

Trabajo Original

Toxicología Experimental

Efectos de la mezcla cocaína-levamisol sobre neurotransmisores aminoacídicos en ratones cepa NMRI

**¹María Luisa-DI BERNARDO NAVAS; ²Yasmin Coromoto-MORALES OVALLES;
³ONA; ⁴OVD.**

¹Dr. Química Analítica –Farmacéutico Toxicólogo. Grupo de Investigaciones en Toxicología Analítica y Estudios Farmacológicos (GITAEF). Universidad de Los Andes-Mérida-Venezuela. Correo: girard@ula.ve .

²Farmacéutico Toxicólogo. Cuerpo de Investigaciones Científicas, Penales y Criminalística. (CICPC). Delegación Mérida-Venezuela. Correo: dancar2men@gmail.com

³Oficina Nacional Antidrogas (ONA). Caracas-Venezuela. Web: <http://www.ona.gob.ve/>

⁴Observatorio Venezolano de Drogas (OVD). Caracas-Venezuela. Correo: douglasq@ona.gob.ve

Correspondencia de autor (es) Dra. María Luisa-Di Bernardo Navas /Farm. Yasmin Morales Ovalles. Grupo de Investigaciones en Toxicología Analítica y Estudios Farmacológicos (GITAEF). Facultad de Farmacia y Bioanálisis. Departamento de Toxicología y Farmacología. Universidad de Los Andes-Mérida-Venezuela. Correo: girard@ula.ve, marydi32@gmail.com

Resumen

Se evalúan los efectos de cocaína adulterada ("cortada") con levamisol, un agente antihelmíntico, en 120 biomodelos-ratones NMRI, machos en edad adulto-joven, con pesos promedios de 28 ± 3 g. Se les administra cocaína pura, cocaína-levamisol en las proporciones 80:20, 70:30 y 60:40 y levamisol puro por vía intraperitoneal a dosis de 15 mg kg^{-1} de peso durante 6 semanas. El grupo control recibe solución fisiológica durante el mismo periodo de tiempo. Los efectos se evalúan en regiones cerebrales del cerebelo, hipotálamo y corteza parietal. Los niveles de los neurotransmisores (NTS) aminoacídicos inhibitorios y excitatorios se determinan utilizando cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC) y se calculan comparando las áreas pico con estándares y los resultados se expresan en $\mu\text{mol}/100 \text{ mg}$ de proteínas. Las determinaciones de proteínas se realizan con el reactivo de Lowry modificado por el método de inmuno-ensayo Elisa, con albúmina de suero bovino como estándar. Los resultados evidencian que la avocación cocaína-levamisol incrementa los niveles de los NTS excitatorios (aspartato y glutamato) entre un 20-30% en comparación con el grupo de cocaína sola. El grupo de cocaína-levamisol 60:40 muestra mayor porcentaje de excitación/ inhibición a nivel de todas las regiones cerebrales con marcado efecto a nivel del hipotálamo con 3,45%. Esto permitiría explicar la conducta agresiva mostrada por los biomodelos sometidos a estas dosis. Además, se observa que el levamisol deprime significativamente los niveles del ácido gamma-aminobutírico (GABA), principal NTS inhibitorio, con diferencias significativas de $p > 0,05$ con respecto al grupo de sólo cocaína y al grupo control. También se evidencia que el levamisol aumenta la actividad locomotora vertical y horizontal en número de veces o frecuencias/10 minutos con respecto al grupo de sólo cocaína y al grupo control, explicando la incoordinación motora del movimiento fino, con marcado efecto a nivel del cerebelo, donde se observa incremento desproporcionado del aspartato y glutamato, a medida que se aumentaban las proporciones del agente terapéutico y disminuía la droga.

Los resultados se podrían explicar porque el levamisol ejerce derivación sinérgica al causar hiperdespolarización de la membrana saturando los receptores y aumentando los efectos de la cocaína. Esto traería como consecuencia impedimento de transmisión de información a los órganos eferentes y muerte neuronal por desgaste.

Palabras claves: cocaína, levamisol y neurotransmisores aminoacídicos, ratones NMRI, cerebelo, hipotálamo, corteza cerebral.

Abstract

Effects of cocaine-levamisole on amino acid neurotransmitter in NMRI strain mice

We evaluated the effects of cocaine adulterated ("cut") with levamisole, an anthelmintic agent, 120 biomodels-NMRI mice, male young adult-age, with average weights of 28 ± 3 g. Are given pure cocaine, cocaine-levamisole in the proportions 80:20, 70:30 and 60:40, and levamisole pure intraperitoneally at doses of 15 mg kg⁻¹ of weight for 6 weeks. The control group received saline during the same period of time. The effects were evaluated in brain regions of the cerebellum, hypothalamus and parietal cortex. The levels of neurotransmitters (NTS) inhibitory and excitatory amino acid are determined using high pressure liquid chromatography (HPLC) and is calculated by comparing peak areas with standards and the results are expressed in $\mu\text{mol}/100$ mg of protein. Protein determinations are performed with the modified Lowry reagent by the method of Elisa immunoassay with bovine serum albumin as standard. The results show that levamisole certiorari cocaine increases levels of the NTS excitatory (aspartate and glutamate) 20-30% compared to cocaine alone group. The cocaine-levamisole group shows a greater percentage 60:40 excitation / inhibition level of all brain regions with marked effect at the hypothalamus with 3.45%. This would explain the aggressive behavior shown by biomodels subject to these doses. It is further noted that levamisole significantly depressed levels of gamma-aminobutyric acid (GABA), the main inhibitory NTS, with significant differences at $P < 0.05$ compared to cocaine alone group and the control group. There is also evidence that levamisole increases the vertical and horizontal locomotors activity in number of times or frequencies/10 minutes on the cocaine-only group and the control group, explaining the fine motor in coordination of movement, with a marked effect on the cerebellum, where there is disproportionate increase in aspartate and glutamate, as it increased the proportions of the therapeutic agent and the drug decreased.

The results could explain why levamisole exerts synergistic bypass hiperdespolarización cause clogging of the membrane receptors and increasing the effects of cocaine. This would result in impairment of transmission to the bodies and efferent neuronal death by attrition.

Keywords: cocaine, levamisole and amino acid neurotransmitters, NMRI mice, cerebellum, hypothalamus, cerebral cortex.

Introducción

Los agentes de cortes o adulterantes usados en la cocaína, han sido de distinta naturaleza química, desde sustancias farmacológicamente inactivas para aumentar volumen como el talco, ácido bórico, almidón, azúcares, etc., hasta sustancias con actividad terapéutica como la ketamina, lidocaína, procaína, fenacetina y más recientemente levamisol, un fármaco psicoactivo con actividad antihelmíntica de amplio uso veterinario, que actúa rápida y selectivamente como agonista colinérgico sobre receptores nicotínicos sinápticos y extra sinápticos de las membranas de las células musculares de los nematodos. El levamisol ha mostrado (1- 4) que ocasiona putrefacción de la piel en los consumidores de cocaína contaminada con este medicamento.

Indudablemente, la era tecnológica e industrial ha puesto en manos del hombre, para su uso cotidiano, unos cientos sesenta mil productos, de los treinta y cinco millones de sustancias químicas que han sido sintetizadas (*Registro de Chemical Abstract Service, Division de la American Chemistry Society, mayo 2008*), número que se incrementa sin cesar con los millares que se sintetizan cada año, y estos productos, de innegable utilidad en la mayoría de los casos, constituyen un arsenal de cuya peligrosidad no se suele tener conciencia.

Se ha informado extensamente que la cocaína actúa principalmente en el sistema nervioso central (SNC), incrementando las concentraciones de dopamina y otras monoaminas en el espacio sináptico mediante un bloqueo de su recaptación en el pie terminal axónico, a nivel de proteínas transportadoras específicas. Las propiedades estimulantes en animales de laboratorio (euforizantes, adictivas, cambios de conducta) tratan de explicarse por la acción de la cocaína sobre los sistemas dopaminérgicos, importante a nivel de las principales vías dopaminérgicas del SNC, las vías meso-cortico-límbicas y nigro estriadas. (5-7)

Hace cuatro décadas se describió un circuito neural que sería el substrato neuroanatómico y neurobioquímico del placer, la recompensa y la drogodependencia. Algunos animales de experimentación son capaces de autoestimularse eléctricamente o de autoadministrarse sustancias de abuso en las áreas de este sistema de una manera compulsiva, produciendo manifestaciones que se interpretan como conducta placentera. En esta situación, los animales son capaces de abandonar totalmente otras actividades placenteras como la alimentación y el sexo. El núcleo accumbens, el hipocampo, la corteza prefrontal y la amígdala son los núcleos o áreas cerebrales más importantes de este circuito; se considera que el núcleo accumbens es el centro crítico de la iniciación y del mantenimiento del refuerzo de la conducta y del abuso de drogas. Recibe aferencias de estructuras corticales como la corteza prefrontal y el hipocampo, y de otras como la amígdala y el área ventral del segmento. El núcleo accumbens proyecta al pálido ventral

y a los núcleos motores mesencefálicos desde los cuales salen eferencias a la médula espinal. Esta sería la vía de difusión de estímulos nacidos en el núcleo accumbens, los cuales están involucrados en la actividad psicomotriz. (5,8)

Sin embargo, otros sistemas podrían estar involucrados y seriamente afectados, al combinar la cocaína con agentes terapéuticos tal es el caso del levamisol, donde es posible causar cambios en la farmacodinamia de la cocaína. Este trabajo de investigación pretende informar sobre los efectos de esta mezcla (cocaína-levamisol) en diferentes porcentajes, incautada en Venezuela a finales del año 2010 y comienzo del 2011, a nivel de los NTS excitatorios e inhibitorios e igualmente explicar los comportamientos conductuales de sus modelos. Se evalúa también actividad locomotora vertical y horizontal en los biomodelos sometidos a este estudio.

Materiales y métodos

Se emplean seis grupos de 20 ratones cepa NMRI machos cada uno, adulto-jóvenes, con pesos promedios 28 ± 3 gr., producidos y mantenidos en el Bioterio de la Universidad de Los Andes (BIOULA), bajo las siguientes condiciones: alojados en áreas bajo barreras de ventilación y procedimientos estandarizados, temperatura de $23^{\circ}\text{C} \pm 2$, humedad relativa de 75%, con ciclos luz/oscuridad de 12 horas, alimentados con ratarina Protinal® (alimento a base de proteínas crudas: 26%, grasas crudas: 2%, fibra cruda 6%, extractos libres de nitrógeno 40%, suplementada con vitaminas A, B₁, B₁₂, D₃, E, Acido Pantenoico, Biotina, Colina y Niacina, y minerales trazas Co, Cu, Fe, I, Mn y Zn) sometida a proceso calórico $121^{\circ}\text{C}/1\text{min.}$, consumieron un promedio de 9,5 g/día, y agua esterilizada "Ad Libitum", el encamado con cascara de arroz esterilizado en autoclave. Se cuenta con el permiso y aval del Comité de Bioética (**protocolo CE BIOULA/018**), para esta investigación con animales experimentales. El grupo uno fue identificado como grupo control el cual recibió dosis de solución fisiológica, grupo dos bajo administración de cocaína marca Merck-Alemania, el grupo tres, cuatro y cinco bajo dosificación de cocaína-levamisol en proporciones de mezcla 80:20, 70:30 y 60:40, respectivamente. El grupo 6 bajo dosificación de levamisol de casa comercial. Las dosis de 15 mg/kg de peso fueron administradas durante 6 semanas intraperitonealmente. Las mismas eran recalculadas semanalmente en programa automatizado por peso de los biomodelos. Transcurridas las seis semanas del experimento el 50% de los animales fueron sacrificados por la técnica de dislocación cervical. El resto fue sometido a apareos monogámicos con hembras no consumidoras para posteriores estudios neuroquímicos a los críos. Las regiones cerebrales estudiadas (cerebelo, corteza parietal e hipotálamo) fueron removidas e identificadas microscópicamente en lapso inferior a 50 segundos, conservadas en hielo, suspendidas en solución buffer de fosfato 0,05 M y trasladadas

inmediatamente para su homogenización y derivatización, para posterior análisis por cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC), se utilizó un equipo marca Agilent, serie 1200, que está integrado por:

1. Desgasificador, G1322A
2. Sistema de bombas binarias, G1312A
3. Inyector manual Rheodyne 7725, lazo de muestra de 100 μ l, G1328B
4. Compartimiento de columna termostático, G1316A
5. Detector de Arreglo de Diodo, G1315B
6. Columna analítica de fase reversa fase reversa BIO Sil ODS-5S (250 x 4,0 mm; tamaño de la partícula, 5 μ m) waters
7. Software ChemStation para HPLC, 2D de 32 bit para data de adquisición, control y evaluación de la data del cromatógrafo líquido.

Los niveles de NTS tanto excitatorios (aspartato y glutamato) e inhibitorios (GABA y glicina) fueron calculados comparando las áreas pico con estándares y los resultados expresados en μ mol/100 mg de proteínas. Las determinaciones de proteínas se realizaron por el método de Lowry modificado y con albúmina de suero bovino como estándar.

Muestra y procesamiento de muestras

Las regiones cerebrales previamente identificadas y conservadas en solución buffer de fosfato 0,05 M se homogeneizaron con ácido perclórico 0,05N, se llevaron a centrifugación por 15 min., a 3000 rpm a temperatura de 4°C, el sobrenadante se derivatizó con cloruro de dansilo y posteriormente filtrados por membrana Millipore de 0,45 μ m.

Para la separación cromatográfica se realizó un gradiente con 2 fases móviles: solvente A: acetonitrilo al 5% en tampón fosfato 30 mM, pH 6,5; y solvente B: acetonitrilo al 60% en tampón fosfato 30 mM, pH 6,5. Los aminoácidos dansilados fueron eluidos a un flujo de 1 ml/min y la detección de absorbancia se realizó a 215 nm.

Análisis estadístico

Las determinaciones de los NTS aminoácidos se realizó por triplicado. La significancia estadística de la diferencia entre los grupos se estableció aplicando una prueba de ANOVA con el programa STATISTIX FOR WINDOW 7.0. Todos los resultados se presentan como la media \pm el error estándar de la media. Se trabajó con un nivel de confianza del 95%.

Resultados y Discusión

Conociendo que las diversas regiones cerebrales cumplen funciones específicas y que son afectadas por las drogas de abuso en mayor o menor grado, repercutiendo negativamente en el correcto funcionamiento del sistema nervioso central, consideramos importante realizar estudios de niveles de NTS aminoacídicos excitatorios e inhibitorios en corteza parietal, cerebelo e hipotálamo, con esta nueva presentación de la cocaína incautada en nuestro país a finales del año 2010 y comienzo del 2011, y que los resultados obtenidos nos permitieran explicar ciertos efectos observados clínicamente en adictos o habituados al consumo de cocaína cortada con levamisol, para ser trasladados a los sistemas nacionales de tratamiento (**SNT de las Adicciones**) y tomar las medidas y precauciones más acertadas con carácter y base científica.

Efectos a nivel de la corteza parietal

La corteza parietal es el manto de tejido nervioso que cubre la superficie de los hemisferios cerebrales, es aquí donde están localizadas las funciones superiores del sistema nervioso central, como la percepción consciente, la memoria, o el razonamiento lógico. Las neuronas de la corteza están dispuestas en capas bastante diferenciadas. Las fibras nerviosas que nacen de ellas establecen múltiples conexiones entre las distintas capas y zonas, lo que permite que una señal llegada a la corteza se extienda y persista. Así mismo, los impulsos eferentes que nacen de un área pueden llegar por las conexiones a otras, o a zonas cercanas a la primera haciendo que continúe la actividad.

Las neuronas de asociación hacen que los impulsos que llegan a la corteza duren un tiempo considerable y se extiendan a gran número de neuronas. Así un pequeño ruido percibido por la corteza puede suscitar una actividad prolongada de las neuronas del área correspondiente y provocar una respuesta externa. (9,10)

En la Figura I y II, se muestran los resultados obtenidos por la administración de cocaína y mezcla con levamisol a nivel de los neurotransmisores aminoacídicos (inhibitorios y excitatorios) derivados de la corteza parietal en todos los grupos estudiados. Los resultados del grupo control observaron niveles de $8,72 \pm 1,01$ y $3,32 \pm 0,01$ $\mu\text{mol}/100$ mg de proteínas para los aminoácidos excitatorios (aspartato y glutamato) respectivamente y $2,39 \pm 0,05$ y $15,32 \pm 2,25$ $\mu\text{mol}/100$ mg de proteínas para los aminoácidos inhibitorios (glicina y GABA), con un porcentaje de excitación/inhibición de 0,68. Al ser comparados estos resultados contra los diferentes grupos estudiados, observamos que la cocaína ejerce un efecto depresor a nivel del GABA y la glicina con un porcentaje de excitación/inhibición de 1,27 ya discutido y reportado por muchos autores (11-13). Sin embargo, el levamisol produce un descenso

con diferencias estadísticamente significativas con $p = 0,001$ con respecto al grupo control y cocaína, observando porcentajes de excitación/inhibición de 1,19. El grupo con mayor porcentaje de mezcla cocaína-levamisol (60:40) por consiguiente y obedeciendo al comportamiento de los efectos del levamisol, mostro el más alto porcentaje de excitación/inhibición alcanzando 1,52 y consecuentemente niveles más bajos de los NTS inhibitorios. Este proceder hace asumir que la mezcla o corte de cocaína con este agente antihelmíntico aumenta la despolarización de la membrana celular con bloqueo de los receptores lo que se traduce en reducción de transmisión de información adecuada para que llegue el impulso nervioso a los órganos eferentes, lo que pudiera traer como consecuencias desgastes neuronales y posiblemente muerte de las mismas.

Efectos a nivel del cerebelo

El cerebelo cuya función es la coordinación del movimiento, es decir, permitir que el movimiento se realice con facilidad y precisión. Regula el tono muscular, modificando la actividad de las motoneuronas gamma, de manera que aumenta el tono para mantener la postura, o lo inhibe para facilitar la realización de los movimientos voluntarios. El cerebelo participa en el aprendizaje de los movimientos. Mientras se está aprendiendo un movimiento nuevo se producen frecuentes espigas complejas en las células de Purkinje. Esto produce depresión a largo plazo, por lo que una vez que el movimiento se ha aprendido disminuye la frecuencia de las espigas simples. Puesto que las células de Purkinje inhiben a los núcleos profundos, la disminución de las espigas simples produce una mayor actividad de los núcleos profundos y de las vías motoras. (14)

En la Figura III y IV, se muestran los resultados obtenidos por la administración de cocaína y mezcla con levamisol a nivel de los neurotransmisores aminoacídicos (inhibitorios y excitatorios) derivados de el cerebelo en todos los grupos estudiados. Los resultados del grupo control observaron niveles de $7,08 \pm 0,52$ y $3,02 \pm 0,01$ $\mu\text{mol}/100$ mg de proteínas para los aminoácidos excitatorios (aspartato y glutamato) respectivamente y $2,10 \pm 0,05$ y $10,25 \pm 1,05$ $\mu\text{mol}/100$ mg de proteínas para los aminoácidos inhibitorios (glicina y GABA), con un porcentaje de excitación/inhibición de 0,75. Al ser comparados estos resultados contra los diferentes grupos estudiados, observamos igual que la región cerebral un efecto depresor de la cocaína a nivel del GABA y la glicina con un porcentaje de excitación/inhibición de 1,70 ya discutido y bien documentado por muchos autores (11-13, 15). Sin embargo, el levamisol produce un el mismo efecto sin diferencias estadísticamente significativas con $p < 0,05$ con respecto al grupo bajo dosis de cocaína, el levamisol se comporto igual que la cocaína, observando porcentajes de excitación/inhibición de 1,68. El grupo con mayor porcentaje de mezcla

cocaína-levamisol (60:40) por consiguiente y obedeciendo al comportamiento de los efectos del levamisol, mostro el más alto porcentaje de excitación/inhibición alcanzando 1,98 y consecuentemente niveles más bajos de los NTS inhibitorios. Este proceder hace asumir que la mezcla o corte de cocaína con este agente antihelmíntico aumenta en mayor grado a nivel de esta región cerebral la despolarización de la membrana celular con bloqueo de los receptores lo que se traduce en reducción de transmisión de información adecuada para que llegue el impulso nervioso a los órganos eferentes y ocurra coordinación normal de los movimientos finos. El cerebelo tiene como función primordial la coordinación del movimiento, este comportamiento de hiperexcitación a nivel de membrana de los NTS excitatorios, explicaría la conducta observada en los biomodelos, donde se altero no solo la coordinación del movimiento, si no la actividad locomotora horizontal y vertical en los que recibían dosis con levamisol, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas con respecto a los tratados con cocaína ($p < 0,05$). El grupo bajo dosis con mezcla 60:40 mostro la mayor actividad locomotora igualmente mostro durante todo la experiencia temblores, lo cual se puede explicar por contracción simultanea de los músculos agonistas y antagonistas al realizar los movimientos conocido como nistagmus, probablemente por lesión vestíbulo-cerebelo. En las Figuras V y VI se muestra lo observado en la actividad locomotora. Esta actividad se midió mediante sensores automatizados por un lapso de 10 minutos y se calculo individualmente por frecuencias o veces interdiariamente, inmediatamente después de la dosis.

Efectos a nivel del hipotálamo

El Hipotálamo es una glándula hormonal que, con lo que al volumen del cerebro se refiere, solo es una muy pequeña parte de este, pero aún siendo así, esta estructura es primordial para el correcto y un buen orden de una gran variedad de procesos autónomos y de conducta.

El hipotálamo Interviene y actúa sobre el sistema cardiovascular, según el cuerpo lo precise, sube o baja la tensión arterial y la frecuencia cardiaca, regula la temperatura del cuerpo, controla la mayoría de las funciones vegetativas y los varios y diferentes aspectos relacionados con la conducta tales como la agresividad, el sexo, la sed, el hambre y saciedad. Según investigaciones recientes, parece que hay una proteína llamada leptina que es liberada por las células grasas cuando comemos demasiado. El hipotálamo aparentemente percibe los niveles de leptina en el torrente sanguíneo y responde con un decremento del apetito.

Otra función primordial del hipotálamo es mantener el control de la función endocrina, forma parte del sistema endocrino, es decir, fabrica hormonas que controlan la reproducción, el metabolismo, la digestión, el crecimiento, desarrollo, etc. Regula los

ciclos del sueño y activa el mecanismo de la expresión emocional, el hipotálamo tiene más que ver con la expresión de las emociones que con la génesis de los estados afectivos. Regula la hipófisis, la glándula endocrina más importante, regula la mayoría de los procesos biológicos del cuerpo.(9,11)

Los efectos observados a nivel del hipotálamo, siguieron el mismo comportamiento que las dos regiones anteriores. Sin embargo, acá se observaron mayores porcentajes de excitación con valores de 3.45 en la mezcla 60:40, y de 2,87 y 2,75 en cocaína y levamisol, respectivamente. (Figura VII) y por consiguiente mayor inhibición del GABA, llegando a 3,5 $\mu\text{mol}/100$ mg de proteína en la mezcla 60:40 con respecto al grupo control, con un descenso de 1,82 $\mu\text{mol}/100$ mg de proteína significando un 65,79% de descenso. En comparación con los grupos bajo dosis de cocaína y levamisol se observó un decrecimiento de los niveles del GABA de 81,20 y 72,93 % respectivamente. Con aumento significativo del aspartato y glutamato (Figura VIII). Conociendo, que entre las funciones del hipotálamo se encuentran que el mismo regula aspectos relacionados con la conducta tales como la agresividad, el sexo, la sed, el hambre y saciedad. Esto explica, lo ya reportado en trabajo de investigación anterior (1), la marcada conducta agresiva que mostraron los biomodelos bajo dosis de levamisol y mezclas, igual la ingesta excesiva de agua y el aumento del apetito y deseo sexual.

Igualmente se conoce que el hipotálamo fabrica hormonas que controlan la reproducción, el 50% de los biomodelos que no fueron sacrificados, se sometieron apareos monogámicos con se explicó inicialmente, para futuro trabajo de neurotoxicidad en críos hijos de consumidores. Fue posible evaluar la capacidad reproductiva la cual se muestra en la Figura IX, donde es evidente observar que la cocaína y sus mezclas disminuyen la capacidad reproductiva.

Los resultados obtenidos a nivel de esta región cerebral muestran que el levamisol potencia los efectos de la droga, en el 2010 Donald Legatt (16) reportó que el levamisol eleva los niveles de péptidos opioides en varias zonas del cerebro entre ellas el hipotálamo, lo mismo que la codeína y la morfina. Otros investigadores (17-19) han reportado que el fármaco podría aumentar los niveles de dopamina en esta región. Nuestro grupo de investigaciones actualmente se encuentra determinando los niveles de dopamina.

Conclusiones

Con un 95% de confianza nos permitimos concluir:

1. Estos resultados experimentales sustentan la hipótesis de que la administración de cocaína produce efectos excitatorios, posiblemente, a través del incremento de las actividades gluta-aspartatérgicas, o a través de la disminución GABAérgica en las regiones cerebrales estudiadas.
2. La mezcla cocaína-levamisol potencia los efectos excitatorios. Produciendo un descenso significativo del GABA.
3. Las mezclas incrementaron significativamente (25-40%) los niveles de glutamato y aspartato. Este corte de la cocaína con este agente antihelmíntico se traduce en altamente peligroso de una droga que por sí, misma ya es toxica y potencialmente mortal.
4. Se conoce que el Levamisol mata los parásitos por estimulación de su receptor acetilcolina (AChT) que provoca la contracción y la parálisis muscular y el receptor AChT es el responsable de la euforia, por lo que podemos asumir que la agresividad y euforia mostrada en nuestros biomodelos bien podría explicarse por interactuar el mismo con receptores AChT.
5. Estos resultados sustentan la hipótesis fármaco- terapéutica en el tratamiento de la dependencia y adicción a la cocaína. Experimentar con agentes GABA agonistas o bloqueantes glutamatergicos es una nueva perspectiva.

Agradecimiento

A la Oficina Nacional Antidrogas, por su apoyo, confianza y financiamiento de este trabajo de investigación.

Al Director del Observatorio Venezolano de Drogas, Teniente Coronel Douglas González Q, y su grupo de trabajo por el apoyo brindado. La meta no termina aquí, aun nos falta mucho camino por recorrer.

Niveles de NTs en corteza parietal

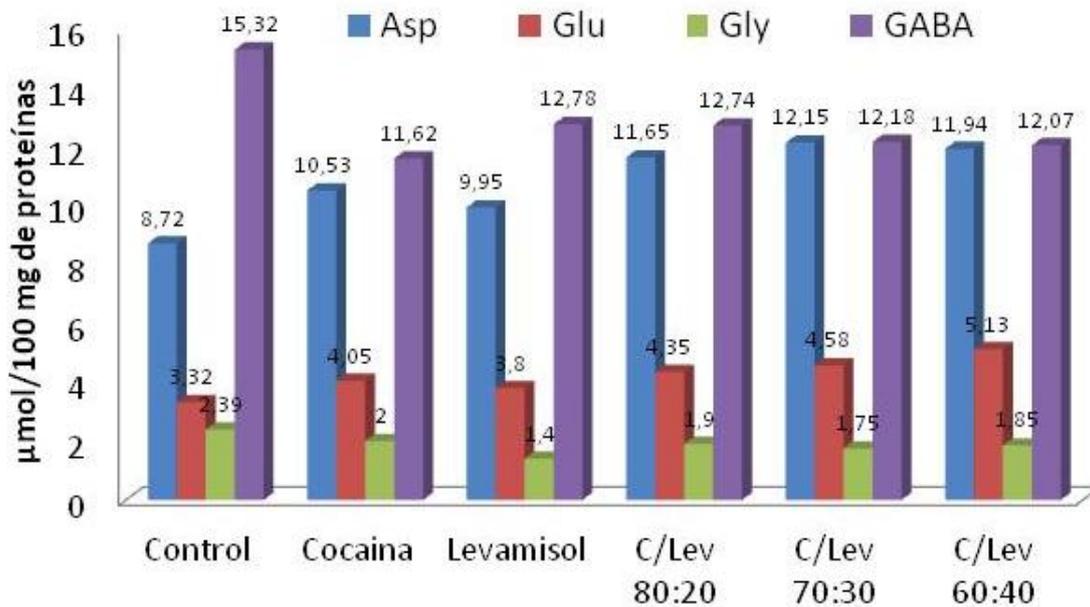


Figura I.- Niveles de neurotransmisores en la corteza parietal de los biomodelos sometidos a estudio con los diferentes esquemas de administración de dosis.

Corteza parietal % de Excitación/Inhibición

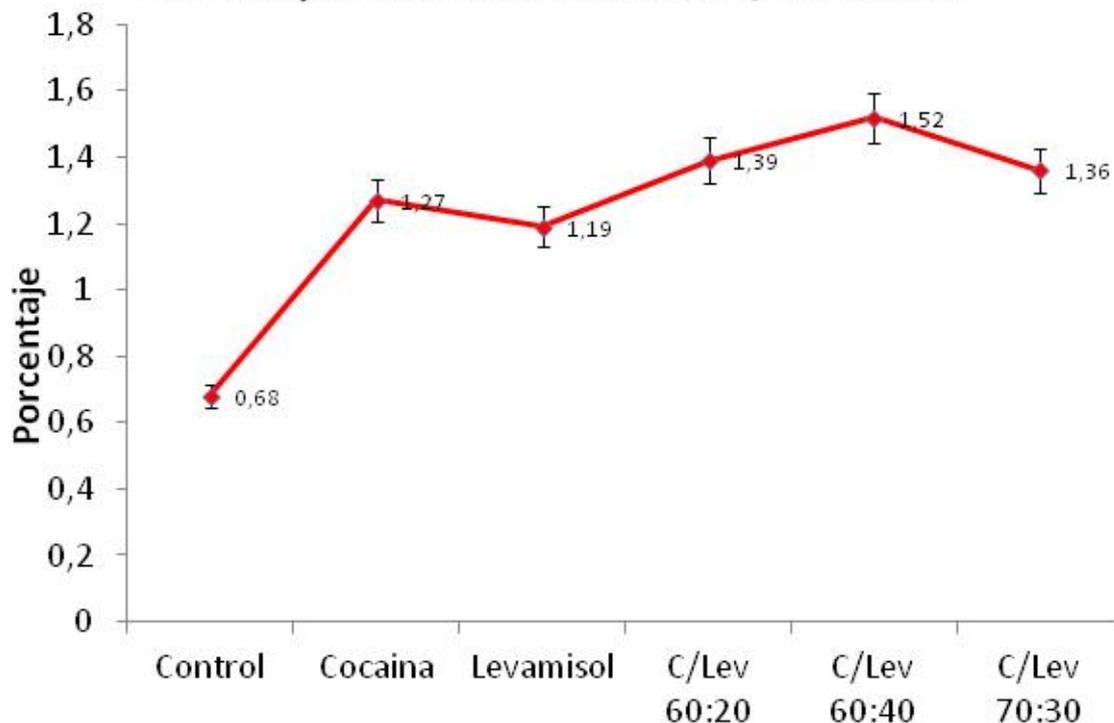


Figura II.- Porcentaje de excitación/ inhibición observados en la corteza parietal de los biomodelos.

Niveles de Nts en cerebelo

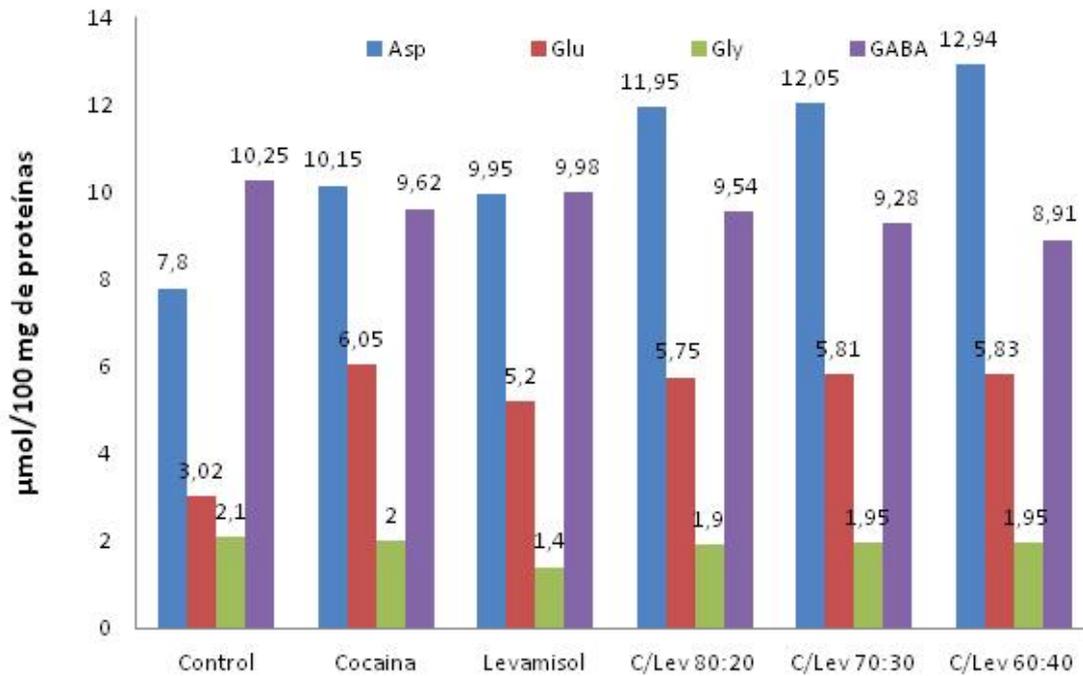


Figura III.- Niveles de neurotransmisores en el cerebelo de los biomodelos sometidos a estudios con los diferentes esquemas de administración de dosis.

Porcentaje de excitacion/inhibicion en el cerebelo

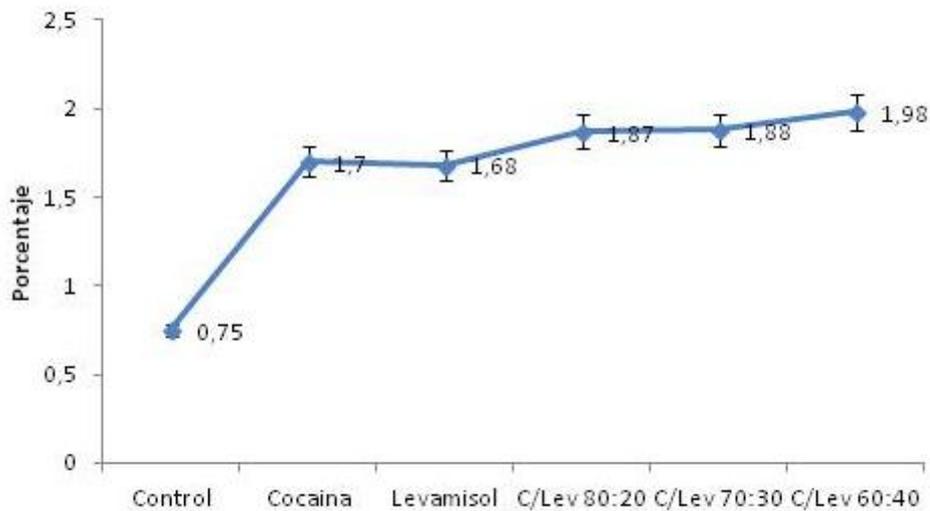


Figura IV.- Porcentaje de excitación/inhibición evaluada en los biomodelos a nivel de cerebelo.

Actividad locomotora horizontal

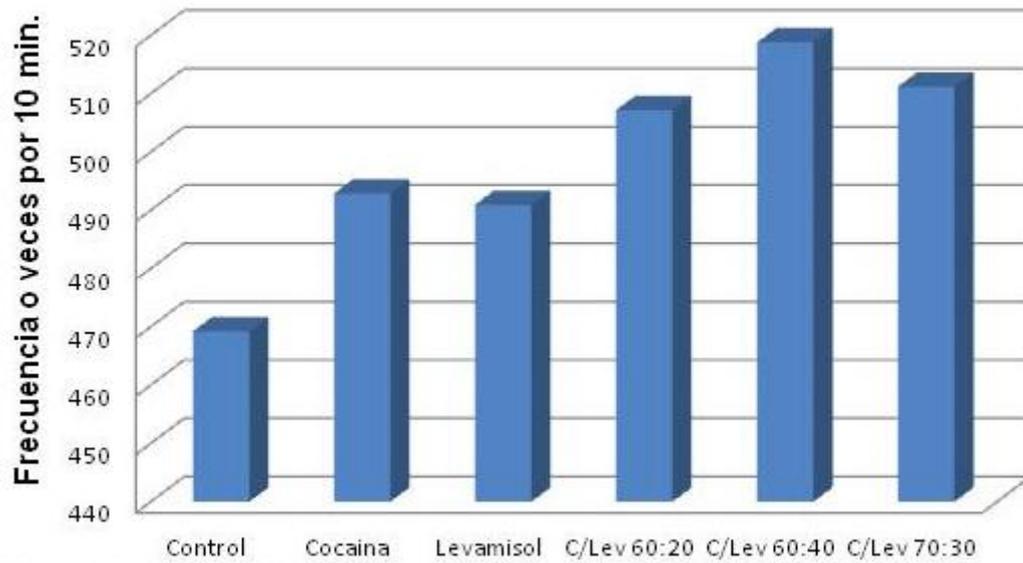


Figura V.- Actividad locomotora horizontal evaluada por 10 minutos

Actividad locomotora vertical

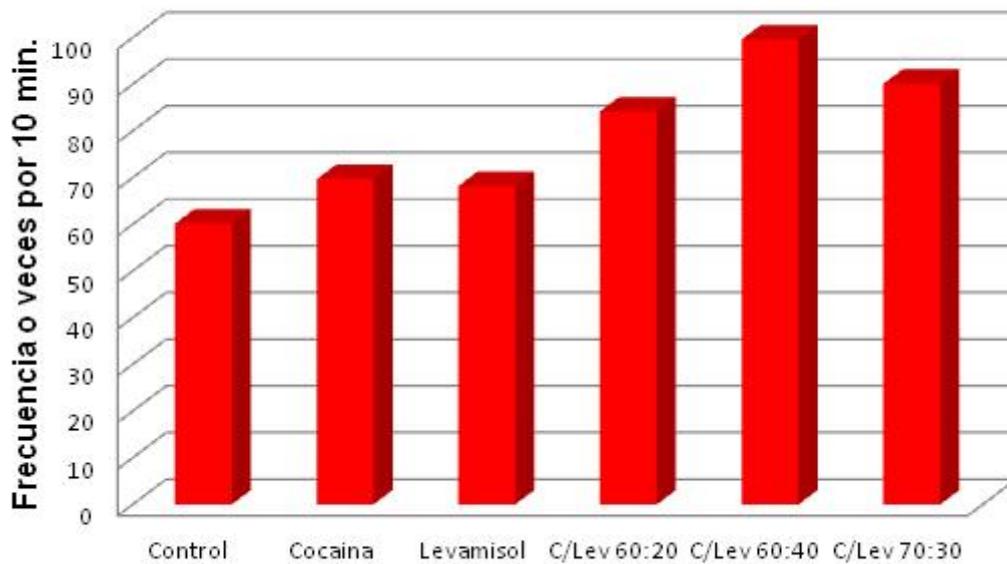


Figura VI.- Actividad locomotora vertical evaluada por 10 minutos.

Niveles de Nts en Hipotalamo

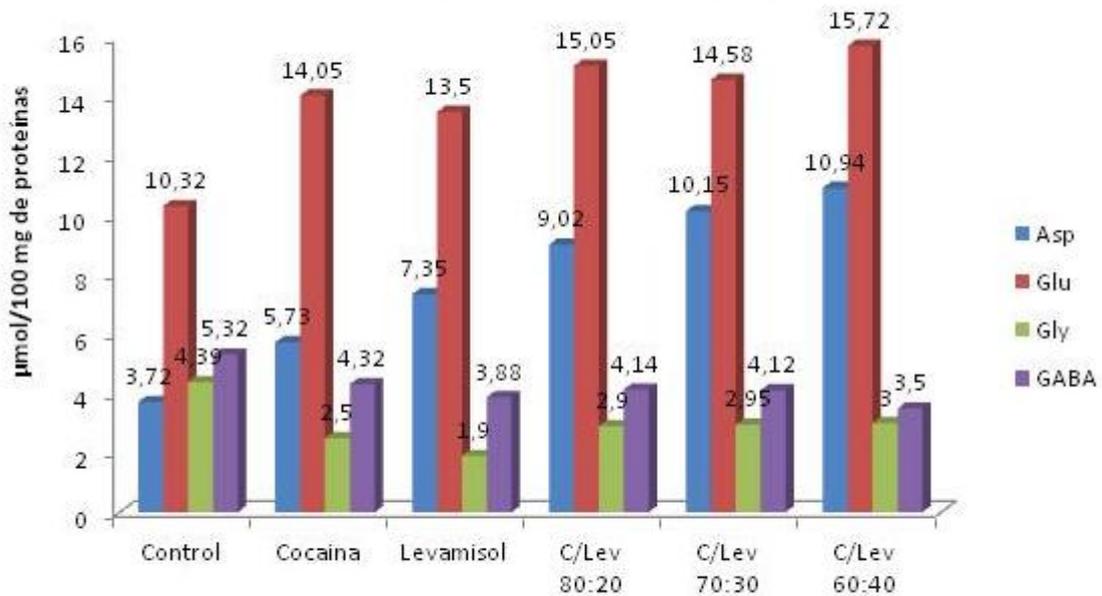


Figura VII.- Niveles de neurotransmisores en el hipotálamo de los biomodelos sometidos a estudios con los diferentes esquemas de dosis administradas

Porcentaje de excitacion/inhibicion en el hipotalamo

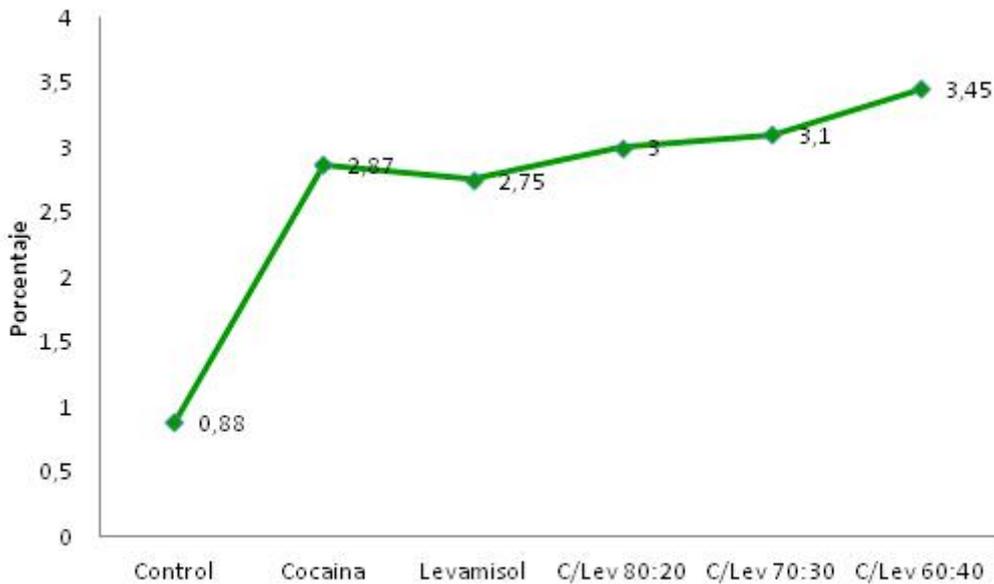


Figura VIII.- Porcentaje de excitación/inhibición evaluada en los biomodelos a nivel de hipotálamo.

Capacidad reproductiva (n=5 por grupo)

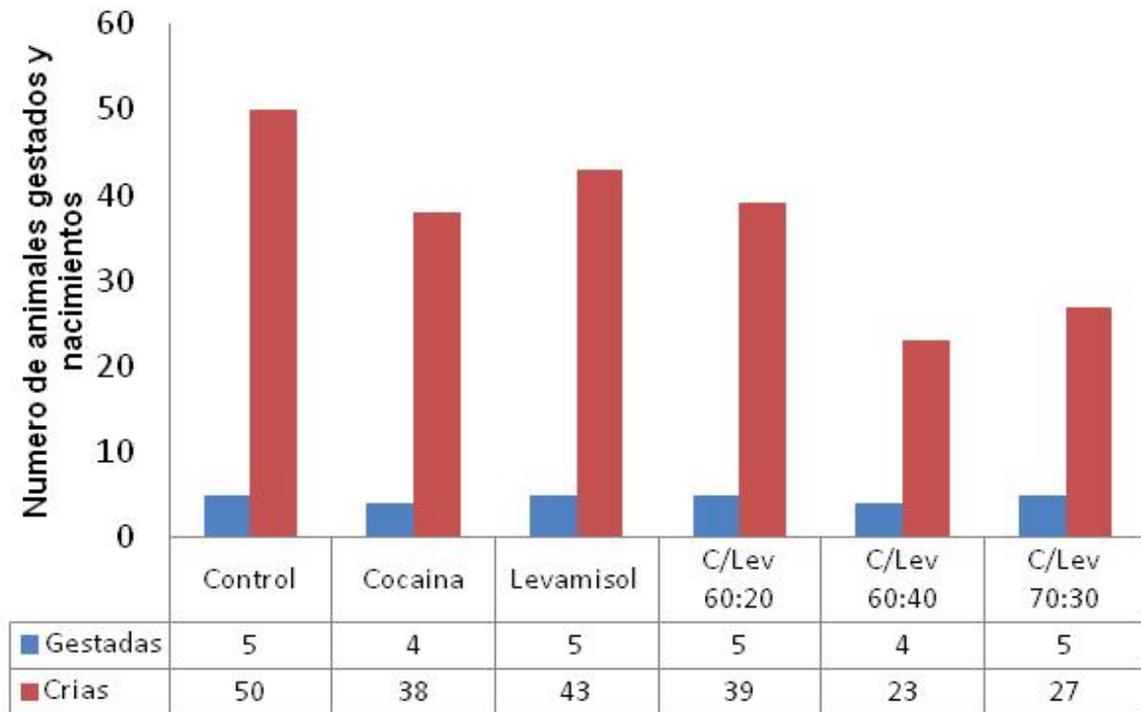


Figura IX. Capacidad reproductiva evaluada en los biomodelos apareados (n=5)

Referencias Bibliográficas

1. María Luisa Di Bernardo, Yasmin Morales, ONA-OVD, Rosa de Jesús, Mileyna Gudiño, Andrés Osorio. Efectos tóxicos de la mezcla cocaína-levamisol en modelos farmacológicos. RETEL (36); 2011.
2. Bradford M, Rosenberg B, Moreno J, Dumyati G. "Bilateral necrosis of earlobes and cheeks: another complication of cocaine contaminated with levamisole". Ann. Intern. Med. 152 (11); 2010.
3. Noreen M. G. Walsh, Peter J. Green, Rufus W. Burlingame, Sylvia Pasternak, John G. Hanly. Cocaine-related retiform purpura: evidence to incriminate the adulterant, levamisole. Journal of Cutaneous Pathology. 37 (12); 2010.
4. Noah Craft, Doctors see rise in adverse reactions to drug found in cocaine. Fuente: http://www.dailybreeze.com/lifeandculture/ci_18317195. Acceso Julio 2011.
5. Ulloque, Rafael. Sistema cerebral del placer y de la drogodependencia. Biomédica (Bogotá).19(4); 1999.
6. Rafael A, Ulloque. Efectos de la cocaína sobre los niveles de Y-aminobutirato, glutamato y aspartato en el nucleo accumbens e hipocampo de ratas. Biomedica. 21(003); 2001.
7. Cabrera Bonnet R, Torrecilla Jiménez JM. Manual de drogodependencias. Madrid: Cauce, 1998.
8. Schwienbacher I, Fendt M, Richardson R, Schnitzler HU . Temporary inactivation of the nucleus accumbens disrupts acquisition and expression of fear-potentiated startle in rats. *Brain Res.* 1027 (1-2); 2004.
9. Bear, M.F., Connors, B.W. & Paradiso, M.A. Neurociencia. Explorando el cerebro. Barcelona. Masson. Williams and Wilkins ;1998.
10. Carlson, N.R. Fisiología de la conducta. Barcelona: Arier; 1996.
11. Kandel, EK, Scliwartz, J.H. & Jessell; T.H. Neurociencia y conducta. Madrid: Simon & Shuster; 1996.
12. Pinel, J:P:Y Biopsicología. Madrid: Prentice Hall; 2000.

13. Rosengwig, Iv. Ir & Leiman, A.L. *Psicología Fisiológica*. Madrid: McGraw Hill Ufternamericana; 1992.
14. García R, Hernández E, Concha A, Pérez CA, García LI, Hernández ME, Manzo J. El cerebelo y sus funciones. *Rev Med UV*. 9 (1); 2009.
15. Silvia Helena Cardoso, Renato M. E. Sabbatini, André Luis Malavazzi. The Effects of Cocaine in the Brain *Brain diseases*. 2; 2010.
16. Donald LeGatt, Lewinda Knowles, Jane Buxton, [Nataliya Skuridina](#), James Talbot. Levamisole tainted cocaine causing severe neutropenia in Alberta and British Columbia. [Harm Reduct J](#). 6(1); 2009.
17. Latest papers on Substance Abuse Detection, *AIDS Policy Law*. 26 (7):6; 2011.
18. [Bertol E](#), Mari F, [Milia MG](#), [Politi L](#), [Furlanetto S](#), [Karch SB](#). Determination of aminorex in human urine samples by GC-MS after use of levamisole. [J Pharm Biomed Anal](#). 55(5); 2011.
19. Spector S, Munjal I, Schmidt DE. Effects of the immunostimulant, levamisole, on opiate withdrawal and levels of endogenous opiate alkaloids and monoamine neurotransmitters in rat brain. *Neuropsychopharmacology*. 19(5); 1998.

Recibido: 11/11/11

Aceptado: 22/11/11