

Drogadicción

Jordi Camí, M.D.; John Mcgeary, Robert M. Swift

From the Institut Municipal d'Investigació Mèdica (J.C., M.F.), Universitat Pompeu Fabra (J.C.), and Universitat Autònoma de Barcelona (M.F.) – all in Barcelona, Spain. Address reprint requests to Dr. Camí at Institut Municipal d'Investigació Mèdica, Doctor Aiguader 80, E-08003 Barcelona, Spain, or at jcamí@imim.es.

N Engl J Med 2003;349:975-86.

Copyright © 2003 Massachusetts Medical Society.

La drogadicción es un trastorno crónico y recurrente en el que la conducta compulsiva de búsqueda de droga y consumo persiste a pesar de sus graves consecuencias. Las sustancias adictivas producen estados placenteros (euforia en su fase inicial) o alivian la aflicción. El consumo continuado conlleva cambios de adaptación en el sistema nervioso central que llevan a la tolerancia, a la dependencia física, a la sensibilización, al ansia y a la recaída (tabla 1). Las drogas adictivas que trataremos en este artículo son los opiáceos, los cannabinoides y sus derivados, el etanol, la cocaína, las anfetaminas y la nicotina.

La Organización Mundial de la Salud y la *American Psychiatric Association* utilizan el término “dependencia a una sustancia” en vez de “drogadicción”. Sin embargo, “drogadicción” enfatiza la connotación conductual del término y resulta menos dada a ser confundida con la dependencia física. En nuestro artículo utilizaremos ambos términos indistintamente. La definición de la *American Psychiatric Association* de dependencia a una sustancia implica que un paciente cumpla tres de los siete criterios establecidos en la tabla 1. La tolerancia y la dependencia física reflejan la adaptación fisiológica a los efectos de una droga, mientras que el resto de criterios definen del consumo incontrolable de la misma. Sin embargo, la tolerancia y la dependencia física no son ni necesarias ni suficientes para un diagnóstico de drogadicción. El consumo y el abuso de sustancias, un trastorno menos grave, puede desencadenar en dependencia.

Las teorías sobre la adicción se han desarrollado a partir de pruebas neurobiológicas y de datos obtenidos en estudios sobre las conductas de aprendizaje y los mecanismos de la memoria. En algunos aspectos se solapan y no son excluyentes. Ninguno puede, por sí mismo, explicar todos los aspectos de la adicción. No pretendemos ofrecer información detallada sobre dichas teorías, especialmente debido a la complejidad de la cuestión. Generalmente, las drogas adictivas pue-

den actuar como alicientes positivos (produciendo euforia) o como alicientes negativos (aliviando síntomas de abstinencia o disforia). Los estímulos ambientales asociados con el consumo de drogas pueden conllevar respuestas condicionadas (de abstinencia o ansia) ante la ausencia de la droga.

Koob y Le Moal sugieren que el organismo intenta contrarrestar los efectos de la droga a través de un círculo vicioso en el cual el punto hedonista (momento en que se consigue el placer) cambia continuamente como reacción a la administración de la sustancia. Argumentan también que la adicción a la droga resulta de la irregularidad del mecanismo para la obtención de la recompensa y su consecuente alostasis, es decir, la habilidad de conseguir la estabilidad mediante el cambio. Robinson y Berridge le dan énfasis a la disociación entre el valor de la recompensa de la droga (“el deseo”) y sus efectos placenteros y hedonistas (“el disfrute”), de manera que la parte del cerebro involucrada en el mecanismo de la recompensa está hipersensibilizada tanto a los efectos directos de la droga como a los estímulos asociados que no pueden atribuirse directamente a ella. Esta hipersensibilización causa deseo patológico, o ansia, independientemente de la presencia de síntomas de abstinencia y conductas de búsqueda de droga o de consumo. Aunque el “disfrute” va disminuyendo progresivamente, las drogas se convierten en patológicamente deseadas (“ansias”). Complementariamente a esta teoría de recompensa-sensibilización, las conductas compulsivas de búsqueda de droga y consumo se ven incrementadas ante las dificultades de toma de decisiones y la capacidad de juzgar las consecuencias de los propios actos. Estas dificultades cognitivas se han relacionado con déficits en la activación de las arcos en la corteza prefrontal. También se ha sugerido un solapamiento entre la memoria y los mecanismos de drogadicción.

Este artículo se ha publicado en la revista “The New England Journal of Medicine”, 2003

FACTORES QUE INFLUYEN EN EL ABUSO Y LA DEPENDENCIA A LAS DROGAS

Propiedades farmacológicas y psicoquímicas de las drogas

Las propiedades farmacológicas y psicoquímicas de las drogas son factores importantes a tener en cuenta en el modo en el que se consumen. La liposolubilidad aumenta el paso de una droga a través de la barrera sanguínea cerebral, la solubilidad del agua facilita la inyección de una droga, la volatilidad favorece la inhalación de drogas en estado vaporoso, y la resistencia al calor hace que una droga se pueda fumar. Algunas características como la rapidez y la intensidad con las que comienzan los efectos de una droga, aumentan el potencial del abuso de la misma, por lo que se prefieren las sustancias que llegan al cerebro en altos niveles (por ejemplo, el frunitrazepam sobre el trazolam, o fumar crack en vez de tomar cocaína por vía intranasal). Una semivida corta (como la de la heroína) produce síntomas de abstinencia más abruptos e intensos que una semivida larga (como la de la metadona).

Trastornos psiquiátricos y de personalidad

Los rasgos de la personalidad y los trastornos mentales son factores condicionantes importantes en la adicción a las drogas. Rasgos como el gusto por el riesgo o la búsqueda de nuevas experiencias favorecen el consumo de drogas adictivas. El consumo de polidrogas es frecuente entre los adictos a las drogas, y muchos cumplen los criterios de dependencia o abuso (o ambos) de más de una sustancia. Los trastornos psiquiátricos, en concreto la esquizofrenia, el trastorno bipolar, la depresión y el trastorno de falta de atención e hiperactividad, se asocian con un mayor factor de riesgo. Un diagnóstico dual (el abuso de la sustancia y el trastorno mental) tiene implicaciones desfavorables de cara al tratamiento y a la curación.

Factores genéticos

Tanto los factores genéticos que actúan sobre el metabolismo como los efectos de las drogas, contribuyen al riesgo de adicción. Los hombres hijos de padres alcohólicos tienen una mayor probabilidad de ser tam-

Tabla 1. Definiciones de términos utilizados en la drogadicción.

Ansia: (antes llamada dependencia psicológica) es el intenso deseo de volver a experimentar los efectos de una sustancia psicoactiva. El ansia es la causa de la recaída tras largos periodos de abstinencia.

Dependencia física o fisiológica: término anticuado utilizado para la tolerancia física o el síndrome de abstinencia.

Dosis de cebado: es la dosis que significa una nueva exposición a una sustancia a la que previamente se había sido adicto. Dicha exposición puede precipitar el consumo a un nivel igual o superior que en el pasado.

Recaída: es la reanudación de las conductas de búsqueda de droga y consumo tras un periodo de abstinencia. Una dosis de cebado, los estímulos ambientales (la gente, los lugares, o objetos asociados con el consumo de drogas anterior) y el estrés pueden conducir a un ansia intensa que termine en recaída.

Recompensa: es el estímulo que el cerebro interpreta como intrínsecamente positivo o como algo que debe ser conseguido.

Sensibilización: es el incremento del efecto esperado de una droga tras su repetida administración (por ejemplo, el aumento de la activación locomotora después de la administración de psicoestimulantes). La sensibilización también hace referencia a la hipersensibilidad persistente al efecto de una droga en una persona que haya estado expuesta a dicha droga (o al estrés). La sensibilización es uno de los mecanismos neurobiológicos involucrados en el ansia y la recaída.

Abuso de sustancias: se caracteriza por las consecuencias recurrentes y clínicamente adversas relacionadas con el consumo repetido de sustancias, como el no conseguir llevar a cabo las propias obligaciones, el consumo de sustancias ante situaciones que requieren un esfuerzo físico, problemas legales relacionados con el consumo de sustancias, y el consumo continuado a pesar de la persistencia o recurrencia de problemas sociales o interpersonales.

Dependencia a una sustancia: es un conjunto de síntomas cognitivos, conductuales y psicológicos que indican que una persona consume continuamente una sustancia a pesar de tener problemas clínicos relacionados con dicho consumo. Para que sea posible diagnosticar la dependencia a una sustancia, deben darse tres de los siguientes criterios: síntomas de tolerancia; síntomas de abstinencia, el consumo de una sustancia en mayores cantidades o durante periodos de tiempo más largos de lo previsto; el deseo persistente o los intentos fallidos de reducir o controlar el consumo; emplear una cantidad de tiempo considerable intentando conseguir la sustancia; la reducción de actividades sociales, laborales, o de ocio importantes debido al consumo de la droga; y el consumo continuado de la sustancia a pesar de problemas de salud, sociales o económicos.

Síndrome de abstinencia: es el conjunto de signos y síntomas que siguen al cese o reducción de manera súbita del consumo de la sustancia, o a su bloqueo mediante una sustancia antagonista (por ejemplo, la naloxona en el caso de la heroína). El síndrome de abstinencia también puede producirse debido a estímulos asociados al consumo de la sustancia (abstinencia condicionada). Los síntomas suelen ser opuestos a los que produce la droga durante una exposición a corto plazo. La abstinencia es una de las causas de la conducta consumidora compulsiva y la recaída a corto plazo.

bién alcohólicos, incluso en el caso de haber sido adoptados y criados por padres no alcohólicos. Quienes tengan un alelo del gen de la aldehído deshidrogenasa que codifique una isoenzima de actividad reducida, tienen menos probabilidades de abusar del alcohol debido a la presencia elevada de acetaldehído, que es responsable de efectos aversivos. Un polimorfismo del gen del neuropéptido Leu7Pro del cromosoma Y se ha relacionado con un mayor consumo de alcohol y diversos polimorfismos de un único nucleótido que codifican el receptor de opiáceos μ se relacionan con una mayor probabilidad de abuso de heroína. Una deficiencia en el gen del citocromo P-450 2D6 bloquea la conversión enzimática de codeína a morfina, por lo que previene el abuso de codeína.

En cuanto a la dependencia a la nicotina, los individuos con los alelos *2 y *4 del citocromo p-450 defectuosos, presentan alteraciones en el metabolismo de la nicotina, fuman menos cigarrillos y son menos propensos a depender de ella, si comparamos con los que tienen estos alelos homocigóticos normales. Un polimorfismo de un único nucleótido en el gen que codifica el ácido graso amida hidrolasa, una enzima endocannabino-desactivadora, se ha asociado recientemente con el uso de drogas ilegales y con problemas de consumo de drogas y alcohol. El alelo recesivo del gen del receptor de dopamina, TaqIA D2 ha sido relacionado con el alcoholismo grave, las polidrogas, el abuso o la dependencia a los psicoestimulantes, y la dependencia a los opiáceos y a la nicotina. Los avances en el desciframiento del genoma (loci de rasgos cuantitativos) permitirán la identificación de las variantes en los alelos que contribuyen a la vulnerabilidad a la adicción.

EFFECTOS DE LAS DROGAS Y MECANISMOS DE ACCIÓN

Opiáceos

Un corto periodo de administración de heroína o morfina produce euforia, sedación y un sentimiento de tranquilidad. La administración repetida lleva rápidamente a la tolerancia y a la intensa dependencia física.

La sobredosis puede causar una depresión respiratoria letal. Numerosos informes documentan los daños ocasionados por el consumo de heroína a largo plazo.

Los opiáceos activan receptores específicos (μ , δ y κ) acoplados a la proteína G (figuras 1 y 2). Los ratones genéticamente modificados sin el receptor μ no muestran los efectos conductuales producidos por los opiáceos ni tienen dependencia física (tabla 2). El receptor μ se ha relacionado también en la mediación o modulación del efecto de la recompensa en el abuso de otras drogas (por ejemplo, los cannabinoides). Los ratones con receptores diferentes (receptores CB cannabinoide y D2 de dopamina) y los portadores (dopamina) se han utilizado para mostrar el efecto de los otros sistemas distintos al de los opiáceos en las reacciones inducidas por fármacos opiáceos.

Cannabinoides

El consumo de marihuana o hachís produce sentimientos de relajación y bienestar y daña la función cognitiva y la capacidad de llevar a cabo las funciones psicomotrices. La sobredosis puede conducir a un ataque de pánico y a la psicosis. Entre los pacientes con esquizofrenia, existe una elevada incidencia en el consumo de cannabinoides. Los síntomas de su síndrome de abstinencia – inquietud, irritabilidad e insomnio – son leves y aparecen sólo en los adictos más extremos. Los efectos a largo plazo de dosis elevadas de cannabinoides son un tema complejo y controvertido. Existen pruebas de que el consumo a largo plazo de cannabinoides daña la memoria, pero sigue sin estar claro qué provoca el síndrome desmotivacional, es decir, la pérdida de energía y vigor para el trabajo.

La proteína G acoplada a los receptores cannabinoides CB, ampliamente distribuidos en los ganglios basales y las regiones de la corteza cerebral, están implicados en el consumo y la adicción a los cannabinoides. En contraposición con otros neurotransmisores, los endocannabinoides actúan como mensajeros retrógrados en muchas de las sinapsis centrales. Son libera-

dos por neuronas postsinápticas y activan los receptores CB en las neuronas presinápticas, inhibiendo la liberación de neurotransmisores. Los ligandos naturales de los receptores CB (anandamida, 2-araquidonilglicol y éter de noladin) tienen un periodo de acción más corto que los cannabinoides sintéticos o derivados de plantas. Algunos agonistas o antagonistas sintéticos de los receptores CB se están desarrollando actualmente con fines médicos.

Etanol

Cuando el etanol es administrado en dosis pequeñas o en el inicio de una intoxicación grave por etanol, la sensación percibida es estimulante debido a la supresión de los sistemas centrales de inhibición, pero a medida que los niveles de plasma de etanol aumentan, aparecen la sedación, la falta de coordinación motriz, la ataxia y el daño en las habilidades psicomotrices. El síndrome de abstinencia (ataques y delirium tremens) pueden ser graves y constituir un reto clínico. Los efectos a largo plazo del consumo de etanol han sido ampliamente estudiados.

El etanol modifica la actividad de los receptores de serotonina (5-hidroxitipamina [5-HT]), los receptores nicotínicos, los receptores de ácido aminobutírico γ del tipo A (GABA_A, por *gama aminobutyric acid type A*), y los receptores subtipo de glutamato N-mentil-D-aspartato (NMDA, por *N-menthyl-D-aspartate*). El etanol inhibe gravemente las conexiones con el receptor opiáceo δ , y una larga exposición al etanol incrementa la densidad de los receptores μ y δ . Su actuación sobre casi todos los receptores es el resultado de la interacción directa con la proteína receptora.

Cocaína y anfetaminas

La administración a corto plazo de psicoestimulantes tales como las anfetaminas produce euforia, sensación de bienestar, de estar muy despierto, y un incremento en la concentración y la capacidad motora. Estas sustancias aumentan la presión sanguínea, aceleran el pulso y causan la liberación del factor de corticotropina, y la liberación de corticotropina y cortisol. El con-

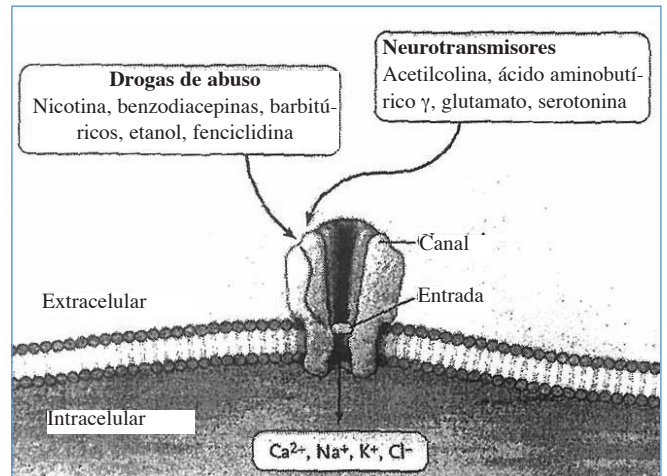


Figura 1. Mecanismos ionotrópicos de la acción del abuso de drogas.

Las drogas de abuso son a menudo receptores agonistas, como los neurotransmisores endógenos, que actúan sobre dos tipos distintos de receptores de membrana: los ionotrópicos (que podemos ver arriba en el dibujo) y metabotrópicos (que podemos ver en la figura 2). Los receptores ionotrópicos (canales iónicos controlados por ligando) median de forma rápida la transmisión sináptica. El neurotransmisor está ligado al receptor, lo que constituye un cambio conformacional, abriendo la entrada y permitiendo que los iones entren en el citoplasma causando así la despolarización o la polarización de la membrana y la activación de algunas proteínas. La nicotina está ligada a los receptores colinérgicos de nicotina, los cuales contienen un canal de sodio; las benzodiazepinas, los barbitúricos y el etanol están ligados a los receptores tipo A de ácido aminobutírico (GABA), lo cual facilita la entrada del clorido. El etanol y la fenciclidina inhiben los receptores N-mentil-D-aspartato glutamato-sensibles, los cuales contienen canales de calcio y sodio. La fenciclidina también actúa como antagonista.

sumo a largo plazo puede causar irritabilidad, agresividad y conductas estereotipadas, como la psicosis paranoide. Mientras los síntomas del síndrome de abstinencia pueden ser moderados (depresión, falta de energía e insomnio) el ansia es muy intensa. Las llamadas drogas de diseño derivadas de las anfetaminas (3,4-mentilenedioximetanfetamina [MDMA], o éxtasis) producen euforia y empatía (un efecto "entactogénico"), pero algunas tienen efectos alucinógenos. La intoxicación aguda con un psicoestimulante puede causar una hemorragia cerebral, hipertermia y ataque al corazón, síndro-

Tabla 2. Inactivación de los receptores de opiáceos en ratones genéticamente modificados

Receptor opiáceo eliminado	Síndrome de abstinencia	Modelo de Administración	Modelo de lugar de preferencia	Analgesia
receptor μ	no	no	no	no
receptor δ	sí	desconocido	desconocido	sí
receptor κ	sí (reducción de síntomas)	desconocido	sí	sí

* El modelo está definido en la Figura 3

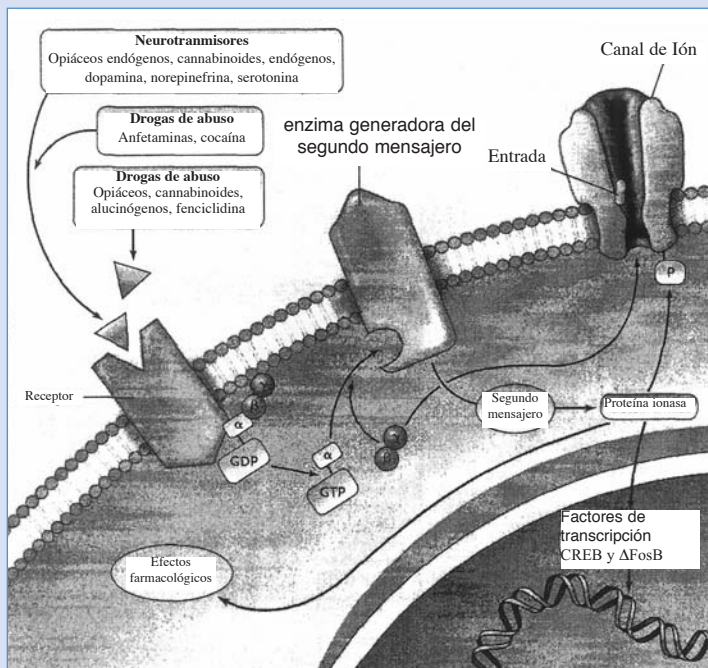
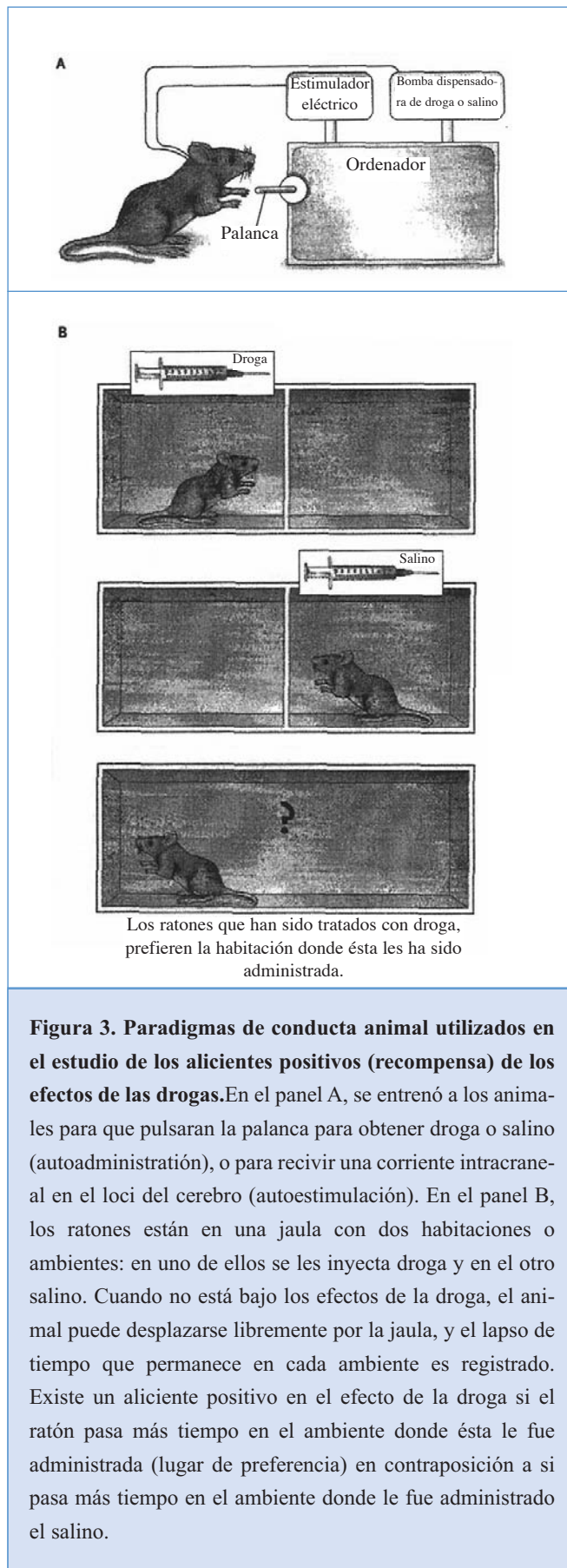


Figura 2.
Mecanismos metabotrópicos de la acción del abuso de drogas.

Los receptores metabotrópicos (acoplados a la proteína G) median la transmisión sináptica lenta, las proteínas G son estructuras triméricas compuestas por dos unidades funcionales: una subunidad α que cataliza la actividad GTPasa (convirtiendo el trifosfato de guanosa [GTP, por *guanosine triphosphate*] en difosfato de guanosa [GDP, por *guanosine diphosphate*]), y un dímero β - γ que interacciona con la subunidad α cuando está ligada al GTP (en estado inactivo). La ligazón con el agonista activa la proteína G. Consecuentemente, la subunidad α ligada al GTP se desasocia de las subunidades β y γ . Ambas pueden activar o inhibir enzimas (adenil ciclasa o fosfolipasa C) que sintetizan los segundos mensajeros tales como el monofosfato de adenosina cíclico (cAMP), el monofosfato de guanosa cíclico, el trifosfato de inositol, y diacilglicerol. Además, las subunidades β y γ regulan directamente los canales iónicos de calcio, sodio y potasio. Los segundos mensajeros también regulan los canales al activar las proteínas kinasas, que fosforilizan (P) estos canales. Las proteínas kinasas causan efectos farmacológicos y producen cambios en los factores de transcripción tales como la proteína CREB y Δ FosB. Los opiáceos están ligados a receptores opiáceos (los cuales reducen los niveles de cAMP) y los cannabinoides lo están a receptores cannabinoides. Los alucinógenos clásicos son agonistas parciales de los receptores de serotonina. Las anfetaminas y la cocaína ejercen una acción indirecta sobre los receptores, aumentan los niveles de dopamina, norepinefrina y serotonina en la sinapsis (y facilitando así la liberación y la absorción inhibitoria). Estos neurotransmisores activan diferentes subtipos de receptores dopaminérgicos, adrenérgicos y serotoninérgicos.



me de la serotonina, pánico y psicosis. El síndrome de la serotonina se caracteriza por un estado mental alterado, inestabilidad en la autonomía y anomalías musculares derivadas de la hipertermia. Las drogas de diseño derivadas de las anfetaminas pueden tener efectos tóxicos en las neuronas de dopamina y serotonina.

La cocaína es un potente bloqueador de los transmisores de dopamina, norepinefrina y serotonina. Las anfetaminas tienen un mecanismo de acción más complejo. Las anfetaminas causan vesículas de almacenamiento neuronal en el citoplasma que liberan neurotransmisores en la sinapsis, inhiben la absorción de dopamina, norepinefrina y serotonina por parte de transmisores de membrana, y actúan como inhibidores moderados de la monoamino oxidasa (figura 2). Las anfetaminas y las metanfetaminas tienen una acción más selectiva sobre la dopamina y la norepinefrina que sobre los transmisores de serotonina, pero la MDMA y las anfetaminas de diseño tienen una acción más selectiva sobre los transmisores de serotonina.

Otras sustancias adictivas

La nicotina está ligada a los receptores neuronales de la acetilcolina nicotínica, y los barbitúricos y las benzodiacepinas están ligadas y modulan con el receptor del canal iónico GABA (figuras 1 y 2). Las acciones psicomiméticas de las anestésicos disociativos (penciclidina y ketamina) son mediadas por su antagonista no competitivo en el receptor de glutamato NMDA-sensible (canal iónico controlado por ligando). La lisergida o la mescalina (alucinógenos clásicos) son agonistas parciales de receptores 5-HT, mientras que el salvironin-A induce sus efectos a través de la activación de receptores opiáceos κ .

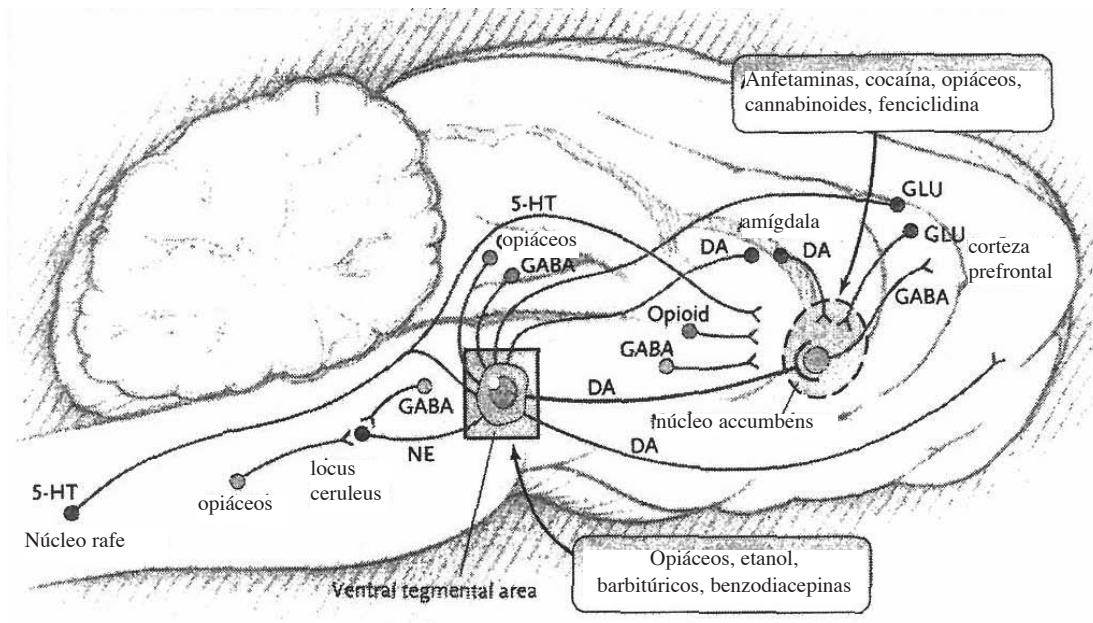


Figura 4. Circuitos de recompensa neural importantes en los alientes del abuso de drogas.

Como se puede observar en el cerebro de la rata, los sistemas de dopamina mesocorticolímbica (DA) que se originan en el área ventral tegmental incluyen proyecciones desde el cuerpo de las células en el área ventral tegmental hasta el núcleo accumbens, la amígdala y la corteza prefrontal; proyecciones glutamatérgicas (GLU) desde la corteza prefrontal al núcleo accumbens y al área ventral tegmental; y proyecciones de neuronas de ácido aminobutírico (GABA) del núcleo accumbens a la corteza prefrontal. Las interneuronas de opiáceos modulan la acción inhibitoria de GABA en el área ventral tegmental y la influencia del disparo de neuronas de norepinefrina (NE) en el locus ceruleus. Las proyecciones serotoninérgicas (5-HT) del núcleo rafe llegan hasta el área ventral tegmental y el núcleo accumbens. La figura muestra los distintos puntos de acción propuestos en cuanto a las drogas de abuso en estos circuitos.

NEUROBIOLOGÍA

Modelos animales

Se han utilizado diversos paradigmas de conducta animal para el estudio de los substratos neuronales que toman parte de la adicción, en especial en cuanto a la euforia y el efecto de la recompensa, así como la autoestimulación, la autoadministración y el condicionamiento de modelos de lugar de preferencia (figura 3). En el modelo de lugar de preferencia, las propiedades de la recompensa de un compuesto se asocian con las características concretas de un ambiente determinado (un lugar); tras el condicionamiento, el animal prefiere pasar más tiempo en el lugar asociado a la droga. Los

estudios moleculares han identificado los procesos reguladores que ocurren después de la administración de una droga a nivel de receptores, transmisores de membrana, y de las proteínas de señalización asociadas a ellos. Se ha conseguido crear una cepa de ratones útil gracias a la inhibición de los elementos sobre los que actúan la droga (receptores y transmisores) o las proteínas que se hallan en las vías de estos elementos. Las alteraciones genéticas se manifiestan en el desarrollo de estos ratones. Es por ello que cuando no hay fenotipos de interés, el efecto de una droga puede reflejar cambios compensatorios en otros sistemas neurobiológicos. Con el fin de evitar esta limitación, se ha desarrollado una cepa de animales con tejidos específicos genéticamente modificados.

En el caso de algunos fármacos, el riesgo de abuso en el hombre puede predecirse con el uso de tests basados en paradigmas de conducta animal. Sin embargo, estos métodos no se utilizan sistemáticamente durante el desarrollo de fármacos que actúan centralmente, probablemente porque las agencias reguladoras no obligan a ello.

Substratos neuroanatómicos

Las vías neuronales de la adicción son componentes del sistema de la dopamina mesocorticolímbica que se origina en las neuronas, en el área ventral tegmental (figura 4). Todas las drogas actúan sobre este sistema pero a niveles distintos. El circuito mesolímbico incluye proyecciones del cuerpo de las células del área ventral tegmental a las estructuras límbicas, como el núcleo accumbens, la amígdala y el hipocampo. Este circuito se ha asociado a los efectos de la recompensa, la memoria, las reacciones condicionadas relacionadas con el ansia y los cambios motivacionales y emocionales debidos al síndrome de abstinencia. El circuito de dopamina mesocortical incluye proyecciones del área ventral tegmental a la corteza prefrontal, la corteza orbitofrontal y el cíngulo anterior. Forma parte de la experimentación consciente de los efectos de la droga, el ansia, y la compulsión. Los circuitos de dopamina mesolímbica y mesocortical operan de forma paralela y interactúan entre sí y con otras áreas - formando así la llamada amígdala extendida - a través de proyecciones de las neuronas GABA del núcleo accumbens al área ventral tegmental y a la corteza prefrontal; y proyecciones glutamatérgicas de la corteza prefrontal al núcleo accumbens y al área ventral tegmental.

El principal papel de la vía de dopamina

Tanto las recompensas naturales (la comida, la bebida y el sexo) como las drogas adictivas, estimulan la liberación de neuronas del área ventral tegmental presináptica en el núcleo accumbens, lo cual causa euforia y proporciona un aliciente a la conducta. En el caso de las recompensas naturales, existe un cambio de adaptación muy rápido, o habituación, después de una corta experiencia, y la novedad o lo inesperado de la recompensa parece jugar un papel importante en la respuesta inicial. La respuesta a las drogas adictivas no está influenciada por la habituación, de manera de cada

dosis estimula la liberación de dopamina. Es más, la dopamina media en las consecuencias hedonistas de los estímulos de refuerzo, causando así un conocimiento asociativo del estímulo o anticipando sus efectos de recompensa. Durante el síndrome de abstinencia asociado a los opiáceos, a los cannabinoides, al etanol, a los psicoestimulantes y a la nicotina, hay un descenso sustancial en los niveles de dopamina en el núcleo accumbens.

La dopamina está ligada a una proteína G acoplada a un receptor con dos subtipos principales: receptor tipo D1 (D1 y D5) y receptor tipo D2 (D2, D3 y D4). Los receptores tipo D1 activan la adenilil ciclasa, mientras que los receptores del tipo D2 inhiben la enzima (figuras 1 y 2). Un transmisor de membrana de dopamina lleva los neurotransmisores liberados del espacio extracelular de nuevo al interior de la neurona presináptica (absorción). Se puede enseñar a los animales a autoadministrarse agonistas de los receptores tipo D1 y tipo D2.

La dopamina y los opiáceos

Los opiáceos liberan dopamina debido a un mecanismo indirecto que hace que disminuya la actividad de las neuronas inhibitorias GABA en el área ventral tegmental. A los ratones se les puede enseñar a autoadministrarse agonistas de receptores μ tanto en el área ventral tegmental como en el núcleo accumbens. La estimulación de los receptores κ disminuye los niveles de dopamina en el núcleo accumbens y produce respuestas aversivas. Los ratones siguen autoadministrándose opiáceos en el núcleo accumbens incluso si hay lesiones dopaminérgicas o después de que se les haya administrado un antagonista de dopamina. La recompensa y la dependencia física a los opiáceos se median a través de la activación de los receptores μ (tabla 2), ya que la recompensa está bloqueada por receptores antagonistas selectivos. Los ratones sin el receptor μ no tienen lugar de preferencia ni síndrome de abstinencia tras la administración de morfina.

La dopamina y los cannabinoides

El $\Delta 9$ -tetrahidrocannabinol y otros cannabinoides hacen que aumente el flujo de dopamina en el núcleo accumbens y el disparo de células en el área ventral tegmental, debido a sus acciones sobre los receptores GB en las neuronas glutamatérgicas y GABAérgicas asociadas al núcleo accumbens y al área ventral tegmental. A los animales de laboratorio no se les puede enseñar a autoadministrarse $\Delta 9$ -tetrahidrocannabinol y los síntomas espontáneos del síndrome de abstinencia no aparecen hasta que se finaliza el consumo de estas drogas. Los agonistas de los cannabinoides sintéticos, potentes e inmediatos (por ejemplo, Win 55,212-2) causan la conducta de autoadministración en los ratones. Los antagonistas de cannabinoides selectivos (por ejemplo, SR 14176A) precipitan el síndrome de abstinencia en animales con dependencia a los cannabinoides, pero lo hacen en dosis que hacen difícil extrapolar el consumo de derivados vegetales de cannabis en el ser humano.

La dopamina y el etanol

El etanol aumenta los niveles de dopamina en el núcleo accumbens a través de un mecanismo indirecto: aumenta el disparo de neuronas de dopamina en el área ventral tegmental al activar los receptores GABA o al inhibir los receptores NMDA. La administración de alcohol conlleva cambios de adaptación específicos a largo plazo en la composición de las subunidades de los receptores NMDA. Estos descubrimientos son la base del uso clínico y experimental de los antagonistas de NMDA para tratar el síndrome de abstinencia causado por el etanol y para disminuir el consumo de alcohol y reducir el índice de recaída. Los receptores opiáceos y de serotonina parecen tener un papel en los efectos de recompensa del etanol. En las ratas la naltrexona disminuye el índice de autoadministración de etanol, y los antagonistas selectivos 5-HT bloquean la liberación de dopamina inducida por etanol y reducen el consumo de alcohol.

Dopamina y cocaína y anfetaminas

La cocaína y las anfetaminas hacen que aumenten los niveles de dopamina sináptica al inhibir la actividad de los transmisores de dopamina. Imágenes del cerebro

han podido mostrar que la cocaína y las anfetaminas aumentan los niveles extracelulares de dopamina en el estriato y que la euforia está relacionada con que los transmisores de dopamina contengan cocaína y anfetaminas. Las lesiones en las vías de dopamina, la inhibición de la síntesis de dopamina, y los antagonistas de dopamina, atenúan de forma marcada la autoadministración de cocaína en las ratas. Los ratones modificados genéticamente sin transmisores de dopamina son sensibles a efectos estimulatorios locomotores y menos sensibles que los ratones normales a los efectos conductuales de los psicoestimulantes, pero aun así, se autoadministran cocaína y anfetaminas. Este efecto puede indicar una contribución de los sistemas de serotonina y norepinefrina en el mantenimiento de las propiedades de recompensa de la cocaína.

Dopamina y nicotina

La nicotina ejerce sus efectos positivos de recompensa al actuar en los receptores de acetilcolina nicotínica $\alpha 4/32$, situados en las membranas de las células de dopamina del área ventral tegmental y posiblemente al sensibilizar los receptores de acetilcolina nicotínica $\alpha 7$ situados en las terminaciones de glutamato. Los experimentos con ratones genéticamente modificados que no tienen el receptor de acetilcolina nicotínica $\beta 2$, confirman el papel primario de este receptor en la inducción a la autoadministración de nicotina.

La vía de los opiáceos

El sistema opiáceo es otra de las vías del cerebro involucrada en los efectos de recompensa de las drogas adictivas. La importancia de este sistema en la adicción a cannabinoides salió a relucir debido a los estudios que demostraron que los antagonistas de receptores opiáceos atenuaban la autoadministración de cannabinoides y precipitaban los signos conductuales del síndrome de abstinencia en ratas tratados con agonistas de cannabinoides durante largos periodos. Los antagonistas de opiáceos reducen el consumo y la autoadministración del etanol en los animales, pero la naltrexona no reduce el índice de recaída

o el consumo de alcohol en pacientes alcohólicos. En contraposición a esto, a los ratones sin el receptor μ no se les puede inducir a que se autoadministren alcohol. El sistema opiáceo también inhibe la autoadministración de nicotina en los animales. Así pues, la naloxona precipita la abstinencia en las ratas que llevan un largo periodo recibiendo nicotina y reduce el consumo de cigarrillos en los fumadores. Además, los ratones sin el receptor μ no tienen el condicionamiento del lugar de preferencia en cuanto al consumo de nicotina.

CONSUMO DE DROGAS A LARGO PLAZO Y NEUROADAPTACIÓN

Tolerancia y abstinencia

La tolerancia produce a cambios en el consumo de drogas con el fin de obtener los efectos deseados, incrementando la dosis, reduciendo el lapso de tiempo entre dosis y dosis, o ambas cosas. La abstinencia obliga a los adictos a continuar el consumo de drogas para reducir o prevenir los síntomas físicos y la disforia. Tanto la tolerancia como la abstinencia aumentan la conducta de búsqueda de drogas y su consumo, y son aspectos esenciales de la adicción. Sin embargo, la sensibilización también es importante. Las adaptaciones moleculares relacionadas con la tolerancia y la dependencia se han estudiado ampliamente en animales en cuanto a la adicción a los opiáceos y a la cocaína, y los resultados obtenidos se pueden extrapolar a otras sustancias.

Tolerancia a los opiáceos

La administración a corto plazo de opiáceos activa el receptor de opiáceos μ que inhibe la adenilil ciclasa, disminuye los niveles de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP, por cyclic adenosine monophosphate), disminuye la actividad de dependencia al cAMP de la proteína kinasa A, y reduce la fosforilación del citoplasma y el núcleo de las células objetivo, incluyendo un factor de transcripción: la proteína CREB (por cAMP-responsive element-binding). La activación de los receptores μ puede causar también la fosforilación de

alguna proteína kinasa activada por mitógeno, que a su vez fosforilizan la proteína CREB y otros factores de transcripción. La disminución en el número de receptores opiáceos se ha asociado con el desarrollo de la tolerancia a los opiáceos. La continua estimulación desensibiliza los receptores opiáceos, los cuales son fosforilados por kinasas de receptores acoplados a proteínas G; entonces las arrestinas β se ligan a los receptores, haciendo que la neurona los internalice. Sin embargo, otros estudios han descubierto que los receptores opiáceos resultan ineficaces al iniciar la tolerancia.

Abstinencia a los opiáceos

La activación crónica de los receptores opiáceos produce efectos opuestos a los de la activación aguda. Las vías de señalización de cAMP se regulan al aumentar la actividad de la adenilil ciclasa (subtipos I y VII), la proteína kinasa A dependiente de cAMP, y la tirosina hidroxilasa. Además, la activación crónica de los receptores de opiáceos aumentan la fosforilación de los factores reguladores de transcripción genética CREB y Δ FosB. Estos cambios están correlacionados con las manifestaciones del síndrome de abstinencia.

La regulación de cAMP es una respuesta homeostática a la inhibición del locus ceruleus por parte de los opiáceos, y el mecanismo clave en la abstinencia. El locus ceruleus es un núcleo noradrenérgico que regula el despertar, las reacciones al estrés, y la actividad del sistema nervioso autónomo. La tolerancia a los efectos inhibitorios de los opiáceos tiene lugar en el locus ceruleus durante la administración a largo plazo. Cuando los niveles de opiáceos bajan, los índices de disparo de neuronas en el locus no son opuestos y llevan a la sobreactivación adrenérgica. Se ha demostrado la relación directa entre la sobreactividad de las neuronas del locus ceruleus y la expresión somática del síndrome de abstinencia a los opiáceos. Hay otros mecanismos, aparte de las neuronas noradregérgicas, que pueden participar en la abstinencia a los opiáceos.

En el núcleo accumbens, tras una administración a largo plazo de opiáceos, etanol o cocaína, ocurre una regulación de la vía de cAMP similar, incluso en lo que a la activación de CREB se refiere. La proteína CREB aumenta la producción de dinorfina, que activa los receptores κ en el área ventral tegmental y disminuye la liberación de dopamina en el núcleo accumbens. Estos cambios contribuyen a las emociones negativas (disforia y anhedonia) que aparecen durante las primeras fases del síndrome de abstinencia.

Sistemas de estrés

La administración de drogas y la abstinencia activan los sistemas de estrés centrales y periféricos. La administración a corto plazo aumenta los niveles periféricos de glucocorticoides y los niveles centrales de factores liberadores de corticotropina. Estas elevaciones hormonales se han relacionado con las propiedades de recompensa del consumo de drogas. Durante el síndrome de abstinencia un aumento en el factor de liberación de corticotropina en la amígdala ha sido relacionado con el estrés y con efectos negativos de abstinencia.

Mecanismos moleculares de sensibilización y recaída

La administración de drogas a largo plazo produce alteraciones en el cerebro que aumentan la vulnerabilidad a la recaída y facilitan la presencia del ansia incluso meses o años después de una desintoxicación satisfactoria. Los factores involucrados en la recaída y el ansia incluyen una nueva exposición a la droga o a una dosis de cebado, la exposición a estímulos ambientales previamente asimilados al consumo de drogas, y la exposición a factores de estrés (tabla 1). El alcance de la sensibilización varía según el tipo de droga y es responsable de las reacciones, el ansia y la recaída.

Cambios funcionales

La administración continuada de opiáceos, psicoestimulantes o nicotina sensibiliza a los animales de

laboratorio frente a los efectos estimulantes o de recompensa, o frente a ambos, en cuanto a las drogas adictivas. La sensibilización conductual se asocia a alteraciones marcadas y a largo plazo en la actividad funcional del sistema de dopamina mesocorticolímbico, en concreto en la transmisión de dopamina y glutamato al núcleo accumbens. Los niveles elevados de la subunidad R1 del subtipo de receptores de glutamato de ácido α -amino-hidroxi-5-mentil-4-isoxazolepropiónico (AMPA, por *α -amino-3hydroxy-5-mentil-4-isoxazolepropionic acid*) parecen estar involucrados en la sensibilización y en la recaída. El estrés o una única dosis de sustancias adictivas con mecanismos de acción moleculares distintos (cocaína, anfetaminas, morfina, etanol o nicotina) producen grados similares de potenciación de la fuerza de las sinapsis excitantes de glutamato (receptores de glutamato AMPA-sensibles) sobre las neuronas de dopamina del área ventral tegmental. La administración de un antagonista glucocorticoide bloquea las acciones del estrés pero no las de la sustancia adictiva. Estos cambios pueden tener un papel en la sensibilización conductual.

La sensibilización se asocia a los cambios adaptivos a largo plazo de las pautas de expresión de los genes del sistema dopamínico mesolímbico terminal, en particular, la activación de proteínas pertenecientes a la familia de las proteínas activadoras del factor de transcripción, como las proteínas Fos. En las pautas de autoadministración, el tratamiento a largo plazo con morfina, cocaína o nicotina aumentan la expresión de los factores de transcripción Fos, sobretudo en las isoformas Δ FosB, muy estables. El aumento persistente en la expresión de los genes Fos en las estructuras mesolímbicas es, en parte, consecuencia de la activación de la cascada cAMP a través de los receptores de dopamina Da en el área ventral tegmental.

Cambios estructurales

La exposición a las drogas adictivas puede causar cambios estructurales de larga duración en las neuronas. Los opiáceos disminuyen el tamaño y el calibre de las dendritas y del soma de las neuronas de dopamina del área ventral tegmental. El consumo repetido de cocaína o anfetaminas aumenta el número de espinas

dendríticas ramificadas tanto en neuronas espinosas de tamaño mediano en el núcleo accumbens como neuronas piramidales en la corteza media prefrontal. Los factores neurotróficos parecen ser los responsables de estos cambios. Las modificaciones en la densidad de las espinas dendríticas y los factores neurotróficos también se han asociado a la potenciación a largo plazo y a la depresión a largo plazo de los receptores de glutamato AMPa-sensibles.

El sistema glutamático del cerebro es el responsable de la plasticidad a largo plazo relacionada con el aprendizaje y la memoria. Por este motivo, no es de extrañar que los mecanismos glutamatérgicos sean subyacentes a la conducta adictiva. La sensibilización conductual puede persistir durante semanas o meses y las indicaciones ambientales (como la gente, los lugares o la parafernalia relacionada con el consumo de drogas pasado) la aumentan. De este modo, es interesante ver que los procesos involucrados en la sensibilización coinciden con los substratos neuronales y las vías relacionadas con las propiedades de recompensa del abuso de drogas.

COMENTARIOS

Los avances en la neurobiología de la drogadicción han llevado a la identificación de los substratos neuronales responsables de los efectos de recompensa del abuso de drogas prototípico. Cada vez existen más pruebas de que la exposición prolongada al abuso de drogas produce efectos de larga duración en los circuitos cognitivos y de recompensa. Por este motivo, la adicción debe considerarse como una enfermedad crónica. El síndrome de abstinencia puede tratarse, y existen terapias de mantenimiento para la mayoría de sustancias adictivas, pero el desarrollo de tratamientos a largo plazo basados en la medicación, el apoyo psicológico y el seguimiento continuo es aun todo un reto clínico.

Con la colaboración de:



CMBB & Asociados

CMBB & ASOCIADOS, Corredores de Seguros, S.L.

**Londres, 27, Est. A 2ª
08029 BARCELONA**

**Teléfono 93 410 73 26
Fax 93 419 32 96**