
Bases biológicas de la dependencia de las drogas. Hacia un enfoque integral del problema

JORGE M. TAMAYO

El abuso y la dependencia de las drogas son problemas complejos y costosos que requieren una intervención terapéutica polimodal e integral. En los últimos años se han dado varios descubrimientos científicos relacionados con las bases biológicas de estos trastornos. Ello ha permitido desarrollar programas que incluyen el uso de diferentes psicofármacos y técnicas psicoterapéuticas que posibilitan una modulación de las vías neuronales disfuncionales. La investigación del sistema mesolímbico dopaminérgico y de los receptores opioides del tallo cerebral y del núcleo accumbens sumada al *develamiento* de los diferentes mecanismos intraneuronales, han permitido comprender mejor los cambios cerebrales y comportamentales debidos al consumo agudo y crónico de drogas. Tales hallazgos biológicos son el propósito de esta revisión basada en una búsqueda de artículos a través de MEDLINE.

PALABRAS CLAVE

**BASES BIOLÓGICAS DE LA
DROGODEPENDENCIA
DOPAMINA**

**OPIOIDES
ALCOHOLISMO**

INTRODUCCIÓN

La dependencia de las drogas (DD) es una enfermedad crónica, con frecuentes recurrencias y atribuible a una predisposición biológica y a los efectos prolongados de las drogas sobre el cerebro. Se caracteriza por la búsqueda y el uso compulsivos de las drogas, los cuales tienen mayor prioridad que otro comportamiento con mayor valor en la vida pasada del sujeto. Infortunadamente existe una gran brecha entre los hallazgos científicos sobre la DD y la percepción del público en general. Los sujetos con DD son vistos como gente "mala" o "débil" y carentes de moral. Muchos creen que el problema es únicamente de tipo social y que por ello debe ser manejado mediante el sistema judicial o a través de programas que distan mucho de los hallazgos científicos y de los enfoques terapéuticos debidamente diseñados. Esta brecha se

DOCTOR JORGE MARIO TAMAYO, Psiquiatra, Profesor de los Departamentos de Farmacología y Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

debe principalmente a la latencia normal en la traducción de la información científica en leyes y propuestas que garanticen un manejo adecuado del problema. Pero, a la luz de los conocimientos actuales, es imposible negar la importancia de las neurociencias y del enfoque psiquiátrico en el manejo de los trastornos debidos a la DD. Como dice Leshner, "es el tiempo de reemplazar la ideología con la ciencia" (1).

En Estados Unidos, por ejemplo, las políticas para el control del abuso de drogas se han basado en esquemas punitivos y se han invertido más de 16 mil millones de dólares en programas para la reducción del suministro. Sin embargo, esto no ha reducido la disponibilidad de las drogas en las calles, tan sólo ha llevado al incremento en su costo haciendo el negocio aún más rentable. La experiencia holandesa con la despenalización de la marihuana no muestra una tasa de incremento en su demanda superior a la de otros países como Estados Unidos y Noruega, que tienen prohibida su comercialización (2).

Se debe partir de que el concepto de droga hace referencia a aquellas sustancias con capacidad de producir abuso o dependencia y que las sustancias que se utilizan con fines terapéuticos son denominadas fármacos o medicamentos. El término sustancia psicoactiva no es del todo preciso, pues se refiere a todas aquellas sustancias con capacidad para producir cambios psíquicos no necesariamente asociados a adicción. Nesse y Berridge (3) afirman que las drogas son inherentemente patógenas porque sobrepasan los sistemas adaptativos de procesamiento de información y actúan directamente estimulando los mecanismos cerebrales filogenéticos que controlan la emoción y el comportamiento. Los fármacos psicoactivos, por otro lado, permiten una mayor adaptación a algunas circunstancias, liberando al paciente de la sintomatología psiquiátrica e induciendo un estado de bienestar adaptativo y seguro al bloquear emociones negativas como la ansiedad y la depresión (4).

Esta revisión, basada en los hallazgos más recientes sobre los correlatos biológicos de la DD, se hace con el fin de ofrecer una mirada concisa y articulada, aplicable a su tratamiento médico-psiquiátrico. Sin embargo, no es su propósito ofrecer un recuento detallado de los medicamentos o intervenciones psicoterapéuticas en relación con los recientes descubrimientos científicos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se consultó el MEDLINE introduciendo diferentes palabras y combinaciones de ellas (opiáceos, alcohol, nicotina, cannabis, cocaína, psicoactivos, dependencia, adicción, sistema mesolímbico). Esto permitió obtener una cantidad considerable de resúmenes que dieron acceso a varios artículos relevantes y disponibles para el propósito de la revisión. A su vez, la bibliografía de estos artículos facilitó obtener información adicional.

RESULTADOS

El consumo de drogas no es un problema reciente; incluso en la Biblia aparecen ya algunas descripciones sobre el efecto del alcohol. En el Código de Hammurabi constan algunas legislaciones sobre drogas embriagantes. Los egipcios consumían opio y una sustancia fermentada a la que gravaban con impuestos (uso institucionalizado). En la India se bebía el soma y en Grecia el nepente. Incluso, puede decirse que el alcohol ha sido la droga histórica de Occidente, mientras que en el Oriente lo han sido los derivados del cannabis y la adormidera que llegaron a Europa en el Siglo XVIII y se generalizaron a mediados del XIX, en especial con la invención de técnicas modernas de administración intravenosa en el caso de los opiáceos (4).

Las drogas pueden clasificarse según los efectos producidos en el sistema nervioso central (SNC): el alcohol, los sedantes e hipnóticos y los ansiolíticos, tienen un efecto depresor; la cocaína, anfetaminas y alucinógenos, un efecto estimulan-

te. Las rutas de administración son variadas: la aspiración y la inyección intravenosa son las que permiten experimentar más rápido los efectos, y por lo tanto tienen mayor riesgo de intoxicación y un patrón de comportamiento que facilita la dependencia o el abuso (5).

Como se ha dicho, el curso de la DD suele ser crónico, aunque en algunos casos puede darse en forma de breves episodios autolimitados (particularmente durante momentos de estrés marcado), con períodos de remisión y exacerbación. Durante los primeros 12 meses de la remisión (si la hubiera), el individuo es altamente vulnerable a la recurrencia aunque suela subestimar tal posibilidad. En la Clasificación Internacional de las Enfermedades (versión 10) publicada por la Organización Mundial de la Salud, se afirma que "el retorno al consumo de la droga después de un período de abstinencia lleva a una más rápida reaparición de síntomas de dependencia que en sujetos no dependientes" (6).

Definiciones: La dependencia es un síndrome cerebral manifestado por un patrón de comportamiento en el cual el uso de una droga es de mucha más importancia para el sujeto que otros comportamientos que alguna vez tuvieron alto valor. La intensidad del síndrome se mide por las conductas que se derivan del uso de la droga y otras asociadas. La tolerancia es la adaptación biológica a una droga que obliga a recurrir a dosis cada vez mayores para conseguir un mismo efecto (5). La sensibilización se presenta como un fenómeno opuesto a la tolerancia y se define como un incremento en el efecto de la droga debido a un patrón de consumos intermitentes (7).

El síndrome de abstinencia consiste en una serie de síntomas mentales o físicos leves o severos, en los que se evidencia una hiperactividad autonómica, de tendencia opuesta a los presentados tras una intoxicación con la misma droga, que generan marcado malestar psicológico y físico (algunas ve-

ces con riesgo para la vida del paciente como en el caso de la abstinencia de alcohol) y se presentan tras su suspensión abrupta. Históricamente la DD se asociaba a la capacidad de las drogas para provocar síntomas de abstinencia. Sin embargo, la abstinencia de drogas tales como anfetaminas, marihuana, cocaína y nicotina se acompaña de síntomas de menor intensidad y en el caso de los alucinógenos o la fenciclidina (PCP) no se ha descrito la aparición de este síndrome en humanos (5). A pesar de lo anterior, se ha demostrado el poder adictivo de tales sustancias y se ha descrito, siguiendo a su suspensión, la presencia de un estado afectivo negativo caracterizado por disforia, depresión, irritabilidad y ansiedad, que ha sido señalado como el responsable del consumo reiterativo de la droga (8). Estudios en animales han demostrado que este estado afectivo negativo puede determinar no sólo el comienzo del desarrollo de una DD, sino además una mayor vulnerabilidad a la recurrencia. El uso de metadona en los sujetos dependientes de heroína, por ejemplo, busca controlar el estado afectivo negativo de la abstinencia (7).

Estudios en animales: Usando el procedimiento de autoadministración, varios investigadores han demostrado que los opiáceos intravenosos, la cocaína intravenosa y el etanol intragástrico son reforzadores del condicionamiento operante en monos y ratas (9). Con el tiempo, el comportamiento asociado a la administración de la droga se dará en el momento en que el animal haya aprendido que la misma estará disponible. Incluso si se disminuye la dosis por inyección, en el caso de los opiáceos, el animal incrementará el comportamiento en procura de recibir más inyecciones (10). En condiciones de acceso continuo, los animales se autoadministrarán la droga hasta morir (con el uso de cocaína) o desarrollarán fenómenos de tolerancia y dependencia (con el uso de los opiáceos). Los opiáceos y la cocaína son más potentes reforzadores que el alcohol de los paradigmas de autoadministración. El hecho que el alcohol sea un

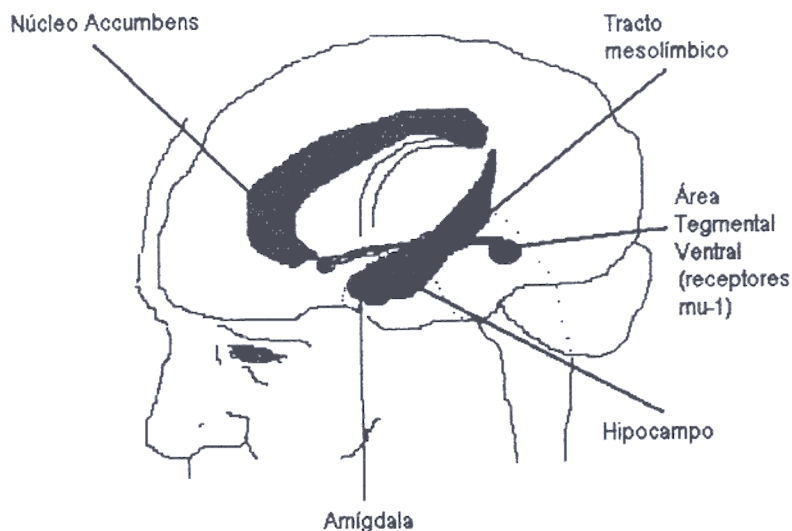
reforzador de menor potencia posiblemente se debe a su ruta de administración, la cual se considera el mayor factor de riesgo para desarrollar dependencia entre usuarios de heroína y cocaína (9).

Otro paradigma animal es el de la recompensa por estimulación cerebral, donde el animal presiona una palanca para obtener una estimulación eléctrica placentera a partir de la localización de electrodos en ciertos circuitos cerebrales (entre los que se encuentra la vía mesolímbica dopaminérgica). Este modelo permite observar que tales áreas están asociadas a un sistema de recompensa que bien podría mediar el comportamiento de búsqueda y uso de las drogas. Se ha demostrado que la cocaína y la nicotina incrementan la tasa de estimulación cerebral en animales; en presencia de estas drogas la frecuencia de los pulsos necesarios para producir un nivel dado de estimulación y recompensa es menor (9,11,12).

Circuitos neuronales y receptores implicados: La recompensa por estimulación cerebral se ha usado para investigar las bases neuroquímicas del reforzamiento por drogas. Existe ahora evidencia sustancial de que los opioides endógenos, por medio de receptores μ_1 en interneuronas del área tegmental ventral del mesencéfalo, incrementan la tasa de disparo de neuronas dopaminérgicas mesolímbicas ubicadas en dicha área, responsables de mediar las características de refuerzo de distintas sustancias (incluyendo las drogas) a través de alteraciones en sus mecanismos intraneuronales de traducción de las señales sinápticas y del compromiso de sus áreas de proyección (especialmente el núcleo accumbens, la amígdala, el sistema límbico y la corteza orbitofrontal). Los opiáceos, además, actúan en el sistema de recompensa por acción directa sobre receptores opioides localizados en el núcleo accumbens (9,11,13,14) (Figura N° 1).

FIGURA N° 1

MECANISMOS DE TRADUCCIÓN Y TRANSCRIPCIÓN DE SEÑALES INTRANEURONALES



La estimulación de receptores μ_1 en el área tegmental ventral, activa neuronas dopaminérgicas que liberan el neurotransmisor en diferentes áreas del sistema límbico como el núcleo accumbens y la amígdala, los cuales han sido implicados en los mecanismos de dependencia y abstinencia respectivamente.

Con respecto a otras drogas, existe evidencia de que la cocaína a largo plazo eleva los niveles de dopamina en vías mesolímbicas y mesocorticales (15) y por ende en el núcleo accumbens y todo el sistema de refuerzo (10,11). La unión del 9-delta-tetrahidrocannabinol (cannabinoide responsable de los efectos psicoactivos de la marihuana) al receptor de cannabinoides CB1, promueve la liberación de péptidos opioides endógenos en el área tegmental ventral, los cuales se unen a receptores μ 1 y conducen a un incremento en la transmisión dopaminérgica en el núcleo accumbens (16). El consumo crónico de etanol incrementa los niveles de tirosina hidroxilasa (enzima indispensable en la tasa de recambio de la dopamina) y los niveles de proteína-cinasa A (PKA) en el núcleo accumbens, un hallazgo constante en el consumo crónico de cualquier droga (17). Finalmente, la nicotina puede incrementar la liberación de dopamina en el núcleo accumbens, mientras lesiones del sistema dopaminérgico mesolímbico alteran la autoadministración de cocaína y nicotina en animales (18).

Ensayos con diferentes fármacos permiten comprobar en forma indirecta la evidencia de que el sistema de recompensa se basa en la actividad del tracto mesolímbico dopaminérgico y de sus proyecciones a varias áreas cerebrales. La naloxona bloquea los efectos de los opiáceos en el área tegmental ventral (9) y la naltrexona incrementa los niveles de β -endorfinas que se comportan como antagonistas de receptores μ . Su efecto terapéutico final radica en la disminución de la síntesis de dopamina en el núcleo accumbens y en cambios en la función y sensibilidad de receptores D1 y D2, lo que explicaría su capacidad de producir síntomas de abstinencia en un consumidor regular de opiáceos. Por esta razón la activación de receptores D2 en el núcleo accumbens reduce la severidad del síndrome de abstinencia a la morfina provocado por la naltrexona (19). La naloxona y la naloxonazina (antagonista opioide de receptores μ 1)

inyectadas en el área tegmental ventral, previenen la acción de los cannabinoides en la transmisión dopaminérgica (16). El pimozide, un antipsicótico con potente acción antagonista de receptores D2, atenúa los efectos de la morfina; mientras la administración parenteral a animales de agonistas de receptores de dopamina conduce a la autoadministración de la droga a pesar de que esta conducta hubiera sido extinguida previamente (20).

Es evidente ahora que los mecanismos de refuerzo y recompensa en el paradigma de la estimulación cerebral están ligados al sistema dopaminérgico a través de receptores D1 y D2 (21-23). Todas las drogas tienen acciones estimulantes evidenciadas en un incremento de la actividad locomotora en animales, el cual se da por medio de la activación de neuronas dopaminérgicas en el área tegmental ventral y la sustancia nigra (9). En ratones que carecen de los receptores D2 se ha podido demostrar que aunque no está alterada la capacidad de los opiáceos para incrementar el comportamiento exploratorio visto en ratones normales (por la participación de receptores μ , δ y D1), si se encuentra ausente el comportamiento condicionado de preferencia por el sitio de administración (déficit motivacional). Este déficit no se presenta para sustancias de recompensa natural como los alimentos (24). El gen para el receptor D2 de dopamina (específicamente la presencia del alelo A1) ha sido señalado como el principal responsable del abuso y dependencia del alcohol (ver más adelante). La bromocriptina, un agonista de receptores D2, disminuye el deseo de consumo en sujetos alcohólicos con el alelo A1 (25). Como las alteraciones en el sistema mesolímbico dopaminérgico se han descrito en la dependencia de todas las sustancias de abuso, el gen para el receptor D2 estaría también implicado en la génesis de la dependencia a otras drogas (26).

Además de la disfunción dopaminérgica, pueden participar en las acciones reforzadoras agudas del etanol mecanismos opioidérgicos, GABAérgicos y

serotoninérgicos en el núcleo central de la amígdala (7). Antagonistas narcóticos como la naltrexona (50 mg/día) disminuyen el consumo de etanol y tienen un efecto inhibitor del comportamiento de búsqueda de la droga como lo demuestran dos estudios doble-ciego, aleatorizados y controlados con placebo (27, 28).

Es conocido el efecto del alcohol sobre los receptores benzodiazepínicos (articulados con los receptores GABAérgicos) que permiten el paso de cloro a través del canal y dan cuenta de su efecto inhibitor sobre la actividad del SNC. Sin embargo, la administración crónica de etanol produce una disminución de la sensibilidad del receptor GABA, la cual puede ser una consecuencia de los cambios en la expresión genética de los receptores GABAérgicos (reducción de un 40% a 50% del RNAm de la subunidad $\alpha 1$ en la corteza cerebral de la rata e incremento de las subunidades $\alpha 6$ y la subunidad $\beta 2$ en el cerebelo) (9,17). Además, el etanol administrado crónicamente incrementa la actividad del glutamato (el neurotransmisor excitatorio del SNC) tras ser suspendido en forma abrupta, pues provoca un estado de incremento (*up-regulation*) en los receptores para el glutamato conocidos como NMDA* (a expensas de la subunidad R1) y AMPA** (subunidad GluR1). Estos cambios se dan en el área tegmental ventral con la consecuente hiperexcitabilidad glutamaérgica que da cuenta del efecto proconvulsivante de la abstinencia de alcohol (17, 29).

Por otro lado, varios estudios en alcohólicos han encontrado una disminución significativa en el contenido de serotonina plaquetaria, apoyando los hallazgos de estudios posmortem que revelan bajos niveles de serotonina en el hipocampo, hipotálamo y núcleo caudado de estos sujetos (30). Esto explicaría por qué diferentes fármacos serotoninérgicos y antagonistas dopaminérgicos

reducen el comportamiento de búsqueda y consumo de alcohol (25).

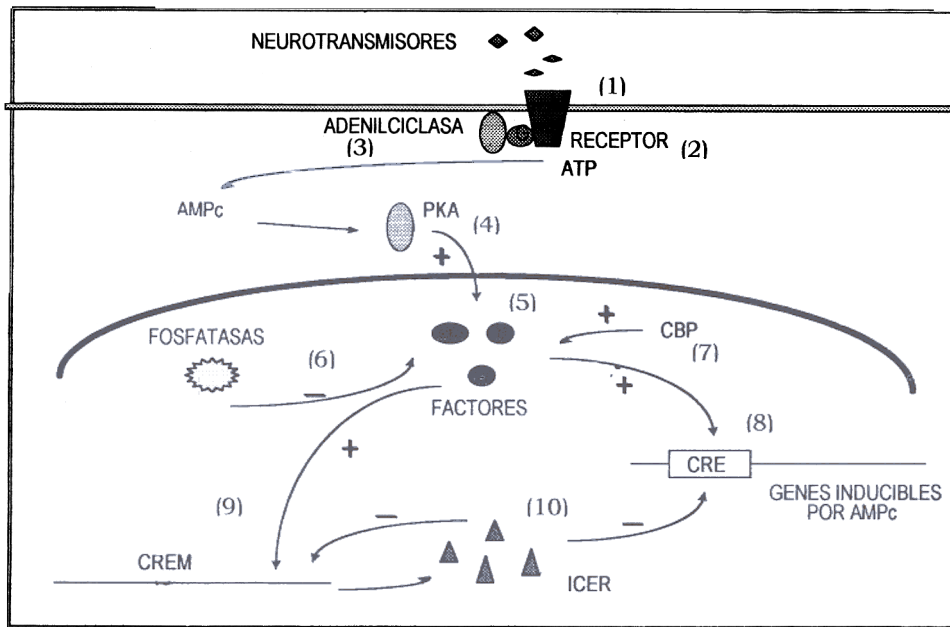
Mecanismos neuronales adaptativos tras el consumo de una droga: El consumo de una droga, interactuando en forma directa o indirecta con el sistema mesolímbico, conduce a una serie de adaptaciones en todas las neuronas involucradas en el proceso. El evento inicial que conduce a la dependencia surge de la acción aguda de la droga sobre una determinada proteína o sobre las neuronas que la expresan. Después de varios días o años de consumo se van presentando adaptaciones en las conexiones sinápticas, en la tasa de recambio de los neurotransmisores y en componentes moleculares como receptores, segundos mensajeros y factores de transcripción intraneuronales, que dan cuenta de los fenómenos de tolerancia, sensibilización y dependencia (Figura N° 2).

Los opiáceos, por ejemplo, durante su administración inicial se unen a receptores tipo μ acoplados a una proteína G inhibitora (Gi/Go), con la consecuente disminución en la actividad de la adenilciclase, el AMPc y la Proteína Kinasa A (PKA), responsable en última instancia de la fosforilación y activación de proteínas celulares como los factores de transcripción y los canales iónicos. La disminución de la actividad de la PKA y de la fosforilación de canales iónicos, lleva al ingreso de K^+ y a la salida de Na^+ de la célula, con la consecuente inhibición de la despolarización de las neuronas del locus coeruleus y los efectos depresores sobre el SNC (31-34). Con la administración crónica, se producen cambios compensatorios que demarcan el intento de las células por restablecer el equilibrio molecular. Se produce una desensibilización e internalización de los receptores opioides y D2 y una disminución en la expresión de la subunidad α de la proteína Gi/Go acoplada a estos receptores. Estos cambios con-

* N-methyl- D-aspartate

** alpha-amine 3 hydro 5 methyl 4 isoxazole propionic acid

FIGURA Nº 2
BASES NEUROANATÓMICAS DEL SISTEMA DE RECOMPENSA
QUE MEDIA LA DEPENDENCIA DE DROGAS



La unión del neurotransmisor con su receptor ubicado en la membrana neuronal, permite su acople a una proteína G, la cual puede ser estimulante o inhibitora según el tipo de receptor. La proteína G estimulante (Gs) activada, interactúa con la adenilciclasa, una enzima que permite la formación de una molécula de AMPc a partir de una de ATP. El AMPc activa otra enzima, la proteinquinasa A (PKA) que es en última instancia la encargada de fosforilar diferentes estructuras proteicas de la célula como canales iónicos, receptores o factores de transcripción como el CREB (Cyclic AMP Response Binding Proteins). Los factores de transcripción, finalmente, estimulan la expresión de genes inducibles por el AMPc y, con ello, los cambios necesarios para mantener la homeostasis celular.

ducen al incremento (*up-regulation*) de la vía del AMPc y, por lo tanto, a la activación de mecanismos intraneuronales inhibidos durante la administración aguda de la droga. La PKA activada como consecuencia de la mayor disposición de AMPc, fosforila los factores de transcripción tipo CREB* en el núcleo neuronal que permiten la expresión de genes de respuesta temprana tipo *fosB* y la acumulación de proteínas Δ FosB llamadas FRA** de ex-

traordinaria estabilidad, importantes en la plasticidad comportamental y en la adaptación compensatoria a la acción inicial de las drogas (34-36). Por otro lado, la PKA activada fosforila los canales de Na⁺ permitiendo un mayor ingreso del catión a la célula y una mayor excitabilidad neuronal que da cuenta del fenómeno de abstinencia tras la suspensión abrupta del consumo de la droga (21,33,34,37). El incremento de la vía del AMPc

* Cyclic AMP Response Binding Proteins

** Fos-Related Antigens)

también se presenta en el núcleo accumbens, el área tegmental ventral y la sustancia gris periacueductal tras la administración crónica de cocaína y alcohol (34).

Partiendo de lo anterior, se ha demostrado que sustancias que inactivan la proteína Gi o el AMPc en el núcleo accumbens, inhiben el consumo de cocaína y heroína en ratas, mientras drogas con el efecto opuesto incrementan la autoadministración (38). La inyección de neurotropinas en el área tegmental ventral puede prevenir o reducir la habilidad de la morfina y de la cocaína para producir las adaptaciones bioquímicas ya señaladas en dicha región cerebral pues impide la activación compensatoria de la vía del AMPc (39).

Adicionalmente, otros mecanismos intraneuronales independientes de la fosforilación por la PKA participan en el mecanismo de tolerancia a los opiáceos, como es el caso de las cinasas del receptor β -adrenérgico, que una vez fosforilado por éstas se une a las β -arrestinas las cuales lo internalizan inhibiendo su acople a la proteína G y al neurotransmisor (40). Otro mecanismo es el de la disminución de los niveles de proteínas propias de los neurofilamentos (NF-200, NF-160 y NF-68), asociados al mantenimiento del calibre axonal y al transporte de neurotransmisores al telodendrion (33,34).

En síntesis, el uso crónico de drogas conduce a la perturbación de mecanismos homeostáticos que obligan al individuo a consumirlas regularmente. Koob y Le Moal (7) proponen un modelo de "disregulación homeostática del hedonismo" en el que la adicción se presenta como una disregulación en espiral de los sistemas de recompensa cerebrales que progresivamente se incrementa culminando en el uso compulsivo de la droga y en una pérdida del control sobre su ingesta. La administración crónica conduce a un fenómeno de tolerancia

hedónica o contraadaptación, definido como un estado afectivo negativo por consumo crónico continuo de la droga que lleva a la disminución de la función dopaminérgica mesolímbica, serotoninérgica y opioidérgica. El trastorno para la autorregulación en el consumo de drogas desde un consumo inicial a una actividad compulsiva se define como una alteración en la evaluación de los actos propios en contraposición con estándares relevantes, debida a creencias falsas, creencias distorsionadas, generalizaciones y esfuerzos de control mal dirigidos. Es un conflicto entre el poder del impulso y el mecanismo autorregulador para prevenir o interrumpir la acción. El trastorno se presenta como una espiral donde la primera falla en la autorregulación puede llevar a un *distrés* emocional el cual marca el comienzo de un ciclo de intentos fallidos por autorregularse, y donde cada violación aporta un afecto negativo adicional (7).

Pero cuando el consumo crónico de la droga es intermitente se presenta un fenómeno diferente, el de sensibilización, con incremento en el efecto de la droga por hiperactividad del tracto dopaminérgico mesolímbico tras la estimulación de receptores glutamérgicos tipo AMPA. Aunque la administración crónica de una droga conduce a un fenómeno de tolerancia, la mayor expresión de receptores AMPA en forma compensatoria en las neuronas dopaminérgicas en el área tegmental ventral permite una respuesta exagerada de éstas tras la acción del glutamato. La administración crónica de agonistas de receptores NMDA, atenúa el desarrollo de tolerancia a los efectos de los opioides y potencia los efectos reforzadores y activantes de sí mismos y de otras drogas (34).

Craving*: Éste es un término sin traducción apropiada al español que se usó inicialmente para referirse a una marcada urgencia por experimentar el efecto de los opiáceos en pacientes con abstinencia aguda y que luego se utilizó para describir

* Incluye el deseo, el ansia y otros aspectos como la búsqueda de la droga

el deseo de usar cualquier droga en cualquier momento, el cual puede ser expresado por el paciente o detectado por alteraciones del sistema nervioso autónomo como el incremento en la conductancia de la piel. La inducción del *craving* puede darse a partir de estímulos exteriores o corporales asociados previamente al consumo de la droga y que conducen al individuo a la búsqueda de la misma (41).

Se ha postulado que la abstinencia de la droga reduce la disponibilidad de dopamina y esto conduce a la presentación del *craving*. Por esto se han propuesto los fármacos que mejoran la función dopaminérgica como medicamentos *anticraving* para cocaína: La amantadina (cuyo mecanismo de acción se basa en la depleción de dopamina), la bromocriptina (un agonista D2), L-dopa (útil en las primeras 2 semanas de abstinencia), metilfenidato (estimula la liberación de catecolaminas), mazindol (bloquea la recaptación de catecolaminas) y pergolida (agonista D1 y D2). Por otro lado, el bupropión (un antidepresivo dopaminérgico) ha sido aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) para reducir el *craving* para nicotina a partir de varios estudios doble-ciego, incluso en ausencia de síntomas depresivos (42).

Pero el fenómeno de *craving* no depende exclusivamente de la disminución dopaminérgica en el sistema de recompensa cerebral. Se ha evidenciado que la cocaína puede inducir el fenómeno *kindling* cuando se aplica en pequeñas dosis en la amígdala (43). Este fenómeno hace referencia a un modelo animal mediante el cual la aplicación focal repetida de descargas subconvulsivas en la amígdala cerebral termina por producir una amplificación de la actividad convulsiva (disminución del umbral convulsivo) en ausencia de gatillos electrofisiológicos. Igualmente, Adinoff y colaboradores (44) han propuesto que la experimentación de múltiples episodios de abstinencia alcohólica en sujetos con dependencia del alcohol induce una hiperexcitabilidad límbica de larga duración, en una forma similar al fenómeno *kindling*. Así, medicamen-

tos como los anticonvulsivantes (carbamazepina) han probado ser particularmente benéficos en el tratamiento del *craving* debido a la hiperactividad límbica ocasionada por el uso continuo de la cocaína (45,46) o en el tratamiento de la abstinencia aguda de alcohol, suprimiendo incluso la ansiedad y hostilidad acompañantes de dicho estado (47).

Hallazgos biológicos del síndrome de abstinencia: La administración crónica de drogas puede alterar la expresión genética de la hormona liberadora de corticotropina (HLC) y de la propiomelanocortina en la amígdala. Los síntomas producidos por el síndrome de abstinencia semejan una respuesta emocional al estrés. Estudios de abstinencia de cocaína y opiáceos demuestran la liberación de HLC en la amígdala, evidenciable también en las respuestas de estrés, que conduce a la elevación en los niveles séricos de cortisol. Koob y colaboradores (7) demostraron la elevación de HLC en las amígdalas de ratas dependientes de alcohol durante el pico de abstinencia de la droga y encontraron que la inyección de químicos que bloquean la liberación de HCL en las amígdalas de esas ratas reduce los síntomas de ansiedad.

La amígdala medial central en el hipocampo, junto con otras estructuras similares en morfología, neuroquímica y conectividad como el núcleo de la estria terminalis y la región innominada de la sustancia lenticular, tienen conexiones aferentes del sistema límbico, hipocampo, amígdala basolateral, cerebro medio e hipotálamo lateral y conexiones eferentes con el pallidum ventral, el área tegmental ventral, tallo cerebral e hipotálamo lateral, que median no sólo el sistema de recompensa (a través del núcleo accumbens), sino también los cambios neuroadaptativos de sensibilización y contraadaptación (7).

Por otro lado, se ha mencionado ya que la exposición crónica a una droga conduce a una adaptación molecular neuronal conocida como incremento (*up-regulation*) del AMPc. Si el consumo de opiáceos se suspende abruptamente, el AMPc ele-

vado contribuye a la sintomatología propia de la abstinencia por la excitabilidad intrínseca de las neuronas noradrenérgicas en el locus coeruleus debida a la fosforilación y activación de canales de Na⁺. Adicionalmente, la activación de neuronas excitatorias de tipo glutamérgico también incrementa la actividad de las neuronas del locus coeruleus (34).

Influencia genética en la dependencia de drogas (evidencias en alcoholismo): Hay diferencias étnicas y culturales con respecto a la susceptibilidad al alcohol y a sus efectos, que hacen sospechar la presencia de un factor genético: Los hispanos, en especial los hijos varones de padres alcohólicos, tienen más altas tasas de prevalencia de alcoholismo que los asiáticos, en parte porque estos últimos presentan una disminución en los niveles de alcohol-deshidrogenasa mitocondrial en casi un 25-53% de la población (5).

El alcoholismo está parcialmente bajo control genético como lo demuestran varios estudios en mellizos (48,49) y de adopción (50-52). En un estudio de adopción con 600 hijos de padres biológicos alcohólicos, las tasas de alcoholismo fueron del 23% en los varones versus 15% de los controles y de 5% en las mujeres versus 3% en los controles. Un inicio temprano y un alcoholismo más severo suelen ser más heredables (53). La heredabilidad del alcoholismo ha sido establecida en un 30-40% según varios estudios en mellizos (37% para hombres y 25% para mujeres), e incluso se ha reportado una asociación con el alelo A1 del gen del receptor D2 en el locus q22-q23 del cromosoma 11. En un estudio con los cerebros de 35 sujetos alcohólicos se obtuvieron muestras de la corteza frontal y se separó el DNA; una sola de las pruebas utilizadas para la búsqueda del gen del alcoholismo mostró un polimorfismo estrechamente ligado al trastorno, el gen del receptor D2 para dopamina. Se encontró que un 69% de las muestras de cerebros de sujetos alcohólicos tenían el alelo A1 de ese gen contra sólo un 20% de los 35 sujetos no

alcohólicos (54). Otro alelo, el B1 también ha mostrado una alta prevalencia en sujetos con alcoholismo severo, pero sin diferencia entre sujetos con alcoholismo de menor severidad. Un estudio utilizó un ligando para evaluar las propiedades del receptor D2 en el núcleo caudado (principal sitio de expresión en el SNC) y reportó coeficientes similares de afinidad por la dopamina para sujetos con el alelo A1 y el A2, pero se encontró una disminución del 30% en los sitios de unión (B_{máx.}) en los sujetos del alelo A1, lo que sugiere un cambio en la expresión del receptor D2 más que una alteración estructural (26). Adicionalmente, el alelo A1 se ha asociado a un incremento en la latencia del p300, una medida de las ondas cerebrales generadas durante la discriminación de estímulos, que depende de la función dopaminérgica. Los alcohólicos crónicos exhiben alteraciones visoespaciales similares a las que se encuentran en pacientes con enfermedad de Parkinson que son igualmente observadas en sus hijos (55). Diferentes revisiones han confirmado que la alteración genética no está presente sólo en el alcoholismo sino también en la dependencia de otras drogas. Los sujetos con el alelo A1 tienen una edad de inicio de abuso de drogas mucho más temprana y comportamientos más agresivos que los sujetos con el alelo A2 (56).

DISCUSIÓN

El avance de las neurociencias ha permitido demostrar que la DD es una enfermedad cerebral y que para su manifestación se requiere una susceptibilidad biológica (genética) que compromete la función del sistema dopaminérgico mesolímbico por la presencia del alelo A1 en el brazo largo del cromosoma 11. Otros neurotransmisores como la serotonina, el glutamato, el GABA y las endorfinas también han sido implicados en la DD, pero siempre en relación directa con la disfunción dopaminérgica.

El consumo crónico de drogas conduce a una disregulación hedónica; en otras palabras, a una

alteración de los mecanismos homeostáticos de las emociones. Esto se evidencia en los cambios moleculares neuronales como desensibilización e internalización de los receptores, disminución de la proteína G inhibidora, incremento de la actividad del AMPc (*up-regulation*) y de la PKA. Estos cambios explican no sólo los fenómenos de dependencia de las drogas y tolerancia, sino también la aparición del síndrome de abstinencia de opiáceos y alcohol y del estado afectivo negativo en el caso de la cocaína y la marihuana.

Desconocer estos hallazgos, como se evidencia en muchos programas de manejo de pacientes con DD en nuestro medio o en las políticas nacionales o internacionales que buscan disminuir el consumo de drogas, es comprometer las posibilidades de éxito que permitan algún día hablar de una reducción sustancial del problema.

Hoy no podemos hablar de países productores y consumidores. Se sabe que en Colombia el consumo de drogas se ha incrementado alarmantemente en los últimos años, alcanzando tasas de prevalencia del 6,5% en 1996 (ligeramente superiores a las reportadas en Estados Unidos) y las medidas represivas más allá de disminuir la disponibilidad de las drogas, han hecho de su tráfico un negocio sumamente rentable (5, 57).

Urge entonces un programa que contemple un manejo integral con diferentes enfoques terapéuticos científicamente probados y que se oponga al ya tradicional manejo unidireccional en el cual la filosofía de sus dirigentes impone las directrices (vgr. posiciones religiosas o socioeconómicas). Este programa debe incluir por lo tanto intervenciones farmacoterapéuticas con medicamentos *anticraving* y para el manejo de la disregulación hedónica, intervenciones psicoterapéuticas que permitan el manejo comportamental del reforzamiento propio de las drogas e intervenciones familiares y de rehabilitación ocupacional que le permitan al individuo una rápida reincorporación a sus actividades cotidianas previas al consumo de la droga. Las intervenciones sociales en

gran escala no deben estar basadas en políticas represivas y deben propender por la prohibición de la comercialización de cualquier droga (incluyendo alcohol y nicotina) como lo sugiere la experiencia holandesa de despenalización del consumo de marihuana, donde el incremento del consumo se debe más a su comercialización que a su prohibición (2).

El manejo de la DD siempre se ha caracterizado por sus desalentadores resultados en el contexto individual y porque el impacto sobre el problema en conjunto, independientemente de las estrategias formuladas hasta hoy, ha sido despreciable. La pregunta para formularse es: ¿Las estrategias de enfoque de la DD han fracasado porque el problema compromete las estructuras filogenéticas de la emoción (lo más antiguo y profundo de nuestro ser) como lo sugieren Nesse y Berridge (3), o porque las mismas son inadecuadas y parten de conceptos ideológicos más que de los científicamente formulados, como lo sugiere Alan Leshner (1) ?

Lo que es claro, es que un esquema terapéutico que parta de considerar la DD como un trastorno cerebral más que como un problema psicológico, familiar, social o judicial aún está por desarrollarse a nivel mundial; su impacto podrá medirse en los años venideros con el desarrollo de medicamentos más especializados que modulen las estructuras neuronales implicadas en la DD y con el desarrollo de terapias genéticas e inmunológicas que permitan alterar la expresión de genes como el del receptor de dopamina tipo 2 o la destrucción de las drogas a través de anticuerpos estimulados por la administración de vacunas, respectivamente.

SUMMARY

BIOLOGIC BASES OF DRUG DEPENDENCE: TOWARDS AN INTEGRAL APPROACH OF THE PROBLEM

Drugs abuse and dependence are complex and expensive disorders that require a polymodal and integral therapeutic intervention.

Several scientific discoveries related to the biological bases of these disorders have recently arisen. These discoveries guide the design of programs that include different psychotropic drugs and psychotherapeutic technics that allow a modulation of the neuronal dysfunction process. Research on the mesolimbic dopaminergic system and the opioid receptors in the brain stem and the nucleus accumbens added to new knowledge of different intraneuronal mechanisms, allow a better understanding of cerebral and behavioral changes due to acute and chronic consumption of drugs. Such biological findings are the purpose of this review based on a MEDLINE search of articles.

BIBLIOGRAFÍA

- LESHNER AI. Addiction is a brain disease, and it matters. *Science* 1997; 278: 45-47.
- MAC COUN R, REUTER P. Interpreting Dutch cannabis policy: Reasoning by analogy in the legalization debate. *Science* 1997; 278: 47-52.
- NESSE RM, BERRIDGE KC. Psychoactive drug use in evolutionary perspective. *Science* 1997; 278: 63-66.
4. FREIXA F. El fenómeno droga. 1a ed. Barcelona: Salvat; 1984: 150.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. *Diagnostical and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4a ed. Washington: American Psychiatric Press; 1994.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. *The ICD-10 Classification of mental and Behavioral Disorders. Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines*. 10a ed. Geneva: WHO; 1992.
- KOOB GF, LEMOAL M. Drug abuse : hedonic homeostatic dysregulation. *Science* 1997; 278: 52-58.
- WICKELGREN I. Marijuana : harder than thought ? *Science* 1997; 276 : 1.967-1.968.
- MEYER RE. Biology of psychoactive substance dependence disorders : opiates, cocaine and ethanol. En : SCHATZBERG A, NEMEROFF CB. Eds. *Textbook of psychopharmacology*. Washington: American Psychiatric Press; 1995: 537-556.
10. KOOB GF, BLOOM FE. Cellular and molecular mechanisms of drug dependence. *Science* 1988; 242: 715-723.
11. HYMAN SE, NESTLER EJ. Initiation and adaptation: a paradigm for understanding psychotropic drug action. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 151-162.
12. WISE RA, BAUCO P, CARLEZON WA Jr., TROJNAR W. Self-stimulation and drug reward mechanisms. *Ann NY Acad Sci* 1992; 654: 192-198.
13. JOHNSON SW, NORTH RA. Opioids excite dopamine neurons by hyperpolarization of local interneurons. *J Neurosci* 1992; 12: 483-488.
14. PICKEL VM, CHAN J, SESACK SR. Cellular substrates for interactions between dynorphin terminals and dopamine dendrites in rat ventral tegmental area and substantia nigra. *Brain Res* 1993; 602: 275-289.
15. RITZ RT, LAMB MC, GOLDBERG SR, KUCHAR MJ. Cocaine receptors on dopamine transporters are related to self-administration of cocaine. *Science* 1987; 237: 1.219-1.223.
16. TANDA G, PONTIERI FE, DI CHIARA G. Cannabinoid and heroin activation of mesolimbic dopamine transmission by a common μ 1 opioid receptor mechanism. *Science* 1997; 276: 2.048-2.050.
17. ORTIZ J, FITZGERALD LW, CHARLTON M, LANE S, TREVISAN L, GUITART X, et al. Biochemical actions of chronic ethanol exposure in the mesolimbic dopamine system. *Synapse* 1995; 21: 289-298.
18. STOLERMAN IP, JARVIS MJ. The scientific case that nicotine is addictive. *Psychopharmacol* 1995; 117: 2-10.
19. HARRIS GC, ASTON-JONES G. Involvement of D2 dopamine receptors in the nucleus accumbens in the opiate withdrawal syndrome. *Nature* 1994; 371: 155-157.
20. YOKEL RA, WISE RA. Increased lever pressing for amphetamine after pimozone in rats: Implications for a dopamine theory of reward. *Science* 1975; 187: 547-549.
21. KOOB GF. Neural mechanisms of drug reinforcement. *Ann NY Acad Sci* 1992; 654: 171-191.
22. SELF DW, BARNHART WJ, LEHMAN DA, NESTLER EJ. Opposite modulation of cocaine seeking behavior by D1- and D2-like dopamine receptor agonists. *Science* 1996; 271: 1.586-1.589.
23. SCHLAEPFER TE, PEARLSON GD, WONG DF, MARENCO S, DANNALS RF. PET study of competition between intravenous cocaine and [11 C] raclopride at dopamine receptors in human subjects. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 1.209-1.213.
24. MALDONADO R, SAIARDI A, VALVERDE O, SAMAD TA, ROQUES BP, BORRELLI E. Absence of opiate rewarding effects in mice lacking dopamine D2 receptors. *Nature* 1997; 388: 586-589.
25. LAWFORDE BR, YOUNG RN, ROWELL JA, QUALICHEFSKI J, FLETCHER BH, SYNDULKO K, et al. Bromocriptine in the treatment of alcoholism with the D2 dopamine receptor A 1 allele. *Nat Med* 1995; 1: 337-341.
26. NOBLE EP, BLUM K, RITCHIE T, MONTGOMERY A, SHERIDAN PJ. Allelic association of the D2 dopamine receptor gene with receptor-binding characteristics in alcoholism. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 648-654.

27. O'MALLEY SS, JAFFE AJ, CHANG G, SCHOTENFELD RS, MEYER RE, ROUNCAVILLE B. Naltrexone and coping skills therapy for alcohol dependence: A controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 881-887.
28. VOLPICELLI JR, ALTERMAN AI, HAYASHADI M, O'BRIEN CP. Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 876-880.
29. LOVINGER DM, WHITE G, WEIGHT FF. Ethanol inhibits NMDA-activated ion current in hippocampal neurons. *Science* 1989; 243: 1.721-1.724.
- LEMARQUAND D, PHIL RO, BENKELFAT C. Serotonin and alcohol intake, abuse and dependence: clinical evidence. *Biol Psychiatr* 1994; 36: 326-337.
31. NORTH RA, WILLIAMS JT, SUPRENTANT A, CHRISTIE MJ. Mu and delta receptors belong to a family of receptors that are coupled to potassium channels. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 5.487-5.491.
32. ALREJA M, AGHAJANIAN GK. Pacemaker activity of locus coeruleus neurons: whole-cell recordings in brain slices show dependence on cAMP and protein kinase A. *Brain Res* 1991; 556: 339-343.
33. NESTLER EJ, HOPE BT, WINDELL KL. Drug addiction: A model for the molecular basis of neural plasticity. *Neuron* 1993; 11: 995-1.006.
- NESTLER EJ, AGHAJANIAN GK. Molecular and cellular basis of addiction. *Science* 1997; 278: 58-63.
35. NESTLER EJ, ERDOS JJ, TERWILLIGER R, DUMAN RS, TALLMAN JF. Regulation of G-proteins by chronic morphine in the rat locus coeruleus. *Brain Res* 1989; 476: 230-239.
36. BEITNER-JOHNSON D, GUITART X, NESTLER EJ. Common intracellular actions of chronic morphine and cocaine in dopaminergic brain reward regions. *Ann NY Acad Sci* 1992; 654: 70-87.
37. MALDONADO R, KOOB GF. Destruction of the locus coeruleus decreases physical signs of opiate withdrawal. *Brain Res* 1993; 605: 128-138.
38. SELF DW, TERWILLIGER Z, NESTLER EJ, STEIN L. Inactivation of Gi and Go proteins in nucleus accumbens reduces both cocaine and heroin reinforcement. *J Neurosci* 1994; 14: 6.239-6.247.
- BERHOW MT, RUSSELL DS, TERWILLIGER RZ, BEITNER-JOHNSON D, SELF DW, LINDSAY RM, et al. Influence of neurotropic factors on morphine and cocaine-induced biochemical changes in the mesolimbic dopamine system. *Neuroscience* 1995; 68: 969-979.
40. DUMAN RS, NESTLER EJ. Signal transduction pathways for catecholamine receptors. En BLOOM FE, KUPFER DJ. Eds. *Psychopharmacology: Fourth generation of progress*. New York: Raven Press; 1994: 303-320.
- BAUER LO. Psychobiology of craving. En LOWINSON JH, RUIZ P, MILLMAN RB, LANGROD JG. Eds. *Substance abuse: A comprehensive textbook*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1991: 51-69.
42. O'BRIEN CP. A range of research-based pharmacotherapies for addiction. *Science* 1997; 278: 66-70.
43. POST RM. Mechanisms underlying the evolution of affective disorders: implications for long-term treatment. *Severe Depressive Disorders*; 1993: 23-65.
44. ADINOFF B, O'NEILL K, BALLENGER JC. Alcohol withdrawal and limbic kindling. *Am J Addictions* 1995; 4: 5-17.
45. ARONSON TA, CRAIG TJ. Cocaine precipitation of panic disorder. *Am J Psychiatry* 1986; 143: 643-645.
46. HALIKAS JA, CROSBY RD, PEARSON VL, GRAVES NM. A randomized double-blind study of carbamazepine in the treatment of cocaine abuse. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 62: 89-105.
47. MALCOLM R, BALLENGER JC, STURGIS ET, ANTON R. Double-blind controlled trial comparing carbamazepine to oxazepam treatment of alcohol withdrawal. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 617-621.
48. PICKENS RW, SVIKIS DS, MCGUE M, LYKKEN DT, HESTON LL, CLAYTON PJ. Heterogeneity in the inheritance of alcoholism: study of male and female twins. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 19-28.
49. KENDLER KS, HEATH AC, NEALE MC, KESSLER RC, EAVES LJ. A population-based twin study of alcoholism in women. *JAMA* 1992; 268: 1.877-1.882.
50. GOODWIN DW, SCHULSINGER F, MOLLER N. Drinking problems in adopted and non adopted sons of alcoholics. *Arch Gen Psychiatry* 1974; 31: 164-169.
51. CADORET RJ, CAIN CA, GROVE WM. Development of alcoholism in adoptees raised apart from alcoholic biologic relatives. *Arch Gen Psychiatry* 1980; 37: 561-563.
52. BOHMAN M, SIGVARDSSON S, CLONINGER CR. Maternal inheritance of alcohol abuse. Cross-fostering analysis of adopted women. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38: 965-969.
53. CLONINGER CR, BOHMAN M, SIGVARDSSON S. Inheritance of alcohol abuse: cross-fostering analysis of adopted men. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38: 861-868.
54. BLUM K, NOBLE EP, SHERIDAN PJ, MONTGOMERY A, RITCHIE T, JAGADEESWARAN P, et al. Allelic association of human dopamine D2 receptor gene in alcoholism. *JAMA* 1990; 263: 2.055-2.060.
55. NOBLE EP, BERMAN SM, OZKARAGOZ TZ, RITCHIE T. Prolonged P300 latency in children with the D2 dopamine receptor A1 allele. *Am J Hum Genet* 1994; 54: 658-668.
56. SMITH SS, O'HARA BF, PERSICO AM, GORELICK DA, NEWLIN DB, VLAHOV D, et al. Genetic vulnerability to drug abuse. The D2 dopamine receptor Taq I B1 restriction fragment length polymorphism appears more frequently in polysubstance abusers. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 723-727.
57. DIRECCIÓN NACIONAL DE ESTUPEFACIENTES. Consumo de sustancias psicoactivas en Colombia. Santafé de Bogotá: Fundación Santafé de Bogotá, 1996.