiones cariosas puede incluir el empleo de barniz de flúor para prevenir la futura desmineralización y mineralizar lesiones tempranas. Se puede restaurar con un material temporal o ionómero de vidrio ya que libera flúor, mientras el paciente está bajo tratamiento para la adicción; esto proporcionará el alivio del dolor. El cuidado periodontal debería proporcionar instrucción de higiene bucal, debridamiento y el empleo de enjuagatorio quimioterapéutico para ayudar a prevenir la infección y reducir cargas microbianas

El cuidado paliativo de ulceraciones e irritaciones orales puede incluir el empleo de geles tópicos, pastas y colutorios. Los enjuagatorios bucales que contienen alcohol se deben evitar o deben ser prescritos sólo en mínimas cantidades. El empleo de un enjuagatorio bucal con alto contenido de alcohol aún podría condicionar la recaída en el abuso del alcohol en la persona que está pasando por el síndrome de abstinencia.

Otro aspecto a tomar en cuenta es que algunos adictos suelen utilizar la cocaína de forma intravenosa, sobre todo en aquellos donde ya existe un compromiso de ciertas estructuras (perforación del septum nasal, perforación del paladar) y que los lleva a consumir la droga de esta manera haciéndolos más propensos a infecciones por VIH o hepatitis lo cual compromete aún más su estado de salud general y bucal, y haciéndolos blanco de infecciones o complicaciones durante el tratamiento dental, por esta razón es prudente en este tipo de pacientes considerar un esquema profiláctico antibiótico antes de cualquier procedimiento que involucre sangrado y proporcionar las adecuadas barreras de protección tanto para el paciente como el odontólogo.⁵¹

Conclusiones.

El uso crónico de la cocaína tiene repercusiones graves en la salud general de la población con un gran impacto en el sistema nervioso central. Como ya lo pudimos comprender la enfermedad cerebrovascular se desencadena por un conjunto de mecanismo que interactúan para culminar con un ictus cerebral de origen isquémico o hemorrágico que incluyen: vasodilatación (inicialmente) y vasoespasmo (aumento de la presión intracraneal), taquicardia con aumento del gasto cardíaco, aumento de la frecuencia respiratoria, aumento de la temperatura corporal, daño endotelial, formación de trombos y favoreciendo la aparición de arterioesclerosis, y no se da como una entidad aislada, a pesar de que el consumo de esta sustancia eleve altamente las posibilidades de desencadenar un evento de este tipo. Aunado a estos mecanismos que ya hemos mencionado cierto sector de la población adicta, se encuentra aún más propensa debido a que cursan con enfermedades crónicas que los predisponen de mayor manera, como son: la hipertensión arterial, angina de pecho y aterosclerosis principalmente.

El creciente consumo de esta droga a edades más tempranas coloca al odontólogo como el profesional de la salud que pudiera tener un primer contacto con el paciente adicto y que aún no estuviese recibiendo atención para su problema de adicción o que su familia no tuviera conocimiento alguno de esto, en ello radica la importancia del odontólogo en identificar lesiones propias del consumo de esta sustancia, en realizar un anamnesis adecuada y que contenga un apartado para el uso de drogas o sustancias, y si fuera el caso recomendar al paciente o a sus familiares según sea el caso un tratamiento para su adicción.

De igual manera el odontólogo no puede hacer exenciones en el tratamiento dental de algún paciente que cursa con algún problema de adicción o que se encuentra bajo tratamiento médico, debe poseer el conocimiento y los

recursos necesarios para poder brindar la atención adecuada al paciente y así poder ofrecerle el tratamiento más pertinente al paciente que cursa con esta enfermedad, tomando las ya antes mencionadas precauciones y buscando siempre la salud bucal de su paciente.

Referencias bibliográficas.

1. P. Lorenzo, J.C. Leza, J.M.Ladero, I. Lizasoain. ***Drogodependencias, Farmacología, Patología, Psicología y Legislación.*** México 3^{era} Edición. Editorial Panamericana. 2009.
2. Organización Mundial de la Salud/Organización Panamericana de la Salud. ***Neurociencia del consumo y dependencia de sustancias psicoactivas.*** E.E.U.U. Editorial. Signature Book Printing. 2005.
3. E. Ambrosio Flores. ***Efectos de la cocaína en el ser humano.*** Trastornos adictivos. 2008; 10(3): 151-165.
4. Lizasoain. L, Moro. M.A, Lorenzo. P. ***Cocaína Aspectos farmacológicos.*** Adicciones. 2002. Vol., 14 #1. 57-64.
5. Karen Garro Vargas. ***Cocaína: Actualización Médico Legal.*** Medicina Legal de Costa Rica. 2011. Vol., 28 (2). 57- 62.
6. Farooq. Muhammad U, Bhatt. Archit, Patel. Mehul B. ***Neurotoxic and Cardiotoxic effects of cocaine and ethanol.*** Journal of medical toxicology. 2009. Vol., 5 (3). 134 – 138.
7. David E. Golan, Armentt H. Tashjian, Ehrin J. Armstrong, April W. Armstrong. ***Principios de farmacología.*** Editorial: Wolters Klumer/Lippincott Williams & Wilkins. 3^{era} Edición. 2012.
8. Elisardo Becoña Iglesias, Maite Cortés Tomás. ***Manual de adicciones.*** Valencia, España. Editorial: Martin Impresores. 2010.
9. Mónica Méndez Díaz, Alejandra E. Ruiz Contreras, Berta Prieto Gómez, Antonio Romano, Seraid Caynas, Oscar Prospero García. ***El cerebro y la drogas, sus mecanismos neurobiológicos.*** Salud Mental vol. 33 N^o5. 2010.
10. Stephen G. Waxman. ***Neuroanatomía Clínica.*** 26^a Edición. Editorial: Mc Graw Hill. 2011.
11. Julio Bobes, Miguel Casas, Miguel Gutiérrez. ***Manual de Trastornos Adictivos.*** 2^a Edición. Editorial: Enfoque Editorial. 2011.
12. L. Uriguen, L.F. Callado. ***Cocaína y Cerebro.*** Trastornos Adictivos. 2010. Vol. 12 N^o4. 129 – 134.
13. Richard Drake, Wayne Vogl, Adam W. M. Mitchel. ***Gray Anatomía para estudiantes.*** Editorial: El sevier. 2005.
14. Keith L. Moore, Arthur F. Daley, Anne M.R. Agur. ***Anatomía con orientación clínica.*** 6^a edición. Editorial: Wolters Kluver/Lippincott Williams & Wilkins. 2010.
15. Michael Schunke, Erick Scholte, Udo Schumacher. ***Prometheus texto y atlas de anatomía.*** 2^a edición. Editorial: Panamericana. 2010.

16. H.P. Ray, M.M. Dale, J.M. Ritter, R.J. Flower. **Farmacología**. 6ª edición. Editorial: El sevier. 2008.
17. Raphael Rubin, David S. Strayer. **Patología fundamentos clínico patológicos en medicina**. 6ª edición. Editorial: Wolters Klumer/Lippicott Williams & Wilkins. 2012.
18. E. Diez-Tejedor, O. Del Brutto, J. Alvarez-Sabin, M. Muñoz, G. Abiusi. **Clasificación de las enfermedades cerebrovasculares, sociedad iberoamericana de enfermedades cerebrovasculares**. Revista de Neurología. 2001. Vol. 33. 455-464.
19. Elba Rosa Leyva Huerta, Luis Alberto Gaitán Cepeda. **Patología General e Inmunología**. Editorial: trillas. 2008.
20. Anthony S. Fauci, Dennis L. Kasper, Dan L. Longo, Joseph Loscalzo, Eugene Braunwald, Sthephen L. Hauser, J. Larry Jameson. **Harrison Principios de Medicina Interna**. 17ª Edición. Editorial: Mc Graw Hill. 2008.
21. Morales Bustamante Juan Felipe, Berrouet Mejia Marie Claire. **Cocaína y estado convulsivo**. Revista CES Medicina. 2012. Vol. 26 N°2. 215–221.
22. Jairo Téllez Mosquera, Miguel Cote Menéndez. **Efectos toxicológicos y Neuropsiquiátricos producidos por consumo de cocaína**. Revisión Facultad de Medicina Universidad Nacional de Colombia. 2005. Vol. 53 N°1. 10-26.
23. Juan Davila Meneses. **Intoxicación por cocaína, Reporte de un caso**. Asociación costarricense de Medicina Forense. Vol. 30 N°2. 2013.
24. Teresa Massardo, Angela Pino, Isabel Berrocal, Gabriel Castro, Hernan Prat, Jaime Pereira. **Daño vascular asociado a uso de cocaína, Caso clínico**. Revista Médica de Chile. 2012; 140. 507-511.
25. Jaime Pereira, Claudia Saenz, Paulina Olivares, Natalia Moreno, Manuel J. Cabrera, Olga Panes, Sabine Belmont, Patricia Hidalgo, Teresa Massardo, Julio Pallavicini, Diego Mezzano. **Daño endotelial y activación del sistema hemostático asociado al uso crónico de cocaína: estudios ex vivo e in vitro**. Revista chilena de cardiología. 2010; 29. 37-46.
26. Davinia Larrosa Campo, Cesar Ramón Carbajo, Lorena Benavente Fernández, Roció Álvarez Escudero, Nahla Zeidan Ramón, Sergio Calleja Puerta, Julio Pascual. **Diagnóstico del ictus por cocaína y sus complicaciones**. Revista de Neurología; 54 (4). 167-170.

27. Hobbs, W. E., Moore, E. E., Penkala, R. A., Bolgiano, D. D., & López, J. A. **Cocaine and Specific Cocaine Metabolites Induce von Willebrand Factor Release From Endothelial Cells in a Tissue-Specific Manner.** Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2013. 33(6), 1230-1237.
28. Carcelén-Gadea ME, Pons-Amate JM, Climent-Díaz B, García-Escrivá D, Guillén-Fort C. **Implicación de la cocaína en la patología vascular cerebral.** Revista de Neurología 2012; 54: 664-672.
29. Treadwell SD, Robinson TG. **Cocaine use and stroke.** Postgrad Med J 2007; 83: 389-394.
30. Toossi S, Hess CP, Hills NK, Josephson SA. **Neurovascular complications of cocaine use at a tertiary stroke center.** Journal Stroke Cerebrovascular Disease 2010; 19: 273-278.
31. Mc Cord .J, Jneid .H, Hollander J.E, de Lemos J.A, Cercek. B, Hsue. P, **Management of cocaine associated chest pain and myocardial infarction.** A scientific statement from the American Heart Association Acute Cardiac Care Committee of the Council on clinical cardiology circulation. 2008:177 (4). 1897-1907.
32. María Clara Mejía Arango, Alejandro Miranda Hernández, Gloria María Montoya Palacio, Mónica Zuluaga Quintero, José Julián Aristizabal Hernández. **Isquemia de ganglios basales por intoxicación de heroína y cocaína aspirada.** Medicina Universidad Pontificia Bolivariana. 2011. Vol. 30 (1). 84-92.
33. Sonia punkl, Debora Pellegrini, Julio E. Bruetman. **Arteriopatía periférica crónica inducida por cocaína.** Medicina (Buenos Aires). 2012. Vol. 72. 37-39.
34. Dimitri Renard, Herve Brunel, Nicolas Gaillard. **Bilateral haemorrhagic infarction of the globus pallidus after cocaine and alcohol intoxication.** Acta neurologica belga. 2009. Vol. 109. 159-161.
35. J.F. Arnal, H. Laurell, C. Fontaine, A. Billon, B. Calippe, F. Lenfant, P. Gourdy. **Acciones de los receptores de estrógeno en la biología vascular y la inflamación: implicaciones en la fisiopatología vascular.** Revista del climaterio. 2010. Vol. 13 (74). 48-55.
36. E. Bravo Ruiz, M. Vega de Ceniga, M. Izagirre Loroño, A Salazar Agorria, R. Gómez Vivanco, L. Estallo Laliena, N. de la Fuente Sánchez, B. Vivians Redondo, A. Barba Vélez. **Complicaciones vasculares secundarias a la administración parenteral de drogas de abuso.** Angiología. 2008; 60 (3). 199-204.

37. Cesar Pereiro Gómez, Ana Bermejo Barrera. ***Daños relacionados con el consumo de cocaína: la punta del iceberg es lo que vemos.*** Adicciones. 2008 vol. 20 (1). 15-18.
38. Andrés Mauricio Alvares P, Sandra Milena Gálvez. ***Accidente cerebrovascular – revisión de la literatura, etiología, diagnóstico, tratamiento general y análisis pediátrico.*** Revista colombiana de enfermería. Vol. 6 (6). 102-120.
39. Crews FT, Boettiger C. ***Impulsivity, frontal lobes and risk for addiction.*** Pharmacology Biochemistry Behavioral 2009; 93(3). 237-247.
40. Aguilar-Bustos OE, Mendoza-Meléndez MA, Valdez-Gonzales GR, López-Brambila MA, Camacho-Solís R. ***Disfunción cerebral en las adicciones.*** Rev. Esp Med Quir 2012; 17(2). 119-124.
41. Jorge Villatoro, Ma. Elena Medina-Mora, Clara Fleiz Bautista, Midiam Moreno López, Natania Oliva Robles, Marycarmen Bustos Gamiño, Diana Fregoso Ito, María de Lourdes Gutiérrez López, Nancy Amador Buenabad. ***El consumo de drogas en México: resultados de la encuesta nacional de adicciones.*** 2011.; 35. 447-457.
42. Denisse Jackeline Asían Nomberto. ***Implicaciones odontológicas en el uso de drogas en adolescentes.*** Odontología pediátrica. 2011. Vol. 10 (2). 122-130.
43. H.S. Brand, S. Gonggrip, C.J. Blanksma. ***Cocaine and oral health.*** British Dental Journal. 2008. Vol. 204 (7). 365-369.
44. Jenifer Bertin Montoya. ***Acción de la cocaína en la mucosa nasal.*** An Orl Mex. 2008. Vol. 53 (4). 148-153.
45. Purificación Contreras Molina, Eva Flores Carmona, Carlos Alberto Muñoz Palza, Rafael Luis Tenor Serrano. ***Complicaciones nasales y orbitarias secundarias al abuso de cocaína inhalada.*** Acta Otorrinolaringológica Española. 2012. Vol. 63 (3). 233-236.
46. José Manuel Gándara Rey, Mauricio Diniz Freitas, Pilar Gándara Vila, Andrés Blanco Carrión, Abel García García. ***Lesiones inducidas por la aplicación tópica de cocaína.*** Medicina oral. 2002. Vol. 7 (2). 23-27.
47. Krutchkoff D, Eisenberg E, O'Brien J, Ponzillo J. ***Cocaine-induced dental erosion.*** N Engl J Med 1990. Vol. 322(6). 408.
48. Kapila Y, Kashani H. ***Cocaine-associated rapid gingival recession and dental erosion. A case report.*** J Periodontol 1997. Vol.68 (5). 485-488.

49. Solórzano E, Dávila L, Quiñones B. **Efectos clínicos e histológicos de la cocaína sobre el periodonto de protección**. Revista Asociación Odontológica Argentina 2003; vol.91 (3):222-5.
50. Alfredo Covarrubias Gómez, José A. Betancourt Sandoval, José L. González García. **Adicciones anestesia y dolor**. Revista mexicana de anestesiología. 2011, vol. 34. (3). 200-210.
51. Julen Arocena, Jordi Alcazar, Georgina Arnau, Deborah Violant, Antonio Santos. **Lesiones orales y gingivales asociadas a consumo de cocaína**. Revisión de la literatura y presentación de un caso clínico. Periodoncia y osteointegración. 2009. Vol. 19 (1). 27-34.
52. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Asociación Americana de Psiquiatría. **<http://www.slideshare.net/apinillos03/dsm-iv-pdf-completo-12543578>**. Consultado el día 10 de octubre de 2013 a las 16:32 hrs.
53. **<http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Dopamine-serotonin-es.svg>**. Consultado el día 17 de octubre de 2013 a las 21:00 hrs.
54. Javier Fernández Díaz. Neurofisiología – fundamentos básicos y potencial de acción. **<http://scykness.wordpress.com/2013/04/17/neurofisiologia-fundamentos-basicos-y-potenciales-de-accion/>**. Consultado el día 19 de octubre de 2013 a las 9:37 hrs.
55. Marsh Mohan. **Patología**. 6^{ta} edición. Editorial: Medica panamericana. 2012.