

Trastornos cerebrales por consumo de sustancias adictivas y su asociación con la excitotoxicidad

Brain Disorders Due to Addictive Substance Use and Their Association with Excitotoxicity

Recepción del artículo: 23/10/2025 • Aceptación para publicación: 01/12/2025 • Publicación: 01/01/2026

Rafael de Jesús Macías Vélez*
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4990-1673>
Andrea Reyes Rivera
Martha Catalina Rivera Cervantes
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7601-6944>
Universidad de Guadalajara. Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias. Departamento de Biología Celular y Molecular. Laboratorio de Neurobiología Celular. Guadalajara, Jalisco, México.
Jorge Peregrina Sandoval
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9462-8039>
Universidad de Guadalajara. Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias. Departamento de Biología Celular y Molecular. Laboratorio de Inmunobiología. Guadalajara, Jalisco, México.

*Autor para correspondencia:
rafael.macias@cucba.udg.mx

Resumen

Los trastornos adictivos implican múltiples regiones cerebrales vinculadas a la recompensa, la emoción, la memoria, el control de impulsos y la motricidad. Entre las áreas más afectadas están el sistema dopamínérigo mesolímbico, la corteza prefrontal, el hipocampo, la amígdala, el cerebelo y los ganglios basales; estas estructuras presentan cambios que varían según la etapa y la severidad de la adicción. La adicción se describe como una enfermedad cerebral crónica caracterizada por compulsión al consumo, pérdida de control y estados emocionales negativos durante la abstinencia.

Una base celular clave del daño es la excitotoxicidad, creada principalmente por la desregulación del sistema glutamatérgico. El exceso de glutamato genera procesos neurotóxicos que perjudican la comunicación neuronal y la plasticidad sináptica, contribuyendo al deterioro cognitivo, a hábitos compulsivos y a la reducción del control ejecutivo. En este marco, las interacciones entre glutamato y dopamina adquieren particular relevancia en regiones como el área tegmental ventral, el núcleo accumbens y la corteza prefrontal, donde influyen en el desarrollo y mantenimiento de los trastornos adictivos. En conjunto, estos mecanismos señalan una red cerebral integrada que se desequilibra con la exposición continuada a sustancias o comportamientos adictivos, perpetuando la vulnerabilidad y complicando la recuperación.

Palabras clave: Vía mesolímbica, glutamato, dopamina, drogas de abuso, daño neuronal.

Abstract

Drug use disorders involve multiple brain regions linked to reward, emotion, memory, impulse control, and motor function. Among the most affected areas are the mesolimbic dopaminergic system, the prefrontal cortex, the hippocampus, the amygdala, the cerebellum, and the basal ganglia; these structures show changes that vary with the stage and severity of addiction. Addiction is described as a chronic brain disease characterized by compulsive use, loss of control, and negative emotional states during withdrawal.

A key cellular basis of damage is excitotoxicity, mainly driven by dysregulation of the glutamatergic system. Excess glutamate triggers neurotoxic processes that impair neuronal communication and synaptic plasticity, contributing to cognitive decline, compulsive habits, and reduced executive control. In this framework, interactions between glutamate and dopamine become particularly relevant in regions such as the ventral tegmental area, nucleus accumbens, and prefrontal cortex, where they influence the development and maintenance of addictive disorders. Together, these mechanisms point to an integrated brain network that becomes imbalanced with continued exposure to substances or addictive behaviors, perpetuating vulnerability and hindering recovery.

Keywords: Mesolimbic pathway, glutamate, dopamine, drugs of abuse, neuronal damage.

Introducción

Los trastornos relacionados con sustancias (TRS) se refieren a un grupo de desórdenes mentales caracterizados por un patrón que incluye el consumo de una sustancia, a pesar de causar daño significativo o estrés; además provoca deterioro conductual tanto social como laboral y el consumo continuado y descontrolado de esta sustancia, incluso en situaciones de riesgo. Por su parte, los trastornos adictivos (TA) son una categoría más amplia que implica el deseo compulsivo por una sustancia o comportamiento. Al igual que los TRS, los TA se asocian con cambios complejos en la estructura y función cerebral, que afectan áreas relacionadas con el juicio, el aprendizaje y el control del comportamiento, Figura 1 (ICD-11, 2022; Asociación Estadounidense de Psiquiatría, 2013).

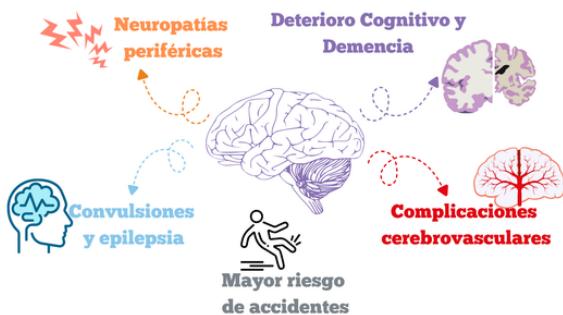


Figura 1. Posibles manifestaciones clínicas, que se asocian directamente a daño estructural y funcional en el sistema nervioso central, por trastornos adictivos (American Psychiatric Association, 2013).

Estas sustancias no solo inducen dependencia física y adicción psicológica, sino que también contribuyen a la neurotoxicidad grave, que se manifiesta como deterioro cognitivo persistente, inestabilidad emocional y disfunción motora. La neurotoxicidad ocurre a través de la activación de diferentes eventos celulares, que aunque no siempre ocurren en secuencia ordenada y común para la mayoría de las sustancias de abuso, estos eventos mantienen una relación fisiopatológica que depende del estímulo desencadenante, entre ellas se encuentra el estrés oxidativo, neuroinflamación y/o la excitotoxicidad (D'Souza, 2019).

Un mediador importante en la neurotoxicidad inducida por el abuso de drogas así como en el desarrollo y mantenimiento de la adicción, es el L-glutamato o ácido glutámico (Glu), el principal neurotransmisor excitador del SNC de mamíferos; ya que se encuentra implicado en diversos procesos fisiológicos desde la percepción sensorial hasta el aprendizaje y memoria (Mohammadi, 2024) pasando por el control motor (Jenner y Caccia, 2019), estado de ánimo, (Pal, 2021), entre otros. Por lo anterior, no es de extrañar su participación en los mecanismos fisiopatológicos que provocan daño al tejido neural (Cox 2022; Gao y Yu, 2025), incluso aquellos que ocurren por el abuso de sustancias adictivas.

Una evidencia contundente de la relación entre la neurotransmisión glutamatérgica y los trastornos por abuso de sustancias, es que en el proceso de recompensa se encuentra implicada una interacción bidireccional entre la neurotransmisión glutamatérgica y dopaminérgica dentro de la vía mesolímbica, que opera como el eje central de la motivación y recompensa (Koob y Volkow, 2016).

Con base en lo anterior, el objetivo de la presente revisión temática relevante es conocer el papel que juega este neurotransmisor en los TA. En esta revisión, se sintetiza críticamente la evidencia existente sobre los mecanismos neurobiológicos subyacentes a la excitotoxicidad y a la neurotransmisión glutamatérgica en trastornos por consumo de sustancias, identificando patrones consistentes, controversias metodológicas y lagunas en el conocimiento para guiar investigaciones futuras.

Por otra parte, el diseño metodológico de la presente revisión se orienta a una compilación bibliográfica temática y crítica sobre excitotoxicidad y neurotransmisión glutamatérgica en trastornos por consumo de sustancias. Los criterios de elegibilidad contemplaron artículos que abordaran temáticas sobre excitotoxicidad y/o neurotransmisión glutamatérgica en relación con trastornos por consumo de sustancias, e incluyó artículos de investigación empírica, revisiones teóricas/críticas y artículos de revisión relevantes para el marco teórico. Se revisaron trabajos en español e inglés, con un periodo de publicación comprendido entre 2016 y 2025. Se excluyen publicaciones fuera del tema central o que no aporten datos sustantivos, opiniones aisladas sin respaldo empírico e informes no accesibles en texto completo. En cuanto a la estrategia de búsqueda, se utilizaron fuentes y bases de datos como Scopus, Web of Science, PubMed y Scielo, complementadas con Google Scholar. Los términos de búsqueda empleados incluyeron: glutamate, glutamatergic and/or excitotoxicity and substance use, substance use disorder, addiction or drug abuse, and neurotoxicity, neuroprotection, neural circuits or neuronal signaling.

Regiones cerebrales que se asocian al establecimiento de los trastornos adictivos

La complejidad del cerebro, así como el efecto que las sustancias de abuso tienen sobre la función cerebral, hace evidente que son diversas las áreas cerebrales que intervienen en el establecimiento de los TA (Volkow *et al.* 2019).

Cuando se abusa de las sustancias, la compleja red de comunicación entre diferentes áreas cerebrales involucradas, se encuentran en desequilibrio, la participación de cada una de estas áreas es variable y depende directamente de la etapa que se encuentra el individuo en el establecimiento de la adicción, lo que determina la susceptibilidad individual, la progresión de

la adicción, así como la respuesta al tratamiento. Entre las zonas involucradas en los TA, se encuentran:

- **El sistema dopaminérgico mesolímbico;** un circuito neural clave en la regulación de la recompensa y la motivación, el cual se origina desde el área tegmental ventral (VTA) y se proyecta a estructuras límbicas, como el nucleus accumbens (NAc), el cuerpo estriado ventral (CEv) y áreas corticales asociadas a la emoción y la toma de decisiones (por ejemplo, la corteza prefrontal (CPf).
- **El hipocampo,** que se asocia a alteraciones en el establecimiento de la memoria y el aprendizaje; por lo que, el abuso de sustancias por años afecta la memoria y la capacidad de aprender cosas nuevas.
- **La amigdala,** juega un papel en el procesamiento de emociones, por lo que la adicción puede conducir al desequilibrio de la respuesta al estrés, aumentando así la ansiedad y desencadenando el deseo compulsivo por las sustancias.
- **La corteza prefrontal (CPf)** participa en la toma de decisiones racionales, el control de impulsos y la regulación emocional. El daño de esta región en la adicción, puede afectar el control ejecutivo y aumentar el riesgo de recaída.
- La modulación de las habilidades motoras y el equilibrio son función del cerebelo, en la adicción se han documentado alteraciones en los sistemas de neurotransmisión, que provocan daño a la función cerebelar.
- Los **ganglios basales**, son núcleos que en conjunto regulan hábitos y la forma en que respondemos ante la recompensa. En particular el n úcleo caudado y el putamen, participan en la planificación de hábitos. Por otro lado, la función del NAc es mediar la motivación y la percepción de la recompensa. Mientras que el globo pallidus interviene en el control del movimiento y en la forma en que se regula la recompensa, cuando la conducta se relaciona con la adicción (Volkow *et al.* 2019).

Aunque, actualmente existe un debate, respecto a si es el aumento o la disminución en los niveles de Dopamina (DA), lo que determina el establecimiento de la adicción; se acepta que es resultado de una alteración en la neurotransmisión dopaminérgica dentro de la vía mesocorticolímbica (VMLC), (Ebrahimi *et al.* 2024).

El circuito de la vía VMLC se conforma por proyecciones dopaminérgicas desde el VTA hasta el NAc, y por las proyecciones glutamatérgicas, que surgen del NAc hacia la CPf; además se han implicado otros neurotransmisores dentro de dicho circuito (Feltenstein *et al.* 2021). Las alteraciones en los mecanismos que regulan los sistemas de neurotransmisión, son fundamentales para las adaptaciones inducidas por drogas en la señalización que conlleva a la plasticidad sináptica (Feltenstein *et al.* 2021; Ebrahimi *et al.* 2024).

La adicción a las sustancias, es considerada una enfermedad cerebral, que puede definirse como un trastorno crónico con recaídas, caracterizado por la compulsión a la búsqueda y consumo de una sustancia, así como la pérdida de control para limitar su consumo, y la aparición de un estado emocional negativo (p. ej., disforia, ansiedad, irritabilidad) cuando se impide el acceso a dicha sustancia. En 2013, el DSM-5 combinó lo que anteriormente se conceptualizaba como dos trastornos separados y jerárquicos (abuso de sustancias y dependencia de sustancias) en un solo concepto, definiendo los trastornos por consumo de sustancias en un rango de leve a moderado o grave (DSM-5).

Actualmente, se acepta que la adicción a sustancias se divide en tres etapas principales, cada una con un efecto diferente en el cerebro (Koob 2021).

1. **Compulsión a consumir drogas:** La exposición repetida a sustancias, altera la respuesta a la recompensa, al estrés y a las funciones ejecutivas, afectando los sistemas de neurotransmisión.

2. **Pérdida del control a limitar el consumo (atracón/intoxicación):** Los niveles de DA aumentan sobreestimulando receptores de placer, que producen sensaciones de euforia, relajación, bienestar; motivando un incremento en el consumo (atracón) de las sustancia(s) y la intoxicación.

3. **Aparición de un estado emocional negativo (abstinencia):** Cuando una persona deja de consumir una sustancia, las vías de recompensa del cerebro se ven afectadas y se activa la respuesta al estrés, se generan convulsiones, temblores, ansiedad, paranoia y alucinaciones (Koob 2021).

Fisiología de la neurotransmisión glutamatérgica

El Glu es sintetizado en el SNC y no es permeable a través de la barrera hematoencefálica (BHE), por lo que, a pesar de las altas concentraciones de Glu en sangre, el gradiente intraparenquimatoso-sanguíneo se mantiene relativamente estable, en condiciones fisiológicas (Hawkins y Vina, 2016). Actualmente, los investigadores estiman, que el nivel de Glu se encuentra en un rango entre 1 a 10 μ M, en el líquido cefalorraquídeo (LCR) o en el fluido intercelular del cerebro. Mientras que, la concentración de Glu en sangre, alcanza hasta 50 mM, lo que genera un gradiente de concentración entre ambos compartimientos. Por su parte, se estima que tanto las neuronas como las células de la glía, contienen concentraciones de Glu, en el rango de 10-100 mM. El Glu intracelular, particularmente el que se ubica en la terminal sináptica, es secuestrado en vesículas, y liberado, tras la llegada de impulso nervioso, al espacio intersináptico, de una manera dependiente de Ca^{2+} ; lo anterior permite la interacción del neurotransmisor con diferentes tipos de receptores de membrana, que lo reconocen específicamente (Cederberg *et al.* 2014, Andersen *et al.* 2021). Dado que no

hay enzimas capaces de metabolizar el Glu en el espacio extracelular, una vez que el Glu modifica la actividad de los receptores es eliminado por recaptura, mediante la actividad de transportadores de aminoácidos excitatorio, de alta afinidad, dependientes de la concentración de sodio (Na^+), tanto de neuronas como de astrocitos, denominados transportadores a aminoácidos excitatorios (EAAT1-5) (Andersen *et al.* 2021).

Dentro de las células gliales, al Glu se le incorpora un ion amonio por la acción de la enzima, glutamina sintetasa (Gln-s) para formar glutamina (Gln). La Gln sale de la célula glial y es capturada por las neuronas, se difunde dentro de la terminal nerviosa y se convierte a Glu por una glutaminasa (Gln-asa) mitocondrial. En esta forma el Glu se recicla desde la terminal nerviosa a la célula glial y nuevamente a la terminal nerviosa (Figura 2) (Andersen *et al.* 2021).

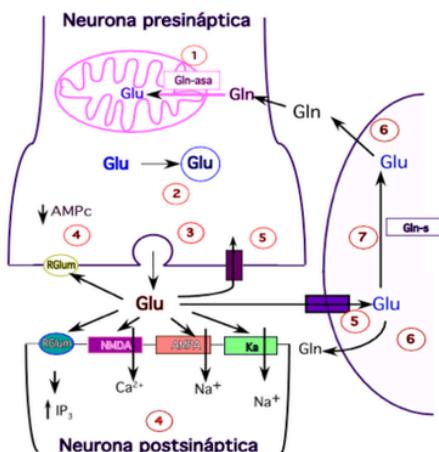


Figura 2. Metabolismo del Glu. 1) La conversión de Gln a Glu involucra la acción enzimática de la glutaminasa (Gln-asa) mitocondrial; 2) el Glu sintetizado se empaca y almacena en concentraciones altas dentro de vesículas sinápticas; 3) se libera hacia el espacio intersináptico; 4) interacciona con múltiples sitios receptores; 5) es capturado por células gliales a través de la actividad de transportadores de Glu; 6-7) en las células gliales la glutamina sintetasa (Gln-s) convierte el Glu se en Gln.

Como se mencionó anteriormente el efecto excitador del Glu sobre la célula postsináptica depende de su interacción con diferentes tipos de receptores; estos se clasifican de acuerdo a su mecanismo de acción en receptores ionotrópicos (RGlu_i) y metabotrópicos (RGlu_m).

Los RGlu_m promueven la actividad de proteínas G y la síntesis de segundos mensajeros; en el SN, se han descrito por lo menos ocho tipos de RGlu_m, que se conocen como RGlu_m 1-8, clasificados dentro de tres clases funcionales con base a la homología en la secuencia de aminoácidos, agonistas farmacológicos y vías de transducción de señales, a las cuales ellos se acoplan. Los RGlu_m 1 y 5 (Grupo I), son postsinápticos y su activación induce la despolarización de la membrana, incrementando la excitabilidad neuronal, a través de la estimulación de la fosfolipasa C, la cual promueve la síntesis trifosfato de inositol (IP3) y diacilglicerol (DAG).

En general la actividad tanto de los RGlu_m 2 y 3 (Grupo II), como los RGlu_m 4, 6-8 (Grupo III) predominantemente, es a través del acople con proteínas G_i que inhiben a la enzima adenilato ciclase, reduciendo el nivel de adenosin monofosfato cíclico (AMPC); estos receptores se localizan en las terminales presinápticas, en donde inhiben la liberación de neurotransmisores (Reiner y Levitz, 2018).

Por su parte, los receptores ionotrópicos glutamatérgicos son canales catiónicos no selectivos que permiten el paso de Na^+ y K^+ y, en algunos casos de Ca^{2+} ; se clasifican en tres tipos de acuerdo a su afinidad por agonistas específicos, entre ellos: los activados por N- metil-D-aspartato, denominados receptores a NMDA (RNMDA), los activados por ácido káinico (RKA) y por último aquellos que son activados por el α -amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-propionato (RAMPA).

Predominantemente se expresan en sitios postsinápticos y su activación produce corrientes excitatorias. La interacción del Glu con los RAMPA y RKA activa una corriente postsináptica rápida, pero débil, aunque suficiente para permitir la eliminación del bloqueo dependiente de Mg^{2+} del RNMDA. De forma que la activación de la corriente de Ca^{2+} , mediada por el RNMDA, ya solo depende de la interacción de este receptor con sus co-agonistas (Glu y la glicina), lo que resulta en corrientes postsinápticas de larga duración (Reiner y Levitz 2018).

Excitotoxicidad en el establecimiento de los trastornos adictivos

La excitotoxicidad depende de múltiples vías implicadas en diversos mecanismos celulares reguladores. Las evidencias permiten sugerir que, si bien el sistema glutamatérgico es esencial para el funcionamiento cerebral, su desregulación es clave en la fisiopatología del deterioro neuronal, estrechamente asociado con los desordenes asociados al consumo de sustancias de abuso. Este fenómeno inicia con una alteración en la homeostasis de la concentración de Glu extracelular, condición en la que la concentración del Glu, en el espacio sináptico, alcanza hasta $100 \mu\text{M}$ (Andersen *et al.* 2021), conduciendo a la sobreactivación de sus receptores, permeables al ion Ca^{2+} . La sobrecarga en la concentración de este ión desencadena cascadas de eventos de señalización que llevan a la disfunción neuronal crónica y a la muerte celular (la secuencia de eventos que conduce del desbalance iónico al daño neuronal se resume en la Figura 3). El Glu es un mediador importante tanto en la neurotoxicidad inducida por el abuso de drogas como en el desarrollo y mantenimiento de la adicción. Durante el proceso de recompensa ocurre una intrincada y bidireccional interacción entre la transmisión mediada por Glu y DA, en la vía mesolímbica (Koob y Volkob 2016). El Glu regula la liberación de DA, a través de su acción sobre los RNMDA y

RAMPA, en neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral (VTA). Lo que a su vez provoca que las aferencias dopaminérgicas, desde esta área hacia las neuronas Glutamatérgicas de la corteza prefrontal (CPf), la amígdala y el hipocampo, generen cambios tanto en la liberación de Glu, como en la expresión de sus receptores (D'Souza, 2019).

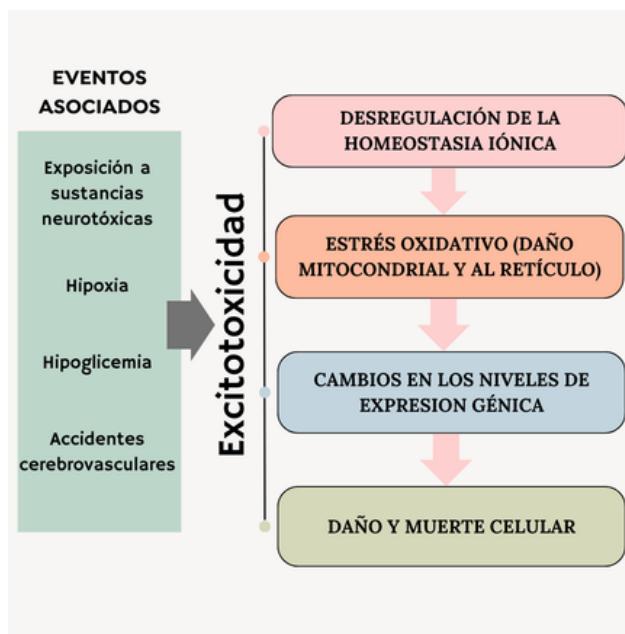


Figura 3. Diagrama de la cascada de excitotoxicidad inducida por exposición a sustancias neurotóxicas y algunas neuropatologías, como eventos en los que la excitotoxicidad forma parte del proceso degenerativo. Del lado derecho, se muestra la progresión temporal de algunas de las etapas en el proceso excitotóxico: desde el desbalance iónico, hasta el daño y muerte celular.

En consecuencia, el consumo de sustancias adictivas provoca alteraciones dinámicas en los mecanismos modulados por la neurotransmisión glutamatérgica, incluyendo la plasticidad sináptica, la potenciación y depresión a largo plazo, en regiones implicadas en el establecimiento de los TA. Lo anterior se traduce en deterioro cognitivo (aprendizaje, atención, memoria de trabajo), así como en la toma de decisiones; conduciendo a la conducta adictiva y a la persistencia de hábitos compulsivos; además de la pérdida del control ejecutivo y el aumento de la reactividad emocional (Figura 4) (Fouyssac y Belin 2019).

El caso del consumo adictivo de alcohol y excitotoxicidad

Por último, se resumen algunas evidencias que muestran la relación entre la excitotoxicidad y el alcohol como droga de abuso, en las diferentes etapas del establecimiento del TA.

El alcohol es una sustancia psicoactiva, que produce efectos que alteran el estado de ánimo; y con el consumo repetido, la búsqueda y compulsividad. Con respecto al mecanismo de



Figura 4. Esquema del abuso de sustancias y su relación con la excitotoxicidad. Se muestran las etapas clave: nivel neuroquímico, complicaciones en abstinencia, efectos clínicos (memoria, aprendizaje, ansiedad, depresión), estrategias preventivas, daño celular y respuesta inflamatoria, destacando la interconexión de estos procesos en la progresión del daño.

acción neurobiológica del alcohol sobre el cerebro, Frischknecht y colaboradores en 2017, evidenciaron una asociación directa entre el incremento de marcadores de la señalización por Glu, con el hallazgo de un volumen considerablemente menor de materia gris en el hipocampo, tanto en humanos como en roedores durante la abstinencia; además se ha documentado, que el TA por alcohol (TAA), implica cambios compensatorios en múltiples sistemas de neurotransmisión mediados por GABA, Glu, endocannabinoides, opioides, entre otros, y puede provocar cambios neuroadaptativos, contribuyendo de esta forma al desarrollo y mantenimiento del trastorno por consumo de alcohol (Frischknecht *et al.* 2017).

Diferentes evidencias muestran que la exposición aguda al alcohol, afecta la neurotransmisión mediada por Glu; por un lado, a través de la inhibición de la actividad del RNMDA, y por consecuencia sobre la señalización excitatoria; mientras que durante el consumo crónico, la desregulación sostenida de la señalización glutamatérgica provoca daño excitotóxico, el cual es mediado por la sobreactivación de los RNMDA con las consecuencias que esto conlleva para la actividad neural, especialmente en regiones asociadas al establecimiento de la adicción; lo que podría impulsar la remodelación sináptica no-adaptativa en circuitos corticolímbicos, fortaleciendo señales asociadas a la búsqueda del consumo de esta droga, debilitando el control ejecutivo y perpetuando el consumo compulsivo (Buck *et al.* 2021; Frischknecht *et al.* 2017).

Con el tiempo, estos cambios plásticos podrían consolidar el estado adictivo y aumentar la probabilidad de recaída, tras la abstinencia. En el análisis tanto de cerebros post-mortem de individuos con antecedentes de abuso de alcohol, así como en modelos experimentales con roedores, se ha mostrado que el consumo de etanol potencia la transmisión glutamatérgica en diferentes regiones cerebrales, al disminuir la expresión del transportador de Glu (GLT-1) (Goodwani *et al.* 2017), así como el daño a los astrocitos (Nentwig *et al.* 2025).

Mientras que, en estudios preclínicos se ha revelado que la exposición crónica a etanol, las alteraciones en la transmisión sináptica causan un efecto excitotóxico, en cortes cerebrales del hipocampo, a través de la desregulación de la expresión de las subunidades de los RGlus ionotrópico y metabotrópico (Gerace *et al.* 2019). Es contundente la evidencia de que la exposición crónica al etanol en modelos experimentales desencadena eventos asociados a la muerte celular, como el incremento en la actividad de la calpaína, observada en corteza cerebral y cerebro; el aumento en los niveles de glucocorticoides, así como la inhibición de la recaptura del Glu por los astrocitos, inducen un incremento en la actividad del RNMDA; incluso se ha documentado que la exposición a etanol, durante el desarrollo neurológico induce apoptosis neuronal (Kamal *et al.* 2020). Además, se ha demostrado que el abuso combinado de etanol con metanfetamina exacerba sinéricamente la excitotoxicidad inducida por Glu, lo que conduce a consecuencias neurotóxicas (Blaker *et al.* 2019) y que durante la abstinencia a etanol en un lapso de 24 h se reduce significativamente el número de neuronas maduras en el hipocampo, en comparación con la exposición continua al alcohol, lo que demuestra efectos más profundos por excitotoxicidad durante el período de abstinencia (Dhanabalan *et al.* 2018).

En resumen, el alcohol resulta adictivo porque genera efectos agradables e induce neuroadaptaciones que dañan el control del consumo, además incrementa la atracción por señales asociadas a la sustancia. El uso crónico y la abstinencia pueden perturbar la señalización glutamatérgica, aumentando la excitabilidad y el riesgo de excitotoxicidad en redes cerebrales clave.

Conclusión

En el presente trabajo se evidencia que la excitotoxicidad asociada a la disfunción de la neurotransmisión glutamatérgica constituye un proceso central en la neurobiología de los trastornos por consumo de sustancias. La desregulación de la neurotransmisión mediada por Glu altera la homeostasis iónica, promueve la sobrecarga de Ca^{2+} y activa procesos degenerativos que comprometen la plasticidad sináptica y que se vinculan con el deterioro cognitivo, así como a la mayor vulnerabilidad a recaídas, incrementando la complejidad de la recuperación. Además, las evidencias señalan una interacción bidireccional entre la transmisión glutamatérgica y dopaminérgica dentro de la vía mesolímbico-cortical, que facilita la recompensa, la motivación y la transición a la búsqueda compulsiva.

Es así que a través de la presente revisión hemos logrado proponer dos líneas como perspectivas al estudio de estos trastornos, (1) Mapeo de la variación del sistema

glutamatérgico durante las etapas de adquisición, mantenimiento y abstinencia, con el fin de identificar marcadores tempranos de deterioro y recaídas; (2) ampliar la investigación sobre alcohol y otras sustancias, explorando la interacción entre Glu y otros sistemas de neurotransmisión como el GABAérgico, endocannabinoides u opioides, y su influencia en la neuroplasticidad. En síntesis, la excitotoxicidad glutamatérgica se presenta como un eje central que no solo facilita la progresión de la adicción, sino que también ofrece un marco para intervenciones farmacológicas y conductuales que mejoren la recuperación y reduzcan recaídas.

Literatura citada

- Andersen, J. V., Markussen, K. H., Jakobsen, E., Schousboe, A., Waagepetersen, H. S., Rosenberg, P. A., y Aldana, B. I. (2021). Glutamate metabolism and recycling at the excitatory synapse in health and neurodegeneration. *Neuropharmacology*, 196, 108719. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2021.108719>
- Asociación Estadounidense de Psiquiatría. (2020). *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* (5^a ed.). American Psychiatric Publishing, Washington D.C., EE.UU. 947 pp.
- Blaker, A.L., Moore, E.R., y Yamamoto, B.K. (2019). Serial exposure to ethanol drinking and methamphetamine enhances glutamate excitotoxicity. *Journal of Neurochemistry*, 151(6), 749–763. <https://doi.org/10.1111/jnc.14861>
- Buck, S. A., Torregrossa, M. M., Logan, R. W., y Freyberg, Z. (2021). Roles of dopamine and glutamate co-release in the nucleus accumbens in mediating the actions of drugs of abuse. *The FEBS journal*, 288(5), 1462–1474. <https://doi.org/10.1111/febs.15496>
- Cederberg, H.H., Uhd N.C., y Brodin, B. (2014). Glutamate efflux at the blood-brain barrier: cellular mechanisms and potential clinical relevance. *Archives of Medical Research*, 45(8), 639–645. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2014.11.004>
- Cox, M.F., Hascup E.R., Bartke A., y Hascup K.N. (2022). Friend or Foe? Defining the role of glutamate in aging and Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging*, 3, 929474. <https://doi.org/10.3389/fragi.2022.929474>
- D'Souza, M. S. (2019). Brain and Cognition for Addiction Medicine: From Prevention to Recovery Neural Substrates for Treatment of Psychostimulant-Induced Cognitive Deficits. *Frontiers in psychiatr*, 10, 509. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.00509>
- Dhanabalan, G., Le Maître, T.W., Bogdanovic, N., Alkass, K., y Druid H. (2018). Hippocampal granule cell loss in human chronic alcohol abusers. *Neurobiology of Disease*, 120, 63–75. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.08.011>
- Ebrahimi, M.N., M. Banazadeh, Z. Alitaneh, A. J. Suha, A. Esmaeili, B. Hasannejad-Asl, A. Siahposht-Khachaki, A. Hassanshahi., y S. Bagheri-Mohammadi. (2024). The distribution of neurotransmitters in the brain circuitry: Mesolimbic pathway and addiction. *Physiology & Behavior*, 284, 114639. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2024.114639>
- Feltenstein, M. W., See, R. E., y Fuchs, R. A. (2021). Neural Substrates and Circuits of Drug Addiction. *Cold Spring Harbor perspectives in Medicine*, 11(4), a039628. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a039628>
- Fouyssac, M., y Belin, D. (2019). Beyond drug-induced alteration of glutamate homeostasis, astrocytes may contribute to dopamine-dependent intrastriatal functional shifts that underlie the development of drug addiction: A working hypothesis. *The European journal of Neuroscience*, 50(6), 3014–3027. <https://doi.org/10.1111/ejn.14416>
- Frischknecht, U., Hermann, D., Tunc-Skarka, N., Wang, G. Y., Sack, M., van Eijk, J., Demirakca, T., Falfan-Melgoza, C., Krumm, B., Dieter, S., Spanagel, R., Kiefer, F., Mann, K. F., Sommer, W. H., Ende, G., y Weber-Fahr, W. (2017). Negative association between MR-spectroscopic glutamate markers and gray matter volume after alcohol withdrawal in the hippocampus: a translational study in humans and rats. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 41(2), 323–333. <https://doi.org/10.1111/acer.13308>
- Gao, K. y Yu A. C. H. (2025). Glutamate, a key for astrocytes to participate in brain function and diseases. *Neurochemical Research*, 50(3), 166. <https://doi.org/10.1007/s11064-025-04418-7>
- Gerace, E., Landucci, E., Bani, D., Moroni, F., Mannaioni, G., y Pellegrini-Giampietro, D. E. (2019). Glutamate Receptor-Mediated Neurotoxicity in a Model of Ethanol Dependence and Withdrawal in Rat Organotypic Hippocampal Slice Cultures. *Frontiers in neuroscience*, 12, 1053. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.01053>
- Goodwani, S., Saternos, H., Alasmari, F., y Sari, Y. (2017). Metabotropic and ionotropic glutamate receptors as potential targets for the treatment of alcohol use disorder. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 77, 14–31. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.02.024>
- Hawkins, R.A., y Vina, J.R. (2016). How glutamate is managed by the blood-brain barrier. *Biology*, 5(4), 37. <https://doi.org/10.3390/biology5040037>
- Jenner, P., y Caccia, C. (2019). The role of glutamate in the healthy brain and in the pathophysiology of Parkinson's disease. *European Neurology Review*, 14(2), 2–12. <https://touchneurology.com/?p=15460>
- Kamal, H., Tan, G.C., Ibrahim, S.F., Shaikh, M.F., Mohamed, I.N., Mohamed, R.M.P., Hamid, A.A., Ugusman, A., y Kumar, J. (2020). Alcohol Use Disorder, Neurodegeneration, Alzheimer's and Parkinson's Disease: Interplay Between Oxidative Stress, Neuroimmune Response and Excitotoxicity. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 14, 282. <https://doi.org/10.3389/fncel.2020.00282>

- Koob, G.F. (2021). Drug Addiction: Hyperkatiefa/Negative Reinforcement as a Framework for Medications Development. *Pharmacological Reviews*, 73(1), 163–201. <https://doi.org/10.1124/pharmrev.120.000083>
- Koob, G.F., y Volkow, N.D. (2016). Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *The Lancet Psychiatry*, 3(8), 760–773. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)00104-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)00104-8)
- Mohammadi, H., Jamshidi, S., Khajehpour, H., Adibi, I., Rahimiforoushani, A., Karimi, S., Dadashi Serej, S., y Riyahi Alam, N. (2024). Unveiling glutamate dynamics: Cognitive demands in human short-term memory learning across frontal and parieto-occipital cortex: A functional MRS study. *Journal of Biomedical Physics & Engineering*, 14(6), 519–532. <https://doi.org/10.31661/jbpe.v0i0.2407-1789>
- Nentwig, T.B., Obrey, J.D., Kruyer, A., Wilkes, E.T., Vaughan, D.T., Scofield, M.D., y Chandler L.J. (2025). Central amygdala astrocyte plasticity underlies GABAergic dysregulation in ethanol dependence. *Translational Psychiatry*, 15(1), 132. <https://doi.org/10.1038/s41398-025-03337-z>
- Organización Mundial de la Salud. (2022). *Clasificación Internacional de Enfermedades: Undécima Revisión (CIE-11)*. Guía de referencia. OMS.
- Pal, M. M. (2021). Glutamate: The Master Neurotransmitter and Its Implications in Chronic Stress and Mood Disorders. *Frontiers in human neuroscience*, 15, 722323. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2021.722323>
- Reiner, A., y Levitz, J. (2018). Glutamatergic Signaling in the Central Nervous System: Ionotropic and Metabotropic Receptors in Concert. *Neuron*, 98(6), 1080–1098. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.05.018>
- Volkow, N. D., Michaelides, M., y Baler, R. (2019). The Neuroscience of Drug Reward and Addiction. *Physiological reviews*, 99(4), 2115–2140. <https://doi.org/10.1152/physrev.00014.2018>