

Adicción

drogas de abuso y circuitos de recompensa



La adicción se considera como una enfermedad recurrente caracterizada por el abuso y la búsqueda compulsiva de droga y por cambios químicos de larga duración en el cerebro. Durante la adicción se producen cambios bioquímicos y fisiológicos que determinan una menor respuesta ante una misma cantidad de droga, lo que lleva al adicto a aumentar la dosis en forma progresiva para poder obtener un mismo efecto, es decir se desarrolla tolerancia a la droga. Esta serie de alteraciones psicofisiológicas aumenta en el adicto el deseo de la autoadministración de la droga, creando una dependencia a la misma —de ahí que se les llame “drogas de abuso”, pues llevan de su uso al abuso—, lo que puede generar cambios conductuales graves para tratar de conseguir la sustancia adictiva. Durante este proceso se puede producir “progresismo” o tendencia al uso de toda clase de drogas para potenciar el efecto.

¿Qué sucede si se suprime una droga en forma brusca? Se producen síntomas

desagradables, como temblores, mareos, ansiedad y depresión, entre otros, dependiendo del tipo de adicción y de la dosis de droga utilizada. Éstos son conocidos bajo el nombre de “síndrome de abstinencia” y son peligrosos, por lo que deben ser atendidos. Sin embargo aunque la drogadicción es una enfermedad cerebral compleja se puede tratar y actualmente existen terapias farmacológicas y psicológicas bien desarrolladas.

Paradigmas experimentales de estudio

Los diferentes modelos experimentales para el estudio de la adicción están basados en las primeras teorías que trataron de definir dicho fenómeno. Cuando un individuo consume por primera vez una sustancia que tiene la capacidad de producir un efecto placentero o gratificante, va a desarrollar una dependencia hacia ella como resultado de su inclinación recurrente a la gratificación; esto es el reforzamiento positivo que produce la



María Luisa Fanjul de Moles





droga de abuso y se ha considerado por muchos años como el factor primario en el que yace la dependencia. Sin embargo, son muchas las drogas que producen tolerancia a la repetición, lo cual disminuye el reforzamiento de la droga y el enfermo incrementa entonces su consumo.

Por otra parte, el uso de la droga durante largo tiempo tiene como consecuencia efectos fisiológicos y psicológicos aversivos al descontinuarse. Esto determina su utilización continua, es decir, que se siga utilizando para evitar las consecuencias aversivas de la abstinencia, lo cual es su reforzamiento negativo. Sin embargo, tales teorías de condicionamiento y reforzamiento positivo y negativo no pueden explicar algunos aspectos de la dependencia a las drogas, como es el regreso recurrente a ciertas conductas de búsqueda y consumo de drogas después de periodos prolongados sin consumirla, cuando el síndrome de abstinencia se ha superado completamente.

Las teorías más recientes intentan explicar la complejidad de la adicción por medio de la hipótesis de la adaptación neural y la plasticidad cerebral, que contribuyen a la naturaleza duradera y compulsiva de los estados adictivos. La adicción ahora se aborda mediante modelos homeostáticos en los que la exposición a la droga produce en el adicto un cambio en el nivel de referencia "hedónico" normal, creando un desequilibrio en los sistemas de recompensa del cerebro, con lo que el sujeto pierde el control sobre la utilización de la droga y se favorece la naturaleza compulsiva del adicto. En esta situación la capacidad homeostática de alcanzar la estabilidad ante el cambio no se puede mantener.

Aunque los avances en los métodos neurobiológicos en humanos, particularmente las técnicas de neuroimagen, nos han permitido develar cuáles son los sustratos neurales en los que yace la adicción, los modelos animales siguen siendo una herramienta funda-

mental para el conocimiento de las bases biológicas del comportamiento adictivo. Estos modelos incluyen paradigmas de condicionamiento, autoestimulación intracraneana y autoadministración, entre otros; por ejemplo, en el paradigma de autoestimulación intracraneana, se emplean animales a los que se les colocan electrodos crónicos en áreas cerebrales relacionadas con la motivación y la recompensa, y que responderán al recibir un cierto estímulo eléctrico. Partiendo de la hipótesis que los electrodos se encuentran colocados en áreas de motivación y recompensa, al recibir drogas de abuso estos animales requieren una menor estimulación para llevar a cabo la respuesta, puesto que debido a sus propiedades de reforzamiento estas drogas reducen la cantidad de estimulación que requiere el sujeto y cuanto más adictiva es la sustancia mayor es su capacidad de reducir el umbral.





Dicho paradigma es por tanto útil para evaluar el potencial de abuso de la droga así como para determinar cambios en el estado hedónico del animal después de la exposición a éstas. En el síndrome de abstinencia, por ejemplo, todas las drogas de abuso aumentan el umbral de estimulación como lo contempla este paradigma. Las ratas, al igual que el humano, son capaces de autoadministrarse drogas y desarrollar dependencia. Los estudios de microinfusión de drogas directamente en áreas cerebrales han desarrollado mapas de los sitios en que determinadas drogas causan adicción; la heroína y la nicotina actúan sobre el área tegmental ventral, mientras la cocaína lo hace en el núcleo *acumbens* uno de los blancos principales del sistema dopaminérgico.

Puesto que aquí lo que nos interesa es hacer una introducción somera a las bases neurobiológicas que nos permita comprender los mecanismos que subyacen a la acción de las drogas de abuso, no abundaré en la descripción de los diferentes modelos animales, entre los que actualmente se encuentran incluso los moleculares, como la inactivación génica (genes noqueados).

Drogas de abuso y de recompensa

Las drogas de abuso se clasifican en diferentes categorías: narcóticos (como los opiáceos), cannabinoides (marihuana), depresores (etanol), estimulantes (nicotina,

anfetaminas y cocaína), alucinógenos (ácido lisérgico y éxtasis), inhalantes (tolueno y óxido nítrico), entre otras. Aunque toda estas drogas tienen la habilidad de producir estados de placer y aliviar los estados emocionales negativos, poseen distintas propiedades neurofarmacológicas y conductuales, ya que actúan uniéndose a receptores diferentes e interactuando con diferentes neurotransmisores. Sin embargo, todas ellas comparten una característica: la facilitación de la actividad dopaminérgica del sistema mesocorticolímbico, aunque la interacción de cada una de ellas con dicho sistema ocurre a diferentes niveles.

Pero, ¿qué es la dopamina y qué tiene que ver con este circuito cerebral? Es un neurotransmisor que, como la norepinefrina, es una catecolamina. La acción sináptica de las catecolaminas se termina por recaptura, y son dos drogas, la cocaína y las anfetaminas, las que la bloquean, pero también estimulan su liberación. Es muy



probable que los efectos estimulantes de la cocaína y las anfetaminas se deban a estos mecanismos. Pero además, dichas drogas tienen también una acción adictiva debida a su facilitación sobre la dopamina del circuito mesolímbico durante el abuso de la droga.

Este circuito, que está íntimamente relacionado con las propiedades gratificantes de estímulos naturales como el alimento, la bebida y el sexo, pero también con las de las drogas adictivas, está compuesto por las proyecciones dopaminérgicas que parten de los somas del área





ventral tegmental del mesencéfalo hacia varias estructuras del sistema límbico, como la amígdala, el *palium* ventral, el hipocampo y el núcleo *acumbens* (vía mesolímbica) y hacia áreas corticales (la vía mesocortical) incluyendo la corteza prefrontal, la corteza orbitofrontal y el cíngulo (figura 1). Estos circuitos cortico-estriado-límbicos operan paralelamente pero pueden desempeñar también papeles distintos en la adicción; por ejemplo, mientras que el núcleo *acumbens*

está relacionado con el reforzamiento de las drogas de abuso, la amígdala y el hipocampo participan en el aprendizaje condicionado de la adicción, en el cual intervienen también la amígdala y el hipocampo, en tanto que el cíngulo regula las respuestas emocionales, el control cognitivo y la ejecución motora.

En resumen, los resultados experimentales más recientes sugieren que la vía mesolímbica es la responsable del reforzamiento de las drogas y de varias respuestas relacionadas con la ansiedad por la droga y la recaída en la adicción, en tanto que los cambios en la vía mesocortical median la experiencia consciente de la droga, la ansiedad y la pérdida de la inhibición conductual relacionada con la búsqueda y consumo de droga.

Mariguana, endocannabinoides y adicción

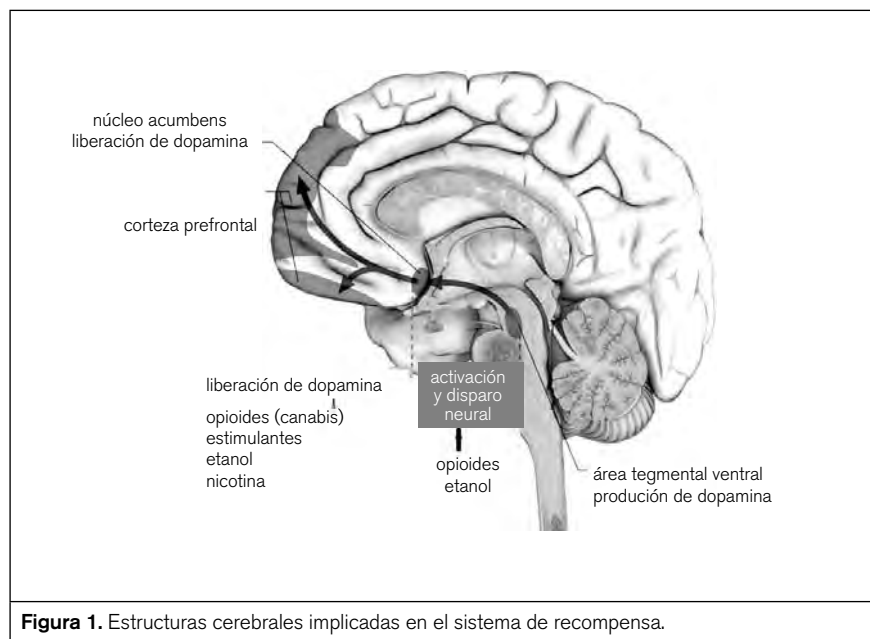
Contemplemos ahora cómo una droga considerada casi inocua y sujeta a debate legal desde hace varias décadas debido a sus propiedades terapéuticas puede participar activamente en los mecanis-



mos neurobiológicos que conducen a la adicción: la cannabis.

El cáñamo, cuyo nombre científico es *Cannabis sativa*, es una planta fibrosa utilizada a lo largo de la historia del hombre no sólo para elaborar cuerdas y ropa, sino también para conseguir una mayor resistencia en diferentes objetos. A pesar de que la fibra de cáñamo se conoce hace más de 100 000 años, las propiedades psicoactivas de esta planta se reconocieron en China hace 4 000 años y el mundo occidental no conoció sus propiedades intoxicantes y narcóticas hasta el siglo XIX, cuando las tropas de Napoleón III regresaron a Francia de la campaña de Egipto llevándola consigo.

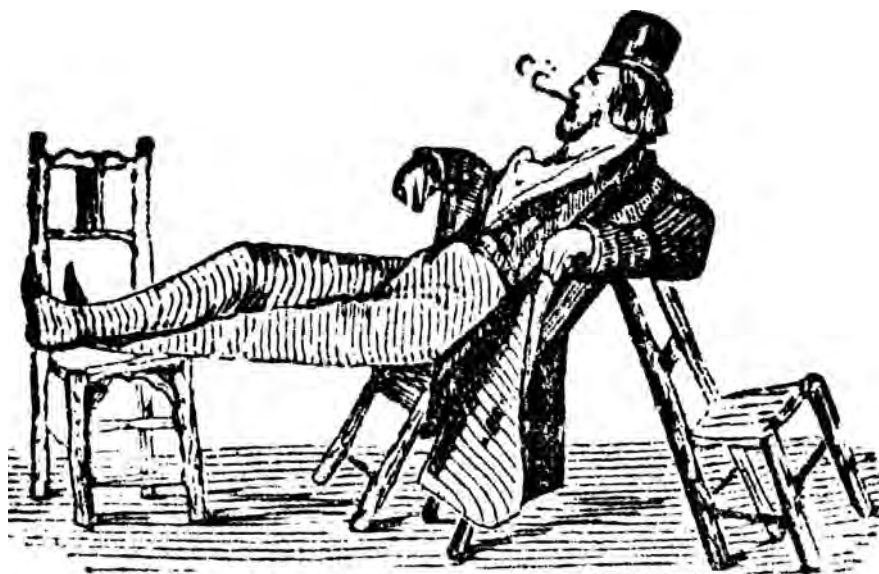
A dosis bajas esta cannabis o mariguana puede producir euforia, una sensación de calma y relajación, así como estados alterados, reducción del dolor, risa, extroversión y aumento de apetito, pero también produce un decremento en la atención, la capacidad de resolución de tareas en la memoria a corto plazo y el desem-



peño psicomotor, como el jugar tenis o conducir un automóvil. Las dosis altas de cannabis pueden producir cambios profundos en la personalidad y alucinaciones.

El ingrediente activo de esta planta es una sustancia química oleosa denominada Delta 9 Tetrahidrocanabinol o THC. A finales de 1980 se descubrió que el THC en el cerebro se puede unir a una proteína G acoplada a receptores canabinoides, particularmente en las áreas de control motor, la corteza cerebral y las vías dolorosas. De forma simultánea, otro grupo de investigadores clonó un gen para un receptor desconocido o "huérfano" (*orphan* en inglés) acoplado a una proteína G. Trabajos posteriores demostraron que este misterioso receptor era el de canabinoides (CB), pero ahora conocemos dos tipos de estos receptores, los CB₁, que se encuentran en el cerebro, y los CB₂, principalmente en el sistema inmune, aunque también están presentes en el tallo cerebral, la corteza y las neuronas cerebelares. Todos estos hallazgos, aunados a experimentos neurofisiológicos y picofisiológicos, han contribuido al conocimiento del sistema canabinoide.

El cerebro posee un mayor número de receptores CB₁ que otros receptores acoplados a proteína G, y la pregunta que surge es ¿qué hacen allí estos receptores? Ciertamente no deben haber evolucionado para unirse al THC del cáñamo. El ligando natural de un receptor nunca es una droga sintética o natural de otra especie como una toxina o un veneno, por lo tanto lo más probable es que los receptores de canabinoides existan para unirse a una molécula cerebral endógena, es decir a neurotransmisores endógenos similares al THC, esto es, los endocannabinoides. Dos de los más prometedores son la anandamida y el araquidonilglicerol (2-AG), ambos son pequeñas moléculas



lipídicas muy diferentes a todos los neurotransmisores conocidos.

En los últimos años, el conocimiento de la neurofisiología del sistema endocanabinoide se ha incrementado. Está formado por los receptores endocannabinoides, ligandos endógenos como el 2-AG y la anandamida, y por varias proteínas encargadas tanto de su síntesis como de su degradación. Pero lo más interesante para el conocimiento del mecanismo de la acción de las drogas es que aparentemente el sistema endocanabinoide es un buen

candidato para el control de las propiedades gratificantes de las drogas. Los receptores CB₁ son abundantes en el circuito de gratificación cerebral y participan en los mecanismos de adicción inducidos por diferentes drogas de abuso. Las neuronas dopaminérgicas de la vía mesocorticolímbica están controlados por entradas aferentes excitatorias e inhibitorias, que a su vez son moduladas por receptores CB₁. La presencia de estos receptores en otras estructuras neurales relacionadas con la motivación y la gratificación, como la amígdala y el hipocampo, indica que el sistema endocanabinoide participa en tales funciones. Actualmente se considera que, aunque el sistema endocanabinoide es el primer sitio para las respuestas farmacológicas y gratificantes inducidas por los canabinoides exógenos como la marihuana y el hashish, también participa en las propiedades gratificantes y adictivas de todas las drogas de abuso.

Nicotina, alcohol y opiáceos

La adicción a la nicotina es un proceso neuroquímico complejo en el cual inter-





vienen muchos neurotransmisores. Recientemente se ha descubierto que el sistema endocanabinoide es crucial en el efecto adictivo de dicha droga. En ratones a los que se les ha noqueado el gen que expresa el receptor CB_1 , las propiedades gratificantes de la nicotina están ausentes; estas propiedades son debidas a que la nicotina favorece la liberación de do-



pamina. Los experimentos conductuales en ratas han demostrado que ciertos estímulos ambientales inducen una recaída en la adicción a la nicotina, la cual se puede suprimir mediante la administración de un fármaco que es un antagonista del receptor CB_1 , el rimonabant, una droga que inhibe el apetito y se empleaba contra la obesidad hasta que se prohibió por sus repercusiones nocivas.

Los efectos de los endocannabinoides en las propiedades gratificantes de la nicotina que llevan a la adicción parecen ser debidos a su modulación sobre la activación que produce la nicotina sobre la vía dopaminérgica del sistema mesolímbico.

Es muy interesante el que este fármaco sea muy efectivo en la supresión del hábito de fumar, ayudando a disminuir la adicción del tabaco. Seguramente en pocos años los receptores canabinoides se van a convertir en moléculas claves en la terapia del tabaquismo.

Los cannabinoides y el alcohol activan las mismas vías de recompensa y son también los receptores CB_1 los que parecen regular el reforzamiento producido por el alcohol, pues la administración de antagonistas de los cannabinoides estimula la ingesta de alcohol en ratas y el bloqueo de los receptores CB_1 reduce este consumo. Por otra parte, la exposición de los animales a THC promueve la recaída de animales abstinentes y el rimonabant reduce la búsqueda del alcohol en ratas condicionadas. Los endocana-

binoideos participan de la siguiente manera, al igual que en el caso de la nicotina, en las propiedades gratificantes del alcohol, modulando sus efectos en la activación de la transmisión dopaminérgica.




Se ha demostrado que existen interacciones funcionales de naturaleza bidireccional entre los sistemas opioide y endocanabinoide y que ambos circuitos participan en vías neurales relacionadas con las propiedades adictivas de diferentes drogas de abuso. Aquí también son los receptores CB_1 los que participan en las propiedades gratificantes de los opiáceos como la heroína, la morfina y la codeína. Se puede abolir la preferencia por la morfina en animales de laboratorio que carecen de receptores CB_1 . El rimonabant, a su vez, reduce la autoadministración de heroína en roedores condicionados, aunque ciertos antagonistas del THC reinstalan la búsqueda desesperada de heroína en estos animales.

Se considera que el sistema endocanabinoide participa en las propiedades adictivas de todas las drogas de abuso típicas mediante tres mecanismos complementarios: 1) está involucrado de forma directa en los efectos gratificantes de los cannabinoides, la nicotina, el alcohol y los opiodes mediante mecanismos celulares comunes y permitiendo la acción

de estas drogas en la transmisión mesolímbica de dopamina; 2) está involucrado en la motivación para la búsqueda de droga mediante un mecanismo independiente de la dopamina, todavía no dilucidado; y 3) participa en la recaída en la búsqueda de droga después de la abstinencia, probablemente actuando sobre

la plasticidad sináptica que subyace en los sistemas de memoria del cerebro.

Como se ve, se requieren todavía muchos estudios para elucidar los mecanismos subyacentes a la fisiología de este sistema; sin embargo, los hallazgos sobre los CB₁ y sus antagonistas son tan promisorios que los laboratorios

farmacéuticos están encontrando nuevos fármacos relacionados para tratar no sólo el tabaquismo y otras enfermedades relacionadas, tales como la obesidad y el riesgo cardiovascular, sino también la adicción a diferentes drogas. La investigación neurobiológica sobre la adicción sigue abierta y es promisoriosa. 



María Luisa Fanjul de Moles

Facultad de Ciencias,
Universidad Nacional Autónoma de México

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Fanjul-Moles, María Luisa. 1997. "El cerebro y sus drogas endógenas", en *Ciencias*, núm. 47, pp. 12-15.

Feltenstein, M. W. y R. E. See. 2008. "The neurocircuitry of addiction: an overview", en *British Journal of Pharmacology*, vol. 154, núm. 2, pp. 261-274.

Maldonado, Rafael, Olga Valverde y Fernando Berrendero. 2006. "Involvement of the endocannabinoid system in drug addiction", en *Trends in Neuroscience*, vol. 29, núm. 4, pp. 225-232.

IMÁGENES

José Guadalupe Posada, pp: 146-147: *Dúo, Los patos*; p. 148: *El lego sabio*; Amores tempestuosos, Argos, 1904; p. 150: *Décimas, la perra brava*; *El renegado*, p. 151: El invierno en México, *La Patria Ilustrada*, 1889; p. 152: Manjar sabroso, el Tío Sam comiéndose a Cuba, *Gil Blas*, 1897; *El espanto espantado*, ca. 1898; *La última suicida*, 1904; p. 153: Los primeros presos en la penitenciaría, *El Popular*, 1900. Pp. 146, 149 y 151: Ignacio Cumplido, flor, *Libro de muestras*, 1871. P. 149: Manuel Manilla, botellas; hombre fumando, ca. 1882-1892.

ADDICTION, DRUGS OF ABUSE, AND REWARD CIRCUITS.

Palabras clave. Adicción, abstinencia, cannabinoides, nicotina, alcohol, opiáceos, cerebro.

Key words. Addiction, abstinence, cannabinoids, nicotine, alcohol, opiates, brain.

Resumen. En este trabajo de manera sencilla se revisan algunos aspectos tanto de adicción como de abstinencia, enfocándolos en los mecanismos relacionados con la drogadicción. De manera breve y sencilla se explican estos procesos neurobiológicos a través de la descripción de centros y vías neurales subyacentes a la adicción y la recompensa a las drogas, como son el alcohol y la marihuana.

Abstract. This article offers a simple examination of aspects of both addiction and abstinence, focusing on mechanisms related to drug addiction. In brief and simple terms it explains these neurobiological processes by describing the neural centers and pathways underlying addiction and reward in relation to drugs such as alcohol and marijuana.

María Luisa Fanjul de Moles es doctora en ciencias y profesora de tiempo completo en la Facultad de Ciencias de la UNAM, es miembro del Sistema Nacional de Investigadores y de la Academia de la Investigación Científica. Ha publicado numerosos artículos científicos sobre neurofisiología comparada y cronobiología.

Recibido el 1 de julio de 2012; aceptado el 10 de abril de 2013.