

ACTUALIDADES EN ADICCIONES 2012

AVANCES EN LA COMPRENSIÓN DEL FENÓMENO DE LAS ADICCIONES

LIBRO 1



www.salud.gob.mx

www.conadic.salud.gob.mx

ISBN: 978-607-95956-0-9



1



CONADIC
Comisión Nacional
contra las Adicciones

SECRETARÍA
DE SALUD

SALUD



**AVANCES EN LA COMPRENSIÓN
DEL FENÓMENO DE LAS ADICCIONES**

Actualidades en Adicciones

Avances en la Comprensión del Fenómeno de las Adicciones

Primera edición, 2012
ISBN: 978-607-95956-0-9

D.R. © Secretaría de Salud
Lieja 7, Col. Juárez
06696 México, D.F.

Coordinadores de la obra:
Lic. Luz María García Rivas
Dra. Brenda Barriguete Mázmela

Diseño de Portada:
D.G. José Alberto Mendoza Chávez

Con el aval de la Academia Mexicana de Cirugía

Impreso y hecho en México
Printed and made in Mexico

Esta obra se terminó de
imprimir en noviembre de 2012
en Impresos EGO (Emma García Olivares)
Calle Guadalupe MZ-3 LT-19
Col. Pantitlán
Deleg. Iztacalco
C.P. 08100
México, D.F.

Se tiraron 100 ejemplares.

Directorio

Mtro. Salomón Chertorivsky Woldenberg
Secretario de Salud

Dr. Germán Fajardo Dolci
Subsecretario de Integración y Desarrollo del Sector Salud

Dr. Pablo Kuri Morales
Subsecretario de Prevención y Promoción de la Salud

Lic. Igor Rosette Valencia
Subsecretario de Administración y Finanzas

Dr. Carlos Tena Tamayo
Comisionado Nacional contra las Adicciones

Dr. Romeo Rodríguez Suárez
Titular de la Comisión Coordinadora de los Institutos Nacionales de Salud y
Hospitales de Alta Especialidad

Lic. Guillermo Govela Martínez
Coordinador General de Asuntos Jurídicos y Derechos Humanos

Lic. Claudia Solís Beltrán
Directora General de Comunicación Social

Consejo Nacional contra las Adicciones

Mtro. Salomón Chertorivsky Woldenberg
Presidente del Consejo

Dr. Carlos Tena Tamayo
Comisionado Nacional contra las Adicciones

Vocales

Dr. Alejandro Alfonso Poiré Romero
Secretario de Gobernación

Canciller Patricia Espinosa Cantellano
Secretaria de Relaciones Exteriores

Ing. Genaro García Luna
Secretario de Seguridad Pública

Lic. Heriberto Félix Guerra
Secretario de Desarrollo Social

Lic. Bruno Ferrari García de Alba
Secretario de Economía

Lic. Francisco Javier Mayorga Castañeda
Secretario de Agricultura, Ganadería Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación

Mtro. Dionisio Pérez-Jacome Friscione
Secretario de Comunicaciones y Transportes

Dr. José Ángel Córdova Villalobos
Secretario de Educación Pública

Lic. Rosalinda Vélez Juárez
Secretario del Trabajo y Previsión Social

Mtra. Marisela Morales Ibáñez
Procuradora General de la República

Secretario del Consejo de Salubridad General

Lic. Daniel Karam Toumeh
Director General del Instituto Mexicano del Seguro Social

Mtro. Sergio Hidalgo Monroy Portillo
Director General del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales
para los Trabajadores del Estado

Lic. Ma. Cecili Landerreche Gómez Morín
Titular del Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de Familia

Mtro. David García Junco Machado
Comisionado Nacional de Protección Social en Salud

Lic. Mikel Andoni Arriola Peñalosa
Comisionado Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios

Lic. Miguel Ángel Carreón Sánchez
Director General del Instituto Mexicano de la Juventud

Lic. Bernardo de la Garza Herrera
Director General de la Comisión Nacional de Cultura Física y Deporte

Mtra. Celina Alvear Sevilla
Directora General del Centro Nacional para la
Prevención y Control de las Adicciones

Invitados permanentes

Dr. Roberto Tapia Conyer

Presidente del Patronato Nacional de Centros de Integración Juvenil

Dra. María Elena Medina Mora Icaza

Directora General del Instituto Nacional de Psiquiatría
"Ramón de la Fuente Muñiz"

Dr. Rogelio Pérez Padilla

Director General del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias
"Ismael Cosío Villegas"

Dr. Mauricio Hernández Ávila

Director General del Instituto Nacional de Salud Pública

Lic. José Guadalupe Osuna Millán

Gobernador Constitucional del Estado de Baja California

Lic. Marcelo Ebrad Casaubón

Jefe de Gobierno del Distrito Federal

Lic. Rodrigo Medina de la Cruz

Gobernador Constitucional del Estado de Nuevo León

Lic. Gabino Cué Monteagudo

Gobernador Constitucional del Estado de Oaxaca

Dr. Ricardo Iván Nanni Alvarado

Presidente de la Junta de Servicios Generales de la Central Mexicana de Servicios
Generales de Alcohólicos Anónimos, A.C.

Lic. Joaquín Gamboa Pascoe

Presidente del Congreso del Trabajo y Secretario General de la Confederación de
Trabajadores de México

Lic. Jesús Cevallos Coppel

Presidente de la Fundación Cambio Oceánica, A.C.

INTRODUCCIÓN	
Dr. Carlos Tena Tamayo	11
I. ANÁLISIS DE LOS ASPECTOS ASOCIADOS AL FENÓMENO DE LAS ADICCIONES QUE NO SON EXPLICADOS DESDE LA NEUROBIOLOGÍA CONDUCTUAL	
Carlos Lima Rodríguez, Dr. Mario González Zavala, Dra. Brenda Barriguete Mázmela	17
II. MECANISMOS DE NEUROADAPTACIÓN Y NEUROTRANSMISIÓN IMPLICADAS EN LAS ADICCIONES	
Dr. Francisco Romo Nava	51
III. ESTUDIOS GENÉTICOS DE LAS ENFERMEDADES MENTALES Y DE LAS ADICCIONES	
Dr. Humberto Nicolini Sánchez, Psic. Nuria Lanzagorta Piñol	71
IV. EVOLUCIÓN DEL PATRÓN DEL CONSUMO	
Dr. Hugo González Cantú	99
V. TENDENCIA DEL CONSUMO DE INHALABLES Y ESTIMULANTES TIPO ANFETAMÍNICO EN MÉXICO	
M. en C. Mario Cortés Ramírez, Psic. Ma. del Rosario Morales Domínguez, Dr. Ricardo Cortés Alcalá	125
VI. MECANISMOS CELULARES Y EFECTOS CONDUCTUALES DE LOS INHALABLES DE ABUSO	
Dra. Silvia L. Cruz Martín del Campo	159
VII. HALLAZGOS RECIENTES EN LA NEUROBIOLOGÍA DEL CONSUMO DE SUSTANCIAS INHALABLES Y ESTIMULANTES TIPO ANFETAMÍNICO	
Dra. Marcela López Cabrera	183
VIII. TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS RELACIONADOS AL CONSUMO DE INHALABLES Y ESTIMULANTES TIPO ANFETAMÍNICO	
Dr. Gerardo Heinze Martin, Dra. Gabriela Armas Castañeda	211
IX. INTERCULTURALIDAD Y ADICCIONES	
Mtra. Guillermina Natera, Fransilvania Callejas	237
X. MUJERES JÓVENES Y ADICCIONES	
Lic. Carmen Fernández	255

MENSAJE DEL SECRETARIO DE SALUD

El consumo de alcohol, tabaco y otras drogas es un problema de salud pública a nivel mundial. Sus consecuencias abarcan no sólo al individuo, sino a sus familias y a las comunidades enteras. Además del daño a la salud que representa, el consumo de las mismas se asocia con un mayor número de accidentes, un pobre rendimiento escolar y laboral, así como a problemas en la interacción entre los individuos como la violencia y otros relacionados con actos ilícitos.

El avance de diversas investigaciones científicas en el ámbito de las neurociencias y de las ciencias sociales, nos muestran que la adicción es una enfermedad compleja que involucra múltiples factores como los biológicos, psicológicos y sociales, por lo que su abordaje implica la integración de diferentes disciplinas y enfoques.

Con base en lo anterior, es importante fomentar la divulgación de la evidencia científica que pueda ser aplicable en nuestro país, misma que facilite la capacitación continua de los profesionales y demás personal involucrado en la materia, y que favorezca la mejora continua de los programas de prevención, diagnóstico y tratamiento de las adicciones.

Actualidades en Adicciones es el resultado del esfuerzo conjunto de investigadores, clínicos, personalidades de organizaciones de la sociedad civil y expertos reconocidos a nivel nacional e internacional, los cuales presentan visiones diversas que al converger, permiten dar una perspectiva integral del fenómeno. Esta diversidad enriquece el conocimiento y promueve la actualización de información en temas sobre el uso nocivo de alcohol, el consumo de tabaco y drogas ilegales, la relación de la justicia y las personas con adicciones, el impacto que tiene esta enfermedad en los grupos más vulnerables, los métodos terapéuticos efectivos, así como la oferta en el tratamiento.

Los cinco tomos que integran esta publicación ofrecen elementos novedosos, que podrán contribuir en la elaboración de políticas públicas eficaces, dirigidas a la atención integral del problema de las adicciones. Estoy convencido de que esta obra, que implicó un importante esfuerzo de colaboración interinstitucional y multidisciplinaria, redundará en beneficio de la salud de nuestra sociedad.

Salomón Chertorivski Woldenberg
Secretario de Salud

AVANCES EN LA COMPRENSIÓN DEL FENÓMENO DE LAS ADICCIONES

Introducción

Introducción

Los avances en la tecnología aplicada a la medicina, principalmente en el área de las neurociencias, han permitido un mayor conocimiento del funcionamiento del cerebro y una explicación neuro anatómica funcional de complejos constructos abstractos, que antes sólo se atribuían a la mente, las emociones y las reacciones frente al medio ambiente.

Actualmente existe evidencia científica sobre los mecanismos de acción de las diferentes sustancias, de las áreas cerebrales involucradas, de los cambios electro químicos y de otros aspectos básicos que favorecen el entendimiento del porqué las personas que padecen de trastornos por uso de sustancias (adicciones), consumen de manera compulsiva a pesar de las consecuencias negativas, presentan estados físicos y psicológicos desagradables cuando se suprime su consumo, así como conductas socialmente inadecuadas en la búsqueda de perpetuar el consumo. Es decir, la enfermedad de la adicción representa un problema cuyo control va más allá de la simple voluntad de dejar de consumir, modifica el comportamiento de los enfermos y los predispone a la inadecuada toma de decisiones en diferentes áreas de su vida.

Los avances en la comprensión de las adicciones como una enfermedad biopsicosocial, así como la integración multidisciplinaria de profesionales de diferentes áreas, favore-

cen el entendimiento de este fenómeno, lo cual permite desarrollar estrategias eficaces para la prevención, el diagnóstico y tratamiento de las mismas.

En este libro el lector encontrará una explicación al fenómeno de las adicciones realizada por reconocidos expertos en la materia. En primer lugar se hace un análisis de la correlación entre las alteraciones del funcionamiento electroquímico neuronal y las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

En México se realizan trabajos de investigación con el objetivo de identificar los marcadores de linaje más relevantes para localizar los genes asociados a las adicciones. En el Capítulo III de esta recopilación se explica el estudio genético de las enfermedades mentales y las adicciones.

Debido a que el fenómeno de las adicciones es complejo e intervienen múltiples factores, se analizan algunos aspectos sociales y antropológicos, también relevantes en este tema.

Debido a que en los años recientes se ha identificado un incremento en el consumo de inhalables y estimulantes tipo anfetamínico, en este texto se describen los efectos cerebrales, repercusiones del consumo y evidencia sobre los trastornos que producen, se analiza la evolución del patrón de consumo y del cambio que ha sufrido el perfil de los

usuarios a través del tiempo; adicionalmente, se revisa la psicopatología asociada a la exposición de inhalables y estimulantes tipo anfetamínico. Dentro de este tema es relevante presentar las tendencias de consumo de estos dos grupos de drogas, considerando los indicadores más significativos que proporciona el Sistema de Vigilancia Epidemiológica de las Adicciones (SISVEA).

Con la convicción de que esta obra contribuirá a ampliar el panorama sobre el abordaje actual del fenómeno de las adicciones y la identificación de los retos que enfrentamos para lograr mejores niveles de salud y bienestar en la población, agradezco a todos los autores el que hayan brindado su valioso tiempo y conocimientos para hacerla realidad.

Dr. Carlos Tena Tamayo

Comisionado Nacional contra las Adicciones

“En la prevención y atención a las adicciones todos somos uno”

AVANCES EN LA COMPRENSIÓN DEL FENÓMENO DE LAS ADICCIONES



I.

Análisis de los aspectos asociados al fenómeno de las adicciones que no son explicados desde la neurobiología conductual

Dr. Carlos Lima Rodríguez,* Dr. Mario González Zavala, **
Dra. Brenda Barriguete Mázmela,*** Dra. Teresa Maccheto****

* Psiquiatra Adictólogo. Director del Centro Estatal Contra las Adicciones de Puebla.
** Psiquiatra Adictólogo. Subdirector de Operaciones Intersectoriales en Salud Pública CONADIC.
*** Médico Adictólogo. Subdirectora de Coordinación con las Entidades Federativas Región 1. CONADIC.
**** CONADIC.

INTRODUCCIÓN

El uso de droga que se pierde en el tiempo, más allá de la historia escrita, de cada pueblo y cada cultura su relación con las sustancias es variada y compleja. Desde épocas muy remotas los humanos se han relacionado con estas sustancias que alteran su psique y sus emociones, generadora de sueños, remedio de sanación, fuga de realidad, principio de la locura, inspiración para algunos, problema de salud pública. Es en este contexto complejo que las sustancias psicoactivas acompañan al hombre desde la prehistoria hasta la actualidad y aunque el humano las ha utilizado por diferentes razones –nutricional, espiritual, remedio, religiosa, recreativas– es en el mundo contemporáneo un tema complejo que requiere un análisis desde diversos enfoques académicos.

Por diversas circunstancias el consumo de sustancias psicoactivas se ha convertido en un problema de salud pública y de seguridad internacional, de acuerdo con la Organización de las Naciones Unidas (ONU) el consumo de opiáceos aumentó de forma

considerable en Europa, Asia, y Australia de 1998 al 2002, mientras el consumo de cocaína se ha convertido en un problema en Norteamérica y al sur del continente.¹ Este aumento en el uso de drogas ha tenido un efecto importante a nivel mundial. En el 2000 la Organización de las Naciones Unidas reportó más de 200,000 muertes atribuibles al consumo de drogas.² Aunque el consumo de sustancias psicoactivas ha estado presente desde los inicios de la humanidad, el número de casos nuevos ha aumentado considerablemente a nivel mundial en los últimos 100 años.²

Los patrones de consumo de drogas son dinámicos, expresan preferencias variables en relación con las sustancias que se consumen, esto de acuerdo con la región geográfica, moda, precio y disponibilidad. Se estima que el mercado de drogas es de alrededor de 500,000 millones de dólares a nivel mundial. En el caso de la cocaína el mercado de mayor consumo es el norteamericano, la marihuana se posiciona como la droga de mayor consumo a nivel mundial. La producción de opio para elaborar heroína destinada a los Estados Unidos se

ha extendido desde Asia a América Latina, donde se ha expandido primero en México y Guatemala y posteriormente en Colombia y Perú. Para las drogas sintéticas se observa un incremento en la producción de metanfetaminas y de MDMA (éxtasis) a nivel mundial, incluyendo a América Latina.³

A pesar de que el consumo de sustancias psicoactivas no es un fenómeno nuevo, el patrón y el contexto en el que se consumen estas sustancias ha variado a través de la historia. En la actualidad contamos con registros que nos indican que el humano se ha relacionado con las sustancias psicoactivas desde sus inicios como especie. Se tienen reportes del uso de plantas psicoactivas en todo el mundo en diversos grupos étnicos y diversidad de culturas. Una particularidad en el uso de las sustancias psicoactivas desde los inicios de las civilizaciones, es el contexto nutricional, festivo, terapéutico y sacramental. Derivado de la ingesta de un psicoactivo que modifica la actividad cerebral produciendo cambios en el ánimo, la percepción, el pen-

samiento y la conducta, siendo estas manifestaciones las que refuerzan la percepción de un poder “*mágico, curativo o de bienestar*” de las sustancias psicoactivas en los diversos grupos étnicos.

Aun cuando las sustancias psicoactivas han acompañado al hombre muy probablemente desde el paleolítico, nunca en la historia de la humanidad el consumo de drogas se había presentado con tal magnitud al grado de ser considerado un problema internacional, de salud pública y de seguridad para las naciones.

A pesar de ser una pandemia que afecta a millones de individuos alrededor del mundo, el fenómeno adictivo tiende a presentarse en sujetos que cuentan con cierta predisposición biológica, psicológica y social. De acuerdo con diversas investigaciones en diferentes áreas de estudio, se sabe que el fenómeno adictivo es multifactorial, donde se encuentran involucrados aspectos genéticos, biológicos, sociológicos, psicológicos y de salud mental como depresión, ansiedad y trastornos de personalidad.

Los avances científicos y tecnológicos nos han abierto un panorama sin precedente para la comprensión del funcionamiento cerebral y los procesos mentales, los cuales nos brindan un mejor entendimiento del consumo de sustancias psicoactivas y la adicción desde una perspectiva neurobiológica. Sin embargo, el fenómeno adictivo es mucho más complejo y va más allá de sólo lo neurobiológico. Es por ello que la genética, la sociología, la evolución y la antropología nos dan cuenta de una visión más integral del fenómeno de las adicciones y la predisposición de humano por el consumo de sustancias psicoactivas que alteran la mente, la conducta, las emociones y el pensamiento.

Mientras el fenómeno adictivo ha recibido considerable atención por el área médica y psicológica, existen otras áreas científicas que aportan valiosos datos en la comprensión del consumo de sustancias psicoactivas como la psicología social, la sociología, la antropología y la evolución.

En este capítulo abordaremos estas otras áreas del conocimiento que aportan datos

importantes para el entendimiento del proceso adictivo desde una óptica no solamente neurobiológica y que explican la predisposición del homo sapiens por el consumo de sustancias psicotrópicas desde una perspectiva evolutiva, antropológica y social.

HISTORIA DE LA HUMANIDAD Y EL CONSUMO DE SUSTANCIAS PSICOACTIVAS

El consumo de sustancias psicoactivas presenta características similares en diversas culturas, desde las más antiguas civilizaciones donde el humano dejó registro hasta la actualidad. No es inusual que se hayan encontrado reportes del uso de algún tipo de sustancia psicoactiva en diversas regiones en el mundo con fines nutricionales, festivos, curativos-medicinales o religiosos. Registros arqueológicos indican la presencia de plantas psicotrópicas, y el uso de estas drogas en las antiguas civilizaciones, incluso ya con los homínidos hace unos 100 millones de años.⁴

El uso medicinal de las plantas ha sido documentado en la cueva prehistórica de

Shanidar Kurdistán en Iraq donde se encontraron esqueletos de Neandertal y restos de granos fosilizados de hace unos 50,000 años.⁵⁻⁷ Se estima que alrededor de unas mil especies de plantas psicoactivas han sido utilizadas en algún momento por el humano en su paso por el tiempo.

En Oceanía, hace unos 13,000 años, los habitantes de Timor, un archipiélago Malayo, utilizaba de forma habitual la nuez de betel (*Areca catechu*), un derivado de la planta de betel, igualmente los tailandeses hace unos 10,700 años utilizaban esta nuez y su hoja en rituales, especialmente los relacionados al matrimonio. La planta de betel es mencionada en los textos hindús Bhavamista y Vagbhata entre los siglos XIII y XIV a.C.¹

Antes de que los europeos conocieran la planta de tabaco, previo al colonialismo, hace unos 40,000 años, los aborígenes australianos ya utilizaban la nicotina a partir de dos fuentes diferentes, la planta pituri (*Duboisia hopwoodii*) y *Nicotiana gossel* un arbusto que contiene nicotina y hiosciamina.⁸

En el Pacífico Sur encontramos la Kawa-kawa (*Piper methysticum*), la cual produce efectos depresores en el sistema nervioso central, ha sido utilizada para disminuir la ansiedad, el estrés, el insomnio, e incluso el síndrome de fatiga crónica.¹

En África, a pesar de su gran tamaño y biodiversidad, no se ha encontrado gran variedad de plantas psicoactivas, siendo el iboga (*Tabernanthe Ibog*), una raíz de la familia de las apocináceas, utilizada en algunas regiones de África ecuatorial, Gabón, Camerún y la República del Congo, donde se ha utilizado durante miles de años en ceremonias de iniciación y ritos como el Bwiti. La planta llamada Kwashi, de la familia de las amarilidáceas, utilizada en Botswana. También encontramos el uso de Khat (*Catha edulis*), una práctica bien establecida en los etíopes y en los habitantes del norte de África.¹

En Europa y Asia la planta psicoactiva más extendida es el cáñamo, también conocido como marihuana, dagga, ganja, charas, etc., originaria del Asia Central y Meridional. Los registros del uso del cannabis da-

tan por un periodo alrededor de 10,000 años.⁹

La *Amanita muscaria*, un hongo consumido en amplias regiones de Asia y Europa, contiene químicos psicoactivos como el ácido iboténico que produce distorsión visual y alucinaciones. La *Datura*, una planta de la familia de las Solanáceas, la mayor parte de la planta contiene hiosciamina, atropina y escopolamina, Su uso se extiende en Asia, Europa y América, puede causar estados delirantes y envenenamientos en sobredosis.

Las plantas alucinógenas como la belladona (*Atropa belladonna*), la planta del opio (*Papaver somniferum*), y la Mandragora (*Mandragora officinarum*), así como otras 250 plantas utilizadas por los asirios.⁹ Asimismo, se tienen registro del uso de alcaloides a través de las plantas en el antiguo Egipto y en China.¹⁰⁻¹²

En el continente americano es donde encontramos la mayor variedad de plantas psicoactivas como las Daturas (toloache), siendo su uso más intensivo en el suroeste

del continente, los nativos de las Antillas preparaban un ritual llamado “*cohoba*”, en el cual se inhalaban polvo alucinógeno extraído de la planta *Anadenthera peregrina* o *Piptadenia peregrina*.¹³

En América del Sur los nativos de la región obtenían la nicotina de su plantas autóctonas *N. tabacum* y *N. rustica*. El uso de *Sophora secundiflora* usado durante el Paleolítico y el Pleistoceno por pobladores nativos de Norteamérica hace 10,000 años.¹³

En México encontramos la mayor diversidad de plantas psicoactivas, además de que su empleo es diverso y extendido en varias culturas indígenas. Uno de los más representativos es el uso del peyote, el cual es un cactus pequeño, sin espinas y que contiene mezcalina como principal componente activo.¹³

La Barre¹⁴ hace referencia al culto por los hongos alucinógenos como un ritual común durante el Paleolítico y el Mesolítico en los pueblos nativos de Norte América y en el periodo Paleo-Siberiano de las culturas urálicas.⁵

Los hongos alucinógenos también conocidos en lengua náhuatl como teonanácatl (carne de los dioses o carne de lo divino) utilizados por los aztecas y otros grupos indígenas del sur de México, se sabe que existen alrededor de 24 especies de hongos alucinógenos, utilizado por los chamanes en ceremonias y rituales de iniciación, siendo su componente activo la psilocibina.¹³

El ololiuqui, nombre de las semillas de *Ipomea violácea* y de la *Turbina corymbosa* utilizada por los aztecas, y otros grupos indígenas como los chinantecos, mixtecas, mazatecos y zapotecas. En el Códice Florentino de Fray Bernardino de Sahagún se hace referencia al uso de las ololiuqui, “semillas redondas” extraídas de una planta que los indígenas llamaban *xoxouqui* que significa en náhuatl “planta serpiente” o “serpiente verde”.¹³ La actividad química del alcaloide encontrado en la planta *Ipomoea* mejor conocida como “*campanita*” la cual contiene erginina y ergovina, alcaloides con propiedades alucinógenas comparables al LSD.¹⁵

En el sur del continente americano encontramos otras plantas con propiedades psicodélicas como la hoja de coca, la brugmansias, las daturas, entre otras. La cocaína (*Erythroxylum coca*) utilizada por los incas hace unos 5,000 años y por la población indígena de los Andes occidentales hace unos 7,000 años.⁸

Uno de los alucinógenos más importantes del sur del continente es la ayahuasca, un preparado de varias especies de lianas de la familia de las malpigiáceas, la cual posee fuertes efectos alucinógenos y ha sido empleada por los indígenas amazónicos del Perú y Colombia.

APROXIMACIONES EVOLUTIVAS Y EL CONSUMO DE SUSTANCIAS PSICOACTIVAS EN EL HUMANO

Para tener una aproximación en la idea central de la evolución del consumo de sustancias psicoactivas, se toma en consideración la disparidad que existe entre la evolución biológica y la evolución cultural. Mientras la evolución biológica

está basada en la selección natural y mutaciones en el fondo génico, la evolución cultural es exponencialmente más rápida, sobrepasando la velocidad de cambio biológico. Por ejemplo, en los últimos 100 años se han producido mayor innovación tecnológica y comprensión de la mente que en los último cientos de miles de años.

Estos ejemplos nos hablan que la selección natural no siempre va empareja con el entorno de un organismo, sobre todo donde el medioambiente se transforma rápidamente.¹⁶ Como Nesse¹⁷ señala, que los factores culturales cambian más rápidamente de lo que pueden nuestros cuerpos asimilarlo. Visto desde un enfoque menos tradicional, donde el consumo de psicotrópicos va más allá que sólo la alteración de los estados emocionales. Entonces el uso de sustancias psicoactivas nos plantea un escenario interesante y poco observado en la actualidad. En primer lugar, en la Prehistoria, el uso de drogas naturales fue limitado siempre como recurso.

Esto quiere decir que había “*poca actividad relacionada con el deseo y la conducta de consumo*”.¹ Por consiguiente, los efectos de la droga en el sistema mesolímbico de dopamina eran mínimos, temporales y de baja intensidad.¹⁶

En otras palabras, los comportamientos adictivos artificiales no habrían sido rentables en un ambiente donde se tiene que estar alerta para evitar la extinción como ser comido por un depredador.¹⁶

En segundo lugar, considerando la limitada disponibilidad de los recurso curativos como pudieron ser las plantas medicinales en un entorno prehistórico, “*la presión sobre el sistema mesolímbico*” para regular el exceso de neurotransmisión habría sido mínima y en raras ocasiones pudo ser un problema en los humanos prehistóricos.¹⁶⁻¹⁸

Sin embargo, dados los cambios ocurridos en el ambiente actual, donde la cultura de la modernidad envuelve al ser humano en un nuevo ambiente hasta cierto punto arti-

ficial, donde abundan los recursos alimenticios y los modos de supervivencia se transforman dando origen a comportamientos emergentes. Por ejemplo, la drogadicción da una sensación falsa de beneficios físicos, mientras desplaza comportamientos adaptables.¹⁸

Usando la teoría de desajuste evolutivo, encontramos en las culturas occidentales algunos ejemplos como el suplantar productos alimenticios nutritivos por las comidas chatarras (*fast food*).¹⁸

Otro ejemplo es la teoría evolutiva clásica darwiniana, la cual nos dice que los cambios en los organismos se dan como parte de la adaptación para la supervivencia de la especie, sin embargo, no todos los cambios de la selección natural son necesariamente adaptativos para la supervivencia, algunos de éstos son “*accidentes evolutivos*”, como menciona el Dr. Paul Bloom de la Universidad de Yale, con algunos ejemplos: ¿Por qué existe el gusto por la pornografía y los chocolates? ¿Acaso nuestros ancestros que gustaban de la por-

nografía se reproducían mejor que aquellos que no lo hacían? Desde una perspectiva evolutiva es importante la atracción por el sexo opuesto para la reproducción, lo cual es benéfico para la supervivencia de la especie, sin embargo, qué sucede en un entorno moderno donde hemos creado imágenes que sustituyen la realidad como en las interfaces ya sea la web o las películas donde un individuo puede pasar horas navegando en la red en lugar de buscar una pareja, esto no concede una ventaja biológica para la supervivencia, sino más bien como parte de un accidente evolutivo. El mismo caso ocurre para los chocolates, no es que nuestros ancestros en la sabana africana gustaran de éstos para la reproducción y su supervivencia, si no que tenemos un gusto por los alimentos dulces en parte porque son benéficos para el organismo, ya que muchos alimentos dulces en el medio natural como las frutas nos proveen de vitaminas, sin embargo, en el ambiente actual hemos creado alimentos dulces que no necesariamente son benéficos para la salud.

Afirmar que existe una disparidad neurológica entre “*el gusto*” por alimentos dulces (los cuales están mediados por el sistema opioide del tallo cerebral) y “*el deseo*” de alimentación dulces (que son mediados por las neuronas dopaminérgicas del sistema mesolímbico). Mientras el sistema “*del gusto*” es activado por la recepción de la recompensa, el sistema “*de deseo*” es activado por la anticipación de la recompensa.¹⁷

Una teoría del consumo de drogas nos dice que el uso de las sustancias psicoactivas puras era raro en el entorno prehistórico.⁸ En tercer lugar, por un periodo mayor de 200 millones de años los mamíferos desarrollaron defensas para desintoxicarse de los productos químicos de la planta.⁸ Se ha sugerido que “*el comportamiento humano por la búsqueda de la sustancia*” pudo surgir de la búsqueda por ciertas ventajas adaptables, producto de la ingesta de ciertas plantas psicoactivas durante la prehistoria.⁸ Aunque la conducta de búsqueda de sustancia fuera un comportamiento adaptable en la prehistoria, no puede ser interpretado como tal en sociedades actuales.⁸

Es razonable de asumir que los homínidos pudieron haber desarrollado varias respuestas adaptables para explotar las ventajas de los psicotrópicos para alterar el estado de ánimo derivado del consumo de sustancias.⁸ Este modelo adaptable postula que en las primeras etapas del homo sapiens poseía un conocimiento innato del efecto de las sustancias psicotrópicas y de la alteración del ánimo por medio de éstas.

Datos importantes de este fenómeno nos los aporta la zoofarmacognosia, conducta por la cual los animales eligen y usan determinadas plantas con propiedades medicinales para el tratamiento y prevención de sus enfermedades. Uno de los ejemplos más claros de la zoofarmacognosia es el de la oruga de la mariposa monarca, cuyos esteroides tóxicos que la protegen de los pájaros son obtenidos a partir de la planta asclepia, los cuales contienen glucósidos análogos a la digoxina, la cual actúa a nivel cardiaco.

Otros ejemplos los encontramos en las orugas peludas de la especie *Grammia*

incorrupta, la cual se alimentan de una gran variedad de plantas que no contienen sustancias tóxicas. Sin embargo, cuando son parasitadas por la moscas taquínidas, tienden a alimentarse preferentemente de senecio y otras plantas que contienen alcaloides pirrolizidínicos que les confieren resistencia frente a estos insectos parásitos. No obstante, las orugas sanas que comen estas toxinas tienen más probabilidades de morir que las que no las comen.¹⁹

Este caso nos ilustra cómo la automedicación se encuentra presente en la conducta animal y no es exclusiva de los animales con capacidad de aprendizaje asociativo como los primates. Aunque ésta es más que una conducta aprendida, es probable que el sistema inmune de las orugas infectadas reconozca a los endoparásitos y provoque un cambio en los receptores gustativos para favorecer el consumo de estos alcaloides.¹⁹

Estos estudios nos dan una idea de cómo el humano pudo relacionarse con su mundo natural.⁸ Sobre este punto, Atran²⁰ indica que existe una cognición universal entre

el *homo sapiens* y el contexto que puede traducir en un conocimiento innato del mundo natural. En este esquema biológico tiene su homólogo en el folklore, la expresión cultural de los pueblos, como en las tradiciones indígenas y la taxonomía de las especies de plantas. Estas expresiones culturales dan origen al fenómeno antropológico del “*core meme*” entendiendo éste como la difusión de la información cultural transmisible de un individuo a otro o de una generación a otra.

El uso de psicotrópicos ocasiona alteración en el estado de ánimo, influyendo en los comportamientos afectivos y cognoscitivos por medio de la estimulación de las monoaminas cerebrales. Nesse²¹ sostiene que las plantas psicotrópicas naturales que desarrollaron estas toxinas y su atracción a los seres humanos era más accidental que intencional.

Si la exposición a los psicotrópicos y la alteración de ánimo por medio de las sustancias ha sido una parte importante de la selección natural en los seres humanos, está

todavía por confirmar. Sin embargo, la investigación genética reciente puede ser de ayuda para entender el fenómeno. Por ejemplo, la mutación del gen responsable de la deshidrogenasa que metaboliza el alcohol (ALDH2*2) produce reacción adversa en los individuos cuando beben el alcohol. De esta manera, el gene puede ofrecer una función protectora.²¹

Otra hipótesis evolutiva es ofrecida por Hill y Chow²³ donde refieren que el uso ancestral de psicotrópicos pudo aumentar el éxito reproductivo entre los varones jóvenes que interactuaron utilizando estas sustancias. De acuerdo con estos autores la inestabilidad del medio ambiente es el factor clave para la toma de riesgo de las sustancias psicotrópicas tomando en cuenta la mejora transitoria en la habilidad física para la reproducción. Otra hipótesis alternativa de la evolución estipula que el uso ancestral de psicotrópicos por el humano pudo haber sido en el contexto nutricional y alimenticio. Mientras que las sociedades occidentales modernas categorizan y conceptualizan a las plantas psicoactivas como plantas no comestibles ni alimenti-

cias, esta categoría de clasificación conductual no es constante en los pueblos indígenas y tradicionales. Por ejemplo, la nuez de betel es masticada por la gente en Micronesia como alimento.⁸ Cuando se les preguntó a los consumidores de la nuez de betel por qué utilizaban la nuez, la respuesta fue que para prevenir la fatiga.⁸

El traslape entre droga y comida es también evidente entre los estados de Yap y Chuuk de Micronesia quienes consideran al tabaco como comida y bebida.^{8,23} Entre los Hausa de Nigeria, donde existen 107 especies de la planta que son utilizadas para tratar trastornos gastrointestinales, de los cuales 50% (53) se utilizan como alimento.^{8,24} Estudios del contenido nutricional de la hoja de coca boliviana, la cual posee propiedades nutricionales que exceden la cantidad diaria recomendada de vitamina A, B y E.⁹ Algo semejante ocurre con la planta khat (utilizada regularmente por los yemenís), la cual contiene 150 miligramos de vitamina C (por 100 gramos de hojas frescas), así como la niacina de los oligoelementos, riboflavina, tiamina, hierro y caroteno.^{8,25}

LA DIETA HUMANA Y LAS SUSTANCIAS PSICOACTIVAS: UNA APROXIMACIÓN PALEOBIOLÓGICA

Las drogas como alimento parten de un enfoque paleobiológico que ofrece nuevas perspectivas en la base evolutiva del fenómeno adictivo. La domesticación de diversas especies de cultivos y la agricultura aparecieron por primera vez en el suroeste asiático hace unos 8500 a.C.²⁶ Hasta ese momento, los seres humanos probablemente se alimentaron con una cantidad considerable en su dieta de plantas locales, varios de los cuales tenían probabilidades de contener bajas concentraciones de sustancias psicoactivas.²⁷ La nuez de betel (*Areca catechu*) es un buen ejemplo, ya que ha sido masticada en Timor desde 13000 a.C. y en Tailandia desde 8700 a.C., el khat (*Catha edulis*), una sustancia similar a la efedrina, había sido usado en Etiopía y el noreste de África mucho antes de la llegada de los colonizadores europeos. La cocaína (*Erythroxylum coca*) ha sido utilizada por nativos sudamericanos en Ecuador desde 3000 a.C., y en los

Andes occidental desde hace unos 5000 a.C. Aborígenes australianos utilizan nicotina de la planta pituri (*Duboisia hopwoodii*) y la *Nicotiana gossel* antes de la llegada de los europeos, igual que los nativos americanos (*Nicotiana tabacum* y *Nicotiana rustica*).^{1,8} Varias de estas plantas han sido domesticadas desde entonces para una variedad de propósitos.

Las plantas con propiedades psicoactivas fueron probablemente primero consumidas (y más tarde domesticadas) como fuente de alimento. Dado que el material de planta recolectada probablemente formó una gran parte de la dieta ancestral, es razonable suponer que homínidos tempranos trataría a casi cualquier planta comestible como alimento. De hecho, en muchas culturas preindustriales se consideran a las plantas psicoactivas como alimentos.¹ Asimismo, el etanol probablemente ha estado presente en las dietas de los primeros seres humanos como fuente de alimento.

El consumo de etanol, en niveles bajos, probablemente se encontró en la dieta

homínida a través de frutas maduras y sobremaduras. Los seres humanos, como la mayoría de los primates, son consumidores frecuentes de frutas. De hecho, a excepción de los gorilas de montaña, todos los simios son principalmente frugívoros. Las frutas ofrece una serie de ventajas a los recolectores de alimentos: es alta en contenido calórico y de azúcar, abundante en temporada y predecible para su consumo. Sin embargo, también es una fuente probable de etanol. Las levaduras son uno de los agentes primarios de la descomposición de la fruta, se encuentran sobre y dentro de fruta madura, y la fermentación de azúcares de la fruta por la levadura produce etanol.^{28,29} Se sabe que el contenido de etanol en las frutas tropicales silvestres va desde 0.01 hasta 0.6% dependiendo del tipo de fruto y la madurez.²⁸ En todos los casos se encontraron frutos maduros para tener mayor contenido de azúcar y un mayor porcentaje de etanol que frutos inmaduros. Es posible que una preferencia por el alcohol puede haber evolucionado para elegir frutas con mayor contenido de etanol (posiblemente a tra-

vés de olor o sabor) con el objetivo de obtener una mayor ingesta calórica.²⁹ De hecho, la capacidad de asociar el olor de alcohol con fruta madura podría haber llevado homínidos tempranos a fuentes adicionales de alimentos siguiendo el olor de la fermentación de la fruta.

Además de su uso como fuentes de alimento, las sustancias psicoactivas presentaban otras ventajas en el rendimiento físico.⁸ Se sugieren que el comportamiento de búsqueda de la sustancia pudo haber sido seleccionado para la obtención de neurotransmisores.⁸ Serotonina, dopamina, norepinefrina y acetilcolina requieren una nutrición adecuada para su fabricación. Las plantas producen diversas sustancias aleloquímicas que imitan la estructura de los neurotransmisores, éstos en ocasiones pueden servir como sustitutos del neurotransmisor durante los periodos de inanición. De hecho, las plantas como el tabaco, coca, café y nuez de betel pueden ser secados y almacenados, para proporcionar una fuente análoga de neurotransmisores durante los meses secos o de invierno

cuando los alimentos como las frutas son escasos. Es sorprendente que las regiones (desiertos, montañas y selva) en el que el uso temprano de drogas era común, son todos propensos a tales periodos de escasez.⁸

El sistema nervioso central es muy susceptible al efectos dietéticos en la fabricación de neurotransmisores, la disposición de precursores para la síntesis de neurotransmisores (es decir: triptófano, colina y tirosina) estimula la formación de éstos.³⁰ Por el contrario, la dieta moderna ha demostrado reducir la disponibilidad de precursores de serotonina y afectar el sistema serotoninérgico.³¹ Como se ha demostrado en la depleción de serotonina que conducen al comportamiento de búsqueda de alimentos ricos en precursores, es posible que las plantas que proporcionan análogos de serotonina pudieran ser objeto de estos antojos.³¹

La hormesis es un fenómeno en la farmacología que se caracteriza por respuesta a dosis, la estimulación a dosis bajas e inhibición a dosis altas, que resulta

en una curva respuesta en forma J o de U. Los griegos tenían un término para este efecto, el cual llamaron pharmakon, que indica remedio y veneno, una reacción favorable a dosis bajas y tóxico a dosis altas. Las relaciones de dosis-respuesta de la hormesis a menudo son tales que a dosis bajas la exposición a una sustancia puede resultar benéfica para el organismo, mientras que dosis más altas puede causar daño y toxicidad, un ejemplo de esto es la planta de opio, a cierta dosis existe un efecto analgésico y a otra dosis puede provocar paro respiratorio.³³ Hay considerable evidencia que sugiere que el consumo moderado de alcohol confiere ciertos beneficios como los efectos cardiovasculares, reduciendo el riesgo de enfermedad coronaria y accidente cerebrovascular.³⁴ Además algunas investigaciones sugieren que el consumo bajo de alcohol modifica los estados emocionales mejorando el ánimo de forma transitoria, reduce el estrés, mejorar la integración social y disminuye la ansiedad social.^{34,35}

Los psicoestimulantes, como la cafeína la nicotina y la cocaína, también presentan

características de la hormesis. Por ejemplo, el consumo moderado de cafeína confiere beneficios cardiovasculares a través de una amplia variedad de procesos incluyendo actividad antiplaquetaria, disminuyendo la resistencia a la insulina, favorece la diuresis, aumenta el metabolismo de las grasas y es antioxidante.³⁶ Además, la cafeína confiere beneficios psicológicos a dosis bajas 38-400 mg/día. Éstos incluyen aumento de estado de ánimo positivo, mayor estado de alerta y rendimiento cognitivo y aumento de la resistencia al agotamiento.³⁷

Los seres humanos probablemente han tenido una larga evolución con las sustancias psicoactivas y, de hecho, es probable que en ambientes ancestrales, la ingestión de estas sustancias le hayan conferido ciertas ventajas en la supervivencia. Las limitaciones en los recursos alimenticios incluyendo las plantas psicoactivas, en un entorno natural fuera limitado en su consumo, por lo que no representaba un problema en estos ambientes primitivos. El etanol en frutas naturales, por ejemplo, está en un nivel muy por debajo de los que se encuentran en las modernas bebidas alco-

hólicas y mientras que Sullivan y cols.³⁸ argumentan que las drogas son más utilizadas en la actualidad (café, té, tabaco, nuez de betel, khat, marihuana, coca y nuez de cola), las cuales son más potentes que los encontrados por nuestros antepasados, además de la limitada disponibilidad de estas sustancias, haciendo del abuso una circunstancia improbable.^{28,36} Posterior al advenimiento de la agricultura, las sustancias psicoactivas probablemente se volvieron más disponibles, con mayor producción en algunos casos, y más potentes en su efecto, como es el caso del alcohol. En este punto, el abuso de las sustancias se hace más probable.

VENTAJAS EVOLUTIVAS DE LAS EMOCIONES

La evolución de las emociones como mecanismos adaptativos nos dan una perspectiva para comprender la predisposición del humano por el consumo de sustancias psicoactivas que modifican los estados emocionales. Los sistemas bioquímicos del cerebro han evolucionado en un sistema complejo de comunicación bioquímica y

eléctrica interneuronal, el cual interpretamos como emociones y sensaciones fisiológicas como el hambre, dolor, sueño, etc. Estas interpretaciones facilitan la toma de decisiones con el objetivo de mantener la existencia.^{18,39-41} Las emociones ayudan de forma directa a la fisiología y al comportamiento de los individuos para mejorar sus habilidades de supervivencia. Estos mecanismos son esencialmente adaptativos promovidos por la selección natural.

Las emociones positivas como la euforia y la excitación son indicadores de una mayor probabilidad de ganancia y de bienestar físico, mientras que las emociones negativas como la ansiedad y el dolor son indicadores de amenazas internas o externas (como cuando se presenta fiebre por una infección o cuando surge el miedo ante un peligro como un depredador). Estas emociones alertan de un posible riesgo a la supervivencia. Los mamíferos en peligro logran su supervivencia debido a que pueden escapar del depredador cuando el sistema nervioso percibe estados emociona-

les negativos como el miedo o la ansiedad ante la amenaza.⁴²

Las emociones negativas pueden ser defensa y en la supresión de ésta podemos encontrarnos desamparados y sin preparación para hacer frente a problemas mucho más severos. En la naturaleza los individuos que carecen de la capacidad de sufrir, incluyendo la capacidad para sentir dolor, no podrán presentar defensas fisiológicas ni conductuales, por lo que están más predispuestos a una muerte temprana.

Las emociones negativas como dolor, miedo, estrés, ansiedad, etc. han evolucionado en los mamíferos para detectar el más mínimo indicador de riesgo que pudiera ser letal. Cuando la amenaza es mínima o desaparece, los síntomas emocionales negativos tienden a controlarse, regresando a un estado basal. Cuando estos mecanismos de control regulatorio fallan, los estados emocionales pueden desencadenar en trastornos emocionales.⁴¹ Es frecuente que los trastor-

nos emocionales que las drogas enmascaran, como los trastornos de ansiedad, se ha desarrollado a partir de los antiguos mecanismos evolutivos de adaptación.

Existen dos tipos de emociones positivas.³⁹ La primera comprende los sentimientos de anticipación y excitación inducida por la promesa de aumentar las sensaciones en el bienestar físico o placer (+ Afecto Positivo, o AP), mientras que el segundo incluye las emociones de alivio y seguridad cuando se ha eliminado alguna amenaza que atenta contra el bienestar (- Afecto Negativo o AN). El Afecto Positivo recae en el Sistema de Conducta Anticipatoria SCA.⁴³ Este Sistema Conductual de Anticipación a la recompensa, propaga emociones positivas y un apetito condicionado, resultando en una motivación por la búsqueda del objetivo, esencialmente afectos positivos. Afectos Negativos, emociones que recaen en el Sistema de Conducta Inhibitoria SCI, el cual intenta regular y compensar las emociones negativas y condiciones adversas. Como mamíferos hay una tendencia a exponernos a situaciones que incrementan el bien-

estar físico y evitar situaciones que lo disminuyan. Esto motiva conductas dirigidas a obtener placer (Placer Inducido = Afectos Positivos).

A pesar de que en la modernidad los psicotrópicos no guarden relación con el bienestar físico, las emociones aun siguen los mismos mecanismos arcaicos que utilizaban los homínidos. Muchos sentimientos placenteros no son indicadores de un mejor bienestar físico en absoluto, aunque la evolución del cerebro correlacione ambos estados. En ambientes actuales donde predomina el estilo de vida occidental, la sociedad, la medicina y la tecnología nos brindan comodidad y longevidad, inimaginable en ambientes primitivos, donde los homínidos tuvieron que desarrollarse y sobrevivir, ante un medio ambiente amenazante y de selección natural. Es en estos ambientes donde las emociones representan un papel fundamental para la supervivencia. En la actualidad las emociones humanas no necesariamente mantienen la misma función requerida en los ambientes primitivos donde evolucionaron. Mientras que nuestras emociones lle-

gan a ser menos indicativas de salud y más superfluas, allí es donde se vuelve confuso dentro de las señales intencionadas de emoción. La búsqueda de la “*felicidad*” implica beneficios, mientras que estos beneficios evolutivos eran aumentar la salud, la emoción de la felicidad se relaciona más directamente con el bienestar físico y de salud. Aunque uno puede llegar a ser feliz debido al estado casual y agradable que producen las relaciones, el sentimiento de euforia tiene relación evolutivamente correspondiente con el indicador de éxito reproductivo y, por tanto, una ganancia en el mantenimiento de los genes.

EFFECTOS DE LAS DROGAS EN LAS EMOCIONES

Las drogas psicoactivas inducen emociones que en algún momento de la historia evolutiva de los mamíferos eran indicativos del aumento en la capacidad física, pero no de la felicidad.¹⁸ En el medio ambiente antiguo, las emociones positivas se correlacionan con signos que aumentan el bienestar físico, como el éxito en la búsqueda

de alimento o periodos exitosos de crianza. Los mamíferos sentirían euforia sólo en tiempos donde el bienestar físico era elevado, la euforia como indicativo de supervivencia y no sentimiento superfluo de la “*felicidad*”. En otras palabras, los mamíferos habrían sentido emociones negativas cuando los niveles de bienestar físico eran bajos. El efecto de muchas sustancias psicoactivas provee el mismo sentimiento eufórico y puede haber tenido algunos efectos en el aumento de los niveles de bienestar físico en antiguas especies de mamíferos. Sin embargo, el uso actual de sustancias psicoactiva no lleva la misma predicción en el aumento del bienestar y de hecho pueden actuar como patógeno en los circuitos neuronales. Sin embargo estas drogas siguen siendo el blanco de los mismos mecanismos arcaicos del cerebro con la intención de inducir emociones positivas, fundamentalmente bloqueando muchas de las defensas neurológicas.

Las drogas que estimulan las emociones positivas prácticamente median los incentivos de motivación en el núcleo accumbens

y en el sistema de recompensas neural.¹⁸ La moderna adicción a las drogas fundamentalmente indica un falso aumento en el bienestar físico, que lleva a un incremento en el consumo de éstas, a pesar de que la ganancia sea falsa. Ésta es la paradoja que se presenta entre las personas que tienen una adicción.

La motivación hacia la ganancia comienza a prevalecer sobre los comportamientos de adaptación y supervivencia entre las personas adictas. Algunos estímulos que simulan el aumento en el bienestar físico pueden convertirse en la principal prioridad reemplazando aquellos estímulos verdaderamente adaptativos necesarios para el bienestar físico como la comida y el sueño.³⁹

Las personas pueden a su vez disminuir su bienestar físico al ignorar las conductas necesarias para la supervivencia y la salud física, enfocándose en emociones positivas falsas. La apetencia por las drogas puede anular los mecanismos naturales de bienestar provocando una disminución drásti-

ca en la viabilidad. El sistema emocional está ahora concentrado en la búsqueda de la droga en lugar de la supervivencia.

En los humanos modernos, la droga puede bloquear emociones negativas siendo más efectiva ésta, que la capacidad de adaptación ancestral de advertencia al daño, como el dolor, el miedo o la fiebre.¹⁸

Mientras algunas drogas pueden ayudar al tratamiento de algunas enfermedades, en un ambiente primitivo las emociones negativas pudieron ser necesarias para la supervivencia de los antiguos mamíferos, siendo ésta el único indicador nociceptivo.^{18,41}

La hipersensibilidad de nuestros cuerpos ha evolucionado para dar lugar a las emociones negativas para los estímulos nociceptivos como mecanismos de defensa. Cuando hay una amenaza a la integridad del individuo, el cuerpo responde a menudo con diferentes señales de advertencia, como a diversos tipos de emociones negativas (por ejemplo, dolor, fiebre y alucinaciones).

Por lo tanto, el bloqueo de algunas de las emociones negativas idealmente no perturba el mensaje. Sin embargo, con frecuencia hay situaciones en las que las drogas bloquean estas defensas, como los ansiolíticos, los cuales disminuyen o eliminan temporalmente algunas emociones negativas, dejando a las personas vulnerables a un daño mucho mayor.⁴⁴ Se ha demostrado que la predisposición a emociones negativas se correlaciona con el uso problemático de alcohol.⁴³

APROXIMACIONES ANTROPOLÓGICAS Y EL CONSUMO DE SUSTANCIAS PSICOACTIVAS

La antropología nos da algunas aproximaciones para entender la predisposición humana por el uso de psicotrópicos que alteran los estados emocionales y nos ofrece una buena herramienta interpretativa del fenómeno. A diferencia de las aproximaciones evolutivas, la antropología enfatiza el mecanismo social y de búsqueda de los psicotrópicos que explican la conducta humana desde un significado simbólico que los individuos emplean al consumirlas.

De acuerdo con Wikelman,⁹ el uso de plantas psicotrópicas pone en un primer plano la importancia de la neurofenomenología y los estudios de los grupos étnicos. Después de años de estudios sobre chamanismo y los estados alterados de conciencia, Wikelman se plantea una perspectiva única desde el interior del comportamiento chamánico.^{9,45-49}

Winkelman utiliza el término psicointegrador para las sustancias psicotrópicas. El término psicointegrador intenta evocar el poder de la experiencia emotiva y espiritual que envuelve al pensamiento y la práctica chamánica con respecto al consumo de plantas psicotrópicas. La comprensión del uso de sustancias psicotrópicas desde lo biofisiológico hacia lo psicocultural ha avanzado considerablemente en las últimas décadas.

El uso de sustancias psicotrópicas es importante adentro de las sociedades chamánicas y tradicionales. La razón del uso de sustancias psicoactivas en estas sociedades se

debe a los pronunciados efectos que producen en los procesos neurológicos, afectivos y perceptivos.⁵⁰⁻⁷⁰

Un papel fundamental del uso psicotrópico es inducir Estados Alterados de Conciencia (EAC) (altered states of consciousness), que es central a las prácticas curativas y religiosas chamánicas.⁹ Los Estados Alterados de Conciencia son una característica importante en los rituales de iniciación, las ceremonias curativas, así como facilitar la transmisión de los estados esotéricos y de la visión derivada del consumo. Los Estados Alterados de Conciencia son inducidos mediante movimientos corporales, cantos, bailes, percusiones, el ayuno y la privación sensorial. Algunos rituales chamánicos incorporan algunos de estos elementos.⁴⁷ Un buen ejemplo de esta sinergia de elementos que promueven los Estados Alterados de Conciencia es el ritual de iniciación de la mujer de Khomba de Tsonga Sudáfrica. Posterior a la administración la planta psicotrópica *Datura fastuosa*, hace que los iniciados bailen de forma vigorosa.⁷¹ Los movimientos

rítmicos de los iniciados se complementa con el efecto alucinógeno de la planta psicotrópica.

De acuerdo con los antropólogos Michael Harner y Barbara Myerhoff, los Estados Alterados de Conciencia dan acceso a reinos o metafísicos o mundos internos que están conectados a las deidades chamánicas y al poder animal.⁷²

Le Barre⁷³ afirma que el empleo de sustancias psicotrópicas en su capacidad para generar Estado Alterados de Conciencia reafirma la tradiciones religiosas. La razón de esto es que las sustancias psicotrópicas pueden originar experiencias internas y resaltar características del sentido humano. Las sustancias psicotrópicas se consideran como un “ser” crucial para la comunicación con el mundo sobrenatural.⁹ En estas sociedades el reino sobrenatural dirige experiencias subjetivas que llevan a la transformación de los sentidos y de la conciencia.⁹ El acceso al reino de lo sagrado puede también llevar a una dismi-

nución de los síntomas de la ansiedad, llevando a una especie de catarsis psicológica.⁷³ De ahí que el uso de sustancias psicotrópicas en las sociedades chamánicas pueda mejorar los mecanismos de comunicación social;⁹ especialmente durante las crisis sociales donde se requiere un encuentro con las deidades para pedir su consejo, guiarlos o expiarlos de culpas comunitarias.¹⁴

El uso de sustancias psicotrópica para inducir Estados Alterados de Conciencia es usualmente conducido por un curador chamánico quien guía el ritual y a los participantes durante los Estados Alterados de Conciencia.⁹ Utilizando la idea de Turnes donde menciona que los Estados Alterados de Conciencia producen una experiencia con procesos neurológicos, fisiológicos, psicológicos y metafísicos donde se interpreta se alcanzan otros estados existenciales, “estado liminal” propio de los ritos chamánicos.⁷³

Esta clase de experiencia “liminal” donde la percepción de los sentidos se agudiza y se distorsiona, es evidente en varias sociedades chamánicas. Por ejemplo, el uso del

peyote por los indígenas huicholes durante su peregrinaje a Wirikuta (uno de los sitios más sagrados de su cultura Huichol de acuerdo con su cosmología, el cual se ubica en un espacio de aproximadamente 14 mil hectáreas que pertenece a la entidad mexicana de San Luis Potosí) donde a la ingesta de peyote les inducen a estados de unidad con las deidades del pueblo Huichol.⁶⁸ Entre los navajo, el peyote es central en las ceremonias curativas, en la que los participantes se vuelven receptivos y reflexivos a las “enseñanzas del peyote”.⁷⁴ En este caso se considera al peyote como un maestro quien guía a los participantes en el ritual de misterios internos. En otras palabras, el peyote es conceptualizado como un ser sensible y reflexivo que media los estados conscientes e inconscientes del humano. El uso de Banisteriopsis caapi entre las tribus indias suramericanas es también significativo. La planta se hace en una bebida llamada ayahuasca. Una característica interesante de la ayahuasca es la homogeneidad de visiones entre los usuarios de diversas tribus; las visiones comunes incluyen los pi-

tones, las serpientes y los jaguares.⁷⁵ Las ceremonias chamánicas del Ayahuasca consisten generalmente de un pequeño grupo que se sienta en la oscuridad mientras que el chamán canta canciones específicas llamadas “*icaros*”. El canto de *icaros* incorpora ritmos rápidos, los cuales asisten en el mantenimiento del flujo de la experiencia.^{72,76}

En la India, el uso de cannabis fumado entre los indios sufis se conduce a menudo en grupo. La planta real del cáñamo se hace en bloques de resina de cáñamo. La resina se coloca en una pequeña pipa llamada “*chillum*”. Los sufis usualmente incorporan el “*Nara*” durante la inhalación del humo de un *chillum*. El “*Nara*” es la experiencia espontánea que dota de significado religioso al ritual y se usa para invocar la ayuda de los santos musulmanes. El *Nara* se realiza generalmente en las proximidades de capillas musulmanas como actos de veneración.⁵² El *Nara* se pronuncia en voz alta y son acompañados de agitación y sacudidas de brazos. Los comportamientos hiperbólicos expresados

durante *Nara* son altamente apreciados por los sufis puesto que favorecen la intimidad con sus santos.⁵²

IMPACTO SOCIAL Y CULTURAL DEL CONSUMO DE SUSTANCIAS PSICOACTIVAS

Existen varios factores sociales y ambientales involucrados en el consumo y dependencia de sustancias psicoactivas, que esta conducta no se basa únicamente en el libre albedrío o la elección consciente de un individuo para consumirlas, si no que existe una interacción compleja entre los factores biológicos, psicológicos y sociales.

Aunque exista en la población un número de individuos con predisposición biológica y psicológica para el consumo de sustancias adictivas, son los factores sociales y culturales los que con frecuencia funcionan como disparadores o protectores de la conducta adictiva. Hasta qué punto los estímulos ambientales afectan la vulnerabilidad de una persona a la adicción es des-

conocido y puede ser variable. Sin embargo, no podemos ignorar el gran impacto de los estímulos ambientales y culturales en la progresión para la adicción.

Estas conclusiones están en consonancia con algunos estudios en gemelos, que muestran que, aunque existe un fuerte componente genético a la vulnerabilidad para la dependencia a las drogas, existe también un importante componente ambiental.⁷⁷⁻⁷⁹ Una gama de estos factores se describen a continuación.

Se cuenta con mucha evidencia para sugerir que las personas con conducta antisocial son más propensas a tener o desarrollar problemas de uso de sustancias. Adolescentes con trastornos de conducta son significativamente más propensas a desarrollar trastornos por uso de sustancias que sin esos problemas de conducta.^{80,81}

En general, parece que entre más temprano, variado y severo sea el comportamiento antisocial del niño, mayor probabilidad de que continúe con esta conducta en la vida adulta, comórbido con el uso problemático

de sustancias.^{82,83,84} Además, personas con síntomas de ansiedad o depresivos son más propensos a comenzar el uso de sustancias en una edad más temprana y a desarrollar consumos problemáticos como abuso o dependencia.^{80,82,85,86}

Las familias tienen un fuerte efecto sobre la probabilidad de que una persona desarrolle problemas de uso de sustancias,^{87,88} y esto puede ocurrir en varias formas. En primer lugar, modelos de uso de sustancias por los padres y otros miembros de la familia han demostrado que aumentan la posibilidad del uso de sustancias psicoactivas en los adolescentes. Por ejemplo el uso de drogas de los padres se ha asociado con el inicio y frecuencia de uso de alcohol y cannabis,⁸⁷ mientras que los hermanos mayores que consumen drogas y las actitudes de éstos hacia las drogas, se han asociado con el uso de drogas de hermanos menores. En segundo lugar, hay evidencia de que si los padres tienen una actitud pasiva y permisiva hacia el uso de drogas por sus hijos, sus hijos estarán más propensos a usar drogas.⁸⁷ En tercer lugar, la naturaleza de las relaciones familiares tie-

ne un efecto sobre la probabilidad de que los adolescentes desarrollarán uso problemático de drogas. El riesgo de abuso es mayor si hay bajos niveles de comunicación familiar, problemas familiares, pobre manejo conductual e inconsistencia por los padres.⁸⁷

El entorno de los pares también es de gran influencia en la actitud de consumo de drogas en los adolescentes. El uso de drogas por lo general comienza con los pares, la baja percepción del riesgo en los compañeros ha demostrado ser altamente predictivo de uso de drogas en los adolescentes,^{88,89} tal vez porque quienes utilizan drogas son más propensos a pasar tiempo con sus compañeros que también usan drogas.

Los antecedentes socioculturales de una persona también afectará la probabilidad que él o ella desarrollen problemas en el uso de las sustancias; por ejemplo, personas que provienen de orígenes socioeconómicos bajos son más propensos a tener un consumo problemático de drogas.^{90,91} Aquellos con menor nivel educativo son también mucho más sensibles para presentar consumo de

sustancias y dependencia. Ambientes con altos índices de delincuencia, donde las drogas están disponibles, son mucho más probables de tener problemas de uso indebido de drogas.⁹¹ La exposición repetida en los medios de comunicación donde se hace referencia de status al consumo de sustancias psicoactivas por parte de las figura "exitosas" como cantantes o actores, son influencias en los jóvenes que buscan modelos a seguir.

CONCLUSIÓN

Si bien el uso de sustancias psicoactivas ha estado presente desde la antigüedad y ha acompañado al humano a través del tiempo, el consumo de las drogas es complejo y variado. La razón por la cual el humano las ha utilizado es multifactorial, ya sean con un objetivo nutricional, curativo, sacramental, religioso, para regular estados emocionales, mejorar el estado físico o con fines recreativos es, sin lugar a duda, un fenómeno que está presente en la sociedad contemporánea. Sin embargo, el patrón de consumo y el contexto en que se consumen estas sustancias ha variado a través

del tiempo. En un ambiente primitivo donde las plantas psicoactivas pudieron servir como parte de las estrategias evolutivas para la supervivencia como mejorar el estado físico de forma transitoria o disminuir los estados emocionales negativos con el objetivo de ser más eficientes en la supervivencia o incluso donde las sustancias fueron utilizadas como remedio curativo o inductores de cohesión social e integradoras de grupos, donde la función mística y religiosa se hacía importante para mantener la unidad tribal. Sin embargo, estos contextos no son representativos del mundo actual donde prevalecen ambientes totalmente artificiales en relación con los procesos biológicos donde se gestaron las emociones y los mecanismos neurobiológicos naturales para la supervivencia. Es evidente que existe una disparidad entre la evolución biológica y la evolución social y cultural, donde los avances sociales van a un ritmo mucho mayor que la adaptación biológica. No es extraño que exista un segmento de la población susceptible para consumir sustancias psicoactivas y presentar problemas como la adicción, sabemos que las drogas tienden a proporcionar una

sensación de bienestar transitorio, por lo cual la población que se encuentra con mayor susceptibilidad para el consumo sea la que tiene niveles socioeconómicos desfavorables o que presentan problemas de salud mental. Sin embargo, aunque exista un segmento de la población con predisposición para consumo de sustancias psicoactivas y la adicción los estímulos ambientales pueden actuar como un protector o catalizador hacia un patrón desadaptativo como puede ser la adicción.

Es en este sentido que la sociobiología resulta de interés en tanto que postula una relación inseparable entre la actividad social humana y los principios implicados en la generación de patrones adaptables o generadores de patologías desde una perspectiva bioevolucionista. En este sentido se puede comprender cómo el ambiente social se convierte en un marco de realidad donde el hombre interactúa con él mismo y su ambiente. Es así que los factores sociales como la familia, los amigos, el trabajo, la pareja pueden prevenir o ser disparadores del consumo en sujetos

biológicamente susceptibles. Es en este marco de realidad donde las representaciones sociales son de gran importancia como factores protectores o disparadores de la adicción.

REFERENCIAS

1. Saah T. The evolutionary origins and significance of drug addiction. *Harm Reduction Journal* 2005; 2: 8.
2. Saniotis A. Evolutionary and Anthropological Approaches Towards Understanding Human Need for Psychotropic and Mood Altering Substances. *Journal of Psychoactive Drugs* 2010; 42(4): 477-84.
3. Panorama social de América Latina 1999-2000. 1a. Ed. CICAD (Comisión Interamericana para el Control del Abuso de Drogas); 2000, p. 192.
4. Winkelman M. Alternative and traditional medicine approaches for substance abuse programs: A shamanic approach. *International Journal of Drug Policy* 2001; 1(2): 337-51.
5. Winkelman M. Shamanism and the biological origins of religiosity. *Shaman* 2006; 14(1 & 2): 89-116.
6. Nawwar MAM, Barakat HH, Buddrus J, Linscheid M. Alkaloidal, lignan and phenolic constituents of *Ephedra alata*. *Phytochemistry* 1985; 24: 878-9.
7. Perkins JrD. Prehistoric Fauna From Shanidar, Iraq. *Science* 1964; 144(3626): 1565-6.
8. Sullivan RJ, Hagen EH. Psychotropic substance-seeking: evolutionary pathology or adaptation? *Addiction* 2002; 97: 389-400.
9. Winkelman M. Psychointegrator plants: Their roles in human culture, consciousness and health. In: Winkelman M, Andritsky W (eds.). *Sacred Plants, Consciousness, and Healing: Cross-cultural and interdisciplinary Perspectives*. Berlin: Verlag für Wissenschaft und Bildung; 1996.
10. Wink M. A short history of alkaloids. In: Roberts MF, Wink M (eds.). *Alkaloids: Biochemistry: Ecology and Medicinal Applications*. New York: Plenum Press; 1998.
11. Baumann H. *Die Griechische Pflanzenwelt in Mythos, Kunst und Literature*. Munich: Himer-Verlag; 1986.
12. Gessner O. *Gift-und Arzneipflanzen von Mitteleuropa*. Heidelberg: Winter Press; 1974.

13. Hofmann A, Evans SR. Plantas de los Dioses. Orígenes del uso de los alucinógenos. 2a. Ed. México: Fondo de Cultura Económica; 2000, p. 26-7.
14. La Barre W. Hallucinogens and the shamanic origins of religion. In: Furst P (ed.). *Flesh of the Gods*. New York: Praeger; 1972.
15. Furst PT. *Hallucinogens and Culture*. California: Chandler and Sharp; 1976.
16. Lende DH, Smith EO. Evolution meets biopsychosociality: An analysis of addictive behavior. *Addiction* 2002; 97: 447-58.
17. Nesse R. What Darwinian medicine offers psychiatry. In: Trevathan W, Smith EO, McKenna JJ (eds.). *Evolutionary Medicine*. New York and Oxford: Oxford University Press; 1999.
18. Nesse RM, Berridge KC. Psychoactive drug use in evolutionary perspective. *Science* 1997; 278: 63-66.
19. Singer MS, Mace KC, Bernays EA. Self-Medication as Adaptive Plasticity: Increased Ingestion of Plant Toxins by Parasitized Caterpillars. *PLoS ONE* 2009; 4(3): e4796.
20. Atran S. Folk biology and the anthropology of science cognitive universals and cultural particulars. *Behavioral and Brain Sciences* 1998; 21: 547-609.
21. Nesse RM. Evolution and addiction. *Addiction* 2002; 97: 470-1.
22. Hill EM, Chow K. Life-history theory and risky drinking. *Addiction* 2002; 7: 40 1-13.
23. Marshall M. Tobacco use in Micronesia: A preliminary discussion. *Journal of Studies on Alcohol* 1981; 42: 885-93.
24. Etkin NL, Ross PJ. Food as medicine and medicine as food: An adaptive framework for the interpretation of plant utilization among the Hausa of Northern Nigeria. *Social Science Medicine* 1982; 16(1): 559-73.
25. Luqman W, Danowski TS. The use of khat (*Catha edulis*) in Yemen: Social and medical observations. *Annals of Internal Medicine* 1976; 85: 246-9.
26. Diamond J. *Guns, Germs, and Steel: the Fates of Human Societies*. New York: W.W. Norton; 1999.
27. Johns T. The chemical ecology of human ingestive behaviors. *Annual Review of Anthropology* 1999; 28: 27-50.
28. Dudley R. Fermenting fruit and the historical ecology of ethanol ingestion: Is alcoholism in modern humans an evolutionary hangover? *Addiction* 2002; 97: 381-8.
29. Dudley R. Evolutionary origins of human alcoholism in primate frugivory. *The Quarterly Review of Biology* 2000; 75: 3-15.

30. Fernstrom JD. Effects of precursors on brain neurotransmitter synthesis and brain functions. *Diabetologia* 1981; 20: 281-9.
31. Wolfe BE, Metzger ED, Stollar C. The effects of dieting on plasma tryptophan concentration and food intake in healthy women. *Physiology and Behavior* 1997; 61: 537-41.
32. Blundell JE, Halford JCG. Serotonin and appetite regulation: Implications for the pharmacological treatment of obesity. *CNS Drugs* 1998; 9: 473-95.
33. Cook R, Calabrese EJ. The importance of hormesis to public health. *Environmental Health Perspectives* 2006; 114: 1631-5.
34. Peele S, Brodsky A. Exploring psychological benefits associated with moderate alcohol use: a necessary corrective to assessments of drinking outcomes? *Drug and Alcohol Dependence* 2000; 60: 221-47.
35. El-Guebaly N. Investigating the association between moderate drinking and mental health. *Annals of Epidemiology* 2007; 17: S55-S62.
36. Yun AJ, Doux JD, Daniel SM. Brewing controversies: Darwinian perspective on the adaptive and maladaptive effects of caffeine and ethanol as dietary autonomic modulators. *Medical Hypotheses* 2006; 68: 31-6.
37. Ruxton CHS. The impact of caffeine on mood, cognitive function, performance and hydration: A review of benefits and risks. *Nutrition Bulletin* 2008; 33: 15-25.
38. Sullivan RJ, Hagen EH, Hammerstein P. Revealing the paradox of drug reward in human evolution. *Proceedings of the Royal Society B* 2008; 275: 1231-41.
39. Panksepp J, Knutson B, Burgdorf J. The role of brain emotional systems in addictions: a neuro-evolutionary perspective and new 'self-report' animal model. *Addiction* 2002; 97: 459-69.
40. Buss DM. The evolution of happiness. *Am Psychol* 2000; 55: 15-23.
41. Nesse RM: Emotional disorders in evolutionary perspective. *Br J Med Psychol* 1998, 71:397-415.
42. Nesse RM: Proximate and evolutionary studies of anxiety, stress, and depression: synergy at the interface. *Neurosci Biobehav Rev* 1999, 23:895-903.
43. Cooper ML, Frone MR, Russell M, Mudar P. Drinking to regulate positive and negative emotions: a motivational model of alcohol use. *J Pers Soc Psychol* 1995; 69: 990-1005.
44. Nesse RM. An evolutionary perspective on substance abuse. *Ethol Sociobiol* 1994; 15: 339-48.

45. Winkelman M. Shamanism as the original neurotheology. *Zygon* 2004; 39(1): 193-217.
46. Winkelman M. Cross-cultural perspectives on shamanism. In: Walker M, Fridman E (eds.). *Shamanism: An Encyclopedia of World Beliefs, Practices and Culture*. Santa Barbara, Ca: ABC Clio; 2004b
47. Winkelman M. Shamanism and cognitive evolution. *Cambridge Archeological Journal* 2002a; 12(1): 71-101.
48. Winkelman M. Shamanic universals and evolutionary psychology. *Journal of Ritual Studies* 2002b; 16(2): 63-76.
49. Winkelman M. Shaman and other "magic-religious" healers: A cross-cultural study of their origins, nature and social transformations. *Ethos* 1990, 18(3): 308-52.
51. Wilcox JP. *Ayahuasca: The Visionary Healing Powers of the Vine of the Soul*. Rochester, Vermont: Park Street Press; 2003.
52. Roberts TB. *Psychoactive Sacramentals: Essays on Entheogens and Religion*. San Francisco: Council on Spiritual Practices; 2001.
53. Saniotis A. Mystical styles of expression among North Indianfaqir: Nara as a manifestation of hukm. *Australian Journal of Anthropology* 2001; 12(3): 355-66.
54. Luna LE, White S (eds.). *Ayahuasca Reader: Encounters with the Amazon s Sacred Vine*. Santa Fe, NM: Synergetic Press; 2000.
55. Davis W. *San Pedro, cactus of the four winds*. *Shaman's Drum* 1999; 52: 51-60.
56. Metzner R. *Ayahuasca: Human Consciousness and the Spirits of Nature*. New York: Thunder's Mouth Press; 1999.
57. Polari de Alverga A. *Forest of Visions: Ayahuasca, Spirituality, and the Santo Daime Tradition*. Rochester, Vermont: Park Street Press; 1999.
58. Schultes RE, Hoffmann A, Ratsch C. *Plants of the Gods: Their Sacred, Healing and Hallucinogenic Powers*. Rochester, Vermont: Healing Arts Press; 1998.
59. Forte R (ed.). *Entheogens and the Future of Religion*. San Francisco, CA: Council on Spiritual Practices; 1997.
60. McKenna T. *Food of the Gods: The Search for the Original Tree of Knowledge*. San Francisco: Harper; 1992.
61. Schultes RE. *Where the Gods Reign: Plants and Peoples of the Colombian Amazon*. Oracle, AZ.: Synergetic Press; 1988.
62. Dobkin de Rios M. *Hallucinogens: Cross-Cultural Perspectives*. Albuquerque: University of New Mexico Press; 1984.

63. Dobkin de Rios M. Visionary Vine: Hallucinogenic Healing in the Peruvian Amazon. Prospect Heights: Waveland Press; 1972.
64. Dobkin de Rios M. A note on the use of Ayahuasca among urban Mestizo populations in the Peruvian Amazon. *American Anthropologist* 1970; 72: 14(1): 9-22.
65. Dobkin de Rios M. Folk curing with a psychedelic cactus in north coast Peru. *International Journal of Social Psychiatry* 1968-69; 15: 23-32.
66. Dobkin de Rios M. *Trichocereus pachanoi*: A mescaline cactus used in folk healing in Peru. *Economic Botany* 1968; 22: 191-4.
67. Davis EW, Yost JA. The ethnomedicine of the Waorani of Amazonian Ecuador. *Journal of Ethnopharmacology* 1983; 9: 273-97.
68. Reichel-Dolmatoff G. *The Shaman and the Jaguar: A Study of Narcotic Drugs Among the Indians of Colombia*. Philadelphia: Temple University Press; 1975.
69. Myerhoff BG. *Peyote Hunt: The Sacred Journey of the Huichol Indians*. Ithaca, N.Y.: Cornell University Press; 1974.
70. Harner MJ (ed.). *Hallucinogens and Shamanism*. London: Oxford University Press; 1973.
71. Pinkley HV. Plant admixtures to Ayahuasca, the South American hallucinogenic drink. *Lloydia* 1969; 32(3): 305-13.
72. Johnston TF. Auditory driving, hallucinogens, and music-color synesthesia in Tsonga ritual. In: Du Troit BM (ed.). *Drugs, Rituals and Altered States of Consciousness*. Rotterdam: A. A. Balkema; 1977.
73. Mentzner, R. Hallucinogenic drugs and plants in psychotherapy and shamanism. *Journal of Psychoactive Drugs* 1998; 30(4): 333-41.
74. Turner VW. *The Ritual Process. Structure and Anti-Structure*. Chicago: Aldine; 1969.
75. Calabrese II JD. Reflexivity and transformation symbolism in the Navajo peyote meeting. *EThos* December 1994; 22(4): 494-527.
76. Harner M. Jivaro souls. *American Anthropologist* 1962; 64: 258-72.
77. Kendler KS, Gardner CO Jr. Twin studies of adult psychiatric and substance dependence disorders: are they biased by differences in the environmental experiences of monozygotic and dizygotic twins in childhood and adolescence? *Psychol Med* 1998; 28(3): 625-33.
78. Kendler KS, Karkowski LM, Corey LA, Prescott CA, Neale MC. Genetic and environmental risk factors in the aetiology of illicit drug initiation

- and subsequent misuse in women. *Br J Psychiatry* 1999; 175: 351-6.
79. Kendler KS, Karkowski LM, Prescott CA, Neale MC, Pedersen NL. Multivariate genetic analysis of the causes of temperance board registrations. In all Swedish male-male [correction of male-female] twin pairs born 1926-1949. *Br J Psychiatry* 1998; 172: 268-72. Erratum in: *Br J Psychiatry* 1998 Jun; 172:543
80. Cicchetti D, Rogosch FA. Psychopathology as risk for adolescent substance use disorders: a developmental psychopathology perspective. *J Clin Child Psychol* 1999; 28(3): 355-65.
81. Gittelman R, Mannuzza S, Shenker R, Bonagura N. Hyperactive boys almost grown up. I. Psychiatric status. *Arch Gen Psychiatry* 1985; 42(10): 937-47.
82. Costello EJ, Erkanli A, Federman E, Angold A. Development of psychiatric comorbidity with substance abuse in adolescents: effects of timing and sex. *J Clin Child Psychol* 1999; 28(3): 298-311.
83. Robins LN. Sturdy childhood predictors of adult antisocial behaviour: replications from longitudinal studies. *Psychol Med* 1978; 8(4): 611-22.
84. Federman EB, Costello EJ, Angold A, Farmer EM, Erkanli A. Development of substance use and psychiatric comorbidity in an epidemiologic study of white and American Indian young adolescents the Great Smoky Mountains Study. *Drug Alcohol Depend* 1997; 14; 44(2-3): 69-78.
85. White HR, Loeber R, Stouthamer-Loeber M, Farrington DP. Developmental associations between substance use and violence. *Dev Psychopathol* 1999; 11(4): 785-803.
86. Loeber R, Stouthamer-Loeber M, White HR. Developmental aspects of delinquency and internalizing problems and their association with persistent juvenile substance use between ages 7 and 18. *J Clin Child Psychol* 1999; 28(3): 322-32.
87. Hawkins JD, Catalano RF, Miller JY. Risk and protective factors for alcohol and other drug problems in adolescence and early adulthood: implications for substance abuse prevention. *Psychol Bull* 1992; 112(1): 64-105.
88. Fergusson DM, Horwood LJ. Early onset cannabis use and psychosocial adjustment in young adults. *Addiction* 1997; 92(3): 279-96.
89. Newcomb MD, Maddahian E, Bentler PM. Risk factors for drug use among adolescents: concurrent and longitudinal analyses. *Am J Public Health* 1986; 76(5): 525-31.
90. Cornelius JR, Bukstein O, Salloum I, Clark D. Alcohol and psychiatric comorbidity. *Recent Dev Alcohol* 2003; 16: 361-74.
91. Fothergill KE, Ensminger ME. Childhood and adolescent antecedents of drug and alcohol problems: a longitudinal study. *Drug and Alcohol* 2006; 82: 61-76.

AVANCES EN LA COMPRENSIÓN DEL FENÓMENO DE LAS ADICCIONES



II. Mecanismos de neuroadaptación y neurotransmisión implicadas en las adicciones

Dr. Francisco Romo Nava*

* Coordinador de Investigación. Departamento de Psiquiatría y Salud Mental. UNAM.

INTRODUCCIÓN

En las últimas tres décadas de estudio en el área de las neurociencias se ha evidenciado que las adicciones son padecimientos del cerebro o enfermedades neuronales crónicas, lo que ha permitido un giro gradual del entendimiento de estos padecimientos, de tal forma que se permita una atención médica similar a la de cualquier otro padecimiento común como la diabetes o la hipertensión.

La adicción a una sustancia se considera como un padecimiento crónico y recidivante que se manifiesta clínicamente como una búsqueda compulsiva de la misma, su consumo y un craving por la sustancia a pesar de tener serias consecuencias negativas y que puede persistir e incluso recurrir después de periodos prolongados de abstinencia y a pesar de que la evidencia muestra periodos en los que se puede presentar una disminución periódica en el consumo de la sustancia, la probabilidad de mantener una abstinencia prolongada es inaceptablemente baja.¹

Estas anomalías conductuales se desarrollan gradual y progresivamente durante la exposición repetida a la sustancia. Por este motivo, la adicción a una sustancia también se considera una forma de plasticidad neuronal inducida. La evidencia reciente muestra que la exposición repetida a una sustancia adictiva puede alterar los niveles y tipos de genes/proteínas expresados en una región cerebral específica. Esta alteración en su expresión regula las funciones de las neuronas individuales, de los circuitos neurales de los que forman parte y puede ser responsable de las anomalías conductuales relacionadas con la adicción.²

Desde una perspectiva psicológica y neurológica, la adicción es también un trastorno de una cognición alterada. Las regiones y los procesos cerebrales que se involucran en el consumo de sustancias, se traslapan de forma extensiva con aquellos que se encuentran involucrados en las funciones cognitivas esenciales como son el aprendizaje, la memoria, atención, razonamiento y el control de impulsos. Las drogas alteran la estructura y la función cere-

bral normal en estas regiones y producen cambios cognitivos que promueven el consumo continuo de la sustancia por medio de un aprendizaje maladaptativo y afectar la adquisición de conductas adaptativas que permiten la abstinencia.

Algunos autores han caracterizado a la adicción como una enfermedad de “aprendizaje patológico, que representa la usurpación de los mecanismos neurales de aprendizaje y memoria que bajo circunstancias normales sirven para dar forma a las conductas de supervivencia relacionadas con la búsqueda de recompensa y las claves que las predicen”.³ En este capítulo se revisa el conocimiento actual de algunos procesos plásticos y de neurotransmisión relevantes en el tema de las adicciones.

TEORÍAS SOBRE EL PROCESO DE LA ADICCIÓN

En las últimas décadas se han generado varias clases de teorías de las adicciones propuestas por investigadores tanto básicos como clínicos. Cada una de ellas sin lo-

gar prevalecer como la única poseedora de la verdad, ha aportado piezas del andamiaje necesario para la construcción de una teoría más integral de este complejo fenómeno.

La teoría del “aprendizaje aberrante” por ejemplo, propone que la exposición repetida a una sustancia adictiva genera respuestas pavlovianas e instrumentales a las claves con las que la sustancia se asocia por medio de las acciones en las neuronas que controlan las respuestas normales a claves que no están condicionadas con la droga.⁴

La teoría de la “disfunción frontoestriatal” propone que la exposición repetida a la sustancia genera un déficit en el control ejecutivo “top-down” sobre la conducta, lo que genera pérdida del control de impulsos, alteración en los procesos de la toma de decisiones, una respuesta exagerada a las claves asociadas con la droga y el uso compulsivo de esta.⁵

La teoría de la “alostasis-hedónica” se basa en la teoría del proceso opuesto de la motivación. Propone que aunque el uso inicial

de la sustancia se controla por el efecto de recompensa que genera, el uso crónico lleva a una disminución en el efecto de recompensa y recluta sistemas de estrés relacionados. Esto genera un nuevo estado emocional llamado “hedónico alostático”, que representa un cambio crónico en el umbral normal de recompensa.⁶

La teoría de la “Sensibilización al incentivo” tiene tres componentes: El primero, que la sustancia incrementa la neurotransmisión dopaminérgica mesocorticolímbica; el segundo, que una función de este sistema cerebral es atribuir un valor saliente de incentivo al contexto, claves y otros eventos que se asocien con la activación de este sistema; y tercero, que la exposición repetida a la sustancia produce adaptaciones duraderas en el sistema neural, provocando hipersensibilidad a las sustancias adictivas y las claves que se les asocian.⁷

La teoría de “estímulo psicomotor” propone que una característica en común de las sustancias adictivas es su habilidad de generar activación psicomotriz. Se basa en una teoría previa en la que los reforza-

dores positivos activan mecanismos biológicos que se asocian con conductas de acercamiento (mediadas por el circuito mesocorticolímbico).⁸

Revisiones recientes sobre el tema de las adicciones que combinan elementos de estas teorías intentan caracterizar a la adicción como un proceso de dos etapas. En la primera etapa, el consumo ocasional de la sustancia se transforma en algo crónico y sin control. La fuente neurológica de estos síntomas es la alteración en la regulación del sistema cerebral de recompensa inducida por la sustancia.¹ Normalmente, en esta etapa se da el incremento de la señalización dopaminérgica en este sistema, particularmente en el estriado ventral o en el núcleo accumbens, produce sensaciones placenteras que orientan al organismo a buscar y desempeñar actividades y condiciones que mantengan la vida, tales como localizar ambientes de apoyo, comer y tener relaciones sexuales. Las sustancias de abuso hiperactivan este sistema y disparan la señalización dopaminérgica, lo que produce sensaciones intensas que motivan un consumo adicional de la sustancia.⁹ La

segunda etapa se presenta con características clínicas adicionales, incluyendo síntomas de abstinencia, vulnerabilidad persistente a la recaída y alteraciones en la toma de decisiones y otros procesos cognoscitivos. Aunque las alteraciones en el sistema de recompensa dopaminérgico se mantienen, no parecen ser suficientes para explicar sus consecuencias crónicas. En esta fase parecen estar involucrados otros sistemas como el glutamatérgico en la conexión de las regiones prefrontales (involucradas en el juicio) hacia el NAcc, y lo que pudieran ser cambios en los circuitos cerebrales de estrés y un reforzamiento negativo.¹⁰

MECANISMOS DE NEUROTRANSMISIÓN Y NEUROPLASTICIDAD

A pesar de que cada sustancia susceptible de generar una adicción produce efectos conductuales diferentes y cuenta con un perfil farmacológico específico, una característica que se comparte entre ellas es la capacidad de generar un incremen-

to en la actividad dopaminérgica mesocorticolímbica, a pesar de que la interacción con este sistema ocurre a diferentes niveles. Este circuito, que en particular es conocido por su participación en las propiedades de recompensa de los estímulos naturales (como, por ejemplo, el sexo, comer o beber) y las sustancias adictivas, consiste en proyecciones dopaminérgicas de los cuerpos celulares presentes en el área tegmental ventral hacia las estructuras límbicas (la vía mesolímbica como la amígdala, el pálido ventral, hipocampo y el núcleo accumbens) y áreas corticales (vía mesocortical incluyendo la corteza prefrontal, orbitofrontal y el cíngulo anterior). Estos circuitos córtico-estriado-límbicos operan en paralelo, pero pueden tener roles diferentes en la génesis de la adicción a cada sustancia.⁹ Como revisaremos a continuación, la gran mayoría de las sustancias adictivas comparten alteraciones en los procesos de neurotransmisión y plasticidad neuronal que involucran éstas y otras estructuras, aunque la forma en que lo logran es diferente.

Estimulantes: cocaína y anfetaminas

La cocaína es una de las sustancias con mayor índice de recaída después de un periodo de abstinencia. Después de décadas de estudios preclínicos y clínicos que han incrementado nuestro entendimiento sobre las bases neuroquímicas y anatómicas de la adicción a esta sustancia, sabemos que el craving y la recaída en el consumo de cocaína se precipitan por tres estímulos mayores: Un evento estresante, un estímulo ambiental previamente asociado al consumo de la sustancia, o re-exposición al consumo de la sustancia.

En las adicciones se ha documentado una toma de decisiones maladaptativa y un pobre juicio, que en el caso de la cocaína y otros estimulantes como las metanfetaminas está mediada por una disfunción de la corteza orbitofrontal inducida por estas sustancias. En modelos animales y humanos existe ya evidencia sobre las alteraciones estructurales y neurofisiológicas que el

consumo crónico o periódico de la cocaína induce sobre esta región. Con base en estos estudios se tiene actualmente la hipótesis de que la adicción a cocaína se debe en parte a la neuroadaptación de circuitos inducidos por la sustancia. Estas neuroadaptaciones causan hipersensibilidad a claves asociadas con la cocaína, una toma de decisiones impulsiva, conductas ritualistas anormales y una vulnerabilidad a la recaída persistente.¹¹

Estos efectos se encuentran mediados en parte por el sistema dopaminérgico mesocorticolímbico, aunque cada vez es más evidente que la cocaína ejerce una poderosa influencia indirecta sobre la neurotransmisión glutamatérgica en el sistema límbico produciendo cambios persistentes en la función neuronal. La cocaína parece mediar la plasticidad sináptica de la corteza del núcleo accumbens, que pertenece al sistema límbico y se ha implicado en los efectos primarios de recompensa, así como la respuesta instrumental a los estímulos relevantes para la motivación.¹²

Desde la proteómica se ha documentado que la cocaína involucra a procesos biológicos de generación de energía, estructura del citoesqueleto, la función mitocondrial, metabolismo energético, y señalización celular en los efectos reforzadores y de recompensa de la cocaína. El análisis proteómico de los efectos de las anfetaminas/metanfetaminas en el sistema nervioso central proviene de los estudios en animales. En éstos se ha observado que las proteínas relacionadas con el citoesqueleto se sobrerrepresentan durante el periodo de abstinencia. Las proteínas involucradas en el metabolismo energético, la respuesta de estrés oxidativo y las relacionadas a la vía de ubiquitina-proteosoma en el estriado se han visto alteradas durante el consumo agudo. Varias proteínas relacionadas con la sinapsis, el citoesqueleto, el estrés oxidativo, apoptosis y las relacionadas con la mitocondria se han visto expresadas de forma diferente en la amígdala de los animales sensibilizados.²

Cannabis

Los principales compuestos activos de la cannabis, también llamados fitocannabinoides son, delta9-tetrahidrocannabinol (THC) y cannabinol. El THC es el principal componente psicoactivo, mientras que otros componentes tienen propiedades antiinflamatorias.

El sistema endocannabinoide se compone de receptores cannabinoides, los ligandos endógenos o endocannabinoides y las enzimas que participan en la síntesis y degradación de los endocannabinoides. Los receptores mejor caracterizados de este sistema son el CB1 y el CB2. Los CB1 son los más abundantes en el cerebro y se encuentran distribuidos en ganglios basales, cerebelo e hipocampo. Los CB1 se confinan a terminales presinápticas donde modulan la liberación de neurotransmisores excitatorios e inhibitorios, usualmente promoviendo la inhibición de su liberación.¹³

Así, los receptores CB1 en las terminales glutamatérgicas son neuroprotectores contra la excitotoxicidad y responsables del efecto de THC en la locomoción, hipotermia, analgesia y catalepsia. Los CB1 expresados en las terminales GABAérgicas son críticos para las alteraciones en memoria inducidas por el THC, así como para los mecanismos de estrés y recompensa naturales.

Se calcula que uno de cada 12 consumidores habituales desarrollará dependencia en algún momento. Los receptores cannabinoides CB1 se encuentran específicamente involucrados en la respuesta farmacológica a cannabinoides y sus propiedades adictivas, se encuentran relacionados con el desarrollo de tolerancia y las manifestaciones somáticas de la abstinencia. El reciente descubrimiento de los receptores CB2 en las neuronas del sistema nervioso central ha abierto la posibilidad de involucramiento de estos en las respuestas conductuales a cannabinoides.¹⁴

Algunos estudios genéticos han mostrado asociaciones entre polimorfismos de receptores CB1 como el rs1049353 y el rs806379 y la dependencia a cannabis y otras sustancias como el alcohol.

Otros sistemas además del endocannabinoide participan en las propiedades adictivas de la cannabis. Tal es el caso del sistema dopaminérgico en su proyección del área tegmental ventral a la corteza frontal y las estructuras límbicas como el núcleo accumbens.¹⁵

Los opioides también participan en los procesos de recompensa cerebrales y modulan los efectos neuroquímicos y conductuales de múltiples drogas que pueden ser adictivas. Evidencia de esto ha sido proporcionada por los receptores mu que han mostrado una distribución en el SNC que se traslapa con la de los CB1, de hecho, existe evidencia de tolerancia cruzada entre opioides y cannabinoides.¹⁶

Otros mecanismos de neurotransmisión involucrados en las propiedades adictivas de los cannabinoides han sido el de la serotonina y la noradrenalina. La administración de cannabinoides incrementa la señalización de noradrenalina hacia la corteza prefrontal de los ratones, y puede generar una conducta parecida a la ansiedad. Estos datos hacen suponer que la noradrenalina juega un papel en los efectos sobre el estado de ánimo inducidos por la administración crónica de THC. De igual forma, los receptores para serotonina 5-HT_{2C} parecen tener un papel en los efectos de recompensa provocados por los cannabinoides. Otros sistemas de neurotransmisión como el colinérgico, GABA y glutamatérgico, el factor liberador de corticotrofina, las hormonas sexuales, oxitocina y la adenosina han mostrado interacción con el sistema de neurotransmisión cannabinoide.¹³

Nicotina

La nicotina tiene una influencia sobre el ánimo, la cognición y las funciones cor-

porales por medio de la unión y activación de receptores nicotínicos de acetilcolina que se localizan en las neuronas del cerebro. La nicotina produce sus efectos de recompensa por medio de interactuar con el sistema de recompensa mesolímbico a través de estos receptores. Este sistema comprende las neuronas dopamínicas que se originan en el área tegmental ventral y liberan dopamina en las regiones involucradas en el procesamiento de información, memoria y emociones como el núcleo accumbens, hipocampo, amígdala y corteza prefrontal.¹⁷

La nicotina también modula la liberación de dopamina de forma indirecta por medio de la unión a los receptores nicotínicos de Ach que se localizan en las vías excitatorias glutamatérgicas y las inhibitorias GABAérgicas en el área tegmental ventral. Estas neuronas glutamatérgicas se originan de varias regiones cerebrales como el núcleo accumbens, hipocampo, corteza prefrontal, amígdala, el pálido ventral y el núcleo tegmental pedúnculo-pon-tino y regular la actividad de las neuronas dopaminérgicas.

La activación de los receptores nicotínicos de Ach que contienen subunidades B2, alfa4, alfa6 o alfa7 parecen promover los efectos reforzadores de la nicotina. En contraste, los que contienen la subunidad alfa5 parecen limitar el reforzamiento nicotínico, posiblemente al mediar los efectos adversos de la nicotina.¹⁸

En estudios de proteómica se ha observado que la nicotina es capaz de alterar la expresión de proteínas en regiones como el núcleo accumbens, corteza prefrontal, estriado, área tegmental ventral tras la administración de la droga durante siete días. Al igual que otras sustancias adictivas, la nicotina ha mostrado influencia sobre procesos involucrados en la generación de energía, incluyendo las vías de señalización de la enfermedad de Huntington, de receptores GABA y la de receptores a glucocorticoides.²

Alcohol

El alcohol produce una gran variedad de efectos conductuales que aún no se cono-

ce por completo cómo es que se generan. El abuso de alcohol puede llevar a alteraciones en la estructura y función del cerebro y en algunos casos a la neurodegeneración. Los estudios clínicos y experimentales han mostrado que el cerebro en desarrollo es particularmente vulnerable a esta sustancia, y que el ingerirlo durante la gestación puede llevar a una gran variedad de defectos físicos, conductuales y cognoscitivos (los trastornos del espectro alcohólico fetal), con su presentación más aparatosa en forma del síndrome alcohólico fetal.¹⁹

El alcohol, a concentraciones que se consideran fisiológicamente relevantes (5-20 mmol/L), interfiere directamente con la función de receptores específicos y canales iónicos. Entre estos receptores se encuentran los glutamatérgicos NMDA y los receptores GABA-A. Los receptores NMDA se han visto involucrados en la dependencia, tolerancia y abstinencia al alcohol. El etanol es capaz de inhibir a estos receptores de una forma dependiente de la concentración en las neuronas hipocampales. Es posible que este efecto sea producido por

la unión del etanol con dominios transmembranales TM3 y TM4 de las subunidades NR1 y NR2A, respectivamente. Con la administración crónica de etanol se compensa la inhibición de estos receptores, lo que resulta en un incremento de la función mediada por estos receptores. El incremento de receptores NMDA específicamente de la subunidad NR2B puede contribuir a la generación del síndrome de abstinencia.

La transmisión GABAérgica y los receptores GABA-A se favorece a concentraciones bajas a moderadas de etanol (3-30mmol/L). El efecto del etanol sobre receptores GABA-A depende de la composición y la concentración del etanol. Por ejemplo, la mayoría de las subunidades de estos receptores se ven afectadas a concentraciones altas de alcohol (> 60 mmol/L), mientras que las subunidades delta (extrasinápticas) pueden verse afectadas a concentraciones muy bajas (1-3mmol/L). La evidencia apunta a que las subunidades delta son blanco primario del alcohol.²⁰ Otros blancos del alcohol incluyen los receptores 5-HT3 que se encargan de la transmisión sináptica

de alta velocidad en los sitios postsinápticos, y regula la liberación de neurotransmisores presinápticamente.¹⁹

El alcohol ha mostrado capacidad de activar las neuronas mesolímbicas A10 y en particular este efecto parece asociado con las propiedades reforzadoras del alcohol. El alcohol puede actuar en la región posterior del área tegmental ventral y activar neuronas dopaminérgicas, lo que favorece el reforzamiento.²¹ Estudios experimentales han mostrado también el proceso de activación dopaminérgica mesolímbica que juega un importante papel en los efectos reforzadores del alcohol, es modulado por varias señales neuroquímicas incluyendo el GABA-A, 5-HT3, el sistema endocanabinoide y de opioides endógenos, entre otros.¹⁹

El estudio proteómico de la adicción al alcohol ha arrojado datos sobre las proteínas expresadas en regiones como el núcleo accumbens y la amígdala. En particular, se ha observado que el alcohol es capaz de alterar la expresión de varias proteínas relacionadas a la transmisión sináptica de és-

tas y otras estructuras. Aunque esto es ya un avance en el conocimiento del cerebro en las adicciones, también hemos comprendido que la complejidad en la organización del cerebro es una muestra de su poder computacional y también uno de los principales obstáculos para el desarrollo de tratamientos para padecimientos mentales como las adicciones. Las proteínas relacionadas con la transducción de la señal intracelular, estructura de citoesqueleto, metabolismo, respuesta a estrés, y la transmisión sináptica han sido asociadas con la autoadministración de etanol en estas dos estructuras. También se ha analizado la proteómica de regiones como la corteza prefrontal dorsolateral en donde enzimas relacionadas con la transducción de energía se han visto expresadas de forma diferente en esta región. También en humanos, en particular en el cuerpo calloso se ha encontrado alteración de la expresión de proteínas como la glutamato carboxipeptidasa y fosfolipasa D. En el hipocampo se han identificado más de 20 proteínas expresadas de forma diferente en-

tre las que se han encontrado la glutamina sintetasa.²

Las acciones moleculares del alcohol en el cerebro son complejas e involucran a numerosos mecanismos y vías de señalización. El cerebro se ve afectado de forma irreversible por el alcohol durante su morfogénesis, pero también afecta a eventos celulares, neuroquímicos y moleculares que suceden durante su desarrollo, incluyendo alteraciones en la expresión de genes, las moléculas involucradas en las interacciones celulares e interfiere con la respuesta de factores de crecimiento y mitogénicos, favorece la formación de radicales libres y altera las funciones de las células gliales. Existe evidencia de que el patrón con el que se consume el alcohol tiene una relación con sus efectos neurotóxicos, y que en particular el consumo en atracones es particularmente deletéreo durante el desarrollo fetal y la adolescencia. En particular las regiones cerebrales que son aparentemente más sensibles al efecto del

alcohol incluyen la corteza prefrontal, la corteza del cíngulo, el hipocampo y el cerebelo.¹⁹

Opioides: Morfina y sustancias relacionadas

La morfina es un alcaloide del opio que cuenta con una larga historia en el tratamiento del dolor y la diarrea. Hasta la fecha, la morfina y sus derivados son de los mejores analgésicos disponibles. Desafortunadamente, también cuentan con efectos secundarios indeseables como la tolerancia, la dependencia, supresión respiratoria y la constipación. El mecanismo de acción de la morfina y derivados logró comenzarse a estudiar con el descubrimiento de los receptores opioides en la década de 1970.²²

En general, las diversas acciones de estas sustancias se atribuyen a su interacción con los receptores opioides. La activación de los receptores a opioides lleva a la inhibición de la excitabilidad neuronal y la liberación de neurotransmisores por me-

dio de regular los canales de calcio y potasio dependientes de voltaje. Este efecto se logra por medio de la regulación cascada abajo de vías efectoras. La fosforilación y el tráfico de los receptores opioides se ven involucrados en muchos procesos fisiológicos como la de-sensibilización, la tolerancia y la dependencia a sus agonistas incluyendo la morfina.²³

El efecto de los opioides y los opiáceos obedece en parte a la teoría central de la investigación en las adicciones que dice que el uso compulsivo y la recaída en el consumo de la sustancia se debe a neuroadaptaciones en el sistema dopaminérgico mesocorticolímbico y de los circuitos glutamatérgicos corticolímbicos en los que las proyecciones dopaminérgicas se encuentran conectados. Los opiáceos al igual que los psicoestimulantes, inducen cambios en las vías de transducción de señales intracelulares en el sistema mesocorticolímbico de dopamina, inducen potenciación a largo plazo en las sinapsis del área tegmental ventral, alteran este proceso en el núcleo del lecho de la estría terminal y causan una

desensibilización de la transmisión de dopamina y glutamato en las regiones terminales del sistema dopaminérgico mesotelencefálico. En la abstinencia, se ha observado una disminución de corta duración en los niveles de dopamina en el núcleo accumbens. La morfina ejerce un control bidireccional de las sinapsis GABAérgicas involucradas en potenciación y depresión a largo plazo, aboliendo ambos procesos con una administración aguda. Además, la administración crónica de morfina en modelos animales de autoadministración produce una disminución perdurable en la complejidad del enramado dendrítico y el número de espinas dendríticas del núcleo accumbens y la corteza prefrontal.⁸

En los estudios de proteómica de exposición a morfina se han identificado proteínas que pertenecen a las categorías de modificación proteica, metabolismo energético, citoesqueleto, transducción de señales y tráfico vesicular, muchas de estas proteínas están implicadas en procesos como plasticidad sináptica, aprendizaje y memoria. En otros estudios proteómicos sobre el efecto de la

morfina y sustancias relacionadas con el tejido cerebral o neuronas, se han encontrado asociaciones con proteínas relacionadas vías involucradas con los procesos de generación de energía.²

Efectos cognitivos de la administración aguda de las drogas

En un intento por proyectar hacia la práctica clínica la trascendencia de las alteraciones que una sustancia adictiva es capaz de generar a nivel de neurotransmisión y neuroplasticidad, pensemos en todos los genes cuya expresión se modifica en el consumo agudo y crónico. Estas sustancias modifican no uno, sino cientos, tal vez miles de genes a la vez. Los productos alterados de estos genes afectarán a la neurona en su capacidad de mantenerse con vida e interactuar con otras para formar sistemas neuronales que finalmente son los responsables de integrar y regular todas nuestras funciones mentales. Así, podemos inferir que el daño que puede generar una sustancia adictiva sobre nuestro funcionamiento mental no es menor.

La magnitud del impacto de las drogas sobre la cognición aún no se conoce con precisión, pero se han documentado alteraciones en múltiples regiones cerebrales como el estriado, la corteza prefrontal, amígdala y el hipocampo. Estas mismas regiones se encargan de funciones como la memoria declarativa, esto es, las memorias que definen al individuo y sin la cuál es difícil generar o mantener el concepto de uno mismo.¹⁰

El cerebro humano continúa su desarrollo y la consolidación de importantes vías neuronales desde el periodo prenatal hasta la adolescencia. En estos años, el cerebro es maleable y las alteraciones inducidas por sustancias en la plasticidad neuronal puede desviar el curso normal de la maduración cerebral.

Las consecuencias del consumo prenatal de alcohol son bien conocidas, y, como ejemplo, el espectro de trastornos relacionados con el consumo fetal de alcohol representan la primera causa de incapacidad intelectual en los Estados Unidos y representa una de las causas prevenibles de malformaciones y trastornos del neurodesarrollo.¹⁹

En niños de cinco años de edad cuyas madres habían consumido alcohol, cocaína y/o opiáceos durante el embarazo, obtuvieron calificaciones por debajo de sus pares control en habilidades de lenguaje, control de impulsos y atención visual. El consumo de tabaco prenatal se ha asociado con disminución del coeficiente intelectual y alteraciones en memoria visuoespacial entre los sujetos expuestos.

Adicionalmente, el consumo prenatal de sustancias parece incrementar el consumo de sustancias más tarde en la vida. Esto es preocupante, ya que puede llevar a una espiral de complicaciones que trasciende a cada generación y destruye la estructura familiar.

La adolescencia es un periodo de alto riesgo para el consumo de sustancias. La mayoría de los sujetos con dependencia a nicotina la desarrollaron durante la adolescencia. El consumo de tabaco en la adolescencia tiene un fuerte efecto sobre la cognición. Los adolescentes fumadores han mostrado alteraciones en pruebas de memoria de trabajo, comprensión verbal, aritmética oral y memoria auditiva.¹⁸ El consumo de otras sustancias como el alcohol,

cannabis, MDMA pueden provocar alteraciones persistentes en la cognición. Estos indican que el cerebro del adolescente es más susceptible a los insultos del consumo de sustancias.

En la clínica se observa que los pacientes que reciben tratamiento por adicciones se vuelven altamente vulnerables a una recaída cuando regresan al ambiente y contextos en donde se generó la adicción. Se ha documentado que las claves asociadas con el abuso de sustancias generan respuestas fisiológicas y craving por la droga generando lo que se ha llamado preferencia de lugar condicionada, que ha sido demostrada con sustancias como la nicotina, etanol, anfetamina, metanfetamina, cocaína, morfina, cannabis y cafeína.¹⁸

Los individuos con una adicción generan fuertes respuestas a claves relacionadas con la sustancia en un proceso de aprendizaje que desarrolla poderosas asociaciones con el estímulo de la sustancia. En este contexto, los individuos que consumen una sustancia perciben sus alrededores como altamente significativos (salientes) y hacen conexio-

nes mentales excepcionalmente fuertes entre las características de sus alrededores y el intenso placer de la droga. Los efectos agudos de la anfetamina, nicotina y cocaína caben en este escenario. Cada una de estas sustancias ha mostrado incrementar de forma aguda el aprendizaje y la atención. En el caso del alcohol los efectos pueden ser bidireccionales: A altas dosis alteran los procesos cognitivos y a bajas dosis pueden mejorar el aprendizaje. Estudios recientes han mostrado que muchas sustancias de abuso pueden reconformar las vías de comunicación entre neuronas (plasticidad sináptica), lo que genera una persistencia de estas asociaciones.¹⁰

Los consumidores crónicos de sustancias adictivas pueden ser susceptibles de sufrir alteraciones cognitivas dependiendo de cada sustancia. Con la cocaína y los opioides, por ejemplo, se ha evidenciado un déficit en la flexibilidad cognitiva y toma de decisiones,⁸ con la anfetamina, alteraciones en la atención y control de impulsos. Con el alcohol alteraciones en la memoria de trabajo y atención.¹⁹

En el caso de la cannabis se ha documentado déficit en la flexibilidad cognitiva y atención, aprendizaje, retención, evocación de palabras dictadas y cronopercepción.¹³ Con la anfetamina y la heroína se ven afectadas en particular la fluencia verbal, el reconocimiento de patrones, planeación y toma de decisiones. Con la nicotina déficits en la memoria de trabajo y declarativa, atención, aprendizaje por asociación. Estas alteraciones parecen ser más pronunciadas durante el periodo temprano de abstinencia.¹⁰

Existe ya un gran cuerpo de evidencia que consistentemente ha mostrado que los individuos que sufren de padecimientos mentales consumen más sustancias psicoactivas que la población general. El abuso de sustancias en sujetos con un padecimiento mental se ha reportado con una prevalencia dos o más veces mayor que la población general. En ocasiones uno de los objetivos del consumo es el de automedicarse y atenuar síntomas relacionados con el padecimiento o con el tratamiento que reciben. Entre muchos otros, encontramos ejemplos claros de la asociación entre un padecimiento men-

tal y el consumo de sustancias en el caso de la esquizofrenia y el consumo de nicotina, o el trastorno por déficit de atención e hiperactividad y nicotina, anfetamina, cocaína o cannabis.²⁴ La información sobre la alta comorbilidad de padecimientos mentales y lo que se conoce con respecto a su neurobiología, vuelve evidente que existen traslapes que en las alteraciones presentes en los trastornos relacionados con el consumo de sustancias y otros fenómenos psicopatológicos que será necesario continuar investigando.

REFERENCIAS

1. Feltenstein MW, See RE. The neurocircuitry of addiction: an overview. *Br J Pharmacol* 2008; 154(2): 261-74.
2. Wang J, Yuan W, Li MD. Genes and pathways co-associated with the exposure to multiple drugs of abuse, including alcohol, amphetamine/methamphetamine, cocaine, marijuana, morphine, and/or nicotine: a review of proteomics analyses. *Mol Neurobiol* 2011; 44(3): 269-86.
3. Hyman SE. Addiction: a disease of learning and memory. *Am J Psychiatry* 2005; 162(8):1414-22.

4. White NM. Addictive drugs as reinforcers: multiple partial actions on memory systems. *Addiction* 1996; 91(7):921-49; discussion 51-65.
5. Jentsch JD, Taylor JR. Impulsivity resulting from frontostriatal dysfunction in drug abuse: implications for the control of behavior by reward-related stimuli. *Psychopharmacology (Berl)* 1999; 146(4): 373-90.
6. Koob GF, Le Moal M. Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis. *Neuropsychopharmacology* 2001; 24(2): 97-129.
7. Robinson TE, Berridge KC. The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res Brain Res Rev* 1993; 18(3): 247-91.
8. Badiani A, Belin D, Epstein D, Calu D, Shaham Y. Opiate versus psychostimulant addiction: the differences do matter. *Nat Rev Neurosci* 2011; 12(11): 685-700.
9. Cami J, Farre M. Drug addiction. *N Engl J Med* 2003; 349(10): 975-86.
10. Gould TJ. Addiction and cognition. *Addict Sci Clin Pract* 2010; 5(2): 4-14.
11. Lucantonio F, Stalnaker TA, Shaham Y, Niv Y, Schoenbaum G. The impact of orbitofrontal dysfunction on cocaine addiction. *Nat Neurosci* 2012; 15(3): 358-66.
12. Di Ciano P, Everitt BJ. Conditioned reinforcing properties of stimuli paired with self-administered cocaine, heroin or sucrose: implications for the persistence of addictive behaviour. *Neuropharmacology* 2004; 47(Suppl. 1): 202-13.
13. Maldonado R, Berrendero F, Ozaita A, Robledo P. Neurochemical basis of cannabis addiction. *Neuroscience* 2011; 181: 1-17.
14. Maldonado R, Valverde O, Berrendero F. Involvement of the endocannabinoid system in drug addiction. *Trends Neurosci* 2006; 29(4): 225-32.
15. Fadda P, Scherma M, Spano MS, Salis P, Melis V, Fattore L, et al. Cannabinoid self-administration increases dopamine release in the nucleus accumbens. *Neuroreport* 2006; 17(15):1629-32.
16. Maldonado R, Rodriguez de Fonseca F. Cannabinoid addiction: behavioral models and neural correlates. *J Neurosci* 2002; 22(9): 3326-31.
17. Koob GF, Volkow ND. Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35(1): 217-38.
18. D'Souza MS, Markou A. Neuronal mechanisms underlying development of nicotine dependence: implications for novel smoking-

- cessation treatments. *Addict Sci Clin Pract* 2011;6(1):4-16.
19. Alfonso-Loeches S, Guerri C. Molecular and behavioral aspects of the actions of alcohol on the adult and developing brain. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2011;48(1):19-47.
20. Wallner M, Hancher HJ, Olsen RW. Ethanol enhances alpha 4 beta 3 delta and alpha 6 beta 3 delta gamma-aminobutyric acid type A receptors at low concentrations known to affect humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100(25):15218-23.
21. Rodd ZA, Melendez RI, Bell RL, Kuc KA, Zhang Y, Murphy JM, et al. Intracranial self-administration of ethanol within the ventral tegmental area of male Wistar rats: evidence for involvement of dopamine neurons. *J Neurosci* 2004;24(5):1050-7.
22. Zhang Y, Chen Q, Yu LC. Morphine: a protective or destructive role in neurons? *Neuroscientist* 2008;14(6):561-70.
23. von Zastrow M, Svingos A, Haberstock-Debic H, Evans C. Regulated endocytosis of opioid receptors: cellular mechanisms and proposed roles in physiological adaptation to opiate drugs. *Curr Opin Neurobiol* 2003;13(3):348-53.
24. Swendsen J, Conway KP, Degenhardt L, Glantz M, Jin R, Merikangas KR, et al. Mental disorders as risk factors for substance use, abuse and dependence: results from the 10-year follow-up of the National Comorbidity Survey. *Addiction* 2010;105(6):1117-28.



AVANCES EN LA COMPRENSIÓN DEL FENÓMENO DE LAS ADICCIONES



III. Estudios genéticos de las enfermedades mentales y de las adicciones

Dr. Humberto Nicolini Sánchez,* Psic. Nuria Lanzagorta Piñol**

* Investigador de los Servicios de Atención Psiquiátrica de la Secretaría de Salud .

** Investigadora del Grupo de Estudios Médicos y Familiares Carracci .

Los nuevos descubrimientos de la genética molecular aplicada a la búsqueda de los genes de vulnerabilidad para las adicciones nos ha dado un importante número de hallazgos, tanto de los procesos normales como anormales que tienen lugar en el cerebro de las personas que emplean fármacos adictivos, como de las personas que se activan con algunas circunstancias conductuales altamente adictivas como el juego de azar. Cada individuo es portador de cerca de 30,000 genes, a partir de los cuales se generan diferentes productos proteicos que, a su vez, contribuyen a la formación de las características tanto biológicas como conductuales de los individuos.¹ Sin embargo, no ha sido fácil entender los mecanismos de la genética de los procesos mentales. Los genes únicos, como aquellos responsables de enfermedades como la anemia de las células falciformes o la corea de Huntington, no son suficientes para explicar la enfermedad mental, la cual se comporta con un patrón característico de enfermedades con mutaciones de elevada prevalencia, en la población general (cerca de 5%). Por otro lado, aún no sabemos cuántos y cuáles

son todos los genes que pueden contribuir a una enfermedad mental o a una adicción en particular, a excepción del tabaquismo (para la cual ya hay mayor cantidad de evidencia), todavía tendremos que comprender mucho más claramente, la manera en la que el medio ambiente determina nuestra conducta, o bien interactúa con nuestro genoma (epigenética).² La definición de epigenética es la serie de cambios que surgen y permanecen estables en el potencial de expresión de los genes, y que son secundarios a cambios en el desarrollo, diferenciación e influencia del medio ambiente. El epigenoma se refiere a la serie de marcas moleculares (epigenéticas) en el genoma que gobiernan los mecanismos de la expresión de los genes en el ADN.³ La modificación de las histonas y la metilación de las citocinas son los mecanismos mejor estudiados.

A diferencia de la secuencia del ADN la metilación del mismo es dinámica y sujeta a cambios dependientes del ambiente, y dichas diferencias pueden contribuir a mutaciones somáticas o a diferencias en la ex-

presión de genes, lo que a su vez explicará las diferencias fenotípicas entre los gemelos monozigóticos (MZ) que son discordantes para un fenotipo de enfermedad mental o adicción. La metilación tiene un papel crítico en la regulación de la expresión genética para el crecimiento normal, desarrollo y diferenciación. Sin embargo, está restringida a las citocinas que se acumulan en las islas CpG en las aproximadamente 30,000 regiones promotoras de 40% del exoma humano.⁴ Otra posible fuente de variación epigenética es la inactivación del cromosoma X en mujeres discordantes, y en células gaméticas la impronta génica y el fenómeno de anticipación con mayor repetidos en la generación más reciente en comparación a la inmediata anterior, y que es otra marca epigenética.¹

El proyecto del genoma humano ha sido un importante propulsor del campo, debido a la gran cantidad de tecnología que se ha desarrollado. Ya es posible llevar a cabo, en algunas enfermedades, el diagnóstico genético molecular, sin embargo, para la psiquiatría, así como es el caso de otras patologías en donde intervienen un numeroso grupo de genes, todavía no he-

mos llegado a ese punto, aunque es importante mencionar que los determinantes moleculares están ayudando a clasificar mejor los subtipos de estas condiciones como también, se está logrando orientar la terapéutica por ejemplo la psicofarmacología.

Mucha de la información en genética psiquiátrica provenía de la epidemiología genética. No fue sino hasta la década de los años ochenta, con el surgimiento de la biología molecular aplicada a la investigación clínica, cuando nacieron esperanzas de un nuevo conocimiento, a partir principalmente de dos metodologías: los estudios de ligamiento génico o “*linkage*”, y los estudios de asociación con genes candidatos. El estudio de la conducta, tanto la normal como la patológica, siempre ha presentado problemas especiales. En términos de genética humana el fenotipo conductual es difícil de definir de una manera enteramente objetiva. En este sentido los estudiosos de la conducta humana han tenido problemas para llegar a consensos universales en cuanto a las definiciones conductuales, taxonomía y métodos de medición o evaluación. No es sino hasta

finales de la década de 1980, en que se empiezan a tener taxonomías verdaderamente universales para los problemas de conducta, e incluso el desglosar el fenotipo en aproximaciones más cercanas al efecto directo de los genes, lo que ha llevado al concepto del llamada endofenotipo.^{5,6}

ESTUDIOS DE LIGAMIENTO GÉNICO O “LINKAGE” EN ADICCIONES Y ENFERMEDAD MENTAL

La idea fundamental de los estudios de enlace génico es la de analizar la segregación en familias de una enfermedad con un marcador molecular que sea polimórfico. Estos marcadores consisten en secuencias del ADN de las cuales sabemos su localización en el mapa del genoma (marcadores polimórficos moleculares), que además tienen variaciones alélicas, es decir, varias presentaciones alternativas de la secuencia de un gen, con una frecuencia conocida de cada una de dichas variantes y que además sea superior a 1%. La evidencia estadística de ligamiento génico es el índice llamado *lod*, este término, que proviene del

inglés “logaritmo de las probabilidades” (log of the odds), se obtiene de la división de la probabilidad de una familia bajo distintas estimaciones de la frecuencia de recombinación (medida indirecta de la distancia entre los genes) menores de la que se esperaría encontrar en el caso de que hubiera enlace (< 0.5) entre la probabilidad de la misma familia bajo segregación independiente; es decir, con una frecuencia de recombinación de 0.5 o mayor. A este resultado se le calcula el logaritmo base diez, lo que permite sumar los resultados obtenidos en distintas familias.⁷ En este sentido, es de vital importancia llevar a cabo diagnósticos confiables y válidos. Éste es un punto difícil en la psiquiatría por la carencia de marcadores biológicos específicos o diagnósticos para cada patología.

Es preferible seleccionar las familias en las que los individuos sean portadores de síntomas muy parecidos, ya que lo más probable es que sean generados a partir del efecto de los mismos genes (es el principio de identidad por descendencia). Por esta razón en las poblaciones aisladas, como la co-

munidad Amish de Pensilvania en Estados Unidos, o los grupos indígenas americanos, que por la geografía de su región han tenido poco contacto con otras poblaciones, se dan las condiciones ideales para llevar a cabo estos estudios. A pesar de todas estas condiciones ideales, los estudios de ligamiento génico en el campo de la psiquiatría no han cumplido adecuadamente las expectativas de los investigadores por diversas razones. En primer lugar, porque los primeros resultados de este tipo de investigaciones arrojaron datos positivos de ligamiento, seguidos inmediatamente de otro estudio con metodologías prácticamente idénticas y que arrojaron resultados contradictorios. Esta controversia en los resultados generó mucho desconcierto sobre la verdadera fortaleza de los estudios de enlace o ligamiento para enfermedades comunes. Las principales explicaciones que se han dado por no haberse obtenido los resultados esperados se refieren a la hipótesis de que las enfermedades mentales raramente son el resultado de la alteración de un solo gen. Por otro lado, hay formas tanto genéticas como ambientales de la enfermedad, lo que se traduce en un gran número de fe-

nocopias (formas no genéticas), y si no conocemos la proporción de cada una, nuestras estimaciones del análisis estadístico de los resultados pueden estar equivocadas. Otra razón más, es que no sabemos con precisión cómo se heredan y tampoco se han podido distinguir claramente las diferencias clínicas que hay entre las diferentes maneras de transmitir la enfermedad. Es indispensable conocer con exactitud todos estos parámetros antes de llevar a cabo un análisis de enlace génico. Por estas razones, actualmente se prefiere emplear estrategias de estadística no paramétrica, como el análisis de familias constituidas por ambos padres y dos hermanos afectados. La gran cantidad de familias de este tipo permite estimar los índices *lod* sin necesidad de especificar los parámetros de la herencia (es decir, un análisis no paramétrico), por lo que se cree es la mejor estrategia para efectuar los estudios de enlace. Por lo que esta metodología se ha vuelto la estándar hoy en día para los estudios del tamiz del genoma en enfermedades mentales y las adicciones. En nuestra población hemos buscado algunos marcadores particulares de ancestría que pudieran dar ma-

yor homogeneidad, pero hasta el momento no ha sido un terreno particularmente fértil en cuanto a la identificación de genes de enfermedades.^{7,8}

El placer derivado del consumo de algunas sustancias está ligado a la estimulación de vías dependientes de dopamina en el cerebro, particularmente en el sistema meso-límbico.⁹ La naturaleza precisa de este vínculo aún es controvertida, sin embargo, gran parte de los procesos neurofisiológicos que subyacen la adicción a las fármacos de abuso y dependencia (FAD) es común para la mayoría de ellas (nicotina, alcohol, opiáceos, cannabis, cocaína, etc.).¹⁰ Mucha gente experimenta los efectos placenteros de los fármacos adictivos, pero sólo algunos abusan de ellos en forma persistente. Varios autores coinciden en que ni los aspectos de reforzamiento positivo del consumo de drogas, ni los efectos negativos del síndrome de abstinencia son suficientes para explicar el desarrollo de la adicción a las FAD, de ahí el interés de estudiar los genes implicados en la respuesta metabólica de los individuos hacia las FAD.^{2,9}

Alcoholismo: En cuanto al fenotipo de dependencia al alcohol hay dos estudios de mapeo completo del genoma (Genome Wide Association Study GWAS) realizados a la fecha y que apuntan a dos regiones diferentes en el cromosoma 11 y en el cromosoma 2q35, estos trabajos fueron realizados en poblaciones diferentes. Por otro lado, un tercer estudio empleando el fenotipo comórbido de dependencia al alcohol y dependencia a nicotina encuentran significancia en las siguientes regiones cromosómicas 1,4 y 11.^{11,12}

ESTUDIOS DE ASOCIACIÓN CON GENES CANDIDATOS

Los estudios de asociación dependen de la hipótesis que dice que el ser portador de un gene particular confiere mayor riesgo de padecer una patología mental, que aquella población que no es portadora de dicho gen.¹³ La información obtenida de estos estudios también puede ser útil para encontrar genes para los estudios de mapeo genético en familias. A diferencia de los estudios de enlace génico, esta metodología estudia los alelos en los casos y en los

controles, y no la segregación de los alelos a través de las familias. Por eso, mientras los hallazgos de los estudios de asociación nos indican que hay genes que confieren el riesgo de sufrir una patología, pero que no son ni suficientes ni necesarios para que se produzca la enfermedad, en los estudios de enlace génico, la localización del gen nos señala al responsable de la etiología de la enfermedad. Lo que hacemos en estos estudios es comparar las frecuencias de los alelos entre los sujetos enfermos y los sanos, ya que la hipótesis es que los alelos de los sujetos enfermos tienen frecuencias significativamente diferentes de las de los controles. Sin embargo, la detección de las diferencias en las frecuencias alélicas pueden deberse a que las poblaciones de los casos y las de los controles tienen orígenes étnicos diferentes, lo que afecta las cifras, mientras que en realidad, las diferencias son resultado de los sesgos étnicos. Para resolver este problema surgió una metodología llamada “riesgo relativo por haplotipo”.¹⁴ Esta estrategia emplea como población control a los padres del probando o caso índice, controlando, de esta manera, el factor de la etnicidad. En este cál-

culo del riesgo que constituye un gen para el desarrollo de la patología, se analizan los genes que han sido transmitidos con la enfermedad, contra los que no han sido transmitidos. De esta manera se puede estimar estadísticamente el riesgo con el cual contribuyen los genes transmitidos junto con la enfermedad. En este diseño metodológico es necesario recolectar tríos, constituidos por el padre, la madre y el probando. Por medio de esta técnica se estudian actualmente muchas asociaciones entre los llamados genes candidatos (los cuales se encuentran metabólicamente relacionados con la patología), y hacen más lógica la búsqueda de sus sitios cromosómicos dentro del genoma (*loci*) como factores de riesgo de padecer la enfermedad. Otro punto importante es que estas metodologías de la biología molecular permiten hacer un análisis epidemiológico factible, en el momento que exista la certeza diagnóstica de todos aquellos genes participantes en la etiología de la enfermedad. Lo anterior tiene importantes repercusiones en la planeación de los servicios para atender de una manera más efectiva las necesidades de salud mental de las poblaciones en riesgo. Por

ejemplo, el identificar a todos los individuos en riesgo permitirá anticipar la necesidad de número de camas, disponibilidad de terapias medicamentosas y la formación de un número suficiente de personal entrenado en las diferentes áreas de la psicoterapia y la rehabilitación de las enfermedades mentales y las adicciones.

Por otro lado, hay una gran cantidad de estudios de asociación alélica, pero la mayoría de ellos sin poder estadístico. Se ha puesto en evidencia que las variaciones en la estructura y en la función de las principales enzimas que intervienen en el metabolismo del alcohol pudieran controlar la forma de beber de ciertos individuos.¹⁵

En los últimos años, los avances en farmacogenómica que se han enfocado al estudio de las farmacodependencias han explorado la etiología a nivel molecular de la respuesta biológica de mamíferos (incluyendo al ser humano) hacia el consumo de las drogas de abuso (DDA). Las observaciones clínicas de las severas reacciones tóxicas, así como la gran variabilidad interindi-

vidual y las diferencias étnicas en la respuesta a los agentes terapéuticos han exhortado el desarrollo de ésta área de investigación.¹¹

Se sabe que las diferencias genéticas en el metabolismo de los fármacos causan alteraciones tanto en la dosis del agente terapéutico como en la respuesta a las reacciones adversas. De ahí la importancia de estudiar los genes implicados en la respuesta metabólica de los individuos hacia las DDA. Con los hallazgos en farmacogenómica, las estrategias terapéuticas podrían basarse en la etiología genética de la dependencia a cada sustancia, considerando dichos datos para elegir el fármaco y la dosis ideal para cada paciente. Muchas DDA son sustratos (anfetaminas, codeína, nicotina) o inhibidores (cocaína) de citocromos polimórficos (CYPs). El metabolismo de los fármacos por dichas enzimas tiene implicaciones clínicas importantes relacionadas con toxicidad, recaídas, fracaso del tratamiento, interacciones medicamentosas, susceptibilidad a ciertas enfermedades y riesgo de abuso. Existe evi-

dencia sustentable de que el metabolismo de fármacos por los CYPs puede influir en el riesgo de dependencia a las drogas, a la cantidad de drogas consumidas por individuos dependientes y a algunas de las respuestas tóxicas asociadas con el consumo de drogas. La investigación sobre las isoenzimas del citocromo P450 ha cobrado un especial interés en el campo de la salud pública debido a que gran parte de las DDA dependen de dichas enzimas para biotransformarse.^{16,17} A continuación abordaremos algunos aspectos farmacogenómicos de las principales DDA.

Probablemente, el alcoholismo sea el padecimiento que mayor información ha generado por la metodología de asociación alélica, como apreciaremos a continuación. Se ha puesto en evidencia que las variaciones en la estructura y en la función de las principales enzimas que intervienen en el metabolismo del alcohol pudieran controlar la forma de beber de ciertos individuos. El caso de la aldehído deshidrogenasa (ALDH), la enzima tiene varias formas (isoformas) cuya expresión depende de los genes específicos. Se sabe que los

individuos que tienen una actividad normal de la ALDH (por ejemplo, aquellos con el genotipo ALDH2*1/*1, las concentraciones sistémicas de acetaldehído son generalmente menores a 5 micromolar (mM). Cuando la actividad de la ALDH2 disminuye, tal como sucede con los individuos heterocigotos ALDH2*1/*2 y homocigotos ALDH*2/*2, o en individuos medicados con inhibidores de la actividad de la ALDH2 (como el disulfiram), el acetaldehído incrementa en el sistema circulatorio y en los órganos alcanzando niveles tan altos como 60-100 mM, incluso con bajas dosis de etanol, 0.2 g/kg. Los niveles elevados de acetaldehído se han asociado con un decremento en la tasa de eliminación del etanol, como producto de la inhibición de la actividad de la ADH.¹⁷ En particular, la isoforma denominada ALDH2*2 posee una menor actividad comparada con otras variantes. Los individuos que poseen dos copias de la misma (homocigotos) no tienen la habilidad de transformar el etanol al acetaldehído, lo que provoca un efecto poco placentero (conocido como enrojecimiento facial o mejor conocido como “*flushing*”), que impide el consumo aún de pequeñas cantidades de alcohol.¹⁸

Se presume que esta reacción fisiológica adversa, asociada al origen genético del individuo, actúa como “protector”, reduciendo el riesgo de que se convierta en alcohólico. Aunque desde el punto de vista epidemiológico este aspecto está bien documentado, su utilidad es limitada, pues sólo se observa en ciertas poblaciones (particularmente en los orientales, quienes tienen una frecuencia elevada del alelo con el cambio de secuencia nucleotídica que ocasiona una baja actividad del producto del gene, es decir la enzima) y no produce un efecto absoluto; es decir, hay individuos que a pesar del “*flushing*” llegan a beber cantidades considerables de alcohol.¹³ Entre individuos afroamericanos que portan el alelo ADH1B*3 se ha reportado una alta tasa de eliminación del acetaldehído en comparación con los individuos que no lo portan. Se han reportado diferencias entre los portadores de los diferentes alelos de los genes de la ALDH entre diferentes poblaciones como los chinos, japoneses, caucásicos y judíos caucásicos. Las distribuciones de esta enzima han sido descritas en muchas poblaciones incluyendo la mexicana. También han aparecido datos si-

milares sobre otras enzimas del metabolismo, como la alcohol deshidrogenasa (ADH) y el citocromo P450s.^{2,12}

Otros genes interesantes relacionados con el uso excesivo de alcohol, son los que pueden poner en riesgo de desarrollar complicaciones médicas, como la cirrosis hepática. Los resultados de los estudios de asociación, que originalmente apoyaban la idea de que los genes desempeñan un papel en la codificación de la colágena tipo 1 (cuya sobreproducción es uno de los elementos histopatológicos principales de la fibrosis densa), han sido analizados nuevamente por varios grupos, sin que hasta el momento hayan podido confirmarla.^{19,20}

Diversos grupos de investigación han utilizado variantes moleculares de los genes que participan en el metabolismo de la dopamina como “candidatos” de interés en los análisis genético-moleculares. El gene DRD2 en particular, ha sido objeto de múltiples estudios y de una gran controversia en relación con el alcoholismo. Blum y cols.^{21,22} encontraron que el alelo denominado TaqIA1-

DRD2 se presentaba en 77% de los individuos de una muestra de alcohólicos, mientras que 72% del grupo control no lo presentaba, lo que sugiere que desempeña alguna función en la etiología del alcoholismo. Posteriormente observaron que este alelo se asociaba con la disminución del número de receptores del cerebro de estos individuos. También otros investigadores encontraron la asociación alélica de esta variante molecular con el alcoholismo que se relaciona particularmente con la severidad del trastorno o con otros rasgos, como iniciarse a temprana edad, sin embargo, otros grupos no han podido confirmarla o han obtenido resultados contradictorios.²³⁻³¹ Nuestro grupo³² encontró que la frecuencia del alelo TaqIA1 en una población discreta de 40 alcohólicos de origen mexicano, no fue distinta a la encontrada en los sujetos que no eran alcohólicos. El alelo A1 y un segundo polimorfismo (alelo B1) localizado en el primer intrón del gene se han relacionado con el abuso de múltiples sustancias. Este hallazgo es quizá más congruente que el que lo relaciona con el alcoholismo. Sin embargo, resulta interesante el hallazgo de

una mayor frecuencia tanto del alelo TaqIA1, como también una latencia incrementada de la onda P300 entre los hijos adolescentes de padres alcohólicos.² En este mismo sentido se indicó que el alelo A1 en estos niños se correlacionó, al igual que en los alcohólicos, con una habilidad visoespacial reducida, lo que sugiere que el polimorfismo y la historia familiar positiva de alcoholismo son determinantes dissociables de esta capacidad, la cual pudiera preceder al desarrollo del trastorno.²⁵

Con base en los estudios en familias y en individuos adoptados, se ha comprobado que los familiares de individuos dependientes a las drogas de abuso tienen un mayor riesgo de presentar adicción a otras drogas, alcoholismo, depresión, y trastorno antisocial de la personalidad. Los resultados de un estudio de adopción llevado a cabo en Iowa sugieren que dichas asociaciones se deben a factores genéticos. El abuso de drogas en los hombres adoptados se asoció con alcoholismo, personalidad antisocial y abuso de drogas de los padres biológicos.³³

Los estudios con gemelos han demostrado que la heredabilidad para el consumo de cannabis, sedantes, estimulantes, cocaína, alucinógenos y opioides varía de 55 a 75%.¹⁸

Por su parte, los estudios de genes candidatos para las drogas ilícitas son similares a los reportados para alcohol y nicotina, incluyendo genes del sistema de recompensa, así como los genes que codifican receptores específicos para cada tipo de droga. Actualmente se están llevando a cabo varias investigaciones sobre el tema, sin embargo, sólo algunos hallazgos han podido replicarse y muchos genes involucrados no tienen relación con el mecanismo de acción de las drogas estudiadas. Se han reportado resultados positivos para variantes en diversos sistemas, incluyendo los genes del DRD2, transportador de dopamina y los receptores mu de opioides.¹⁰

Las adicciones a opioides y cocaína implican severos problemas médicos y sociales, sin embargo, existen pocos tratamientos efectivos para dichas adicciones. Otros ge-

nes de los sistemas de opioides endógenos y mono-aminérgicos, en particular genes que codifican la dopamina-beta-hidroxilasa y los transportadores de dopamina, serotonina y norepinefrina, también se han asociado a las diferentes toxicomanías. La clonación del gene que codifica al receptor mu de opioides (HMOR) ha permitido establecer diferencias funcionales entre las diferentes variantes. Estudios realizados *in vitro* con las variantes para A118G, HMOR^{Asn40} y HMOR^{Asp40} han demostrado que HMOR^{Asp40} presenta diferencias significativas en su afinidad por el opioide endógeno alfa-endorfina, activándose con una potencia tres veces superior. Esto demuestra que este polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) es capaz de causar una variación en la función del receptor, lo que puede tener implicaciones en la fisiología, terapéutica y vulnerabilidad al desarrollo o protección de diversas adicciones.¹⁶

El receptor de cannabinoides está codificado por el gen CB1, localizado en el cromosoma 6q15-16.2. El estudio de la se-

cuencia de CB1 ha permitido la identificación de un polimorfismo del tipo microsatélite (AAT) en la zona 3', que presenta nueve alelos que difieren entre sí en el número de repeticiones AAT. Dicho polimorfismo se ha asociado con diversas toxicomanías como las relacionadas con el consumo de tabaco, cocaína, anfetaminas, *cannabis* y heroína.⁹

• Tabaquismo

El consumo de tabaco que es el trastorno de abuso de drogas de mayor prevalencia entre los adultos con diagnóstico psiquiátrico. Siendo el grupo que consumen uno de cada dos cigarrillos que se venden en Estados Unidos. En este apartado se han logrado avances muy importantes gracias a la metodología de GWAS en estudios recientes, incluso se ha creado un gran consorcio para el estudio de la genética de la adicción al tabaco y que ha dado resultados importantes, con una "n" de más de 74,000 sujetos analizados y han identificado tres genes para el fenotipo de dependencia a nicotina medido por el número de cigarros fumados por día (el gen del receptor a acetilcolina CHRNA3, y dos genes el cromosoma

9q13 y 10q25). Para el fenotipo de iniciación del tabaquismo el más importante gen es el BDNF en el cromosoma 11 y el de la dopamina beta hidroxilasa en el cromosoma 9 para el fenotipo de poder dejar de fumar (TAG, 2010). Aunque existen muchos otros genes asociados con evidencia estadística ésta es un poco menos contundente que la ya descrita para las enzimas CYP2A6 y CYP2B6, y para los receptores a nicotina (CHRNA3 and CHRNA6), un dato interesante es que estos mismos genes (en el cromosoma 15q25) dan riesgo tanto para tabaquismo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y cáncer de pulmón.

En cuanto a otras adicciones, la única que se han hecho investigaciones con números razonables es para la adicción al cannabis y primordialmente se han hecho muchos estudios de asociación, principalmente con el receptor a cannabis CNR1, pero con otros muchos genes, lo mismo que para otras adicciones, pero hasta ahora la evidencia todavía es controversial.²

En cuanto a los efectos epigenéticos del alcohol y el tabaco, se han detectado cam-

bios en la metilación en pacientes con abuso y dependencia al alcohol y con tabaquismo comparados contra controles, en muestras pequeñas y en algunos estudios post-mortem, así como en estudios en animales de experimentación.^{34,35}

Un mejor entendimiento de los mecanismos moleculares que subyacen al abuso y dependencia de las drogas nos llevará a la identificación de diversos tipos de pacientes. El hecho de clasificar a los pacientes de acuerdo con los procesos biológicos que subyacen su adicción será útil para el desarrollo de nuevos tratamientos en la dependencia a las sustancias. Las terapias específicas para cada paciente y la dosis ideal basada en el análisis del ADN prometen ser estrategias más efectivas y con menos efectos adversos que las terapias convencionales.

Hallazgos genéticos en las enfermedades psiquiátricas

A continuación trataremos de resumir los hallazgos más relevantes en cuanto

a los genes identificados y su relevancia para las siguientes entidades en Psiquiatría. Ponemos juntos los resultados provenientes de diferentes estrategias metodológicas que ya han sido cubiertas previamente. Cabe aclarar que también estamos incluyendo además de patología algunas condiciones como la obesidad, la orientación sexual y la criminalidad por el gran impacto que tienen dentro de la salud mental. Es importante señalar que en todas estas condiciones ya la epidemiología genética (mediante estudios de familias, gemelos y adopción) ha demostrado que son condiciones que tienen una carga genética importante, así que partiremos de los resultados más importantes a partir de los estudios moleculares más completos (generalmente metanálisis) y luego discutiremos algunos de los endofenotipos relevantes para cada grupo. También es importante señalar que algunos de los hallazgos de las técnicas no conducidas mediante hipótesis como tamizajes amplios del genoma tipo GWAS e incluso los estudios de ligamiento raramente coinciden con las investigaciones conducidas principalmente por una hi-

pótesis como serían los estudios con genes candidatos, sin embargo, estos estudios generalmente tienen más problemas metodológicos (muestras pequeñas, estructuración poblacional, pocos genotipos, y no corrección para pruebas estadísticas múltiples).

- **Trastorno por déficit de atención (TDA)**

En el TDA los primeros estudios se centraron en los genes de la vía dopaminérgica, serotoninérgica y de norepinefrina, dado la evidencia farmacológica para el tratamiento de este padecimiento, produciendo una gran cantidad de pequeños estudios con muestras de un reducido poder estadístico y resultados controversiales, hasta ahora hay cerca de 1,800 estudios publicados con genes candidatos y TDA. Sin embargo, en el metanálisis donde participa el consorcio para la genética del TDA, se analizaron a 2,064 familias tipo tríos, 896 casos y 2,455 controles, se emplean más de un millón de genotipos y no se encuentra ningún gen que alcance significancia estadística, lo que hace suponer que la participa-

ción de los genes en la varianza del fenotipo TDA como se define actualmente es tan pequeña que todavía no es posible detectarlo con la tecnología actual, con un impacto de menos del 1% de la varianza total del fenotipo. También es importante señalar que aunque no alcanzó significancia estadística uno de los genes más prometedoros fue CDH13 que codifica para la proteína llamada Caderina 13 que está implicada en la regulación de la migración neuronal en el desarrollo. El gen candidato que mas consistentemente se ha reproducido en cuanto a hallazgos positivos es un polimorfismo tipo VNTR en el gen del receptor a dopamina DRD4-con el alelo de 7 repetidos, incluso se ha ligado a EP neuropsicológicos como variables de atención e imagenológicos como densidad de materia gris en región pre-frontal. Como podemos ver la genética del TDA ha sido un tanto desconcertante a pesar de su alta heredabilidad los estudios moleculares no han dado grandes resultados, por lo que tal vez se debe redefinir el fenotipo, para acercarlo más al efecto de los genes.^{3,11}

- **Enfermedad de Tourette (ET) y trastorno obsesivo compulsivo (TOC)**

El TOC y la ET han sido agrupados, ya que mucho de su genética indica que son parte del mismo espectro de padecimientos, con una gran comorbilidad clínica y en las familias, así como en los diferentes análisis de heredabilidad de ambos padecimientos. A diferencia de otros padecimiento no se han hecho muchos estudios, sólo ha habido un esfuerzo internacional de un análisis GWAS y las señales más promisorias parecen coincidir con algunos de los estudios de genes candidatos en cuanto a la vía del glutamato en el cromosoma 9p24.³⁶ Por otro lado, los genes del sistema serotoninérgico y dopaminérgico siguen siendo muy estudiados como genes candidatos, pero con las limitantes ya señaladas. A diferencia de otras enfermedades, han surgido varios estudios con modelos animales muy interesantes y que han postulado a proteínas que ayudan en la comunicación neuronal principalmente en el estriado.

- **Esquizofrenia**

El estudio de la genética de la esquizofrenia probablemente es el área en que más se ha publicado dentro de la genética psiquiátrica y que también se han generado la mayor cantidad de datos controversiales. Su heredabilidad es de 83% y es la enfermedad a la que más se le ha invertido dinero en investigar su genética. Se han revisado en metanálisis todos los datos publicados en cuanto a tamizajes del genoma usando como fenotipo la esquizofrenia, lo cual ha dado como resultado a diez regiones del genoma involucradas con evidencia estadísticamente significativa de enlace y que son las siguientes: 1q, 2q, 22q-12-q13, 8p22-p21, 6p24-p22, 13q14-q32, 5q22-q31, 10p15-p11, 6q21-q22 y 15q13-q14.³⁷ Sin embargo, dado las diferentes maneras en la recolección de las muestras, se están haciendo nuevos análisis recopilando los datos crudos de todos los estudios y valorando nuevamente la estadística de los mismos. Recientemente nuestro grupo hizo la primera aportación del descubrimiento de dos loci

para genes de vulnerabilidad a la esquizofrenia en la esquizofrenia en la población latinoamericana.^{7,38} EL primer estudio se realizó en 99 familias con dos probandos con esquizofrenia y 459 familiares, y la evidencia más significativa de enlace génico fue en el cromosoma 1pter-p36. En el segundo estudio se analizaron a 175 familias con más de 478 individuos y se confirmó otro locus en el cromosoma 17q21. En ambos trabajos todos los sujetos fueron reclutados a través de varios centros en México, Centroamérica y los Estados Unidos. A todos los sujetos y sus familiares se les practicaron entrevistas psiquiátricas directas (DIGS)³⁹ y dicho diagnóstico fue confirmado por dos psiquiatras de manera independiente. Además se han hecho otra serie de valoraciones neurocognitivas de otros posibles endofenotipos como los endocognitivos que puedan estar contribuyendo a la génesis de la psicosis.^{6,40} Finalmente, vale la pena resaltar el metanálisis más extenso que se ha llevado a cabo en la esquizofrenia, publicado por Ng³⁷ quien revisa los datos de 32 tamizajes del genoma en la esquizofrenia, sumando más de 7,400 casos genotipados para esquizofrenia, incluido

nuestro estudio que acabo de mencionar y concluye que dos cromosomas muestran dos regiones que deben de analizarse en análisis subsecuentes en 5q y 2q. Por otro lado, los estudios de GWAS y los análisis de CNV's están dando importante datos de que este tipo de variantes, los CNV, son frecuentes en la génesis de la enfermedad. Por otro lado, la región del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) en 6p22.1 continúa apareciendo como un locus importante de vulnerabilidad a la esquizofrenia junto con dos raras deleción que han sido replicadas en muestras grandes (más de 3,000 casos estudiados en cada investigación) en el cromosoma 1q21.1 y en el 15q13.3, estas deleciones son comunes con casos de autismo y otros problemas del desarrollo neuronal. Por otro lado, otra deleción que parece ser más particular a la esquizofrenia y que está en el cromosoma 22q11 y que explica 0.4% de los casos y 0% de los controles. Un dato interesante y que deja muchas preguntas es el resultado de un análisis donde se conjuntan muestras obtenidas por la Wellcome Trust tanto de esquizofrenia (más de 7,000 pacientes) como de enfermos con trastorno bipolar

(1,800 pacientes) comparados contra más de 12,000 controles y se encontró un gen con evidencia estadísticamente significativa que corresponde a una proteína llamada ZNF804A que no se sabe su función, pero que sin duda abrirá nuevos caminos al entendimiento de la enfermedad. Es de llamar la atención que aún con algunos hallazgos positivos sólo se pueda explicar el 1 al 2% de la heredabilidad, incluso se ha acuñado el término de “heredabilidad negra” haciendo analogía a los hoyos negros de la astronomía, para hacer notar que a pesar que se ha buscado por todos lados no se encuentran los genes de la enfermedad. Las direcciones a futuro son el mejorar el fenotipo vía los EP, estudiar el transcriptoma, la secuencia completa del genoma y el epigenoma, como se ha postulado anteriormente, aunque por ahora todavía son proyectos inviables.

- **Trastorno bipolar y depresión unipolar**

Tal vez el primer informe histórico en la psiquiatría en el que se empleó la genética molecular, es el trabajo de Egeland, quien publicó un estudio de ligamiento génico en

el que se localizó un gen para el trastorno bipolar cerca de dos marcadores genéticos localizados en el cromosoma 11 (el gen de la insulina “INS” y el oncogene “HRAS”). Pero por el mismo tiempo se publicó otro estudio en el que no se repitió este hallazgo, y poco tiempo después, otro más que tampoco lo logró Detera-Wadleigh y su grupo en los años ochenta. El no haber podido reproducirlo creó una gran confusión en este campo. Pero, además de estos resultados contradictorios, todavía recibió otro golpe el área de la genética psiquiátrica cuando la misma familia que había dado el resultado positivo en el cromosoma 11, fue reevaluada cinco años después y se encontró un índice lod altamente negativo; por supuesto, contrario al que se encontró al principio. A pesar de todas estas grandes decepciones, las investigaciones no se detuvieron allí, sino que continuaron mucho más vigorosas que antes. Iniciando propiamente la genética molecular en psiquiatría. En el uso combinado de tres bases de datos con 4,387 sujetos con trastorno bipolar contra 6,209 controles,⁴¹ se logró identificar con significancia estadística

ca un gen que produce una proteína llamada CACNA1C que corresponde a una subunidad de un canal de calcio. Aún más interesante cuando se analizó este mismo gen en una muestra de pacientes con depresión unipolar (1,695 casos contra 1,761 controles) también resultó estadísticamente significativo.⁴² En cuanto a los estudios de ligamiento que se han realizado por varios grupos para el fenotipo del espectro bipolar (BP) hasta ahora, incluyen resultados de posibles loci para BP en los cromosomas 18q21-23, 4p12-13, 13q31-33, pero ninguno de los estudios ha mostrado ligamiento predominante para un solo sitio en su muestra, incluso en casos en que la muestra se ha tomado de poblaciones más homogéneas. Del espectro BP, BP-I es el cuadro clínico más severo, el diagnóstico más confiable y la forma más genética; sin embargo, la mayoría de los estudios genéticos previos han fallado en estudiar sólo este fenotipo sin incluir BP-II y depresión. Por otro lado, aumentar el potencial de identificar genes involucrados en la patogénesis de BP, al definir endofenotipos y rasgos cuantitativos asociados a BP en las familias en estudio es una meta importante. Hasta ahora el

estudio más importante que ha estudiado EP cognitivos en BP ha sido el realizado por nuestro grupo.⁴⁰ En este trabajo colectamos información neuropsicológica en los probandos y familiares de 660 individuos de los cuales 223 padecían BP y el resto eran familiares y 108 controles sanos y se estimaron la heredabilidad de una amplia batería de funciones cognitivas y se pudieron identificar a la velocidad de procesamiento, la memoria de trabajo y la memoria facial declarativa como EP en el BP. Este trabajo ayudará a que probablemente se puedan establecer otros genes de importancia en la vulnerabilidad al padecimiento al contar con EP válidos. Finalmente, uno de los trabajos más citados en terreno de la conducta ha sido la asociación de depresión unipolar con el transportador a la serotonina, siempre que se hayan tenido el antecedente de haber sufrido eventos estresantes de la vida. Este trabajo en donde son sumados a la vulnerabilidad genética un evento propiciado por el medio-ambiente social y que a su vez genera un riesgo significativo para la depresión ha revolucionado el campo de la genética psiquiátrica.^{13,43}

- **Pánico y Estrés post-traumático**

Los avances en la genómica del trastorno de pánico (TP) ha avanzado aunque no tanto como otros padecimientos, ya que su heredabilidad es mucho menor (40% aproximadamente). Los estudios de mapeo genético por ligamiento han señalado loci en las regiones cromosómicas siguientes: 13q, 14q, 22q, 4q31-q34, pero no se han hecho meta-análisis ni GWAS. Por otro lado, más de 350 genes candidatos se han propuesto, pero los resultados más consistentes son para la COMT para el polimorfismo llamado Val158Met.⁴⁴ En cuanto al trastorno por estrés postraumático (TEPT), sucede algo parecido en cuanto a la ausencia de estudios genéticos, ya que tiene una heredabilidad baja de 30%, y casi no hay estudios de genética molecular. Sin embargo, un dato interesante es, como en el caso de la depresión, la asociación importante con eventos traumáticos en la infancia, junto con eventos traumáticos en la vida adulta que hacen el diagnóstico de TEPT y la presencia del alelo "s" del gen del transportador a la serotonina es un importante factor de riesgo para la enfermedad.

- **Demencias seniles y preseniles**

En el campo de las demencias seniles ha existido una historia larga de hallazgos genéticos muy interesantes (la localización de tres genes con mutaciones puntuales llamadas pre-senilinas 1 y 2, así como la proteína precursora del amiloide) que generaron muchas expectativas en cuanto al diagnóstico clínico, pero que han tenido que cuestionarse debido a que no explicaban más que una proporción muy pequeña de los casos, menos de 1% y de inicio temprano. Por otro lado, una asociación alélica generó una enorme cantidad de confirmaciones en la literatura mundial (el alelo apoE4), si uno es portador de una copia tiene tres veces más riesgo y si tiene dos copias tiene 12 veces más riesgo de tener la enfermedad. Sin embargo, muchos sitios en el mundo han dudado en emplearlo como marcador de riesgo genético, y como estrategia de epidemiología molecular. Además que se han encontrado importantes correlaciones de este alelo con el curso del deterioro cognitivo, hallazgos imagenológicos y edad de inicio. Recientemente se publica un meta-análisis con la unión de varios consorcios y

con un gran cantidad de muestras más de ocho mil pacientes y se identifican nuevos genes de la enfermedad mediante la estrategia de GWAS empleando más de dos millones y medio de SNP's , se corrobora al gen ApoE (en cromosoma 19) el gen CLU (La proteína clusterina o apolipoproteína J) en cromosoma 8, el gen PICALM (proteína clatrina de ensamblaje con fosfatidil inositol) en cromosoma 11, y el gen BIN1 (Anfisa proteína promotora de apoptosis independiente de caspasas) en cromosoma 2. La capacidad predictiva de estos genes aunado a la edad y sexo tienen una capacidad discriminativa medida mediante el área bajo la curva de 0.826. Este modelo encaja con el de todas las enfermedades mentales en donde hay miles de genes cada uno con una contribución de menos de 5% de la varianza del fenotipo, por lo que hasta no tener toda la secuencia del genoma será muy difícil tener un diagnóstico clínico de precisión de estas patologías a nivel predictivo.⁴⁵⁻⁵⁰

CONCLUSIONES

Se han generado una gran cantidad de datos en los últimos 20 años, lo cual ha ayu-

dado a entender mejor algunas nuevas vías fisiopatológicas vinculadas a la posible causalidad de la enfermedad mental y las adicciones. Sin embargo, y a excepción del tabaquismo, todavía no tenemos datos que se hayan podido reproducir de manera consistente, y que pronto puedan llevar a pruebas diagnósticas, y en un futuro no lejano a nuevas propuestas terapéuticas. Sin embargo, la tecnología continúa avanzando con posibilidades de genotipificación más veloces y amplias, es posible que en un futuro cercano contemos con secuencias completas del genoma de muchas personas que han padecido diversas enfermedades mentales y adicciones.⁵¹⁻⁵² De manera adicional, datos sobre el transcriptoma y el epigenoma, nos darán mayor información en los factores ambientales asociados a la activación del genoma, y es probablemente en este camino en donde surgirán algunas novedades terapéuticas.⁵³⁻⁵⁴

REFERENCIAS

1. Meaburn EL, Schalkwyk LC, Mill J. Allele-specific methylation in the human genome: implications for genetic studies of complex disease. *Epigenetics* 2010; 5(7): 578-82.

2. Kendler KS, Chen X, Dick D, Maes H, Gillespie N, Neale MC, Riley B. Recent advances in the genetic epidemiology and molecular genetics of substance use disorders. *Nat Neurosci* 2012; 15(2): 181-9.
3. Murgatroyd C, Spengler D. Epigenetics of early child development. *Front Psychiatry* 2011; 2: 16.
4. Murgatroyd C, Wu Y, Bockmühl Y, Spengler D. The Janus face of DNA methylation in aging. *Aging (Albany NY)* 2010; 2(2): 107-10.
5. Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry* 2003; 160(4): 636-45.
6. Glahn D, Almasy L, Blangero J, Burk G, Estrada J, Peralta JM, Meyenberg N, et al. Adjudicating Neurocognitive Endophenotypes for Schizophrenia. *Am J Med Genet (Neuropsychiatric Genetics)* 2007; 144(2): 242-9.
7. Escamilla MA, Ontiveros A, Nicolini H, Raventos H, Mendoza R, Medina R, Munoz R, et al. A Genome-Wide Scan for Schizophrenia Susceptibility Loci in Families of Mexican and Central American Ancestry. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2007; 144(2): 193-9.
8. Wang S, Ray N, Rojas W, Parra MV, Bedoya G, Gallo C, Poletti G, et al. Geographic patterns of genome admixture in Latin American Mestizos. *PLoS Genet* 2008; 4(3): e1000037.
9. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Tomasi D. Addiction circuitry in the human brain. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2012; 52: 321-36.
10. Goldstein RZ, Volkow ND. Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction: neuroimaging findings and clinical implications. *Nat Rev Neurosci* 2011; 12(11): 652-69.
11. Marshal MP, Molina BS, Pelham WE, Cheong J. Attention-deficit hyperactivity disorder moderates the life stress pathway to alcohol problems in children of alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 2007; 31(4): 564-74.
12. Treutlein J, Cichon S, Ridinger M, Wodarz N, Soyka M, Zill P, Maier W, et al. Genome-wide association study of alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 2009; 66(7): 773-84.
13. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, McClay J, et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003; 301(5631): 386-9.

14. Camarena B, Rubinskis E, Cruz C, González-Barranco J, Nicolini H. Family-based association study between MAO-A gene and obesity: implications for psychopharmacogenetic studies. *Neuropsychobiology* 2004; 49(3): 126-9.
15. Devor EJ. The search for biological/genetic markers of alcoholism. *Alcohol* 1993; (Suppl. 2): 45-9.
16. Wentzel P, Nyberg F, Yakovleva T, Bakalkin G. Prodynorphin CpG-SNPs associated with alcohol dependence: elevated methylation in the brain of human alcoholics. *Addict Biol* 2011; 16(3): 499-509.
17. Thomasson HR, Crabbe DW, Edenberg HJ, Li T-K. Alcohol and aldehyde dehydrogenase polymorphisms and alcoholism. *Behav Genet* 1993; 23: 131-6.
18. Reich T, Li T-K. Is there a single locus contributing to alcohol vulnerability?. In: Gershon ES, Cloninger CR (eds.). *Genetic approaches to Mental disorders* Washington, D.C.: American Psychopathological Association; 1994, p. 331-35.
19. Bashir R, Day CP, James OFW, Ogilvie DJ, Sykes B, Bassendine MF. No evidence for involvement of type I collagen structural genes in genetic predisposition to alcoholic cirrhosis *J Hepatol* 1992; 16: 316-19.
20. Taba-Shiwa S, Cruz C, Díaz A, Vargas-Vorackova F, Nicolini H, Kershenobich D. Lack of association among polymorphisms of alpha type I collagen genes (COLA1 and COLIA2) and alcoholic liver disease. *J Gastroenterology* 1998.
21. Blum K, Noble E, Sheridan P, Montgomery A, Ritchie T, Jagadeeswaran P, Nogami H, et al. Allelic association of human dopamine D2 receptor gene in alcoholism. *JAMA* 1990; 263: 2055-60.
22. Blum K, Sheridan PJ, Wood RC, Braverman ER, Chen TJ, Comings DE. Dopamine D2 receptor gene variants: association and linkage studies in impulsive-addictive-compulsive behaviour. *Pharmacogenetics* 1995; 5: 121-41.
23. Amadeo S, Abbar M, Fourcade ML, Waksman G, Leroux MG, Madec A, Selin M, et al. D2 dopamine receptor gene and alcoholism. *J Psychiatr Res* 1993; 27: 173-9.
24. Arinami T, Itokawa M, Komiyama T, Mitsushio H, Mori H, Mifune H, Hamaguchi H, et al. Association between severity of alcoholism and the A1 allele of the dopamine D2 receptor gene TaqI A RFLP in Japanese. *Biol Psychiatry* 1993; 33(2): 108-14.
25. Berman SM, Noble EP. Reduced visuospatial performance in children with the D2

- dopamine receptor A1 allele. *Behav Genet* 1995; 25: 45-58.
26. Bolos AM, Dean M, Lucas-Derse S, Ramsburg M, Brown GL, Goldman D. Population and pedigree studies reveal a lack of association between the dopamine D2 receptor gene and alcoholism. *JAMA* 1990; 264: 3156-60.
27. Comings DE, Muhleman D, Ahn A, Gysin R, Flanagan SD The dopamine D2 receptor gene: a genetic risk factor in substance abuse *Drug Alcohol Dependence* 1994; 34: 175-80.
28. Cook CCH, Palsson G, Turner A, Holmes D, Brett P, Curtis D, Petursson H, et al. A genetic linkage study of the D2 dopamine receptor locus in heavy drinking and alcoholism *British J Psychiatry* 1996; 169: 243-8.
29. Finckh U, Rommelspacher H, Kuhn S, Dufeu P, Otto G, Heinz A, Dettling M, et al. Influence of the dopamine D2 receptor (DRD2) genotype on neuroadaptive effects of alcohol and the clinical outcome of alcoholism. *Pharmacogenetics* 1997; 7: 271-81.
30. Lawford BR, Young RM, Rowell JA, Gibson JN, Feeney GF, Ritchie TL, Syndulko K. Association of the D2 dopamine receptor A1 allele with alcoholism: medical severity of alcoholism and type of controls. *Biol Psychiatry* 1997; 41: 386-93.
31. Persico AM, Bird G, Gabbay FH, Uhl GR. Dopamine D2 receptor gene TaqA1 and B1 restriction fragment length polymorphisms: enhanced frequencies in psychostimulant-preferring polysubstance abusers. *Biol Psychiatry* 1996; 40: 776-84.
32. Cruz C, Camarena B, Mejia JM, Páez F, Eroza V, de la Fuente JR, Kershenobich D, et al. The dopamine D2 receptor gene taq I A1 polymorphism and alcoholism in a Mexican population. *Arch Med Res* 1995; 26: 421-6.
33. Begleiter H, Reich T, Edenberg HJ, Cloninger CR. A genomic survey of alcohol dependence and related phenotypes: results from the Collaborative Study on the Genetics of Alcoholism (COGA) *Alcohol Clin Exp Res* 1996; 20(8):133A-137A.
34. Alegría-Torres JA, Baccarelli A, Bollati V. Epigenetics and lifestyle. *Epigenomics* 2011; 3(3):267-77.
35. Volkow ND. Epigenetics of nicotine: another nail in the coughing. *Sci Transl Med* 2011; 3(107):107ps43.
36. Nicolini H, Kennedy J, Lanzagorta N, Nedstadt G, Arnold P. Overview of Genetics and Obsessive Compulsive Disorder. *J Psychiat Res* 2009; 170(1): 7-14.
-

37. Ng M, Levinson D, Faraone S, Suárez B, De Lisis L, Arinami T, Riley B, et al. Meta-analysis of 32 genomewide linkage studies of schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2009; 14(8): 774-85.
 38. Escamilla MA, Hare E, Dassori A, Peralta JM, Ontiveros A, Nicolini H, Raventos H, Medina R, et al. A Schizophrenia gene locus on chromosome 17q21 in a new set of families of Mexican and central American ancestry; evidence from the NIMH genetics of schizophrenia in Latino populations. International Neuro-Genetics Association of Spanish America and United States (INGASU). *Am J Psychiatry* 2009; 166(2): 1-8.
 39. Contreras J, Dassori A, Medina R, Raventos H, Ontiveros A, Nicolini H, Munoz R, et al. Diagnosis of schizophrenia in latino populations: a comparison of direct interview and consensus based multi-source methods. *J Nerv Ment Dis* 2009; 197(7): 530-5.
 40. Glahn DC, Almasy L, Barguil M, Hare E, Peralta JM, Kent Jr. JW, Dassori A, et al. Neurocognitive Endophenotypes for Bipolar Disorder Identified in Multiplex Multigenerational Families. *Archives Gen Psychiatry*; 2010; 67(2): 168-77.
 41. Ferreira MA, O'Donovan MC, Meng YA, Jones IR, Ruderfer DM, Jones L, Fan J, et al. Wellcome Trust Case Control Consortium. Collaborative genome-wide association analysis supports a role for ANK3 and CACNA1C in bipolar disorder. *Nat Genet* 2008; 40(9): 1056-8.
 42. Liu Y, Blackwood DH, Caesar S, de Geus EJ, Farmer A, Ferreira MA, Ferrier IN, et al. Meta-analysis of genome-wide association data of bipolar disorder and major depressive disorder. *Mol Psychiatry* 2011; 16(1): 2-4.
 43. Caspi A, Hariri AR, Holmes A, Uher R, Moffitt TE. Genetic sensitivity to the environment: the case of the serotonin transporter gene and its implications for studying complex diseases and traits. *Am J Psychiatry* 2010; 167(5): 509-27.
 44. Maron E, Hetteema JM, Shlik J Advances in molecular genetics of panic disorder. *Mol Psychiatry* 2010; 15(7): 681-701.
 45. Seshadri S, Fitzpatrick AL, Ikram MA, DeStefano AL, Gudnason V, Boada M. Genome-wide analysis of genetic loci associated with Alzheimer disease *JAMA* 2010; 303(18): 1832-40.
 46. Crews FT, Vetreno RP. Addiction, adolescence, and innate immune gene induction. *Front Psychiatry* 2011; 2: 19. Epub 2011 Apr 27.
-

47. Graff A, De la Fuente-Sandoval C, Camarena B, Gómez-Martin D, Apiquian RMD, Fresán A, et al. Frontal and limbic metabolic differences in subjects selected according to genetic variation of the SLC6A4 gene polymorphism. *Neuroimage* 2005; 25(4): 197-204.
48. Jiménez-Castro L, Hare E, Medina R, Raventos H, Nicolini H, Mendoza R, Ontiveros A, et al. Substance use disorder comorbidity with schizophrenia in families of Mexican and Central American Ancestry. *Schizophr Res* 2010; 120(1-3): 87-94.
49. Kuratomi G, Iwamoto K, Bundo M, Kusumi I, Kato N, Iwata N, Ozaki N, et al. Aberrant DNA methylation associated with bipolar disorder identified from discordant monozygotic twins. *Mol Psychiatry* 2008; 13(4): 429-41.
50. Penner MR, Roth TL, Barnes CA, Sweatt JD. An epigenetic hypothesis of aging-related cognitive dysfunction. *Front Aging Neurosci* 2010; 2: 9.
51. Petronis A, Gottesman II, Kan P, Kennedy JL, Basile VS, Paterson AD, Pependikyte V. Monozygotic twins exhibit numerous epigenetic differences: clues to twin discordance? *Schizophr Bull* 2003; 29(1): 169-78.
52. Tobacco and Genetics Consortium. Genome-wide meta-analyses identify multiple loci associated with smoking behavior. *Nat Genet* 2010; 42(5): 441-7.
53. Weber M, Hellmann I, Stadler MB, et al. Distribution, silencing potential and evolutionary impact of promoter DNA methylation in the human genome. *Nat Genet* 2007; 39: 457-66.
54. World Health Organization. The WHO Global Status Report on Alcohol and Health 2011.



AVANCES EN LA COMPRENSIÓN DEL FENÓMENO DE LAS ADICCIONES



IV. Evolución del patrón del consumo

Dr. Hugo González Cantú*

* Investigador Asociado al Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente Muñiz"

Las sustancias psicoactivas, conocidas más comúnmente como drogas psicoactivas, son sustancias que al ser consumidas por el individuo pueden modificar la conciencia, el estado de ánimo o los procesos de pensamiento de un individuo.¹ El patrón de consumo de las sustancias psicoactivas es muy diverso y depende de factores biológicos, sociales y culturales y las características propias de cada sustancia. Entre los factores biológicos se encuentran la vulnerabilidad genética a las adicciones, la capacidad del organismo para metabolizar las sustancias, así como la presencia de trastornos psiquiátricos comórbidos. Entre los factores sociales y culturales se han encontrado la tolerancia al consumo en la comunidad y la presión por pares, así como la disponibilidad y costo de las sustancias. También el uso de sustancias por parte de alguno de los padres o su involucramiento en actos delictivos incrementan el riesgo de desarrollar trastornos por uso de sustancias entre los hijos. Como factores dependientes de las sustancias podemos incluir la vía de administración y los efectos específicos de cada una de ellas.²

El patrón de consumo de las sustancias psicoactivas se puede caracterizar por la edad de inicio, la evolución a lo largo del tiempo, la cantidad consumida, las vías de consumo, la frecuencia de uso, el hacerlo solo o acompañado, el contexto donde se desarrolla (por ejemplo, en reuniones sociales, fiestas, conciertos vs, en la casa o escuela) y por el tipo y número de sustancias usadas. También el patrón de consumo puede ser diferente en cada género y en cada grupo étnico.

En cuanto a la evolución de los trastornos adictivos, éstos progresan a través de etapas que son comunes en la mayoría de los casos. Así, se puede decir que el continuum del proceso adictivo parte de una etapa inicial de no consumo, seguida por el momento del consumo inicial y posteriormente por un uso en contextos sociales, luego puede evolucionar a un uso habitual para llegar en algunos individuos a patrones de abuso y uso compulsivo.³ En este proceso el individuo puede pasar en cualquier momento a una fase de no uso por un tiempo indefinido para posteriormente presentar

en muchas ocasiones recaídas en el consumo, condicionando un proceso crónico y recidivante. La prevención primaria, en la población que no ha consumido sustancias, así como el diagnóstico temprano y una intervención oportuna o un tratamiento específico en aquellos que ya las usan pueden cambiar el patrón de consumo o incluso ayudar a suspenderlo.

Desde el punto de vista sindromático, los trastornos por uso de sustancias pueden presentarse como cuadros de intoxicación aguda y síndromes de abstinencia, en patrones de abuso de acuerdo con el DSM IV⁴ o consumo perjudicial de acuerdo con el ICD10⁵ y finalmente pueden derivar en un trastorno por dependencia a sustancias, todos ellos en rangos clínicos que van de leves a graves. De hecho, cinco de los siete criterios para diagnosticar dependencia a sustancias se refieren a patrones conductuales relacionados con el consumo (la sustancia es tomada con frecuencia en cantidades mayores o durante un periodo más largo de lo que inicialmente se pretendía, existe un deseo persistente o esfuerzos

infructuosos de controlar o interrumpir el consumo de la sustancia, se emplea mucho tiempo en actividades relacionadas con la obtención de la sustancia, en el consumo de la sustancia o en la recuperación de los efectos de la sustancia, reducción de importantes actividades sociales, laborales o recreativas debido al consumo de la sustancia y se continúa tomando la sustancia a pesar de tener conciencia de problemas psicológicos o físicos, que parecen causados o exacerbados por el consumo de la sustancia.⁴

Las sustancias inhalables (SI) y los estimulantes de tipo anfetamínico (ETA) son sustancias con patrones de consumo muy diferentes, con efectos clínicos y neurobiológicos casi opuestos. Por el costo y accesibilidad, también son usados preferentemente por grupos sociales diferentes, en el caso de los SI hay una alta prevalencia de uso en poblaciones marginadas, mientras que los ETA son usados por jóvenes urbanos con mayor capacidad económica. Un factor relevante en la actualidad es el uso de Internet y

otras tecnologías de comunicación como una forma de comunicación entre jóvenes, principalmente. Esto ha generado cambios en los patrones de ocio y diversión donde el uso de sustancias es parte inherente. Dada la globalización de estas conductas, algunos fenómenos sociales, por ejemplo, las fiestas “rave” se encuentran en todo el mundo, penetrando a diversos estratos sociales y culturales. Así, mientras en los 80 el uso de algunas sustancias como el “éxtasis” se daba en círculos cerrados y excluyentes, ahora se ha masificado, extendiendo el uso de estas sustancias a grupos previamente no afectados. Lo mismo se puede decir sobre los solventes inhalables, pero de alguna manera en sentido contrario. De ser sustancias usadas preferentemente por sectores marginados ahora se extienden a clases medias y altas, dada su difusión y accesibilidad. Por ejemplo, al hacer una búsqueda en Internet, es posible encontrar gran cantidad de videos de jóvenes mostrando los efectos en directo del uso de estas sustancias, así como las formas de uso y preparación. En este capítulo se revisarán algunos aspectos

sobre los patrones de consumo de estas sustancias de acuerdo con los resultados de estudios epidemiológicos, clínicos y de tipo cualitativo que se han realizado en México y otros países.

SUSTANCIAS INHALABLES

Las sustancias inhalables (SI) son un grupo heterogéneo de compuestos cuya característica en común es contener una o más sustancias volátiles. Estos compuestos incluyen hidrocarburos volátiles, aerosoles, extinguidores, pegamentos, líquidos correctores, gas licuado y nitritos, entre otros.⁶ Estas sustancias se pueden clasificar en cuatro grupos: solventes, aerosoles, gases y nitritos.⁷ Los solventes son líquidos que se vaporizan a la temperatura ambiente. Se encuentran en una gran cantidad de productos caseros e industriales. Los solventes volátiles incluyen el thinner y otros removedores de pintura, productos para lavado en seco, gasolina, líquidos correctores y plumones. En este grupo también está el “activo”, una solución de tolueno usada como limpiador de PVC y muy

usada entre los consumidores de estas sustancias. Los aerosoles son sprays que contienen propelentes y solventes. Incluyen pintura en spray, desodorante, spray para el pelo y spray para proteger telas. En este grupo también se incluye el cloruro de etilo, un anestésico en spray que es utilizado en los deportes pero que tiene efectos psicotrópicos al ser inhalado. Los gases incluyen anestésicos de uso médico, así como gases usados en la industria y el hogar. Entre los primeros están el cloroformo, el halotano y el óxido nitroso. Otros productos son los encendedores de butano, tanques de propano y gases refrigerantes.⁸ Los nitritos de amilo y butilo (“poppers”, “rush”) en general son clasificados y estudiados aparte, ya que son usados como estimulantes sexuales por grupos específicos de la población que no usan otras sustancias inhalables.⁹

Los solventes, pegamentos, thinner y activo se suelen usar inhalando los gases volátiles que emanan estas sustancias, para tal fin se humedece un trozo de estopa (“mona”), aunque también los usuarios

reportan usar tela, su propia ropa o papel para tal fin. En el caso del activo y del thinner ésta es la forma común de administración (“monear”). Otras sustancias inhalables, como los pegamentos (“chemo”) se pueden verter en bolsas de plástico en las que se inhala (“bolsear”) o en botellas de plástico (“mamilas”), este consumo es también conocido como “chemear”.

Los solventes y pegamentos tienen un mecanismo de acción parecido al alcohol, pero con mayor potencia. A través de estudios en animales se ha determinado que actúan como antagonistas no competitivos de los receptores glutamatérgicos del subtipo NMDA. En modelos animales, los solventes inhalables sustituyen al pentobarbital, al etanol y al oxazepam, por lo que se supone que todos estos compuestos actúan como depresores del sistema nervioso central y tienen efectos subjetivos similares. En otros estudios se ha demostrado que los solventes no sustituyen a la morfina (agonista opioide) o a la clorpromazina (antagonista dopaminérgico), pero sí a la fenciclidina o PCP.¹⁰

La mayoría de los inhalantes producen una euforia rápida que se parece a la intoxicación alcohólica, con una excitación inicial, seguida por somnolencia, desinhibición, aturdimiento y agitación. En grandes cantidades, casi todos los disolventes y gases producen anestesia (pérdida de sensibilidad) y pueden llegar a inducir un estado de inconsciencia. Las sustancias químicas encontradas en los disolventes, aerosoles y gases pueden generar otros síntomas durante la intoxicación como beligerancia, apatía, juicio deteriorado y desempeño inapropiado en el trabajo o en situaciones sociales. Otros efectos secundarios comunes son la náusea y el vómito. La exposición en dosis altas a esas sustancias puede causar confusión y delirio. Además, puede causar mareos, somnolencia, dificultad para hablar, letargo, falta de reflejos, debilidad muscular general y estupor. El tolueno puede producir dolor de cabeza, euforia, sensación de tambaleo e incapacidad para coordinar los movimientos.⁸ Los efectos agudos suelen durar sólo de 10 a 15 minutos, por lo que es necesaria la ingesta continua para que los efectos se mantengan. Hay consumido-

res que pueden permanecer horas haciéndolo.

Los primeros reportes de abuso de las sustancias inhalables en el mundo aparecen a principios del siglo XX, con una mayor publicidad de estos casos en los años 50 y 60 en Estados Unidos. Sin embargo, es hasta los años 70 cuando hay una preocupación por el impacto de estas sustancias en la salud pública.⁶ En México los primeros reportes se dan en los 60 y es en los 70 con los primeros estudios epidemiológicos cuando se empieza a estudiar la magnitud del problema en nuestro país.¹¹ El abuso de sustancias inhalables es un fenómeno complejo con dimensiones fisiológicas, sociales, culturales, geográficas y económicas que varían de acuerdo con la cultura y con la población.

A nivel mundial, las sustancias inhalables son las drogas de elección en poblaciones juveniles, con una edad de inicio promedio a los 13 años (rango 10-17 años) y con una disminución de su uso a partir de los 20 años.⁷ En México, de acuerdo con la ENA 2008, la prevalencia de uso alguna vez en la vida de sustancias inhalables

en población de 12 a 65 años es de 0.7%¹² ocupando el tercer lugar a nivel nacional entre las sustancias ilegales consumidas. En las encuestas en población escolar en México la prevalencia es mayor, ocupando el segundo lugar de las drogas ilegales utilizadas después de la marihuana. Además se observa que este grupo de sustancias es el de mayor crecimiento entre jóvenes. En la Encuesta de Estudiantes del 2009 el uso alguna vez en la vida fue reportado por 10.4% de los jóvenes. Al hacer el análisis por sexo, en esta encuesta se encontró que los inhalables eran la droga de preferencia de las mujeres, con una prevalencia a lo largo de la vida semejante a la de los hombres.¹³ Hay un repunte que se observa desde la Encuesta de Estudiantes del 2006.¹⁴ En 1993, en una encuesta escolar nacional, se encontró una prevalencia de 3.4%,⁹ lo que indica un importante aumento en los últimos años.

En otros reportes, como el Sistema de Reporte de Información en Drogas (SRID), donde se evalúa únicamente a población que acude a centros de tratamiento y de procu-

ración de justicia, se ha encontrado que los inhalantes, junto con la marihuana y la cocaína, son las sustancias más usadas alguna vez en la vida, siendo los solventes inhalables las drogas de inicio más frecuente reportadas por las mujeres en este estudio.¹⁵

Las razones que influyen para que los solventes inhalables sean usados tan frecuentemente incluyen su fácil disponibilidad, su bajo costo, la diversión que genera usarlos, sobre todo cuando se hace en grupo, ser una alternativa al alcohol, ser una forma de retar a los adultos y generarles un “shock”, el generar nuevas sensaciones que pueden ser atractivas para los jóvenes, el poder convertirse en una actividad simbólica que diferencia al grupo del resto de la sociedad y del orden preestablecido, la aparición de alucinaciones, que aunque pueden ser atemorizantes pueden permitir un “escape” de la realidad –incluso en los grupos marginados son un escape al hambre y el frío–, y también atenuar el dolor por los abusos sufridos.⁶

Además, los usuarios de este tipo de sustancias suelen desconocer los riesgos a la

salud por el uso regular y crónico de ellas o perciben que los riesgos son bajos, favoreciendo su uso en poblaciones marginadas y de otros niveles sociales.⁷

En un estudio cualitativo con estudiantes adolescentes mexicanos, las razones referidas para el inicio del consumo fueron una combinación de curiosidad y oportunidad, presión por pares, haber sido testigos del consumo de otros adolescentes, para olvidar sus problemas, para experimentar alucinaciones e incluso por su olor. En este estudio dos sujetos refirieron haber tenido el primer contacto con solventes inhalables incidentalmente en su trabajo.¹⁶ En este mismo estudio, la causa más frecuente para continuar el uso de solventes fue que les gustaba, seguida por ser una manera de olvidar sus problemas.

En un estudio de seguimiento de usuarios de solventes en la Ciudad de México se describieron dos patrones de consumo, uno es la experimentación por estudiantes, en el que utilizan solventes inhalables por curiosidad en una o dos ocasiones y otro patrón de uso regular.⁹

Por otra parte, el uso de solventes inhalables es común en menores que viven o trabajan en la calle con cifras cercanas a 70% según el II Censo de Menores en Situación de Calle en la Ciudad de México.¹⁷ En una investigación con técnicas de observación no participante y participativa y entrevistas de exploración profunda de tipo semi-estructurado a un grupo de 20 “niños callejeros” de la Ciudad de México, Domínguez y cols. encontraron que el uso de la droga, entendida por los “niños callejeros” de Tacuba como “vicio”, forma parte de su vida cotidiana. El uso es en ocasiones un catalizador para que el niño abandone el hogar, o en ocasiones la situación familiar genera paradójicamente el consumo de drogas y después el alejamiento del joven. En estos “niños callejeros” el uso de sustancias inhalables es una de las principales características para identificarse entre ellos.¹⁸ En población que sí acude a la escuela, las sustancias inhalables antes de 1980 eran las drogas de preferencia después de la marihuana en estudiantes de planteles escolares localizadas en zonas de bajo nivel socio económico, pero a partir de los 80 se extiende a otros grupos

hasta observarse los mismos porcentajes de uso en escuelas de niveles socio económicos bajos, medios y altos.⁹

Los solventes son una de las sustancias de inicio más temprano, ya que según la ENA 2008, 63% de los que reportan haberlos usado, lo hicieron antes de los 18 años. En la Encuesta de Estudiantes 2009¹⁹ se encontró que los inhalables son la principal droga consumida antes de los 14 años, con un incremento a los 15 años y un decremento posterior a los 18 años. En el Sistema de Reporte de Información en Drogas (SRID), se encontró que en la población entrevistada el grupo de 15 a 19 años de edad fue el que reportó en mayor proporción uso de inhalantes en el último mes (49.1%) seguido por el grupo de 12 a 15 años (27.9%). En contraste, los sujetos mayores de 30 años reportaron su consumo en el último mes en sólo 7% de los casos.²⁰ De acuerdo con este estudio el nivel de uso de inhalables más frecuente es alto (consumo en el último mes durante 20 días o más) en 34.3% de los casos. Las sustancias inhalables usadas con más frecuencia

son el activo en 71.3% de los casos, seguido del "PVC" y el thinner.

El riesgo de uso de inhalables es mayor en hombres, por estar más expuestos a la droga; sin embargo, cuando se corrige el factor exposición, se observa que el riesgo de consumo es semejante en ambos sexos.

En estudios epidemiológicos se ha encontrado que la trayectoria de la salud mental de adolescentes mujeres consumidoras inicia con abuso sexual, seguido por síntomas de Trastorno Por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH), después el consumo de drogas legales, la conducta antisocial, el consumo de inhalables y el intento suicida. Posteriormente viene el consumo de drogas ilegales (mariguana y cocaína). En los hombres la secuencia es similar, aunque ellos enfrentan primero el TDAH y luego el abuso sexual.¹³ Esto quiere decir que, aunque son de inicio temprano y su uso se suspende también en edad tempranas, los solventes inhalables pueden considerarse "drogas de entrada" al uso de otras sustancias.

En México, los usuarios reportan el uso de “activo” de sabores, éste es preparado con el limpiador de PVC con saborizantes artificiales o naturales, incluso fruta. Esto al parecer facilita el consumo al quitar el olor desagradable del activo y lo convierte en algo más atractivo. Los usuarios también reportan reuniones o fiestas clandestinas, en zonas marginadas de la ciudad, donde se reúnen gran cantidad de jóvenes para bailar reggaeton y hip hop, y en las que se venden sin restricción bebidas alcohólicas a menores y también se distribuyen este tipo de solventes de sabores. Esto aunque no ha sido reportado en la literatura, ha trascendido a los medios de comunicación.

El patrón de consumo de los solventes inhalables (*Cuadro 1*) se caracteriza por su inicio temprano, su disminución después de los 20 años, una alta frecuencia de consumo, el uso de “monas” o “mamilas” para consumirlas y por ser usadas principalmente por sectores marginados de la sociedad; sin embargo, existen poblaciones ocultas (amas de casa, estudiantes, obreros) donde no se han realizado estudios sobre su uso y sus características.

ESTIMULANTES DE TIPO ANFETAMÍNICO

El grupo de sustancias conocidas como “estimulantes de tipo anfetamínico” (ETA) es muy amplio. Incluye sustancias como la anfetamina, la metanfetamina, la 3,4 metilendioximetamfetamina (MDMA), la 3,4 metilendioxi amfetamina (MDA), la 4-Bromo-2,5-dimetoxifenetilamina (2-CB o “Nexus”), entre otros (*Figura 1*).

El efecto principal que define al grupo es la estimulación del sistema nervioso central; sin embargo, las diversas estructuras químicas y las modificaciones que se hacen a ellas (de ahí el nombre de “drogas de diseño”) hacen que los estimulantes de Tipo Anfetamínico tengan acciones que van desde un casi exclusivo efecto estimulante como es el caso de la anfetamina, hasta tener estructuras y efectos semejantes al alucinógeno mezcalina (como el 2-CB). Los componentes químicos clave para la actividad de los ETA incluyen 1) un anillo fenilo no sustituido, 2) un grupo metilo en la posición alfa, 3) un grupo amino primario y 4) una cadena de dos carbonos que une el anillo fenilo con el grupo ami-

Cuadro I. Características del patrón de consumo de los solventes inhalables.

• Edad de Inicio.	Temprana, un alto porcentaje antes de los 18 años.
• Evolución.	El consumo disminuye después de los 20 años.
• Cantidad consumida.	Por la brevedad de los efectos, los usuarios consumen repetidamente, durante horas .
• Vías de consumo.	Inhalación de solventes volátiles, con “monas”, “mamilas” o bolsas con la sustancia “chemo”.
• Frecuencia de uso.	Alta frecuencia de consumo (+ de 20 veces al mes).
• Contexto del consumo.	En grupos de niños en situación de calle, en fiestas clandestinas en zonas marginadas.
• Uso de otras sustancias.	Frecuente, principalmente alcohol y marihuana.
• Género.	Mas frecuente en hombres, pero es una sustancia preferente en mujeres consumidoras.
• Grupos con mayor prevalencia.	Niños en situación de calle.

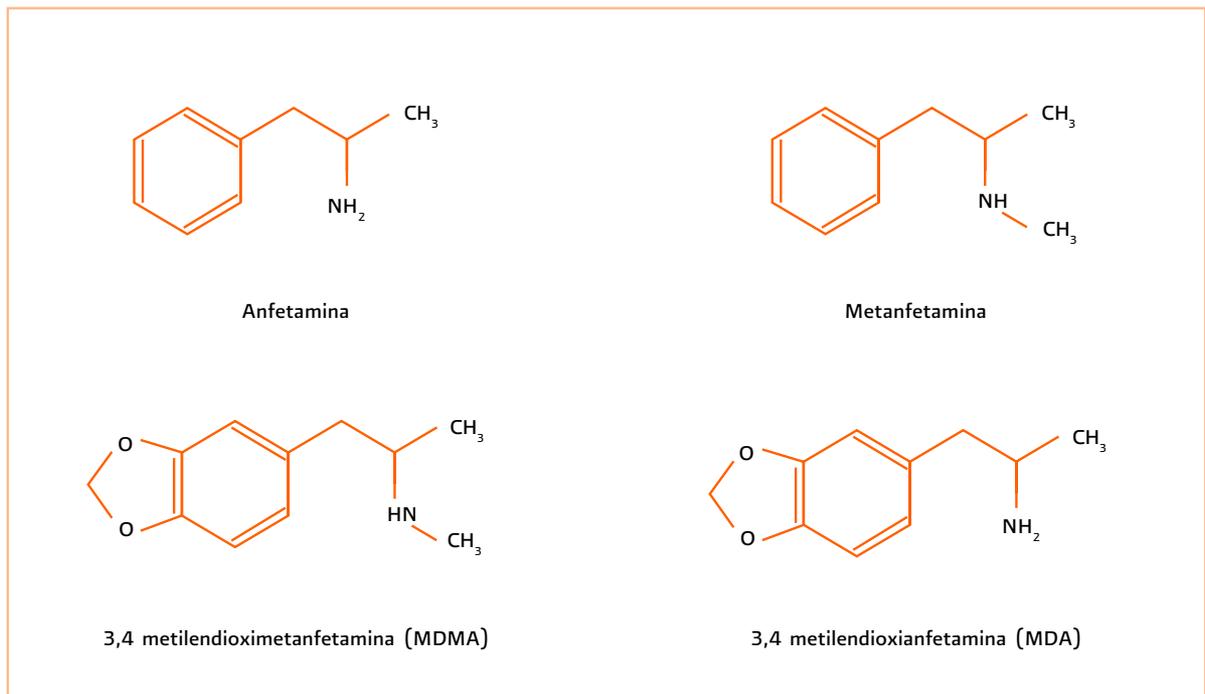


Figura 1. Estructura química de la anfetamina y sustancias relacionadas.

no primario. Modificaciones secundarias sobre estas estructuras producen cambios en los efectos farmacológicos y clínicos.²⁰⁻²¹

Los ETA son ampliamente usados en todo el mundo, incluso según la Evaluación Global sobre Estimulantes de Tipo Anfetamínico del 2011, han desplazado a la cocaína y la heroína, colocándose en el segundo lugar entre las sustancias ilegales más consumidas sólo después de la marihuana.²²

Algunas de las características intrínsecas que hacen que estas sustancias sean atractivas incluyen que muchas de ellas se pueden consumir vía oral, lo que además de ser conveniente para el usuario, evita la administración intravenosa o fumada, que están más estigmatizadas socialmente, también al compararse con la cocaína y la heroína, que también están estigmatizadas tanto entre los usuarios de drogas como en la población general, el uso recreacional de sustancias sintéticas se percibe como menos peligroso y más fácil de controlar. Ya que muchos ETA son usados para me-

jorar el desempeño o afrontar situaciones difíciles (tensión, estrés, depresión, etc.) son percibidos por los individuos como benéficos en lugar de dañinos. Finalmente la internacionalización de la sociedad y un mundo cada vez más orientado a la tecnología hace que las drogas sintéticas sean vistas con frecuencia como representación del avance tecnológico, la modernidad y el éxito.²³

En vista de que hay diversos tipos de ETA con acciones diferentes, también existen varios tipos de usuarios, por ejemplo, deportistas que los usan para mejorar su desempeño, conductores de transportes de largas distancias que los usan para mantenerse despiertos, obreros y otros empleados pueden usar ETA para sentir mayor fuerza y energía y estudiantes que los usan para mantenerse despiertos y estudiar más. Otro grupo de usuarios de ETA son quienes las usan en situaciones sociales como fiestas, clubes nocturnos, discotecas y fiestas caseras con amigos. Otro grupo son usuarios fuertes que fuman o se inyectan formas fuertes de metanfetamina y

que, además, son usuarios de otras sustancias.²⁴

Si bien a nivel global los ETA ocupan el segundo lugar entre las drogas ilegales consumidas, en México, según la ENA 2008, no se encuentran entre las tres sustancias ilegales más consumidas (marihuana, cocaína, sustancias inhalables) aunque ha habido un incremento en los últimos años. Así, en el 2008, el uso de anfetaminas (catalogadas como drogas de uso médicos usadas fuera de prescripción) fue de 0.30% y el de metanfetaminas de 0.49%. Como sucede con otras sustancias la mayor parte de los que han consumido alguna vez son hombres (0.44 y 0.79%, respectivamente) en relación con el consumo de mujeres (0.17 y 0.21%, respectivamente). Por otra parte, de acuerdo con esta misma encuesta las metanfetaminas se ubican en el grupo de sustancias de inicio temprano con 46.5% de los usuarios que inician antes de los 18 años, mientras las anfetaminas se encuentran en el grupo de sustancias de inicio entre los 18 y 25 años con 35.9% de los usuarios que inician el uso a esa edad¹² (*Cuadro II*).

A pesar de ello, sólo en el caso de la población que acude a los centros de servicio para usuarios de drogas se encuentra un alto consumo de metanfetaminas como droga de impacto.¹³

En población estudiantil de la Ciudad de México, las anfetaminas ocuparon el cuarto lugar de preferencia de consumo con 3.0% de las mujeres que reportan su uso, mientras en hombres ocupa el quinto lugar en la preferencia con 3.2%. En conjunto, las mujeres reportaron mayor consumo de drogas médicas incluyendo anfetaminas, mientras que los hombres reportaron mayor consumo de drogas ilegales incluyendo metanfetaminas. En relación con otras sustancias, 1.2% de los estudiantes de esta misma encuesta reportaron haber consumido éxtasis y 2.2% cristal. Los usuarios/as que habían experimentado con éxtasis y cristal eran principalmente hombres y mujeres de entre 15 y 17 años y de nivel bachillerato. Además se encontró que los porcentajes de consumo mayores para éxtasis, cristal y nubain correspondieron a aquellos estudiantes cuyos

Cuadro II. Características del patrón de consumo de los estimulantes tipo anfetamínico.

• Edad de Inicio.	Temprana, un alto porcentaje antes de los 18 años.
• Evolución.	El consumo aumenta después de los 20 años.
• Cantidad consumida.	Los usuarios de metanfetamina pueden usar dosis altas debido a la tolerancia. Usuarios de drogas de club usan una cantidad variable de 1 a 5 unidades por evento .
• Vías de consumo.	Normalmente vía oral, la metanfetamina se usa también fumada e inyectada.
• Frecuencia de uso.	En el caso de la metanfetamina fumada hay una alta frecuencia de consumo (+ de 20 veces al mes). MDMA y drogas de club se usa fines de semana.
• Contexto del consumo.	Uso para incrementar eficiencia (estudiantes, conductores), uso compulsivo en lugares para ello (Metanfetamina en el norte del país), fiestas y eventos musicales tecno y electrónicos (MDMA).
• Uso de otras sustancias.	Frecuente, principalmente alcohol, cocaína, marihuana y otras drogas de club.
• Género.	Metanfetamina fumada mas frecuente en hombres, MDMA con tasas semejantes en ambos sexos.
• Grupos con mayor prevalencia.	Hombres homosexuales, asistentes a fiestas tecno (“Raves”).

padres contaban con un nivel educativo de secundaria o más.¹³

En el Sistema de Reporte de Información en Drogas, las anfetaminas y otros estimulantes fueron la octava sustancia más usada en la población entrevistada con 3.1% de uso alguna vez en la vida. En el grupo de edad donde más se reportó su consumo fue en el de 30 años o más con 33.3%, mientras que el grupo que reportó menor consumo fue el de 12 a 14 años con 5.1%. Sin embargo, la edad de inicio de esta sustancia fue principalmente entre los 15 y 19 años en 47.4% de los casos.²⁰ Por otra parte, los ETA no son sustancias de inicio, ya que sólo 0.5% menciona haber iniciado con estimulantes y 0.2% con éxtasis.

De los ETA, la metanfetamina es una de las más potentes. Genera una importante estimulación del sistema nervioso central, a través de un cambio de dirección de acción de los transportadores de noradrenalina y dopamina lo que produce un incremento en la estimulación de los receptores post sinápticos y bloquea la re-

captura de estos neurotransmisores causando que permanezcan más tiempo en la hendidura sináptica.²⁵ La forma cristalina de la metanfetamina que parece como pequeños cristales (de ahí su nombre de “cristal”, “cristal meth” o “ice”) típicamente se usa fumada. Esto se hace en pipas de cristal o en papel aluminio, también algunos usuarios reportan uso de focos para calentar los cristales. Cuando la metanfetamina se fuma o se inyecta alcanza rápidamente al cerebro, produciendo síntomas intensos y está asociada a un alto riesgo de uso compulsivo y dependencia. Las evidencias indican que fumar “cristal” tiene efectos psicológicos más dañinos y un potencial adictivo mayor que otras formas de administración.²⁴

Los efectos a corto plazo de dosis bajas de metanfetamina incluyen inquietud, mareo, insomnio, euforia, confusión leve, temblores y pueden inducir episodios de pánico o psicóticos. Hay un aumento general en la lucidez, la energía y la actividad, así como una reducción de la fatiga y la somnolencia. Estos efectos son alcanzados con dosis orales metanfetamina (“speed”) y son los que busca el

usuario, pero también pueden presentarse palpitaciones cardíacas, ritmo cardíaco irregular, incremento en la respiración, resequedad en la boca y supresión del apetito. Cuando el usuario consume metanfetamina fumada (“cristal meth”) las concentraciones sanguíneas son más elevadas y estos efectos se intensifican, provocando éxtasis y euforia, flujo rápido de ideas, sensación de mayor capacidad mental y física, excitación, agitación, fiebre y sudoración. Se han observado pensamientos paranoides, confusión y alucinaciones.²⁶

La metanfetamina fumada crónicamente produce una alta tolerancia a los efectos por los que su administración se vuelve compulsiva. Es frecuente ver lesiones en los dientes, pérdida de peso e insomnio. Una complicación grave es la aparición de psicosis y agitación. La abstinencia produce cuadros de depresión y anhedonia. En México, este tipo de consumo se ha reportado en el norte occidente del país, siendo una de las principales drogas de impacto en solicitantes de atención en centros especializados en drogas.²⁷⁻²⁸

Hay otros estimulantes de tipo anfetamínico que son usados con otros fines, como el 3,4 metilendioximetamfetamina (MDMA o “éxtasis”) y en menor medida otras sustancias como la 3,4 metilendioxiamfetamina (MDA) y la 4-Bromo-2,5-dimetoxifenetilamina (2-CB o “nexus”). El “éxtasis” y otros ETA incluyendo a la metanfetamina, forman parte de las “drogas de club”, “drogas recreativas” o “drogas de diseño” que también incluyen el GHB, la ketamina, el LSD y que a partir de principios de los 90 están asociados a eventos musicales conocidos como “raves”, aunque en la actualidad el uso del MDMA y otras drogas de club, se ha extendido a bares, parques, fiestas caseras y conciertos.²⁸ El MDMA actúa sobre el sistema cerebral serotoninérgico donde actúa como un agonista indirecto. Sus efectos clínicos incluyen aumento de la energía y de la actividad psicomotora, aumento de la autoconfianza y sensación de bienestar, ánimo positivo y un incremento de la sensibilidad y de la intensidad de las percepciones, desrealización, despersonalización e incremento en la responsividad

a las emociones y una sensación de cercanía con otros, así como sentimientos de empatía.²⁹ La metanfetamina en forma oral (“Speed”) también es usada en este contexto, incluso muchas de las tabletas o cápsulas que se venden como “éxtasis” contienen metanfetamina en mayor o menor proporción. Pero por su vía de administración, los efectos no son tan intensos ni tan agudos como cuando su vía de administración es fumada.

De hecho, un factor importante a considerar en cuanto al consumo de MDMA y otras drogas de club, es la alta frecuencia de presencia de adulterantes. En España, la organización Energy Control analizó 167 pastillas vendidas como MDMA de las que sólo 56 (35%) contenían sólo y exclusivamente MDMA y ocho (5%) contenían MDMA con algún adulterante añadido. El resto (61%), no contenía MDMA, sino otra sustancia, en ocasiones no psicoactiva. En cuanto a los adulterantes que fueron encontrados en los comprimidos, los más frecuentes han sido la m-CPP (presente en 35% de los comprimidos analizados), la cafeína (en 17%), la metoclopramida (13%) y el 2C-B (2.4%).³⁰

El MDMA fue sintetizado a principios del siglo XX, pero no es usado en ese entonces y aparece hasta fines de los 60 cuando algunos terapeutas en Estados Unidos lo empiezan a emplear, por el efecto desinhibidor sobre las emociones y el aumento de la empatía. Posteriormente empiezan a ser usados por grupos selectos incluyendo jóvenes profesionales que contaban con más recursos económicos (“yuppies”), seguidores del movimiento New Age y por homosexuales. En Estados Unidos continuó siendo legal hasta 1985 cuando la FDA prohibió su uso terapéutico y para cualquier otro fin. A partir de su prohibición, el uso de MDMA se empieza a expandir en escenas musicales, del género tecno y electrónico. En Estados Unidos proliferan a fines de los 80 y a principios de los 90 grandes eventos musicales, en lugares abiertos o naves industriales conocidos como raves.³¹ Paulatinamente se empiezan a realizar en Inglaterra y Europa y más adelante en el resto del mundo, incluyendo Latinoamérica y México. Hasta el momento no existen estudios sobre la epidemiología y el patrón de uso de estas sustancias en población mexicana; sin embargo, en las grandes ciudades del país y en

centros turísticos se realizan este tipo de eventos musicales a los que acuden mayoritariamente gente joven, se realizan en espacios abiertos en áreas abiertas y reservas naturales, usualmente son de carácter semiclandestino, y se dan a conocer a través de Internet y por publicidad (“flyers”) que se encuentra en tiendas de música y ropa especializadas. Por reportes de los usuarios, en estas fiestas “rave” se consumen diversas sustancias, incluyendo MDMA y otras drogas de club.

En otros países se han hecho algunas investigaciones sobre los usuarios de estas drogas. En cuanto a la motivación para el consumo de MDMA y otras drogas de club, el Observatorio Español sobre Drogas encontró “la diversión” como la motivación principal de los jóvenes españoles a la hora de consumir pastillas (en 46.1%), seguida muy de cerca por la “experimentación de nuevas sensaciones” (en 39.5%) y por la motivación de “bailar”.³¹

Un estudio en 400 personas (hombres y mujeres, heterosexuales y homosexuales)

que acudieron a centros nocturnos y clubes de la Ciudad de Nueva York y que fueron entrevistadas directamente al salir reportaron como principal droga consumida recientemente a la cocaína (90.2%), seguida del éxtasis (53.5%), LSD (19.5%), ketamina (20%), metanfetamina (16.8%) y GHB (5%). El 91.7% de esta muestra reportó haber consumido más de tres drogas al mismo tiempo alguna vez en su vida.³² En esta misma muestra se encontró que la mediana de uso de éxtasis durante los últimos cuatro meses fue de 2.5 día (IC 1-5) y la de metanfetamina de dos días (IC 1-4).³³

La evaluación del patrón de consumo de estas sustancias se ha realizado por entrevistas telefónicas, cuestionarios autoadministrados y entrevistas frente a frente. Sin embargo, un método reciente y al parecer más exacto es la “Evaluación Ecológica Momentánea” en la que a través de un aparato electrónico que funciona como diario digital se graban ciertos datos como hora de uso, síntomas de abstinencia, etc. Con este método se encontró que el uso de éxtasis es principalmente durante los fines de semana,³⁴ además la ma-

yor parte de los usuarios de drogas de club son policonsumidores.

La evidencia sobre la relación del género y el uso de drogas de club es mixta, por un lado hay estudios donde los varones las usan más que las mujeres, pero otros estudios han encontrado tasas semejantes, sobre todo de uso de MDMA. La orientación sexual también influye en las tasas de uso, y en diversos estudios se ha encontrado que hombres homosexuales, mujeres lesbianas y personas bisexuales usan con más frecuencia drogas de club que la población heterosexual.²⁸ En un estudio entre hombres homosexuales de San Francisco, EUA, la prevalencia de uso de éxtasis en los últimos seis meses fue de 11%, y de metanfetaminas (“Speed”) de 13%. En comparación con hombres heterosexuales en otros estudios en Estados Unidos, la prevalencia de uso de drogas entre los homosexuales, y entre ellas de manera importante los estimulantes de tipo anfetamínico, es mucho mayor, aunque la prevalencia de uso de alcohol es semejante entre ambos grupos.³⁵ Dentro de la población homosexual, principalmente entre hombres, se presenta la asistencia a fiestas de

circuito (“Circuit Party”). Estas fiestas suelen ser fines de semana en los que hay varios eventos y que se realizan en todo el mundo, pero sobre todo en Norteamérica, se llevan a cabo en playas, centros turísticos y grandes ciudades. Pueden congregarse a miles de asistentes y consisten en fiestas de música electrónica, con iluminación computarizada, “gogo dancers” en las que es habitual el consumo de alcohol y drogas en general. En la población masculina homosexual que acude a estas fiestas hay una alta frecuencia de uso de ETA. En asistentes a este tipo de fiestas en San Francisco, se encontró que 75% había consumido éxtasis y un 36 metanfetamina (“Speed”) en su más reciente asistencia a una de estas fiestas, mientras que 61% reportó el uso de tres sustancias o más. Un 25% reportó un evento de uso excesivo en el último año, de los cuales la mitad correspondió a eventos relacionados con consumo de ETA.³⁶ En México no hay estudios en esta población, pero también hay fiestas semejantes, incluso a las que acuden hombres homosexuales de Estados Unidos, Canadá y otros países, que se llevan a cabo en centros turísticos como Puerto Vallarta y Playa del Carmen y por reportes de asistentes el con-

sumo de estas sustancias es alto, en un perfil muy parecido al que sucede en otros países.

En resumen, los estimulantes de tipo anfetamínico, al ser tan diversos en sus efectos, son usados de diferentes formas, desde el estudiante que los usa para prepararse para un examen, hasta el consumidor compulsivo que fuma “cristal meth” diariamente. Un grupo importante de usuarios, con un patrón definido de uso en fines de semana es el de asistentes a “raves” o el de hombres homosexuales que asisten a las fiestas de circuito. Al igual que sucede con los solventes inhalables, existen poblaciones ocultas o poco estudiadas en México.

REFERENCIAS

1. World Health Organization. Neurociencia del consumo y dependencia de sustancias psicoactivas [Internet]. 2004 [cited 2012 Feb 28]. Available from: http://www.who.int/entity/substance_abuse/publications/neuroscience_spanish.pdf.
2. Drugs, brains, and behaviors. The science of addiction. National Institute on Drug Abuse; 2010.
3. Pagliaro AM, Pagliaro LA. Substance Use among Children and Adolescents: Its Nature, Extent, and Effects from Conception to Adulthood. Nueva York, NY: Wiley; 1996.
4. DSM-IV-TR. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Texto revisado. Barcelona: Masson; 2002.
5. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th. Revision. World Health Organization; 2010.
6. World Health Organization. Substance Abuse Dept. Volatile Solvents Abuse A global overview [Internet]. 1999 [cited 2012 Feb 11]; Disponible en: <http://goo.gl/cj2yz>.
7. Dell CA, Gust SW, MacLean S. Global issues in volatile substance misuse. Substance Use & Misuse [Internet]. 2011 Jan [cited 2012 Feb 17];46 Suppl 1(1965):1-7. Disponible en: <http://goo.gl/7vAOW>.
8. National Institute on Drug Abuse. Inhalant Abuse. NIDA Research Report Series. 2010, p. 1-8.
9. Kozel N, Sloboda Z, De la Rosa M. Epidemiology of Inhalant Abuse: An International Perspective. NIDA Research Monograph Series. 1995, p. 148.
10. Páez-Martínez N, López -Rubalcaba C, Cruz S. Avances en la investigación básica de los efectos

- in vivo de los disolventes de abuso. *Salud Mental* 2003; 26(6): 8-16.
11. Villatoro JA, Cruz SL, Ortiz A, Medina-Mora ME. Volatile substance misuse in Mexico: correlates and trends. *Substance Use & Misuse* [Internet]. 2011 Jan [cited 2012 Feb 17]; 46 Suppl 1(235): 84-94. Disponible en: <http://goo.gl/GZuOY>.
 12. Encuesta Nacional de Adicciones 2008. México: Consejo Nacional Contra las Adicciones; 2008.
 13. Villatoro J, Galván J, Moreno M, Gutiérrez ML, Oliva N, Breton M, et al. Tendencias del uso de drogas en la Ciudad de México: Encuesta de Estudiantes del 2009. *Salud Mental* 2011; 34(2): 81-94.
 14. Villatoro J, López G, Quiroz N, López MM, López LG, Gaytán F, et al. Encuesta de estudiantes de la Ciudad de México 2006. Prevalencia y evolución del consumo de drogas. *Salud Mental* 2009; 32(4): 287-97.
 15. Ortiz A, Soriano A, Meza D, Martínez R, Galván J. Uso de sustancias entre hombres y mujeres, semejanzas y diferencias. Resultado del sistema de reporte de información en drogas. *Salud Mental* 2006; 29(5): 32-7.
 16. Cruz SL, Domínguez M. Misusing volatile substances for their hallucinatory effects: a qualitative pilot study with Mexican teenagers and a pharmacological discussion of their hallucinations. *Substance Use & Misuse* [Internet]. 2011 Jan [cited 2012 Feb 17]; 46 Suppl 1(235): 84-94. Disponible en: <http://goo.gl/1DDb8>.
 17. Gobierno del Distrito Federal, UNICEF, DIF. II Censo de niños y niñas en situación de calle. México, 1998.
 18. Domínguez M, Romero M, Paul G. Los "Niños Callejeros". Una visión de sí mismos vinculada al uso de las drogas. *Salud Mental* [Internet]. 2000 [cited 2012 Feb 22]; 23(3): 20- 8. Available from: <http://goo.gl/pc5vy>.
 19. Villatoro J, Galván J, Moreno M, Gutiérrez ML, Oliva N, Breton M, et al. Consumo de Alcohol, Tabaco y Otras Drogas en la Ciudad de México. Medición 2009. México: Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente"; 2009.
 20. Ortiz A, Martínez R, Meza D. Grupo interinstitucional para el desarrollo del sistema de reporte de información en drogas. Tendencias en el Área metropolitana. Reporte 49. México: Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente; 2010.
 21. Gowing L, Henry-Edwards S, Irvine R, Ali R. Ecstasy: MDMA and other ring-substituted
-

- amphetamines [Internet]. World Health Organization, Mental Health and Substance Dependence Department; 2001 [cited 2012 Feb 11]. Disponible en: <http://goo.gl/YVLSH>.
22. United Nations Office on Drugs and Crime. Amphetamines and ecstasy. 2011 Global ATS assessment. 2011.
23. United Nations Office on Drugs and Crime. Global Illicit Drug Trends. 2001.
24. World Health Organization. Technical Briefs on amphetamine-type stimulants (ATS) 1. 2011.
25. Schifano F, Corkery JM, Cuffolo G. Smokable ("ice crystal meth") and non smokable amphetamine-type stimulants: clinical pharmacological and epidemiological issues, with special reference to the UK. *Annali dell'istituto superiore di sanita* [Internet]. 2007 Jan;43(1):110-5. Disponible en: <http://goo.gl/Wki4A>
26. World Health Organization. Neurociencia del consumo y dependencia de sustancias psicoactivas [Internet]. 2004 [cited 2012 Feb 28]. Disponible en: <http://goo.gl/jux2m>
27. Gutiérrez López AD. Droga de mayor impacto reportada por usuarios de drogas ilícitas en el año previo a la solicitud de tratamiento en Centros de Integración Juvenil. Segundo semestre de 2004 - Segundo semestre de 2010. México: Centros de Integración Juvenil; 2011.
28. Ramo DE, Grov C, Delucchi K, Kelly BC, Parsons JT. Typology of club drug use among young adults recruited using time-space sampling. *Drug and Alcohol Dependence* [Internet]. 2010 Mar 1 [cited 2012 Mar 1]; 107(2-3): 119-27 Disponible en: <http://goo.gl/DzMHI>
29. Britt GC, McCance-Katz EF. A brief overview of the clinical pharmacology of "club drugs". *Substance Use & Misuse* [Internet]. 2005 Jan [cited 2012 Mar 1];40(9-10):1189-201. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16048813>
30. Energy Control. Análisis de sustancias 2010. España. Disponible en: http://energycontrol.org/files/pdfs/Informe_Analisis_Estatal_2010.pdf
31. Bobes J. Monografía drogas recreativas. *Revista Adicciones* [Internet]. 2003 [cited 2012 Feb 15];15. Supl. 2 Disponible en: <http://goo.gl/LK1PO>
32. Grov C, Kelly BC, Parsons JT. Polydrug use among club-going young adults recruited
-

- through time-space sampling. *Substance Use & Misuse* [Internet]. 2009 Jan [cited 2012 Feb 15];44(6):84-64. Available from: <http://goo.gl/OKBzl>
33. Parsons JT, Grov C, Kelly BC. Club drug use and dependence among young adults recruited through time-space sampling. *Public Health Reports* [Internet]. 2009; 124(2): 246-54. Available from: <http://goo.gl/1LYX1>
34. Leung K. Ecstasy and other club drugs: a review of recent epidemiologic studies. *Current Opinion in Psychiatry* [Internet]. 2008 May [cited 2012 Feb 15]; 21(3): 234-41. Disponible en: <http://goo.gl/Wki4A>
35. Stall R, Paul JP, Greenwood G, Pollack LM, Bein E, Crosby GM, et al. Alcohol use, drug use and alcohol-related problems among men who have sex with men: the Urban Men's Health Study. *Addiction* (Abingdon, England) [Internet]. 2001 Nov [cited 2012 Mar 8]; 96(11): 1589-601. Disponible en: <http://goo.gl/inEz1>
36. Mansergh G, Colfax GN, Marks G, Rader M, Guzman R, Buchbinder S. The Circuit Party Men's Health Survey: findings and implications for gay and bisexual men. *American Journal of Public Health* [Internet]. 91(6): 953-8. Disponible en: <http://goo.gl/hJOTD>



AVANCES EN LA COMPRENSIÓN DEL FENÓMENO DE LAS ADICCIONES



V. Tendencia del consumo de inhalables y estimulantes tipo anfetamínico en México

M. en C. Mario Cortés Ramírez,* Psic. Ma. del Rosario Morales Domínguez,** Dr. Ricardo Cortés Alcalá***

* Subdirector de la Oficina de Vinculación Interinstitucional. Dirección General Adjunta de Epidemiología.

** Jefe de la Unidad Departamental. Instituto para la Atención y Prevención de las Adicciones en la Ciudad de México IAPA.

*** Director de Vigilancia Epidemiológica de Enfermedades No Transmisibles. Dirección General de Epidemiología.

Nuestro país, como muchos otros, enfrenta desde hace tiempo un problema de salud pública derivado del consumo de sustancias psicoactivas. El fenómeno de las adicciones se ha convertido en uno de los pocos problemas que han penetrado todos los campos vitales de la sociedad moderna, en los ámbitos –personal, familiar, escolar, laboral y de salud–, sin embargo, suele suceder que la mayoría de acciones, esfuerzos, investigaciones, políticas, etc., están orientadas principalmente al conocimiento sobre los aspectos farmacológicos, fisiológicos, psicológicos y sociales, sobre el consumo de las denominadas drogas ilegales, como marihuana, cocaína, heroína y con frecuencia el interés y preocupación sobre el uso y consumo de otras drogas como los inhalables y los estimulantes anfetamínicos suelen verse opacados.

El presente capítulo presenta en forma específica las tendencias de consumo de estos dos grupos de drogas, considerando tres de los más significativos indicadores que proporciona el Sistema de Vigilancia Epidemiológica de las Adicciones (SISVEA),

como droga de inicio, como droga de impacto y el reporte de consumo, estos indicadores nos proporcionan una visión general del problema, entendiendo como:

- **Droga de inicio:** De acuerdo con la información proporcionada por el paciente, se refiere a la primera droga consumida.
- **Droga de impacto:** Como la droga que el paciente identifique con más capacidad para producirle efectos negativos (problemas), ya sea en el área de salud, familiar, escolar, laboral o legal.
- **Reporte de consumo:** Cuando los pacientes manifiestan haber consumido estas drogas en cualquier momento de su vida (primera droga, segunda, tercera, cuarta, etc.).

Cabe señalar que los datos utilizados para el presente análisis son los que se integran con la información que proporcionan los Centros de Tratamiento No Gubernamentales (ONGs) que reportan al SISVEA, a través del llenado de la cédula diseñada ex profeso para centros de tratamiento. Esta cédula tie-

ne como propósito obtener información sobre el consumo de sustancias adictivas que permita conocer el perfil de las personas usuarias, así como su patrón de consumo, para mantener actualizado un diagnóstico de las adicciones, que conceda apoyar en las acciones de prevención, control e investigación, así como conocer sus repercusiones en la población de los pacientes de nuevo ingreso que solicitan atención por consumo de drogas en estos centros, el periodo de estudio comprende de 1994 a 2011.

INHALABLES

En relación con los inhalables como se ha mencionado en capítulos anteriores, son sustancias que frecuentemente se encuentran en productos de uso doméstico, estos productos generalmente se encuentran al alcance de cualquier persona, incluso los menores de edad, quienes pueden inhalar los vapores de estos productos y sin darse cuenta sufrir una intoxicación rápida ignorando las consecuencias que esto puede generar. Este aspecto de accesibilidad (bajo costo y fácil adquisición), hacen de

los inhalables un grupo de drogas de las que no se debe descuidar su comportamiento epidemiológico, con el fin de contar con información veraz para la toma de decisiones.

Por lo anterior, este capítulo presenta un análisis del comportamiento epidemiológico del consumo de estas sustancias mediante la representación gráfica de sus tendencias. La primera información que se presenta es cuando los pacientes manifiestan haber iniciado el consumo de drogas con algún tipo de inhalable (adhesivos, aerosoles, anestésicos, solventes y gases, limpiadores y otros nitritos), como droga de inicio.

Cabe señalar que las gráficas fueron construidas considerando los valores porcentuales que se presentaron en cada categoría (inicio, impacto y consumo), para cada año reportado, por lo que se tiene la limitante que la variabilidad porcentual depende en gran medida del número total de pacientes atendidos en cada año.

Al respecto se observa que el mayor porcentaje se registró al inicio del periodo de

estudio, alcanzando 16.1%, manteniendo una tendencia a la baja hasta el año 2000 en el que se registró la mitad del porcentaje registrado al inicio (8%).

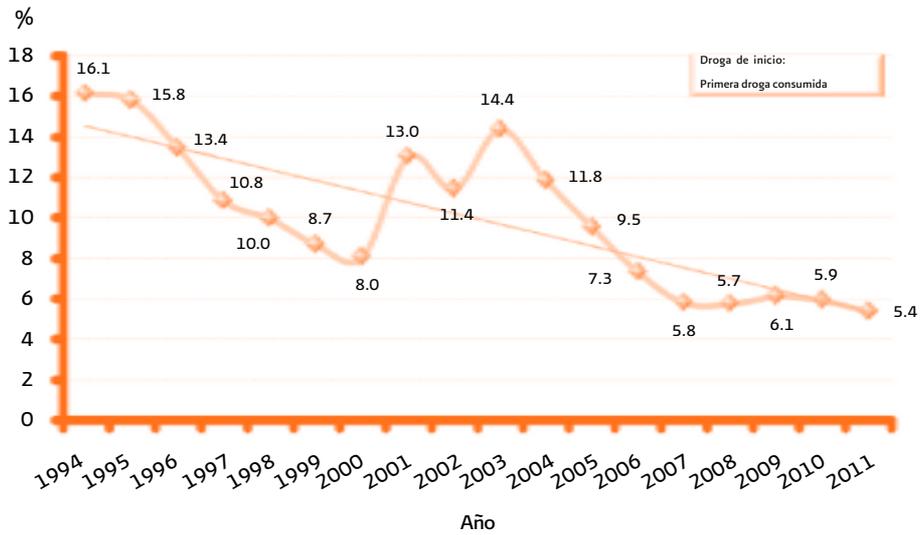
Al iniciar la década del 2000 el comportamiento de los inhalables como droga de inicio registró un repunte en el porcentaje reportado, alcanzando 13% en 2003, sin embargo, al siguiente año nuevamente se registró un descenso de dos puntos porcentuales y para el 2003 se obtuvo el mayor porcentaje de la década 2000-2010 (14.4%), sin embargo, a pesar del repunte, esta cifra fue menor al porcentaje inicial del periodo de estudio.

A partir del 2004 las proporciones alcanzadas de los inhalables como droga de inicio fueron disminuyendo de manera paulatina, registrándose en 2007 el menor porcentaje del periodo 1994-2011 (5.8%); al obtener la línea de tendencia se observa que los inhalables utilizados como droga de inicio muestran una pendiente negativa, lo que indica que a lo largo del tiempo los inhalables han presenta-

do cada vez un menor uso como la primera droga (*Figura 1*).

El reporte de inhalables como la droga que los pacientes identifican como la que les produce más problemas (droga de impacto), presenta un comportamiento con altibajos en sus proporciones de consumo, sin embargo, cabe señalar que, en general, los porcentajes alcanzados como droga de impacto son menores a los reportados como droga de inicio, lo que indica que estas sustancias son preferentemente utilizadas como puerta de entrada al consumo de otras drogas.

En el periodo de estudio se observa nuevamente el mayor porcentaje en 1994 (12.1%) y hasta el año 2000 los porcentajes fueron disminuyendo hasta llegar a 4.9%; para el 2001 se duplica el porcentaje alcanzando 8.8% y 11.2% para el 2003. A partir del 2004 los porcentajes fueron disminuyendo nuevamente, registrándose en 2007 el menor porcentaje de todo el periodo (4.7%) (*Figura 2*).



* Inhalables (adhesivos, aerosoles, anestésicos, solventes y gases, limpiadores y otros nitritos [amilo, butilo, isobutilo]).

Fuente: SINAVE/DGE/SALUD/SISVEA-Centros de Tratamiento No Gubernamentales, 1994-2011.

Figura 1. Tendencia de consumo de inhalables* como droga de inicio, 1994-2011.

En relación con el reporte de consumo, como es de esperar, presenta un comportamiento muy similar a los mostrados tanto como droga de inicio o como droga de impacto, puesto que es el reflejo del reporte total del consumo de estas sustancias, sin importar ni el momento ni el orden cronológico respecto al consumo de otras drogas en que se presentó.

Por razones obvias los porcentajes de consumo reportados son mayores que los mencionados con anterioridad, reportándose los valores extremos entre 37.9 y 16.6% en 1994 y 2007, respectivamente; esta diferencia de porcentajes se refleja en la línea de tendencia que muestra una pendiente negativa (*Figura 3*).

Cabe señalar que esta disminución en los porcentajes, no refleja necesariamente que existe una disminución en el número de pacientes que reportan consumo de inhalables al ser un reporte porcentual, el cual depende del número de pacientes en total que acudieron a tratamiento en cada año (*Cuadro I*).

Tendencias de consumo por generación de nacimiento

Por otra parte, considerando que la conducta que presentan las personas está influenciada por el entorno en el que se desarrollan, mismo que se encuentra determinado según la época por aspectos como economía, desarrollo urbano, avances tecnológicos, modas, educación, salud, acceso a la información, entre muchos otros. Todos estos aspectos a lo largo del tiempo han sufrido cambios y que potencialmente influyen en la dinámica del comportamiento de las personas y con ello en la percepción que cada uno tiene sobre el uso y abuso de drogas.

Por lo anterior, al observar el comportamiento respecto al consumo de drogas que presentan los pacientes que acuden a centros de tratamiento no gubernamentales, agrupados por generaciones de acuerdo con el año en que nacieron, se obtienen las tendencias del porcentaje de consumo según grupo generacional.



* Inhalables (adhesivos, aerosoles, anestésicos, solventes y gases, limpiadores y otros nitritos [amilo, butilo, isobutilo]).

Fuente: SINAVE/DGE/SALUD/SISVEA-Centros de Tratamiento No Gubernamentales, 1994-2011.

Figura 2. Tendencia de consumo de inhalables* como droga de impacto, 1994-2011.

Tendencia del consumo de inhalantes y estimulantes tipo anfetamínico en México



* Inhalables (adhesivos, aerosoles, anestésicos, solventes y gases, limpiadores y otros nitratos [amilo, butilo, isobutilo]).

Fuente: SINAVE/DGE/SALUD/SISVEA-Centros de Tratamiento No Gubernamentales, 1994-2011.

Figura 3. Tendencia de reporte de consumo de inhalables* (1994-2011).

Cuadro 1. Número de pacientes que acudieron a Centros de Tratamiento No Gubernamentales que reportaron uso de inhalables según clasificación por año.

Año	Droga de inicio (n)	Droga de impacto (n)	Reporte de consumo (n)	Total de pacientes (n)
1994	537	402	1,264	3,331
1995	620	392	1,474	3,932
1996	643	480	1,595	4,791
1997	671	334	1,704	6,211
1998	585	300	1,519	5,878
1999	791	493	2,066	9,131
2000	817	498	2,257	10,151
2001	2,304	1,559	4,685	17,696
2002	3,626	2,407	7,425	31,818
2003	5,599	4,376	10,047	39,011
2004	4,857	3,565	9,248	41,135
2005	5,369	3,979	10,792	56,405
2006	4,430	3,168	10,587	60,631
2007	3,763	3,067	10,789	64,917
2008	3,998	3,637	11,905	69,575
2009	4,329	4,459	13,348	70,689
2010	3,416	5,316	13,704	57,722
2011	3,216	5,298	14,452	59,777

Fuente: SINAVE/DGE/SALUD/SISVEA -Centros de Tratamiento No Gubernamentales, 1994-2011.

Respecto al uso de inhalables como droga de inicio según grupo generacional el comportamiento muestra un incremento constante y homogéneo, destacando la generación 2000-2004 en la que cerca de la cuarta parte de las personas que nacieron en el periodo, iniciaron el consumo de drogas con alguna sustancia inhalable, este comportamiento determina una línea de tendencia con pendiente positiva (*Figura 4*).

En forma similar, el comportamiento presentado en relación con la proporción de personas que declararon que los inhalables son las sustancias que ellos identifican como droga de impacto, ha venido en aumento con un crecimiento más regular que el observado como droga de inicio, sin embargo, la pendiente de la línea de tendencia es mayor que en el primer caso (*Figura 5*).

En relación con el reporte de consumo, como era de esperar, se presentó un comportamiento similar, destacando que los nacidos entre los años 2000 y 2004 presentan un decremento respecto a la generación anterior, no obstante

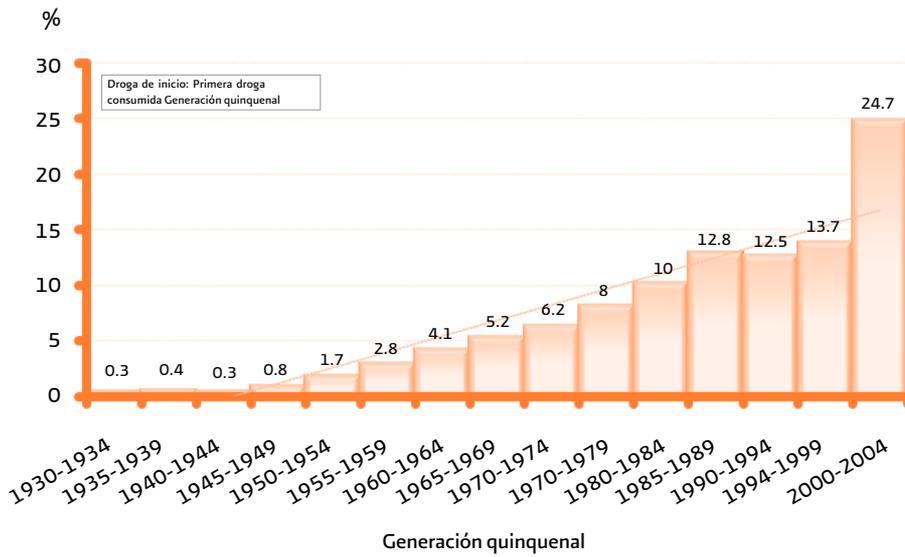
la línea de tendencia se mantiene con una pendiente positiva (*Figura 6*).

Tendencias de consumo por región

El comportamiento del consumo de drogas en México presenta características diferentes en cada ciudad, estado o región. Para visualizar estas diferencias se dividió el territorio nacional en tres regiones solamente con fines comparativos integradas de la siguiente forma:

- **Región Norte:** Baja California, Baja California Sur, Sonora, Chihuahua, Coahuila, Nuevo León, Tamaulipas, Sinaloa, Durango y San Luis Potosí.
- **Región Centro:** Aguascalientes, Zacatecas, Nayarit, Jalisco, Guanajuato, Querétaro, Hidalgo, Estado de México, Distrito Federal, Morelos, Tlaxcala y Puebla.
- **Región Sur:** Veracruz, Michoacán Guerrero, Oaxaca, Tabasco, Campeche, Yucatán, Chiapas y Quintana Roo.

En cada una de las regiones se observan características diferentes, por ejemplo, el uso de inhalables como droga de inicio la

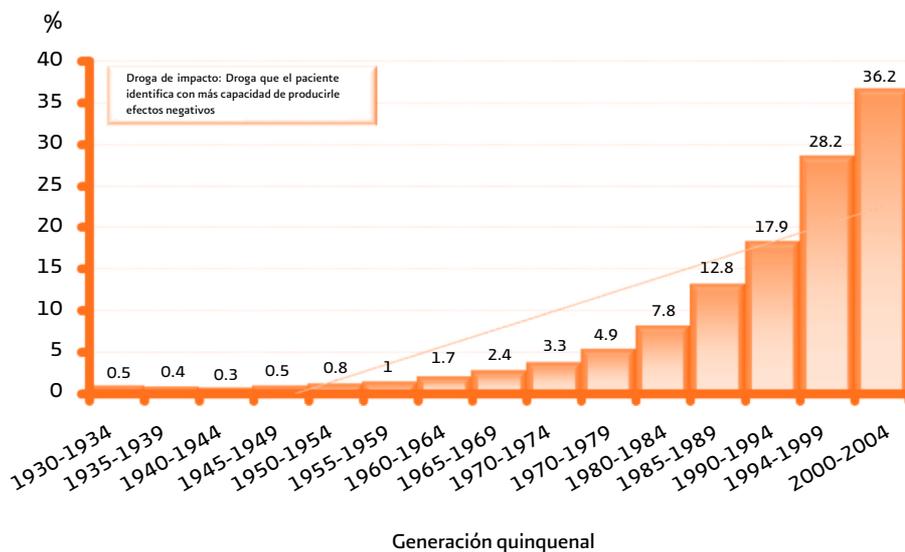


* Inhalables (adhesivos, aerosoles, anestésicos, solventes y gases, limpiadores y otros nitratos [amilo, butilo, isobutilo]).

Fuente: SINAVE/DGE/SALUD/SISVEA-Centros de Tratamiento No Gubernamentales, 1994-2011.

Figura 4. Tendencia del consumo de inhalables* como droga de inicio, según generación de nacimiento.

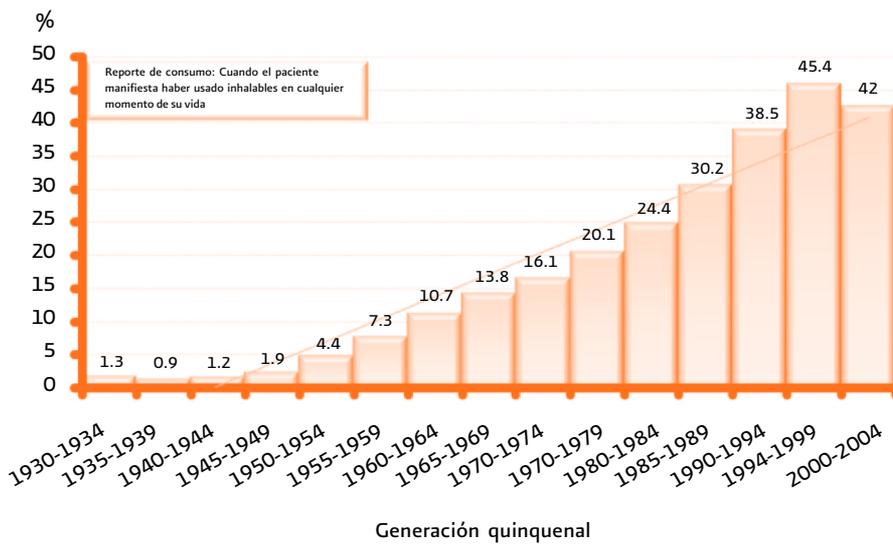
Tendencia del consumo de inhalantes y estimulantes tipo anfetamínico en México



* Inhalables (adhesivos, aerosoles, anestésicos, solventes y gases, limpiadores y otros nitritos [amilo, butilo, isobutilo]).

Fuente: SINAVE/DGE/SALUD/SISVEA-Centros de Tratamiento No Gubernamentales, 1994-2011.

Figura 5. Tendencia del consumo de inhalables* como droga de impacto, según generación de nacimiento.



* Inhalables (adhesivos, aerosoles, anestésicos, solventes y gases, limpiadores y otros nitritos [amilo, butilo, isobutilo]).

Fuente: SINAVE/DGE/SALUD/SISVEA-Centros de Tratamiento No Gubernamentales, 1994-2011.

Figura 6. Tendencia del reporte de consumo de inhalables,* según generación de nacimiento.

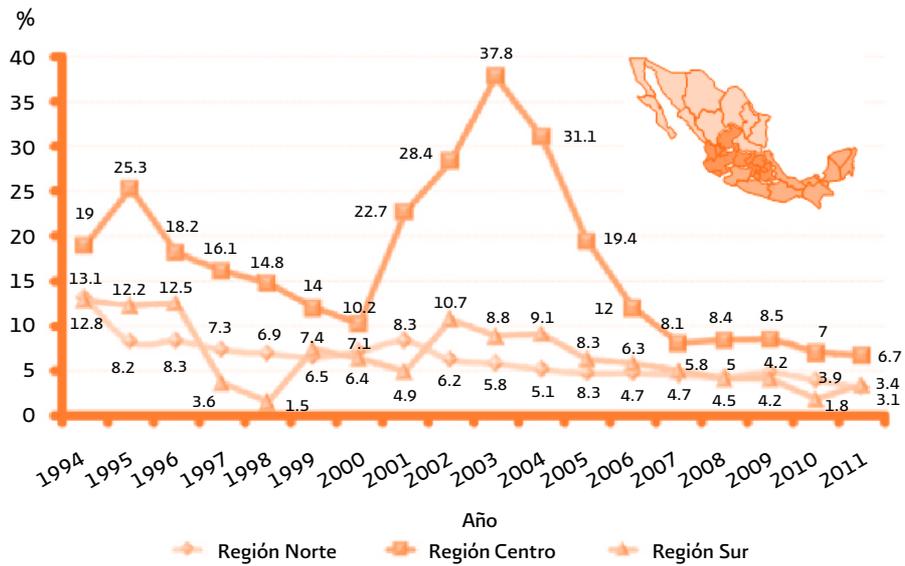
región norte muestra un comportamiento homogéneo presentando una ligera tendencia a la baja, con valores extremos de 13.1 y 3.4%, mientras que la región centro presentó durante todo el periodo los mayores porcentajes, destacando el periodo entre 2001 y 2005 en el que se presentó un pico muy evidente en los porcentajes reportados, registrándose en 2004 el valor máximo (37.8%), posterior a este año se presenta un decremento en los porcentajes, reportando el menor en 2011 (*Figura 7*).

Respecto a la región sur, la tendencia que presenta es también a la baja, destacando que en 1998 y 2010 se presentaron los menores porcentajes como droga de inicio de todo el periodo 1.5 y 1.8, respectivamente (*Figura 7*).

Las tendencias regionales cuando los inhalables se reportan como la droga de impacto, la región norte muestra un comportamiento con pocas variaciones, teniendo una

ligera tendencia a la baja. En la región centro nuevamente se reportan los mayores porcentajes durante el periodo, con un comportamiento que presenta un máximo de 36.3% en 2003, registrándose una disminución constante hasta el 2007 en el que sólo alcanzó 8.4%. En la región sur se observa un pico en 1999 en esta año el porcentaje fue el mayor de las tres regiones (*Figura 8*).

En las tendencias del reporte de consumo se confirma que en la región centro es donde se presentan los mayores porcentajes, solamente en 1999 la región sur registró un porcentaje mayor (51.9%), por lo que se observa un pico que refleja un porcentaje que sobresale del resto de los registros de la región. En la *figura 8* se observa que el comportamiento de la región centro es irregular en el que se registran dos valores máximos 52.4 y 49.5% para 1995 y 2003, respectivamente, que contrastan con los porcentajes registrados en el año 2000 (26.2%) y en 2007 (20.1%) (*Figura 9*).

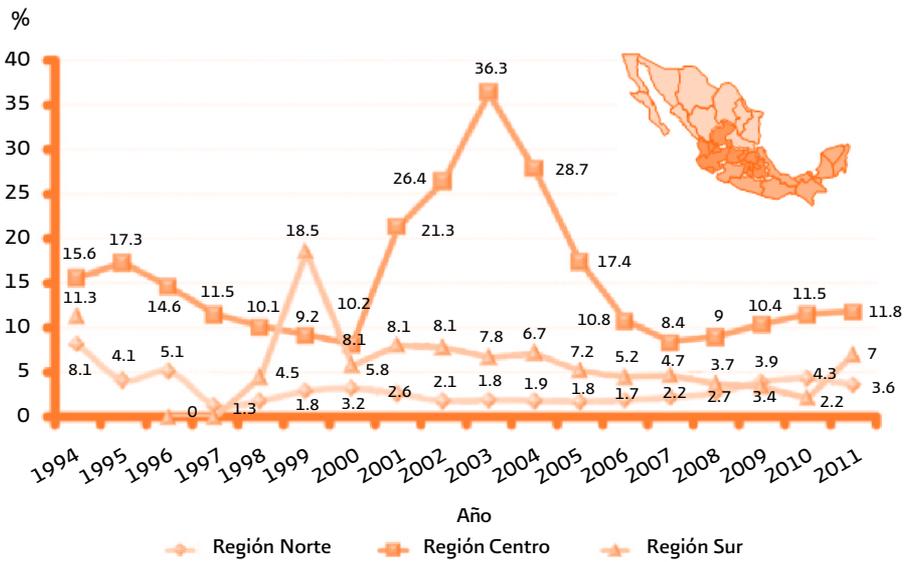


* Inhalables (adhesivos, aerosoles, anestésicos, solventes y gases, limpiadores y otros nitritos [amilo, butilo, isobutilo]).

Fuente: SINAVE/DGE/SALUD/SISVEA-Centros de Tratamiento No Gubernamentales, 1994-2011.

Figura 7. Tendencias de consumo inhalables* como droga de inicio, según región.

Tendencia del consumo de inhalantes y estimulantes tipo anfetamínico en México



* Inhalables (adhesivos, aerosoles, anestésicos, solventes y gases, limpiadores y otros nitratos [amilo, butilo, isobutilo]).

Fuente: SINAVE/DGE/SALUD/SISVEA-Centros de Tratamiento No Gubernamentales, 1994-2011.

Figura 8. Tendencias del consumo de inhalables* como droga de impacto, según región.

ESTIMULANTES TIPO ANFETAMÍNICO

Los estimulantes tipo anfetamínico (ETA) hacen referencia tanto al grupo de drogas de las anfetaminas como al grupo del éxtasis. El término “anfetaminas” es un término genérico utilizado para describir una serie de sustancias químicamente relacionadas preparadas originalmente para uso medicinal, que afectan el sistema nervioso central y tienen efectos estimulantes, semejantes a los de la cocaína, producen un estado de alerta junto con diversas reacciones en la percepción del hambre y el cansancio.

Las drogas estimulantes están disponibles en diversas formas y los grupos que las consumen también son diversos. La cocaína, por ejemplo, puede ser aspirada, fumada e inyectada. Las metanfetaminas o las anfetaminas pueden ser encontradas en polvo, píldoras, pasta o en la forma de cristales, mientras que el éxtasis generalmente se encuentra en píldoras o en polvo.¹ Esta gran diversidad de vías de administración han contribuido a que en los

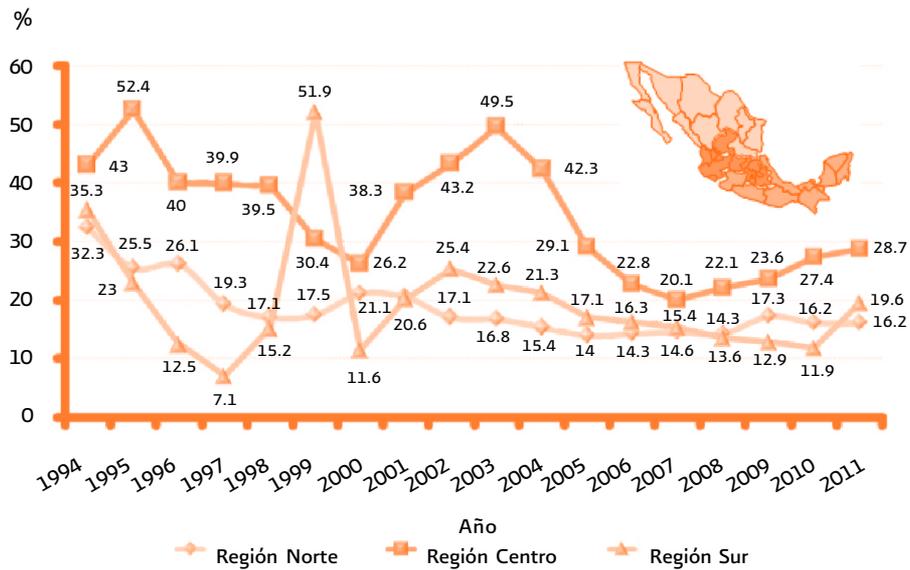
últimos años estas sustancias hayan incrementado su uso.

Lo anterior aunado a que para consumir estas sustancias no existe más que la necesidad de infringir la ley. Los estimulantes de prescripción han aumentado considerablemente en Norte y Sudamérica, posiblemente como una forma en la que personas comunes encontraron para atender a patrones sociales que constantemente requieren, por ejemplo, la pérdida de peso, un mejor desempeño sexual y, en el trabajo, menos tiempo libre o menos horas de sueño.¹

A continuación se muestran las tendencias de estas sustancias, obtenidas de igual forma a partir de los datos proporcionados por los pacientes que solicitan atención especializada en Centros de Tratamiento No Gubernamentales que informan al SISVEA, para los tres principales indicadores que se reportaron para los inhalables.

La tendencia que presentan los estimulantes anfetamínicos cuando se reportan como

Tendencia del consumo de inhalantes y estimulantes tipo anfetamínico en México



* Inhalables (adhesivos, aerosoles, anestésicos, solventes y gases, limpiadores y otros nitritos [amilo, butilo, isobutilo]).

Fuente: SINAVE/DGE/SALUD/SISVEA-Centros de tratamiento No Gubernamentales, 1994-2011.

Figura 9. Tendencias del reporte de consumo de inhalables,* según región.

la primera droga, muestra que los porcentajes tienden al aumento, sobre todo en el periodo de 1995 hasta el 2006, registrándose en el 2002 el valor máximo (4.4%). Cabe señalar que a pesar de que en los últimos cinco años se han registrados valores cada vez menores, la pendiente de la línea de tendencia se mantiene al aumento (*Figura 10*).

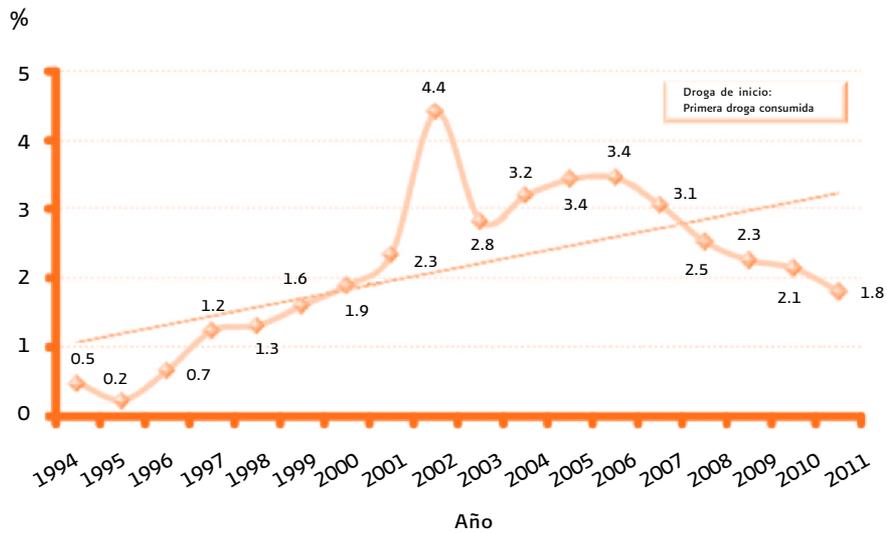
En relación con los datos obtenidos cuando los ETA son manifestados como la droga de impacto, el comportamiento que se presenta es similar al reportado como droga de inicio, durante los primeros años (de 1994 al 2006), los porcentajes registraron aumentos constantes pasando de 1 a 21.5%, este aumento se ve interrumpido en 2007 en el que se registra una disminución en el porcentaje (20%) y desde ese año hasta el 2010 los valores reportados fueron en decremento llegando a 9%, sin embargo, el porcentaje registrado en 2011 nuevamente muestra un aumento recuperando cuatro puntos porcentuales alcanzando el 13% (*Figura 11*).

En la *figura 12* se presentan los porcentajes y la línea de tendencia calculada, cuando los pacientes que acudieron a tratamiento reportaron haber consumido en algún momento de su vida ETA, en la gráfica se observa que el uso de estas sustancias se ha incrementado notablemente, registrándose los valores extremos en 1995 (1%) y 2004 (29.7%).

A partir del porcentaje reportado en 2004, se observa una disminución hasta 2009, sin embargo, en 2010 y 2011 nuevamente los valores reportados se incrementan y la línea de tendencia mantiene su pendiente positiva

Las gráficas anteriores visualizan el comportamiento porcentual del uso y abuso de los ETA, sin embargo, no hay que perder de vista que los reportes porcentuales muchas veces pueden dar una idea poco realista del problema, ya que en éstos, cuando los números con que se calculan son pequeños, los porcentajes que resultan son muy extremos, perdiendo objetividad,

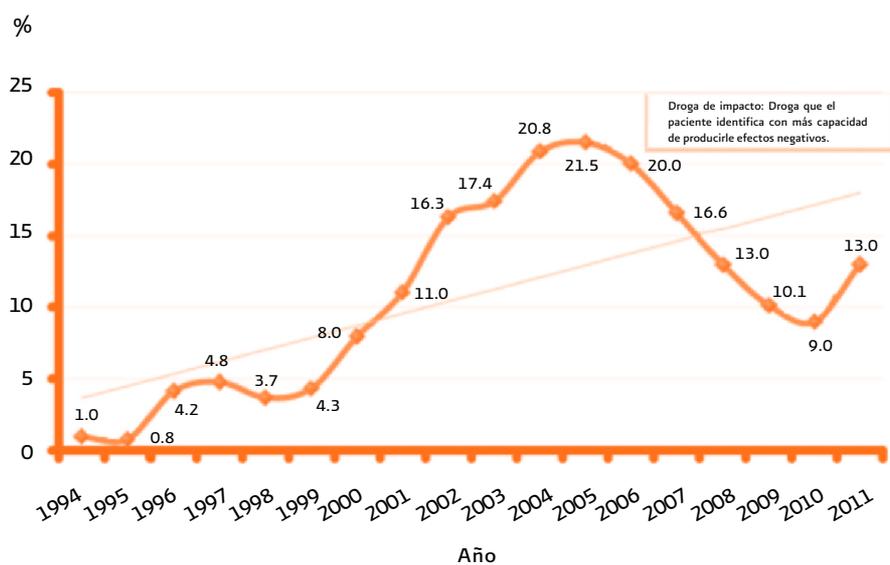
Tendencia del consumo de inhalantes y estimulantes tipo anfetamínico en México



* Estimulantes Tipo Anfetamínico.

Fuente: SINAVE/DGE/SALUD/SISVEA-Centros de Tratamiento No Gubernamentales, 1994-2011.

Figura 10. Tendencia de consumo de ETA* como Droga de Inicio, 1994-2011.



* Estimulantes Tipo Anfetamínico.

Fuente: SINAVE/DGE/SALUD/SISVEA-Centros de tratamiento No Gubernamentales, 1994-2011.

Figura 11. Tendencia del consumo de ETA* como droga de impacto, 1994-2011.

Tendencia del consumo de inhalantes y estimulantes tipo anfetamínico en México



* Estimulantes Tipo Anfetamínico.

Fuente: SINAVE/DGE/SALUD/SISVEA-Centros de Tratamiento No Gubernamentales, 1994-2011.

Figura 12. Tendencia de reporte de consumo de ETA* (1994-2011).

es por ello que para conocer el problema, en un contexto más confiable, en el *cuadro II* se muestra el número de pacientes que manifestaron uso de estas sustancias, así como el total de pacientes que acudieron a tratamiento durante el año referido.

Tendencias de consumo por generación de nacimiento

Al realizar el análisis para obtener las tendencias del consumo de los estimulantes tipo anfetamínico, considerando la generación a la que pertenecen de acuerdo con su año de nacimiento, se observa una tendencia al aumento, a pesar de que los porcentajes reportados son relativamente bajos cabe señalar que los estimulantes anfetamínicos, no son sustancias que se caractericen por ser utilizadas como primera droga y, sin embargo, cada vez va en aumento el reporte como primera droga. Para el periodo de estudio destaca el porcentaje reportado por los pacientes que nacieron entre 1980 y 1984, entre quienes el 4.1% manifestó haber iniciado el consumo con estas sustancias (*Figura 13*).

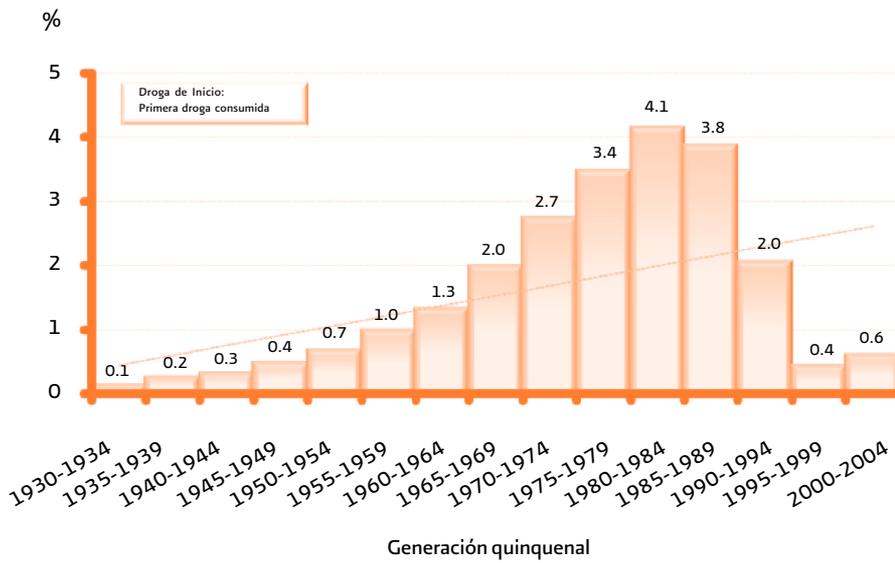
En relación con el reporte de los ETA como droga de mayor impacto, de igual manera se observa una tendencia a la alza desde las primeras generaciones, los nacidos en la década de los años 30, en los que no se alcanzó ni 1%, y a través del tiempo se observa que las nuevas generaciones han ido incrementando el uso de estas sustancias de tal forma que se los estimulantes anfetamínicos se han convertido en la droga de impacto de cerca de 20% de los pacientes nacidos entre 1975 y 1989, para las generaciones más recientes (nacidos en los 90), los porcentajes se redujeron considerablemente hasta 3.9% (*Figura 14*).

La línea de tendencia del “Reporte de Consumo” de los ETA, como era de esperar, tiene una pendiente positiva, como resultado del incremento registrado desde la generación 1930-1934, hasta la de 1980-1984, en las cuales pasó de 1.3 a 29.6%, respectivamente, porque entre los nacidos a partir de 1985, los porcentajes registrados han disminuido considerablemente en las últimas cuatro generaciones llegando a porcentajes similares

Cuadro II. Número de pacientes que acudieron a Centros de Tratamiento no Gubernamentales que reportaron uso de ETA, según clasificación por año.

Año	Droga de inicio (n)	Droga de impacto (n)	Reporte de consumo (n)	Total de pacientes (n)
1994	16	33	109	3,331
1995	9	31	71	3,932
1996	32	199	437	4,791
1997	77	298	773	6,211
1998	77	218	631	5,878
1999	146	397	1,212	9,131
2000	192	809	1,642	10,151
2001	413	1,952	3,103	17,696
2002	1,399	5,177	8,020	31,818
2003	1,098	6,871	10,063	39,011
2004	1,313	8,574	12,201	41,135
2005	1,931	12,110	16,178	56,405
2006	2,091	12,115	16,464	60,631
2007	1,980	10,748	15,123	64,917
2008	1,754	9,015	13,927	69,575
2009	1,594	7,166	12,724	70,689
2010	1,235	5,186	10,662	57,722
2011	1,078	7,752	14,528	59,777

Fuente: SINAVE/DGE/SALUD/SISVEA -Centros de Tratamiento No Gubernamentales, 1994-2011.

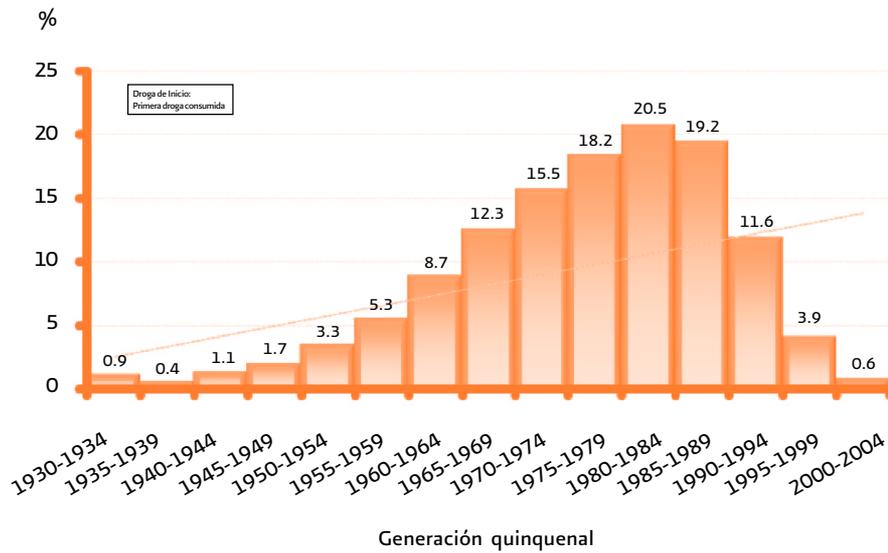


* Estimulantes Tipo Anfetamínico.

Fuente: SINAVE/DGE/SALUD/SISVEA-Centros de Tratamiento No Gubernamentales, 1994-2011.

Figura 13. Tendencia del consumo de ETA* como droga de inicio, según generación de nacimiento.

Tendencia del consumo de inhalantes y estimulantes tipo anfetamínico en México



* Estimulantes Tipo Anfetamínico.

Fuente: SINAVE/DGE/SALUD/SISVEA-Centros de Tratamiento No Gubernamentales, 1994-2011.

Figura 14. Tendencia de consumo de ETA* como droga de impacto, según generación de nacimiento.

a los registrados entre los nacidos entre 1930 y 1939 (*Figura 15*).

Tendencias de consumo por región

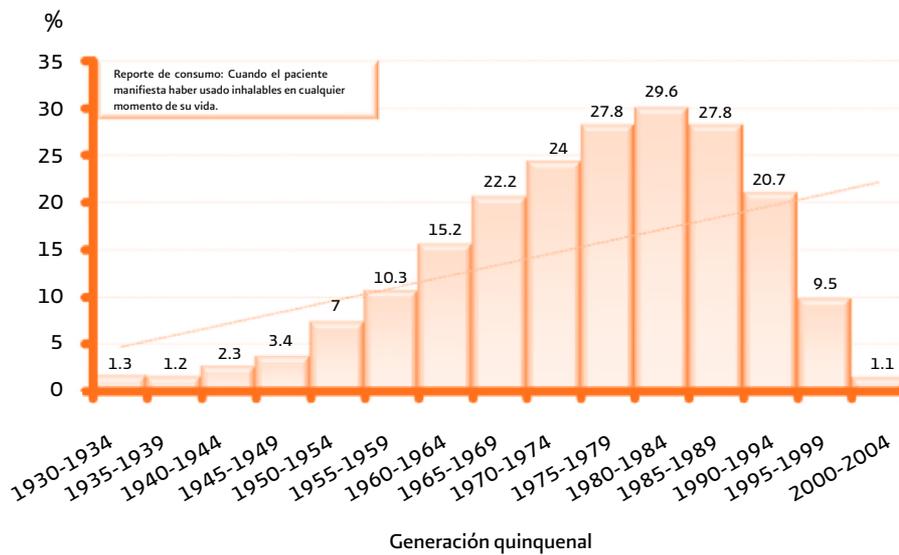
El comportamiento del uso de los ETA, estratificado por región, muestra claramente las diferencias entre cada una de las regiones, haciéndose evidente que el uso de estas sustancias como droga de inicio es por mucho más frecuente en la región norte del país, alcanzando en 2010 el máximo para el periodo (6.8%), cabe señalar que para el 2011 se registró una disminución considerable en el porcentaje, aunque esto no cambia la tendencia al aumento en dicha región. En las regiones centro y sur, el reporte de ETA como la primera droga, realmente es muy bajo, sólo en la región centro se alcanzó 1.2% en 2007, siendo éste el mayor porcentaje registrado para ambas regiones en el periodo de estudio (*Figura 16*).

La dinámica de estos estimulantes cuando son reportados como la droga de mayor impacto, es muy semejante al descrito como

droga de inicio, reafirmando que los mayores problemas con el consumo de de estas sustancias se ubican en las entidades del norte de México. Los reportes desde el inicio del periodo de estudio y hasta 2005 presentan un aumento de cerca de 35%, para el periodo comprendido entre 2005 y 2010 se registra una caída en los reportes llegando a 21.5%, sin embargo, para los últimos dos años reportados nuevamente se registró un incremento en el norte del país, respecto a la región centro entre 2005 y 2007 presentó las mayores proporciones y en la región sur estas sustancias mantienen un comportamiento constante con valores muy cercanos a 1% (*Figura 17*).

En la siguiente gráfica se refleja el comportamiento de estas sustancias en su reporte de consumo, el cual no difiere del observado en las dos últimas gráficas, es decir, la región norte es en la que el consumo de estimulantes tipo anfetamínico ha sido reportado hasta en 45% de los pacientes en 2005. En la región centro se observa que este consumo registra un aumento evidente respecto al reportado en la región sur

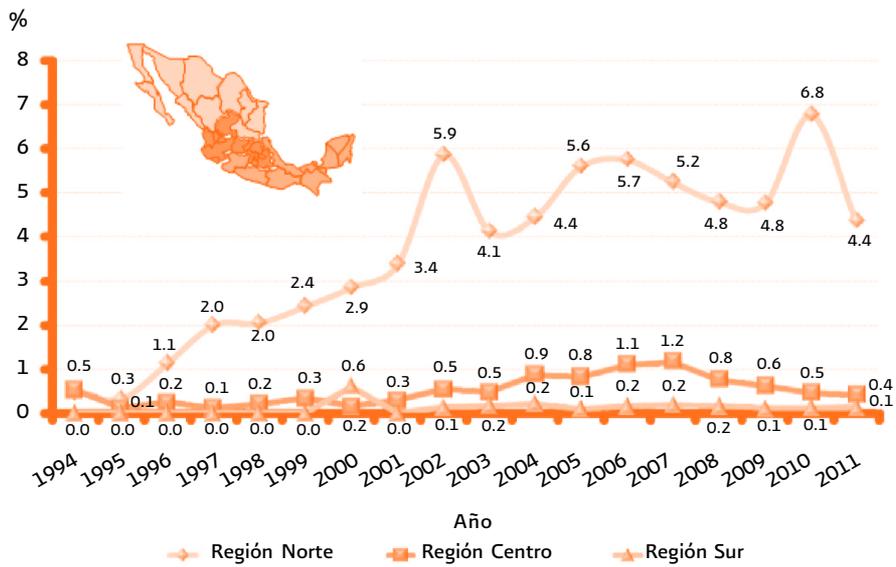
Tendencia del consumo de inhalantes y estimulantes tipo anfetamínico en México



* Estimulantes Tipo Anfetamínico.

Fuente: SINAVE/DGE/SALUD/SISVEA-Centros de Tratamiento No Gubernamentales, 1994-2011.

Figura 15. Tendencia de reporte de consumo ETA* según generación de nacimiento.

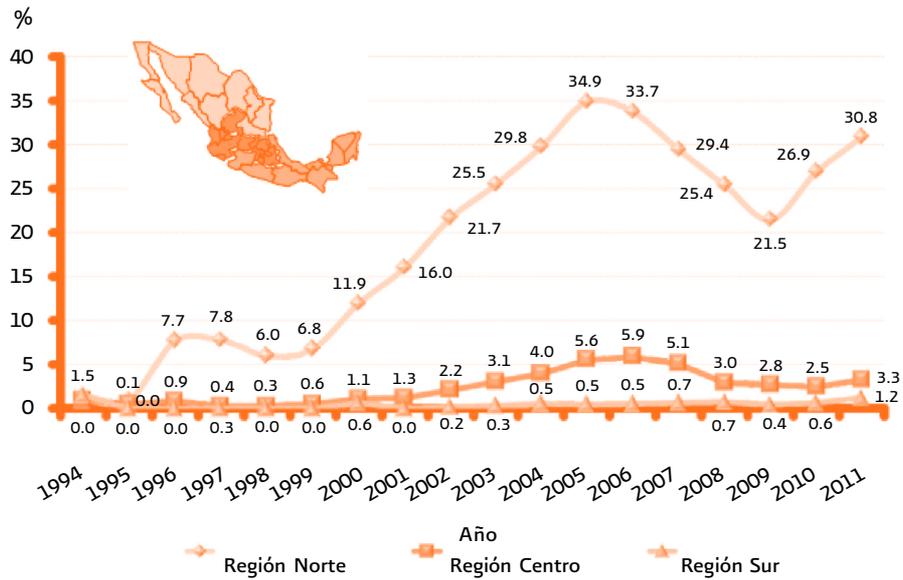


* Estimulantes Tipo Anfetamínico.

Fuente: SINAVE/DGE/SALUD/SISVEA-Centros de tratamiento No Gubernamentales, 1994-2011.

Figura 16. Tendencias del consumo de ETA* como droga de inicio, según región.

Tendencia del consumo de inhalantes y estimulantes tipo anfetamínico en México



* Estimulantes Tipo Anfetamínico.

Fuente: SINAVE/DGE/SALUD/SISVEA-Centros de Tratamiento No Gubernamentales, 1994-2011.

Figura 17. Tendencias del consumo de ETA* como droga de impacto, según región.

que mantiene los menores porcentajes de consumo durante todo el periodo reportado (*Figura 18*).

CONCLUSIONES

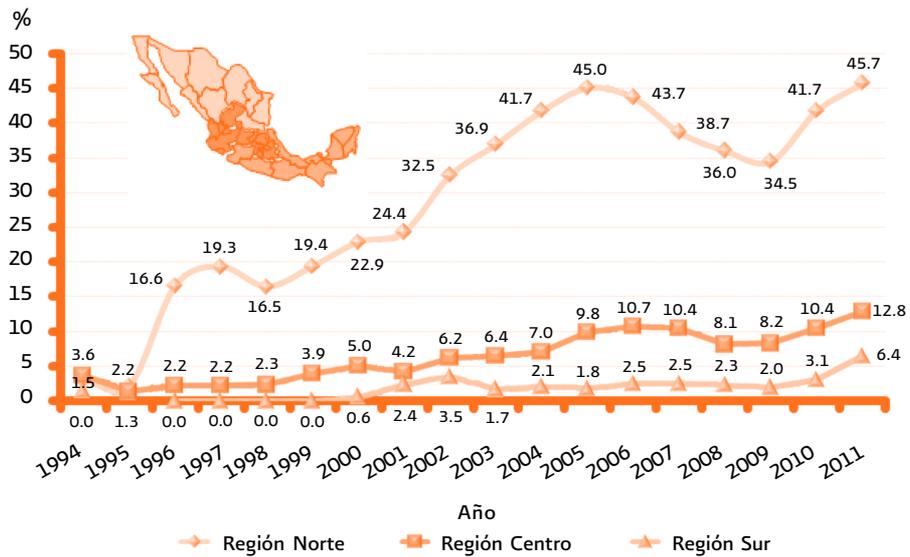
Las tendencias presentadas para ambos grupos de drogas resultan contrastantes, mientras que en el caso de los inhalables las tendencias obtenidas muestran que el uso de estas sustancias tiende a ser menor, para los ETA las tendencias indican que cada vez es mayor su uso, este contraste es evidente, sobre todo, en los extremos del periodo de estudio, mientras que los inhalables presentan los mayores porcentajes entre 1994 y 1996, los ETA para esos mismos años obtuvieron los menores valores en cada uno de los indicadores señalados (droga de inicio, droga de impacto y reporte de consumo). Sin embargo, como se mencionó anteriormente no hay que considerar únicamente por los reportes porcentuales, hay que tomar en cuenta el número de pacientes que representa cada porcentaje.

En ambos grupos de drogas en el periodo intermedio entre 1998 y 2008 los valores reportados son más cercanos, con un comportamiento a la baja en el caso de inhalables y al aumento en los ETA, comportándose en forma similar al presentado en la denominada transición epidemiológica.

Por otro lado, al observar las gráficas de las tendencias obtenidas según su generación de nacimiento, es preocupante que tanto en los inhalables como en los estimulantes tipo anfetamínico, las generaciones más recientes han incrementado el uso de ambos tipos de drogas, con la diferencia que en caso de los ETA las cuatro últimas generaciones (de 1985 a 2004), presentan valores que tienden a la baja.

Cabe señalar que es necesario realizar un análisis más detallado sobre la edad a la que acuden a tratamiento los pacientes de cada generación, para poder establecer si existe una correlación entre la edad de ini-

Tendencia del consumo de inhalantes y estimulantes tipo anfetamínico en México



* Estimulantes Tipo Anfetamínico.

Fuente: SINAVE/DGE/SALUD/SISVEA-Centros de Tratamiento No Gubernamentales, 1994-2011.

Figura 18. Tendencias del reporte de consumo de ETA* según región.

cio, la generación de nacimiento y el tipo de droga preferida para iniciar, como impacto o de consumo, así como estratificar de acuerdo con el sexo.

En cuanto a los resultados obtenidos por región es necesario mencionar que la regionalización presentada tiene limitantes importantes, puesto que se realizó sin seguir algún criterio establecido, se realizó sólo con el fin de tener un punto de comparación global. Considerando lo anterior se puede observar que el reporte del consumo de estos grupos de drogas presenta diferencias regionales importantes, mientras que los inhalables son reportados con mayor frecuencia en los estados de región centro, los ETA tienen un predominio en los estados de la región norte, con una marcada diferencia respecto a las otras regiones.

En relación con la región centro, para estos grupos de drogas aparentemente no presenta mayores problemas, sin embargo, en un análisis adicional se observó que en esta región los problemas principales se tienen con el consumo de alcohol.

Por lo anterior, es evidente que se tiene mucho trabajo por realizar para lograr abatir en forma eficaz el consumo de estas drogas y el propósito del presente análisis es contribuir con el conocimiento del comportamiento epidemiológico para orientar la toma de decisiones.

REFERENCIAS

1. Uso de drogas estimulantes y VIH: aún hay mucho por hacer. Disponible en; <http://www.unodc.org/southerncone/es/frontpage/2012/02/03-uso-de-drogas-estimulantes-y-vih-aun-hay-mucho-por-hacer.html>.



AVANCES EN LA COMPRENSIÓN DEL FENÓMENO DE LAS ADICCIONES



VI. Mecanismos celulares y efectos conductuales de los disolventes de abuso

Dra. Silvia L. Cruz Martín del Campo*

* Investigadora de CINESTAV.

LOS INHALABLES, UN GRUPO ESPECIAL DE DROGAS

Los disolventes constituyen una categoría particular y amplia dentro del grupo de los inhalables, y como tales son sustancias volátiles a temperatura ambiente cuyos vapores se aspiran voluntariamente hasta alcanzar concentraciones altas con el propósito de producir un estado alterado de conciencia. Los inhalables tienen características que los diferencian de las demás sustancias de abuso, porque se agrupan por una vía de administración común –la inhalación– y no por su estructura química, mecanismo de acción o perfil toxicológico. Además, son las drogas de más fácil acceso porque se encuentran en productos comerciales, su posesión es legal y sus efectos son casi inmediatos.¹ La gran variedad de compuestos susceptibles de ser inhalados con fines de intoxicación hace que su detección por pruebas de antidoping sea difícil, y por ser productos de uso comercial, los consumidores y la población en general tienen una muy baja percepción del riesgo que implica la exposición a sus vapores.

EL CONSUMO DE DISOLVENTES EN CONTEXTO

El manual estadístico y diagnóstico de las enfermedades mentales (DSM-IV R) define al abuso y la dependencia a inhalables con criterios semejantes a los de otras sustancias, excepto que no contempla la presentación de un síndrome de abstinencia al suspender su consumo.² Esto no significa que no produzcan dependencia física, sino que no hay suficiente investigación para definir la intensidad y características de los síntomas de abstinencia específicos para las diferentes sustancias. Entre los usuarios de disolventes que buscan tratamiento se ha observado nerviosismo, ansiedad y un deseo intenso por volver a consumirlos.

El uso intencional de inhalables inicia generalmente a edades tempranas entre niños y adolescentes, sin que ello signifique que sea una actividad exclusiva de estos grupos.³ Está documentado que la edad promedio de inicio del consumo de inhalables es la más baja de entre todas las drogas, pero cada vez se observa con mayor

frecuencia entre adultos y jóvenes en edad reproductiva, incluyendo mujeres embarazadas.⁴

El consumo de inhalables es considerado un problema de salud pública en países tan diversos como Australia y Canadá donde es altamente prevalente entre poblaciones de bajos recursos y grupos de pobladores originales indígenas^{5,6} y en Estados Unidos donde el porcentaje de adolescentes que refiere haber consumido inhalables es de entre 10 y 20%.⁷ En Egipto se observa este fenómeno básicamente entre niños que trabajan o viven en la calle⁸ y en varios países de Latinoamérica hay un aumento notable del consumo de estas sustancias entre estudiantes de educación media superior que viven con sus familias.⁹

Aunque cada país tiene características particulares, hay algunas tendencias en común. Por ejemplo, hasta hace poco la inhalación se presentaba con mucho mayor frecuencia entre hombres que en mujeres, pero la brecha entre géneros está reduciéndose. Por otra parte, el abuso de inhalables se ha diversificado, tanto en lo que

respecta a los productos utilizados, como a los grupos sociales involucrados en esta práctica.¹⁰

En el caso de México, la Encuesta Nacional de Adicciones de 2008 indica que aproximadamente 1% de la población general de entre 12 y 65 años dice haber utilizado los inhalables alguna vez en la vida. La prevalencia de uso al menos una vez en la vida no fue muy distinta a la que se observó en los datos de la ENA de 1998, pero las tendencias variaron; mientras en 1988 había 18 hombres por cada mujer, para 2008 esta proporción fue de 6 a 1.¹¹

Entre la población estudiantil de educación media (de entre 12 y 18 años de edad) se ha evaluado la frecuencia de consumo en planteles escolares de la Ciudad de México y área metropolitana. De acuerdo con los datos más recientes, uno de cada diez estudiantes ha utilizado inhalables alguna vez en la vida. De manera significativa, este porcentaje es muy similar entre hombres y mujeres por lo que, al menos en este caso, la brecha de géneros no existe. Cuando se analiza el orden de preferencia de consu-

mo de drogas, exceptuando al alcohol y tabaco, los inhalables ocupan el segundo lugar –después de la marihuana– entre los hombres de bachillerato, pero son las sustancias de elección entre las mujeres del mismo nivel.¹²

El Sistema de Reporte de Información de Drogas (SRID) es un sistema de vigilancia epidemiológica en México que recibe información de 44 centros de justicia y salud del D.F. y permite documentar el consumo de sustancias entre personas que acuden a esos lugares por problemas con la ley o en busca de atención médica. La información de más de 25 años muestra que el consumo de inhalables ha permanecido elevado y relativamente estable en este grupo, con porcentajes similares a los de marihuana y cocaína.¹¹

Estudios cualitativos han documentado que el consumo de inhalables es frecuente entre niños en situación de calle en México. Como sucede con otras drogas, existe una asociación entre el consumo y algunas manifestaciones culturales específicas, que

en el caso de los inhalables en este momento es el gusto por el reggaetón y la devoción a San Judas Tadeo.

FORMAS DE CONSUMO

La inhalación es una vía muy eficiente de administración porque los pulmones ofrecen una amplia superficie de absorción que provee un acceso rápido a la circulación y al sistema nervioso. La inhalación puede hacerse de varias maneras en función del producto utilizado. Los disolventes generalmente se vierten en pequeños recipientes de plástico o en papeles absorbentes, telas e estopas llamados “monas” que se acercan a la cara para respirar sus vapores por la nariz y la boca. A esta forma de exposición se le conoce como “monear”. Otra forma de inhalación es mojar las mangas de la ropa con el disolvente y acercárselas a la cara. En otros casos el producto puede vaciarse en una bolsa que luego se acerca a la boca y nariz para inhalar sus vapores; a veces se sopla primero en la bolsa donde está el producto y luego se inhala. A esta práctica se le conoce como “bolsazo”.

Cuando el producto que se inhala es un gas, puede aspirarse directamente del recipiente en el que está contenido, sea una lata, un globo o algún otro dispositivo. El bolsazo y la inhalación directa de gases conllevan un riesgo mayor de sofocación.

El uso intencional de inhalables implica una exposición a concentraciones muy altas de los compuestos activos, del orden de varios miles de partes por millón (ppm). Esto contrasta con la exposición que se presenta a los mismos compuestos en ciertos ambientes de trabajo. Así, por ejemplo, se considera que el límite permisible de tolueno en un ambiente laboral no debe exceder las 50 ppm,¹³ mientras que las concentraciones estimadas que se inhalan con fines recreativos están alrededor de 10,000 a 20,000 ppm.¹⁴

Cuando se analizan las sustancias de mayor uso en las diferentes poblaciones estudiadas, se observa que el consumo en México se centra mayoritariamente en productos que contienen disolventes, en particular tolueno.¹¹ Sin embargo, en las en-

cuestas empiezan a aparecer referencias a productos como pinturas en aerosol, limpiadores de computadoras y otros gases cuyo consumo va en aumento entre algunos sectores de la población. Esta tendencia se observa desde hace años en países industrializados como los Estados Unidos⁷ y es de esperarse que se mantenga en nuestro país, por lo que es un punto que valdría la pena considerar en los programas de intervención.

TIPOS DE INHALABLES

El grupo de los inhalables comprende sustancias de diferentes composiciones químicas y mezclas de varios compuestos. Las dificultades de reunir bajo un mismo nombre al óxido nitroso, al tolueno y a los “poppers”, por mencionar algunos, saltan a la vista cuando se reconoce su diferente naturaleza química y la diversidad de efectos y blancos moleculares de acción.

Existen varias clasificaciones de inhalables de acuerdo con diferentes criterios.¹ Con

base en su presentación comercial se habla de productos de oficina, hogar, industriales, etc. Por su estructura química, pueden distinguirse alcanos, hidrocarburos aromáticos, alquil-nitritos, éteres, compuestos fluorocarbonados, etc. De acuerdo con su estado físico, se habla de aerosoles, gases, líquidos y sólidos. Estas categorizaciones no permiten distinguir efectos ni mecanismos de acción, por lo que es necesario buscar una clasificación farmacológica como la que existe para otras sustancias de abuso. La dificultad para lograrlo estriba en que no hay suficiente investigación que permita conocer cómo ejercen sus acciones los diversos compuestos agrupados bajo el nombre genérico de inhalables. En esta revisión distinguimos cuatro categorías que no son absolutas y pueden empalmarse parcialmente, pero que pueden ser útiles para fines didácticos.

DISOLVENTES INDUSTRIALES

Como su nombre lo indica, los disolventes son líquidos que disuelven otras sustancias sin alterar su composición química. Es el

grupo más amplio de inhalables, ya que incluye a compuestos que se usan como desengrasantes, artículos de limpieza, adelgazadores de pintura, y muchos otros productos comerciales. El tolueno es el disolvente más abundante y el de mayor uso, por lo tanto, es el mejor caracterizado en cuanto a sus efectos y mecanismos de acción.

En términos generales, los disolventes se convierten en vapores con mucha facilidad, ingresan rápidamente al sistema nervioso y producen efectos similares, aunque no idénticos, a los del alcohol. Por ser el grupo más numeroso, la información detallada de sus principales integrantes se presenta más adelante en este capítulo.

ALQUIL-NITRITOS

Esta categoría tiene características particulares que la distinguen de las demás, tanto por sus efectos, como por el uso que se les da como intensificadores de la experiencia sexual, particularmente entre varones homosexuales.¹⁵ El más común es

el *amil-nitrito*, un líquido amarillento que se vende en ampulas de cristal que al abrirse hacen un ruido característico de donde deriva el nombre genérico de “poppers”. Otros compuestos relacionados son el butil- y el isobutil-nitrito que se encuentran en algunas aromatizantes ambientales.

El amil-nitrito se descubrió a mediados del siglo XIX y se utilizó para el tratamiento de la angina de pecho debido a sus efectos vasodilatadores, aunque también actúa como relajante muscular. Cuando se inhalan nitritos y se combinan con el sildenafil u otro fármaco para combatir la impotencia sexual, pueden sumarse los efectos produciendo una caída significativa de la presión arterial que lleve a la pérdida de la conciencia y ponga en riesgo la vida. Por otra parte, el uso repetido de nitritos puede derivar en metahemoglobinemia, una condición de alto riesgo en la que hay mala oxigenación de los tejidos.¹⁶ Recientemente también se han documentado casos de pérdida parcial de la visión en consumidores recurrentes de nitritos.¹⁷

Anestésicos

En este grupo se incluyen líquidos y gases de diferente naturaleza como el éter, el cloroformo, el halotano y el enflurano. El éter y el cloroformo revolucionaron el mundo de la medicina al permitir el control del dolor en procedimientos quirúrgicos, pero su uso generalizado aumentó su disponibilidad y los casos de abuso a estas sustancias como agentes reductores de la ansiedad o sustitutos del alcohol. El *éter dietílico* (o simplemente éter, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_3$) siguió usándose como anestésico veterinario, pero procurando su sustitución progresiva por agentes más seguros y menos irritantes de las vías respiratorias.

El *halotano* (*2-bromo-2-cloro-1,1,1-tricloroetano*) es un anestésico líquido a temperatura ambiente que en concentraciones altas puede producir complicaciones cardiovasculares por lo que se usa, sobre todo, en la práctica veterinaria. Como sucede con otros compuestos halogenados (que contienen flúor, cloro, bromo o

yodo), la exposición repetida a concentraciones altas de halotano puede ser tóxica para el hígado y el riñón.¹⁸

El *isoflurano*, el *desflurano* y el *sevoflurano* son éteres halogenados con efectos anestésicos y amnésicos. Estos compuestos favorecen la transmisión inhibitoria a través del receptor GABA_A aumentando la acción del principal neurotransmisor inhibitor del organismo, el ácido gamma amino butírico o GABA.

El *óxido nitroso* o gas de la risa se usó desde el siglo XIX para generar un estado similar a la embriaguez y disminuir la sensibilidad. Actualmente se emplea como anestésico para algunos procedimientos, sobre todo dentales. Este gas se usa también como propulsor de cremas batidas. Dentro del ámbito del consumo de inhalables, se vende ilícitamente en globos para inhalarlo directamente por la boca. Se tienen documentados casos de neuropatía secundarios a la inhalación intencional de óxido nitroso que se manifiestan como un adormecimiento

ascendente de las extremidades (desde las puntas de los dedos de las manos y los pies hacia arriba) y dificultades para caminar. Esto se debe a que el uso repetido de óxido nitroso produce una deficiencia significativa de vitamina B12; por ello, el tratamiento consiste en suspender el consumo y recibir suplementos de esta vitamina.¹⁹ La exposición intencional al óxido nitroso y a otros gases se asocia también a una pobre oxigenación cerebral. Si esto se combina con los efectos de otras sustancias inhibitoras, como el alcohol, la marihuana o la heroína, aumenta la probabilidad de presentación de efectos adversos, incluidos los fatales.

Gases no anestésicos

Otros gases no anestésicos que se utilizan como inhalables son el propano y el butano. El *propano* (CH₃-CH₂-CH₃) es un gas a temperatura ambiente que puede licuarse y envasarse a presión para utilizarse como combustible. Comparado con otros gases, es extremadamente inflamable por eso se usa, a veces solo y a veces combinado con

butano, como gas LP en los hogares. El *butano* ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$) es también un gas muy inflamable que se emplea como combustible en encendedores y tanques portátiles de gas. Tanto el propano como el butano se emplean como propulsores de diversos productos en aerosol, se envasan a alta presión y salen con fuerza al presionar una válvula llevando con ellos pequeñas gotas del producto comercial en forma de aerosol. El propano y el butano reemplazaron a los gases clorofluorocarbonados (o freones) porque estos últimos fueron identificados como agentes que dañaban la capa de ozono lo que finalmente llevó a que se retiraran del mercado. En ese sentido, algunos textos se refieren al propano y al butano como gases “seguros”. Esta afirmación se aplica, desde luego, a la atmósfera, y no a los pulmones o al cerebro de las personas, como lo demuestran los casos de muerte por la inhalación intencional de estos gases.^{20,21}

Hasta antes de su prohibición por razones ecológicas, los *freones* eran muy populares como refrigerantes, ya que son estables y poco inflamables. Unos compuestos relacio-

nados que están todavía en uso son el *1,1,-difluoroetano* (también llamado FC 152a o R-152a) y el *difluoroclorometano* (R22 o F22). Ambos se usan como gases propulsores de limpiadores de computadora. El nombre genérico de “*aire comprimido*” con el que se designa a estos productos es desafortunado porque contribuye a la percepción generalizada de que se trata de productos inertes cuando distan de serlo. La inhalación de estos gases se asocia a varios riesgos. Por un lado, extraen calor de su ambiente al salir del envase –algo fácil de comprobar, ya que las latas se enfrían al expulsar sus productos– y al hacerlo pueden producir congelamiento de las vías respiratorias. Éste es un evento raro, pero de implicaciones graves para la salud. Algo más frecuente, que de hecho puede servir de indicador de abuso de inhalables, es que los usuarios se quejan de dolores de lengua en los puntos específicos donde hubo cercanía con la punta del popote por donde se expulsó el producto, ya que se producen quemaduras localizadas por frío. El otro evento adverso relacionado con la inhalación de limpiadores de computadora es la presentación de arritmias cardíacas y muerte.

Recientemente se ha puesto de modo inhalar *helio*, el gas que se utiliza para inflar globos. Cuando se aspira este gas, la voz se vuelve momentáneamente más aguda y desigual, como de personaje de caricatura. Esta característica asociada a que el helio se encuentra en globos de colores llamativos, ha hecho popular la inhalación de este gas en fiestas de adolescentes. En general, el helio no tiene efectos psicoactivos ni irrita los tejidos, pero puede favorecer una oxigenación deficiente. Si esto se asocia al consumo de alcohol y al uso concomitante de otras drogas, la práctica puede volverse peligrosa. Incluso en las condiciones de menor riesgo, el hecho de que inhalar se considere un juego, contribuye de manera sustancial a disminuir la percepción de riesgo hacia la inhalación de gases en general.

DISOLVENTES ORGÁNICOS INDUSTRIALES

Propiedades físico-químicas

Los disolventes son líquidos a temperatura ambiente, pero por su alta volatili-

dad pasan al estado gaseoso con mucha facilidad. Por eso cuando se abre un recipiente con productos que tienen un alto contenido de disolventes, como el "*thinner*" (o adelgazador de pinturas), se percibe de inmediato su olor característico, además de que su volumen disminuye conforme pasa el tiempo debido a la evaporación. En términos físico-químicos la volatilidad de un producto se determina por dos propiedades básicas: la presión de vapor y el punto de ebullición. Mientras mayor sea la presión de vapor y menor el punto de ebullición, más fácilmente se evaporará el producto.

Otra propiedad común a los disolventes es que sus vapores son, en general, de dos a cuatro veces más pesados que el aire, por lo que al verterse al ambiente no ascienden a las capas altas, sino que se desplazan horizontalmente, a nivel del suelo, dificultando su dispersión. Además, los disolventes son altamente inflamables tanto en su estado líquido como gaseoso, por lo su acumulación puede producir explosiones, incluso en puntos relativamente

alejados de donde se inhaló el producto; de allí el riesgo de encender un cigarrillo después de haber consumido inhalables.

Por último, los disolventes son sustancias con alta afinidad por lípidos, lo que les permite atravesar las membranas biológicas, incluida la barrera hemato-encefálica y la placentaria, alcanzando con facilidad al cerebro y, en el caso de las mujeres embarazadas, al feto. La afinidad por los lípidos se expresa por el coeficiente de partición octanol/agua; a mayor coeficiente de partición, mayor afinidad por las grasas.

Efectos generales

Existen efectos generales del grupo de disolventes que pueden experimentarse desde la primera exposición y otros que sólo aparecen en usuarios frecuentes. Los efectos agudos de los disolventes se resumen en el *cuadro I*.²²⁻²⁴

La combinación de hipoxia y alta demanda cardíaca puede dar como resultado la “muerte súbita por inhalación”. Conviene insistir en que la muerte accidental no es

un efecto a largo plazo, sino que puede ocurrir entre usuarios ocasionales o incluso entre quienes experimentan por primera vez con inhalables.²⁵

Los efectos crónicos de los disolventes se resumen en el *cuadro II*.^{22,26-30}

Una forma particular de exposición crónica a disolventes es la que ocurre durante el embarazo porque afecta no sólo a la madre, sino también al producto en gestación. En este sentido, se ha documentado que la exposición prenatal se asocia con bajo peso al nacer y algunas alteraciones similares a las que se presentan en los hijos de las madres con abuso de alcohol durante el embarazo. Por estas características se habla de la existencia de un síndrome fetal de exposición a disolventes que incluye alteraciones morfológicas y de desarrollo.^{25,31}

Disolventes particulares y efectos específicos

En México las sustancias de mayor consumo son el *thinner*, algunas pegamentos y el “activo”; una formulación enriquecida en tolueno que se vende con el propósito es-

Cuadro I. Efectos agudos de la inhalación de disolventes.

• Irritación de los ojos y las vías respiratorias.
• Euforia y excitación inicial seguida de una inhibición más persistente, similar en algunos aspectos, a la embriaguez alcohólica.
• Labilidad emocional; cambios súbitos del estado de ánimo.
• Lenguaje mal articulado.
• Mareo, confusión.
• Falta de coordinación motriz.
• Disminución de la ansiedad.
• Alteraciones en la percepción sensorial, ilusiones.
• A concentraciones altas, alucinaciones.
• Baja oxigenación (hipoxia).

Cuadro II. Efectos crónicos de la inhalación de disolventes.

<ul style="list-style-type: none">• Deterioro cognitivo que se manifiesta en deficiencias de memoria y aprendizaje, con dificultades para concentrarse.
<ul style="list-style-type: none">• Mayor incidencia de trastornos psiquiátricos tales como depresión y ansiedad.
<ul style="list-style-type: none">• Dificultades para hablar; tartamudeo.
<ul style="list-style-type: none">• Anosmia (incapacidad para percibir olores), en mayor o menor grado.
<ul style="list-style-type: none">• Nistagmus (movimiento involuntario de los ojos).
<ul style="list-style-type: none">• Disminución de la capacidad auditiva.
<ul style="list-style-type: none">• Deterioro de la capacidad visual, sobre todo de la percepción del color.
<ul style="list-style-type: none">• Dificultades para caminar; ataxia cerebelar.

Cuadro III. Indicadores de posible uso intencional de disolventes.

<ul style="list-style-type: none">• Irritación frecuente y sin causa aparente de las vías respiratorias, la piel de alrededor de la boca y las manos.
<ul style="list-style-type: none">• Manchas frecuentes de pintura en la cara, la ropa o las manos.
<ul style="list-style-type: none">• Envases de pinturas vacíos o de productos comerciales de uso poco frecuente y sin justificación aparente.
<ul style="list-style-type: none">• Ropa con desgaste excesivo en las mangas.
<ul style="list-style-type: none">• Restos de estopa, trapos o papeles absorbentes arrugados en lugares inusuales.
<ul style="list-style-type: none">• Alteraciones de conducta y disminución en el rendimiento escolar.
<ul style="list-style-type: none">• Cambios significativos en el estado de ánimo.

pecífico de ser utilizado como droga inhalable.¹¹ Las formas comerciales pueden variar, ya que no sólo existen las que se venden legalmente, sino que en el mercado ilegal se vende desde el *thinner* y activo como tales, hasta “monas” preparadas o activo “de sabores”. Estos “sabores” pueden conseguirse añadiendo polvos para preparar aguas de sabores, una raja de canela o algún otro producto que sirven para evocar sabores conocidos y contrarrestar el olor natural e irritante de los disolventes. Recientemente se ha documentado el aumento en el consumo del “agua celeste” en los estados del norte del país.³² Lo que tienen en común la mayoría de estos productos es que presentan un alto contenido de tolueno.

En los siguientes apartados se mencionan algunos de los principales disolventes utilizados como inhalables. Entre paréntesis se muestran algunos de sus sinónimos porque esta información puede ser útil para acceder a bibliografía especializada.

El *tolueno* (*metil-benceno* o *toluol*) se encuentra de manera natural en el petró-

leo. Es un líquido con un olor característico fácil de reconocer porque se percibe al abrir un frasco de *thinner* o algunos barnices, aun cuando su concentración en el aire sea muy baja, de alrededor de 10 ppm. Además de encontrarse en disolventes de pinturas y lacas, es un componente de pegamentos, tintas, productos de limpieza y la gasolina. También se produce un poco de tolueno como resultado de la combustión de leña o de cigarrillos.

El tolueno se absorbe muy rápidamente por los pulmones y piel, se distribuye a todos los tejidos y se metaboliza a ácido benzoico y, de allí a ácido hipúrico. Este último se excreta en orina y puede servir como indicador de exposición, voluntaria o involuntaria, dentro de ciertos límites y tiempos de análisis.³³ Como ya se mencionó anteriormente, en México el tolueno es el principal componente del “activo” y se vende en forma casi pura. Su inhalación repetida produce los efectos generales de los disolventes, pero además es una toxina de la sustancia blanca; es decir, produce leucoencefalopatía, una condición causan-

te de notable deterioro progresivo funcional y cognitivo.^{26,34}

El **benceno** (*benzol* o *ciclo-hexatrieno*) está presente en cantidades variables en la gasolina y en algunos disolventes comerciales. Por su estructura química en forma de anillo, es un precursor utilizado en la síntesis de muchos compuestos químicos. Se usa para la fabricación de detergentes, en la manufactura de plásticos, tintas y otros productos comerciales. Es sumamente tóxico para el sistema hematológico porque favorece el desarrollo de leucemia,³⁵ de allí que su límite máximo permisible en lugares de trabajo es el más bajo de todos (1-5 ppm), e incluso algunos autores consideran que no hay nivel que pueda considerarse seguro para la salud humana.

El **xileno** (*metil-tolueno*, *dimetil benceno*) existe naturalmente en tres isómeros, dependiendo de la posición de sus dos radicales metilo (CH₃): orto, meta y para; cada uno con características físico-químicas ligeramente diferentes. La

forma comercial más frecuente es una mezcla de los tres isómeros con restos de otros disolventes relacionados estructuralmente (hidrocarburos aromáticos). El xileno se utiliza en la manufactura de artículos de piel, como aditivo de alto octanaje en combustible de aviones, en la industria de plásticos, en mezclas de disolventes para adelgazar pinturas y como reactivo común en laboratorios de histología. Sus efectos tóxicos son los generales de los disolventes.³⁶

Otro hidrocarburo aromático relacionado estructuralmente con el tolueno y que se encuentra en proporciones variables en disolventes comerciales es el **etilbenceno** (*feniletano*, *etil benzol*), un componente de combustibles de aviones y gasolinas que se usa para la síntesis de estireno, el cual, a su vez, sirve para fabricar plásticos, materiales aislantes y envases. El **n-hexano**, por su parte, es un componente de algunos pegamentos, pinturas y barnices que también se usa para la extracción de aceites de origen vegetal. Es un agente tóxico porque se degrada a 2,5-hexane-

diona, un metabolito que produce trastornos neuro-sensoriales.³⁷

El *1,1,1-tricloroetano* (*1,1,1-TCE*, *percloroetileno*, *tetracloroetano* o *metil-cloroformo*) se encuentra en productos comerciales tales como desengrasantes, repelentes de agua, limpiadores de piezas electrónicas, pegamentos y algunos líquidos correctores. Por ser un compuesto que daña la capa de ozono, su producción ha sido prohibida en algunos países restringiéndolo, casi exclusivamente a productos cosméticos. Son compuestos tóxicos para el hígado y el riñón, además de que se han documentado casos de muerte súbita y efectos cardiovasculares adversos atribuibles a la inhalación intencional de 1,1,1-TCE.³⁸

El *tricloroetileno* (*TCI*, *TRL*, *tricloruro de acetileno*) se utiliza como desengrasante en industrias, removedor de pinturas, repelente de agua, disolvente de grasas y removedor de manchas. Es el producto que le confiere un olor característico a las tintorerías. Su uso repe-

tido se ha asociado a tremor, otros trastornos neuromotores y daño hepático.³⁹

Signos de abuso de disolventes

Dada la importancia de detectar a tiempo el consumo de inhalables, conviene reconocer algunos signos que pueden ser indicativos de esta conducta (*Cuadro III*).

Mecanismos de acción

Hasta mediados de la década de 1990 se desconocía completamente la manera en que los disolventes ejercían sus efectos sobre el sistema nervioso. Esto se explica por varias razones. Por un lado, los disolventes son difíciles de manejar en el laboratorio porque son volátiles, inflamables, tóxicos e irritantes, pero además existía la creencia de que los disolventes simplemente “disolvían” o desorganizaban parcialmente las membranas de las células. Esta actitud postergó la búsqueda de blancos moleculares específicos de acción.

Para esa fecha, sin embargo, la investigación con animales de experimentación ya había dejado claro que varios disolventes tenían efectos conductuales similares a los del alcohol, ansiolíticos y fármacos capaces de producir una inhibición generalizada del sistema nervioso,⁴⁰ por lo que era razonable buscar si había mecanismos de acción en común. En 1998 se publicaron las primeras evidencias de que el tolueno actuaba como un antagonista glutamatérgico, no competitivo, del subtipo de receptor NMDA y que éste era un efecto dependiente de la concentración. De manera interesante, la inhibición no se presentó con otros subtipos de receptores a glutamato, fue casi completa y reversible, y ocurrió a concentraciones que no alteraron la integridad de la membrana celular.⁴¹

El glutamato es el principal neurotransmisor excitador en el sistema nervioso, por lo que cualquier compuesto que neutralice sus efectos tiene un claro efecto inhibitorio. Existen abundantes receptores NMDA en el hipocampo que es una zona crucial para el procesamiento del aprendizaje y la memoria; el hecho de que el tolueno sea capaz de

bloquear estos receptores podría explicar por qué los inhaladores crónicos de tolueno presentan deterioro del aprendizaje y la memoria.

En la última década se ha logrado tener un panorama amplio y complejo de los blancos moleculares afectados por el tolueno cuya revisión escapa los propósitos de este trabajo, pero el lector interesado puede remitirse a lecturas recientes que contienen información detallada sobre este tema.^{24,42,43} Brevemente, además de bloquear los receptores a glutamato del subtipo NMDA, el tolueno aumenta la actividad del receptor GABA_A y del receptor a glicina.⁴⁴ Como agonista del receptor GABA_A, el tolueno comparte mecanismo de acción con otros depresores como el alcohol, los barbitúricos y las benzodiazepinas. Por ello, cuando se combinan disolventes con estos compuestos, se produce una inhibición excesiva y potencialmente fatal.

Otro aspecto del mecanismo de acción del tolueno que es igual a prácticamente todas las sustancias de abuso, es que libera dopamina en el sistema mesolímbico.⁴⁵

Este efecto está estrechamente relacionado con las acciones reforzadoras de la conducta de autoadministración de drogas, ya que la activación del sistema mesolímbico dopaminérgico se asocia a conductas fundamentales para la supervivencia de la especie, como alimentarse o reproducirse. Por esa razón se dice que las drogas “secuestran” vías de conservación de los seres vivos, al hacer pasar por necesarias a sustancias que en realidad son nocivas.

Las acciones moleculares del tolueno no se circunscribe a los sistemas de neurotransmisión glutamatérgico, GABAérgico y dopaminérgico, porque también inhibe algunos receptores nicotínicos colinérgicos⁴⁶ y bloquea los canales de sodio cardiacos.⁴⁷ Este último efecto podría ser responsable, al menos en parte, de la muerte súbita por inhalación. Dado que se ha reportado, además que el tolueno aumento la sensibilidad a los efectos de las catecolaminas, no es conveniente asustar a personas intoxicadas porque esto puede aumentar el riesgo de muerte.²⁵

CONSIDERACIONES FINALES

En la actualidad se conoce lo suficiente como para emprender medidas de prevención y disminución de riesgos en poblaciones vulnerables porque se conocen los efectos nocivos para la salud a corto y a largo plazo, así como los blancos moleculares sobre los que actúan los inhalables que más se consumen. Aunque hace falta más investigación, éste es un paso fundamental hacia el desarrollo de políticas de prevención y tratamiento basadas en evidencias científicas.

Además de esta información, es necesario considerar los aspectos sociales y culturas asociados al abuso de inhalables. La intoxicación voluntaria es una actividad que se realiza en grupo en un número importante de casos, por lo que la presión e influencia de los pares y las expectativas de los experimentadores juegan un papel relevante en esta práctica.⁴⁸ Así, inhalar no se asocia solamente a la alteración de las percepciones y el estado de ánimo, sino también a la pertenencia a un grupo.

Por otra parte, vale la pena conocer algunas de las razones aludidas como motivaciones para inhalar –el deseo de olvidarse de problemas, para no sentir hambre o frío, para divertirse y para alucinar–,^{49,50} ya que de esta manera pueden entenderse las motivaciones para mantener esta conducta. Finalmente, es necesario dejar de considerar a los inhalables como drogas asociadas únicamente a poblaciones marginales y reconocer las tendencias actuales de consumo, a saber:

- a) Hay un aumento entre la población estudiantil.
- b) Hay una reducción de la brecha de géneros.
- c) Hay una tendencia hacia la diversificación de productos; y
- d) Existen actividades coordinadas de mercadeo con propuestas dinámicas de venta.

REFERENCIAS

1. Balster RL, Cruz SL, Howard MO, Dell CA, Cottler LB. Classification of abused inhalants. *Addiction* 2009; 104(6): 878-82.
2. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 4th. Ed. Washington: APA; 2000.
3. Dell CA, Gust SW, MacLean S. Global issues in volatile substance misuse. *Substance use & misuse* 2011; 46(Suppl. 1): 1-7.
4. Williams JF, Storck M. Inhalant abuse. *Pediatrics* 2007; 119(5): 1009-17.
5. Cairney S, Dingwall K. The mysterious practice of petrol sniffing in isolated indigenous groups. *J Paediatr Child Health* 2010; 46(9): 510-5.
6. Dell D, Hopkins C. Residential volatile substance misuse treatment for indigenous youth in Canada. *Substance Use & Misuse* 2011; 46(Suppl. 1): 107-13.
7. Garland EL, Howard MO, Vaughn MG, Perron BE. Volatile substance misuse in the United States. *Substance Use & Misuse* 2011; 46(Suppl. 1): 8-20.
8. Elkoussi A, Bakheet S. Volatile substance misuse among street children in Upper Egypt. *Substance use & misuse* 2011; 46(Suppl. 1): 35-9.
9. Hynes-Dowell M, Mateu-Gelabert P, Barros HM, Delva J. Volatile substance misuse among high school students in South America.

- Substance Use & Misuse 2011; 46(Suppl. 1): 27-34.
10. Medina-Mora ME, Real T. Epidemiology of inhalant use. Current opinion in psychiatry 2008; 21(3): 247-51.
 11. Villatoro JA, Cruz SL, Ortiz A, Medina-Mora ME. Volatile substance misuse in Mexico: correlates and trends. Substance Use & Misuse 2011; 46(Suppl. 1): 40-5.
 12. Villatoro J, Gaytán F, Moreno M, Gutiérrez ML, Oliva N, Bretón M, López MA y cols. Consumo de alcohol, tabaco y otras drogas en la ciudad de México. Medición 2009. México, D.F.: Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz; 2010.
 13. ASTDR. Toluene toxicity. U.S.: Department of Health and Human Services Public Health Service Agency for Toxic Substances and Disease Registry; 2001.
 14. Marjot R, McLeod AA. Chronic non-neurological toxicity from volatile substance abuse. Human toxicology 1989; 8(4): 301-6.
 15. Mullens AB, Young RM, Dunne MP, Norton G. The Amyl Nitrite Expectancy Questionnaire for Men who have Sex with Men (AEQ-MSM): a measure of substance-related beliefs. Substance Use & Misuse 2011; 46(13): 1642-50.
 16. Hunter L, Gordge L, Dargan PI, Wood DM. Methaemoglobinaemia associated with the use of cocaine and volatile nitrites as recreational drugs: a review. Br J Clin Pharmacol 2011; 72(1): 18-26.
 17. Pece A, Patelli F, Milani P, Pierro L. Transient visual loss after amyl Isobutyl nitrite abuse. Seminars in ophthalmology 2004; 19(3-4): 105-6.
 18. Kharasch ED. Adverse drug reactions with halogenated anesthetics. Clin Pharmacol Therapeut 2008; 84(1): 158-62.
 19. Lin RJ, Chen HF, Chang YC, Su JJ. Subacute combined degeneration caused by nitrous oxide intoxication: case reports. Acta Neurologica Taiwanica 2011; 20(2): 129-37.
 20. De Naeyer AH, de Kort SW, Portegies MC, Deraedt DJ, Buysse CM. Myocardial infarction in a 16-year old following inhalation of butane gas. Nederlands tijdschrift voor geneeskunde 2011; 155(34): A3443.
 21. Sugie H, Sasaki C, Hashimoto C, Takeshita H, Nagai T, Nakamura S, et al. Three cases of sudden death due to butane or propane gas inhalation: analysis of tissues for gas
-

- components. *Forensic Science International* 2004; 143(2-3): 211-4.
22. Sharp CW, Rosenber N, Beauvais F. Inhalant-Related Disorders. In: Tasman A, Kay J, Lieberman JA, First MB, Maj M (eds.). *Psychiatry*. 3rd. Ed. John Wiley & Sons; 2008, p. 1127-48.
 23. Ridenour TA. Inhalants: not to be taken lightly anymore. *Current opinion in psychiatry* 2005; 18(3): 243-7.
 24. Cruz SL, Bowen SE. Inhalant abuse. In: Ubach MM, Mondragon-Ceballos R (ed.). *Neural Mecahnisms of Action of Drugs of Abuse and Natural Reinforcers*. Kerala, India: Research Signpost; 2008, p. 61-87.
 25. Bowen SE. Two serious and challenging medical complications associated with volatile substance misuse: sudden sniffing death and fetal solvent syndrome. *Substance Use & Misuse* 2011; 46(Suppl. 1): 68-72.
 26. Yucel M, Takagi M, Walterfang M, Lubman DI. Toluene misuse and long-term harms: a systematic review of the neuropsychological and neuroimaging literature. *Neurosci Biobehav Rev* 2008; 32(5): 910-26.
 27. Lubman DI, Hides L, Yucel M. Inhalant misuse in youth: time for a coordinated response. *Med J Aust* 2006; 185(6): 327-30.
 28. Fuente A, McPherson B. Organic solvents and hearing loss: The challenge for audiology. *International Journal of Audiology* 2006; 45(7): 367-81.
 29. Gobba F. Color vision: a sensitive indicator of exposure to neurotoxins. *Neurotoxicology* 2000; 21(5): 857-62.
 30. Manto M. Toxic agents causing cerebellar ataxias. In: Vinken PJ, Bruyn GW (ed.). *Handb Clin Neurol* 2012; 103: 201-13.
 31. Jones HE, Balster RL. Inhalant abuse in pregnancy. *Obstetrics and gynecology clinics of North America* 1998; 25(1): 153-67.
 32. Morris MD, Case P, Robertson AM, Lozada R, Vera A, Clapp JD, et al. Prevalence and correlates of agua celeste use among female sex workers who inject drugs in Ciudad Juarez, Mexico. *Drug and Alcohol Dependence* 2011; 117(2-3): 219-25.
 33. Thiesen FV, Noto AR, Barros HM. Laboratory diagnosis of toluene-based inhalants abuse. *Clin Toxicol (Phila)* 2007; 45(5): 557-62.
 34. Takagi M, Lubman DI, Yucel M. Solvent-induced leukoencephalopathy: a disorder of adolescence? *Substance Use & Misuse* 2011; 46(Suppl. 1): 95-8.
-

35. Smith MT. Advances in understanding benzene health effects and susceptibility. *Annual Review of Public Health* 2010; 31: 133-48.
36. Kandyala R, Raghavendra SP, Rajasekharan ST. Xylene: An overview of its health hazards and preventive measures. *J Oral Maxillofac Pathol* 2010; 14(1): 1-5.
37. Kim MS, Park HR, Park M, Kim SJ, Kwon M, Yu BP, et al. Neurotoxic effect of 2,5-hexanedione on neural progenitor cells and hippocampal neurogenesis. *Toxicology* 2009; 260(1-3): 97-103.
38. Bailey B, Loebstein R, Lai C, McGuigan MA. Two cases of chlorinated hydrocarbon-associated myocardial ischemia. *Vet Human Toxicol* 1997; 39(5): 298-301.
39. Kumar P, Prasad AK, Maji BK, Mani U, Dutta KK. Hepatotoxic alterations induced by inhalation of trichlorethylene (TCE) in rats. *Biomed Environ Sci* 2001; 14(4): 325-32.
40. Balster RL. Neural basis of inhalant abuse. *Drug Alcohol Depend* 1998; 51(1-2): 207-14.
41. Cruz SL, Mirshahi T, Thomas B, Balster RL, Woodward JJ. Effects of the abused solvent toluene on recombinant N-methyl-D-aspartate and non-N-methyl-D-aspartate receptors expressed in *Xenopus* oocytes. *J Pharmacol Exp Ther* 1998; 286(1): 334-40.
42. Bowen SE, Batis JC, Paez-Martinez N, Cruz SL. The last decade of solvent research in animal models of abuse: mechanistic and behavioral studies. *Neurotoxicol Teratol* 2006; 28(6): 636-47.
43. Páez-Martínez N, Lopez-Rubalcava C, Cruz SL. Avances recientes en la investigación de los mecanismos celulares de acción de disolventes de abuso. *Salud Mental* 2003; 26(6): 43-50.
44. Beckstead MJ, Weiner JL, Eger EI, 2nd, Gong DH, Mihic SJ. Glycine and gamma-aminobutyric acid(A) receptor function is enhanced by inhaled drugs of abuse. *Mol Pharmacol* 2000; 57(6): 1199-205.
45. Riegel AC, Zapata A, Shippenberg TS, French ED. The abused inhalant toluene increases dopamine release in the nucleus accumbens by directly stimulating ventral tegmental area neurons. *Neuropsychopharmacology* 2007; 32(7): 1558-69.
46. Bale AS, Meacham CA, Benignus VA, Bushnell PJ, Shafer TJ. Volatile organic compounds inhibit human and rat neuronal nicotinic acetylcholine

- receptors expressed in *Xenopus* oocytes. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005; 205(1): 77-88.
47. Cruz SL, Orta-Salazar G, Gauthereau MY, Millan-Perez Pena L, Salinas-Stefanon EM. Inhibition of cardiac sodium currents by toluene exposure. *Br J Pharmacol* 2003; 140(4): 653-60.
48. Cruz SL. The latest evidence in the neuroscience of solvent misuse: an article written for service providers. *Substance Use & Misuse* 2011; 46(Suppl. 1): 62-7.
49. Cruz SL, Dominguez M. Misusing volatile substances for their hallucinatory effects: a qualitative pilot study with Mexican teenagers and a pharmacological discussion of their hallucinations. *Substance Use & Misuse* 2011; 46(Suppl. 1): 84-94.
50. MacLean S. Global selves: marginalised young people and aesthetic reflexivity in inhalant drug use. *Journal of Youth Studies* 2007; 10(4): 399-418.



AVANCES EN LA COMPRENSIÓN DEL FENÓMENO DE LAS ADICCIONES



VII.

Hallazgos recientes en la Neurobiología del consumo de sustancias inhalables y estimulantes tipo anfetamínico

Dra. Marcela López Cabrera*

* Investigadora del Departamento de Farmacología. UNAM.

INTRODUCCIÓN

La adicción inicia, invariablemente, con el uso de la droga de abuso de manera social, lo que produce en el ser humano reforzamiento positivo y con frecuencia, aunque no exclusivamente, este patrón de consumo progresa al uso compulsivo y después a la dependencia, la supresión y a una abstinencia prolongada. Durante estos dos últimos periodos pueden presentarse recaídas que lleven al usuario al uso compulsivo de la droga, lo que puede ocurrir de manera cíclica (*Figura 1*). Diversos factores, como son los genéticos, medioambientales y el estrés, pueden contribuir a que se presente este círculo de abuso, dependencia, recaída, determinados probablemente por la vulnerabilidad propia del usuario; pero en todos los casos se ha demostrado que estos procesos producen cambios en la estructura y la función del sistema nervioso central.

Los mecanismos neurobiológicos inducidos por las sustancias pueden abordarse desde dos perspectivas. Los efectos comunes que producen todos los fármacos de abuso,

independientemente del grupo farmacológico al que pertenezcan, que son los resultantes de la enfermedad de la adicción; y aquellos inducidos específicamente por el tipo de sustancia de que se trate.

Por esta razón es importante que se revisen las bases neurobiológicas inducidas por las drogas de abuso y posteriormente se describan las características neurobiológicas producidas tanto por los inhalables como por los derivados de tipo anfetamínico.

HALLAZGOS RECIENTES DE LA NEUROBIOLOGÍA DE LA ADICCIÓN

Los mecanismos neurobiológicos de la adicción que están involucrados en los diferentes estadios de la enfermedad se centran específicamente en algunos circuitos cerebrales y en los cambios neuroadaptativos que se manifiestan en estos circuitos, procesos que ocurren durante la transición del uso, al abuso y a la dependencia de una droga de abuso, y de cómo estos cambios persisten y son los responsables de la vulnera-

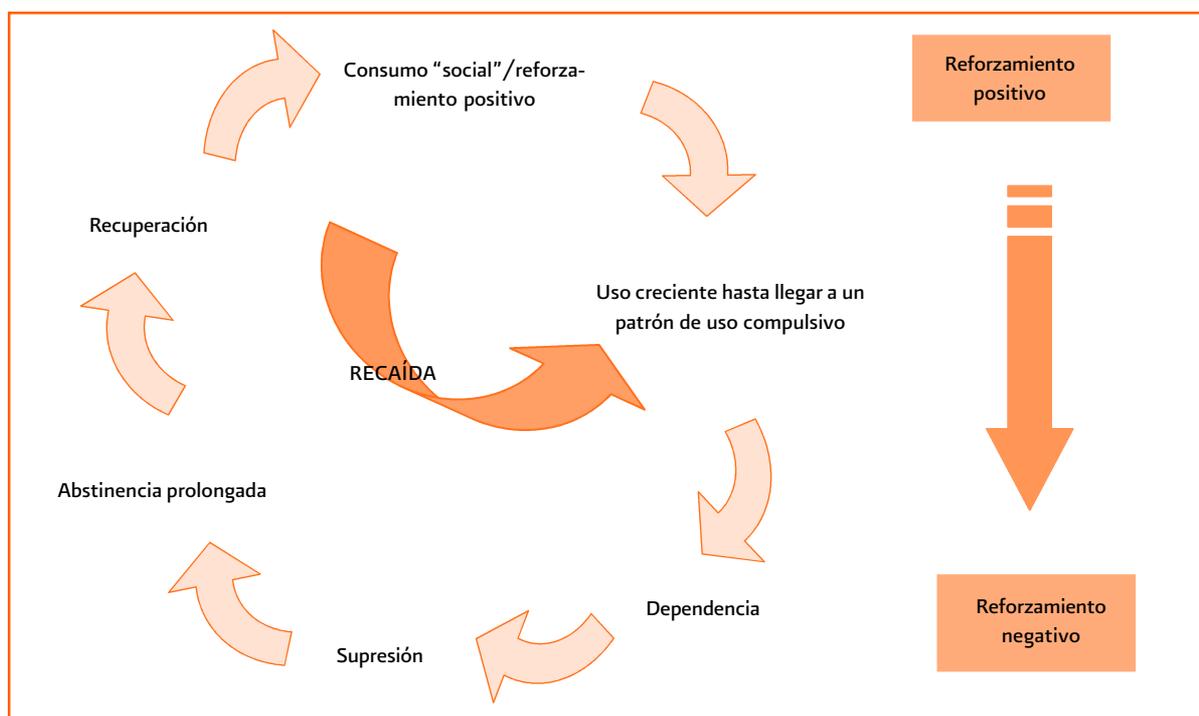


Figura 1. Estadios de la adicción a los fármacos de abuso.

bilidad de las recaídas. Aun cuando la ciencia no ha determinado si estos cambios moleculares que surgen dentro de este proceso son preexistentes, resultados de vulnerabilidad, o son inducidos por el daño producido por el consumo de alguna droga de abuso o de ambos, si se conoce con certeza la existencia de los mismos y los resultados neurobiológicos de estos cambios (Figura 2).

HALLAZGOS RECIENTES EN LA NEUROBIOLOGÍA DE LA INTOXICACIÓN/COMPULSIÓN

Los mecanismos neurobioquímicos que subyacen los estados emocionales que llevan al reforzamiento positivo de la adicción causantes de la intoxicación y la compulsión, son el proceso “A” de la dinámica hedónica y se conocen como los procesos euforizantes, mientras que la aversión constituiría el proceso “B” de este continuo.¹ Todas las sustancias que producen dependencia y que han sido estudiadas hasta el momento, como el alcohol, benzodiazepinas, opioides, nicotina, etanol, in-

halables, cocaína y los derivados de tipo anfetamínico, activan la vía de la recompensa, la cual forma parte del sistema mesocorticolímbico dopaminérgico. Este sistema se origina en las neuronas del área ventral tegmental (AVT) mesencefálica y se dirige hacia el núcleo accumbens (NAc) y la región límbica a través del fascículo prosencefálico medial. Este circuito ha sido implicado en los efectos de reforzamiento positivo, memoria y respuestas condicionadas asociadas a la compulsión, y a los cambios motivacionales y emocionales presentes en el síndrome de abstinencia. Sin embargo, este circuito se ha ampliado para incluir las entradas y las salidas neuronales que interactúan con el prosencéfalo como es la participación del NAc y de la amígdala.²

El área ventral tegmental incluye también proyecciones al circuito mesocortical, específicamente a corteza prefrontal, orbitofrontal y giro anterior del cíngulo; lo que permite las experiencias conscientes de los efectos de las drogas y la compulsión. Ambos circuitos actúan en paralelo e interactúan con otras áreas formando la lla-

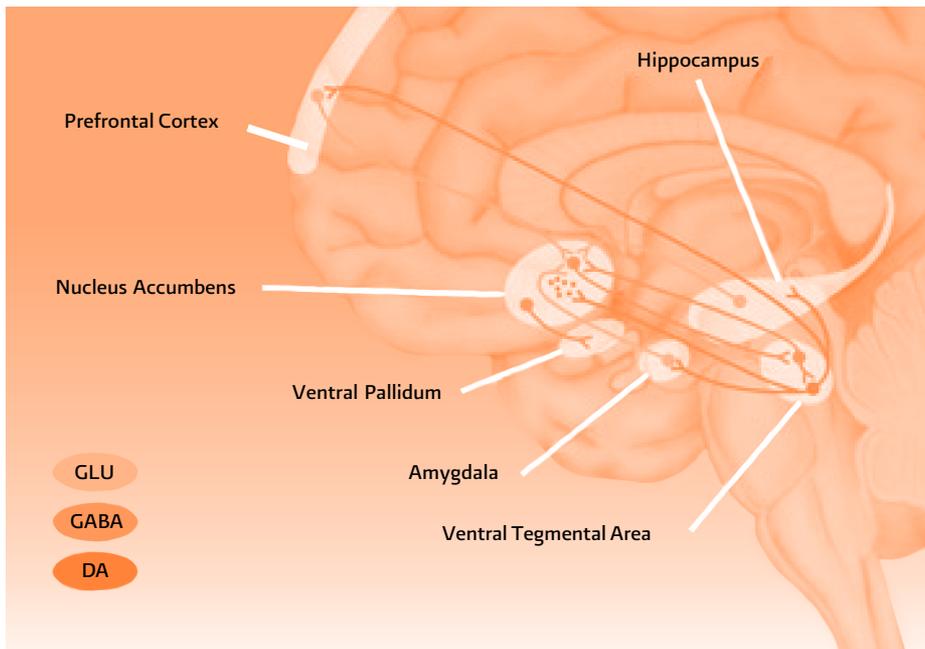


Figura 2. Áreas neurobiológicas y sus neurotransmisores involucradas en la adicción.

mada amígdala extendida, que recibe aferentes de estructuras límbicas como la amígdala basolateral y el hipocampo y eferentes a la parte medial del pálido, al hipotálamo lateral, proyecciones de neuronas GABAérgicas del núcleo accumbens al AVT y a la corteza prefrontal, y proyecciones glutamaérgicas de la corteza prefrontal al núcleo accumbens y al AVT. Así como en la actualidad los sustratos neurobiológicos que participan en la enfermedad de la adicción han evolucionado, la participación de los neurotransmisores no sólo se limita a la dopamina, sino que se ha demostrado que también están involucrados al menos otros cuatro tipos de neurotransmisores como los péptidos opioides, el ácido gamma aminobutírico, la serotonina y los endocannabinoides, sobre los cuales actúan los fármacos de abuso en determinados sustratos neurobiológicos (*Cuadro I*).³

El papel que juega la dopamina en el núcleo accumbens produciendo un efecto de activación y reforzamiento conductual cuando se administra cocaína, anfetaminas

o nicotina ha sido descrito ampliamente,⁴ sin embargo, no explica claramente el papel que juegan todas las drogas de abuso en activar el núcleo accumbens, ya que aunque el uso de ellas libere dopamina, la presencia de otros neurotransmisores como los opioides, GABA o cannabinoides han mostrado tener un papel central en la activación de los sistemas mesolímbicos dopaminérgicos.

HALLAZGOS RECIENTES EN LA NEUROBIOLOGÍA DE LA RECAÍDA/ ABSTINENCIA

Se ha descrito, por otra parte, que la serotonina modula los efectos psicoestimulantes y reforzadores del alcohol y que los mecanismos endocannabinoides son los responsables de los efectos reforzadores de los opioides, el alcohol y los tetrahidrocannabinoides.³

Los mecanismos neurobioquímicos que subyacen los estados emocionales aversivos que llevan al reforzamiento negativo de la adicción son el proceso “B” de la di-

Cuadro I. Sustratos neurobiológicos de los efectos reforzantes agudos de las drogas de abuso (Tomada de Koob, 2009).

Fármaco de abuso	Neurotransmisor	Sustrato neurobiológico
Cocaína y anfetaminas	Dopamina GABA	Núcleo accumbens Amígdala
Opioides	Péptidos opioides Dopamina Endocannabinoides	Núcleo accumbens Área ventral tegmental
Nicotina	Dopamina GABA Péptidos opioides	Núcleo accumbens Área ventral tegmental Amígdala
Δ -9tetrahidrocannabinol	Endocannabinoides Péptidos opioides Dopamina	Núcleo accumbens Área ventral tegmental
Alcohol	Dopamina Péptidos opioides GABA Glutamato Endocannabinoides	Núcleo accumbens Área ventral tegmental Amígdala

námica hedónica y se conocen como los procesos oponentes, mientras que la euforia constituiría el proceso “A” de este continuo.¹ En este estado negativo que compromete la abstinencia los elementos claves que se presentan son irritabilidad crónica, dolor emocional, malestar, disforia, alexitimia y la pérdida de motivación para los reforzadores naturales; este proceso aversivo se caracteriza en los modelos animales por un aumento en los umbrales de reforzamiento para todas las drogas de abuso durante la abstinencia.

Se han mencionado dos teorías para explicar las bases neurobiológicas del proceso “B”, la pérdida de la función de los sistemas de recompensa (una neuroadaptación dentro del sistema) y un reclutamiento del estrés cerebral o de los sistemas antirecompensa (neuroadaptación entre los sistemas). Esta teoría de la antirecompensa se basa en que así como el sistema nervioso central es capaz de adaptarse limitando las recompensas; la dependencia y la abstinencia desarrollan sistemas de estrés cerebrales como el factor de liberación de cortisol

(CRF), la noradrenalina (NA) y las dinorfinas produciendo estados semejantes al estrés o efectos aversivos;⁵ y al mismo tiempo se produce una disminución en la función de los circuitos motivacionales del cuerpo estriado ventral y de la amígdala ventral,² lo que produce una disminución de la recompensa. La combinación de la activación de los sistemas de antirecompensa y la disminución de la recompensa producen un reforzamiento negativo poderoso que contribuye a la conducta de búsqueda compulsiva a la que el usuario es adicto y a la adicción (*Figura 3*).

Los cambios neurobiológicos descritos anteriormente muestran la ruptura que existe en los mecanismos regulatorios cerebrales de la recompensa que llevan al individuo a la pérdida de la homeostasis y a la presentación de sistemas alostáticos que permiten responder al estrés psíquico o físico, interno o externo, activando el sistema nervioso autónomo, el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales, el sistema cardiovascular, el metabolismo y el sistema inmunitario, generando una evaluación cog-

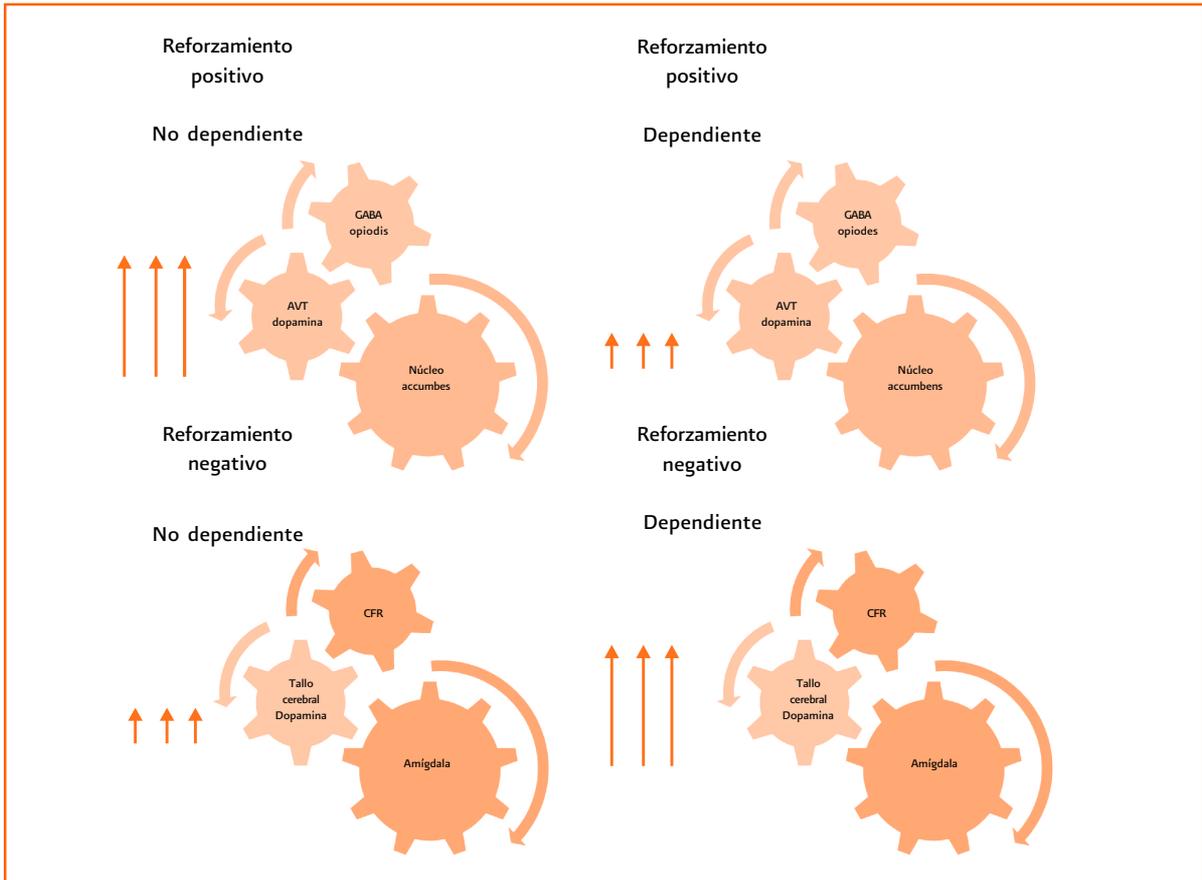


Figura 3. Neurocircuitería asociada con los efectos reforzadores positivos de los fármacos de abuso y los efectos reforzadores negativos de la dependencia y cómo se presentan los cambios entre los no dependientes y los dependientes (Tomado de Koob & Le Moal, Opponent motivational processes in addiction, 2010).

nitiva diferente en cada individuo por sus experiencias durante el desarrollo, carga genética y conductas que ha ido aprendiendo a lo largo de la vida, lo que da como resultado una respuesta de adaptación frente a situaciones de estrés. Cuando la alostasis es ineficaz o inadecuada o el agente que la motiva, la droga de abuso se prolonga en el tiempo y no se alcanza la adaptación, se produce una activación desproporcionada o ineficaz, dando lugar a lo que se conoce como “carga alostática”, lo que puede, a largo plazo, ser causa de patología tanto orgánica como psíquica.⁶ Este fenómeno, por lo tanto, podría ser el que genera la enfermedad de la adicción y permite explicar los efectos crónicos de la enfermedad que pueden llevar al usuario a una recaída que puede presentarse aún pasados meses o años de la desintoxicación y la abstinencia.²

HALLAZGOS RECIENTES EN LA NEUROBIOLOGÍA DE LOS INHALABLES

Los inhalables son sustancias volátiles que producen vapores químicos que pueden ser inhalados e inducir efectos psicoacti-

vos.⁷ Pertenecen a diversos grupos de productos químicos que se caracterizan por encontrarse en estado gaseoso o como líquidos volátiles altamente liposolubles, lo que les permite una gran absorción por vía pulmonar y el paso a través de la barrera hematoencefálica. A pesar de que otros fármacos de abuso pueden ser inhalados, el término de inhalables se reserva para aquellas sustancias que rara vez o nunca son usadas por otra vía que no sea la de inhalación y que farmacológicamente poseen características muy definidas.

Los inhalables pueden clasificarse por su grupo químico en nitritos volátiles, óxido nítrico, alcanos lineales y ramificados, hidrocarburos alifáticos halogenados, hidrocarburos aromáticos, éter; de acuerdo con su forma en líquidos volátiles, aerosoles, gases y vapores, nitritos; de acuerdo con el tipo de producto en gasolinas, anestésicos, limpiadores, pegamentos, aerosoles, adhesivos, productos de limpieza, diluyentes para pinturas, cosméticos, repelentes, de agua, fármacos antianginosos, odorizantes de ambiente y de acuer-

do con sus propiedades farmacológicas.⁸ Se encuentran en un amplio rango de productos comerciales y domésticos como pegamentos y colas, ambientadores, gasolinaz, gases como el butano, esmaltes, quitaesmaltes de uñas, lacas, pinturas, diluyentes, encendedores de gas, detergentes, productos de limpieza, anestésicos generales y en algunos vasodilatadores.⁹

El uso de estos productos, debido a su accesibilidad y bajo costo, se ha incrementado, sobre todo en edades tempranas¹⁰ en donde el riesgo de presentar efectos tóxicos, que inclusive pueden ser letales y desarrollar dependencia, ha sido demostrado. El uso anual de estos compuestos en usuarios entre 12 y 64 años cambió de 0.26% en 1986 a 0.09% en 2002. Su consumo en población escolar, alguna vez en su vida, fue estable en 1980, disminuyó en 1997 y aumentó en 2006 y el uso de los inhalables en mujeres de preparatoria ha aumentado, cerrando la brecha con los hombres; pero aunque se ha visto este incremento en su uso, la percepción del riesgo de consumo continúa siendo alta (98%). Con respecto a los

consumidores adultos, existe correlación entre alteraciones en el estado de ánimo (48%), ansiedad (36%) y trastornos de personalidad (45%). Las mujeres usuarias de inhalables presentan mayor prevalencia de distimia, desórdenes de ansiedad, trastorno de pánico con agorafobia y fobias específicas, pero menor prevalencia de trastorno de personalidad antisocial. Se ha observado también que en las mujeres existe relación entre el nivel sociocultural, la edad de inicio de consumo y la presencia de psicopatología en la familia; ya que a menor nivel sociocultural, inicio temprano y familia con psicopatología se han observado mayor cantidad de trastornos psiquiátricos en las usuarias y que a menor edad de inicio de consumo de alcohol, marihuana y tabaco, mayor es el uso una vez en la vida y la prevalencia de uso de inhalables.¹¹

Existen cinco formas de uso, las cuales pueden ser predictivas del grado de abuso o dependencia del usuario:

1. La inhalación (“sniffing”) directa de un contenedor o de un pedazo de tela rociada con el producto.

2. La aspiración (“snorting”) del producto poniendo la tela directamente sobre la nariz o la boca a través del calentamiento de la sustancia, técnica que permite aumentar la cantidad de vapores.
3. Embolsando (“bagging”) la tela en una bolsa de papel o plástico, lo que permite aumentar aún más la cantidad de vapores al inhalar el disolvente depositado.
4. La aplicación (“spraying”) del aerosol directamente en la cara y
5. El rociado de la sustancia en un trapo para luego ponérselo por la nariz y aspirarlo o por la boca e inhalarlo.

EFFECTOS NEUROFARMACOLÓGICOS CELULARES

La inhalación intencional de sustancias volátiles (inhalantes) puede producir cambios importantes en la integridad del sistema nervioso central y alterar vías normales para el desarrollo emocional, psicológico y neurobiológico.^{12,13} Los efectos neurofarmacológicos de los inhalables a nivel celular, además de aquellos produ-

cidos para generar la adicción, han sido poco estudiados en comparación con el resto de los fármacos de abuso. Aun cuando los inhalables sean un grupo heterogéneo de compuestos químicos, las bases neurofarmacológicas de acción son comunes para todos. Se sabe que el mecanismo de acción de los disolventes consiste en inhibir al receptor glutamérgico NMDA, siendo las subunidades NR1-NR2B las más sensibles, inhibiendo así las corrientes catiónicas,¹² sin embargo, Bale y cols. (2005) demuestran que las subunidades NR2A y NR2B son suprarreguladas. También incrementan la activación de los receptores GABA_A $\alpha 1\beta 1$, de glicina $\alpha 1$ y de los receptores serotoninérgicos 5-HT₃. Sin embargo, es importante señalar que algunos disolventes como el tolueno también inhibe receptores colinérgicos nicotínicos, como los $\alpha 4\beta 2$, $\alpha 3\beta 2$ y las subunidades $\alpha 7$, regula receptores colinérgicos muscarínicos en hipocampo, inhibe los canales de Ca⁺⁺ dependientes de voltaje y acoplados a proteína G y altera la actividad de canales iónicos ligados a voltaje, la señalización del CA⁺⁺, ATPasas y proteínas G.

EFFECTOS NEUROFARMACOLÓGICOS NEUROQUÍMICOS

Los efectos neurofarmacológicos de los inhalantes en la neuroquímica y en la expresión de los receptores muestran que reducen la unión de la neurotensina marcada en la corteza orbital, pero aumentan la etorfina marcada en los receptores opioérgicos del núcleo accumbens, aumentan los receptores opioérgicos μ en el tallo cerebral, núcleos del raphé y en la sustancia gris periacueductal, así como los niveles de dopamina y de 3-nitrotirosina, lo que demuestra un potencial estrés oxidativo.¹⁴ Los disolventes producen mecanismo conductuales diferentes en uso agudo y en uso crónico. En uso agudo modulan la actividad mesolímbica dopaminérgica, activan a c-fos en el área ventral tegmental (AVT) y en el núcleo accumbens (NAc), incrementan la concentración de dopamina en AVT y NAc, a través de la liberación de dopamina somatodendrítica. En el consumo crónico producen una alteración persistente de la función dopaminérgica, lo que se asocia con un déficit cognitivo y conductual

persistente. Los inhalables se generalizan en el modelo de discriminación de drogas con alcohol, oxazepam y pentobarbital y también se sustituye la señal con PCP, lo que puede indicar sensibilización cruzada.¹⁴

Los depresores del sistema nervioso central como el alcohol, las benzodiazepinas o los barbitúricos, generalmente producen efectos farmacológicos dependientes de la dosis; en el caso de los inhalables se presentan los efectos farmacológicos dependiendo de la cantidad de partículas inhaladas, que van desde trastornos en la actividad locomotora hasta coma y muerte producida por depresión respiratoria. Estos efectos son muy parecidos a los de los grupos anteriores, sobre todo en su efecto anti-convulsivante mediado por su actividad farmacológica sobre los receptores glutamérgicos NMDA y los receptores gabaérgicos, lo que probablemente explique la sensibilidad cruzada con los depresores del sistema nervioso; sin embargo, algunos inhalables como el flurotil pueden tener propiedades convulsivantes.¹²

Al igual que con los efectos observados en los distintos modelos animales, en los humanos los efectos farmacológicos inician con una ligera sensación de euforia rápida que se parece a la intoxicación alcohólica con una excitación inicial, somnolencia desinhibición, impulsividad, lo que los puede llevar a tomar decisiones erróneas o riesgosas, aturdimiento, agitación y a dosis tóxicas anestesia, pérdida de sensibilidad, estado de inconsciencia, depresión del sistema nervioso central, convulsiones, coma y paro cardiorrespiratorio. Su uso continuo producirá vértigos, somnolencia, lenguaje farfullante, visión borrosa, cefaleas y puede presentar ataxia o iniciar con la presencia de alucinaciones.¹⁵

Los usuarios tienen el riesgo de presentar asfixia por inhalaciones repetidas, lo que hace que las altas concentraciones de los vapores inhalados reemplacen el oxígeno disponible en los pulmones, sofocación al bloquear la entrada de aire a los pulmones cuando se inhalan los vapores de una bolsa de plástico colocada sobre la cabeza, broncoaspiración al in-

halar el vómito producido después de usar inhalantes y otros accidentes fatales causados por la intoxicación, lo que incluye las muertes por accidentes automovilísticos.

Se ha descrito que los inhalables no son seguros aun a dosis bajas, ya que su uso por una sola vez puede causar la muerte, debido a muerte súbita por inhalación, la cual se asocia principalmente con el abuso del butano, propano y las sustancias químicas que se encuentran en los aerosoles, se ha descrito que dicho efecto puede deberse a un bloqueo de los canales de sodio cardiacos induciendo arritmias cardiacas como causa probable de la muerte.¹⁶ Los inhalables también producen sensibilización del miocardio a las anfetaminas, lo que lleva a arritmias ventriculares¹⁷ y el freón produce asfixia por congelamiento de la laringe o edema pulmonar en su uso directo en la boca.¹⁸

El uso crónico de los inhalables incluye efectos neurotóxicos que reflejan daños a

partes del cerebro que involucran el control cognitivo, motriz, visual y auditivo, dentro de los cuales se incluyen déficits neurológicos persistentes, neuropatía periférica, disfunción cerebral, daño a pares craneales, atrofia cortical, encefalopatía. Las anomalías cognitivas pueden ir de un leve deterioro a una demencia grave.

Las alteraciones inducidas por su uso crónico difieren dependiendo del tipo de compuesto usado, en el uso de hexanos y cetonas se ha observado neuropatía periférica, por tolueno enfermedad cerebelosa, encefalopatía y demencia. Las anomalías aparecen en mayor proporción en área periventricular, subcortical (núcleos de la base y tálamo) y en sustancia blanca. Se caracterizan por desmielinización, hiperintensidades, pérdida de la sustancia blanca y adelgazamiento y pérdida de la curvatura del cuerpo caloso.¹⁹

El empleo crónico de inhalables, además de las alteraciones en el sistema nervioso central como en el caso del uso del tolueno, producen trastornos renales consistentes en acidosis tubular renal, cálculos uri-

narios, nefritis glomerular e insuficiencia renal y trastornos hepáticos como hepatitis tóxica e insuficiencia hepática. El benceno puede ocasionar supresión de la médula ósea, leucemia, linfoma y anemia aplásica (*Cuadro II*).

El abuso de los inhalantes durante el embarazo también puede aumentar el riesgo de que el bebé sufra alguna complicación en su desarrollo. Los estudios en animales, diseñados para simular los patrones humanos de abuso de inhalantes, sugieren que la exposición prenatal al tolueno puede producir un peso más bajo al nacer, defectos ocasionales del esqueleto, retraso en el desarrollo neuroconductual y alteraciones en la regulación del metabolismo y la composición corporal en los varones, así como aumento en la ingesta de alimentos y en el peso en ambos sexos. Sin embargo, no se han llevado a cabo estudios prospectivos bien controlados en humanos sobre los efectos de la exposición prenatal a los inhalantes, por lo que no es posible vincular trastornos en el desarrollo o defectos congénitos específicos con la exposición prenatal a una sustancia química en particular.

Cuadro II. Alteraciones orgánicas inducidas por diferentes tipos de inhalables.

Nombre químico	Producto en el mercado	Efectos tóxicos
Benceno.	Gasolina	Daño a la médula ósea, deterioro de la función inmunológica, aumento del riesgo de contraer leucemia, toxicidad del sistema reproductivo.
Butano, propano.	Líquido de los encendedores, aerosoles de pinturas y de fijadores de pelo.	Síndrome de muerte súbita por inhalación causada por los efectos cardiacos, lesiones graves por quemaduras (debido a la combustibilidad).
Cloruro de metileno.	Diluyentes y removedores de pinturas, quita grasas.	Reducción de la capacidad de la sangre para transportar oxígeno, cambios en el músculo cardíaco y en el pulso.
Nitrito amílico, nitrito butílico.	“Poppers” o “reventadores”, o “limpiadores de cabezas de video”.	Síndrome de muerte súbita por inhalación, supresión de la función inmunológica, daño a los glóbulos rojos lo que interfiere con el aporte de oxígeno a tejidos vitales.
Óxido nitroso, hexano.	Gas hilarante.	Muerte por falta de oxígeno al cerebro, alteraciones en la percepción y coordinación motriz, pérdida de sensación, espasmos en las extremidades, pérdida del conocimiento debido a cambios en la presión sanguínea, disminución del funcionamiento del músculo cardíaco.
Tricloruro de etileno.	Removedores de manchas y quita grasas.	Síndrome de muerte súbita por inhalación, cirrosis hepática, complicaciones reproductivas, daño auditivo y de la visión.
Freón.	Refrigerante y propulsor de aerosoles.	Síndrome de muerte súbita por inhalación, lesiones en el hígado, obstrucción respiratoria y muerte (causada por el enfriamiento repentino o daño por frío a las vías respiratorias).
Tolueno.	Gasolina, líquidos correctores, diluyentes y removedores de pinturas.	Daño cerebral (pérdida de la masa del tejido cerebral, deterioro en la cognición, problemas con la marcha o el andar, pérdida de la coordinación y del equilibrio, espasmos en las extremidades, pérdida auditiva y de la visión), daño al hígado y a los riñones.

Su uso en el embarazo puede ocasionar aborto espontáneo, parto prematuro, síndrome de abstinencia en el neonato. La inhalación de tolueno por la madre puede producir deformidades craneofaciales semejantes a las producidas en el síndrome alcohólico fetal.²⁰

HALLAZGOS RECIENTES EN LA NEUROBIOLOGÍA DE LOS ESTIMULANTES DE TIPO ANFETAMÍNICO

Los derivados anfetamínicos son un grupo de compuestos derivados de la fenilisopropilamina, con múltiples cambios dentro de su estructura química. Estos derivados pueden dividirse de acuerdo a su efecto principal (*Figura 4*) en anorexigénicos como la anfetamina, la fenfluramina, la anfepramona (fenilisopropanonaamina), el fenproporex y el clobenzorex, estos últimos con una estructura caracterizada por la ausencia de sustitución en el anillo bencénico y por la presencia de un sustituyente muy voluminoso en el grupo amino, modificaciones que disminuyen la capacidad de crear dependencia y mantienen el efecto anorexígeno;²¹ estos derivados anfetamínicos tienen usos terapéu-

ticos como la narcolepsia, el trastorno de déficit de atención con hiperactividad y obesidad mórbida, en los cuales administradas correctamente son útiles y seguras, aunque no exentas como todos los fármacos, de efectos adversos. El resto de los derivados anfetamínicos son fármacos de uso ilícito y se clasifican a su vez en dos grandes grupos, aquellos con propiedades entactógenas como la metanfetamina, la metilendioximetanfetamina (MDMA, éxtasis), la metilendioxianfetamina (MDA, Eva), metilendioxietilanfetamina (MDEA, Adán) y la metilbendioxolilbutanamina (MBDB, Edén) y aquellos que poseen actividad alucinógena como la dimetoxianfetamina (DOM, STP), la 4-bromo-2, 5-dimetoxianfetamina, al 2,5-dimetoxi-4-iodoanfetamina (DOI), 2,5-dimetoxi-4-bromoanfetamina DOB, parametoxianfetamina (PMA) y parametoximetanfetamina (PMMA).²²

Los derivados anfetamínicos usados de manera recreacional producen efectos estimulantes, sobre todo en presencia de cansancio y fatiga. Producen aumento del estado de alerta, euforia, disminu-

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
<i>Anorexígenas</i>						
Anfetamina	H	H	H	H	H	H
Fenfluramina	C ₂ H	H	H	H	CF ₁	H
Fenproporex		H	H	H	H	H
Anfepramona (fenilisopropanonaamina)	(C ₂ H) ₂	H	H	H	H	H
Clobenzorex		H	H	H	H	H
<i>Entactógenas</i>						
Metanfetamina	CH ₁	H	H	H	H	H
MDMA (Éxtasis)	CH ₁	H			H	H
MDA (Eva)	H	H		H	H	
MDEA (Adán)	CH ₂ CH ₁	H		H	H	
MBDB	CH ₁	H		H	CH ₁	
<i>Alucinógenas</i>						
DOM	H	OCH ₁	H	CH ₁	OCH ₁	H
DOI	H	OCH ₁	H	I	OCH ₁	H
STP	H	OCH ₁	H	CH ₂ CH ₁	OCH ₁	H
PMA	H	H	H	OCH ₁	H	H

Figura 4. Principales compuestos derivados de la estructura fenilisopropilamina. Tomada de Utrilla, 2000.

ción de la fatiga, estimulación motora, mejora en la coordinación, aumento de la fuerza y resistencia, aumento de la activación mental y psíquica, sensación de valentía y cercanía con las personas, y conductas estereotipadas. Pueden aumentar la actividad física por periodos largos, motivo por el cual han sido utilizadas por algunos deportistas.²³ También aumentan el desempeño en pruebas cognitivas como el tiempo de reacción, atención y capacidad intelectual,²⁴ sin embargo, ningún estudio ha comprobado que este desempeño intelectual sea significativo.

El efecto farmacológico de disminución del apetito es el que determina su uso terapéutico y ha sido el mayor productor de tolerancia de los derivados anfetamínicos. Éstos también producen un aumento en la latencia del inicio del sueño, aumento en la latencia en la aparición del sueño de movimientos oculares rápidos (MOR) y una reducción en la duración total del MOR. Aumentan el deseo sexual y prolongan el orgasmo, retardando la eyaculación.²⁵

La toxicidad se caracteriza por signos y síntomas de hiperexcitabilidad del sistema nervioso central caracterizados por inquietud, temblor, hiperactividad, irritabilidad, debilidad, insomnio, fiebre y euforia en sujetos sanos. En enfermos mentales puede haber confusión, agresividad, cambios en la libido, ansiedad, delirio, alucinaciones paranoides, pánico, intentos de suicidio y homicidio. Cualquiera de estos dos cuadros es seguido de depresión y somnolencia central. Como manifestaciones periféricas el consumidor puede tener problemas cardiovasculares hasta el colapso circulatorio, pudiendo terminar el cuadro en convulsiones, coma y hemorragias cerebrales.

Existe tolerancia a los efectos centrales como la euforia, la anorexia, la hipertermia y a algunas respuestas periféricas. Esto lleva al consumidor a la administración repetida del fármaco de abuso para mantener una continua estimulación del sistema nervioso central por varias semanas; lo que puede desencadenar una psicosis anfetamínica, que asemeja un cuadro de esquizofrenia

agudo, caracterizado por delirios con confusión y alucinación, aumento de la actividad locomotora que no cesa en el día o en la noche, no hay ansiedad y tiene un periodo de latencia de tres a diez días desde el inicio de la supresión hasta el desarrollo del delirio. La dependencia parece deberse al efecto desagradable que se produce al suspender el uso y al recuerdo de la euforia que lleva al consumidor a repetir su uso. El síndrome de abstinencia ocurre en aproximadamente 5% de los usuarios y se caracteriza por fatiga, sueño prolongado, hiperfagia y depresión.

MECANISMOS NEUROBIOLÓGICOS Y NEUROCIRCUITERÍA

Los derivados anfetamínicos actúan como fármacos adrenérgicos indirectos en el sistema nervioso central y en el sistema nervioso periférico (SNP). Su mecanismo de acción consiste en incrementar las concentraciones de noradrenalina presentes en la sinapsis, esta mayor concentración del neurotransmisor en la hendidura sináptica se produce tanto por bloqueo de la recap-

tura, semejante a la cocaína, pero en un sitio de fijación diferente, como por aumento de la liberación, ya que la d-anfetamina puede penetrar en la neurona y desplazar a la dopamina de sus depósitos citoplasmáticos no granulares, con la consiguiente depleción del neurotransmisor. Además se ha descrito un mecanismo de inhibición de la monoaminoxidasa, con lo que se incrementan más los niveles de los neurotransmisores.²⁵ A diferencia de la cocaína cuyo rango de potencia en inhibir la recaptura de monoaminas es de serotonina > dopamina > norepinefrina, los derivados anfetamínicos como la d-anfetamina y la metanfetamina inhiben la recaptura con la siguiente potencia norepinefrina > dopamina > serotonina.²⁶

El proceso adictivo a los estimulantes de tipo anfetamínico consta de una fase de inducción, durante el consumo inicial de la droga, y otra de expresión, durante la consolidación de la adicción. Ambos fenómenos constan de mecanismos neuroquímicos y moleculares diferentes. En la inducción participa de modo crítico el circuito

mesocorticolímbico, y en ella se establecen cambios bioquímicos que fundamentan la sensibilización y facilitan el aprendizaje adictivo. En la expresión destaca el bucle corticoestriatoamigdalino, y en esta fase se desarrollan los cambios bioquímicos que generan el hábito adictivo, como conducta patológica consolidada. Además, se consolida la sensibilización y también aparecen fenómenos de tolerancia.²⁷ La liberación de la dopamina en el NAc es necesaria y diversos estudios han demostrado la participación de receptores dopaminérgicos D1 y D2 en la amígdala extendida, incluido el núcleo central de la amígdala y el lecho del núcleo de la estría terminales (BSNT). Estos estudios sugieren que la neurocircuitaría de los efectos reforzadores agudos incluyen a la amígdala extendida a través de la activación del circuito estriado ventral-pálido ventral-talámico.

MECANISMOS NEUROBIOLÓGICOS MOLECULARES

A nivel molecular, diversos tipos de receptores dopaminérgicos y serotoninérgicos par-

ticipan en los efectos agudos reforzantes de las drogas de abuso de tipo anfetamínico. La participación de los receptores dopaminérgicos D1 y D2 es importante, ya que dosis bajas del antagonista selectivo D1 SCH23390 bloquean potencialmente la actividad locomotora inducida por la anfetamina y los efectos reforzadores de la cocaína.²⁸ Efectos similares se han observado con bloqueadores D2 que modifican el desempeño en las pruebas de tiempo de reacción probablemente debido a déficits en la función nigroestriatal.^{29,30}

El incremento inicial transitorio en la liberación de dopamina puede deberse a una desensibilización de los autorreceptores D2 de las neuronas de dopamina, que induce despolarización y excitación celular por cierre de canales de potasio. De hecho, la administración del agonista D2 quimpirol incrementa el efecto de la cocaína, pues facilita la desensibilización de estos receptores, y si se bloquea la despolarización mediante baclofeno (agonista GABA), se anula la sensibilización. Los receptores D1 también están involucrados, puesto que los antagonistas o agonistas D1 anulan o incrementan la sen-

sibilización a cocaína, respectivamente y estudios con ratones knockout han demostrado que la ausencia de este receptor no permite la autoadministración.

En definitiva, el incremento en la actividad de dopamina en el ATV tras la administración de psicoestimulantes, facilitada por despolarización neuronal, estimula receptores D1 presinápticos que ocasionan una mayor liberación local de glutamato, lo que a su vez estimula aún más las neuronas de dopamina del ATV, constituyendo estos hechos un ciclo fundamental en la inducción de la sensibilización a psicoestimulantes.²⁶ Sin embargo, los receptores D3 también juegan un papel importante, ya que agonistas D3 facilitan la autoadministración de los psicoestimulantes, así como los antagonistas D3 la disminuyen,³¹ resultados que sugieren que estos receptores están involucrados también, de manera crítica en las conductas de búsqueda de la droga de abuso asociado con los efectos motivacionales inducidos por los psicoestimulantes.

Se ha descrito también la participación de los receptores serotoninérgicos 5-HT1b fa-

cilitando el reforzamiento y las propiedades discriminativas de psicoestimulantes como la cocaína. El bloqueo de los receptores 5-HT2 atenúa el aumento de la hiperactividad y el bloqueo de los receptores 5-HT3 incrementan la liberación de dopamina en el NAc, lo que puede ser la causa del bloqueo de la sensibilización presente en las ratas.¹²

Los efectos agudos de la supresión por psicoestimulantes producen un incremento mayor en los umbrales de reforzamiento cerebral lo que puede jugar un papel crítico en el desarrollo de la dependencia. En el síndrome de abstinencia por psicoestimulantes se ha demostrado la participación a nivel neurobioquímico de la función mesolímbica dopaminérgica y de la función serotoninérgica las cuales disminuyen, y el reclutamiento de los sistemas de estrés cerebral mediados por el factor liberador del cortisol (CRF). También se ha descrito la participación de otros procesos involucrados tanto en la tolerancia como en la dependencia como la estimulación de la proteínasa dependiente de AMPc y la activación del CREB³² con el concomitante aumento en la expresión de dinorfinas en el NAc. Otros

factores de transcripción aumentados son los de la familia Fos (a través de CREB u otras vías de cinasas como PKC), que se unen a miembros de la familia Jun para formar proteínas activadoras-1 (AP-1), que regulan la expresión genética. Entre estos factores destaca c-Fos, Fras-1, Fras-2 y \hat{f} FosB. Todos aumentan de modo transitorio tras el consumo de droga, excepto \hat{f} FosB que se va acumulando en el citoplasma, razón por la cual es un serio candidato para explicar cambios a largo plazo en el proceso adictivo. Experimentalmente se ha demostrado que este factor es crítico en el desarrollo de la sensibilización, y que además podría relacionarse con los fenómenos de depresión a largo plazo (LTD) en el estriado ventral porque reduce la permeabilidad de calcio en canales AMPA y hace menos excitables las neuronas.³³

Los modelos animales de recaída han demostrado la participación de la amígdala basolateral y la corteza medial prefrontal con el NAc y la amígdala extendida, involucrando, por lo tanto, a dopamina, glutamato y CRF.³⁴⁻³⁶

CONCLUSIONES

El estudio de los hallazgos neurobioquímicos recientes de los fármacos de abuso permite identificar los sustratos anatómicos, neurofarmacológicos y neurobioquímicos tanto a nivel celular como a nivel molecular, proporcionándonos claves en el estudio de la vulnerabilidad para el desarrollo de la adicción y de la recaída. Este conocimiento es necesario para el desarrollo de probables alternativas terapéuticas farmacológicas que permitan la prevención y el tratamiento en los seres humanos.

REFERENCIAS

1. Koob GF, Le Moal M. Addiction and the brain antireward system. *Annu Rev Psychol* 2008; 59: 29-53 (doi:10.1146/annurev-psych.59.103006.093548).
2. Koob GF, Le Moal M. Opponent motivational processes in addiction. In: Robbins TW, Everitt BJ, Nutt DJ (eds). *The neurobiology of addiction*. Oxford University Press; 2010, p. 8-23.
3. Koob G. Neurobiology of addiction. In: Cohen LM, Collins JrFL, Young AM, McCharge DE,

- Leffingwell TR, Cook KL, Cohen LM, et al. (eds.). *Pharmacology and treatment of substance abuse* 2009, p. 85-108. Routledge.
4. Everitt BJ, Belin D, Economidou D, Pelloux Y, Dalley JW, Robbins TW. Neural mechanisms underlying the vulnerability to develop compulsive drug-seeking habits and addiction. In Robbins TW, Everitt BJ, Nutt DJ, Robbins TW, Everitt BJ, Nutt DJ (eds.). *The Neurobiology of Addiction new vistas*. Oxford University Press; 2010, p. 25-43.
5. Belujon P, Grace AA. Hippocampus, amygdala, and stress: interacting systems that affect susceptibility to addiction. *Ann N Y Acad Sci* 2011; 1216: 114-21.
6. Pilnick SD. El concepto de alostasis: una paso más allá del estrés y la homeostasis. *Rev Hospital B Aires* 2010; 30(1): 7-12.
7. National Institute on Drug Abuse. (2005). *Research Report: Inhalant abuse*. Retrieved May 25, 2008. <http://www.drugabuse.gov/PDF/RRInhalants.pdf>.
8. Balster RL, Cruz SL, Howard MO, Dell CA, Cottler LB. Classification of abused inhalants. *Addiction* 2008; 104: 878-82.
9. Robert A. Uso de inhalantes y riesgo del consumo en adolescentes. *Adicción y Ciencia* 2011; 1: 1.
10. Secretaría de Salud. Consejo Nacional contra las Adicciones, Dirección General de Epidemiología, Instituto Mexicano de Psiquiatría, Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática. México: Encuesta Nacional de Adicciones; 2008 (ENA 2008).
11. Medina MME, Real T. Epidemiology of inhalant use. *Current Opinion in Psychiatry* 2008; 21: 247-51.
12. Bowen SE, Batos JC, Paez-Martinez N, Cruz SL. The last decade of solvent research in animal models of abuse: mechanistic and behavioral studies. *Neurotoxicol Teratol* 2006; 28: 636-47.
13. Lubman DI, Hides I, Yücel M. Inhalant misuse in youth: the need for a coordinated response. *Med J Aust* 2006; 185: 327-30.
14. Lubman DI, Yücel M, Lawrence AJ. Inhalant abuse among adolescents: neurobiological considerations. *Br J Pharmacol* 2008; 154: 316-26.
15. Cruz SL, Domínguez M. Misusing Volatile Substances for Their Hallucinatory Effects: A Qualitative Pilot Study With Mexican Teenagers and a Pharmacological Discussion of Their Hallucinations. *Substance Use & Misuse* 2011; 46(1): 84-94 (doi: 10.3109/10826084.2011.580222).

16. Cruz SL, Orta-Salazar G, Gauthereau MY, Millán-Pérez Peña L, Salinas Stefanon ML. Inhibition or cardiac sodium currents by toluene exposure. *Br J Pharmacol* 2003; 140: 653-60.
17. Kurtzman TL, Otsuka KN, Wahl RA. Inhalant abuse by adolescents. *J Adolesc Health* 2001; 28: 170-80.
18. Chalmers EM. Volatile substance abuse. *Med J Aust* 1991; 154: 269-74.
19. Takagi M, Lubman DI, Walterfang M, Barton S, Reutens D, Wood A, et al. Corpus callosum size and shape alterations in adolescent inhalant users. *Addiction Biology* 2011. doi: 10.1111/j.1369-1600.2011.00364.x.
20. Hannigan JH, Bowen SE. Reproductive Toxicology and Teratology of Abused Toluene Systems Biology in Reproductive Medicine 2010; 56: 184-200.
21. Flórez J. Farmacología humana 1997;. 3a. Ed. Madrid: Masson, S.A.; 1997.
22. Sallés J, Dierssen M. Neurobiología del abuso de anfetaminas y sustancias derivadas. In: Meanna JJ, Barturen F. Psicoestimulantes: cocaína, anfetaminas y xantinas. Bilbao: Instituto Deusto de Drogodependencias; 1995, p. 4-85.
23. Laties VG, Weiss B. The amphetamine margin in sports. *Federation Proceedings* 1981; 40: 2698-2.
24. Caldwell JA, Smythe NK, Leduc PA, Cladwell JL. Efficacy of dexedrine for maintaining aviator performance during 64 hours of sustained wakefulness: a simulator study. *Aviation Space Environ Med* 2000; 71: 7-18.
25. Koob GF, Le Moal M. Psychoestimulantes. In: Koob GF, Le Moal M (eds.). *Neurobiology of addiction*. Academic Press; 2006, p. 69-120.
26. Rothman RB, Baumann MH, Dersch CM, Romero DV, Rice KC, Carroll FI, Partilla JS. Amphetamine-type central nervous system stimulants release norepinephrine more potently than they release dopamine and serotonin. *Synapse* 2001; 39: 32-41.
27. Fernández EE. Neurobiología de la adicción a psicoestimulantes. *Rev Neurol* 2006; 43(3): 147-54.
28. Caine SB, Koob GF. Effects of dopamine D1 and D2 antagonists on cocaine self-administration in the rat through D-3 dopamine receptors. *J Pharmacol Exper Ther* 1994; 270: 209-18.
29. Haile CN, Kosten TA. Differential effects of D1 and D2-like compounds on cocaine self administration in Lewis and Fischer 344

- inbred rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 299: 509-18.
30. Caine SB, Negus SS, Mello Sk, Patel S, Bristow L, Kulagowski J, Vallone D, et al. Role o dopamine D2.like receptors in cocaine self-administration: studies with D2 receptor mutant mice and novel D2 receptor antagonists. *J Neurosc* 2002; 22; 2977-88.
31. Xi ZX, Gilbert J, Campos AC, KLine N, Ashby CR, Hagan JJ, Heidbreder CA, et al. Blockade at mesolimbic dopamine D3 receptors inhibits stress-induced reinstatement of cocaine-seeking in rats. *Psychopharmacology* 2004; 176: 57-65.
32. Nestler EJ. Historical review: Molecular and cellular mechanisms of opiate and cocaine addiction. *Trends Pharmacol Sci* 2004; 25: 210-18.
33. Nestler EJ. Molecular basis of long-term plasticity underlying addiction. *Nat Rev Neurosci* 2001; 2: 119-28.
34. Bales AS, Carpenter-Hyland EP, Chandler IJ, Woodward JJ. Alterations in glutamatergic and gabaergic ion channel activity in hippocampal neurons following exposure to the abused inhalant toluene. *Neuroscience* 2005; 130: 197-206.
35. Koob GE, Le Moal M. Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis. *Neuropsychopharmacology* 2001; 24: 97-129.
36. Utrilla P. Aspectos farmacológicos de las anfetaminas. *Ars Pharmaceutica* 2000; 41(1): 67-77.



AVANCES EN LA COMPRENSIÓN DEL FENÓMENO DE LAS ADICCIONES



VIII.

Trastornos psiquiátricos relacionados al consumo de inhalables y estimulantes tipo anfetamínico

Dr. Gerardo Heinze Martín,* Dra. Gabriela Armas Castañeda**

* Jefe del Departamento de Psiquiatría y Salud Mental de la Facultad de Medicina de la UNAM.

** Investigadora del Departamento de Psiquiatría y Salud Mental de la Facultad de Medicina de la UNAM.

El abuso de drogas representa un serio problema de salud en todo el mundo. Las drogas de abuso se pueden agrupar como estimulantes, analgésicos, narcóticos-hipnóticos y depresores.¹ Las personas desarrollan adicción a alguna droga dependiendo en parte de lo que está disponible para consumir, pero este consumo puede favorecer el abuso de otra clase de drogas.²⁻⁴

Las dificultades en las evaluaciones clínicas de los pacientes que consumen drogas, radica en distinguir entre los efectos específicos de las sustancias; es decir, las propiedades de la droga en sí, la influencia de los adulterantes y de los efectos secundarios relacionados con el estilo de vida de los toxicómanos, por ejemplo, la malnutrición, las infecciones y las enfermedades sistémicas.

Por lo tanto, en la mayoría de los casos de consumo de sustancias psicoactivas, la etiología exacta de las alteraciones en el sistema nervioso central (SNC) sigue sin estar completamente clara.

INHALABLES

El uso de inhalables es un problema serio de salud pública mundial, en particular entre los adolescentes y adultos jóvenes de países en vías de desarrollo.⁵ En la Encuesta Nacional de Adicciones realizada en México en el año 2008 (ENA, 2008),⁶ se reportó que los inhalables son la tercera droga de preferencia (después de la marihuana y la cocaína). Con base en la edad de inicio, se encontró que los sedantes (50.9%), la marihuana (55.7%), los inhalables (63.3%), y las metanfetaminas (46.5%); se consumen antes de los 18 años de edad. Es importante señalar que sólo 56.2% de la población considera que los inhalantes tienen un potencial adictivo.

Aun cuando en la ENA 2008 se reportó que en los años ochentas y noventas la cocaína desplazó en lugar de preferencia a los inhalables, el consumo de éstos actualmente ha vuelto a repuntar. Asimismo, es necesario considerar que el

uso de inhalables se asocia con el consumo de múltiples drogas ilícitas, delincuencia, depresión y conductas suicidas.⁷ Además, se han relacionado con aumento en la morbilidad y mortalidad por alteraciones cardiacas, renales, hepáticas y neurológicas.⁸

El uso de inhalables se define como la inhalación, aspiración o el fumar deliberadamente sustancias volátiles por vía nasal u oral, que inducen un efecto psicoactivo.⁹ Los inhalantes más utilizados son el pegamento, el pulidor para zapatos, la pintura, líquidos de limpieza, el nitrito de amilo y la gasolina.¹⁰ Los inhalables incluyen diferentes compuestos; hidrocarburos alifáticos, haluros de alquilo, hidrocarburos aromáticos y nitritos. Los combustibles volátiles tales como propano, butano y gasolina son los hidrocarburos alifáticos de los que más se abusa. Los haluros de alquilo, como el 1,1,1 - tricloroetano, están disponibles en una gran variedad de disolventes industriales. El tolueno y el xileno, que se encuentran en muchos tipos de pegamentos y disolventes, son los hidrocarburos aromáticos de abuso más

comunes.¹¹ El nitrato de amilo “poppers” se utilizó durante la década de los 60’s, principalmente por hombres homosexuales para mejorar el orgasmo y la relajación del esfínter anal. Otros inhalables incluyen los éteres y las cetonas.

SÍNTOMAS RELACIONADOS AL CONSUMO AGUDO POR INHALABLES

El DSM-IV-TR (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) ofrece dos amplias categorías de trastornos relacionados con los inhalables. La primera categoría es el uso de inhalantes (trastornos de abuso y dependencia de inhalables). La segunda categoría o trastorno por inhalación (por ejemplo, intoxicación por inhalantes), es la sintomatología debida a los efectos tóxicos de las sustancias inhaladas. La mayoría de los usuarios de inhalables presentan comorbilidades, principalmente con trastornos de la conducta, trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH),¹² trastorno depresivo mayor, trastorno distímico,¹³ dependencia a alcohol¹⁴ y psicosis.¹⁵

Dependencia a inhalables

Las sustancias y conductas que generan una sensación placentera son reforzadores positivos que estimulan la repetición del estímulo, entre los estímulos necesarios para la supervivencia del individuo; por tanto de la especie y que generan gratificación se incluyen la comida y el sexo. Estos comportamientos estimulan un circuito de recompensa, el cual incluye tres áreas del cerebro que están interconectadas entre sí: el área tegmental ventral (ATV), el núcleo accumbens y la corteza prefrontal. Durante un estímulo que puede resultar placentero como la administración de inhalables, el neurotransmisor dopamina es liberado por las neuronas del ATV y afecta a las neuronas del núcleo accumbens y la corteza prefrontal.

La dependencia o adicción se produce cuando un individuo repite una conducta de forma compulsiva, aunque se enfrente a consecuencias negativas. Una de las principales características de la adicción es la pérdida de control en el uso de la sustancia adictiva, por lo que la adicción

es una enfermedad con manifestaciones tanto físicas como psicológicas.¹⁶

La tolerancia a los inhalables se ha descrito en la literatura médica, pero es difícil de precisarla en humanos. Se estima que una exposición repetida a inhalables de uno o dos meses es suficiente para provocar tolerancia. La inhalación crónica primaria de solventes, principalmente tolueno, puede producir paranoia persistente, epilepsia del lóbulo temporal y disminución en el coeficiente intelectual. Estas secuelas psiquiátricas y neurológicas tras el uso crónico de solventes pueden ser irreversibles.¹⁷

Abstinencia

El síndrome de abstinencia a inhalables, comparte características con otras drogas como el etanol, benzodiazepinas; y no se considera una entidad separada en el DSM-IV.¹⁸ Los síntomas incluyen: irritabilidad, disforia, alteraciones del sueño, cefalea, sequedad de boca y lagrimeo, estos síntomas inician 24 horas a varios días después de la abstinencia. No existe un tratamiento definitivo para este síndrome,

aunque las benzodiazepinas han sido propuestas.¹⁸

SÍNTOMAS AGUDOS

La intoxicación por inhalación de vapores de solventes produce algunos efectos conductuales parecidos a los que se experimentan con el consumo e intoxicación con alcohol. Minutos después de la inhalación se presenta el mareo, desorientación y un lapso corto de excitabilidad con euforia, seguido de cefalea leve y un periodo prolongado de efecto depresor del sistema nervioso central.

Muchos usuarios han reportado elevación en el ánimo y alucinaciones (principalmente táctiles).¹⁹ La característica esencial de la intoxicación por inhalantes es la presencia de cambios clínicamente significativos como trastornos visuales, nistagmo, incoordinación motora, marcha inestable, lenguaje farfullante, dolor abdominal, pápulas en la piel, confusión, agresividad, apatía, deterioro del juicio, deterioro en el funcionamiento social u ocupacional. Estas

manifestaciones aparecen durante la intoxicación aguda o poco después de la inhalación.²⁰

En el músculo liso, como el que se encuentra en los órganos del aparato digestivo, en las vías respiratorias o en los vasos sanguíneos, se ha observado que los inhalables, principalmente los nitritos, se acumulan y provocan hipotensión arterial, así como mareos, palpitaciones, eritema facial y bochornos. No se conocen con certeza los efectos de los nitritos volátiles en el cerebro, al parecer antes de llegar al sistema nervioso los nitritos se descomponen en alcohol y en iones nitrito, estos iones inhiben la síntesis o liberación de algunos esteroides suprarrenales en el hipotálamo en cerebros de ratas.²¹

Se sabe poco acerca del mecanismo de acción de los solventes, pero sus acciones se han comparado con las drogas depresoras del SNC clásicas, como el alcohol y las benzodiazepinas, las cuales tienen un mecanismo de acción GABAérgico.²² El tolueno es el solvente volátil más utilizado, tiene un efec-

to bifásico, excitador e inhibidor, relacionado a la neurotransmisión GABAérgica. La inhalación de tolueno en ratas resulta en un incremento de los niveles de dopamina extracelular en el estriado²³ y cambios en el disparo de las neuronas dopaminérgicas en el ATV.²⁴

Los inhalables tienen la capacidad de ingresar rápidamente al cerebro debido a que son lipofílicos (más de 50% del cerebro está constituido por lípidos). El efecto rápido y breve de los inhalables en el cerebro puede explicar que los consumidores inhalen frecuentemente las sustancias volátiles.

Hace unos 20 años se creía que los solventes volátiles y los anestésicos provocaban daños neuronales debido a que rompían las membranas celulares de una manera no específica. Actualmente se sabe que estas sustancias actúan a través de ciertas proteínas de membrana dependientes de canales iónicos.

Los iones (tales como cloruro, sodio, potasio y calcio) se distribuyen de manera

uniforme dentro y fuera de la membrana neuronal, creando una carga negativa en el interior y una carga positiva fuera de la célula. Cuando se abre un canal, millones de iones pueden precipitarse dentro y fuera de la célula cada segundo. Esto resulta en una señal eléctrica, o corriente, que es la base de la comunicación rápida entre las neuronas, para regular cuando las células están en reposo y cuando se comunican entre sí. Se ha encontrado que en presencia de tolueno los canales iónicos alteran sus funciones en los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA), ácido gamma-aminobutírico (GABA) y glicina.

Los receptores de NMDA se unen a glutamato, el neurotransmisor excitatorio más importante del cerebro y están involucrados con los procesos de aprendizaje y memoria. GABA y glicina son neurotransmisores inhibitorios que están involucrados con la disminución de la actividad neuronal, es por esto que los solventes, al incidir sobre estos receptores provocan acciones depresoras parecidas a las del alcohol, los barbitúricos y las benzodiazepinas.

Función motora

Se ha observado que los inhalables pueden causar daños directos sobre la mielina de los axones, por ejemplo, en el cerebelo, el tolueno causa alteraciones en la motilidad, que resulta en una marcha inestable, incoordinación muscular y mareo. Por estudios en modelos animales se sabe que los efectos de la exposición aguda a tolueno en la función motora dependen de las concentraciones y suelen ser reversibles.²⁵

Concentraciones encontradas en consumos habituales (es decir 500-4000 ppm) provocan incoordinación motora, mientras que concentraciones altas (entre 6000-15,000 ppm) pueden resultar en coma y finalmente en muerte por depresión respiratoria.²⁶

No todos los solventes producen los mismos efectos sobre la actividad locomotora. Por ejemplo, las isoparafinas inhaladas producen incrementos en la actividad locomotora dependientes de la dosis, el nitrito de isoamilo no tiene ningún efecto sobre la locomoción y otros disolventes como

fluorotil y acetato de butilo sólo producen disminución de la actividad motriz.²⁷

Efecto anticonvulsivo y convulsivo

Aunque existen pocas investigaciones sobre los efectos anticonvulsivos de los inhalables en humanos,^{28,29} ambos efectos anticonvulsivos y convulsivos se han observado en ratones después de un patrón de abuso. Por ejemplo, la exposición aguda de tolueno (1000-6000 ppm) inhibe las convulsiones,³⁰ una inyección de tolueno (100-1,000 mg/kg, IV) aumenta el umbral convulsivo y la letalidad inducida por la nicotina, glutamato, bicuculina y picrotoxina, pero no las inducidas por estricnina. Sin embargo, estos resultados contrastan con los efectos proconvulsivos reportados tras la inhalación de fluorotil³¹ y de tolueno a altas dosis (1-2 g/kg).³²

El efecto anticonvulsivo encontrado en la administración aguda de algunos inhalables podría estar relacionado con su capacidad de inhibir los receptores NMDA y nicotínicos, así como para potenciar los

receptores GABA y/o para liberar dopamina. Otros solventes son inactivos o tienen actividad proconvulsiva. El fluorotil es un antagonista de GABA, pero los mecanismos de acción de muchos inhalables son todavía desconocidos.

Ansiolítico

El efecto ansiolítico del tolueno no es un hallazgo inesperado, ya que estos compuestos, al igual que otros depresores del sistema nervioso central, actúan sobre los receptores GABAérgicos.³³ Lo que no queda claro es si todos los inhalables comparten estas propiedades ansiolíticas y/o si la tolerancia a los efectos ansiolíticos se desarrolla después de la exposición compulsiva crónica.

En la prueba del laberinto con ratones, se observó que posterior a la administración de tolueno (2000-6000 ppm) se presentaron efectos tipo ansiolítico, como el aumento en el número de entradas y el tiempo empleado en las barras abiertas del laberinto. En contraste, el gas anestésico fluoronil parece ser ansiogénico.³⁴

Síntomas crónicos

El consumo crónico de inhalables es perjudicial para el sistema nervioso central. El abuso prolongado de tolueno puede inducir encefalopatía, que se caracteriza por la euforia, alucinaciones, nistagmus, convulsiones y coma.³⁵

La disfunción cognoscitiva y la demencia son también posibles consecuencias del abuso, así como en consumo prolongado se puede presentar atrofia cortical cerebelosa y daño cerebral generalizado. Muchos estudios sugieren una correlación entre los daños demostrables en la sustancia blanca cerebral, el nivel de deterioro, la duración y la intensidad de la exposición al tolueno.³⁶ En los casos de consumo frecuente y crónico, el daño neurológico suele ser permanente. El tolueno también puede causar daño a los nervios craneales, manifestado con opsoclonus, atrofia óptica, tinnitus y pérdida de audición neurosensorial.³⁷

Los consumidores de pegamentos y pinturas que contienen n-hexano, metil n-butil cetona y metil-isobutil-cetona también pue-

den desarrollar secuelas neurológicas periféricas.³⁸

TERATOGENESIS

Se han reportado casos de embriopatía y malformaciones congénitas en hijos de mujeres que consumieron tolueno durante la gestación. Además de que niveles muy altos de exposición materna al inhalable puede conducir a la muerte perinatal. Otras complicaciones presentes al nacimiento de los productos expuestos a tolueno son prematuridad, retraso en el crecimiento intrauterino, microcefalia con malformaciones faciales severas (como, ojos hundidos, micrognatia e implantación baja de los pabellones auriculares).³⁹

El término de síndrome por inhalables fetal ha sido adoptado para describir una constelación de efectos morfológicos y de comportamiento, con características similares al síndrome de alcohólico fetal.

CONCLUSIONES

El uso de inhalables es un problema serio, particularmente entre los adolescen-

tes y adultos jóvenes de países en vías de desarrollo. En la ENA 2008 se reportó que los inhalables son la tercera droga de preferencia. El uso de inhalables se asocia con el consumo de otras drogas ilícitas, delincuencia, depresión y conductas suicidas. Los inhalables incluyen diferentes compuestos; hidrocarburos alifáticos, haluros de alquilo, hidrocarburos aromáticos y nitritos. La intoxicación por vapores de solventes produce efectos conductuales parecidos a la intoxicación con alcohol. Minutos después de la inhalación se presenta el mareo, desorientación y un lapso de excitabilidad con euforia, seguido de cefalea leve y un periodo prolongado de efecto depresor del SNC. Además de trastornos visuales, nistagmo, incoordinación motora, marcha inestable, lenguaje farfullante, dolor abdominal, pápulas en la piel, confusión, agresividad, apatía, deterioro del juicio, deterioro en el funcionamiento social u ocupacional. El tolueno, el solvente volátil más utilizado, tiene un efecto bifásico, excitador e inhibidor, relacionado a la neurotransmisión GABAérgica. Existe evidencia sobre los efectos anticonvulsivos y ansiolíticos de los inhalables en humanos. La inhalación crónica de tolueno puede pro-

ducir paranoia persistente, epilepsia del lóbulo temporal y disminución en el coeficiente intelectual. Estas secuelas psiquiátricas y neurológicas con el uso crónico de solventes pueden ser irreversibles. No existe un tratamiento definitivo para los síntomas de abstinencia por inhalables, aunque las benzodiazepinas han sido propuestas.

ESTIMULANTES TIPO ANFETAMÍNICO

Anfetaminas y metanfetaminas, es decir, los estimulantes tipo anfetamínico (ETA) son psicoestimulantes ampliamente utilizados, estas sustancias actúan sobre los transportadores de monoaminas.¹ Se encuentran disponibles como polvos, cápsulas, tabletas o líquidos. Por lo tanto, se puede tragar, inhalar, inyectar por vía intravenosa o fumada. La composición, la pureza y las dosis son variables.⁴⁰ Sus efectos simpaticomiméticos potentes incluyen una elevación de la frecuencia cardíaca, presión arterial y un estado de hiperalerta. Los efectos adversos incluyen insomnio, nerviosismo, convulsiones, ataques de pánico, psicosis y comportamiento agresivo.^{1,41} el consumo de ETA repre-

senta el séptimo lugar en el consumo de drogas ilícitas (después de la marihuana, cocaína total, crack, alucinógenos, inhalables y heroína).⁶ Los ETA son la segunda causa más común (después de la cocaína) de los accidentes cerebrovasculares y ocurren principalmente en las personas menores de 45 años.⁴² El mecanismo propuesto en los accidentes cerebrovasculares son las elevaciones de la presión arterial, así como un efecto vasoconstrictor que también puede conducir al desarrollo de infarto isquémicos.⁴³ Por otro lado, se ha demostrado que las metanfetaminas activan genes relacionados con la inflamación de las células endoteliales del cerebro humano.⁴⁴

Diferencias clínicas dependiendo del tipo de ETA

La diferencia en los efectos entre anfetaminas y metanfetaminas es una pregunta frecuente. No se han encontrado diferencias entre las dos drogas en términos de cambios en la liberación de dopamina en el estriado, índices de eliminación u otras propiedades farmacocinéticas.⁴⁵ En dosis equivalentes no se

pueden distinguir entre los dos tipos de ETA en estudios en humanos. Sin embargo, de forma sutil, la liberación de dopamina es mayor con las anfetaminas en comparación que con las metanfetaminas en la corteza prefrontal, relacionándose esto con diferencias en la memoria de trabajo y la tolerancia conductual.⁴⁶ La idea de que las metanfetaminas son más adictivas, psicoestimulantes más potentes o que disminuyen más la actividad periférica en comparación con las anfetaminas, al parecer carece de fundamentos hasta el momento.⁴⁶

CUADROS PSIQUIÁTRICOS DEBIDOS AL CONSUMO DE ETA

Los cuadros psiquiátricos debidos al consumo de ETA se han descrito en el DSM-IV como: dependencia y consumo de ETA. Tanto la dependencia como el abuso implican un patrón desadaptativo de consumo de la sustancia dentro de un período de 12 meses. Las personas que desarrollan dependencia a ETA pueden cursar con confusión, pánico, paranoia transitoria, y/o episodios persistentes (con duración de días hasta va-

rios meses) de tipo psicótico similares a la esquizofrenia o de elevación del estado del ánimo. Síntomas depresivos suele aparecer después de la retirada, los cuáles pueden ser un síndrome de abstinencia, un aviso de depresión emergente o una combinación de ambas.⁴⁷

Dependencia a ETA

La palabra dependencia es el término que se emplea para definir un trastorno caracterizado por la búsqueda compulsiva del consumo de una sustancia, con una incapacidad de controlar la administración y con un síndrome de abstinencia durante los periodos en los que no se consume la sustancia. Para que una sustancia provoque dependencia requiere principalmente de la participación de las vías dopaminérgicas mesolímbicas.

En la dependencia a ETA, se ha demostrado la participación del núcleo accumbens, el ATV y los núcleos dorsales del rafe, con una disminución en la expresión de proteínas G inhibitoras y un incremento en la actividad de neuronas GABAérgicas.

Síndrome de abstinencia

Similar a lo que pasa con otras drogas que desarrollan dependencia, al interrumpir el consumo, es decir, durante un periodo de abstinencia a la sustancia, ocurren en los pacientes síntomas muy desagradables, caracterizados por fatiga extrema, depresión, ansiedad y en ocasiones agitación grave o paranoia con tendencia a la agresividad.

SÍNTOMAS AGUDOS

Las anfetaminas y derivados de las metanfetaminas (“drogas de diseño”) comprenden un amplio espectro de sustancias.⁴⁸ El “éxtasis” es un derivado anfetamínico con propiedades alucinógenas, cuyos componentes principales son el 3,4-metilenedioximetamfetamina (MDMA) y 3,4-metilenedioxietilamfetamina (MDE). Estas sustancias se ingieren por vía oral en forma de comprimidos. Los efectos de la MDMA y de la MDE duran alrededor de 3 a 5 horas e incluyen relajación, euforia, aumento del deseo sexual, reducción de la ansiedad y cercanía emocional con los demás.

Los efectos de la MDMA varían según la dosis, la frecuencia y la duración del uso.⁴⁹

Los síntomas agudos relacionados con el consumo de ETA pueden considerarse como efectos negativos leves (náusea, sudoración o escalofríos) o llegar a ser trastornos graves que pongan en peligro la vida (convulsiones, apoplejía e insuficiencia renal). Los efectos negativos son más frecuentes en los consumidores habituales durante los primeros minutos posteriores a la ingesta, o en algunos consumidores esporádicos con dosis elevadas.

Algunos consumidores de ETA han reportado labilidad afectiva a corto plazo, o la llamada “resaca de mitad de semana”, esto ocurre en los sujetos que consumen únicamente durante el fin de semana.

Con frecuencia es difícil predecir los efectos adversos que provocan los ETA, por ejemplo, en el caso del consumo de “éxtasis”, la droga se llega a conseguir mezclada con otras sustancias (como ketamina, parametoxianfetamina o efedrina) y es fre-

cuenta que los consumidores de ETA tienden a utilizar dos o más drogas a la vez, y por último, aparentemente algunas personas son más susceptibles que otras a los efectos tóxicos.⁵⁰ Los efectos adversos incluyen dolor de cabeza, náuseas, bruxismo (rechinar los dientes), taquicardia y aumento de la temperatura corporal. Por otra parte, pueden ocurrir hiperactividad, fuga de ideas, despersonalización, ataques de pánico, ansiedad, depresión, agitación, delirio e insomnio.⁴⁹

Entactogénicos

Nichols DE (1986) fue el primero en definir a las anfetaminas como *entactógeno*, principalmente para comparar entre los síntomas provocados por las sustancias MDMA y por los alucinógenos clásicos como la dietilamida de ácido lisérgico (LSD).⁵¹

A este perfil psicológico que se le ha llamado entactogénico y se puede describir como una sensación de contacto con el mundo interior, con un gran sentimiento de proximidad con los demás, mayor intros-

pección, aumento en la capacidad para analizar los sentimientos sobre uno mismo y de los demás.^{49,52-54}

Es complejo dilucidar un mecanismo específico que explique la aparición de propiedades entactógenas en los ETA. Por ejemplo, la liberación de dopamina en diversas áreas cerebrales como la corteza motora, el hipotálamo y el hipocampo. Este mecanismo también es una explicación de la anorexia producida por los ETA.^{55,56}

Anorexigénicos

Algunos ETA tienen efectos sobre la reducción del apetito, por lo cual son comercializados. Si bien, este efecto es temporal, por el fenómeno de tolerancia a las sustancias, lo que hace necesario incrementar las dosis para conseguir los mismos efectos; esta tolerancia pone en riesgo a los consumidores de desarrollar efectos secundarios sobre el SNC.

Tanto el incremento en la liberación de dopamina como la inhibición en la recaptura de serotonina son modelos teóricos que

explican el desarrollo de los síntomas anorexigénicos de los ETA. Al parecer, el incremento en la dopamina total se produce por bloqueo de la recaptura (parecido a lo que pasa con el consumo de cocaína) y por incremento en la liberación del neurotransmisor a nivel neuronal, principalmente en el hipotálamo lateral, sitio donde se regula la sensación del apetito.⁵⁷ Mientras que el efecto en los receptores serotoninérgicos se parece al provocado por la fluoxetina, un inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina, el cual mantiene al neurotransmisor en el espacio intracelular para estimular a los receptores 5-HT₁.⁵²

Alucinaciones

Se han reportado por parte de los consumidores de ETA la sensación de ilusiones visuales y auditivas, con frecuencia relacionadas con la administración de anfetaminas en fiestas (raves); estas reuniones se caracterizan por la presencia de estímulos visuales y auditivos intensos. Con

menor frecuencia se han reportado las ilusiones táctiles. Se ha observado que las percepciones ilusorias y las alucinaciones propiamente dichas aparecen con los consumos de ETA a dosis muy altas o cuando se consumen por una vía de administración rápida como la nasal o la intravenosa.

Alteraciones cognoscitivas (MEMORIA)

Hasta la fecha, los hallazgos más consistentes en las deficiencias cognoscitivas encontradas en consumidores crónicos de “éxtasis” se han encontrado en la memoria.^{47,58,59} En los cerebros de los animales de laboratorio, incluidos los primates no humanos, la exposición a MDMA se ha asociado con neurotoxicidad dopaminérgica y serotoninérgica,^{52,54,60-64} por neurodegeneración y pérdida axonal, aunque el mecanismo exacto todavía no está claro.^{53,54,61,62,64} Las hipótesis actuales incluyen la formación de metabolitos tóxicos de MDMA con la generación de radicales libres, así como el estrés oxidativo, excitotoxicidad, la apoptosis y la disfunción mitocondrial.^{60,64,65}

Síndrome serotoninérgico

El síndrome serotoninérgico se caracteriza por un incremento extremo y peligroso de la temperatura corporal, relacionado con el consumo de ciertas drogas, entre ellas, el “éxtasis”. Esta hipertermia puede agravarse por el consumo en ambientes cálidos, como los clubes nocturnos y durante periodos largos de actividad sin la hidratación apropiada.⁵⁰

La hipertermia presente en el síndrome serotoninérgico, parece ser dosis-dependiente y puede causar degeneración y muerte neuronal.⁶⁶

Sobredosis

Se han descrito dos fenómenos relacionados con el consumo agudo y crónico de las sustancias psicoactivas relacionadas con el abuso y la posibilidad de sobredosis de las mismas. El primero es la tolerancia, la cual tienen como objetivo de los usuarios la búsqueda de los efectos estimulantes de la sustancia, por medio de aumentar la dosis con el uso subsecuente. Y el segundo mecanismo es la taquifi-

laxia, propiedad relacionada con los receptores catecolaminérgicos, que se ha asociado con la presencia de sobredosis, condición grave que puede poner en peligro la vida del consumidor.

Otro evento que puede ocurrir en los consumidores de ETA es la tolerancia inversa o sensibilización, que se caracteriza por presentar un cuadro de sobredosis posterior al consumo de las dosis habituales de la sustancia. La tolerancia inversa podría ser el mecanismo que explique la aparición de episodios psicóticos durante el consumo de ETA. Esta sensibilización se debe a una disminución en la sensibilidad de los receptores D2 presinápticos en el núcleo accumbens, que tendrán como efecto neto un incremento en la liberación de dopamina en la hendidura sináptica y, por lo tanto, un aumento en el efecto de la sustancia en el organismo.

Las causas más frecuentes de muerte por sobredosis suelen ser la hipertermia maligna, insuficiencia hepática aguda, accidentes cerebrovasculares e hiponatremia.

Por otro lado, la sobredosis por metilfenidato, que es más frecuente que ocurra en pacientes sin TDAH, produce agitación, alucinaciones, psicosis, letargo, ataques epilépticos, hipertensión e hipertermia.⁶⁷

Otro factor que se tiene que tomar en cuenta, en relación con la posibilidad de intoxicación por ETA, es que alrededor de 5 a 9% de las personas del grupo étnico caucásica tienen deficiencias en una enzima del grupo CYP-450, encargada de la N-desmetilación del MDMA (CYP2D6).⁶⁸ Por lo tanto, estos individuos tienen mayor riesgo de sufrir una intoxicación por sobredosis.

SÍNTOMAS CRÓNICOS

Tradicionalmente, se han identificado dos consecuencias muy graves en el consumo crónico de ETA: la dependencia y la psicosis anfetamínica o metanfetamínica. Pero también existen otras consecuencias deletéreas que hay que tomar en consideración como la depresión, las crisis convulsivas y el parkinsonismo inducido por anfetaminas.

Psicosis-Esquizofrenia

La psicosis inducida por ETA es un trastorno mental similar a los episodios de esquizofrenia. Se caracteriza por confusión, delirio, pánico y diversos tipos de alucinaciones. Este trastorno se acompaña de sensaciones muy desagradables (por ejemplo, la sensación de que hay insectos caminando sobre la piel), desconfianza y delirio paranoide. La paranoia intensa puede conducir a un comportamiento agresivo o a la violencia, tendencias homicidas y suicidas.

Lesiones cerebrales secundarias a ETA

El MDMA interactúa con diferentes circuitos de neurotransmisores, principalmente con el sistema dopaminérgico y serotoninérgico.^{48,49,52-54} Se han reportado complicaciones cerebrovasculares posteriores al consumo de "éxtasis".⁶⁹⁻⁷³ Por ejemplo, en el globo pálido, se han encontrado lesiones hiperintensas bilaterales,^{74,75} además, de necrosis, cambios difusos y astrogliosis espongiiforme de la sustancia blanca.⁷⁵

Otros hallazgos neuropatológicos postmortem después de abuso de “éxtasis” son: coagulopatía intravascular diseminada (secundaria a la hipertermia), edema cerebral, hemorragias focales y pérdida de las células nerviosas.⁷⁶

A nivel neuronal se han encontrado alteraciones de tipo directo e indirecto, en el primer caso se puede observar una pérdida neuronal en los consumidores de la sustancia, e indirectamente, se encuentran daños en los astrocitos, los axones y la vasculatura cerebral. En apoyo de este hallazgo es la observación realizada en modelos animales, de que las drogas de abuso pueden provocar muerte neuronal por apoptosis.⁷⁷⁻⁸¹

Los mecanismos propuestos en las alteraciones directas a nivel neuronal son la disminución en la neurotransmisión en las vías serotoninérgicas, manifestándose esto, en modelos animales, como una disminución en la densidad neuronal. Otro mecanismo relacionados con la neurotoxicidad son los metabolitos intermedios de las sustancias psicoactivas, los aminoá-

cidos ex citatorios (principalmente en el caso de la d-anfetamina, MDMA, MDA y MDE).

Otro factor que parece incrementar la degeneración neuronal es la hipertermia⁸² que aparece como consecuencia de la administración de estos fármacos. Así, la MDMA que produce una respuesta hipertérmica dosis dependiente, va a producir una degeneración neuronal mucho mayor que la MDEA, cuya potencia hipertérmica es menor.⁶⁶

USO TERAPÉUTICO DE LOS ESTIMULANTES DEL SNC

Las anfetaminas estuvieron disponibles para prescripción desde enero del año 1939. Inicialmente su consumo ocurrió en estudiantes y posteriormente en artistas, músicos, soldados y choferes. Hasta 1946, la industria farmacéutica promovió el uso de las anfetaminas en treinta patologías, incluyendo el tratamiento de la adicción a opioides, plasia cerebral infantil, mareo, náuseas debidas a radioterapia e hipo frecuente.⁸³ Los ETA tienen la capacidad de incrementar la empatía; por lo tanto, algunos psiquiatras

propusieran el uso terapéutico de estos compuestos como coadyuvantes en la psicoterapia de algunas enfermedades mentales, aunque los estudios clínicos no resultaron ser muy concluyentes.

En la actualidad las anfetaminas, metanfetaminas y metilfenidato son aún ampliamente prescritos para el control del peso corporal, narcolepsia y TDAH. El Instituto Nacional de Salud Mental de Estados Unidos (National Institute of Mental Health) reportó que entre 3-5% de la población infantil presenta TDAH y el número de niños americanos tratados con derivados de anfetaminas incrementaron entre de 0.6 a 2.4% entre los 1987 y 1996.⁸⁴

El metilfenidato es un miembro de la familia de los ETA, con efectos sobre el SNC y el sistema cardiovascular. En personas con TDAH, el metilfenidato produce un efecto paradójico debido a que reduce la hiperactividad, la impulsividad y el déficit de atención. El mecanismo por el cual el metilfenidato es eficaz para el TDAH no está completamente claro, aunque se ha sugerido que se debe al aumento específico

en la señalización dopaminérgica de tipo "tónica".⁸⁵

Este medicamento tiene un margen elevado de seguridad y la dosis terapéutica resulta ser más baja que la que se consume con fines no médicos. Los sujetos que consumen metilfenidato fuera de indicación médica llegan a preferir las vías de administración inhaladas o inyectadas de las tabletas pulverizadas o disueltas, para buscar un efecto euforizante. Algunos efectos indeseables son nerviosismo, cefalea, insomnio, anorexia y taquicardia.⁶⁷

CONCLUSIONES

El abuso de drogas es un problema de salud a nivel mundial. En el caso de los ETA no se conocen sus efectos a profundidad; debido a la presencia de adulterantes en las sustancias psicoactivas, el estilo de vida de los toxicómanos y la comorbilidad con otros trastornos por uso de sustancias. Las anfetaminas y las metanfetaminas tienen efectos simpaticomiméticos potentes y son la segunda causa de accidentes cere-

brovasculares en personas menores de 45 años. Los ETA tienen dos componentes principales: MDMA y MDE. Las manifestaciones clínicas incluyen dolor de cabeza, náuseas, bruxismo, taquicardia y aumento de la temperatura corporal. A las anfetaminas se les han llamado entactógenas porque pueden provocar una sensación de contacto con el mundo interior y un sentimiento de proximidad con los demás. También tienen un efecto temporal sobre la reducción del apetito, al incrementar la liberación de dopamina en el hipotálamo lateral, sitio donde se regula la sensación del apetito. Otros síntomas presentes durante el consumo de ETA son las alucinaciones y las deficiencias cognitivas principalmente en la memoria. Se han identificado dos consecuencias muy graves en el consumo crónico de ETA: la dependencia y la psicosis. Pero también existen otras consecuencias deletéreas que hay que tomar en consideración como la depresión, las crisis convulsivas y el parkinsonismo inducido por anfetaminas.

REFERENCIAS

1. Quinn DI, Wodak A, Day RO. Pharmacokinetic and pharmacodynamic principles of illicit drug use and treatment of illicit drug users. *Clin Pharmacokinet* 1997; 33(5): 344-400.
2. Galea S, Coffin PO. Drug overdose: new insights, innovative surveillance, and promising interventions. *J Urban Health* 2003; 80(2): 186-8.
3. Darke S. Polydrug use and overdose: overthrowing old myths. *Addiction* 2003; 98(6): 711.
4. Steentoft A, Teige B, Holmgren P, Vuori E, Kristinsson J, Hansen AC, et al. Fatal poisoning in Nordic drug addicts in 2002. *Forensic Sci Int* 2006; 160(2-3): 148-56.
5. Wu LT, Pilowsky DJ, Schlenger WE. Inhalant abuse and dependence among adolescents in the United States. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004; 43(10): 1206-14.
6. Encuesta Nacional de Adicciones 2008. 1a. Ed. Instituto Nacional de Salud Pública; 2009.
7. Borges G, Walters EE, Kessler RC. Associations of substance use, abuse, and dependence with

- subsequent suicidal behavior. *Am J Epidemiol* 2000; 151(8): 781-9.
8. Anderson CE, Loomis GA. Recognition and prevention of inhalant abuse. *Am Fam Physician* 2003; 68(5): 869-74.
 9. National Institute on Drug Abuse, Inhalant Abuse DHHS publication No. 00-3818. Rockville, MD: National Institute of Health (NIDA, 2000).
 10. McGarvey EL, Clavet GJ, Mason W, Waite D. Adolescent inhalant abuse: environments of use. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1999; 25(4): 731-41.
 11. Linden CH. Volatile substances of abuse. *Emerg Med Clin North Am* 1990; 8(3): 559-78.
 12. Mackesy-Amiti ME, Fendrich M. Inhalant use and delinquent behavior among adolescents: a comparison of inhalant users and other drug users. *Addiction* 1999; 94(4): 555-64.
 13. Evren C, Barut T, Saatcioglu O, Cakmak D. Axis I psychiatric comorbidity among adult inhalant dependents seeking treatment. *J Psychoactive Drugs* 2006; 38(1): 57-64.
 14. Sakai JT, Hall SK, Mikulich-Gilbertson SK, Crowley TJ. Inhalant use, abuse, and dependence among adolescent patients: commonly comorbid problems. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004; 43(9): 1080-8.
 15. Hernandez-Avila CA, Ortega-Soto HA, Jasso A, Hasfura-Buenaga CA, Kranzler HR. Treatment of inhalant-induced psychotic disorder with carbamazepine versus haloperidol. *Psychiatr Serv* 1998; 49(6): 812-5.
 16. Gerasimov MR, Schiffer WK, Marsteller D, Ferrieri R, Alexoff D, Dewey SL. Toluene inhalation produces regionally specific changes in extracellular dopamine. *Drug Alcohol Depend* 2002; 65(3): 243-51.
 17. Byrne A, Kirby B, Zibin T, Ensminger S. Psychiatric and neurological effects of chronic solvent abuse. *Can J Psychiatry* 1991; 36(10): 735-8.
 18. Brouette T, Anton R. Clinical review of inhalants. *Am J Addict* 2001; 10(1): 79-94.
 19. Evans AC, Raistrick D. Phenomenology of intoxication with toluene-based adhesives and butane gas. *Br J Psychiatry* 1987; 150: 769-73.
 20. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM IV-TR). 4th. Ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
 21. McHugh MJ. The abuse of volatile substances. *Pediatr Clin North Am* 1987; 34(2): 333-40.
-

-
22. Bowen SE, Balster RL. Desflurane, enflurane, isoflurane and ether produce ethanol-like discriminative stimulus effects in mice. *Pharmacol Biochem Behav* 1997; 57(1-2): 191-8.
23. Stengard K, Hoglund G, Ungerstedt U. Extracellular dopamine levels within the striatum increase during inhalation exposure to toluene: a microdialysis study in awake, freely moving rats. *Toxicol Lett* 1994; 71(3): 245-55.
24. Riegel AC, French ED. An electrophysiological analysis of rat ventral tegmental dopamine neuronal activity during acute toluene exposure. *Pharmacol Toxicol* 1999; 85(1): 37-43.
25. Kjellstrand P, Holmquist B, Jonsson I, Romare S, Mansson L. Effects of organic solvents on motor activity in mice. *Toxicology* 1985; 35(1): 35-46.
26. Bowen SE, Balster RL. A direct comparison of inhalant effects on locomotor activity and schedule-controlled behavior in mice. *Exp Clin Psychopharmacol* 1998; 6(3): 235-47.
27. Bowen SE, Balster RL. A comparison of the acute behavioral effects of inhaled amyl, ethyl, and butyl acetate in mice. *Fundam Appl Toxicol* 1997; 35(2): 189-96.
28. Flanagan RJ, Meredith TJ, Ramsey JD. Volatile substance abuse-an overview. *Hum Toxicol* 1989; 8(4): 257-9.
29. Miller PW, Mycyk MB, Leikin JB, Ruland SD. An unusual presentation of inhalant abuse with dissociative amnesia. *Vet Hum Toxicol* 2002; 44(1): 17-9.
30. Cruz SL, Gauthereau MY, Camacho-Munoz C, Lopez-Rubalcava C, Balster RL. Effects of inhaled toluene and 1,1,1-trichloroethane on seizures and death produced by N-methyl-D-aspartic acid in mice. *Behav Brain Res* 2003; 140(1-2): 195-202.
31. Koblin DD, Eger EI, 2nd, Johnson BH, Collins P, Terrell RC, Speers L. Are convulsant gases also anesthetics? *Anesth Analg* 1981; 60(7): 464-70.
32. Silva-Filho AR, Pires ML, Shiotsuki N. Anticonvulsant and convulsant effects of organic solvents. *Pharmacol Biochem Behav* 1992; 41(1): 79-82.
33. Beckstead MJ, Weiner JL, Eger EI, 2nd, Gong DH, Mihic SJ. Glycine and gamma-aminobutyric acid(A) receptor function is enhanced by inhaled drugs of abuse. *Mol Pharmacol* 2000; 57(6): 1199-205.
-

34. Bowen SE, Wiley JL, Balster RL. The effects of abused inhalants on mouse behavior in an elevated plus-maze. *Eur J Pharmacol* 1996; 312(2): 131-6.
35. Lazar RB, Ho SU, Melen O, Daghestani AN. Multifocal central nervous system damage caused by toluene abuse. *Neurology* 1983; 33(10): 1337-40.
36. Filley CM, Heaton RK, Rosenberg NL. White matter dementia in chronic toluene abuse. *Neurology* 1990; 40(3 Pt 1): 532-4.
37. Hormes JT, Filley CM, Rosenberg NL. Neurologic sequelae of chronic solvent vapor abuse. *Neurology* 1986; 36(5): 698-702.
38. Lolin Y. Chronic neurological toxicity associated with exposure to volatile substances. *Hum Toxicol* 1989; 8(4): 293-300.
39. Wilkins-Haug L, Gabow PA. Toluene abuse during pregnancy: obstetric complications and perinatal outcomes. *Obstet Gynecol* 1991; 77(4): 504-9.
40. Karch SB. *Karch's Pathology of Drug Abuse* 4th. Ed. Boca Raton: CRC Press; 2008.
41. Trelles L, Jeri R. Central nervous system stimulants: cocaine, amphetamine, nicotine. In: Vinkens PJ, Bruyn GW, de Wolff FA (eds.). *Handbook of Clinical Neurology*. Vol. 65: Intoxications of the Nervous Systems, Part II. Amsterdam: Elsevier; 1995, p. 251-72.
42. Kaku DA, Lowenstein DH. Emergence of recreational drug abuse as a major risk factor for stroke in young adults. *Ann Intern Med* 1990; 113(11): 821-7.
43. Yen DJ, Wang SJ, Ju TH, Chen CC, Liao KK, Fuh JL, et al. Stroke associated with methamphetamine inhalation. *Eur Neurol* 1994; 34(1): 16-22.
44. Lee YW, Hennig B, Yao J, Toborek M. Methamphetamine induces AP-1 and NF-kappaB binding and transactivation in human brain endothelial cells. *J Neurosci Res* 2001; 66(4): 583-91.
45. Lamb RJ, Henningfield JE. Human d-amphetamine drug discrimination: methamphetamine and hydromorphone. *J Exp Anal Behav* 1994; 61(2): 169-80.
46. Shoblock JR, Maisonneuve IM, Glick SD. Differences between d-methamphetamine and d-amphetamine in rats: working memory, tolerance, and extinction. *Psychopharmacology (Berl)* 2003; 170(2): 150-6.
47. Gouzoulis-Mayfrank E, Daumann J. Neurotoxicity of methylenedioxyamphetamines (MDMA; ecstasy) in humans: how strong is the

- evidence for persistent brain damage? *Addiction* 2006; 101(3): 348-61.
48. Christophersen AS. Amphetamine designer drugs-an overview and epidemiology. *Toxicol Lett* 2000; 112-113: 127-31.
49. Kalant H. The pharmacology and toxicology of "ecstasy" (MDMA) and related drugs. *CMAJ* 2001; 165(7): 917-28.
50. Martin I, Lampinen TM, McGhee D. Methamphetamine use among marginalized youth in British Columbia. *Can J Public Health* 2006; 97(4): 320-4.
51. Nichols DE. Differences between the mechanism of action of MDMA, MBDB, and the classic hallucinogens. Identification of a new therapeutic class: entactogens. *J Psychoactive Drugs* 1986; 18(4): 305-13.
52. de la Torre R, Farre M, Roset PN, Pizarro N, Abanades S, Segura M, et al. Human pharmacology of MDMA: pharmacokinetics, metabolism, and disposition. *Ther Drug Monit* 2004; 26(2): 137-44.
53. Huether G, Zhou D, Ruther E. Causes and consequences of the loss of serotonergic presynapses elicited by the consumption of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "ecstasy") and its congeners. *J Neural Transm* 1997; 104(8-9): 771-94.
54. McKenna DJ, Peroutka SJ. Neurochemistry and neurotoxicity of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "ecstasy"). *J Neurochem* 1990; 54(1):14-22.
55. Freo U. Cerebral metabolic effects of serotonin drugs and neurotoxins. *Life Sci* 1996; 59(11): 877-91.
56. Marek GJ, Aghajanian GK. LSD and the phenethylamine hallucinogen DOI are potent partial agonists at 5-HT_{2A} receptors on interneurons in rat piriform cortex. *J Pharmacol Exp Ther* 1996; 278(3): 1373-82.
57. Liang NY, Rutledge CO. Comparison of the release of [³H]dopamine from isolated corpus striatum by amphetamine, fenfluramine and unlabelled dopamine. *Biochem Pharmacol* 1982; 31(6): 983-92.
58. Reneman L, Booij J, Majoie CB, Van Den Brink W, Den Heeten GJ. Investigating the potential neurotoxicity of Ecstasy (MDMA): an imaging approach. *Hum Psychopharmacol* 2001; 16(8): 579-88.
59. Verbaten MN. Specific memory deficits in ecstasy users? The results of a meta-analysis. *Hum Psychopharmacol* 2003; 18(4): 281-90.
60. Frost DO, Cadet JL. Effects of methamphetamine-induced neurotoxicity on the development of neural
-

- circuitry: a hypothesis. *Brain Res Brain Res Rev* 2000; 34(3):103-18.
61. Commins DL, Vosmer G, Virus RM, Woolverton WL, Schuster CR, Seiden LS. Biochemical and histological evidence that methylenedioxymethylamphetamine (MDMA) is toxic to neurons in the rat brain. *J Pharmacol Exp Ther* 1987; 241(1): 338-45.
62. Ricaurte GA, McCann UD, Szabo Z, Scheffel U. Toxicodynamics and long-term toxicity of the recreational drug, 3, 4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, Ecstasy). *Toxicol Lett* 2000; 112-113: 143-6.
63. Curran HV. Is MDMA (Ecstasy) neurotoxic in humans? An overview of evidence and of methodological problems in research. *Neuropsychobiology* 2000; 42(1): 34-41.
64. Lyles J, Cadet JL. Methylenedioxymethamphetamine (MDMA, Ecstasy) neurotoxicity: cellular and molecular mechanisms. *Brain Res Brain Res Rev* 2003; 42(2): 155-68.
65. Zhou JF, Zhou YH, Zhang L, Chen HH, Cai D. 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) abuse markedly inhibits acetylcholinesterase activity and induces severe oxidative damage and liperoxidative damage. *Biomed Environ Sci* 2003; 16(1): 53-61.
66. Colado MI, Granados R, O'Shea E, Esteban B, Green AR. The acute effect in rats of 3,4-methylenedioxyethamphetamine (MDEA, "eve") on body temperature and long term degeneration of 5-HT neurones in brain: a comparison with MDMA ("ecstasy"). *Pharmacol Toxicol* 1999; 84(6): 261-6.
67. Klein-Schwartz W. Abuse and toxicity of methylphenidate. *Curr Opin Pediatr* 2002; 14(2): 219-23.
68. Gonzalez FJ, Meyer UA. Molecular genetics of the debrisoquin-sparteine polymorphism. *Clin Pharmacol Ther* 1991; 50(3): 233-8.
69. Bertram M, Egelhoff T, Schwarz S, Schwab S. Toxic leukencephalopathy following "ecstasy" ingestion. *J Neurol* 1999; 246(7): 617-8.
70. Bitsch A, Thiel A, Rieckmann P, Prange H. Acute inflammatory CNS disease after MDMA ("ecstasy"). *Eur Neurol* 1996; 36(5): 328-9.
71. Gledhill JA, Moore DF, Bell D, Henry JA. Subarachnoid haemorrhage associated with MDMA abuse. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56(9): 1036-7.
72. Hanyu S, Ikeguchi K, Imai H, Imai N, Yoshida M. Cerebral infarction associated with 3,4-methylenedioxymethamphetamine ("Ecstasy") abuse. *Eur Neurol* 1995; 35(3): 173.
-

73. Harries DP, De Silva R. "Ecstasy" and intracerebral haemorrhage. *Scott Med J* 1992; 37(5): 150-2.
 74. Spatt J, Glawar B, Mamoli B. A pure amnestic syndrome after MDMA ("ecstasy") ingestion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62(4): 418-9.
 75. Squier MV, Jalloh S, Hilton-Jones D, Series H. Death after ecstasy ingestion: neuropathological findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58(6): 756.
 76. Milroy CM, Clark JC, Forrest AR. Pathology of deaths associated with "ecstasy" and "eve" misuse. *J Clin Pathol* 1996; 49(2): 149-53.
 77. Campbell VA. Tetrahydrocannabinol-induced apoptosis of cultured cortical neurones is associated with cytochrome c release and caspase-3 activation. *Neuropharmacology* 2001; 40(5): 702-9.
 78. Davidson C, Gow AJ, Lee TH, Ellinwood EH. Methamphetamine neurotoxicity: necrotic and apoptotic mechanisms and relevance to human abuse and treatment. *Brain Res Brain Res Rev* 2001; 36(1): 1-22.
 79. Boronat MA, Garcia-Fuster MJ, Garcia-Sevilla JA. Chronic morphine induces up-regulation of the pro-apoptotic Fas receptor and down-regulation of the anti-apoptotic Bcl-2 oncoprotein in rat brain. *Br J Pharmacol* 2001; 134(6): 1263-70.
 80. Hu S, Sheng WS, Lokensgard JR, Peterson PK. Morphine induces apoptosis of human microglia and neurons. *Neuropharmacology* 2002; 42(6): 829-36.
 81. Jiang Y, Yang W, Zhou Y, Ma L. Up-regulation of murine double minute clone 2 (MDM2) gene expression in rat brain after morphine, heroin, and cocaine administrations. *Neurosci Lett* 2003; 352(3): 216-20.
 82. Miller DB, O'Callaghan JP. The role of temperature, stress, and other factors in the neurotoxicity of the substituted amphetamines 3,4-methylenedioxymethamphetamine and fenfluramine. *Mol Neurobiol* 1995; 11(1-3): 177-92.
 83. Bett WR. Bensedrine sulphate in clinical medicine; a survey of the literature. *Postgrad Med J* 1946; 22: 205-18.
 84. Olfson M, Marcus SC, Weissman MM, Jensen PS. National trends in the use of psychotropic medications by children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41(5): 514-21.
 85. Knutson B, Bjork JM, Fong GW, Hommer D, Mattay VS, Weinberger DR. Amphetamine modulates human incentive processing. *Neuron* 2004; 43(2): 261-9.
-

AVANCES EN LA COMPRENSIÓN DEL FENÓMENO DE LAS ADICCIONES



IX. Interculturalidad y adicciones

Mtra. Guillermina Natera,* Fransilvania Callejas**

* Directora del Departamento de Investigaciones Epidemiológicas y Psicosociales. Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente Muñiz"
** Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente Muñiz".

“No basta estar de acuerdo en que los pobres del mundo tienen necesidad de la globalización, al menos tanto como los ricos; también es necesario garantizar que tengan aquello que necesitan...medidas organizadas para el cuidado de la salud, instalaciones educativas, instituciones efectivas en la preservación de la paz y el orden sociales”

Amartya Sen

¿QUÉ ES LA INTERCULTURALIDAD?

El tema con el que me invitaron a participar para esta publicación en la búsqueda de las mejores prácticas en el abordaje de las adicciones, fue el de la interculturalidad. Comprender, abordar y llevar a la práctica un proceso de interculturalidad, representa un reto de responsabilidad social para el siglo XXI en muchos sentidos, para la salud en general y para el fenómeno de las adicciones, en particular. Vivimos un mundo que no puede escapar fácilmente a la globalización. A través del acceso a medios de comunicación, migraciones, etc., se han permeado intensamente las culturas. Abordar este tema es ambicioso, por lo que sólo se plantearán algunas reflexiones y al final me referiré a una experiencia de investigación e intervención en este campo, orientada a las comunidades indígenas y su relación con las adicciones.

La interculturalidad como método de investigación aborda el deseo de conocer, comprender, entender qué piensan, qué sienten, cómo es cada cultura y

cómo se pueden integrar culturas con cosmovisiones, lenguas, diferentes.¹ Podemos aproximarnos a este conocimiento, pero fácilmente nos percatamos de que la interculturalidad cabal es imposible de lograr, sin embargo debemos caminar hacia ella, porque este proceso es irreversible.

De manera muy general se dice que la interculturalidad se refiere a la interacción entre grupos humanos de distintas culturas, bajo el supuesto de que ninguno debiera estar por encima del otro, con la creencia de que ninguno domina un conocimiento, favoreciendo la horizontalidad y la apertura a las diversas sociedades y colectividades.

Cuando una cultura entra en contacto con otra, se modifican las condiciones de una o de ambas, pero generalmente es en desigualdad. En ese intercambio se diluyen unos bienes por otros, tanto materiales como simbólicos propiciándose la subordinación.² Las desigualdades han llevado a las diferencias culturales asimétricas, sobre todo cuando una de las dos culturas decide lo que debe hacer la otra, incluso aunque se piense *que es por su bien*, este proceso muchas veces no es consciente.

E.B. Tylor³ sugiere que “civilización o cultura es una totalidad compleja que incluye conocimientos, creencias, arte, derecho, costumbres y cualesquiera otras actitudes o hábitos adquiridos por el ser humano como miembro de una sociedad” y como señala García Claolini,⁴ por elementales que sean poseen sentido y coherencia dentro de sí, aunque muchas de sus prácticas nos desconcierten son funcionales para su existencia. Como lo puede ser

algunos rituales, el consumo de alcohol o de alguna otra droga.

Si bien es cierto que la interculturalidad favorece el desarrollo humano, también pueden significar implicaciones negativas en la calidad de vida de la población, sobre todo porque los beneficios y perjuicios no se distribuyen por igual y como consecuencia el impacto en la salud también se ve afectado.⁵ En especial los grupos indígenas cargan con el peso del prejuicio que se convierte en auto estigma, y los lleva a pensar que sus valores, aprendizajes, las formas curativas, la vestimenta, están equivocados. Desgraciadamente, el dominio de las culturas se legitima por ser mayoritarias, no porque sus saberes sean válidos, sino porque cuentan con los medios y los códigos para ejercer ese poder. Así las poblaciones urbanas cuando invaden culturas rurales o indígenas les resulta fácil legitimar su estructura porque lo hacen como si esto fuera natural.

Las prácticas de una cultura urbana-urbana; urbana-indígena, pueden generar hostilidad entre ellas porque resultan ajenas, extrañas⁶ y la reacción inmediata puede ser desaprobatoria, no porque sea mala, sino porque resulta diferente y opuesto a lo que se conoce, aunque este proceso puede no ser contundente, pues aquellas personas que conocen claramente su cultura son más flexibles y capaces de comprender las manifestaciones de culturas diferentes a la suya.⁷

El lenguaje constituye una de las barreras más importantes en la comunicación o aplicación de

programas de salud, porque al no conocerlo se desarrollan sentimientos y emociones negativas entre las personas generando frustración por no poder comprender y comunicar sentimientos, pensamientos y saberes. Estas emociones negativas favorecen la construcción de prejuicios y estereotipos hacia la cultura con la que entran en contacto.⁸

Berruecos⁹ sugiere que la globalización promueve diversos cambios en la población indígena de muchas sociedades, señala en especial, en el caso de Puebla, se han desplazado las actividades agrícolas por el trabajo en las maquiladoras, propiciando movimientos humanos del campo a la ciudad y cambios en la dinámica familiar, así como en los hábitos respecto al uso de tiempo libre. De esta manera la población indígena sufre un proceso de cambio por las modificaciones que trae consigo el libre comercio, y entre las desventajas más visibles se encuentra la modificación de los patrones de consumo de alcohol.

Si bien la globalización ha llevado a cerrar las brechas interculturales en varios sentidos, los pueblos ya no son lo que fueron; sin embargo la desigualdad, las posiciones de subordinación internacionales tal vez sean más oscuras, por un lado, los jóvenes tienen oportunidad de migrar ya sea al extranjero o a las urbes y regresan con otras “ideas” transformados, pensando que quien está mal es su comunidad y abruptamente imponen costumbres, rivalizan creando desajustes una vez más entre lo que se ignora y el conocimiento, que siempre viene de fuera, entonces se enfrentan a

una transformación a la cual se rebelan los adultos incluso aunque sea benéfica. Las comunidades, unas más que otras, sufren crisis de identidad para las que tampoco hay un sector social que contribuya a orientarlas en este proceso. Cómo entender que los hijos ya no se vistan como ellos, que prefieran otras comidas, que tengan otras formas de relación entre las parejas, que escuchen otra música y a su vez no sientan que ellos como personas, son los rechazados.

Sin embargo, en este proceso no queda de otra, se van asimilando los hábitos y costumbres y entonces se imitan los patrones de consumo de alcohol impuestos por la cultura dominante desarrollando nuevos patrones de ingestión,¹⁰ tal es el caso de lo que pasa en muchas comunidades de México y toda América Latina, que han cambiado la bebida que producían para el autoconsumo, más económica, por la cerveza que les ocasiona fuertes descompensaciones económicas en la familia.

DE LA INTERCULTURALIDAD EN EL CAMPO DE LA SALUD

Lerin y Ríos¹¹ señalan que a pesar de los logros que el Sector Salud ha tenido en los últimos años en las zonas marginadas es necesario reconocer que la atención sigue presentando insuficiencias como la falta de médicos, visitas muy espaciadas, poca confianza hacia el personal de salud, además de la preferencia de la población por recurrir con médicos tradicionales para atender sus males.

El alcoholismo y el incipiente consumo de drogas no se queda atrás, no hay personal especializado para estos temas, a excepción de algunos grupos de Alcohólicos Anónimos (AA), y aun éstos son escasos, las religiones evangelistas han tenido más impacto en este terreno sin saber bien a bien cómo, ni por qué.

Hemos señalado anteriormente que el uso de distintas lenguas, el analfabetismo, etc., representan barreras en la comunicación, pero, además, es conocido el prejuicio del Sector Salud hacia la forma de vida y las costumbres de la población, la descalificación de las prácticas tradicionales, la creencia de que en la población indígena hay una “falta de cultura médica”,¹¹ estas barreras resultan aún más complejas porque en ocasiones la población no encuentra solución a sus dolencias en los servicios de salud y sólo pueden resolverlos con un médico tradicional, quien entiende, resuelve y contiene de manera efectiva esos malestares.¹¹ Además, los jóvenes médicos o enfermeras, con la mejor de las intenciones recién egresados, se enfrentan por primera vez en su servicio a un paciente real en las comunidades rurales o indígenas y ante la impotencia de no tener los códigos para entender otros estilos de vida, o sus padecimientos, la respuesta casi como una defensa o alivio a su miedo o sensación de incompetencia, termina siendo de crítica y descalificación de la población, culpándolos de no avanzar en su tratamiento por su ignorancia o tradiciones, en lugar de tratar de entenderlos y aprender de ellos. Tampoco tienen tiempo para ello, hay que trabajar intensamente.

Sin embargo, en México la interculturalidad es un tema que debiera estar presente, pues casi 12% de la población es indígena, y se distribuye en toda la república en más de 60 grupos lingüísticos,^{12,13} lo que evidentemente resulta un reto para la formulación de programas preventivos en salud. Se requiere comprender el concepto de salud-enfermedad que estos grupos étnicos poseen.

Lerín, et al.¹¹ sugieren que las enfermedades tradicionales representan un “desencuentro intercultural” tanto en su identificación y diagnóstico como en la eficacia para atenderlas, como es el caso del susto, pérdida, del alma, alcoholismo, alcoholización, no se reconoce lo que para esa cultura representa enfermar o morir, etc. El concepto salud-enfermedad en estos casos tiene un significado diferente para el médico, el paciente y el curandero y cada uno recurre a aquello que dictan sus conocimientos; el médico desde un enfoque más biológico y el curandero desde una dimensión espiritual, ambiental y física¹⁴ cada uno emplea los saberes propios de su cultura, aquello que reconoce como válido.

En ese sentido la interculturalidad en salud tiene como objetivo reconocer las diferencias entre culturas y compartir lo que cada una de ellas posee para fortalecer conocimientos y prácticas que permitan el desarrollo óptimo de ambas.^{15,16}

Sin embargo, cuando una cultura se considera “superior” no reconoce el valor de los conocimientos

y prácticas originarias como la de los sanadores indígenas y promueve en esta población otros conocimientos y formas de atención desplazando sus prácticas ancestrales,¹ que les fueron efectivas y los sanaron oportunamente. Les enseñan a desconfiar de sus saberes. Al respecto, *cuando estaba trabajando en zonas indígenas, un habitante llegó con su pequeño de siete años, que tenía dolor de estómago, a preguntar por la doctora del centro de salud, desafortunadamente no estaba, ellos habían recorrido una gran distancia a pie para visitarla. Me comentó que también quería aprovechar para que le registraran su asistencia para cumplir con la visita obligatoria del Programa Oportunidades, tal vez era su motivación más importante. Ante su gran desánimo, le pregunté, cómo él se había curado en otro tiempo el dolor de estómago, me comentó una serie de remedios y le dije ¿usted le daría esos remedios a su hijo?, tímidamente sí, me dijo, ¿cree que le ayudaría?, sí. Le comenté que si los tenía a la mano, respondió afirmativamente, ¿mientras encuentra a la doctora se los daría? Y me dijo que sí. (Notas de campo, 2007*)*. Lo que quiero señalar con este ejemplo es que hay una cierta desconfianza de seguir sus propias tradiciones que les han sido efectivas. El médico le da más confianza además la obligatoriedad de cumplir con un requisito para recibir otro beneficio económico les impide confiar en sus saberes, o irlos desplazando, hasta desgraciadamente substituirlos.

Reconocer el contexto cultural ayudaría a comprender la forma en que la población identifi-

* Natera G: Evaluación de programas de prevención en el campo de las adicciones. Proyecto de investigación. Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente, 2007-2011.

ca, interpreta y atiende las enfermedades en sus comunidades para tener sensibilidad, flexibilidad y competencia para comunicar de manera clara y sencilla los padecimientos que reconoce la medicina alópata que promueven los médicos y complementarla con los tratamientos tradicionales.¹⁶⁻¹⁸ Desde este enfoque, médicos y población, tratarían de conocer aquello que les resulta ajeno a sus prácticas habituales sin descalificar al otro¹, sino al contrario incorporar conocimientos y formas de atención tradicionales.

Esto implicaría desarrollar habilidades para mostrar otras opciones de atención, desarrollar aquello a lo que nombran “competencia intercultural”; ser tolerante, tener disponibilidad para aprender del otro, entender otras culturas y estar dispuesto a transferir la propia, tener la capacidad para comunicarse claramente con el otro, habilidad para insertarse en el mundo de otros de forma exitosa.¹⁸ Según Pedersen¹⁹ la competencia intercultural consiste en el desarrollo de la autoconciencia, conocimientos y destrezas.

No podemos dejar de mencionar la necesidad de reconocer y comprender el concepto de síndrome de filiación cultural que se refiere a los aspectos socioculturales a considerar para entender y atender los procesos mórbidos de una población¹⁴ puesto que aparecen en contextos culturales específicos y que por ello son considerados síndromes pues sus síntomas no pueden ser claramente definidos.^{1,20}

En México, en algunas regiones se han llevado a cabo estrategias en las que el médico tradicional y el alópata atiendan los padecimientos aunque generalmente consisten en capacitar a los médicos tradicionales en nuevas prácticas, en aquellas que propone la medicina occidental. Aunque se esfuerza para sumarse a países como Bolivia, Brasil, Chile, Perú, Colombia y Venezuela que ya trabajan en propuestas y estrategias de salud intercultural como lo propone la OPS.²¹

CONSUMO DE ALCOHOL Y LA INTERCULTURALIDAD

¿Qué pasa en el campo del alcohol y la interculturalidad? treinta y cuatro años después sigue vigente el postulado que Trice²² planteó en su interesante libro sobre Alcoholismo en América, que el alcohol en la región es la droga nacional por excelencia, que su abuso constituye un grave problema de salud y que los intentos por explicar este fenómeno siguen siendo limitados y añadiríamos que el desarrollo del tratamiento es todavía más incipiente.

Las creencias y estereotipos que se tienen acerca del alcoholismo interfieren en la forma en que se identifica y atiende, por ello asociar el alcoholismo a procesos puramente culturales puede contribuir en el diseño de programas parciales de atención, tratamiento e intervención que muchas veces contribuye en la permanencia del problema por-

que se considera como parte de una característica de la comunidad y no cómo una dificultad en salud que requiere ser atendida.²³

El mayor acceso y disponibilidad de alcohol en las comunidades indígenas junto con las malas condiciones de vida, laborales, falta de salud, educación y de programas de prevención y tratamiento por consumo de alcohol, contribuyen a una alta tasa de morbilidad y mortalidad por causas relacionadas con alcohol²⁴ y atender el uso de bebidas alcohólicas en la población indígena es difícil pues se da en un contexto cultural específico, según usos y costumbres.

El alcoholismo en comunidades indígenas o rurales es un buen ejemplo de lo que en ocasiones aparece asociado a determinados síndromes culturales, principalmente a la *pérdida del alma*²⁵ cuando por estar en estado alcohólico se corre el riesgo de que el alma salga del cuerpo y no pueda regresar a él o bien como un determinante indirecto cuando se experimentan episodios de violencia y se genera en algún integrante de la familia *el susto*.

En la comunidad hñahñu, una señora comentaba que su esposo toma con frecuencia y lo hace hasta emborracharse, pero su mayor problema era que al estar ebrio era violento física y verbalmente. Llegaba a su casa y maldecía a toda la familia pero un día, estando alcoholizado comenzó a convulsionar, ella y sus hijos se asustaron mucho porque creyeron que “se le había metido el mal”, que “el diablo estaba en él” porque era muy grosero así que la opción de atención para su problema fue recurrir a

un sanador tradicional y a la iglesia para pedirle a Dios que lo perdonara y no se alejara de ellos y así no le ocurriera nuevamente esto. El alcoholismo no se asoció a la convulsión, por parte de la familia, no sabemos si el sanador si lo consideró. (Notas de campo. Evaluación de programas de prevención en el campo de las adicciones). Estos son los puntos en que deben converger saberes ¿Qué respuesta podría dar un médico ante una familia agobiada por considerar al esposo poseído por un ente maligno? El médico poco sensible atendería el episodio del consumo de alcohol sólo desde su saber, sin considerar lo que la familia piensa o cree. En el plano de la interculturalidad debiera estar preparado para entender la visión del familiar pero también para poder dar una explicación e información breve y clara acerca de que el alcohol podría haber sido el causante, sin descalificar el uso de otras prácticas tradicionales. La interculturalidad entonces es un proceso y debe ir en dos sentidos, reducir las barreras del médico para reconocer otras prácticas de sanación y las de la población para conocer y recurrir a otras opciones de atención.

MÁS DATOS SOBRE CONSUMO DE ALCOHOL

El consumo de alcohol entre la población indígena representa un grave problema no solamente porque la ingesta excesiva afecta a grupos de personas económicamente activas y se asocia a una serie de problemas sociales, sino por los daños que el alcohol produce en el organismo debilitado por la desnutrición, la pobreza y la marginación extrema de estas poblaciones.²⁶

Además las nuevas prácticas de consumo asociadas a la migración nacional e internacional afectan no sólo la economía de las familias, sino la reconstrucción de la identidad de generaciones jóvenes donde hay un aumento en el consumo de alcohol y acceso a nuevas bebidas.

La Encuesta Nacional de Adicciones del 2002 determinó que el consumo per cápita en población rural es de 2.72 litros frente a 3.48 de la población urbana.²⁷ Tanto en zonas rurales como urbanas predominan patrones de consumo moderado alto y consuetudinario en los hombres, y en las mujeres un patrón de baja frecuencia y baja cantidad, sin embargo, el consumo entre la población femenina ha aumentado.²⁸ Se estima que 10.5% de la población masculina rural cumple con los criterios de dependencia al alcohol, porcentaje mayor al 9.3% de hombres del ámbito urbano. En el caso de las mujeres rurales fue de 0.4% frente al 0.7% de las mujeres urbanas.

Los problemas más frecuentes entre varones rurales y urbanos son haber iniciado una discusión o pelea con su esposa o compañera mientras estaba bebiendo (12.9 y 11.6%, respectivamente) los problemas con las autoridades sin incluir los de tránsito (8.4 y 3.7%).²⁸

La violencia doméstica es uno de los efectos del consumo de alcohol. En comunidades indígenas, el 25.5% de las mujeres sufre algún tipo de violencia ejercida por parte de la pareja. El 42.7% de las agresiones ocurrieron cuando la pareja estaba bajo los efectos del alcohol produciendo alguna lesión en

32% de los casos y dolor corporal en 59.25%, indicando que se requirió atención médica y por supuesto un gasto en la economía familiar.²⁹

LA INCORPORACIÓN DE UN MODELO DE INTERVENCIÓN Y SUS RETOS EN BUSCA DE LA INTERCULTURALIDAD

Siguiendo esta línea de pensamiento se realizó un estudio de factibilidad para conocer la conducta imperante alrededor del consumo de alcohol, los usos, costumbres actitudes, creencias, las barreras posibles y las necesidades de intervención en población indígena (hñahñu) del Valle del Mezquital en el Estado de Hidalgo.

A fin de disminuir el ámbito de confrontación intercultural, se previeron dos momentos de aproximación: un estudio etnográfico y uno de la posible intervención. El primer momento perseguía conocer la percepción de los hábitos y significados relacionados con el consumo de alcohol y la vivencia de los familiares. Encontramos a una comunidad adulta masculina atemorizada, de que le cambien sus patrones de consumo o, que le quiten o influyan en una prestación que tienen del gobierno (Programa Oportunidades), porque se sienten amenazados de que los obliguen a ir a tratamiento cuando son consumidores y negarse piensan que afectaría sus beneficios porque saben que hoy en día el abuso de alcohol es una de las preocupaciones del sector salud.

La comunidad está en un proceso de transición en considerar ya al pulque* como una bebida alcohó-

* El ejemplo de una región mazahua al inicio de la investigación se les preguntaba qué bebidas alcohólicas consumían y decían que ninguna, después de varios casos se les preguntó ¿no consumen pulque? "Ah sí, mucho pero eso no es alcohol"³¹

lica por lo que no se la dan a los niños ni a los jóvenes,³⁰ que causa daños a la salud aunque, se sigue considerando como una bebida que forma parte de la cultura, de la tradición. Es común observar cómo una conducta normal el beber uno o dos litros de pulque por las mañanas o durante la faena, sobre todo en personas adultas, no obstante, la disponibilidad de cerveza representa una opción para viejos y jóvenes.

En relación con las mujeres en un inicio, no informaban que hubiera un consumo problemático de alcohol, incluso comentaban que ahí “nadie toma”, contrastando con lo que informaban, médicos, enfermeras y maestros que argumentan que existen muchos problemas de alcoholismo expresando “todo el pueblo bebe mucho” atribuyendo a ello los problemas que tienen los niños en la escuela, soslayando que sean problemas del sistema educativo.

Tratando de aclarar la discrepancia de opiniones nos llevó a varios caminos, entre otros, a aclarar lo relativo al lenguaje. Nos percatamos que preguntábamos *¿Quién toma en su familia?* la respuesta de una parte de la población fue “nadie toma”. Identificamos que “tomar” en realidad significa que se “emborrachan diario” ser borracho, beber diario y en ese sentido muy pocos tenían estas características, los bebedores eran más bien los fines de semana. Preguntar por “beber alcohol” tampoco es significativo en su lenguaje, se requirió preguntar con claridad sobre las bebidas, cerveza, pulque, aguardiente, etc. En consecuencia identificar el patrón

de consumo epidemiológico tampoco resulta fácil, pues siempre refieren al consumo como “mucho” “poco” o “nada” y la abstinencia no necesariamente se refiere al consumo nulo. Al igual que los hombres, pero por otras razones, las mujeres también presentaban temor a dar información acerca de la vida familiar y sobre todo de las conductas de los hombres, así también ellas sentían amenazado su beneficio del programa oportunidades si no respondían con deseabilidad. Una vez aclarada la independencia de los investigadores de este programa la comunicación fluyó.

Una de las estrategias para disminuir el riesgo de las consecuencias por el consumo, usadas internacionalmente, es controlar el número tragos estándar por ocasión de consumo, pero esto es algo imposible de concebir en estas comunidades. El estudio etnográfico nos permitió conocer las resistencias para implementar esta conducta que había sido difundida por el Sector Salud. Un grupo de hombres entre 40 y 50 años, en un exceso de confianza con la investigadora en una conversación informal, comentaban con asentimiento de todos los demás *“mire, la verdad queremos decirle, entendemos lo que ustedes nos quieren decir, eso de dejar de beber o de contar los tragos, pues eso no lo van lograr con nosotros, los adultos crecimos así y así nos vamos a morir, vayan con los jóvenes, a ellos (señalando hacia donde estaba la secundaria) si les pueden ayudar”*.

Una vez rota la resistencia inicial, las mujeres comenzaron a expresarse y a admitir que sus esposos

consumían bebidas alcohólicas “si toma, pero no se emborracha” “no toma mucho” “lo normal”. Sólo después de un largo proceso se sintieron en confianza para explicar que experimentaban una serie de problemas familiares relacionados con el consumo de bebidas alcohólicas de su pareja y que requerían apoyo “mi esposo toma mucho y necesito ayuda” “cómo lo puedo ayudar” “yo, no me quiero hundir con él” “me faltó al respeto, llega tomado, asusta a mis hijos y siento que esto no es vida por eso he pensado que tal vez sea mejor morirme” “siento que nadie, nadie siente nada por mí” “me siento sola no tengo con quien platicar”.

Lo anterior evidenció la necesidad de aportar una opción de atención a estas mujeres. Para ello era necesario enfrentar las barreras que habíamos detectado: la percepción que se tiene sobre el consumo de alcohol, beber se considera una conducta normal; el lenguaje; la arraigada organización patriarcal que impide a las mujeres hablar de lo que sucede en familia y de la forma de consumo del hombre, de su obediencia y sumisión, el temor al chisme, dificultando la solicitud de ayuda, pues es común que los profesionales de la salud no guarden la confidencialidad, con deseo de apoyar a las mujeres es usual que le comenten al marido “tu mujer me ha dicho que te has portado mal” como una forma de llamarle la atención. Sin embargo, esto tiene consecuencias para la mujer y finalmente una barrera más que son las condiciones de pobreza en que vive la población, su tiempo y recursos que están destinados a satisfacer necesidades básicas de subsistencia y los servicios de salud generalmente se encuentran alejados.

LA INTERVENCIÓN

Con base en lo anterior, se planeó la intervención contemplando que ésta debería:

- a) Respetar sus prácticas culturales, respetar su derecho a no informar sobre cosas que no deseen ventilar con extraños.
- b) Explicar con claridad, sencillez y empatía.
- c) Implementar intervenciones breves, de ayuda rápida y útil para la resolución de sus problemas.
- d) Contar con orientadores tolerantes, flexibles ante el uso de tiempo o las ausencias y finalmente.
- e) Integrar a la población en la toma de decisiones sobre el proceso de construcción del programa de atención y que éstos respondieran a sus necesidades, es decir, que sean ellos quienes decidan qué hacer.

Se contempló que la intervención propiciara mecanismos que debiliten la influencia del chisme, siendo los orientadores los responsables de garantizar el derecho a la confidencialidad.

La siguiente etapa fue la adaptación cognitiva y cultural de los materiales psicoeducativos³² con base en un modelo probado en zona urbana³³ cuyo proceso duró dos años.

LA APLICACIÓN Y EVALUACIÓN

Con la idea internacional de la interculturalidad, de que involucrar a la comunidad en el proceso de intervención garantiza que el programa vaya de acuerdo con las características culturales y patrones locales de comportamiento aumentando las posibilidades de tener éxito para que las comunidades se apropien de la intervención y la mantengan funcionando³⁴ se capacitó a profesionales de la salud de la zona (enfermeras, médicos, técnicos en salud) para la aplicación de la intervención breve. Sin embargo, ninguno de ellos pudo aplicarlo, por muchas razones, entre otras, por la carga excesiva de trabajo para cumplir las metas en salud (esquema de vacunación de animales y humanos, otra campañas de salud, etc., además de las actividades administrativas). Otros no aceptaron aplicar el modelo porque les daba miedo y aquéllos que sí aceptaron, su jefe directo no se los permitió.

En ese sentido se capacitó a dos psicólogas a las que se les identificó como orientadoras, una proveniente de la zona urbana en el Distrito Federal y otra originaria de la región, donde se implementaría la intervención. A pesar de que una de las orientadoras ya había formado parte del estudio etnográfico tuvo que ganarse la confianza de las mujeres y lo hizo incluso con más facilidad por su condición de “extranjera” porque probablemente les garantizaba confidencialidad; la segunda, nativa del lugar tuvo que llevar a cabo la intervención en comunidades alejadas a la suya para favorecer que las mujeres tuvieran confianza.

EVALUACIÓN DE LA EFECTIVIDAD

La implementación de la intervención fue bien aceptada por un grupo de mujeres, que se comprometió a asistir periódicamente a sus sesiones pese a todas las dificultades que se les presentaban como la distancia, el tiempo, el clima, el dinero, el chisme, etc. La intervención tenía una duración aproximadamente de cinco sesiones. A pesar de las adversidades pudieron concluir. Esta respuesta quizá se debió a que encontraban beneficios inmediatos en su bienestar emocional, algunas mujeres comentaban “cuando hablo de mis problemas me siento mejor”, pero, sobre todo, recuperaban el sentimiento de que su vida era importante y eso les hacía creer que valía la pena continuar “ay señorita si usted viene hasta acá sólo para escucharme entonces pienso que mi vida vale mucho y quiero seguir adelante”.¹⁷

Este sentimiento de confianza y de empatía las motivó a continuar, con entusiasmo analizaban distintas formas de enfrentar sus problemas considerando los beneficios que podían encontrar en cada uno, meditaban acerca del apoyo que recibían y reflexionaban acerca de lo que querían hacer para sentirse mejor.

La intervención breve contribuyó a reducir síntomas físicos, psicológicos y depresivos, también modificaron algunos estilos de enfrentamiento que disminuían su estrés lo que les permitía centrarse más en sus necesidades personales y buscar alternativas más benéficas para ellas y el resto de la familia (ver evaluación de antes y después de la intervención),³⁴ pero, sobre todo, se reflejó en sus

acciones y actitudes cotidianas. Las mujeres expresaron sentirse más tranquilas, con mayor libertad para tomar decisiones y enfrentar su situación con mejores estrategias para su salud. En algunos casos la mejora repercutió en la búsqueda y obtención de un empleo o en establecer límites al bebedor.

La participación entusiasta de estas mujeres probablemente se deba a que se respetaron las características culturales y no sintieron que la intervención impusiera modificaciones en prácticas cotidianas sino que es una intervención psicoeducativa que promueve en las mujeres un proceso reflexivo haciendo uso de sus propios recursos para identificar aquello que les afecta y para optar por actitudes y conductas más sanas de acuerdo a sus creencias. Además de que se desarrolló en un ambiente de empatía y confianza.

Una evaluación al año de la intervención se puede apreciar que los beneficios persisten; las mujeres que participaron mantienen formas de enfrentamiento que les resultan saludables y la reducción de su sintomatología física, psicológica y depresiva y expresan “ahora me siento bien, trato de resolver mis problemas de otra manera” “si no fuera por ustedes quién sabe qué sería de mí”, es decir, encontraron en la intervención una respuesta a sus necesidades de atención emocional.

Una ventaja de este programa es que es respetuoso de las creencias y saberes de la gente, es de bajo costo, se lleva a cabo en un periodo corto; no requiere espacios ni personal especializado, pero sí entrenado, por lo que puede llevarse

a cabo en cualquier lugar que garantice confidencialidad. Esto beneficia su aplicación en comunidades como la aquí mencionada que cuenta apenas con la infraestructura básica en los centros de salud.

REFLEXIONES FINALES

Si bien en este trabajo hemos puesto atención en comprender los sufrimientos de los familiares ocasionados por un consumo excesivo de uno de sus miembros, a través de la aplicación de un modelo de intervención, no significa que el alcoholismo esté siendo atendido. Hay una carencia de modelos que apoyen toda la problemática de adicciones, si bien el abuso del alcohol es el problema más importante, las drogas en parte por la migración, se están convirtiendo en un problema emergente, para el que estas sociedades no están preparadas para atenderlo.

Las dificultades planteadas por la interculturalidad pueden ser un reto si de lo que se trata es de influir en una norma, valor, costumbre. Éstas no necesariamente son inquebrantables si la comunidad se percata de que es un problema para ellos, que desean cambiar y contribuir para resolverlo, lo que implicaría una convicción de las partes involucradas.

En este proceso puede contribuir el desarrollo de políticas que propicien la capacitación del personal de salud en aspectos relacionados con la interculturalidad, que promuevan el fortalecimiento y desarrollo de competencias que permitan a estos pro-

fesionales un proceso de integración de lo mejor de cada cultura, para desarrollar en este caso estrategias de prevención en el ámbito de las adicciones.

Lo anterior no es un asunto fácil, se requiere no sólo de voluntad, comunicación, comprensión del medio y la cultura, sino también de asignación de recurso material, humano, de infraestructura, que muchas veces impide al sector salud y social ofrecer una atención de calidad para responder a las necesidades de la población. Por ello es un imperativo social lograr compromisos en la promoción de una salud intercultural.

En nuestro caso el estudio del contexto y el conocimiento de éste favorecieron entender desde la perspectiva de la población, cómo viven y experimentan el consumo del alcohol. Y aunque toda intervención comunitaria es por sí misma una irrupción en la vida del otro, hacerlos partícipes de la toma de decisiones sobre qué y cómo resolver las dificultades permitió mediar la situación y tener mayor éxito.

De esta manera se pudo lograr un consenso, una visión compartida sobre el problema de consumo de alcohol pues no se trata de culpar a los indígenas de los problemas que ocurren en la comunidad, tampoco de juzgar estas prácticas, se trata de compartir información para atender un problema.

En ese sentido la reflexión nos conduce a pensar que el problema no sólo radica en un grupo social, ni como origen ni como causa. El mantenimiento

de hábitos de consumo de alcohol también fueron impuestos históricamente con fines de aprovechamiento de fuerza laboral por caciques, que utilizaron el alcohol como forma de pago en las faenas, como trueque, etc., y hoy en día la publicidad y la estrategia de mercado de la industria alcoholera.

En muchas ocasiones el personal de salud lejos de ayudar a esta población la rechaza y estigmatiza como personas “imposibles de cambiar” por no entender la mirada médica occidental.

Parafraseando a Amyrta, la comunidades indígenas son las más olvidadas, la pobreza es su característica, pero no se puede soslayar ni negar que requieren del desarrollo pero éste no debe basarse en el aspecto económico, sino en el desarrollo humano en su conjunto de tal manera que la atención al problema de la pobreza, acompañado de educación y salud, juega un papel importante en el desarrollo humano y en la prevención de grandes malestares de salud y sociales.

REFERENCIAS

1. Berteley M. Conflicto intercultural, educación y democracia activa en México, ciudadanía y derechos indígenas en el movimiento pedagógico intercultural bilingüe en Los Altos, la Región Norte y la Selva Lacandona de Chiapas. CIESAS: México, D.F; 2007.
2. Salaverry O. Interculturalidad en salud. *Rev Peru Med Exp Salud Pública* 2010; 27(1): 80-93.
3. Tylor EB. *Cultura primitiva. Los orígenes de la cultura.* Madrid: Editorial Ayuso; 1977.

4. García-Claclini N. Culturas populares en el capitalismo. México: Grijalbo; 2002.
5. Pedersen D. Pueblos en metamorfosis: el impacto de la pobreza, el racismo y la violencia política sobre la salud mental. IV congreso latinoamericano de ciencias sociales y medicina. México: 1997.
6. Cohen-Emerique M. Análisis de incidentes críticos: un modelo para la comunicación intercultural. Antipodes; 1999.
7. Maya JI. Estrategias de entrenamiento de las habilidades de comunicación intercultural. Portularia 2002; 2: 91-108.
8. Ramos-Vidal. Identificando áreas sensibles en los contactos interculturales: un estudio exploratorio. Revista de Psicología 2011; 29(1): 67-99.
9. Berruecos L. La transformación de los patrones de consumo de alcohol, como resultado de la globalización, en una zona indígena de México. En: Perspectivas Políticas 2003; 16: 1-34.
10. Blane HT. "Acculturation and drinking in an Italian-american community". J.S.A 1977; 38: 1324-46.
11. Lerín S, Ríos E. Salud mental y alcoholismo: un tema intercultural olvidado. Propuesta de capacitación para el personal de salud que atiende a población indígena. En: Civeras M, Herrera M (comp.). México: Estudios de antropología Biológica. XII; 2007, p. 751-72.
12. Localidades Indígenas 2005. Comisión Nacional para el Desarrollo de los Pueblos Indígenas Unidad de Planeación y Consulta. Dirección de Información e Indicadores. Disponible en: <http://www.cdi.gob.mx/localidades2005/index.html> Consultado Mayo 29,2012.
13. Los pueblos indígenas de México 2010. Comisión Nacional para el Desarrollo de los Pueblos Indígena. Disponible en: http://www.cdi.gob.mx/index.php?option=com_content&view=article&id=1387&Itemid=24 Consultado Mayo 29,2012.
14. Arganis E. Las enfermedades desde un enfoque antropológico: Epidemiología sociocultural y síndromes de filiación cultural. En: Citarella L, Zangari A (ed.). Yachay Tinkuy, salud interculturalidad en Bolivia y América Latina. PROHISABA. Bolivia: 2009, p. 231-5.
15. Barriguete A, Reartes D, Venegas RM, Moro MR. La salud mental en contextos interculturales. Servicios de salud con calidad intercultural en pueblos amerindios. yolpahtli. SEP. México, D.F.: 2003.
16. Lerin S. Antropología y salud intercultural: desafíos de una propuesta. Desacatos 2004; 15-16 otoño invierno: 111-125.
17. Natera G, Callejas F, Barker S, Little T, Medina P. "pa' qué sirvo yo, mejor me muero": Hacia la construcción de la percepción de sintomatología depresiva en una comunidad indígena. Salud Mental 2012; 35: 63-70.
18. Gómez-Schlaikier S. La competencia intercultural como llave para el desarrollo del Perú. Cuad Difus 2009; 14 (26).
19. Pedersen PB. A handbook for developing multicultural awareness. Alexandria: VA: American Counseling Association; 1994.
20. Comelles JM, Martínez H. Enfermedad, cultura y sociedad. Madrid: EUDEMA; 1993.
21. Organización Panamericana de la Salud. Una visión de salud intercultural para los pueblos indígenas de las Américas. Washington, D.C: OPS; 2008.

22. Trice H. Alcoholism in America, Krieger. New York: 1978.
23. Gutman M. Etnicidad, alcohol y aculturación. *Alteridades* 2002; 12: 19-34.
24. Room R, Jernigan D, Carlini-Marlatt B, Gureje O, Mäkelä K, Marshall M, Medina-Mora ME, et al. Alcohol in developing societies: A public health approach. Helsinki, Finland: Finnish Foundation for Alcohol Studies; 2002.
25. López A. Cuerpo humano e ideología. Los conceptos de los antiguos nahuas. México: Universidad Autónoma de México; 1980.
26. Alcohol y Salud de los Pueblos Indígenas. Organización Panamericana de la Salud, Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud; 2005.
27. Secretaría de Salud. Consejo Nacional Contra las Adicciones. Encuesta nacional de adicciones 2002. Tabaco, alcohol, y otras drogas: resumen ejecutivo. México: Secretaría de Salud CONADIC.
28. Medina-Mora ME, Robles R, Cortina D, Real T. Evaluación de políticas públicas para el control del abuso del alcohol en México. México: Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz; 2009.
29. Encuesta de Salud y Derechos de las Mujeres Indígenas. México D.F.: Instituto Nacional de Salud Pública; 2008.
30. Natera G, Tiburcio M, García E, Valeriano Y, et al. Una visión antropológica de los desafíos para un programa de intervención relacionado con el consumo de alcohol en una comunidad indígena. *Antropología física y salud en sociedad. Viejas tradiciones y nuevos retos*. México: Instituto Nacional de Antropología e Historia-ENHA; 2007, p. 329-48.
31. Natera G, Orozco C. Opiniones sobre el consumo de alcohol en una comunidad semirural, *Salud Pública de Mexico* 1981; 25: 473-84.
32. Tiburcio M. Adaptación de un modelo de intervención para familiares de usuarios de alcohol en una comunidad indígena. Tesis doctorado. México: Facultad de Psicología Universidad Nacional Autónoma de México; 2009.
33. Natera G, Tiburcio M, Mora J, Oxford J. Apoyando a familias que enfrentan el consumo de alcohol y drogas. Instituto Nacional de Psiquiatría. México: Editorial Pax; 2009.
34. Natera G, Medina P, Callejas F, Juárez F, et al. Efectos de una intervención a familiares de consumidores de alcohol en una región indígena de México. *Salud Mental* 2011; 34: 195-201.

