

**Ministerio de Salud  
Instituto sobre Alcoholismo y Farmacodependencia**



## **Neurobioquímica de la Dependencia a Drogas**

**Costa Rica  
2005**

# **Neurobioquímica de la Dependencia a Drogas**

**Dr. Luis Eduardo Sandí Esquivel**

616.864

I59a Instituto sobre Alcoholismo y Farmacodependencia.  
Neurobioquímica de la dependencia a drogas. San José, C.R.  
: IAFA, 2005  
32 p.: 28 cm.

ISBN 9968-705-65-9

1. BIOQUIMICA. 2. CONSUMO. 3. DROGAS. 4.  
NEUROTRANSMISORES I. Título

### **CONSEJO EDITORIAL**

Hannia Carvajal M.  
Zulay Calvo A.  
Soledad Hernández E.  
Rosa I. Valverde Z.

Elaboración de material diagramático  
Sr. Darío Molina Di Palma

Diseño y diagramación  
Licda. Lisa Hu Shum

# Indice

Presentación .....	4
Introducción .....	5
Motivación y Refuerzo .....	6
Neurotransmisión .....	9
Neurotransmisión y drogas psicoactivas .....	13
Alcohol .....	13
Marihuana .....	17
Benzodiacepinas .....	17
Nicotina .....	18
Estimulantes tipo anfetamínico .....	19
Cocaína .....	20
Heroína .....	21
Dependencia a drogas .....	22
Insidia .....	25
Tratamiento .....	27
Conclusión .....	28
Bibliografía .....	29



# Presentación



Con el transcurrir de los años, se ha desarrollado un mayor conocimiento sobre la manera en que las sustancias psicoactivas actúan en el cuerpo humano y de la forma en que estas llegan a establecer las relaciones, cambios y elementos estructurales y funcionales que, en muchos individuos, definen la dependencia a esas drogas.

Sin duda alguna, el Sistema Nervioso Central (SNC), es una de las fundamentales áreas del individuo, sino la más importante, en la que se llega a instaurar y profundizar las interacciones que establecen, por un lado, las manifestaciones del efecto de las sustancias, y por otras, las acciones que concretan la necesidad de que el sujeto continúe con el consumo de ellas.

Por lo anterior, los esfuerzos modernos se dirigen a descifrar la forma en que actúan las drogas en el cerebro y los mecanismos que se ven involucrados en ambos tipos de funciones y reacciones. El entendimiento de esas reacciones y cambios, se vuelve un factor ineludible en el éxito de las medidas de intervención, tanto para el manejo de los procesos de desintoxicación y supresión a sustancias, como de aquellas involucradas en los procesos de recuperación y mantenimiento de la abstinencia, en especial de los que llegan a establecer una adicción.

En ese sentido, el presente trabajo tiene el propósito de que las personas que están involucradas en el manejo de los pacientes con problemas derivados del consumo de sustancias, o que tienen interés en aprender sobre los aspectos neurobioquímicos de la dependencia a drogas, cuenten con un instrumento, desarrollado de manera concreta, sencilla, resumida y científicamente actualizada, para lograr el entendimiento de los principales elementos que están presentes en esa interacción Droga-SNC-Dependencia.

Por lo tanto, para el Proceso de Atención a Pacientes, unidad técnica, dentro del Estado Costarricense, a partir del cual se desarrollan las principales experiencias en el tratamiento de las personas consumidoras de sustancias psicoactivas, en representación del Instituto sobre Alcoholismo y Farmacodependencia, es un gran beneplácito ofrecer esta herramienta de información y trabajo, seguros de que ayudará al crecimiento práctico del trabajo técnico y profesional que requiere el abordaje de las condiciones presentes en los consumidores de drogas del país, y, sobre todo, de orientación hacia un tratamiento más digno y efectivo, tal y como se lo merece la persona afectada por la Enfermedad Adictiva.

**Dr. Franklin Jiménez Rojas**  
**Encargado Proceso de Atención a Pacientes IAFA**

# Introducción

Se considera que el consumo de drogas lícitas e ilícitas es uno de los principales problemas de salud pública en el mundo. Aproximadamente un 8,9% de la carga mundial de morbilidad se debe al consumo de drogas. El tabaco es responsable del 4,1%, el alcohol del 4% y las drogas ilícitas del 0,8% de todas las formas de enfermedad (OMS, 2002). En Costa Rica, en la última Encuesta Nacional sobre Consumo de Drogas, realizada en el 2002, se encontró, en la población de 12 a 70 años, que en el último mes había fumado un 15,8%, tomado alcohol el 26,6%, fumado marihuana el 0,3%, cocaína el 0,1% y crack el 0,1%. En los consumidores del alcohol se encontró que el 7% era dependientes al alcohol (alcohólicos) y el 10% tomadores excesivos (más de 100 ml de alcohol absoluto en una ocasión dos o más veces al mes), (Bejarano, J., Ugalde, F., 2002). El consumo de drogas, por sus efectos psicoactivos, altera el funcionamiento del cerebro y produce una enfermedad crónica que daña el afecto, la conducta y el pensamiento de manera devastadora para el consumidor y todo su entorno. Una inequívoca manifestación de la cronicidad de esta enfermedad es la recaída, la cual refleja la permanencia de los cambios neurobiológicos (Alamo, C., López, M., 1996, Hoes, M., 1999). La enfermedad adictiva es un fenómeno complejo poco comprendido y frecuentemente mal tratado. Un conocimiento científico de cómo se desarrolla y se manifiesta la dependencia a las drogas, puede ayudar a lograr un mayor respeto y mejor comprensión de la persona afectada, lo cual ayudaría a mejorar la calidad de las intervenciones terapéuticas.

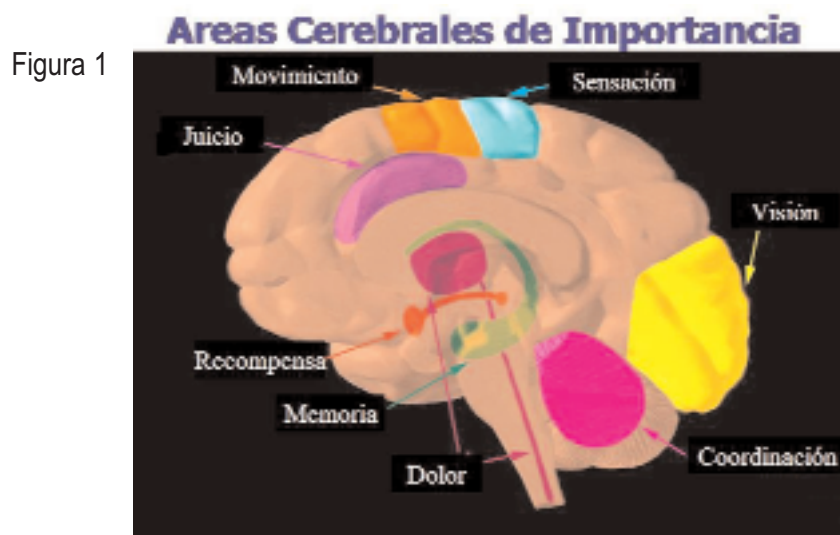
Existe una enorme brecha entre la percepción pública del consumo de drogas y la evidencia científica. Durante años han prevalecido los mitos y las creencias erradas, que caracterizan al adicto como una persona moralmente débil, que prefiere consumir a otras cosas, y que tiene la capacidad y la voluntad para dejar de consumir. La idea preponderante es que la persona adicta tiene control de la situación, pero no quiere dejar de consumir. Esto contrasta sustancialmente con la evidencia científica, en particular la neurobiología, que ofrece una explicación biológica de cómo las drogas afectan la química del cerebro, de manera tan profunda y primaria, que establece una multiplicidad de mecanismos neuropsicobiológicos, que están fuera del control del sujeto.

La dependencia a las drogas es una enfermedad cerebral, de base biológica, que interactúa de manera compleja con variables, genéticas, psicológicas, familiares y socio-ambientales. Es una enfermedad multicausal, crónica, de recaídas, la cual tiene sus propias características. El término enfermedad para el alcoholismo fue utilizado por primera vez en 1770, por el Dr. Benjamín Rush. El Dr. Magnus Huss en 1849 utilizó el término alcohólico y en 1960, Jellinek, introduce el "concepto de enfermedad". La Organización Mundial de la Salud acepta el alcoholismo como enfermedad en 1952 (Jellinek, E., 1960, Velasco, R., 1981). En el desarrollo de la enfermedad intervienen una serie de mecanismos neurobiológicos, psicológicos y conductuales que hacen de la droga una sustancia altamente incentivadora, que refuerza su propio consumo. En este proceso los mecanismos que median la motivación y el refuerzo son fundamentales.

# Motivación y refuerzo

El cerebro está organizado en regiones que tienen funciones específicas. El mesencéfalo tiene varias zonas involucradas en el desarrollo de la dependencia a sustancias. Son áreas que están implicadas en la motivación y el aprendizaje de importantes estímulos ambientales, así como comportamientos reforzadores que tienen consecuencias placenteras y de mantenimiento de la vida como el comer, el beber y la sexualidad. El prosencéfalo es más complejo, es el área más desarrollada en el ser humano para facilitar el pensamiento abstracto, la planificación y la memoria. Algunas áreas son activadas por estímulos que inducen el deseo de consumir drogas y otras son afectadas anormalmente por el efecto de las drogas (OMS, 2002).

El cerebro dispone de sistemas que han evolucionado para guiar y dirigir el comportamiento hacia estímulos que son esenciales para la sobrevivencia. (Figura 1)



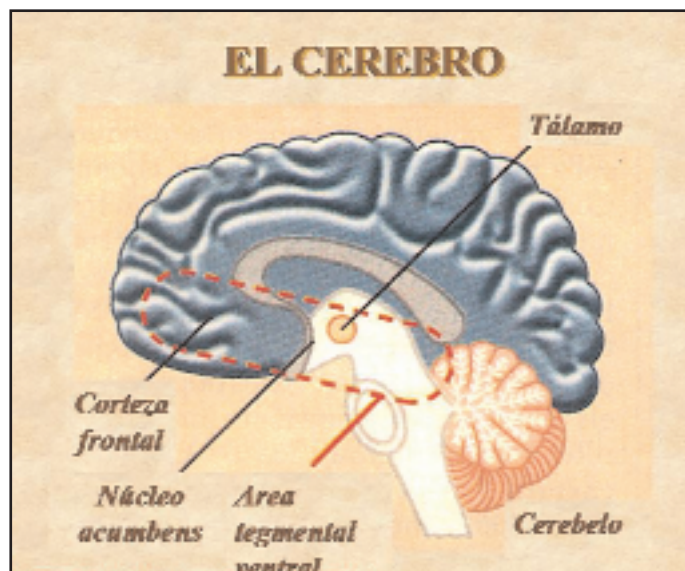
Por ejemplo, el comer o beber activa vías cerebrales específicas, que refuerzan el comportamiento que conllevan a la consecución de estos objetivos. Las sustancias psicoactivas activan artificialmente estas mismas vías, pero de manera muy intensa, produciendo motivación para continuar con este comportamiento. De acuerdo a lo anterior, la dependencia a drogas es el resultado de una compleja interacción de efectos fisiológicos de las sustancias en zonas del cerebro asociadas con la motivación y las emociones, combinado con el aprendizaje sobre la relación entre la sustancia y señales asociadas (Nestler, E., 1994).

La vía dopaminérgica mesolímbica (VDM), situada en el mesencéfalo, es la vía del placer y del refuerzo positivo. (Figura 2) Es el sistema involucrado en la capacidad de las sustancias para producir dependencia. Dos áreas muy importantes de esta vía son el área tegmentaria ventral (ATV) y el núcleo accumbens, ambas muy ricas en neuronas dopaminérgicas. La VDM está implicada en los procesos motivacionales, esto es que el cerebro concede importancia especial a los estímulos reconocidos como esenciales para la sobrevivencia.



## Vía dopaminérgico mesolímbico

Figura 2



La motivación consiste en la asignación de recursos atencionales y conductuales a ciertos estímulos en función de sus consecuencias previstas (Lechner, A., 1999).

Los incentivos son estímulos que provocan una respuesta en función de las consecuencias previstas (recompensa), por ejemplo, los estímulos olfatorios y visuales de la comida pueden constituir un fuerte incentivo que conduce a la conducta de comer. El alimento es un estímulo que induce una conducta para obtener una recompensa (reward).

La recompensa es la meta. Los incentivos promueven conductas de búsqueda, acercamiento o contacto para lograr recompensas biológica y psicológicamente relevantes (refuerzo positivo), en el caso del alimento es saciar el apetito o disfrutar la comida, (Volkow, N., Ding, Y., Fowler, J., Wang, G., 1996, Caballero, L., 2000).

El refuerzo es producto de una respuesta, la cual al ser positiva o placentera, aumenta la probabilidad de que se desee repetir. El consumo de drogas psicoactivas está relacionado, fundamentalmente, con las propiedades de refuerzo positivo de las drogas. Una droga es una sustancia que tiene la capacidad de actuar como refuerzo positivo, es decir, su actividad es suficientemente gratificante para propiciar su autoadministración. Esto funciona dentro de los procesos de memoria y aprendizaje. Los aspectos reforzantes de las drogas tienen que ver con reacciones neuroquímicas en estas estructuras primarias del cerebro, que producen sensaciones de euforia, placer o alivio (Alguacil, L., Iglesias, V., Alamo, C., 1991).

El cerebro es engañado, responde como si la sustancia y los estímulos asociados fueran biológicamente necesarios. A medida que aumenta la exposición, la asociación es cada vez más fuerte y se produce una respuesta neuroquímica y conductual cada vez mayor. Esto se conoce como sensibilización incentiva, la sustancia psicoactiva y los estímulos asociados adquieren cada vez mayor importancia motivacional y conductual (Piazza, P., Deminiere, J., LeMoal, M., Simon, H., 1998).



En el consumo crónico de drogas, el proceso de sensibilización llega a ser tan intenso y profundo, que los mecanismos de refuerzo iniciales pierden fuerza, para dar lugar a una activación persistente que conlleva a la necesidad imperiosa de consumir. En una fase avanzada se consume porque se tiene que consumir, y no porque se quiera consumir.

Con el tiempo se desarrolla una necesidad instintiva de consumir “o consumo o me muero”, “necesito tanto consumir como respirar”. Estos ejemplos dan una idea de lo intenso, profundo y primario que es el impulso por la drogas. La intensidad de este proceso es capaz de anular todas los demás placeres o motivaciones habituales en el sujeto (toxicidad motivacional o desregulación hedónica). Las vías del placer y del control de la saciedad, que están en hipotálamo, se alteran por las drogas, hasta lograr una **pérdida del control**, lo cual constituye el síntoma capital en las dependencias a las drogas (Kuchard, M., Ritz, M., 1991).

Procesos biológicos comunes y sistemas motivacionales similares subyacen en la dependencia a drogas y en el refuerzo del apetito. Hay evidencia de bases biológicas para el efecto de ciertos alimentos en el ánimo. Así mismo, los mecanismos del estrés, mediados por glucocorticoides, principalmente el cortisol, se desencadenan en las mismas áreas donde actúan las drogas, de ahí la estrecha relación entre consumo de drogas, problemas del apetito, estrés, depresión y sexualidad (Dichiagra, E. et al., 1991).

Los mecanismos conductuales de motivación y refuerzo están mediados por una variedad de sustancias químicas llamadas neurotransmisores.

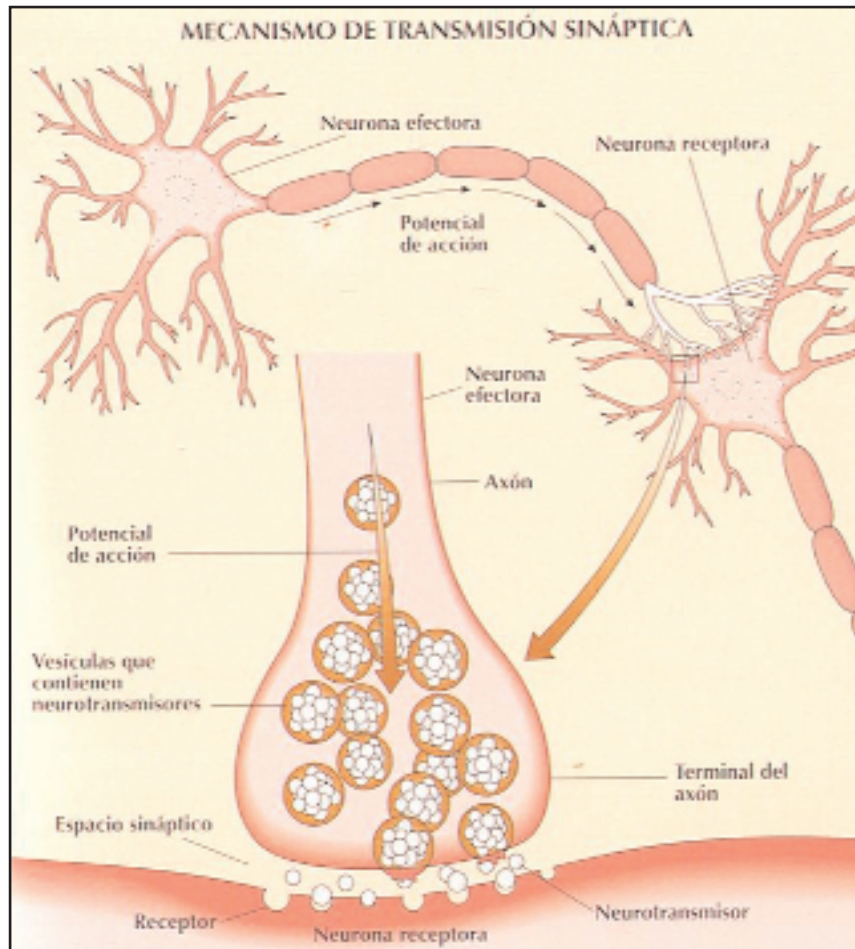
# Neurotransmisión

Para comprender cómo se adquiere una dependencia a drogas, es necesario entender cómo funcionan los neurotransmisores en el cerebro y cómo son afectados por las drogas hasta desarrollar una compulsión incontrolable al consumo. Los sistemas neurobioquímicos relacionados con el consumo de drogas son diferentes en cada individuo. De acuerdo a la dotación genética, la estructura biológica y los antecedentes psicológicos de cada sujeto, habrá personas más sensibles que otras al efecto de las drogas y a la posibilidad de desarrollar dependencia. Cuando una persona consume drogas, estas interactúan de manera particular con un sinnúmero de variables, para determinar una específica preferencia y manifestación. Por ejemplo, la teoría de deficiencia endógena (Zuckerman, M., 1997) supone que hay sujetos con una deficiencia primaria de algunos neurotransmisores, que buscan ciertos tipos de drogas para compensar las deficiencias. En algunos alcohólicos se ha encontrado deficiencias importantes de dopamina, endorfinas y ácido gama-amino-butírico (GABA), por lo que utilizan el alcohol para llenar estas necesidades. Es probable que en su potente capacidad ansiolítica y sedativa esté su mayor efecto reforzante (Piazza, P., et al., 1991).

El funcionamiento del cerebro depende, en gran parte, de que los sistemas neurobiológicos logren una adecuada transmisión de la información de una neurona a otra. La información viaja de una neurona a otra, a través de la membrana neuronal como un cambio de la polaridad, como un potencial de acción. El potencial de acción pasa de una neurona a la otra a través de mensajeros químicos en la unión de dos neuronas, denominados **neurotransmisores**. Esta zona de unión y de traspaso del mensaje se conoce como **sinapsis**. En la sinapsis el potencial de acción libera un neurotransmisor, el cual va a generar otro potencial de acción en la neurona adyacente. El potencial de acción que es energía eléctrica se transforma en energía química, por medio del neurotransmisor, para luego generar energía eléctrica nuevamente. En la mayoría de los sistemas de comunicación cerebral opera esta sinapsis (Trujillo, K., et al., 1993).

Los neurotransmisores son producidos por el cuerpo neuronal y almacenados en vesículas de la membrana neuronal, denominada membrana presináptica, la cual va a liberar los neurotransmisores por exocitosis. Estos mensajeros químicos son liberados a un espacio virtual, entre una neurona y otra, denominado espacio sináptico, para luego interactuar con el respectivo receptor en la membrana postsináptica de la siguiente neurona. La unión del neurotransmisor con el receptor causa una despolarización de la membrana, al permitir la entrada de electrolitos de carga positiva, como potasio y sodio. Al despolarizarse la membrana alcanza el umbral necesario para generar nuevamente el potencial de acción y continuar la transmisión de la información. (Figura 3)

Figura 3



El adecuado funcionamiento cerebral depende de que la producción, almacenamiento, liberación, transporte, interacción, recaptación y eliminación de neurotransmisores ocurra apropiadamente. Todas las funciones cerebrales están determinadas químicamente por los neurotransmisores.

Cada pensamiento, acción, emoción, memoria o proceso de aprendizaje está mediado por la acción de los neurotransmisores. En la base biológica de muchas enfermedades mentales subyace un desequilibrio de estas sustancias. Por ejemplo, una desregulación dopaminérgica subyace en la base biológica de la esquizofrenia y de la enfermedad de Parkinson (Bozarth, M., 1987, Volkow, N., Tabakoff, B., Hoffman, P., 1987).

Las catecolaminas son sustancias conocidas como monoaminas o derivados del aminoácido tirosina, incluye la noradrenalina, la dopamina y la serotonina.

La **noradrenalina** se produce en el sistema nervioso central (SNC) y en la glándula suprarrenal. Tiene receptores de varios tipos. Sus acciones son excitatorias aunque pueden variar dependiendo del tipo de receptor que estimule. Está involucrada en la vigilia, el apetito, el aprendizaje y la memoria. La **dopamina** es un neurotransmisor utilizado por neuronas en varias regiones del cerebro relacionadas con el refuerzo positivo. Actúa en varios sitios para integrar biológicamente, información relevante para determinar respuestas motivadoras. Más que un neurotransmisor es un neuromodulador, que modula la eficacia de la transmisión mediada por otros neurotransmisores, al alterar la sensibilidad de las neuronas a otros neurotransmisores y al regular la eficacia de la neurotransmisión. Las áreas cerebrales más afectadas por la dopamina son el núcleo accumbens, el área tegmentaria ventral y proyecciones prefrontales.

Cualquier actividad placentera, como un beso, un abrazo, el juego o sustancias psicoactivas, causan un aumento en la liberación de dopamina, principalmente en estas áreas. La manera como afecta la función neuronal depende del tipo de receptores: al ligarse a receptores D1 el efecto es excitatorio, contrariamente el ligamen a receptores D2 que resulta en inhibición (Baker, T., Morse, E., y Sherman, J., 1987, Volkow, N., et. al., 2002).

La dopamina no sólo se relaciona con el placer, sino que también está involucrada con el control de los movimientos voluntarios, las emociones, el estado de alerta, la motivación, el aprendizaje y la memoria. La corteza prefrontal, rica en neuronas dopaminérgicas, controla las conductas impulsivas, así como la urgencia para iniciar y repetir una conducta, mecanismos que son necesarios para la sobrevivencia. El placer es un refuerzo motivacional que aumenta la posibilidad que una persona se enganche en una conducta y la repita. Los científicos creen que este sistema despertó muy temprano en la evolución del hombre por su importancia en los mecanismos de sobrevivencia. La satisfacción conlleva a la saciedad, sin embargo este mecanismo se altera con la excesiva repetición, provocando desesperadamente la repetición de la conducta, la incapacidad de saciarse y la anulación de otras motivaciones (Harvey, J., Kosofsky, B., 1998).

La dopamina, por su potente efecto en los mecanismos de motivación, es la molécula madre de la dependencia. Aunque muchos otros sustratos neuronales están involucrados, el punto de partida es la dopamina (Mallison, R., Best, S., Van Dick, C., McCance, E., Wallace, E., Larelle, M., et. al., 1998).

La **serotonina** es otro derivado de la tirosina, sus receptores se llaman receptores de 5-hidroxitriptamina (5HT). Las neuronas serotoninérgicas localizadas en el rafé medio se extienden a varias áreas del cerebro, afectan funciones relacionadas con la atención, memoria, motivación y emociones. Tiene un efecto excitador, regula el estado de ánimo y la vigilia. Esta involucrada también en el control del dolor y la impulsividad (Heinz, A., Ragan, P., Jones, D., et al., 1998). Alteraciones en el equilibrio de las catecolaminas, o sus receptores, están asociadas a enfermedades depresivas, trastornos psicóticos, ansiedad, trastornos del apetito, trastornos obsesivos compulsivos, impulsividad y en síndromes dolorosos.

Los **opioides** endógenos son pequeñas moléculas que son naturalmente producidas en el sistema nervioso central (SNC) y en varias glándulas, como la pituitaria y la suprarrenal. Producen los mismos efectos que los clásicos químicos opioides como la heroína y la morfina. Alteran las propiedades eléctricas de las neuronas, haciéndolas más difíciles de excitar y disminuyendo el encendido neuronal (firing). Están muy relacionados con analgesia, euforia, sensación de bienestar y control de la diarrea. Muchos péptidos con efectos tipo opioide han sido encontrados en el SNC, se clasifican como encefalinas, endorfinas y dinorfinas. Existen varios tipos de receptores: mu, delta y kappa. La variedad de opioides y receptores habla de la complejidad de sus acciones. La unión del opioide al receptor desencadena una cascada de reacciones que culminan con efectos analgésicos y euforizantes. Muchos estímulos, que son percibidos como dolorosos, estresantes o traumáticos, inducen la liberación de péptidos endógenos. Esto hace al ser humano menos sensible a eventos nocivos. Existe evidencia que señala que la acupuntura induce analgesia al estimular la liberación de opioides endógenos (Farell, M., 1994).

Los opioides endógenos también ejercen una amplia acción en los demás neurotransmisores; actúan como neuromoduladores que pueden aumentar o disminuir la liberación de dopamina, serotonina y GABA. Los péptidos opiáceos endógenos, por sus efectos placenteros, subyacen en los procesos biológicos de la dependencia a las drogas (National Institute of Health, 1998).

El ácido gama-aminobutírico (GABA) es un neurotransmisor inhibitorio primario muy común en el cerebro. Al ligarse GABA al receptor, favorece la apertura de los canales de cloro, lo cual hiperpolariza la membrana reduciendo la excitabilidad neuronal. Es el neurotransmisor inhibitorio más importante del SNC, y cerca del 30% de todas las sinapsis del cerebro son gabaérgicas. Los receptores GABA se encuentran en la corteza cerebral, cerebelo, hipocampo, amígdala, colículo superior e inferior y núcleo accumbens. Son responsables de los efectos de sedación, alivio de la ansiedad, incoordinación y sueño. Parte del efecto de las benzodiazepinas, anestésicos y anticonvulsivantes, se debe a la acción gabaérgica. La neurotransmisión gabaérgica es compleja e implica la participación de otros neurotransmisores. También participa en la regulación del efecto de los neurotransmisores excitatorios (Haefely, W., 1983, Martin, S., Ambrosio, E., 2001).

El **glutamato** es un neurotransmisor presente en el cerebro en relativas altas concentraciones, es necesario para la función metabólica y para la transmisión de señales. Lleva señales excitatorias entre las neuronas formando circuitos específicos, cuya activación media los procesos de pensamiento, las sensaciones, las acciones, la respuesta cerebral ante influencias ambientales y el desarrollo neuronal. Algunas formas de aprendizaje y de memoria, así como funciones cognitivas, dependen de la actividad glutamatérgica. La transmisión glutamatérgica es fundamental para el funcionamiento neuronal a lo largo de la vida. La neurotransmisión excitatoria en el SNC está mediada, principalmente, por neurotransmisores excitatorios de glutamato y aspartato. Estos receptores están distribuidos por todo el cerebro, son muy heterogéneos y están en una compleja interacción con los otros neurotransmisores. Al ligarse el glutamato a los receptores de n-metil-diaspartato (R-NMDA), permite la entrada de cationes de  $Ca^{++}$ , lo cual despolariza la membrana, favoreciendo la neurotransmisión (Olney, J., 1995).

Los aminoácidos excitatorios son una arma de doble filo, pues son necesarios para una adecuada neurotransmisión, sin embargo, pueden causar daño ante estimulación persistente o excesiva (excitotoxicidad). La excesiva activación está implicada en los procesos de neurodegeneración encontrados en la enfermedad de Alzheimer, Parkinson, Huntington y Esclerosis Lateral Amiotrófica. Por el contrario los antagonistas de glutamato tienen efectos protectores en estas condiciones (Wise, A., 1996).

El adecuado funcionamiento cerebral está determinado por un buen equilibrio en todos los sistemas cerebrales que regulan los neurotransmisores, desde su producción hasta su acoplamiento con los receptores y recaptación. Los efectos de las drogas psicoactivas están mediados principalmente por sus efectos en los neurotransmisores. Desde los efectos agudos hasta la dependencia están mediados por una profunda alteración neurobioquímica en los sistemas de transmisión neuronal.

# Neurotransmisión y drogas psicoactivas

Las drogas que producen dependencia mimetizan el efecto de los neurotransmisores, alterando el funcionamiento cerebral. La clasificación farmacológica tradicional de las drogas en depresoras y estimulantes se quiebra con respecto a los mecanismos subyacentes de acción, donde, en cuanto a los efectos neuroquímicos son más las similitudes que las diferencias. Cada droga, de acuerdo a sus características particulares, dosis y frecuencia, altera de manera diferente los mecanismos neurobiológicos del funcionamiento cerebral.

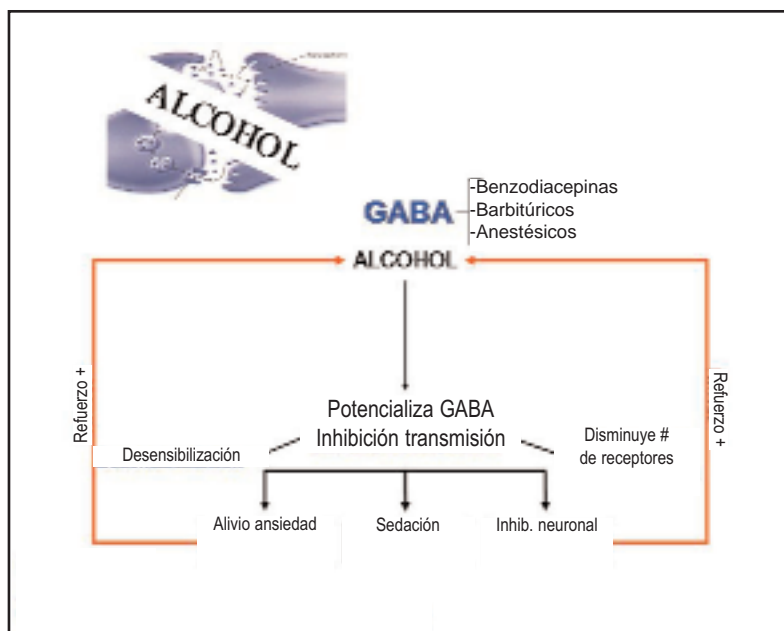
## El alcohol

Los efectos del alcohol ocurren por tres mecanismos: el primero es por el efecto desinhibidor social inherente a la gran cantidad de asociaciones simbólicas asociadas a su consumo, el segundo, por la estimulación gustativa y olfatoria, y el tercero, por la acción directa en el cerebro al estimular la liberación de múltiples neurotransmisores (Wise, A., 1996). Sus efectos principales son una acción ansiolítica tranquilizante por efecto GABA, una acción estimulante por efecto dopamínico, una acción euforizante por efecto opioide y una acción anestésica-analgésica por efecto glutamatérgico. Por todos estos efectos, el alcohol tiene potentes propiedades incentivadoras.

Por la capacidad del alcohol para potencializar GABA, tiene un notorio efecto ansiolítico. Su potente efecto tranquilizante es una de las puertas de entrada para el inicio y mantenimiento del consumo. Sin lugar a dudas, el efecto ansiolítico es un refuerzo positivo para la conducta de búsqueda del alcohol. (Figura 4)

### Efecto GABA del alcohol

Figura 4



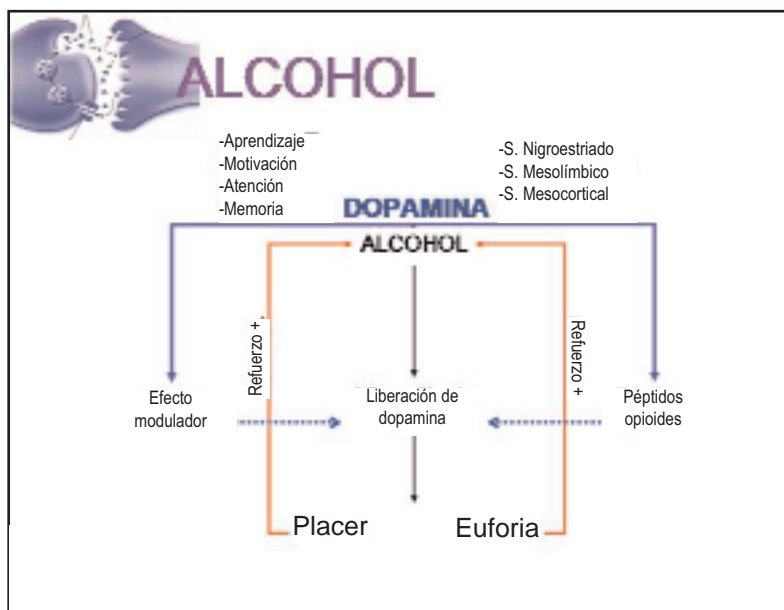


Es probable que, en personas ansiosas, la percepción del refuerzo positivo sea mucho mayor (Guardia, J., Prat, G., 1997). Los receptores GABA están involucrados en los procesos de tolerancia y dependencia. La administración crónica de alcohol conlleva a una reducción del número de receptores y una disminución de su sensibilidad como mecanismo compensatorio. Los síntomas supresivos de ansiedad y excitabilidad están relacionados con una cantidad y función reducida de estos receptores, para tolerar los efectos sedantes del alcohol. Otro mecanismo relevante en su efecto ansiolítico es su capacidad para reducir la recaptación de adenosina en el cerebro, el cual es un neurotransmisor inhibitorio (OBrien, C., Eckart, M., Linnoila, M., 1995).

Otro efecto importante del alcohol es su capacidad para producir estimulación. Durante mucho tiempo se negó que el alcohol tuviera efecto estimulante; cualquier efecto de este tipo se explicaba como resultado de la liberación de las inhibiciones sociales. Esto no se puede negar, sin embargo, se ha encontrado que el alcohol aumenta la liberación de dopamina en el núcleo accumbens, lo que produce estimulación y euforia. (Figura 5)

### Efecto dopaminérgico del alcohol

Figura 5



Esto puede contribuir al efecto de recompensa del alcohol y, por lo tanto, juega un papel muy relevante en estimular su consumo y producir dependencia. Este efecto es análogo al producido por los estimulantes como las anfetaminas o la cocaína. Las neuronas dopaminérgicas en el núcleo accumbens son extremadamente sensibles al alcohol. Es probable que esta estimulación requiera de otros neuromoduladores como los opiáceos (Noble, et. al., 1993, Cloninger, C., 1987).

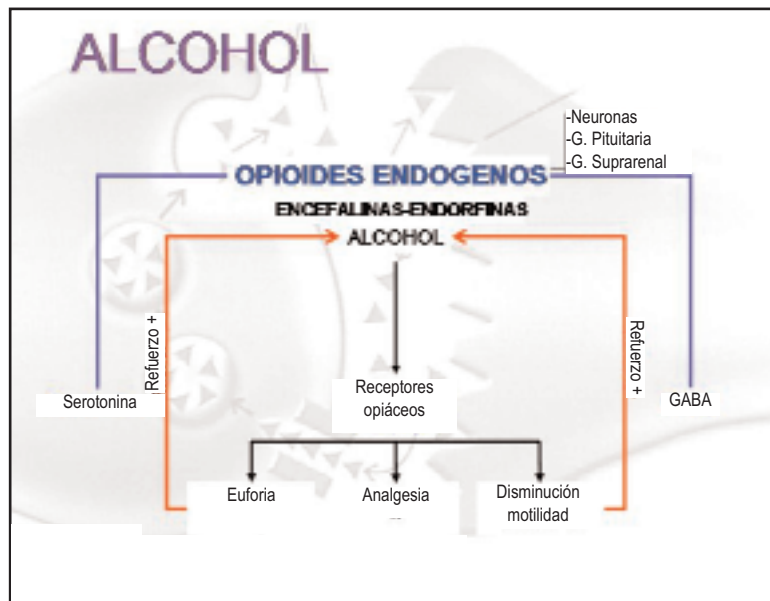
El alcohol también interactúa en la transmisión serotoninérgica. Por múltiples mecanismos produce un aumento en los niveles de serotonina. La sobreexcitabilidad de los receptores en el consumo crónico puede ser causa del aumento de la ansiedad. La serotonina a través de su interacción con la dopamina, juega un papel pivote en los efectos reforzantes del alcohol.

La acción dopaminérgica y serotoninérgica del alcohol puede explicar el efecto estimulante en algunas personas y da cuenta de sus capacidades adictivas al activar los centros del placer (Obrien, C., Eckart, M., Linnoila, M., 1995).

El sistema opiáceo está involucrado en la acción del alcohol. Por mecanismos neurobiológicos activa el sistema opiáceo endógeno, conduciendo a la activación de neuronas dopaminérgicas. La estimulación opiácea y dopaminérgica produce un efecto placentero (refuerzo positivo). (Figura 6)

### Efecto opiode del alcohol

Figura 6



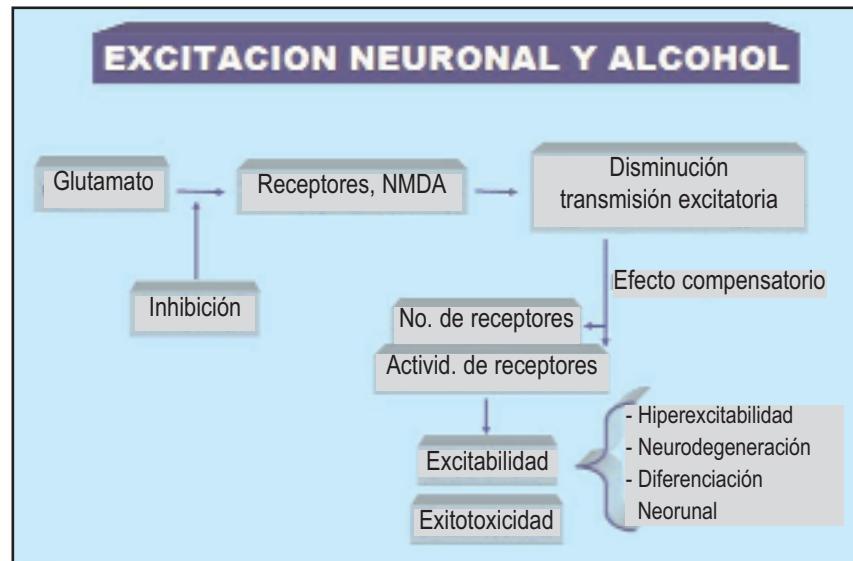
Por tal razón, los antagonistas opiáceos (Naltroxone) disminuyen la autoadministración de alcohol. En 1994, los antagonistas opiáceos fueron aprobados para el tratamiento del alcoholismo, por su capacidad para reducir la intensidad de las crisis y aumentar los períodos de abstinencia (Kreek, M., 1996, Jacobsen, L. and Kosten, T., 1989). Es probable que sujetos predispuestos genéticamente, tengan una mayor susceptibilidad de este sistema, lo cual los hace más sensibles al efecto del alcohol.

Existe suficiente evidencia científica de que el alcohol afecta, de manera específica y selectiva, la función de ciertas proteínas ligadas a la membrana como el glutamato. La evidencia acumulativa sugiere que los efectos neurofisiológicos y patológicos del alcohol están mediados por el sistema glutamatérgico. La excitación neuronal juega un papel fundamental en controlar la función cerebral, y las sustancias que interfieren en los sistemas de transmisión excitatoria pueden, dramáticamente, afectar la función cerebral y la conducta.

El alcohol, al bloquear los receptores, interfiere en las señales de transmisión por medio del glutamato. (Figura 7) Los receptores de n-meti-diaspartato (R-NMDA) son los que mejor evidencian la acción del alcohol en el cerebro. El alcohol actúa como un antagonista de receptores de NMDA, interfiere en la neurotransmisión inhibiendo la entrada de iones de  $Ca^{++}$  (Gulya, K., Grant, K., Valverius, P., Hoffman, P., Tabakoff, B., 1991).

## Glutamato y alcohol

Figura 7



El efecto electrofisiológico del alcohol se debe a una disminución de la transmisión sináptica excitatoria glutamatérgica, acción que es dosis dependiente. A altas dosis se produce sedación y bloqueo de los procesos de memoria (lagunas mentales). El alcohol comparte los mismos atributos de otros anestésicos; produce amnesia a dosis subanestésicas. La acción anestésica y amnésica se debe principalmente a la inhibición de receptores de NMDA, en corteza e hipocampo, que es donde se encuentra la mayor cantidad de este tipo de receptor. El alcohol es el anestésico más antiguo utilizado por el hombre, (Crespo, J., Martín, S., Ambrosio, E., 2001).

La administración crónica de alcohol produce un aumento de los sitios de enlace en los receptores de NMDA en corteza cerebral, tálamo e hipocampo, y una mayor sensibilidad, como un mecanismo compensatorio para superar la inhibición. Estos efectos compensatorios permiten en los alcohólicos crónicos consumir y tolerar grandes cantidades de alcohol.

La liberación de otros neurotransmisores, como dopamina y noradrenalina, también está mediada por receptores pre-sinápticos de NMDA. Además, el alcohol inhibe la excitación de neuronas noradrenérgicas en el locus ceruleus. La sobre-regulación de estos R-NMDA aumenta la actividad del sistema noradrenérgico indirectamente.

La hipótesis es que un efecto indirecto del alcohol en el sistema catecolaminérgico, a través de los R-NMDA, explica los síntomas de inestabilidad autonómica, agitación conductual, psicosis y delirium tremens. La atenuación crónica de los receptores por el alcohol resulta en una sobre-regulación (upregulation) de los R-NMDA. Se produce una sensibilización de los receptores, que al suspender el alcohol, se manifiesta como un severo síndrome de supresión física, por aumento excesivo de la excitabilidad. En este caso, los antagonistas de R-NMDA son ideales para bloquear los síntomas del síndrome de supresión. Los efectos del alcohol, en cuanto a deterioro cognitivo, síndromes amnésicos, trastornos supresivos y crisis convulsivas, pueden explicarse por su acción en el sistema glutamatérgico y gabaérgico (Kaliva, P., 1995).

## **Marihuana**

La marihuana tiene efectos leves a moderados sobre los mecanismos del refuerzo, debido a su efecto placentero y a la creencia de que no produce dependencia. Contrario a la percepción popular, el consumo prolongado produce dependencia. Se ha demostrado que la marihuana tiene efectos cerebrales sobre los sistemas de recompensa y estrés similares a la cocaína, la heroína o el alcohol. Llega rápidamente al cerebro y se concentra en áreas esenciales para los efectos de recompensa, área tegmentaria ventral y núcleo accumbens. Probablemente, al ligarse el tetra-hidro-cannabimol (THC) a los receptores cannabinoides dispara las células dopaminérgicas, (Hermes, W. and Galperin, A. 1992). También se encuentran receptores cannabinoides concentrados en hipocampo, cerebelo y corteza somatosensora, de ahí sus fuertes repercusiones en la memoria, la coordinación, el balance y la percepción. Actúa muy parecido a los opiáceos, afectando las terminales dopaminérgicas y gabaérgicas. Por tal razón, el Naloxone y la Naloxanazina, antagonistas opioides, inyectados en el área tegmentaria ventral mesencefálica, previenen la acción de la heroína y de los cannabinoides (Tanda, E. et. al., 1997).

Los cannabinoides inhiben la adenilciclase de una manera esteroespecífica, potente, reversible y rápida por la proteína Gi-Go, la cual se encuentran en el sistema límbico, striatum, sustancia nigra, hipocampo y núcleos cerebrales implicados en las respuestas de analgesia, sedación y trastornos de memoria, (Millaps, C., Azrin, R., Mittenberg, W., 1994).

Hasta la fecha, se han descrito dos ligandos endógenos para receptores de cannabinoides que se comportan como agonistas completos: la anandamida y el 2-araquidonilglicerol (2-AG). El segundo es 170 veces más abundante y se concentra mucho en hipocampo, área esencial en los procesos de memoria y aprendizaje, (Schwartz, R., 1987).

Una manifestación clara de la capacidad de la marihuana para producir dependencia, es la presencia de un síndrome de abstinencia al suspender el consumo en dependientes crónicos.

## **Benzodiacepinas**

El efecto terapéutico de las benzodiacepinas se deriva de su capacidad para potencializar el GABA, de ahí su buen efecto ansiolítico tranquilizante. Las benzodiacepinas aumentan la ligazón del GABA a los receptores, lo que aumenta la conducción de los iones cloro. El ingreso a la membrana celular de iones cloro resulta en una hiperpolarización, lo que disminuye la excitabilidad de la neurona. Las propiedades ansiolíticas reflejan sus acciones en el sistema límbico, incluyendo hipocampo y amígdala; las acciones anticonvulsivas representan su acción en neuronas corticales; y las acciones sedativas están mediadas por sus acciones en tallo cerebral. (Arana y Hyman, 1991, Abi-Dargham, A., Cristal, K., Anjilvel, S., Scanley, B., Zoghbi, S., Baldwin, R., et. al., 1998).

Las benzodiacepinas son sustancias con una excelente capacidad ansiolítica, miorelajante y anticonvulsivante, que utilizadas racionalmente en la persona indicada por el tiempo apropiado, pueden ayudar sustancialmente a mejorar la calidad de vida de muchos pacientes. Sin embargo, su prescripción amerita una supervisión cuidadosa, dado que son muy adictivas cuando se utilizan por tiempo prolongado. Su riesgo adictivo conlleva a desvalorizar su uso, sobre todo, en sujetos adictos a otras drogas.

## Nicotina

La nicotina afecta las células del área tegmentaria ventral, probablemente, por acción directa. Actúa principalmente en el sistema dopaminérgico, aunque otros sistemas neuronales, como el noradrenérgico y el opiáceo, también participan. (Figura 8)

### Acción neuroquímica del tabaco

Figura 8



Los mecanismos químicos, por los cuales se establece la dependencia, dependen principalmente de sus acciones de refuerzo positivos en este sistema. Los otros efectos de la nicotina, relacionados con excitación cardiovascular, aumento de la motilidad intestinal y mejoramiento de la concentración y la atención, están relacionados con su específica acción en receptores nicotínicos de acetilcolina (Stein, E., Pankiewicz, J., Harsch, H., Cho, J., Fuller, S., Hoffmann, R., et. al., 1998).

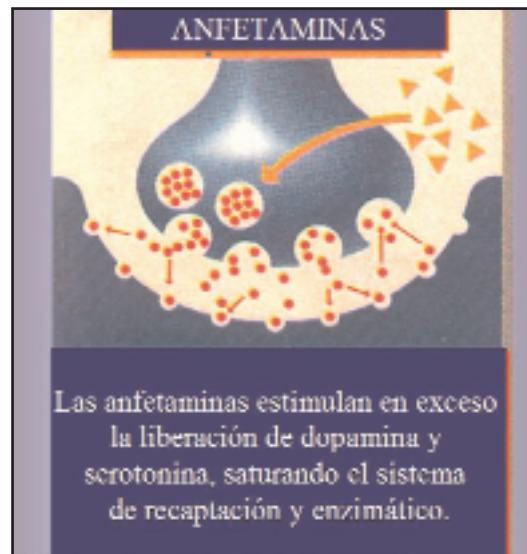
La estimulación de los receptores conlleva a un aumento de la densidad (sobrerregulación). Sin embargo, dosis bajas de nicotina causan más desensibilización que estimulación. Este principio se utiliza en la terapia de reemplazo en la cesación al tabaco (Pomerleau, O., Pomerleau, C., 1984).

## Estimulantes tipo anfetamínico (ETA)

Los ETA son un grupo de drogas sintéticas químicamente relacionadas. Se dividen en dos grupos: las anfetaminas (anfetamina y metanfetamina), que son estimulantes poderosos del SNC; y las sustancias tipo éxtasis (éxtasis; MDMA, MDA, MDE), drogas sintéticas con potentes propiedades alucinógenas y estimulantes. Estas sustancias producen una liberación directa de catecolaminas de la vesículas presinápticas al espacio sináptico. (Figura 9)

### Acción neuroquímica de las anfetaminas

Figura 9



Los efectos son dosis dependientes. Además inhiben la enzima mono-amino-oxidasa (MAO), bloquean la recaptación de neurotransmisores y pueden actuar como un agonista débil en receptores aminérgicos (Dichara, G., et. al., 1991, McCann, U., et. al., 1999). Aunque cada droga es diferente, los efectos de los ETA se deben a la liberación de catecolaminas, principalmente, dopamina y serotonina.

Esta acción se parece a la de la cocaína, pero es más intensa y más duradera. La intensa estimulación de la conducta puede llevar a la violencia y la psicosis. La intensidad de su acción provoca una sobreestimulación celular, que es destructiva sobre las células productoras de serotonina y dopamina, lo cual se traduce en un deterioro de la memoria, problemas de atención y capacidad de abstracción a largo plazo (Mathias, R., 1999, Volkow, N., 2001).



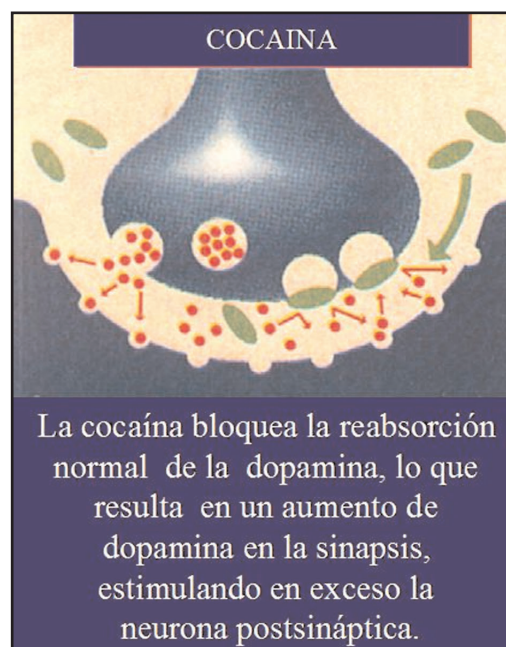
## Cocaína

Las áreas cerebrales más afectadas por la cocaína son el área tegmental ventral, el núcleo accumbens y el núcleo caudado, las cuales son claves en la experimentación del placer.

En el proceso normal de comunicación, la dopamina es segregada por una neurona a la sinapsis, donde se combina con los receptores correspondientes de las neuronas adyacentes. Normalmente, la dopamina se recicla a las neuronas transmisoras por una proteína especializada llamada transportadora de dopamina. La cocaína se adhiere al transportador de dopamina y bloquea el proceso normal de reciclaje, resultando en una acumulación en la sinapsis, lo que contribuye a los efectos placenteros de esta droga, básicamente estimulación y euforia. (Figura 10)

### Acción neuroquímica de la cocaína

Figura 10



Aunque la cocaína inhibe principalmente la recaptación de dopamina, también afecta de manera importante la serotonina. (Rocha, B. et. al., 1998, Kalivas, P., Stewart, J., 1991, Harvey, J., Kosofsky, B., 1998). Su efecto depende mucho de la actividad neuronal. Cualquier mecanismo que reduzca la actividad neuronal va a afectar la liberación de dopamina por la cocaína, (Volkow, N., 1996).

Neuroquímicamente la acción de la cocaína es diferente a las anfetaminas, sin embargo ambas producen consecuencias similares, una estimulación conductual. Su acción en el sistema dopaminérgico mesolímbico es crucial para motivar la autoadministración, y por lo tanto, el abuso y la dependencia. El consumo repetitivo conlleva a que el cerebro confíe sólo en esta droga para experimentar placer; se vuelve dependiente a esta fuente de estimulación. La ausencia de la droga produce anhedonia, y la depresión emerge como parte del síndrome de supresión a la cocaína (Atman, J., Evertt, B., Glautier, S. et. al., 1996).

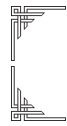
## Heroína

La heroína es procesada de la morfina, es el opiáceo que actúa más rápido y del que más se abusa. En el cerebro, las enzimas convierten la heroína en morfina, la cual se liga a los receptores opiáceos. Los receptores opiáceos están concentrados en áreas relacionadas con el refuerzo positivo, área tegmental ventral y núcleo accumbens. Con el uso inmediatamente surge una sensación de placer, un “rush”. La intensidad de la sensación depende de cuanta droga se consume, que tan rápido llega al cerebro y cuanto se liga a los receptores opiáceos. Por llegar tan rápido al cerebro la heroína es sumamente adictiva (Best, S., Olivito, A. y Kosten, T., 1996).

El ligamen de la morfina a los receptores opiáceos también dispara las neuronas dopaminérgicas y gabaérgicas, estimulando la liberación de dopamina y GABA. Los opiáceos cambian el sistema límbico que controla las emociones y los sentimientos de placer. Estos receptores también se encuentran en tallo cerebral, tálamo y espina dorsal lo que explica sus efectos analgésicos, (Bowersox, J., 1995).

En la acción neuroquímica de todas estas drogas intervienen los glucocorticoides. Todos los sistemas neuronales en el área tegmental ventral como las neuronas del hipocampo expresan receptores para hormonas esteroideas. Los estudios en animales han demostrado que los glucocorticoides son importantes en la activación de las neuronas dopaminérgicas en el ATV, en los fenómenos de sensibilización del comportamiento y en la recaída. Por otra parte, en el sistema límbico, también se encuentran los efectores endocrinos, el eje hipotálamo-hipófisis y los núcleos del tallo cerebral, los cuales están estrechamente ligados a las sistemas neuronales implicados en la conducta adictiva, (Piazza, et. al., 1991, Goeders, E., 1996).

Probablemente factores psicosociales y los efectos agudos de las drogas juegan un papel preponderante en el inicio del consumo, sin embargo, el consumo prolongado produce otras alteraciones neuromoleculares, de carácter permanente, que constituyen la base biológica de la dependencia a las drogas.



# Dependencia a drogas



La historia de la dependencia ha sido una lucha permanente entre el punto de vista de los psicólogos y los neurofarmacólogos. Esto ha llevado a un punto de vista “conductual” y a uno “bioquímico”. De acuerdo a lo analizado previamente, ambos puntos de vista son compatibles y representan diferentes descripciones de un mismo proceso.

La dependencia es una combinación de factores psicológicos, ambientales y neuroquímicos. La dependencia psicológica es una consecuencia del refuerzo positivo de la droga, por exposiciones repetidas a asociaciones condicionantes de recompensa. La dependencia química se refiere a los cambios neuroadaptativos inducidos por la droga, que hace de la conducta de búsqueda de la droga una compulsión. Sin embargo esto no ocurre inmediatamente. Tanto para las drogas psicoactivas terapéuticas como los antidepresivos y los antipsicóticos, y para las drogas ilícitas, como la cocaína y los opiáceos, existe una brecha entre el inicio del consumo y el efecto terapéutico de las primeras o la dependencia física en las segundas. Los medicamentos necesitan ser tomados en dosis, cantidad, frecuencia y tiempo adecuados para ejercer su efecto terapéutico, es decir, no bastan los cambios iniciales químicos en la recaptación de serotonina de los antidepresivos. Se necesita un efecto a más largo plazo en la función neuronal para obtener el efecto deseado. Es la respuesta adaptativa del sistema nervioso a las perturbaciones que produce el medicamento, la que ejerce su función anti-depresiva. Estas adaptaciones tienen sus raíces en mecanismos homeostáticos (Kosten, T., 1998).

La administración de sustancias psicoactivas crea perturbaciones en la función neuronal que exceden la intensidad y duración de cualquier estímulo natural. La adaptación homeostática conlleva a cambios perdurables en la función neuronal, que, en el caso de los medicamentos antidepresivos y antipsicóticos son terapéuticos, pero, en el caso de las drogas ilícitas, producen la dependencia química. Los avances en la neurobiología celular y molecular apoyan la idea de que los efectos de las drogas en el cerebro requieren de una dosis, frecuencia y duración para que sean efectivas. Son las adaptaciones moleculares permanentes en áreas específicas del cerebro la causa de la dependencia (Wikler, A., 1973).

La dependencia a drogas se produce cuando un individuo vulnerable se administra la sustancia en cantidades suficientes, por un tiempo prolongado. El efecto de la droga produce un refuerzo o “recompensa cerebral”, al activar circuitos límbicos involucrados en el control de conducta. El sustrato neuronal más prominente es el sistema dopaminérgico mesolímbico, con proyecciones al área tegmentaria ventral en cerebro medio. Aunque este sistema de recompensa es válido para todas las drogas que producen dependencia, cada droga es diferente, con respecto a otros sitios de acción en el cerebro y en el sistema nervioso periférico. Las manifestaciones específicas de las drogas, en cuanto a su dependencia y síndrome de supresión, dependen de blancos específicos de cada droga en el cerebro.

Por ejemplo, el alcohol, los opiáceos, la nicotina y las benzodiazepinas producen adaptaciones compensatorias en áreas del cerebro involucradas con funciones somáticas. Esto explica la intensa dependencia física y su capacidad para producir un cuadro clínico supresivo de carácter muy físico a la suspensión (O'Brien, C., McLellan, A., 1996).

Los opiáceos activan neuronas noradrenérgicas excitatorias en el locus ceruleus y tallo cerebral para compensar su efecto inhibitorio. Las adaptaciones que aumentan la excitabilidad compensatoriamente son responsables de lo que se observa en el síndrome físico al suspender los opiáceos. Estos efectos compensatorios aumentan progresivamente la resistencia al efecto de la droga, y permiten, por lo tanto, grandes dosis de consumo, sin poner en peligro la vida del consumidor (Best, S., Olivito, A., Kosten T., 1996).

La rapidez e intensidad con que una droga se liga a los receptores cerebrales determina la intensidad de sus efectos de recompensa y su potencial adictivo. Por ejemplo, la cocaína inyectada o fumada es más adictiva que inhalada. El cerebro tiene muchos mecanismos adaptativos. Si la alteración ocurre lentamente, le da tiempo al cerebro de adaptarse. Lo contrario sucede si la alteración ocurre muy rápido, es como pasar de un cuarto oscuro a la luz de manera inmediata, ocurre una ceguera temporal, no da tiempo a los mecanismos de sensibilidad a la luz de ajustarse, en cambio si ocurre lentamente se realizan los ajustes necesarios. Cuando el efecto de la droga es rápido e intenso sobrepasa los mecanismos adaptativos. Otro ejemplo muy claro es la nicotina, en las terapias de reemplazo para el tratamiento al fumado, una dosis baja controlada de nicotina se puede utilizar terapéuticamente sin que produzca dependencia.

El concepto actual de la dependencia se basa en ideas desarrolladas por la psicología y la neuroquímica, para establecer un complejo e interactivo proceso de condicionamientos psicológicos y adaptaciones neuroquímicas. El consumo repetido de la droga produce modificaciones en el funcionamiento del cerebro que se opone al efecto de la droga, haciendo inefectivo su uso, lo cual se manifiesta como tolerancia. La neuroadaptación produce cambios en la dirección opuesta a la producida por la droga. Estas adaptaciones son efectivas mientras se mantiene la droga en el cerebro, su rápido retiro causa una reacción fuerte. La adaptación que se opone al efecto de la droga produce cambios en la dirección contraria a los producidos por la droga, lo que determina el establecimiento del **síndrome de supresión o de abstinencia**.

El síndrome de supresión es una clara manifestación de dependencia física. La constelación de síntomas negativos que constituye el síndrome de supresión es una de las principales razones para reiniciar el consumo de drogas. La mayoría de los síntomas responden a un estado de hiperexcitabilidad neuronal, el cual constituye un estado de excitotoxicidad que causa neurodegeneración. El daño neuronal por el alcohol se debe en parte a la hiperexcitabilidad tóxica en supresión. Las adaptaciones que solo disminuyen el efecto de la droga no tienen implicaciones en el funcionamiento del cerebro (Shaw, J., Kolesar, G., Sellers, E., Kaplan, H., Sandor, P., 1981).

La acción directa y duradera de la droga en el cerebro produce un desequilibrio intenso, al cual el cerebro responde con un efecto compensatorio contrario, como en el caso del alcohol y los opiáceos, o de desensibilización como en el caso de la cocaína. Estas modificaciones homeostáticas que realiza el cerebro para ajustarse a intensas y duraderas perturbaciones en el equilibrio químico, es lo que se conoce como **neuroadaptación**. Esto constituye la base orgánica primordial de la dependencia a las drogas. Los cambios neuroadaptativos conforman una especie de “switch” en el cerebro, el cual puede conectarse o encenderse al contacto con las drogas o con cualquier estímulo asociado (Self, D., Eric, J., 1995).

En síntesis, las drogas alteran la manera como funciona el cerebro. El equilibrio químico, y por lo tanto, la conducta, el pensamiento y las emociones son alteradas considerablemente dependiendo de la intensidad y duración del consumo, así como de la personalidad y enfermedades mentales asociadas. Todas estas alteraciones conllevan a un proceso de psicopatización secundaria, en el cual se manifiestan los más diversos trastornos mentales, los cuales complican y ameritan ser considerados en el proceso de recuperación.

A la luz de los conocimientos actuales, se considera la dependencia a las sustancias como un trastorno biopsicosocial, donde interactúan, de manera compleja y profunda, marcadas adaptaciones neurológicas con intensos condicionamientos conductuales, en determinados ambientes socioculturales. Esta simplificación teórica no contrapone la psicología a la neuroquímica, sino, más bien, se complementan mutuamente y abre la puerta a un sinnúmero de recursos psicoterapéuticos y farmacológicos para el tratamiento de la dependencia a drogas.

Una vez establecida una dependencia a drogas, los factores iniciales que llevaron al consumo, pierden fuerza para dar cabida a los mecanismos adictivos. Cada vez más, se desarrolla un estado motivacional negativo ante la ausencia de la droga, que motiva su búsqueda de nuevo. El refuerzo negativo puede ser tan intenso que produce una incontrolable desesperación para el consumo. En el campo adictivo este fenómeno se denomina insidia.

# Insidia

La insidia (craving) es un deseo irresistible para consumir. Es un aspecto central de la dependencia y uno de los mayores obstáculos para el éxito al tratamiento. Existe suficiente evidencia de que la insidia por el consumo es consecuencia de los condicionamientos aplicados a la neuroadaptación.

Cuando se consume una droga regularmente, ocurre un apareamiento entre el efecto de la droga y los múltiples estímulos, internos y externos, asociados a ese momento. Se ha demostrado que los estímulos neutrales, que están presentes cuando actúa un reforzador en el sustrato neuronal para elicitar un estado interno, son percibidos como recompensantes. Con la utilización de la tomografía axial computarizada (TAC) se ha encontrado que, los estímulos asociados a la droga aumentan el metabolismo de la glucosa en ciertas áreas cerebrales, evidenciando un aumento de la actividad neuronal; a mayor insidia mayor actividad metabólica, principalmente en áreas relacionadas con la memoria y el aprendizaje: corteza dorsolateral, amígdala e hipocampo. La red neuronal involucrada en estas regiones integra aspectos emocionales, químicos y cognitivos de memoria y reacción a estímulos ambientales y experiencias previas. El sistema límbico está involucrado en los efectos de recompensa y se cree que es muy importante en el aprendizaje para conectar la experiencia de recompensa con ciertas señales de estímulos. Las señales que encienden la insidia están ligadas a estructuras relacionadas con la memoria. En este aspecto, la memoria juega un papel fundamental en cuanto a los refuerzos. Estos estímulos neutrales, adquieren la habilidad de elicitar la misma respuesta en ausencia del reforzador, se vuelven aprendizajes asociativos o estímulos condicionados. Lo anterior fue descrito originalmente por Pavlov, en 1927, en el famoso experimento de salivación condicionada. Las asociaciones aprendidas son capaces de encender todos los circuitos neuroquímicos, que regularmente son encendidos por la droga, y desencadenar una reacción de desesperación por el consumo. Una vez que el condicionamiento se ha establecido, la exposición al estímulo neutral, en ausencia de la droga, es capaz de desencadenar síntomas supresivos físicos, que despiertan una intensa e incontrolable necesidad de consumo (insidia). Estos mecanismos constituyen la base neuroquímica de la insidia. Aún después de varios meses de abstinencia y estando el sujeto plenamente convencido de que no va a consumir, estos mecanismos pueden activarse súbitamente y desencadenar una necesidad incontrolable de consumir. El aprendizaje asociativo deja huellas muy profundas por largo tiempo (Robinson, T., Berridge, K., 1993).

Hasta hoy, el método más efectivo de tratamiento para la insidia, es la terapia cognitivo conductual y la desensibilización a los estímulos a través de la exposición. Esta es una de las razones de la importancia del seguimiento a largo plazo. La atención a los trastornos de ansiedad y depresión, muy propia de cualquier cuadro supresivo, es fundamental para desactivar los mecanismos de activación de la insidia, por la estrecha relación de los mecanismos adictivos con las otras procesos endocrinos y emocionales orquestados por el sistema límbico.



La adicción es una enfermedad crónica, con un patrón de recaídas y con múltiples intentos por parte de la persona afectada de poder controlar el consumo. En la complejidad y profundidad de los factores determinantes de su desarrollo, en la severidad de daño en el funcionamiento cerebral y en amplitud de consecuencias físicas, psicológicas y familiares, las personas afectadas por una adicción necesitan de un tratamiento específico para lograr una sana y equilibrada recuperación.



# Tratamiento



Los trabajadores de la salud, en especial, y la sociedad en general, enfrentan la expectativa de una cura para la dependencia a las drogas. Sin embargo, los desórdenes adictivos se semejan a otros trastornos médicos crónicos, como la diabetes o la hipertensión, que se caracterizan por un patrón de remisiones y recaídas. Por lo tanto, el éxito del tratamiento no puede medirse en términos de cura, sino más bien, en una mejoría del funcionamiento social, psicológico y físico, en la reducción del consumo y disminución de las complicaciones.

La dependencia a drogas puede ser tratada exitosamente con métodos de base científica, tratamientos adecuados y seguimiento. Los mejores resultados en el tratamiento se obtienen de una combinación de terapia cognitivo conductual, terapia familiar, consejería para dejar las drogas, programa de los doce pasos, farmacoterapia y servicios sociales, (Bronner, R., et. al., 1995). Los mejores programas ofrecen una combinación de terapias y otros servicios que cumplen las necesidades individuales de cada paciente, y son diseñados de acuerdo a la edad, sexo, cultura, orientación sexual, embarazo, residencia, trabajo, relación parental, abuso físico o sexual y cualquier otro trastorno asociado. Un único tratamiento no es apropiado para todos los pacientes. Aparear el tipo de centro, intervenciones y otros servicios a las necesidades particulares de cada individuo es crucial para el éxito. Aparte del trabajo específico con las drogas, es necesario atender múltiples necesidades del paciente, tanto médicas, psicológicas, sociales, vocacionales, como legales, (NIDA Notes, 1999, Diamond, G., Liddle, H., 1996, West, S., 1999).

Dada la multiplicidad de factores asociados al consumo, la intensidad y profundidad de los cambios emocionales, familiares y sociales asociados al consumo, la recuperación de un trastorno adictivo, requiere de un tiempo prolongado para realizar los cambios necesarios. Un factor clave en el éxito del tratamiento, es enganchar al paciente a un programa a largo plazo, que permita trabajar todas sus áreas dañadas y estar atento a las recaídas. La retención es uno de los predictores más fuertes y consistentes de éxito de tratamiento, (Fiorentine, R., 1997, 1999).

El tratamiento de la procesos adictivos se asemeja mucho al de otras enfermedades crónicas como la hipertensión y la diabetes, con dificultades de adherencia al tratamiento, recaídas frecuentes y poca atención a los factores no adictivos asociados.

# Conclusión

Sin lugar a dudas, la dependencia a drogas es una enfermedad muy compleja, que obliga a desprenderse de posiciones estereotipadas y prejuicios para dar lugar a una comprensión científica que permita entender y tratar todos los mecanismos que intervienen en su génesis y desarrollo.

La neurociencia hace aportes significativos a la comprensión de la dependencia. La adicción es una enfermedad en la que los mecanismos de control de la conducta, especialmente, los relacionados con el control motivacional y emocional están alterados. En los sistemas de recompensa cerebral, el sistema límbico juega un papel fundamental, ya que es el encargado de regular los procesos homeostáticos y orquestar los comportamientos motivados, tal como el comer o beber. Este sistema trabaja en estrecha relación con el sistema endocrino y el sistema nervioso autónomo. La dinámica del sistema límbico está sujeta a la regulación de las hormonas esteroideas, en especial los glucocorticoides. Esta relación del sistema límbico con el endocrino y el autónomo explica la estrecha relación entre consumo de drogas y los trastornos endocrinos, hormonales, sexuales, del apetito y las manifestaciones físicas autónomas.

La droga desequilibra todas las estructuras y funciones cerebrales que trabajan armoniosamente para mantener el buen funcionamiento mental. Las sustancias adictivas producen un cambio gradual en la organización funcional, provocando un desplazamiento en los puntos de ajuste de los procesos motivacionales, orientándolos hacia la conducta compulsiva de búsqueda de la droga, y emocionales, al desplazar las sensaciones hedónicas positivas hacia el predominio del afecto negativo por ausencia de la sustancia. La intensidad y cronicidad del consumo, conlleva a una preeminencia de la compulsión sobre cualquier otra motivación, y a la necesidad de alivio ante la ausencia de la droga, al extremo que el control conciente o volitivo pierde toda fuerza, para dar cabida sólo a la necesidad imperiosa e incontrolable, en estadios avanzados del consumo de la droga.

Esta perspectiva necesariamente tiene que ampliarse y complementarse con los aspectos genéticos, psicológicos, de personalidad, sociales, familiares y las experiencias del sujeto. Todos ellos interactúan de manera compleja y diferente en la individualidad de cada persona, de su interacción y de la preponderancia de cada factor dependerá la característica del trastorno adictivo en cada sujeto en particular.

Todo lo expuesto, es una sobresimplificación de los procesos neuropsicobiológicos determinantes de la adicción, orientada a facilitar su comprensión. Es necesario continuar con una mente abierta y dispuesta a informarse, cada vez más, de los nuevos hallazgos en este campo, para servirse del conocimiento científico con miras a comprender mejor la conducta adictiva en cada persona, y por la tanto, mejorar las opciones de tratamiento, aliviando la carga de dolor y sufrimiento que vive la persona que ha sido secuestrada involuntariamente por una adicción.

# Bibliografía

1. Abi-Dargham, A., Krystal, J., Anjilvel, S., Scanley, B., Zoghbi, S., Baldwin, R., et. al. (1998). Alterations in benzodacepines receptors in tipe II alcoholic subjects measured with SPECT and lomazenil. Am. J. Psychiatry. 155: 1550-1555.
2. Alamo, C., López, M., (1996). Aspectos neurofarmacológicos de la dependencia a opiáceos. En A. Valbuena y C.Alamo. Avances en toxicomanías y alcoholismo. Aspectos conceptuales, farmacológicos clínicos terapéuticos y médico-legales. Alcalá de Henares. Servicio de Publicaciones de la Universidad de Alcalá, 39-56.
3. Alguacil, L., Iglesias, V., Alámo, C., (1996). Mecanismos bioquímicos de la dependencia a opiáceos. Farmacología del SNC, 5, 17-22.
4. Altman, J., Everitt, B., Glautier, S. et. al., (1996). The biological, social and clinical bases of drug addiction: come-nary and debate. Psychopharmacology, 125, 285-245.
5. Arana, G., Hyman, S., (1991). Handbook of Psychiatric Drug Therapy. Second Edition. Little Brown Handbook, Boston.
6. Baker, T., Morse, E., Sherman, J., (1987). The motivation to use drugs: a psychobiological analysis of urges. En Revers, P. The Nebraska Symposium on Motivation: Alcohol Use and Abuse.
7. Bejarano, J., Ugalde, F., (2003). Consumo de Drogas en Costa Rica. Resultados de la Encuesta Nacional 2000-2001. Instituto sobre Alcoholismo y Farmacodependencia. Costa Rica.
8. Best, S., Olivito, A., Kosten, T., (1996). Opioid addiction. Recent advances in detoxification and maintenance therapy. CNS Drugs, 6, 301-314.
9. Bozarth, M., (1987). Ventral tegmental reward system. IN J. Engel, L.Oreland, B, Pernor, S. Rossner, L., Pelhorn (Eds). Brain reward systems and abuse (PP.1-17). New York: Reven Press.
10. Bowersox, J., (1995). Heroin update: smoking, injecting cause similar effects; usage patterns may shifting. NIDA NOTES 10:8.9.

11. Brooner, R., Kidorf, M., King, V., Bigelow, L., (1995). Preliminary results from a controlled clinical trial of behavior therapy for antisocial opioid abusers. Abstract presented at the 57th Annual Scientific Meeting of the College on Problems of Drug Dependence, Scottsdale, AZ.
12. Brien Charles, P., (1994). Overview: The treatment of Drug Dependence. Addiction, (89), 1565-1569.
13. Caballero, L., (2000). Adicción a la cocaína: de la neurobiología a la clínica humana. Jano; 2(1)5-9.
14. Crespo, J., Martín, S., Ambrosio, E. (2001). Neuroadaptaciones en los sistemas glutamatérgico y dopaminérgico durante la abstinencia de la cocaína. Adicciones; 13 (1): 7-16.
15. Cloninger, C., (1987). Neurogenetic adaptive mechanisms in alcoholism. Science, 336, 410-416.
16. Dichiagra, G., Acquis, E., Carroni, E., (1991). Role of Mesolimbic Dopamine in the motivational effects of drug brain dialysis and place preference studies, in Willner, P. and Scheel Kregger J. (Eds). The Mesolimbic Dopamine System: Motivation to action: p 367-386.
17. Diamond, G., Liddle, H., (1996). Resolving a therapeutic impasse between parents and adolescents in multidimensional family therapy. Journal of Consulting and Clinical Psychology 64(3): 481-488.
18. Farrell, M., (1994). Opiate Withdrawal. Addiction, 89, 1471-1475.
19. Fiorentine, R., (1999). After drug treatment: Are 12-step programs effective in maintaining abstinence? American Journal of Drug and Alcohol Abuse 25(1)93-116.
20. Fiorentine, R., Anglin, M., (1997). Does increasing the opportunity for counseling increase the effectiveness of outpatient drug treatment? American Journal of Drug and Alcohol Abuse 25 (1) 369-382.
21. Guardia, J., Prat, G., (1997). Psicobiología del alcoholismo. Medicina del trabajo, 6:287-305.
22. Goeders, N., Guerin, G., (1996). Role of corticosterone in intravenous cocaine self-administration. Neuroendocrinology, 64:337-348.
23. Gulya, K., Grant, K., Valverius, P., Hoffman, P., Tabakoff, B., (1991). Brain regional specificity and time course of changes in the NMDA receptor-ionophore complex during ethanol withdrawal. Brain Res, 547, 129-134.

24. Harvey, J., Kosofsky, B., (1998). Cocaine: Effects on the developing brain. Annals of the New York Academy of Sciences, Volume 846.
25. Haefely, W., (1993). The biological basis of Benzodiazepines Actions. J of Psychoactive Drugs, 15: 19-39.
26. Heins, A., Ragan, P., Jones, D., et. al., (1998). Reduced central serotonin transporters in alcoholism. American Journal of Pschiatry, 155, 1544-1549.
27. Hermes, W., Galperin, A., (1992). The Encyclopedia of Psychoactive Drugs: Marijuana, its effects on Mind and Body. Chelsa House Pubeshers.
28. Hoes, M., (1999). Relapse prevention in alcoholics. A review of acamprosate versus naltrexone. Clinical Drug Investigation. 17, 211-216.
29. Jacobsen, L., Kosten, T., (1989).Naloxone challenge as a biological predictor of treatment outcome in opiate addicts, American journal of Drug and Alcohol Abuse, 15, pp.355-366.
30. Jellinek, E., (1960). Desease concept of alcoholism. College and university press. New Haven, N.Y.
31. Kalivas, P., Stewart, J., (1991). Dopamine transmission in the initiation and expression of drug and stress induced sensitization of motor activity. Brain Res Rev, 16, 223-44.
32. Kalivas, P., (1995). Interactions between dopamine and excitatory amino acids in behavioral sensitization to psychostimulants. Drug Alcohol Depen. 37-95.
33. Kreek, M., (1996). Opiates, opioids and addiction. Molecular Psychiatry 1:232-254.
34. Kosten, T., (1998). Addiction as a brain disease (editorial). American Journal of Psychiatry, 155, 711-713.
35. Kuchar, M., Ritz, M., (1991). Cocaine and Dopamine reward: Trends in neuroscience, pp 229-232.
36. Lechner, A., (1999). Science–based views of drug addiction and its treatment. JAMA, 282, 1314-1316.

37. Malison, R., Best, S., Van Dick, C., McCance, E., Wallace, E., Laruelle, M., et. al. Elevated striatal dopamine transporters during acute cocaine abstinence as measured by CIT SPECT. Am J Psychiatry 1998, 155: 832-834.
38. McCann, U., Mertl, M., Eligulashvili, V., Ricaurte, G., (1999). Cognitive performance in 3-4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "ecstasy") users: a controlled study. Psychopharmacology 143: 417-425.
39. Mathias, R., (1999). "Ecstasy" Damages the brain and impairs memory in humans. NIDA NOTES, 14, 10-11.
40. Millaps, C., Azrin, R., Mittenberg, W., (1994). Neuro-psychological effects of chronic cannabis use on the memory and intelligence of adolescents. Journal of Child and Adolescent Substance Abuse, 3, 47-55.
41. National Institute of Health. (1998). Effective medical treatment of opiate addiction. NIH Consensus Statement. JAMA, 280, 1936-1943.
42. Nestler, I., (1994). Molecular neurobiology of drug addiction. Neuropsychopharmacology, 11, 77-87.
43. NIDA Notes. (1999). Principles of drug addiction treatment: A research-based guide.
44. Noble, E., et. al., (1993). Allelic association of the D2 dopamine receptor gene with cocaine dependence. Drug and Alcohol Dependence, 33, 271-285.
45. O'Brien, C., McLellan, A., (1996). Mitos sobre el tratamiento de la adicción. The Lancet (Ed. ES.), 347, 237-240.
46. O'Brien, C., Eckart, M., Linnoila, M., (1995). Pharmacotherapy of alcoholism. In F.E. Bloom, D., Kupfer (Eds). Psychopharmacology: The fourth generation of progress (pp.1745-1755). New York: Raven Press.
47. Olney, J., Farber, N. (1995). Glutamine receptor dysfunction and challenge of building a perfect theory to explain schizophrenia. Archives of General Psychiatry, 52, 1019-1024.
48. OMS. (2002). Neurociencia del consumo y dependencia de sustancias psicoactivas. Ginebra.
49. Papez, J., (1937). A proposed mechanism of emotion. Arch Neurol Psychiatry; 38:725-743.
50. Pineda, J., Torrecilla, M., (1999). Mecanismos neurobiológicos de la adicción a drogas. Trastornos adictivos; 13(1)7-16.



51. Piazza, P., Demiere, J., Maccari, S., Le Moal, M., Mormede, P., (1991). Individual vulnerability to drug self-administration: action of corticosterone do dopaminergic system as a posible pathophysiological mechanism, in Willner, and Scheel-Kruger, J. (Eds). The Mesolimbic Dopamine System: From Motivation to Action; pp. 473-496.
52. Piazza, P., Demiere, J., LeMoal, M., Simon, H., (1991). Factors that predict individual vulnerability to amphetamine self-administration. Science, 245; 1511-1513.
53. Pormeleau, O., Pormelau, C., (1984). Neuroregulators and the reinforcement of smoking: towards a biobehavioral explanation. Neurosci. Biobehav. Rev. 8: 503-513.
54. Robinson, T., Berridge, K., (1993). The neural basis of drug craving: an incentive -sensitization theory of addiction. Rev Brain Res 1993; 18: 247-291.
55. Rocha, B., Fumagalli, F., Gainetdinov, R., Jones, S., Giros, B., Miller, G., Caron, M. (1998). Cocaine self-administration in dopamine-transporter knockout mice. Nature Neuroscience 1(2): 132-137.
56. Self, D., Eric, J., (1995). Molecular mechanisms of drug reinforcement and adicction. Annual Review of Neuroscience, 18, 463-495.
57. Shaw, J., Kolesar, G., Sellers, E., Kaplan, H., Sandor, P., (1981). Development of optimal treatment tactics for alcohol withdrawal. Assessment and effectiveness of supportive care. J. Clin. Psychiatr. Res, 26(2), 117-23.
58. Stein, E., Pankiewicz, J.,Harsch, H., Cho, J., Fuller, S., Hoffmann, R., et. al. Nicotine induced limbic cortical activation in the human brain : a functional MRI study. Am J Psychiatry 1998: 155:1009-1015.
59. Schwartz, R., (1987). Marihuana: An overview: Pediatrics Clinics of North America, 34, 305-317.
60. Tabakoff, B., Hoffman, P., (1987). Biochemical psychopharmacology of alcohol. In H.Y. Meltzer (Eds), Psychopharmacology: The third generation of progress (pp1521-1526). New York: Raven Press.
61. Trujillo, K., Herman, J., Schafer, M. Mansour, A., Meador Woodruff, J, Watson S., Akil, H., (1993). Drug reward and brain circuitry: Recent advances and future directions. In S.G. Korenman, Barchas (Ess). Biological basis for substance abuse (pp 119-142). New York: Oxford University Press.
62. Velasco, R., (1991). Esa enfermedad llamada alcoholismo. Ed. Trillas, Mexico.

63. Volkow, N., et. al., (2001). Association of dopamine transporter reduction with psychomotor impairment in methamphetamine abusers. American Journal of Psychiatry 158 (3): 377-382.
64. Volkow, N., Ding, Y., Fowler, J., and Wang, G. (1996). Cocaine addiction: Hypothesis derived from imaging studies with PET. Journal of Addictive Diseases 15: 55-71.
65. Volkow, N., Wang, G., Fowler, J., Logan, J. Hitzemann, R., Ding, Y., et al., (1996). Decreases in dopamine receptors but not in dopamine transporters in alcoholics. Alcoholism: Clinical and Experimental Research; 20: 1594-1598.
66. Volkow, N., Fowler, J., Wang, F., Goldstein, R., (2002). Role of dopamine, the frontal cortex and memory circuits in drug addiction: insights from imaging studies. Neurobiology of Learning and Memory, 78: 610-624.
67. West, S., (1999). Pharmacological treatment of alcohol dependence JAMA, 281, 1318-1325.
68. Wikler, A., (1973). Dynamics of drug dependence: implications of a conditioning theory for research and treatment. Archive of General Psychiatry, 28, 611-616.
69. Wise, A., (1996). Neurobiology of addiction. Curr Opin Neurobiol; 6:243-251.
70. Zuckerman, M., (1986). Sensation seeking and the endogenous deficit theory of drug abuse. National Institute of Drug Abuse Research Monographs Series, 74, 59-70