

# Alteraciones Provocadas por Sustancias Adictivas en el Sistema Nervioso Central en Humanos

## Alterations produced for Addictive Substances in the Human Central Nervous System

Marcos Martín Sánchez

Tutora:

María Isabel Corpas Vázquez

Universidad Complutense de Madrid

### *Resumen*

Según el *Manual Diagnóstico y Estadístico de las Enfermedades Mentales* se habla de adicción cuando se presenta un deterioro significativo a consecuencia del consumo, de una sustancia. La corteza cerebral, rectora de la motivación y las atribuciones interpersonales de comunicación, es la **orbito frontal**, que es responsable del control del comportamiento adictivo (refuerzo del circuito del Núcleo Accumbens [NAcc] noradrenérgico, principal núcleo del sistema mesolímbico, originándose la creación del circuito permanente de adicción o de su ausencia, potenciando la acción del Núcleo Paraventricular Talámico).

*Palabras clave:* adicción, reforzador, depresor, abstinencia, Sistema Nervioso Central.

### *Abstract*

In the *Manual Diagnóstico y Estadístico de las Enfermedades Mentales* we can talk about addiction when they're present a relevant depression or an important increased activity in the central nervous system as a result of the use and abuse of an additive substance. The **orbitofrontal** cerebral cortex area is the most important area in the interpersonal control and motivational systems for communication. Is the most specific anatomical area in the addictive circuit (N. Acc noradrenergic is the primary enforcement nucleus in the mesolimbic system, which can create a permanent circuit of addiction or its absence, with the subsequent potent action of the Paraventricular Thalamic Nucleus).

*Keywords:* addiction, enforcement, depressor, abstinencia, Central Nervous System.

### Alcohol (etanol)

“Se consideró como un posible alérgeno desde 1937, en el artículo de la revista *NY physician W.D.Silkworth*, titulado: *Alcoholism as Manifestation of Allergy. 25*” (Row et al., 2007).

Produce alteraciones en el rendimiento psicomotor durante la remodelación neuroquímica cerebral (modificaciones en las vías de dopamina, GABA, glutamato y la serotonina (5-HT)), siendo un depresor del Sistema Nervioso Central (SNc). Además inicialmente reduce el control de ideación y expresión verbal, descendiendo la habilidad psicomotora del área de Broca junto a la capacidad de memorizar. Aumentan las concentraciones frontales de dopamina estimuladas por la 5-HT en el NAcc (“comienzo de adicción por una alteración de la sensibilidad al GABA”) (Crabbe, Harris y Koob, 2011).

La 5-HT activa los receptores GABA<sub>A</sub> y B, (inhibe a las neuronas del NAcc). “Actúa sobre microglía, como proinflamatorio implicando procesos inmunocompetentes de receptores CB1” (Zhao et al., 2013).

La activación de microglía produce una expresión de citoquinas proinflamatorias en Córtex Frontal y en Hipocampo (Hps) produciendo neurodegeneración (más evidente en el Hp. izquierdo). Esta acción es utilizada por el organismo para mantener la homeocasticidad y defenderse ante alérgenos (etanol). Esto provoca una neuroinflamación apoptótica. Las espículas dendríticas sufren degeneración, afectándose los procesos de implementación de memorias. Potencia los efectos depresores de ansiolíticos, hipnóticos, opioides y antihistamínicos.

El alcoholismo es anorexigénico, con cetosis patógena en hígado y cerebro produciendo radicales libres oxidrilos (ROS) y nitrilos (RNS) (génesis de procesos de autofagia celular).

*Síndrome adaptativo:* La adicción genera un aumento del número de subunidades  $\alpha 6$  del receptor GABA<sub>A</sub> y del NMDA de glutamato. Incrementa el número de canales de calcio dependientes de voltaje y la hiperactividad de las áreas noradrenérgicas.

### Cannabis

Contiene Tetrahidrocannabinol (THC) (sustancia psicoactiva), produce euforia y bienestar, cambios en la percepción subjetiva del tiempo además de los efectos antagónicos a los esperados.

Provoca alteraciones en la introspección y en la génesis de memoria a corto plazo del Hp, alterando las relaciones inter-Hps, lo cual altera la normal relación en los niveles de receptores CB1 (motivación y recuerdo) y CB2 (sistema inmune y microglía) de ambos Hps, así como su potenciación a largo plazo, del estriado, corteza frontal (CF) motora y N. del control voluntario del movimiento

(Alger y Kim, 2011; Battista, Di Tommaso, Bari y MacCarrone, 2012). La autoadministración aumenta la liberación de dopamina del Área Tegmental Ventral y de la NA del NAcc. En auto-reforzamiento se desarrolla una hipofuncionalidad en la CF, descendiendo la Dopamina liberada (se mantiene el tamaño). Hay una hiperactivación en regiones somatosensoriales y mesolímbicas, dependientes de la desregulación a la baja del GABA, produciendo desregulación de la NA. Puede llegar a provocar ansiedad por la liberación de la hormona adenocorticotropa (hiperactivación de los receptores CB1 de los Núcleos Laterales Hipotalámicos).

Actúa a través de receptores como CB1 presente en músculo estriado, el sistema entérico, el SNc; regula la permeabilidad de los canales de Ca<sup>2+</sup> y K<sup>+</sup> regulando la actividad adenilatociclasa. Una sobre-exposición del ligando de los receptores CB1 -2-Araquidonilglicerol-, produce orexigenia. En los CB2 se produce una acción termorreguladora en el área preóptica, su activación provoca sobreestimulación de sinapsis glutamatérgica, produciendo hiperalgesia de los sentidos. En Hps se deprime la potenciación de la Fascia Dentada (no adquisición de nuevas memorias). Sobre los CP55, presentes en la homeocinesis, su actividad aumenta el nivel de Ca<sup>2+</sup> intracelular, se inactivan las GTPasas (desbalance de proteínas anti/prooxidantes).

### Opioides (morfina, heroína, metadona)

Provocan euforia, déficits cognitivos, trastornos de personalidad (unipolaridad) y ansiedad, generando tolerancia. Los endógenos están involucrados en la regulación de células inmunitarias, mediando sus efectos por medio de receptores  $\mu$ ,  $\delta$  y  $\kappa$  que aparecen en el SNc y el inmune. La activación de los receptores  $\kappa$  produce actividad antiinflamatoria (desensibilización a citoquinas de monocitos y linfocitos). La activación de los receptores  $\mu$  produce inflamación, (responsables de adicción y analgesia) (Correale et al, 2011). La excitación por opiáceos provoca una liberación de dopamina en el NAcc y en el Área Tegmental Ventral (disminución de la actividad del GABA).

El *síndrome de abstinencia* produce hiperactividad de la Sustancia Gris Periacueductal y afectación de neuronas del Locus Coeruleus.

### Morfina

Provoca sedación (apagado de los sistemas motores), actuando sobre receptores  $\mu$  del sistema aferente mesencefálico, provocando supresión del sueño REM y entrada en vigilia cortical (Corpas, 1989). Los receptores se localizan en terminaciones sensitivas primarias, espículas

las dendríticas y somas de neuronas espinotalámicas. Reduce la frecuencia de los potenciales de acción de la vía espinotalámica y deprime la actividad aferente sobre la sustancia gris periacueductal y de los núcleos intralaminares. Provocando una inhibición de la información nociceptiva sobre la CF. A nivel límbico se suprime la nocicepción sustituyéndose por bienestar. Hay una depresión respiratoria que puede llegar a ser letal (Sistema Off Bulbar).

La tolerancia provoca un desacoplamiento de los receptores, elevando el AMPc (incremento de la apoptosis neuronal) por aumento de la sobreexpresión de genes de síntesis de receptores de Glut-NMDA- en Astrocitos. Tanto la **heroína**, con una mayor liposolubilidad (mayor efecto reforzante), como la **metadona**, capacidad de permanecer como reservorio (unida a receptores  $\mu$ ), son agonistas de la morfina.

### Cocaína

Prototipo de sustancia psicoestimulante de alto nivel. Es uno de los reforzantes más efectivos de las sustancias estudiadas. Es el más potente agonista dopaminérgico (CF).

A nivel periférico actúa sobre receptores  $\alpha$  y  $\beta$  produciendo taquicardia, hipertensión y elevando la glucemia. Inhibe la recaptación de dopamina (hiperactividad de receptores postsinápticos resultando en un aumento de la actividad dopaminérgica mesocortical), por la sensibilización de las neuronas secretoras de dinorfinas del NAcc. Se produce por la hiperacetilación de histonas de locus específicos, promoviendo la expresión de genes (cambios en la "bulk chromatin") incrementándose el número de receptores postsinápticos.

*Síndrome de abstinencia*: se generan dinorfinas que interaccionan con los receptores  $\kappa$  en los botones terminales dopaminérgicos del NAcc "produciendo inhibición presináptica de la liberación de dopamina" (Carlson, 2006.).

### Conclusión

En usos puntuales, las sustancias mencionadas causan múltiples afectaciones desde la primera toma; siendo éstas tanto más importantes cuanto más temprana sea la edad de contacto (remodelación de los circuitos neuronales).

Algunas sustancias provocan adicción desde la primera toma, poniendo de manifiesto la posible no existencia de consumidores puntuales. En adicciones se producen daños irreparables a nivel psico-neuro-inmuno-endocrino.

### Referencias

- Alger, B. E., & Kim, J. (2011). Supply and demand for endocannabinoids. *Trends in Neurosciences*, 34, 304-315. <http://doi.org/10.1016/j.tins.2011.03.003>
- Battista, N., Di Tommaso, M., Bari, M., & Maccarrone, M. (2012). The endocannabinoid system: An overview. *Frontiers in Behavioral Neurosciences*, 6, 9.
- Carlson, N. (2006). *Fisiología de la conducta* (8ª Ed.). Pearson.
- Corpas, I. (1989). Bases *proencefálicas y troncoencefálicas de los efectos de la morfina sobre el sueño y el EEG. Estudio en animales con transecciones mesencefálicas*. Colección Tesis Doctorales (Nº183/89).
- Crabbe, J. C., Harris, R. A., & Koob, G. F. (2011). Preclinical studies of alcohol binge drinking. *Annals of the New York Academy of Science*, 1216(1), 24-40. <http://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05895.x>
- Row, F., Zou, J., Hanes, R., He, J., Crews, F., Qin, L., Hurst, T., Pluzarev, O. (2007). Crews lab discovers inflammatory mechanisms underlying alcohol-induced brain damage. *Center Line*, 18(1). Recuperado de la página web de la UNC's Bowles Center for Alcohol Studies.
- Zhao, Y.-N., Wang, F., Fan, Y.-X., Ping, G.-F., Yang, J.-Y., & Wu, C.-F. (2013). Activated microglia are implicated in cognitive deficits, neuronal death, and successful recovery following intermittent ethanol exposure. *Behavioural Brain Research*, 236, 270-282. <http://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.08.052>