

## Neurobiología de la adicción

Trabajos originales

### Resumen

*El propósito de este trabajo es realizar una síntesis actualizada de los conocimientos de la neurobiología de la adicción, de manera que los mismos sean útiles en la práctica del psiquiatra clínico. Dado el auge de la investigación neurocientífica en este campo, existen múltiples aspectos a ser reseñados. Se destaca cómo las drogas modulan la neurotransmisión. Se estudia especialmente el sistema dopaminérgico mesolímbico-cortical, comenzando por el análisis de sus condiciones fisiológicas, para comprender los cambios que se producen a nivel de la liberación de dopamina, cuando se ha desarrollado la adicción. Se diferencian los efectos inmediatos de las sustancias, de aquellos efectos producidos durante el uso crónico. Es importante subrayar que la repetición del consumo producirá fenómenos de neuroplasticidad, dependientes de la potenciación a largo plazo (LTP), fenómeno central de la memoria. Se analiza el papel de dos factores de transcripción, el delta-fosB y el CREB, relacionados con los cambios genómicos que produce el uso mantenido de las sustancias adictivas. Este cuerpo de conocimientos en plena acumulación, redundará en ayuda para el paciente adicto, al permitir que los psiquiatras respondamos al actual desafío que significa la prevención y el tratamiento de un trastorno que, si bien en su progresión altera gravemente el cerebro, es potencialmente curable.*

### Summary

*The aim of this paper is to make an updated synthesis of addiction neurobiology, so that it can be useful to the practical psychiatrist. Considering the widespread neuroscientific investigation on this field, there are multiple aspects to be reviewed. Neurotransmission modulation by drugs is highlighted. Dopamine mesolimbic-cortical system is specially studied, beginning by the analysis of its physiological status, in order to understand the changes produced in dopamine release when addiction has been developed. Immediate effects of substances are distinguished from those produced by the chronic use. It is important to emphasize how continuing consumption will lead to neuroplasticity phenomena, depending on long-term potentiation (LTP), a central phenomenon in the memory process. The role of two transcription factors is analyzed, namely: delta-fosB and CREB, which are related to genomic changes produced by persistent use of addictive substances. This increasingly growing body of knowledge will result in help to the addict patient, by allowing psychiatrists to answer to the challenge involved in both prevention and treatment of a disorder that, although being severely brain disturbing in its progress, is potentially curable.*

### Autora

#### Teresa Pereira

Médico Psiquiatra. Ex Profesora Adjunta de Clínica Psiquiátrica, Facultad de Medicina (Uruguay). Máster en Psiconeurofarmacología, Universidad Favaloro (Argentina).

Correspondencia:

tpereira@adinet.com.uy

## Palabras clave

Adicción  
Neurotransmisión  
Dopamina  
Neuroplasticidad  
Núcleo accumbens  
Refuerzo

## Key words

Addiction  
Neurotransmission  
Dopamine  
Neuroplasticity  
Nucleus accumbens  
Reinforcement

## Introducción

*El siglo que termina ha sido el de los ácidos nucleicos y las proteínas. El próximo se centrará en la memoria y el deseo. ¿Podrá darse respuesta a las preguntas que se plantearán?*

François Jacob, 1998

El proceso por el cual un individuo desarrolla una adicción es complejo, multideterminado y variable para cada droga.

En este trabajo nos limitaremos a realizar una breve revisión de aspectos neurobiológicos implicados en el desarrollo de la adicción, intentando evitar el reduccionismo y la simplificación.

Su finalidad es ofrecer al psiquiatra clínico un resumen de conceptos actuales y dinámicos provenientes de la neurociencia.

El campo de la investigación en este terreno está actualmente en pleno auge. Muchos estudios se centran en la búsqueda de un modelo general de la adicción, e intentan esclarecer el modo en que interactúan los diversos factores implicados.

Nos encontramos inmersos en estudios que resaltan, por una parte, la complejidad del fenómeno de la adicción y, por otra, la dificultad que existe para alcanzar conclusiones generales.

Las investigaciones tendientes a identificar los cambios moleculares que estarían en la base

de la transición desde el uso controlado a la búsqueda compulsiva de droga, deberían:

- Dilucidar los sustratos neuroanatómicos donde esta transición tiene lugar;
- identificar los sustratos moleculares y neuroquímicos de estos cambios; y
- validar los sistemas funcionales candidatos a demostrar su implicación en el proceso adictivo<sup>1</sup>.

La definición de dependencia de sustancias se basa, en la actualidad, en dos características del proceso adictivo: *su uso compulsivo*, con gasto de grandes cantidades de energía física y psíquica por parte del individuo adicto, destinadas a asegurar la disponibilidad de las sustancias objeto de dependencia y la *incapacidad para controlar el consumo*, a pesar de experimentar las consecuencias negativas que se derivan de su uso continuado<sup>2</sup>.

Algunos autores prefieren el término *adicción* al término *dependencia* –un término farmacológico– que describe solo uno de los varios tipos de adaptación a la exposición a las drogas, comprendidos en la adicción. Dependencia se refiere a la adaptación inducida por la droga para compensar la exposición a la misma, que se expresa por una variedad de síntomas de abstinencia cuando cesa dicho consumo<sup>3</sup>.

Existe la creencia generalizada de que el trastorno adictivo se desarrolla después de que las denominadas “drogas” se hayan consumido durante largos períodos y a dosis y frecuencias elevadas. No obstante, es un hecho conocido y aceptado por la mayoría de los

profesionales que trabajan en este tema, que solo una minoría de los individuos que tienen contacto con la drogas desarrolla un cuadro de dependencia, a pesar de que todos ellos estén expuestos a similares situaciones familiares y ambientales y hayan presentado patrones de consumo parecido. Por tanto, podemos pensar que junto a los efectos intrínsecos de la droga y las características ambientales se agregarían factores propios de cada paciente que hacen posible tanto el proceso hacia la dependencia como las recaídas.

No obstante, parece constatar que las causas que promueven los primeros consumos difieren de las que determinan el mantenimiento de la administración de la droga<sup>4</sup>. Aunque el consumo inicial y recreacional puede ser voluntario, cuando la adicción se desarrolla, este control se interrumpe marcadamente<sup>5</sup>.

Una limitante que debemos tener en cuenta respecto a la metodología de la investigación, es que muchos trabajos se hacen en animales (trabajos preclínicos). Sin embargo, muchas investigaciones muestran una fuerte correspondencia entre la investigación animal y la humana en esta patología<sup>6</sup>.

La adicción puede ser vista como un ejemplo privilegiado donde elucidar los componentes genéticos, epigenéticos y ambientales que contribuyen al desarrollo de una enfermedad psiquiátrica. Es una patología de los mecanismos de neuroplasticidad cerebral que se usan para establecer una jerarquización de las conductas que aseguran la supervivencia<sup>7</sup>.

Los cambios conductuales irreversibles debidos al uso crónico de drogas deben tener sustratos moleculares y/o estructurales a nivel neural.

Sin embargo, es necesario considerar que un número importante de adictos, definidos según criterios del DSM IV, se recupera espontáneamente de la dependencia de la droga, aun sin tratamiento formal ni participación de terapia de autoayuda<sup>8</sup>.

La pregunta que nos sugieren estos datos sería cuán uniformemente irreversible sería el proceso de la adicción.

Una posibilidad sería que el diagnóstico DSM incluyera una población muy heterogénea, dentro de la cual los pacientes que buscan tratamiento sean diferentes de aquellos que reúnen los criterios diagnósticos en los estudios epidemiológicos, pero que no buscan tratamiento. Los casos en que la adicción persiste, podrían ser aquellos que implicaran cambios moleculares irreversibles<sup>8</sup>.

Todavía este viraje (“*switch*”) molecular, que definiría la transición irreversible del consumo controlado al uso compulsivo, está muy lejos de ser identificado<sup>1</sup>.

El sistema neuronal de aversión y resistencia al efecto agudo de las drogas tampoco ha sido totalmente dilucidado. El consumo de una droga produce en determinado momento una señal de intoxicación, que se convierte en un “feedback” negativo para seguir consumiendo. Este es un poderoso mecanismo que protege a muchos individuos del consumo abusivo<sup>9</sup>. De hecho, la respuesta atenuada inicial a los efectos del alcohol, es un importante factor de riesgo heredable para la dependencia del alcohol<sup>10</sup>. Sin embargo, las vías neuroanatómicas que median las señales de intoxicación no están todavía bien definidas.

Una limitante de las investigaciones preclínicas es que la mayoría se hace con paradigmas agudos, usando sujetos no dependientes, mientras que en la clínica es claro que el curso de la enfermedad adictiva lleva años o décadas (aunque este hecho depende también de la droga usada), y que se requiere un largo período para que aparezcan las alteraciones sinápticas irreversibles.

Por ello, para comprender cabalmente el proceso adictivo, se necesita modelos animales apropiados, que puedan mimetizar las conductas adictivas, tal como se ven en la clínica.

## Comportamiento adaptativo

En la adicción se alteran los mecanismos de regulación de las conductas, especialmente aquellos que controlan las motivaciones y las emociones.

La motivación representa la tendencia o el impulso para realizar una determinada acción.

Las estructuras neuroanatómicas que rigen el comportamiento motivado y que se afectan con el uso de drogas, se agrupan en el denominado sistema límbico, y participan tanto en el procesamiento de los fenómenos agudos de recompensa que las drogas activan, como en los fenómenos de neuroplasticidad y aprendizaje que el uso crónico provoca.

El comportamiento basado en la motivación implica, clásicamente, tanto una activación del organismo por estímulos ambientales o interoceptivos, como una manifestación conductual destinada a un objetivo concreto<sup>11</sup>. La búsqueda neurobiológica de los antecedentes de la conducta basada en la motivación implica definir los sustratos neurales que:

1. Otorgan suficiente importancia (preferencia) a un estímulo, la conducta se “activa”.
2. “Dirigen” este estado de activación hacia una respuesta comportamental determinada.

Se ha avanzado en la identificación de los circuitos neurales y de las bases celulares que posibilitan la conducta activadora; en cambio, sólo se comprenden parcialmente los sustratos que permiten que un comportamiento tenga preferencia sobre otro (dirección del comportamiento)<sup>12</sup>.

Una de las conceptualizaciones más recientes respecto a estos procesos se centra en el desarrollo de la “alostasis”, definida como un estado de progresiva desviación del sistema de regulación motivacional por el uso crónico de drogas, estableciendo un nuevo punto de equilibrio hedónico<sup>13, 14</sup>.

A su vez, se ha encontrado que los más importantes factores de recaída incluirían el ansia de droga (*craving*) y el estrés<sup>15</sup>. Estos factores se agravarían además por los síntomas de abstinencia prolongados que resultan de la neuroadaptación inducida por la droga, pero también por otras condiciones como son la comorbilidad con enfermedades psiquiátricas,

condiciones socioeconómicas y la percepción de disponibilidad de la droga<sup>16</sup>.

Nuevas investigaciones demuestran un importante solapamiento entre los sustratos neurales que controlan el deseo de droga provocado por señales que evocan dicha sustancia y el estrés, el cual emerge como un importante factor en el ansia de droga<sup>17</sup>.

## Recompensa

La capacidad de producir efectos reforzantes positivos es una característica común a todas las drogas de abuso.

La mayoría de las sustancias adictivas producen la activación directa o indirecta, es decir, mediadas por otros sistemas de neurotransmisión, del sistema dopaminérgico mesolímbico-cortical (proyecciones dopaminérgicas mesencefálicas que se originan en el área tegmental ventral y se proyectan al núcleo accumbens)<sup>18</sup>.

Por tanto, aunque existen diferentes mecanismos de acción iniciales para cada droga de abuso, todos ellos participan de alguna forma en la producción de este efecto de refuerzo positivo común.

El refuerzo agudo producido por las drogas de abuso, se ha explicado a través de la capacidad de ellas para modular los circuitos de recompensa endógenos.

Se denomina refuerzo positivo a cualquier estímulo que provoca un aumento de la frecuencia del comportamiento, que tiende a una nueva aplicación de ese estímulo<sup>19</sup>.

James Olds y Peter Milner descubrieron en 1954 que la estimulación eléctrica intracraneal del hipotálamo y las estructuras asociadas, puede actuar como refuerzo o recompensa de la conducta. Este descubrimiento permitió el progreso de la experimentación preclínica del fenómeno de refuerzo y condujo a la búsqueda de los sistemas neurales implicados<sup>20</sup>. Utilizando el paradigma de la autoestimulación eléctrica se estableció un mapa de las regiones cerebrales que la favorecían.

Se puede afirmar que el cerebro humano posee, relativamente, pocas neuronas dopaminérgicas, y estas se dividen en partes iguales entre la sustancia nigra, que es el origen de la vía nigroestriatal, y el área tegmentaria ventral (ATV), que origina la vía mesolímbica.

Las neuronas del ATV envían sus axones al núcleo accumbens (NAc), al estriado y a la corteza frontal. Todas estas estructuras participan de la motivación.

Las drogas modulan la transmisión dopaminérgica regulando de forma directa e indirecta la actividad del sistema dopaminérgico mesolímbico. Su blanco principal es el núcleo accumbens (NAc), también conocido como estriado ventral o estriado límbico. Los blancos subcorticales extraestriatales son el tubérculo olfatorio, el septum lateral y el hipocampo. Finalmente, los blancos corticales límbicos son las cortezas prefrontal lateral (CPF), orbitofrontal (COF), cingulada anterior (CCA) y entorrinal (CE)<sup>21</sup>.

El NAc tiene un bien definido rol en los efectos reforzadores naturales (conducta ali-

mentaria y sexual) y en los efectos de refuerzo producidos por las drogas.

Este núcleo forma parte del sistema límbico, sistema implicado en la motivación y el refuerzo. Recibe conexiones dopaminérgicas que provienen del ATV, y glutamatérgicas de la CPF, la amígdala y el hipocampo. En él se integran los impulsos provenientes de la corteza y del sistema límbico, uniendo motivación con acción.

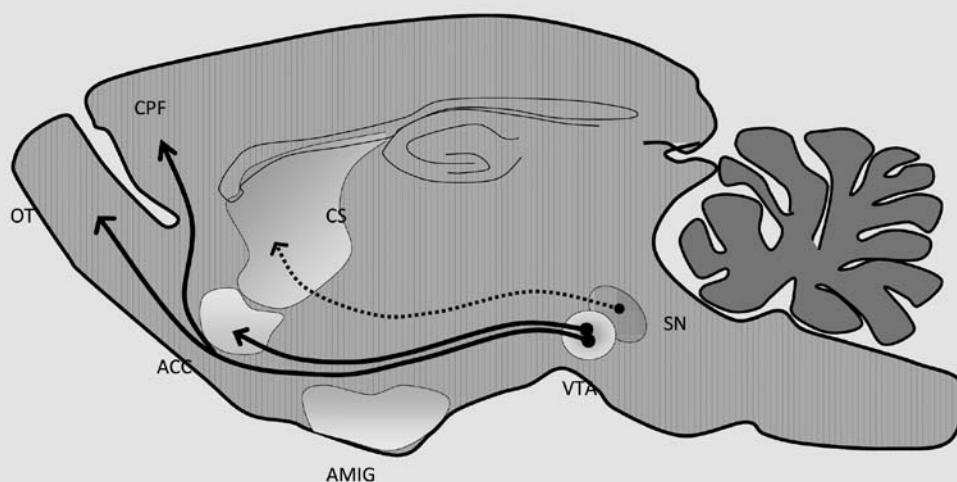
Las drogas, en general, producen incremento de dopamina en el NAc, hecho que se ha correlacionado con el efecto de refuerzo que reportan.

La amígdala sería una estructura clave en la formación de asociaciones memorizadas entre acontecimientos relevantes desde el punto de vista motivacional y estímulos por lo demás neutrales, que se convierten en predictores de dichos acontecimientos<sup>22</sup>.

### Efectos de diferentes drogas

La regulación del sistema dopaminérgico mesolímbico está mediada por diferentes sistemas de neurotransmisores, sobre

Figura 1 | Vías dopaminérgicas en el cerebro de la rata



Abreviaturas: SN: Sustancia Nigra; VTA: Área tegmentaria ventral; AMIG: Amígdala; ACC: Accumbens; OT: Tubérculo olfatorio; CPF: Corteza prefrontal; CS: Cuerpo estriado. En línea punteada, vía nigroestriatal; en línea llena, vía mesolímbica.

los cuales van a actuar las diferentes drogas de abuso.

La cocaína aumenta la dopamina en el núcleo accumbens debido a su capacidad para inhibir el transportador de dopamina (DAT), presente en los terminales presinápticos, mientras que las anfetaminas promueven incrementos de la liberación del neurotransmisor a través de mecanismos de transporte inverso.

La inhibición de la recaptación de serotonina y noradrenalina, parece participar también en los efectos de refuerzo de los psicoestimulantes, en parte, a través de la modulación del sistema dopaminérgico mesolímbicoestriatal.

Los opioides ejercen sus efectos reforzantes mediante los receptores opioides  $\mu$ , y en menor medida por receptores theta, presentes tanto en el área tegmental ventral como en el núcleo accumbens. Su acción sobre las neuronas dopaminérgicas no es directa sino indirecta, a través de la inhibición de interneuronas GABAérgicas mesencefálicas mediada por receptores opioides  $\mu$ .

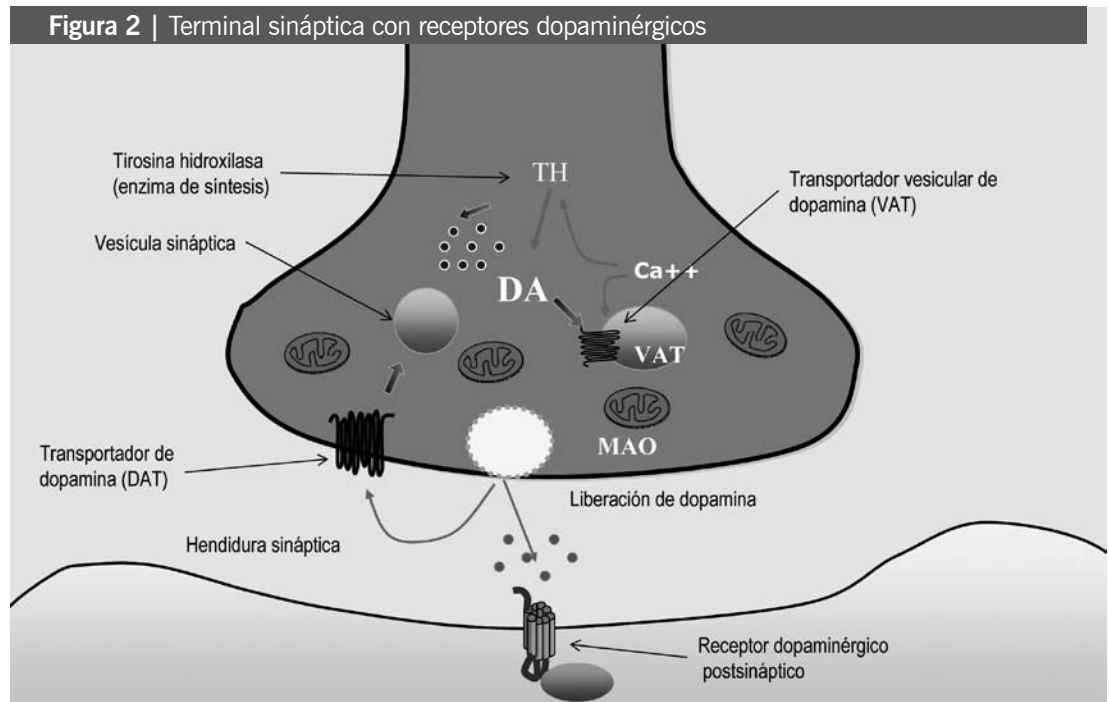
Las sustancias hipnótico-sedantes, como el alcohol, ejercen sus efectos a través de la inhibición de neuronas GABAérgicas de la pars reticulada de la sustancia nigra.

La nicotina ejerce sus efectos actuando sobre receptores nicotínicos de acetilcolina, que se localizan a nivel presináptico en la terminal dopaminérgica, tanto en el NAc como en el cuerpo estriado.

También los cannabinoides a partir de sus interacciones con receptores CB1, activan el sistema mesolímbicoestriatal, aumentando la dopamina en el NAc.

Si bien todas estas evidencias muestran la importancia de la dopamina en los efectos reforzantes de las drogas, otros sistemas de neurotransmisores, como la serotonina, GABA, glutamato y sistema opioide, juegan un importante papel en los efectos reforzantes de las drogas de abuso, no sólo por su capacidad para regular el sistema dopaminérgico, sino también a través de mecanismos de refuerzo independientes de la dopamina<sup>21</sup>.

En este sentido, diversos trabajos han demostrado que la interrupción de la transmisión dopaminérgica no elimina las acciones reforzantes de algunas drogas de abuso<sup>23</sup>.



## Liberación normal de dopamina

No se puede comprender el fenómeno de la adicción sin conocer previamente cómo se regula la liberación de dopamina en condiciones fisiológicas, para recién luego adentrarnos en las modificaciones que dicha liberación sufre, cuando se está frente a un fenómeno adictivo.

Para ello haremos un breve repaso del funcionamiento normal del sistema dopaminérgico.

Las neuronas dopaminérgicas que se distribuyen en el ATV y en la sustancia nigra poseen proyecciones al estriado dorsal y ventral, altamente ramificadas, con múltiples botones o varicosidades, en “cuentas de rosario”.

Por cada cuerpo neuronal hay 5 millones de botones que sintetizan y liberan dopamina (DA), haya o no contacto sináptico<sup>19</sup>.

Las varicosidades dopaminérgicas pueden ser pequeñas o grandes.

Las varicosidades grandes poseen protuberancias, tienen mitocondrias y casi nunca hacen sinapsis. En cambio, las varicosidades pequeñas contienen vesículas sin mitocon-

drias y casi siempre hacen sinapsis sobre las neuronas GABAérgicas medianas espinosas del estriado o Medium-Sized Spiny Neurons (MSSN).

Las sinapsis dopaminérgicas contactan a nivel del cuello de las espinas dendríticas, estructura cuya cabeza está destinada a contener las sinapsis glutamatérgicas de la vía corticoestriatal.

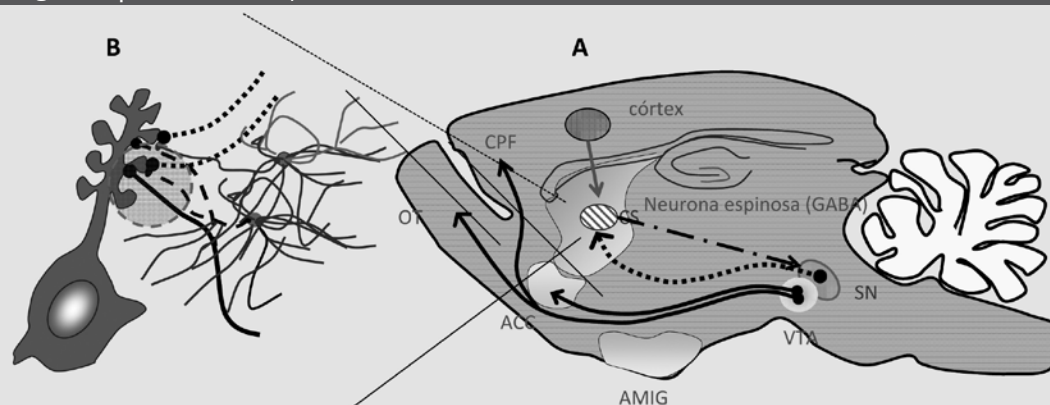
Entonces, a nivel de las espinas dendríticas de las MSSN se forma una tríada sináptica DA-Glutamato-GABA.

Las varicosidades pequeñas liberan dopamina en forma *fásica* en los contactos sinápticos. Esta modalidad se produce a partir de potenciales de acción rápidos y repetidos (*burst firing*)<sup>24</sup>, que provienen de los somas dopaminérgicos mesencefálicos (sustancia nigra compacta y ATV) a través de las vías correspondientes.

Las varicosidades dopaminérgicas liberan DA bruscamente en forma de pulsos transitorios cuando son despolarizadas, llegando a picos un millón de veces superiores a la concentración basal.

Luego de la liberación fásica la amina se une y satura a sus receptores pre y postsi-

Figura 3 | La tríada sináptica



Corte de cerebro de rata (A) mostrando las aferencias al cuerpo estriado (CS). En elipse con línea oblicua, neurona espinosa estriatal. Se señala (B) una esina dendrítica que recibe aferencias corticales (punteado), dopaminérgicas (llena) y colinérgicas (línea).  
Abreviaturas: SN: Sustancia Nigra; VTA: Área tegmental ventral; AMIG: Amígdala;

nápticos, siendo recaptada y metabolizada muy rápidamente.

La duración de la liberación fásica es muy breve y no ocurre en condiciones de reposo.

Las varicosidades grandes liberan DA en forma tónica, lo que implica el escape continuo (secreción constitutiva o transmisión volumétrica), en forma de regadera o “*spillover*” de DA en sitios extrasinápticos. Se derrama lentamente al espacio extracelular “saturando” la zona. El “pool tónico” asegura niveles bajos pero constantes de DA en biofase.

La DA tónica está sometida a una ajustada regulación glutamatérgica: tanto *in vitro* como *in vivo*, se vio que el estímulo básico que mantiene la liberación tónica de DA es la descarga de glutamato por la vía corticoestriatal. El glutamato, como sabemos, el principal neurotransmisor excitatorio, además de activar a las MSSN actúa sobre receptores ionotrópicos (AMPA y NMDA) y metabotrofos (mGLU) ubicados en las varicosidades grandes, favoreciendo el “*spillover*” de DA.

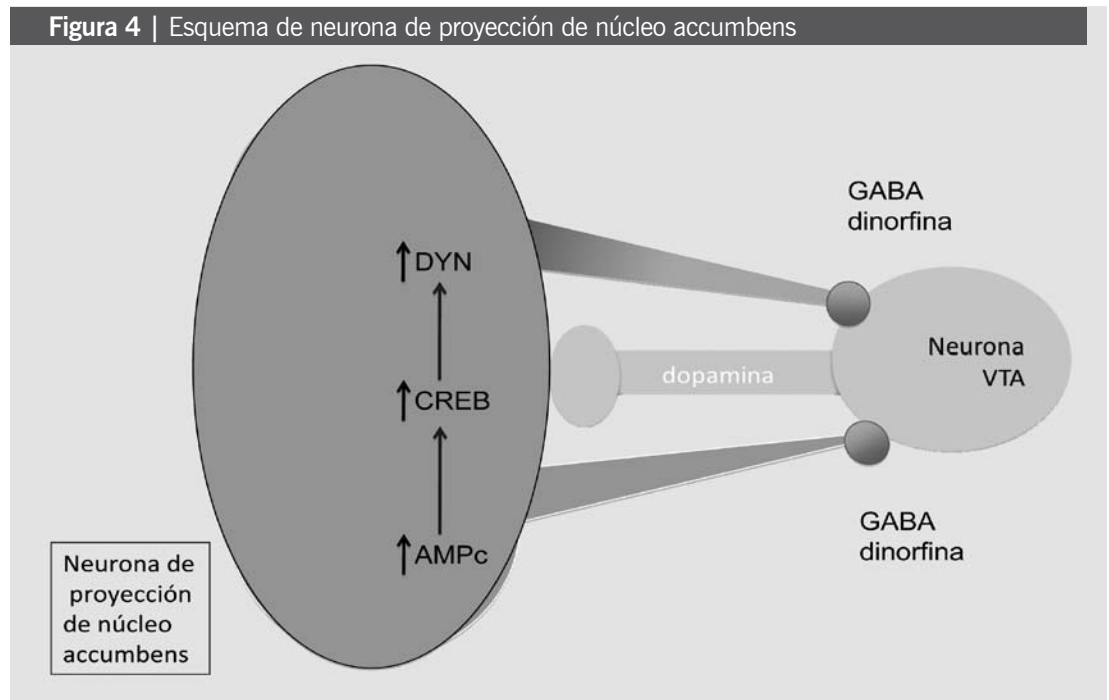
Antes de ser recaptada por las terminales o por la glía, la DA en biofase alcanza receptores distantes, distribuidos en varias estructuras.

- Sobre las varicosidades pequeñas están los auto-receptores D2; su activación reduce la liberación fásica de DA.
- Sobre las terminales glutamatérgicas corticoestriatales se hallan los heteroreceptores D2; su activación limita la liberación de glutamato.
- Sobre los somas de las interneuronas grandes colinérgicas (LCI o Large Cholinergic Interneurons) se localizan receptores D2; su activación reduce la liberación de acetilcolina.

La liberación tónica de DA frena la liberación fásica de DA ante estímulos no relevantes o no novedosos, por lo cual se postula que sea la encargada de la jerarquización de los estímulos.

La modalidad tónica frena la fásica por acción de la DA sobre los autorreceptores presinápticos D2 localizados a nivel de las terminales dopaminérgicas, inhibiendo la liberación y la síntesis de DA.

Figura 4 | Esquema de neurona de proyección de núcleo accumbens





## Cambios de la neurotransmisión dopaminérgica en la adicción

Los eventos que producen gratificación o refuerzo positivo aumentan la activación de las neuronas dopaminérgicas que proyectan en el NAc.

Al mismo tiempo, habría un aumento del número de neuronas “respondedoras” cuyo disparo se torna repetido y de mayor frecuencia (*burst firing*).

Estos dos fenómenos, descarga repetitiva de cada neurona y acoplamiento de mayor número de neuronas, ocurren también frente a experiencias gratificantes no esperadas o sorprendidas.

La consecuencia de este comportamiento neuronal dentro del NAc y la CPF es la liberación fásica de DA en el espacio sináptico.

A diferencia de la fásica, son los estímulos glutamatérgicos sostenidos los responsables de la liberación tónica de DA; esta difunde en pequeñas cantidades al espacio extracelular y activa a los autoceptores presinápticos D2 que limitan la liberación fásica.

En el NAc la DA estimula a los heteroceptores D2 localizados en las terminales glutamatérgicas, los que inhiben la propia liberación de glutamato.

Una experiencia gratificante no esperada o sorprendente, provoca una descarga de tipo repetido (*burst firing*) en las neuronas dopaminérgicas, aumentando así la tasa disparo de cada neurona y también el acoplamiento de mayor número de neuronas que descargan.

En el NAc la dopamina se incrementa no solo cuando hay satisfacción, sino cuando hay predicción de la misma (*reward*).

Los reforzadores aumentan también la frecuencia y la intensidad de las conductas de búsqueda (“*drug seeking behaviours*”), mantenidas por un fenómeno de sensibilización y falta de extinción<sup>19</sup>.

El criterio diagnóstico de “uso de droga pese a sus efectos negativos” se puede estudiar en la rata evaluando la resistencia al castigo durante la autoadministración de cocaína,

dando simultáneamente la droga y un shock eléctrico. Se encuentra que la supresión de la autoadministración de cocaína por un shock eléctrico está disminuida en ratas con una larga historia de consumo<sup>25</sup>.

Esta cita del Prof. Zieher y cols. es una síntesis de lo expuesto en este parágrafo:

“Las neuronas dopaminérgicas pueden detectar una gratificación y aprenden a predecir futuras experiencias de gratificación por la memoria y el condicionamiento generado en el momento en que se transitó el consumo. Pueden así utilizar la experiencia vivida para seleccionar, preparar y ejecutar conductas dirigidas a concretar metas relacionadas con la producción de placer<sup>19</sup>.”

## Efectos precoces de los psicoestimulantes y el alcohol

Estas sustancias producen una aguda activación del sistema dopaminérgico con aumento de la liberación fásica de dopamina.

Las drogas estimulantes causan un aumento de la DA fásica, casi inmediatamente a su administración, por bloquear su recaptación, logrando niveles por arriba de 35 veces su nivel basal. Este aumento sería determinante y necesario para su acción como psicoestimulantes y ocurre a través de su mecanismo de acción de inhibir la recaptación de DA, incrementando sus niveles intrasínápticos.

El alcohol, en cambio, produce solo alrededor del doble de la concentración de DA extracelular y aun así es capaz de producir reforzamiento.

Algunos autores<sup>19</sup> proponen que el alcohol provoca un incremento de la liberación de DA al espacio sináptico, por el aumento del *firing rate* de las neuronas dopaminérgicas (a diferencia de los estimulantes que bloquean la recaptación de DA después de su liberación).

## Efectos del uso crónico

El consumo de sustancias provoca cambios adaptativos en el sistema nervioso central, tanto en los sistemas implicados en el refuerzo agudo como en otros sistemas.

El poderoso aumento de DA en biofase que tiene lugar durante el consumo ocasional, no se mantiene durante el consumo repetido.

Los niveles de DA fásica, en las etapas iniciales, se incrementan rápida e intensamente cada vez que se consume. Esto se comprende fácilmente con los psicoestimulantes, cuyo mecanismo de acción es la inhibición de la recaptación de aminas.

Sin embargo, y en forma paralela, los psicoestimulantes incrementan la liberación tónica de DA, por lo que se activarían los autoceptores dopaminérgicos de las terminales nerviosas. Esta activación llevaría a un descenso de la liberación fásica.

Este descenso podría explicar los fenómenos clínicos del rápido humor disfórico producido poco después de la finalización de consumos elevados de psicoestimulantes.

La hipoactividad dopaminérgica podría representar un mecanismo central de la adicción, ya que perpetuaría el consumo de la droga como medio para compensar ese déficit.

Se puede hipotetizar también la relación entre la sensibilización y la dependencia psicológica. El incremento de la liberación tónica de DA, incluiría el mecanismo de eflujo de DA a través del DAT (Ca<sup>2+</sup> independiente) en SNC y en ATV.

El consumo crónico de sustancias provoca un aumento de DA tónica, como ya vimos, y por tanto un nuevo estado estable del sistema dopaminérgico.

Esta serie de eventos se puede sintetizar así:

- a. Liberación fásica fisiológica que se corresponde con un nivel de liberación tónica que sea capaz de regularla.
- b. Si la liberación y la concentración fásica de DA se incrementa 35 veces, la DA

tónica también se incrementaría proporcionalmente.

c. Ahora hay un nuevo estado estable.

Esta nueva estabilidad caracterizada por incremento fásico y tónico de DA, provoca la desensibilización de los receptores dopaminérgicos auto, hetero y postsinápticos.

La DA tónica pierde la herramienta natural de su propia *autorregulación*, por lo cual puede seguir aumentando. La inestabilidad es ahora la nueva condición del sistema.

Los niveles altos de DA tónica (que limitan la DA fásica) pueden disminuir aun más la liberación fásica, si se interrumpe el consumo de la droga.

La disminución de la neurotransmisión en el NAc, con la disforia ya conocida, empeoraría esta situación.

La liberación tónica comienza a predominar sobre la fásica; se invierte la ecuación fisiológica.

La liberación fásica se vincula con un estado de eutimia y de reforzamiento positivo; el mayor tono dopaminérgico se relaciona, en cambio, al estado de disforia. Los estímulos que en condiciones fisiológicas motivan al sujeto, ahora solo obtienen respuestas aplanadas o de escaso interés.

Se recurre al consumo para recrear una liberación fásica de DA, que supere el nivel tónico.

Pero el uso de los psicoestimulantes como intento de aumentar la DA, no hace más que exacerbar el déficit de la liberación fásica y conduce a la búsqueda adicional de estimulantes para neutralizar la disforia.

El incremento de DA tónica, por el consumo repetido de estimulantes, produciría el cuadro de desmotivación, anhedonia, tristeza, labilidad emocional y niveles empobrecidos de gratificación. Sería determinante de las recaídas en el consumo, junto con otros cambios plásticos en la expresión genómica que veremos luego<sup>19</sup>.

Cuando el adicto cesa de consumir por cualquier motivo, se hace evidente la presencia de un estado motivacional negativo,

derivado de la búsqueda continua del elemento motivacional reforzador primario, la droga de abuso, lo cual potencia más aun el proceso adictivo<sup>23</sup>.

Este estado motivacional negativo puede verse reforzado por el síndrome de abstinencia que provoca la suspensión del consumo de algunas drogas, aquellas que provocan dependencia.

También se ha comprobado que el consumo de drogas de abuso provoca cambios en otros sistemas de neurotransmisores, que no participan inicialmente en los mecanismos de refuerzo agudo.

Todas estas drogas producen un aumento de la transmisión mediada por CRF (factor liberador de corticotrofina), durante los períodos de abstinencia. Este neuropéptido se activa de forma fisiológica durante el estrés; por tanto, esta activación podría representar el mecanismo responsable de la ansiedad observada en los adictos durante la abstinencia<sup>26, 27</sup>.

Asimismo, durante el consumo crónico se ha observado un incremento de la actividad de un subgrupo de neuronas GABAérgicas del NAc que contienen el péptido opioide dinorfina<sup>21</sup>. El aumento de dinorfina por un mecanismo de retroalimentación negativa, inhibe la actividad de neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral (ATV), mediante la activación de receptores opioides kappa, presentes tanto en el soma como en las terminales de estas neuronas, produciendo al final una disminución de la liberación de DA en el NAc.

La hipoactividad dopaminérgica observada en adictos durante los períodos de abstinencia podría ser explicada por este aumento de dinorfina en el consumo crónico.

Respecto a los cambios adaptativos en segundos mensajeros y vías de señalización intracelular, numerosos trabajos han puesto de manifiesto que el consumo crónico de drogas produce alteraciones en los mecanismos de señalización a través de receptores acoplados a proteína G<sup>21</sup>. Sabemos que la proteína G puede ser considerada un transductor que acopla la fijación del neurotransmisor con la regulación de los canales iónicos postsinápticos.

## AMPC y factores de transcripción

Uno de los mecanismos moleculares mejor establecidos en la adicción, es la desregulación en menos de la vía del segundo mensajero AMPc, con el consumo crónico.

La consecuencia de esta desregulación es la activación del factor de transcripción CREB, a través de su fosforilación. Ambos fenómenos parecen mediar la tolerancia y la dependencia.

En contraste, la inducción de otros factores de transcripción, como el DeltFosB, ejercería efectos opuestos y podría contribuir a la sensibilización de la respuesta a las drogas<sup>3</sup>.

La desregulación de la vía del AMPc se debería al desequilibrio entre los elementos que participan en la activación de esta vía y aquellos que la inhiben.

Así, tanto la disminución de los niveles de Gi (un subtipo inhibitorio de proteína G), como la inducción de diferentes isoformas de la adenilato ciclasa y de la protein quinasa A, representan algunas de las alteraciones descritas tras el consumo crónico de drogas, que contribuirían a dirigir la señalización intracelular hacia la activación de la vía del AMPc.

Recientemente, se ha comprobado que distintas proteínas accesorias, que modulan la actividad de las proteínas G, se encuentran también moduladas por el consumo crónico de drogas.

Según nuevos trabajos los niveles de la proteína AGS3 (proteína transportadora de proteína G), que no se modifican tras el consumo agudo de drogas, sufren un fuerte incremento durante el consumo crónico. Este aumento puede llegar a mantenerse hasta dos meses después de cesar el consumo. Esta proteína se une a la proteína Gi y produce como efecto la disminución de la señalización a través de receptores acoplados a proteína Gi. El incremento de la expresión de AGS3, por esta duración temporal, sugiere un mecanismo a través del cual la señalización intracelular se vería desplazada hacia las vías mediadas por Gs (proteína activadora), en detrimento de las mediadas por Gi<sup>28</sup>.

Este conjunto de cambios podría explicar muchas de las alteraciones funcionales de diversos sistemas, observadas tras la administración crónica de drogas de abuso. Por ejemplo, la subsensibilidad de las respuestas mediadas por D2 (acoplado a Gi), la sensibilización de las respuestas mediadas por activación D1 (acoplado a Gs) o el incremento de la sensibilidad a las respuestas provocadas por CRF, cuyos receptores (CRF-R1 y 2) se encuentran acoplados a Gs.

En suma, todas las alteraciones descritas hasta ahora muestran que las drogas producen amplios y profundos cambios moleculares intracelulares, especialmente a nivel de las moléculas vinculadas a las fosforilación/desfosforilación de proteínas. Se produce así un nuevo estado fisiológico en las neuronas blanco, probablemente de desequilibrio inicial, seguido luego de nuevos estados intracelulares adaptativos a nivel neuronal pero maladaptativos a nivel sistémico, que se expresan en los complejos y alterados patrones conductuales del adicto.

Si se toma en cuenta que la adicción es un proceso que se desarrolla gradualmente tras la exposición repetida a estas sustancias, y que se mantiene incluso después de meses o años luego de interrumpido el consumo, es necesario evaluar que otras alteraciones se producen, como se dijo, en la expresión génica, para comprender cuáles pueden ser los mecanismos implicados en estos trastornos.

## Memoria y adicción

Los mecanismos hasta ahora explicados inducen a la repetición del consumo de la droga. Esta repetición induce al aprendizaje que se expresa en un nivel celular, fisiológico y conductual.

Para que una experiencia única quede en la memoria debe ser intensa; de lo contrario, debe ser lo suficientemente repetida en lo real o en lo virtual (evocación imaginaria).

Para que se formen esas memorias se tienen

que producir fenómenos de plasticidad sináptica, dependientes de la llamada potenciación a largo plazo (LTP).

Estos fenómenos son inducidos por las sustancias de abuso y la repetición de conductas a partir de los cambios moleculares que promueven.

Estos cambios genómicos (nivel celular) se expresan fenotípicamente (nivel conductual) como: *drug craving behaviour* (anhelo de droga), *drug-wanting behaviour* (necesidad), *drug seeking behaviour* (búsqueda) y finalmente, *drug taking behaviour* (ingesta voraz).

La repetición misma de estas secuencias formaliza memorias o engramas que luego se repiten automatizadamente.

El glutamato activa las neuronas dopaminérgicas y facilita la generación de LTP.

La experiencia vivida bajo el efecto propio de la droga, generaría una reorganización del circuito; produciría efectos de neuroplasticidad con aumento de las conexiones sinápticas que constituyen la base neural de nuevas memorias.

Muchas investigaciones actuales se centran en el estudio de dos factores de transcripción, CREB y delta-fosB, cuya modulación conduce tanto a la aparición de los cambios adaptativos en sistemas de neurotransmisores y segundos mensajeros, como a distintos cambios adaptativos que pueden pervivir aun después de la remisión de las alteraciones originales.

## CREB

Creb (cyclic AMP responsive element binding protein) es un factor de transcripción ubicuo, regulado por distintas vías de señalización intracelular.

Su activación, por fosforilación de una serina (ser133), conduce a la dimerización y la fijación de los dímeros de CREB a secuencias específicas del ADN, denominadas CRE (elementos de respuesta al AMPc), que se encuentran localizadas en las regiones regu-

ladoras de distintos genes, modulando así la expresión de los mismos.

La administración crónica de drogas de abuso induciría la activación de este factor, según muchas investigaciones. Esta activación se ha investigado sobre todo en el núcleo accumbens. Implicaría un mecanismo adaptativo que explicaría la tolerancia a los efectos reforzantes de las drogas. La anhedonia y los estados amotivacionales serían la consecuencia conductual de estas acciones.

La activación de CREB se produce por diferentes vías de señalización y sería responsable de los diferentes cambios adaptativos en sistemas de neurotransmisores y segundos mensajeros ya comentados. Sería responsable de la sobrerregulación de la vía del AMPc que ocurre durante el consumo crónico de drogas. También la activación de CREB en el núcleo accumbens promovería la expresión del gen que codifica para el péptido opioide dinorfina, lo que se traduciría en el aumento de la expresión de dinorfina en el consumo crónico.

Sin embargo, las alteraciones de CREB no son suficientes para explicar los cambios conductuales observados en la adicción, ya que revierten a los pocos días de finalizar el consumo.

## DeltaFosB

Uno de los cambios moleculares más duraderos tras el consumo crónico de drogas parecería ser la inducción de DeltaFosB, que es una proteína perteneciente a los factores de transcripción Fos. Esta proteína regula la transcripción que modula la síntesis de determinadas subunidades del receptor glutamatérgico AMPA, así como diferentes enzimas de señalización celular.

Estos factores de transcripción dimerizan con miembros de la familia Jun para formar los complejos de transcripción AP-1 (proteína activadora 1), que se unen a sitios específicos

para AP-1 presentes en las regiones reguladoras de distintos genes modulando su expresión.

Como DeltaFos B es muy estable, el consumo repetido de drogas hace que se convierta en proteína Fos, mayoritaria en distintas regiones como el núcleo accumbens, estriado dorsal, amígdala y corteza prefrontal, manteniéndose elevada su expresión durante semanas o meses.

En modelos animales se ha visto que el incremento de DeltaFosB produce un aumento prolongado de sensibilización a los efectos reforzantes de las drogas, así como un incremento de la motivación para el consumo.

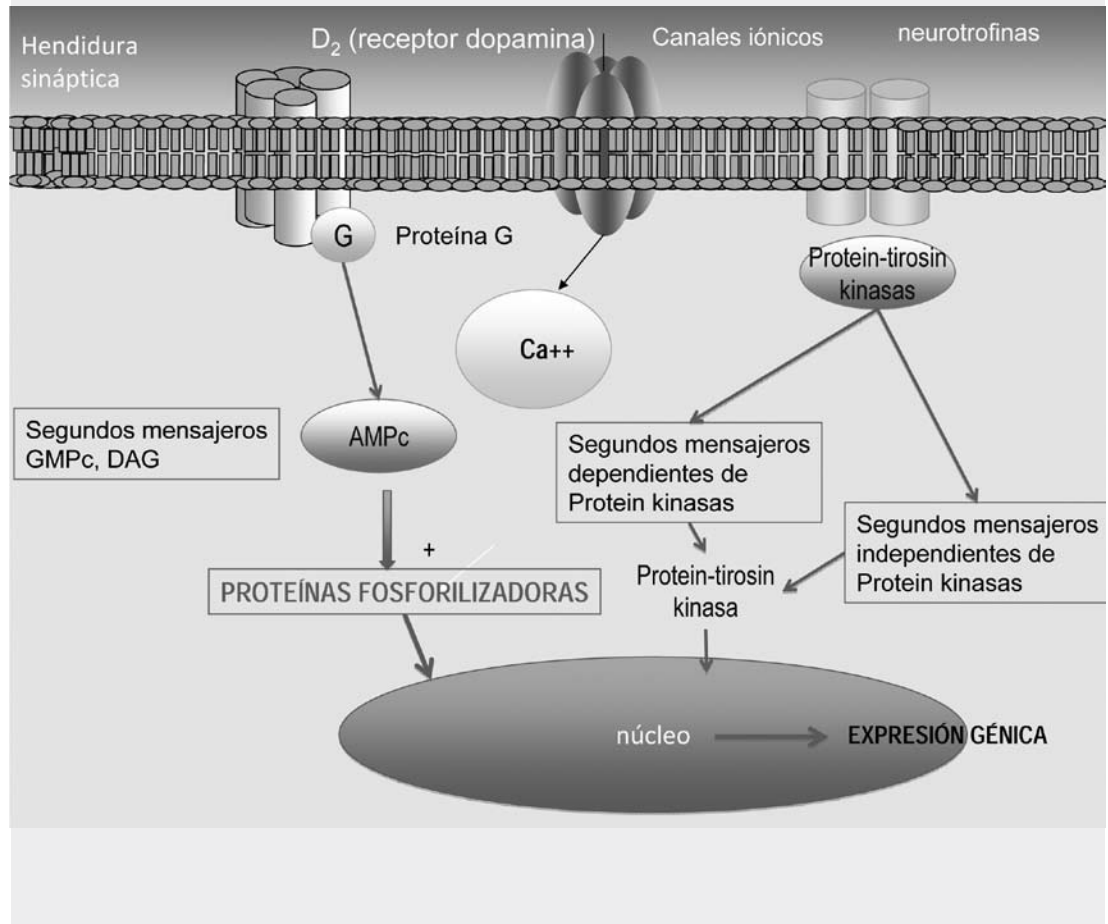
Como se vio, DeltaFosB produce sus efectos a partir de la regulación de la expresión génica. En el NAc la inducción de DeltaFosB produce incrementos en los niveles de expresión de la subunidad del receptor AMPA GluR2. Esta subunidad contribuye a la composición de receptores AMPA menos activos, pudiendo ser este uno de los mecanismos de la disminución de la sensibilidad de las neuronas del NAc a la acción del glutamato, descrita tras el consumo crónico de drogas. Este mecanismo contribuiría al efecto reforzante de las drogas que produciría la inducción de DeltaFosB, ya que la inhibición de las neuronas del NAc se ha relacionado directamente con el refuerzo inducido por las drogas de abuso.

La acumulación de DeltaFosB modula ciertas proteínas que inducen cambios morfológicos en las neuronas, formación de nuevas espinas dendríticas y distintas alteraciones de la plasticidad neuronal, responsables de las alteraciones que se observan en los trastornos adictivos. (Figura 5)

## En suma:

Todos estos fenómenos neurobiológicos permitirían comenzar a comprender la adicción como pérdida de libertad y también

Figura 5 | Avances del conocimiento de la neurobiología de la adicción



como producto de la interacción entre genes y ambiente. Dicha interacción provoca cambios cerebrales neuroadaptativos, responsables de las conductas adictivas.

No se nos escapa que la complejidad del fenómeno de la adicción hace que su comprensión integral requiera la complementariedad rigurosa de múltiples disciplinas y modelos explicativos.

Kenneth S. Kendler<sup>29</sup> y otros autores plantean la necesidad de aceptar el reduccionismo como forma de abordaje transitorio, para avanzar en la comprensión gradual e integral del fenómeno.

El desafío para la Psiquiatría es dimensionar los aportes de las diferentes disciplinas, así como completar el conocimiento de la neurobiología de la adicción, que se mantiene aún, como vimos, con múltiples y profundos interrogantes. Todo ello para dar la mejor respuesta terapéutica posible al problema del paciente adicto.

## Referencias bibliográficas

1. **Spanagel R, Heiling M.** Addiction and its brain science. *Addiction* 2005; 100:1813-1822.
2. **Casas Brugué M, Prat Vigué G, Santis R.** Trastornos por dependencia de sustancias psicotropas. Cap 18. En: Cervilla JA, García-Ribera C. *Fundamentos biológicos en psiquiatría*. Masson; 1999, pp. 269-281.
3. **Chao J, Nestler E.** Molecular neurobiology of drug addiction. *Annu Rev Med* 2004; 55:113-32.
4. **Martin del Moral M, Fernández L.** Cap. 2: Fundamentos biopsicosociales en drogodependencias. En: Lorenzo P, Ladero JM, Leza JC, Lizasoain I. *Drogodependencias*. Madrid: Ed. Médica Panamericana; 1998.
5. **Volkow ND, Li TK.** Drug addiction: the neurobiology of behavior gone awry. *Nat Rev Neurosci* 2004; 5:963-970.
6. **Melis M, Spiga S, Diana M.** The dopamine hypothesis of drug addiction: hypodopaminergic state. *Int Rev Neurobiol* 2005; 63:101-154.
7. **Kalivas PW, O'Brien C.** Drug addiction as a pathology of staged neuroplasticity. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33:166-80.
8. **Dawson DA, Grant BF, Stinson FS, Chou PS, Huang B, Ruan WJ.** Recovery from DSM-IV alcohol dependence: USA. 2001-2002. *Addiction* 2005; 100:281-292.
9. **Ahmed S, Koob GF.** Transition to drug addiction: a negative reinforcement model based on an allostatic decrease in reward function. *Psychopharmacology* 2005; 25:473-490.
10. **Schuckit MA, Smith TL, Kalmijn J.** The search for genes contributing to the low response to alcohol: patterns of findings across studies. *Alcohol Clin Exp Res* 2004; 28:1449-1458.
11. **Lashley KS.** Experimental analysis of instinctive behavior. *Psychol Rev* 1938; 47:445-471.
12. **Kalivas P, Volkow N.** Fundamentos neurales de la adicción: una afeción de la motivación y de la capacidad de elección. *Am J Psychiatry* 2005; 162:1403-1413.
13. **Koob GF, Ahmed SH, Boutrel B, Chen SA, Kenny PJ, Markou A et al.** Neurobiological mechanisms in the transition from drug use to drug dependence. *Neurosci Biobehav Rev* 2004; 27:739-749.
14. **Koob GF, Le Moal M.** Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis. *Neuropsychopharmacology* 2001; 24:97-129.
15. **Sinha R.** How does stress increase risk of drug abuse and relapse? *Psychopharmacology (Berl)* 2001; 158:343-359.
16. **Altman J, Everitt BJ, Glautier S, Markou A, Nutt D, Oretti R, et al.** The biological, social and clinical bases of drug addiction: commentary and debate. *Psychopharmacology (Berl)* 1996; 125:285-345.
17. **Weiss F.** Neurobiology of craving, conditioned reward and relapse. *Curr Opin Pharmacol* 2005; 5:9-19.
18. **Schultz W.** Reward signaling by dopamine neurons. *Neuroscientist* 2001; 7:293-302.
19. **Alvano S, Zieher LM.** Cambios Adaptativos Neuronales. Adicción a drogas. En: *Psiconeurofarmacología Clínica y sus bases neurocientíficas*. 3ª edición. Buenos Aires: Gráfica Siltor; 2003.
20. **Kandel E.** Capítulo 51. Estados de motivación y adictivos. En: Kandel E. *Principios de Neurociencia*. Cuarta edición. Editorial Interamericana; 2000.
21. **Barrondo Lakarra S, López de Jesús M, Meana Martínez J.** Cap 1. Bases Biológicas, Psicológicas y Socioculturales. En: *Manual SET de Trastornos Adictivos*. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2006, pp. 1-10.

22. **Everitt BJ, Cardinal RN, Parkinson JA, Robbins TW.** Appetitive behavior: impact of amygdala-dependent mechanisms of emotional learning. *Ann NY Acad Sci* 2003; 985:233-250.
23. **Koob GF, Le Moal M.** Drug Addiction: hedonic homeostasis dysregulation. *Science* 1997; 278:52-58.
24. **Grace AA.** Cap 9. Dopamine. In: Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff C(eds). *Neuropsychopharmacology: the Fifth Generation of Progress*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2002, 120-132
25. **Deroche-Gamonent V, Belin D, Piazza PV.** Evidence for addiction-like behavior in the rat. *Science* 2004; 13:1014-1017.
26. **Bolanos CA, Nestler EJ.** Neurotrophic mechanisms in drug addiction. *Neuromolecular Med* 2004; 5:69-83.
27. **DiLeone RJ, Georgescu D, Nestler EJ.** Lateral hypothalamic neuropeptides in reward and drug addiction. *Life Sci* 2003; 73:759-768.
28. **Kalivas PW, Volkow N, Seamans J.** Unmanageable motivation in addiction: a pathology in prefrontal-accumbens glutamate transmission. *Neuron* 2005; 45:647-650.
29. **Kendler KS.** Hacia una estructura filosófica de la psiquiatría. *Am J Psychiatry (Ed Esp)* 2005; 8:321-328.