



UNIVERSIDAD DE JAÉN
Facultad de Humanidades y Ciencias de la Educación

Trabajo Fin de Grado

Cocaína y Cerebro: Estudios recientes.

Alumno/a: **Lucía López Unguetti**

Tutor/a: Prof. Dña. M^a Ángeles Agüero Zapata.
Dpto.: Psicobiología.

Junio, 2019

Resumen

Este trabajo de fin de grado consiste en la revisión bibliográfica de varios artículos sobre el deterioro de las distintas regiones del cerebro debido al consumo de cocaína. El objetivo principal es determinar cuáles son efectos fisiológicos que produce la cocaína en este órgano. La drogadicción es una enfermedad que se caracteriza principalmente por la búsqueda compulsiva de una droga determinada. Este consumo hace que el cerebro sufra determinados cambios y por ello necesita consumir esta sustancia de forma compulsiva y cada vez en cantidades mayores. La cocaína, en concreto, es una de las drogas que más se consume en el mundo. Hace que se produzcan cambios tanto neuroquímicos como estructurales en las áreas corticales y en otras estructuras. Estos cambios se observan en neurotransmisores como la dopamina, la serotonina y la noradrenalina. También, con el consumo, se observan cambios en el aprendizaje, la memoria etc. Hay muchas enfermedades asociadas al consumo de esta sustancia y, en los últimos años, se han incrementado los problemas en la salud pública debido a esto.

Palabras clave: cocaína; drogadicción; estructuras corticales; dopamina; enfermedad;

Abstract

This end-of-grade project consists of the bibliographic review of several articles on the deterioration of the different regions of the brain due to the use of cocaine. The main objective is to determinate the physiological effects the cocaine produces in this organ. Drug addiction is a disease that is mainly characterized by the compulsive search for a certain drug. This consumption causes the brain to suffer certain changes and therefore needs to consume this substance compulsively and increasingly in larger quantities. Cocaine, in particular, is one of the most consumed drugs in the world. It causes changes both neurochemical and structures in the cortical areas and other structures. These changes are seen in neurotransmitters such as dopamine, serotonin and noradrenaline. Changes in learning, memory, etc. are also observed with consumption. There are many diseases associated with the consumption of this substance and, in recent years, public health problems have increased due to this fact.

Keywords: cocaine; drug addiction; cortical structures; dopamine; disease;

Índice

Resumen	2
Palabras clave.....	2
1. Introducción	4
2. Qué es una drogadicción	5
3. Cocaína	7
4. Partes del cerebro afectadas.....	10
4.1 Cambios biológicos	11
4.2 Otros deterioros	19
5. Discusión.....	21
6. Conclusiones	22
7. Referencias bibliográficas	24

1. Introducción

Actualmente, la cocaína, que es la droga de abuso que se va a tratar en este trabajo, es una de las más consumidas en el mundo. Se trata de un estimulante muy adictivo que afecta de una forma directa al cerebro.

Esta droga de abuso es obtenida de las hojas de coca que son originarias de los Andes Amazónicos. La cocaína, actualmente, se distribuye en la calle, en forma de “polvo fino, blanco y cristalino”. En la antigüedad, la cocaína purificada era uno de los principios activos de tónicos y elixires para algunas enfermedades y también se utilizaba para combatir el cansancio (Díaz Ruiz, 2015).

Hace unas décadas, esta droga, era consumida por la todas las clases sociales, es decir, también estaban incluidas las clases con menos poder adquisitivo. Normalmente, cuando aumenta el consumo de esta droga suele estar muy relacionado con el ocio en la noche, debido a la creencia de un éxito social rápido y la novedad del consumo de drogas de una forma recreativa. En torno al 90% de los consumidores de estimulante es habitual que consuman algún otro a la vez, como por ejemplo el alcohol, la marihuana y la heroína. Aunque hay que destacar que en los últimos años el consumo de esta única droga ha aumentado. La cocaína está relacionada con los ingresos hospitalarios, los suicidios y las muertes (Minozzi, Cinquini, Amato, Davoli, Farrell, Pani y Vecchi, 2015).

La cocaína, crea adicción debido a que se producen cambios fisiológicos en nuestro organismo. En la mayoría de las ocasiones se producen cambios en el comportamiento, generalmente, a causa del impulso para consumir droga de una forma continua. La adicción se ha relacionado con el uso de sustancias psicoactivas, sin embargo, se está extendiendo a otros ámbitos en los que no es necesario el consumo de sustancias, como por ejemplo, la ludopatía (Barrionuevo, 2013).

La O. M. S. (Organización Mundial de la Salud) determina que drogadicción trata de la administración repetida de una droga determinada y tiene como consecuencia un estado de intoxicación que podría ser periódica o crónica. Y, en cuanto, a la palabra droga sugiere utilizarlo para aludir a: “cualquier sustancia que introducida en el organismo es capaz de modificar una o varias de sus funciones”.

En esta revisión bibliográfica, el objetivo general es descubrir cuáles son los efectos que ocasiona la cocaína en el cerebro.

2. Qué es una drogadicción

Las drogas son sustancias naturales o sintéticas de las cuales, algunas, generan adicción y produce cambios en el sistema nervioso. Las personas que consumen dichas drogas tienen la necesidad de volver a tomarla, ya que, les genera un alivio de la tensión y satisfacción (Schiavonne y Julio, 2017).

La drogadicción, es una enfermedad crónica, en la que son muy frecuentes las recaídas. Normalmente, está caracterizada por la búsqueda compulsiva del consumo de drogas aún con la conciencia de los efectos negativos que puede conllevar. La drogadicción es considerada una enfermedad debido a los cambios que se producen en el cerebro a causa del consumo de estas drogas. Las personas, en la mayoría de las ocasiones, comienzan a consumir las drogas de forma voluntaria, pero con el paso del tiempo debido a los cambios que se producen en el organismo es muy difícil dejar de consumir dicha droga. Es más frecuente que estos cambios se produzcan con aquellos estímulos que nos aportan una recompensa. Estas sustancias interrumpen el envío, la recepción y el procesamiento de la información entre las células nerviosas. Algunas drogas, son similares a los neurotransmisores que el cerebro produce y, por ello, activan las células nerviosas y emiten mensajes anormales (López Pedrajas, 2013).

Cualquier conducta que produzca estímulo positivo puede ser generadora de un proceso adictivo pero, finalmente, el cerebro es el que controla estos pensamientos y conductas. Aunque en la mayoría de las ocasiones el cerebro será más vulnerable cuando ha tenido un desarrollo deficiente (Senabre, 2012).

Generalmente, las drogas afectan al sistema de recompensa del cerebro. En el momento que se sobreestimula este sistema se producen efectos de euforia a consecuencia de las drogas y, por ello, las personas, por lo general, vuelven a consumirlas. Cuando esto ocurre, el cerebro se acostumbra, produce menos dopamina y reduce la actividad de la corteza cerebral prefrontal. A causa de esto la dopamina no tiene tanto impacto en el circuito de recompensa y muchas acciones que antes le producían placer ahora no lo producen. Por ello, cada vez consumen más cantidad de droga para conseguir la misma sensación. Este efecto se denomina tolerancia (López Pedrajas, 2013).

Otro de los cambios que produce el consumo de drogas, en este caso a largo plazo, es el glutamato que altera su concentración y el cerebro, al contrarrestar esta situación puede deteriorar la función ejecutiva (López Pedrajas, 2013).

Es más probable que el consumidor tenga deseo de consumir la droga en un ambiente al cual asocia el consumo que en otro distinto. Después de la realización de varios estudios se llegó a la conclusión de que hay cambios en las áreas cerebrales implicadas en el juicio, en la toma de decisiones, el aprendizaje, la memoria y el control del comportamiento y el conjunto de todos estos cambios hace más probable que el adicto busque la droga de una forma más reiterada (López Pedrajas, 2013).

Se ha llegado a la conclusión, de que las recompensas naturales no llegan a ser tan placenteras como el uso de las distintas drogas y esto es debido a la influencia de las drogas en el sistema de recompensa del cual, sus centros más implicados pertenecerían al sistema límbico (López Pedrajas, 2013).

Según López Pedrajas (2013), se pueden destacar dos rutas que están implicadas en la adicción:

Ruta dopaminérgica mesolímbica	Ruta mesocortical
La constituyen neuronas dopaminérgicas que se localizan en el Área Tegmental Ventral y lleva proyecciones a la corteza prefrontal y a la amígdala. Está implicada en las emociones, aprendizaje, memoria, planificación y ejecución de conductas.	Esta ruta controla las decisiones y usa los valores de recompensa asociados con estímulos que eligen la acción adecuada.

Es bastante preocupante la población a la que afecta la drogadicción, ya que, la gran mayoría de las veces afecta a los adolescentes y la población que está activa económicamente. Se debe destacar también que cuando se crea esta adicción con respecto a alguna droga no solamente hace partícipe de ello al enfermo sino también a su círculo más cercano.

Para finalizar, destacar, que el grupo de iguales son la principal influencia durante la adolescencia, ejerciendo tanto valores positivos como negativos. Hay una relación importante entre las personas que consumen una droga determinada y su grupo de iguales, descubriéndose que los adolescentes de los que su grupo de iguales toman estos estupefacientes son más propensos a consumirlos también, esto ayuda a aumentar la presencia de determinadas conductas de riesgo. Por ello, el vínculo con adolescentes que consumen esta droga tiende a aumentar tanto el uso de esta droga como la realización de conductas delictivas (Schiavonne y Julio, 2017).

3. Cocaína

Según el Instituto Nacional sobre el Abuso de Drogas (2010), la cocaína es un excitante que crea adicción y afecta de una forma directa al cerebro. La cocaína fue una droga muy popular y extendida en los años ochenta y noventa, se conoce desde hace varias décadas.

Como ya hemos dicho antes, se obtiene de las hojas de la planta de la coca y, normalmente, es característica de Chile, Perú, Bolivia y Brasil. Fue a finales del siglo XIX cuando esta planta se introdujo en Europa. Poco a poco, su adicción se consideró uno de los problemas sanitarios más importante de las drogas de abuso. En España, actualmente, es la segunda droga más consumida (Urigüen y Callado, 2010)

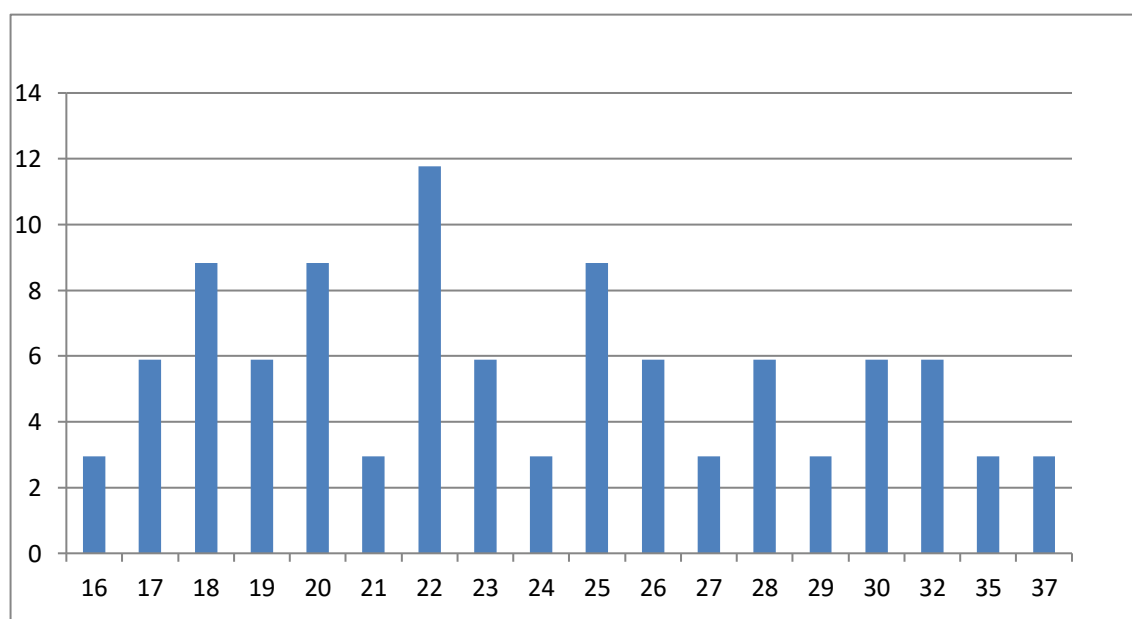


Figura 1. Consumo de cocaína por edades (Belda Ferri, 2015)

El mayor mercado de cocaína se sitúa en Estados Unidos considerándose un 36% del consumo mundial. En torno a 14 millones de personas consumen cocaína durante la última década. En Europa, hay un consumo habitual de más de 12 millones, en los últimos 12 meses 4,5 millones de personas y en el último mes cerca de 2 millones. En España, están las tasas más altas de consumo de Europa incluso superando a Estados Unidos, es la segunda droga ilegal más consumida (López Pedrajas, 2013).

El consumo de esta droga es más habitual en hombres que en mujeres y en las edades de 15 a 34 años, con una edad media de comienzo del consumo a los 20 años, se puede observar esta distribución por edades en la Figura 1. Se pueden destacar dos patrones de consumo: por una parte, el mayoritario, que consume una cantidad menor y normalmente por vía nasal y el minoritario se lleva a cabo por vía intravenosa y pulmonar, es más frecuente y suele relacionarse con el consumo de heroína (González, Tumuluru, González-Torres y Gaviria, 2015).

Antiguamente, en algunos países, la cocaína se utilizaba para disminuir el cansancio o anestesiar el aparato digestivo para no tener la necesidad de comer. En 1855, la cocaína se vendía como “alimento para calmar los nervios”, reducir la tristeza, tensar las cuerdas vocales y "para otorgar a las mujeres vitalidad y hermosura". Freud publicó "Über Coca", donde le daba una connotación positiva a la cocaína, ya que, afirmaba que servía para tratar la depresión, el nerviosismo, adicción a la morfina, alcoholismo, y también el asma. Por otra parte, llegó a la conclusión que también producía efectos negativos como paranoia, delirios y pérdida de autocontrol (González et al., 2015).

En el último tercio del siglo XIX había bebidas que contenían cocaína, una de las más populares era la Coca Cola, pero en 1909 la cocaína se sustituyó por cafeína. También existían pastillas y jarabes de cocaína que se podían comprar fácilmente en las farmacias (González et al., 2015).

La cocaína es una de las drogas que más adicción produce, como se ha citado antes, y dicha adicción hace que la recaída sea muy probable. También es importante citar, cual es el mecanismo de acción de la cocaína, el principal efecto es la inhibición del transportador de monoaminas de la membrana neuronal presináptica y bloquea la recaptación de dopamina, serotonina y noradrenalina (López Pedrajas, 2013).

También es importante conocer los receptores de dopamina, que están implicados en estos efectos y se clasifican en 5 tipos, los cuales, a su vez, se agrupan en dos familias (López Pedrajas, 2013):

- Familia farmacológica D1: son los subtipos D1 y D5 que se adhieren a proteínas Gs que son las que activan a la adenilclatociclase (AC) y estimulan la formación del adenosín monofosfato cíclico (AMPC). También activa la proteína fosfolipasa C.
- Familia farmacológica D2: son los subtipos D2, D3 y D4, en este caso, se adhieren a proteínas Gi las cuales inhiben a la adenilclatociclase.

Se conoce que los receptores D2 son los que intervienen en los efectos que produce la cocaína y son responsables de la sensación de euforia y de potenciar los efectos reforzantes. Y, por otra parte, los receptores D1 se encargan de la activación de los genes inmediatos que influyen en mediar la neuroadaptación después del consumo de cocaína (López Pedrajas, 2013)

Este estupefaciente, además incrementa la actividad glutamatérgica, en concreto, lo que se observa es un aumento del glutamato extracelular después del consumo de cocaína. Esta droga también se puede considerar un anestésico local, ya que, bloquea los canales de sodio y por ello se inhibe la propagación de los potenciales de acción (López Pedrajas, 2013).

Con el aumento de dopamina que se produce en el circuito mesolimbocortical por el consumo de la cocaína, daría lugar a modificaciones bioquímicas que podrían manifestarse en el comportamiento del consumidor de esta droga. Se han realizado estudios con animales *knock-out* que no tenían la proteína que transportaba la dopamina y se ha verificado que hay una importante implicación de los transportadores de dopamina en propiedades reforzadoras, cambios bioquímicos y comportamentales. La unión de esta droga y la activación neuronal, implica a las regiones cerebrales serotoninérgicas (Urigüen y Callado, 2010)

La cocaína produce daños en el organismo y es uno de los principales motivos de las muertes que están relacionadas directamente con el consumo de tóxicos ilegales en España. Los síntomas que produce esta droga son debidos a las alteraciones que ocasionan en el SNC y el aparato cardiovascular. La sobredosis puede causar efectos como depresión neurológica y cardiovascular (González, Tumuluru, González-Torres y Gaviria, 2015).

Las consecuencias más frecuentes que suelen aparecer en el Sistema Cardiovascular son palpitaciones, taquicardia sinusal e hipertensión arterial. En algunas ocasiones puede manifestarse dolor torácico de características anginosas. Al realizar se electroencefalogramas se puede observar arritmias, trastornos de isquemia-lesión e incluso puede llegar a producirse un infarto agudo de miocardio. En cuanto al SNC, la mayoría de los consumidores presentan inquietud, convulsiones, coma de forma aguda, deterioro cognitivo leve y limitaciones en la plasticidad neuronal. También se incrementa el riesgo de traumatismo craneal y accidentes cerebrovasculares isquémicos y/o hemorrágicos. Hay que destacar que los consumidores de cocaína por vía intravenosa tienen más probabilidad de contraer VIH y Hepatitis C (González et al., 2015).

Para finalizar este apartado, mencionar los resultados tan variados que se presentan con respecto a la duración de consumo en relación con los déficits. Por un lado, había autores que afirmaban que se observaron correlaciones negativas entre la duración del consumo de cocaína y la flexibilidad cognitiva. Y por otra parte, otros autores encontraron que cuanto más tiempo se consumía la cocaína se observaba un peor rendimiento en la tarea de toma de decisiones. Se vuelve a apreciar una gran disparidad de resultados, dado que hay estudios en los que no se encuentra relación entre variables de consumo y déficits cognitivos (Belda Ferri, 2015).

4. Partes del cerebro afectadas

En este apartado, se van a conocer las distintas regiones del cerebro que son afectadas con el consumo de la cocaína que, como ya se ha dicho, es una de las drogas que más se consumen en el mundo.

De muchos de los órganos que se podrían ver involucrados y afectados en el consumo de esta sustancia, el cerebro, es uno de los más destacados. El daño se produce en diferentes niveles y mecanismos. El consumo continuado ocasiona, daño metabólico neuronal. El consumo de esta droga altera la estabilidad tanto de neurotransmisores como neuroreceptores, por tanto, se producen alteraciones y adaptaciones moleculares.

En los últimos años, ha incrementado la investigación sobre este tipo de drogas adictivas y el interés de los comportamientos, cogniciones y emociones para diseñar planes de rehabilitación y tratamiento (Senabre, 2012).

4.1 Cambios biológicos

Anteriormente, el cerebro era muy desconocido para la ciencia y en la actualidad ha pasado a ser uno de los órganos que puede observarse en acción, gracias a las técnicas de neuroimagen funcional, y estos descubrimientos nos ayudan a tener más información sobre el tema tratado. Cuando pasen unos años se espera que esta tecnología se pueda aplicar al diagnóstico de algunas enfermedades (Senabre, 2012).

Alguno de los procesos más afectados con el consumo de la cocaína son la atención, memoria, habilidades psicomotoras, flexibilidad, inhibición de respuesta y toma de decisiones. El perfil cognitivo de los consumidores de cocaína es muy importante para determinar el diagnóstico (Senabre, 2012).

Como resultado a la tesis de Senabre (2012) se llegó a la conclusión que los consumidores de cocaína tienen una elevada impulsividad y búsqueda de sensaciones. También se observaron alteraciones en la velocidad de procesamiento y funciones ejecutivas. Por último, el consumo de cocaína parece estar relacionado con la mejora de algunas pruebas de destreza motora y empeoramiento en las de memoria.

Como se ha dicho antes, es muy probable que los consumidores de cocaína sufran problemas como déficit cognitivos en las funciones ejecutivas, les resulta más difícil tomar decisiones, son más impulsivos, percepción visual, aprendizaje verbal y memoria, etc, problemas característicos de un funcionamiento negativo en el lóbulo prefrontal. En personas con adicción a la cocaína se ha observado una densidad mayor del transportador de la serotonina (SERT) en el núcleo accumbens y el cuerpo estriado (Goitia, 2015).

La cocaína, normalmente, tiene sus efectos en el tálamo, que su función principal es integrar la información sensorial que llega a la corteza. Esto hace que se incrementen los niveles de DA, y sucesivamente los de norepinefrina (NE) y serotonina (5-HT), debido a la retención de los transportadores que se encargan de la recaptación de DA (DAT), NE (NET) y 5-HT (SERT) (Goitia, 2015).

En algunas muestras de cerebros *postmortem*, se investigó, como se ha mencionado, que había cambios en los componentes del sistema dopaminérgico. Estos cambios son los que disminuyen los valores estriales de la dopamina, la densidad de los transportadores de monoaminas y la expresión génica del ARNm. También se ha observado, que el consumo de esta droga parece inducir el aumento de la microglía y los macrófagos, que fagocitan

todos los cuerpos extraños que se introducen en el organismo como las bacterias y sustancias de desecho de los tejidos. Los estudios realizados dan a conocer que se reduce el número de receptores dopaminérgicos y la reserva de la dopamina (Urigüen y Callado, 2010).

La dopamina puede oxidarse y dar lugar especies reactivas del oxígeno que pueden dañar a componentes celulares como, por ejemplo, los lípidos, el ADN o las proteínas. La dopamina, en algunos casos, también puede dar lugar a la muerte celular programada o apoptosis en células concretas. Todos estos descubrimientos insinúan que el consumo de cocaína produciría estos efectos neurotóxicos en humanos (Urigüen y Callado, 2010).

Los valores intracelulares de dopamina pueden tener un papel crítico en la manifestación de un daño neuronal. Una de las preguntas que surgieron durante estos estudios fue que, “¿cómo era posible que la cocaína, que bloqueaba a los receptores de dopamina que en determinadas circunstancias previniera el efecto tóxico de la metanfetamina, tenga efectos tóxicos en sí misma?” Una de las posibilidades que se sostenía es que la cocaína puede tener una función que protege mientras está en el organismo de los que la consumen pero regula al alta las funciones de los receptores dopaminérgicos y, por ello, da lugar al efecto tóxico cuando la cocaína se elimina (Urigüen y Callado, 2010).

La cocaína hace que se active la microglía y la astrogía, y esto provoca la liberación de sustancias químicas dañinas. Se ha demostrado que al administrar la cocaína hay más producción de especies reactivas de oxígeno en la corteza frontal y el estriado de ratas (Urigüen y Callado, 2010).

Es probable que el consumo de cocaína produzca una pérdida de células y por ello las vías de recompensa se verán afectadas y aumentará el uso compulsivo de cocaína. Las neuronas dopaminérgicas también influyen en inervación de las fibras en la corteza cerebral y contribuyen a los procesos de atención y toma de decisiones. La disminución de la función de la dopamina puede dar lugar a una hipodopaminergia que causa abstinencia, depresión y craving (deseo intenso por una experiencia concreta). Por tanto, se llegó a la conclusión que en los consumidores de cocaína es muy común la depresión (Urigüen y Callado, 2010).



En esta imagen, según Carrillo Suarez (2017), se observa como la cocaína bloquea el transportador de dopamina en la región presináptica y, por ello, se produce una reducción de la recaptación de dopamina. Como consecuencia, aumenta su concentración en la hendidura sináptica.

Otra afectación de a consecuencia de la cocaína se observaría en los factores tróficos cerebrales, estas proteínas ejercen su función a través de receptores situados el Sistema Nervioso Central. En muchos tejidos, la expresión de estos factores afecta de forma negativa a trauma, inflamación, infección o crecimiento tumoral. La neurotrofina (factor neurotrófico derivado del cerebro) es muy abundante y está muy distribuida en el SN. La liberación de este factor neurotrófico está asociada con el aumento de la actividad glutamatérgica. También promueve la potenciación a largo plazo, la síntesis de proteínas dendríticas y la formación de espinas dendríticas. Se descubrió que el factor neurotrófico derivado del cerebro, regula los procesos de neuroadaptación, que se han inducido por las drogas de abuso, como la dopamina. Estos procesos de neuroadaptación dan lugar a alteraciones en los componentes moleculares, en la sinapsis, en la expresión génica y, consecuentemente, modificaciones en el comportamiento (Urigüen y Callado, 2010).

La corteza prefrontal o el núcleo *accumbens*, reciben aferencias dopaminérgicas del área tegmental ventral a través la vía mesolímbica dopaminérgica o vía de recompensa. En el factor neurotrófico derivado del cerebro estas vías están expresadas de forma amplia y una de las fuentes predominantes de este factor son las neuronas piramidales corticales de la corteza prefrontal. Los valores elevados de este factor dan lugar a una potenciación de la neurotransmisión dopaminérgica, activación motora y cambios en el comportamiento. Se realizaron varios experimentos con ratas a las que le administraba cocaína y se observó un aumento del factor neurotrófico en el córtex prefrontal medial. Se llegó a la conclusión de que los valores elevados de BDNF (factor neurotrófico derivado del cerebro) contrarrestan de alguna manera los efectos positivos de la cocaína. Este factor está asociado con la actividad neuronal, la plasticidad sináptica y la formación de espinas dendríticas. El BDNF es muy importante tanto en la medición como en la prevención de procesos

neuroadaptativos disfuncionales que son inducidos por el consumo de cocaína (Urigüen y Callado, 2010).

Además, cabe citar las alteraciones que se producen en la barrera hematoencefálica, que se trata de una barrera dinámica y fundamental para la homeostasis cerebral y protege al cerebro de sustancias tóxicas y patógenas. En los últimos años, se ha investigado mucho sobre el impacto que tienen las drogas en el funcionamiento de la barrera hematoencefálica. Se llegó a la conclusión de que los radicales libres y el estrés oxidativo pueden dar lugar a muerte celular. Algunas drogas pueden cambiar la expresión de las proteínas de las uniones de la barrera hematoencefálica (Urigüen y Callado, 2010).

También son de gran relevancia las lesiones que se producen en la ínsula, que tiene una gran relación con el sistema límbico, se encuentra separando la corteza temporal y la parietal inferior y está implicada en la integración de la información sensorial, juega un papel importante en estos procesos. Estudios de neuroimagen dieron a conocer que la actividad insular aumenta cuando a los sujetos tienen indicios del consumo de estas sustancias. Por el contrario, los sujetos que suprimieron estas drogas tienen una actividad disminuida en la ínsula. Además, el afecto negativo, durante el retiro se correlaciona con la actividad ínsula. Sin embargo, pocos estudios preclínicos han investigado el papel de la ínsula en estos fenómenos (Moschak, Wan., y Carelli, 2018).

En cuanto a cambios neuroquímicos que se producen son de gran relevancia las modificaciones de los lípidos. En un estudio, se investigaron los cambios en los niveles de lípidos y la expresión de los receptores cannabinoides (CB1 y CB2) en varias regiones del cerebro durante el consumo de cocaína en ratas. Con el consumo de esta sustancia por vía intravenosa, se llegó a la conclusión que una dosis de cocaína provocaba un aumento del nivel de anandamida (AEA), que es, un compuesto químico orgánico que forma parte de una misma clase de mediadores lipídicos, en el hipocampo y la corteza prefrontal solo en animales que previamente se le había administrado cocaína (Bystrowska, Frankowska, Smaga, Niedzielska-Andres, Pomierny-Chamioło., y Filip, 2019).

Los receptores cannabinoides también son modificados por una dosis alta de cocaína que da lugar a la regulación positiva de los receptores CB1 y CB2 en la corteza prefrontal y los núcleos septales laterales o la regulación negativa de los receptores CB1 en el área ventral tegmental. En el globo pálido medial, se observó una regulación positiva del

receptor CB2 después del tratamiento con cocaína. Se confirmó, en los cerebros de rata, que el sistema endocannabinoide está involucrado en el restablecimiento inducido por la cocaína en la que las moléculas cambiaron de una manera específica de la región y pueden aportar información para nuevos tratamientos sobre la adicción (Bystrowska B, et al. 2019).

Los lípidos son componentes predominantes del cerebro y reguladores de la estructura y función neuronal, se ha investigado el efecto de la cocaína sobre los mismos. En un estudio de Lin y colaboradores (2017), se utilizó un enfoque lipidómico para investigar el impacto de la cocaína en el lipidoma cerebral (totalidad de los lípidos cerebrales). Se analizaron los lípidos en 21 subclases y en 7 clases de lípidos, y, finalmente, se llegó a la conclusión de que la cocaína modificaba el lipidoma cerebral (Lin., Gu, Jiang, Xu, Liu, Li y Zhang, 2017).

La adicción a la cocaína ha dado lugar a un problema de difícil tratamiento. Se observó que la cocaína afectaba a la plasticidad sináptica en el sistema de dopamina mesolímbica del cerebro lo cual es muy importante para las recompensas cerebrales. La corteza prefrontal (PFC), núcleo accumbens (NAc), hipocampo y el estriado constituyen el circuito de recompensa. La remodelación de los lípidos del cerebro debido a la cocaína es en gran parte desconocida. Se sabe que lípidos tienen funciones importantes en el cerebro, como por ejemplo, la estructura de la membrana, transmisión de señal y sinaptogénesis. Hay tres clases principales de lípidos en el cerebro, y estos son: los fosfolípidos, los esfingolípidos y el colesterol. Se realizó un estudio que estaba centrado en las especies de lípidos se observó que la cocaína podía modificar algunos fosfolípidos en el hipocampo y el cerebelo de ratas a las que se les había administrado cocaína. Se llegó a la conclusión con estos hallazgos de que la cocaína altera los metabolitos de los lípidos (Lin et al., 2017).

Se ha estudiado la relación entre los lípidos, los metabolitos y la drogadicción. La actividad de la fosfatidiletanolamina que es una enzima limitante de la velocidad de síntesis de fosfocolina, normalmente, se reduce en consumidores de cocaína. Las recaídas se relacionan con las transformaciones de los niveles de ácidos grasos, lo que sugiere que los lípidos en la sangre pueden servir como bio-marcadores de disfunción neurológica inducida por la cocaína (Lin et al, 2017).

Además, cuando se consume cocaína se bloquea el canal rápido que transporta el sodio esto hace que la permeabilidad de la membrana disminuya y se inhiba la despolarización celular mediada por este ión, esto hace que se produzca efecto anestésico porque se bloquea la transmisión y también la creación del impulso nervioso. En cuanto al córtex frontal, el cerebro recibe la información y hace que se realicen las diferentes acciones. La corteza frontal hace que frene el núcleo accumbens que es el que provoca la “euforia” y del hipocampo y la amígdala que hacen que se produzca la “pulsión”. Cuando una persona consume cocaína hace que la corteza frontal se deteriore y se reduce la posibilidad de influir sobre los instintos. Por consiguiente, se pierde el volumen de la sustancia gris (Carrillo Suarez, 2017).

Otro de los problemas que puede surgir debido al consumo de cocaína es el síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES), el cual, se asocia con patologías médicas. Son lesiones por edema que predominan en la sustancia blanca de la región cerebral posterior (Pazos, Spósito, y Arciere, 2018).

El síndrome de encefalopatía posterior reversible trata de una alteración en el SNC que no se da de una forma frecuente. Se da a consecuencia de una alteración del endotelio vascular. De forma general sus síntomas son cefalea, elementos de hipertensión endocraneana, deterioro de consciencia y alteraciones visuales. Este síndrome suele estar asociado con hipertensión arterial (HTA) maligna, toxemia del embarazo o uso de inmunosupresores. La información que hay sobre este síndrome proviene de casos y estudios y no se observa una dominancia por género ni edad (Pazos et al., 2018).

En un paciente de 40 años, el cual padecía este síndrome el consumo de cocaína hizo desencadenar el ascenso de la tensión, provocando algunas lesiones. Hay dos teorías que podrían explicar este fenómeno: la primera, hace un desbalance en la autorregulación cerebral que origina vasoespasmo, lo que con el paso del tiempo da lugar a una isquemia cerebral reversible, de forma especial en las áreas vasculares que limitan. Por otra parte, en una segunda teoría, se tiene más en cuenta la hiperperfusión como un mecanismo del síndrome de encefalopatía posterior reversible. Dicho incremento en la perfusión cerebral basta para superar la barrera hematoencefálica y permite la extravasación de fluido y macromoléculas. En el caso que se está tratando, la cocaína, hace que aumente la tensión y da lugar a a hiperperfusión cerebral con edema vasogénico y disrupción de la barrera hematoencefálica que finalmente da lugar al síndrome (Pazos et al., 2018).

Para diagnosticar el PRES (síndrome de encefalopatía posterior reversible) se utilizó una TC de cráneo con contraste. Tenía áreas bilaterales y simétricas a nivel de la sustancia blanca cerebral posterior. El paciente presentó, también, lesiones en el cerebelo. Hay otras afectaciones que no son muy frecuentes, como por ejemplo, los lóbulos frontales, corteza cerebral, ganglios basales, tálamo, tronco cerebral y médula espinal. Algunas lesiones pueden ser asimétricas. En muy poco casos la afectación es solo unilateral (Pazos et al., 2018).

El PRES es muy poco frecuente y es caracterizado por lesiones edematosas del SNC, en la mayoría de los casos en presencia de hipertensión arterial. Tiene una etiología desconocida en este caso estuvo asociada con el aumento de la tensión debido al consumo de cocaína. Las manifestaciones del PRES dependen de las partes afectadas del sistema nervioso (Pazos et al., 2018).

Antes de finalizar este apartado, sería interesante destacar, los efectos de esta droga cuando es consumida durante el embarazo. Las mujeres embarazadas que consumen cocaína normalmente son más propensas a que se pueda producir una rotura prematura de membrana e incluso aborto o muerte fetal. Otro de los problemas que acarrea este consumo una mayor exposición a que el niño sea prematuro, retraso en el crecimiento intrauterino, dificultad respiratoria en el feto, convulsiones, menor circunferencia de la cabeza, bajo peso en el nacimiento, infartos etc. (Martin, Graham, McCarthy, Bhidé, y Stanwood, 2016).

Debido al consumo se observan deficiencias en el desarrollo del lenguaje y la reactividad emocional, así como deficiencias en la excitación y atención. También se observa una disminución de la inhibición y en la atención y se produce una reducción en la memoria de trabajo visuoespacial y en el aprendizaje. Se realizó un experimento en el que se demostraba que el grupo expuesto a la cocaína tenía más errores, las respuestas eran más lentas y había menos consolidación del aprendizaje (Martin et al., 2016).

Cuando la edad avanzaba también se observaban dichas deficiencia a causa de este consumo, ya que, en la edad preescolar se observó que los niños expuestos tenían un coeficiente intelectual de razonamiento perceptual más bajo (Martin et al., 2016).

En el estudio de Martin y colaboradores (2016) este estudio también se realizaron Resonancias Magnéticas que revelaron que existían estructuras corticales y subcorticales

con un menor tamaño. Se observó, un mayor tamaño de la amígdala, y en cambio, un tamaño menor en la materia gris cortical, el tálamo y el putamen. Comparando con la Resonancia Magnética Funcional se observó una reducción del flujo sanguíneo cerebral en reposo pero un mayor flujo sanguíneo en la región frontal y límbica. Así mismo se llegó a la conclusión que al consumir cocaína se activaba más la corteza frontal inferior derecha y el caudado después de una tarea de inhibición pero, por el contrario, los niños los cuales sus madres no habían consumido cocaína tenía una mayor activación en la regiones temporal y occipital (Martin et al., 2016).

En el estudio, se realizaron pruebas diferentes en distintos ámbitos y estos son los resultados más significativos: se ha demostrado que en los monos Rhesus hay déficit de atención y déficit cognitivos y solamente déficit de atención en roedores y conejos adultos. Los déficit en atención visual son similares a los humanos (Martin et al., 2016).

Para finalizar el apartado, destacar, que el cerebro es uno de los órganos más dañados por el consumo de cocaína tanto por el daño vascular debida la isquemia o también por la elevación de la presión arterial etc. Otra de las consecuencias podría ser la atrofia vascular, que consisten en el deterioro cognitivo debido a las enfermedades tanto isquémicas como hemorrágicas, principalmente en el lóbulo frontal, las características de esta atrofia son el aumento de tamaño de los ventrículos y de las cisuras sobre todo a nivel fronto-temporal. El consumo de cocaína afecta a las funciones ejecutivas como la organización la planificación, la memoria de trabajo, etc. El cortex orbitofrontal (que está asociado con los efectos de recompensa de esta droga), la corteza dorsolateral (hace que haya una relación entre las emociones y las sensaciones) y, por último, la corteza paralímbica (encargada de proporcionar la motivación) está alteradas debido al consumo de cocaína. Se realizó un estudio para comprobar estas alteraciones de las funciones ejecutivas en el que había una muestra de 25 pacientes entre 18 y 55 años que tenía una abstinencia a la cocaína entre una semana y un mes. Tras la realización de diversas pruebas y aplicación de test como el de Stroop o Zoo se observó que había un rendimiento inferior en fluidez semántica, en fluidez fonética y puntuaciones muy heterogéneas en memoria de trabajo y control de inhibición y planificación. También hay que destacar que no se encontraron diferencias en relación con los años de consumo y el rendimiento cognitivo (Bonet Álvarez, Salvador Castellano, Torres Rivas, Aluco Sánchez, Cano, y Palma Sevillano, 2015).

4.2 Otros deterioros

Debido al consumo de cocaína, se pueden observar algunos deterioros, uno de los más destacados podría ser el ictus o accidente cerebrovascular. Actualmente se considera un factor de riesgo para eventos isquémicos y hemorrágicos. La cocaína hace que se dificulte la recaptación de neurotransmisores simpaticomiméticos en las terminales nerviosas y por ello, se hipersensibiliza a sustancias como la epinefrina o la norepinefrina, lo que hace que aumente la actividad sináptica hasta que hay exceso. Esto provoca un aumento de la tensión arterial y un cambio en la capacidad de autorregulación cerebral. A su vez también inhibe la recaptación de serotonina y esto hace que se dañe la barrera hematoencefálica debido a las altas cifras de tensión arterial y esto puede hacer que se produzca vasoconstricción intensa en las arterias. Estos fenómenos están relacionados con crisis hipertensivas (se eleva la presión arterial y puede producir lesiones en los órganos diana), ruptura de malformaciones aneurismáticas o transformación hemorrágica de las lesiones isquémicas que son a causa de una disminución de riego sanguíneo y están atribuidos a fenómenos de vasoespasmo, vasoconstricción, trombosis intravascular, patología cardíaca e impurezas en el torrente sanguíneo debido a embolismos arterioarteriales porque la cocaína hace que se precipiten los procesos aterotrombóticos que consisten en la formación de un trombo en una lesión arteriosclerótica que ya existía (Larrosa-Campo, Ramón-Carbajo, Benavente-Fernández, Álvarez-Escudero, Zeidan-Ramón, Calleja-Puerta, y Pascual, 2013).

Se incrementa el flujo sanguíneo en la arteria cerebral media y se producen complicaciones en el vasoespasmo a consecuencia del consumo de cocaína. Una de las consecuencias más graves debido al consumo de cocaína en este ámbito sería el Síndrome de hiperperfusión cerebral tras revascularización carotídea, este consiste en la presencia de confusión, grandes dolores de cabeza, también es posible que se produzcan crisis epilépticas y alteraciones de la visión. Este síndrome es causa de un aumento del flujo sanguíneo cerebral (Larrosa-Campo et al., 2013)

El diagnóstico de ictus debido al consumo de cocaína hay que tenerlo en cuenta en aquellas personas que normalmente son menores de 55 años y presenta problemas hemorrágicos e isquémicos (Larrosa-Campo et al., 2013).

Por otra parte, también se observó en otro estudio que el uso paterno de cocaína causa alteraciones fenotípicas en la descendencia y el procesamiento neural. Se observaron los cambios que se producía en roedores, en la primera generación, había cambios en la recompensa de drogas, el ritmo circadiano y las respuestas de ansiedad (Yaw, Prosser, Jones, García, Jacobson y Glass, 2019).

Se demostró que el consumo de cocaína paterna en un ciclo espermatogénico de unos 40 días disminuyó la preferencia por la cocaína. En el experimento que se realizó se observó que los hijos de los animales que habían retirado la cocaína hace 4 meses no mostraban esa preferencia por la cocaína. Los análisis que se realizaron destacaron las alteraciones de muchos genes relacionados con el desarrollo del SNC, la señalización sináptica, la matriz extracelular y la función inmunológica. Estos resultados, como ya hemos dicho, revelaron que los efectos paternos de la cocaína en los descendientes de la F1 pueden implicar efectos epigenéticos limitados en el tiempo y ayudaron a identificar nuevas dianas genéticas para la investigación de la adicción (Yaw, et al., 2019).

Para finalizar, un dato que destacar, sería que la cocaína deteriora de una forma negativa al comportamiento social del afectado y puede darse una débil inteligencia emocional (IE). Tras realizar un estudio se observó que los pacientes dependientes de cocaína tenían una puntuación menor en inteligencia emocional y en emotividad, eficacia y rigidez. Reconocían peor globalmente.

Los pacientes consumidores de cocaína, como ya se ha dicho, presenta déficit en inteligencia emocional y también la aptitud de reconocimientos de las expresiones faciales. Estas ausencias están relacionadas con el pensamiento inflexible, falta de decisión y, por ello, surgen problemas en el establecimiento de relaciones personales y sociales. Dichas carencias pueden perjudicar la realización de los programas de rehabilitación para estos pacientes (Fernández- Serrano, Moreno-López, Pérez-García, y Verdejo-García, 2012).

También se observó en el estudio de Martin y colaboradores (2017), en el que se investigó con mujeres que habían consumido cocaína durante el embarazo, que no solo se presentaban problemas fisiológicos, también emocionales y sociales como: reacciones embotadas, habilidades de juego limitadas, personalidades pasivas y retraídas etc. (Martin et al., 2016)

5. Discusión.

La drogadicción es un tema destacado para investigación, ya que, son muchas las personas que consumen droga o han consumido alguna vez en su vida. Con esta revisión bibliográfica se responde al objetivo que se propuso al comienzo de este trabajo, es decir, descubrir cómo afecta el consumo de cocaína a las partes y circuitos cerebrales. Como hemos dicho, se ha investigado mucho sobre este tema y el consumo de cocaína no solo afecta al cerebro, hay muchos estudios que evidencian que consumir esta droga también tiene efectos negativos en otros órganos del cuerpo, como por ejemplo, los más destacados son el pulmón y el corazón. Esta revisión bibliográfica está centrada en los cambios que se producen en el cerebro, la mayoría de los artículos publicados hablan sobre la afectación de la dopamina, norepinefrina y serotonina, que afirman que la cocaína hace que se bloquee el recaptador de dopamina y por ello disminuye su recaptación, por el contrario, había algunos artículos en los que se afirmaba que se aumentaba la recaptación, aunque la mayoría de las investigaciones y las más recientes, hacen referencia a la primera hipótesis, es decir, bloqueo del transportador de dopamina. También provoca enfermedades tanto isquémicas como hemorrágicas y pueden hacer que llegue a producirse un accidente cerebrovascular u otras enfermedades como el síndrome de encefalopatía posterior reversible.

Se han realizado bastantes estudios relacionados con el consumo de cocaína en madres embarazadas, ya que, este consumo afecta de manera negativa al feto. Por otra parte, en las investigaciones de cómo afecta el consumo de cocaína a los hijos de padres que toman esta droga existían algunas discrepancias en cuanto tiempo ha de pasar sin consumir dicha droga para que se vea plasmado en el feto o no. Se afirmaba que producía efectos en los genes paternos pero también se creía que la cocaína no afectaba al feto si el padre llevaba una abstinencia de cuatro meses o más.

Otra de las discrepancias que se ha observado es relacionada con el tiempo de consumo de la cocaína y los daños ocasionados, en la mayoría de los estudios se afirmaba que no afectaba si el consumo de la cocaína era de un mes o de varios años, es decir, todos los consumidores de cocaína tendrían los mismos efectos en el cerebro independientemente del tiempo que hubieran estado consumiendo la cocaína pero, otros estudios suponía que el cuanto más tiempo se hubiera consumido la cocaína los efectos serían más devastadores.

Para finalizar, destacar la afectación de las diferentes funciones del cerebro como la memoria, aprendizaje etc. En este caso se discutía que después de realizar varias pruebas, con pacientes consumidores de cocaína, se observó que había un peor rendimiento en todos los dominios excepto en memoria inmediata y reservada y, por el contrario, en algunos otros estudios se afirmaba que todos los procesos estaban deteriorados.

6. Conclusiones

Para comenzar, recordar cuál que el objetivo general de esta revisión bibliográfica que consiste en determinar cuáles son los efectos que el consumo de cocaína produce en el cerebro. Para dar respuesta a este objetivo hemos utilizado varios artículos científicos que la gran mayoría realizaban estudios con animales y, en algunos casos, con humanos. Con esta información se piensa que, en gran parte, el objetivo ha sido cumplido aunque posiblemente haya mucha más información que sería de gran interés.

En la actualidad, es una de las cuestiones de mayor énfasis, ya que, es mucha la gente que consume droga diariamente o en algún momento de su vida. La cocaína es la segunda droga más consumida en España y la mayoría de sus consumidores son adolescentes, esto es debido, en la mayoría de los casos, a los grupos de iguales que influyen en muchos adolescentes. Cuando la cocaína comienza a consumirse hace que se produzcan cambios en el cerebro, como el bloqueo de la recaptación de dopamina, serotonina etc. Por ello, son tan frecuentes las recaídas, ya que, debido a estos cambios el cerebro necesita la cocaína y cada vez en cantidades mayores. Después de esta revisión bibliográfica, se ha observado que se producen cambios importantes en el cerebro que pueden llegar a provocar enfermedades, pero a lo que más afecta el consumo de cocaína es a la dopamina, a la memoria y al aprendizaje. También hay muchos efectos de esta droga por la influencia de los padres, tanto de la madre cuando consume cocaína durante el embarazo, como del padre que hace que se produzcan cambios genéticos.

Esta revisión bibliográfica tiene bastante repercusión entre las entidades sanitarias, ya que, la causa de algunas enfermedades o déficits puede ser la cocaína, e incluso puede tener repercusión en aquellos adolescentes que piensen o hayan pesado consumir este tipo de drogas para tener el conocimiento de cada uno de los efectos negativos que puede causarles el consumo. Por el contrario, no podría ser aplicable para conocer aquellos

efectos de la cocaína en órganos como por ejemplo riñón o corazón, ya que, esta revisión está centrada únicamente en el cerebro.

Para finalizar, destacar, que gran cantidad de estudios hacen referencia a cómo afecta de forma psicológica a los consumidores. Y se ha observado que en la mayoría de los casos los consumidores de esta droga tienen problemas psicológicos como, por ejemplo, depresión o una débil inteligencia emocional. Incluso se ha llegado a la conclusión que el consumo afecta de esta forma a hijos de madres embarazadas que han tomado la droga.

7. Referencias bibliográficas

Barrionuevo, J. (2013). *Adicciones; drogadicción y alcoholismo en la adolescencia* (Tesis doctoral). Universidad de Buenos Aires, Argentina.

Belda Ferri, L. (2015). *Rendimiento neuropsicológico en pacientes que demandan tratamiento por consumo de drogas* (Tesis doctoral). Facultad de Psicología, Universidad de Valencia.

Bonet Álvarez, J., Salvador Castellano, A., Torres Rivas, C., Aluco Sánchez, E., Cano, M., & Palma Sevillano, C. (2015). *Consumo de cocaína y estado de las funciones ejecutivas* (Tesis doctoral). Facultad de Psicología, Universidad Ramón Llul, Barcelona.

Bystrowska, B., Frankowska, M., Smaga, I., Niedzielska-Andres, E., Pomierny-Chamioło, L., & Filip, M. (2019). Cocaine-Induced Reinstatement of Cocaine Seeking Provokes Changes in the Endocannabinoid and N-Acylethanolamine Levels in Rat Brain Structures. *Molecules*, 24(6), 1125.

Carrillo Suárez, X. (2017). *Diagnóstico y pronóstico de la cardiopatía isquémica asociada al consumo de cocaína* (Tesis doctoral). Universidad Autónoma de Barcelona.

Díaz Ruiz, S. (2016). *Patología cardiaca en consumidores de cocaína* (Tesis doctoral). Universidad de Málaga.

Fernández-Espejo, E., Núñez-Domínguez, L. (2019). *La plasticidad sináptica mediada por endocannabinoides y «trastornos por consumo de drogas* (Tesis doctoral). Departamento de Fisiología Médica y Biofísica, Facultad de Medicina, Universidad de Sevilla.

Fernández-Serrano, M. J., Moreno-López, L., Pérez-García, M., & Verdejo-García, A. (2012). Inteligencia emocional en individuos dependientes de cocaína. *Trastornos adictivos*, 14(1), 27-33.

Goitia, B. (2015). *Estudio de los mecanismos subyacentes a las alteraciones mediadas por cocaína y metilfenidato en el sistema tálamo-cortical de ratón. Rol de la serotonina en la modulación de la transmisión GABAérgica talámica* (Tesis doctoral). Facultad de Ciencias Exactas y Experimentales, Universidad de Buenos Aires.

González Llona, I., Tumuluru, S., González-Torres, M. Á., & Gaviria, M. (2015). Cocaína: una revisión de la adicción y el tratamiento. *Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría*, 35(127), 555-571.

Gregori, L. P. (2010). *Estudio sociodemográfico, evaluación psicológica y neuroimagen en un grupo de pacientes con dependencia a cocaína de la Comunidad Valenciana* (Tesis doctoral). Universidad CEU-Cardenal Herrera, Valencia.

Kawa AB, Valenta AC, Kennedy RT, Robinson TE (2019). Incentive and Dopamine Sensitization Produced by Intermittent But Not Long Access Cocaine Self-Administration. *Eur J Neurosci*. doi: 10.1111/ejn.14418.

Larrosa-Campo, D., Ramón-Carbajo, C., Benavente-Fernández, L., Álvarez-Escudero, R., Zeidan-Ramón, N., Calleja-Puerta, S., & Pascual, J. (2013). Diagnóstico del ictus por cocaína y sus complicaciones. *Rev Neurol*, 57(4), 167-170.

Lin, Y., Gu, H., Jiang, L., Xu, W., Liu, C., Li, Y., & Zhang, H. (2017). Cocaine modifies brain lipidome in mice. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 85, 29-44.

López Pedraja, R. M. (2013). *Efecto del consumo de cocaína sobre el cerebro de rata: tratamiento con topiramato* (Tesis doctoral). Universidad CEU-Cardenal Herrera.

Madoz-Gúrpide, A., Mangado, E. O., & Pelegrín, B. M. (2009). Consumo de cocaína y daño neuropsicológico. Implicaciones clínicas. *Medicina clínica*, 132(14), 555-559.

Martin, M. M., Graham, D. L., McCarthy, D. M., Bhide, P. G., & Stanwood, G. D. (2016). Cocaine-induced neurodevelopmental deficits and underlying mechanisms. *Birth Defects Research Part C: Embryo Today: Reviews*, 108(2), 147-173.

Martínez, L. C., Banqueri, V. M., & Lozano, M. C. C. (2012). Consumo de drogas en adolescentes con conductas infractoras: análisis de variables psicosociales implicadas. *Adicciones*, 24(1), 31-38.

Minozzi, S., Cinquini, M., Amato, L., Davoli, M., Farrell, M. F., Pani, P. P., & Vecchi, S. (2015). Anticonvulsants for cocaine dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (4).

Montoya-Filardi, A., & Mazón, M. (2017). El cerebro adicto: imagen de las complicaciones neurológicas por el consumo de drogas. *Radiología*, 59(1), 17-30.

Moschak, TM, Wang, X., y Carelli, RM (2018). A neuronal ensemble in the rostral agranular insula tracks cocaine-induced devaluation of natural reward and predicts cocaine seeking. *Journal of Neuroscience* , 38 (39), 8463-8472.

Pazos, G., Spósito, P., & Arciere, B. (2018). Encefalopatía posterior reversible relacionada con el consumo de cocaína en paciente hipertenso, con virus de la inmunodeficiencia humana positivo. *Neurología Argentina*, 10(3), 175-180.

Rodríguez Minguela, M. (2015). *Aspectos neurobiológicos de la depresión en pacientes consumidores de cocaína* (Tesis doctoral). Departamento de Psiquiatría y Medicina Legal, Universidad Autónoma de Barcelona.

Schiavonne, M. A., & Julio, S. (2017). Drogadicción: la esclavitud del nuevo milenio. *Inmanencia. Revista del Hospital Interzonal General de Agudos (HIGA) Eva Perón*, 5(1).

Senabre, I. (2012). *Deterioro neuropsicológico asociado al consumo de alcohol y cocaína* (Tesis doctoral). Universidad CEU - Cardenal Herrera.

Suarez-Juarez, A., Barbosa – Méndez, s., Jurado, N. et al. (2016). The enzymes involved in the metabolism of cocaine: A new pharmacological approach for the treatment of cocaine overdose toxicity. *Salud mental* 39 (6), 311-320.

Urigüen, L., & Callado, L. F. (2010). Cocaína y cerebro. *Trastornos Adictivos*, 12(4), 129-134.

Yaw, A., Prosser, R., Jones, P., Garcia, B., Jacobson, D., & Glass, J. (2019). Epigenetic effects of paternal cocaine on reward stimulus behavior and accumbens gene expression in mice. *Behavioural Brain Research*, 367, 68-81. doi: 10.1016/j.bbr.2019.02.043.