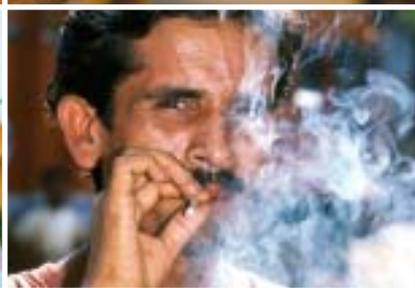


Neurociencia del consumo y dependencia de sustancias psicoactivas



Organización
de los
Estados
Americanos

Comisión
Interamericana para
el Control del Abuso
de Drogas CICAD



Organización
Panamericana
de la Salud



Organización
Mundial de la
Salud

Neurociencia del Consumo y Dependencia de Sustancias Psicoactivas



ORGANIZACIÓN
DE LOS
ESTADOS
AMERICANOS

COMISIÓN
INTERAMERICANA PARA EL
CONTROL DEL ABUSO DE
DROGAS CICAD



Oficina Regional
de la OMS



ORGANIZACIÓN
MUNDIAL
DE LA SALUD

Edición original en inglés:

Neuroscience of psychoactive substance use and dependence

ISBN 92 4 156235 8

© World Health Organization, 2004

Biblioteca Sede OPS - Catalogación en la fuente

Organización Mundial de la Salud

Neurociencia del consumo y dependencia de sustancias psicoactivas.

Washington, D.C: OPS, © 2005.

ISBN 92 75 32579 0

I. Título

1. PSICOTRÓPICOS -- farmacología

2. TRASTORNOS RELACIONADOS CON SUSTANCIAS

3. PSICOFARMACOLOGÍA

4. CEREBRO -- efectos de drogas

NLM WM270

La Organización Panamericana de la Salud dará consideración muy favorable a las solicitudes de autorización para reproducir o traducir, íntegramente o en parte, alguna de sus publicaciones. Las solicitudes y las peticiones de información deberán dirigirse al programa Regional en alcohol y abuso de sustancias de la Unidad de Salud Mental y Programas Especializados, Organización Panamericana de la Salud, Washington, DC, Estados Unidos de América, que tendrá sumo gusto en proporcionar la información más reciente sobre cambios introducidos en la obra, planes de reedición, y reimpressiones y traducciones ya disponibles.

©Organización Panamericana de la Salud, 2005

Las publicaciones de la Organización Panamericana de la Salud están acogidas a la protección prevista por las disposiciones sobre reproducción de originales del Protocolo 2 de la Convención Universal sobre Derecho de Autor. Reservados todos los derechos.

Las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que aparecen presentados los datos que contiene no implican, por parte de la Secretaría de la Organización Panamericana de la Salud, juicio alguno sobre la condición jurídica de países, territorios, ciudades o zonas, o de sus autoridades, ni respecto del trazado de sus fronteras o límites.

La mención de determinadas sociedades mercantiles o de nombres comerciales de ciertos productos no implica que la Organización Panamericana de la Salud los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos. Salvo error u omisión, las denominaciones de productos patentados llevan en las publicaciones de la OPS letra inicial mayúscula.

Diagramación de texto en español: MORIMOTOdesign

Impreso en Maryland, EE.UU. por Signature Book Printing

Índice

Índice	iii
Prólogo	x
Agradecimientos	xii
Anexo 1	xvi
Lista de Referencias y Colaboradores	xvi
Siglas y Acrónimos	xviii
Capítulo 1. Introducción	1
Estructura del presente informe	1
Sustancias psicoactivas y su estatus sociolegal	2
Uso global de sustancias psicoactivas	4
Tabaco	4
Alcohol	6
Uso ilícito de sustancias controladas	9
Efectos adversos de las sustancias psicoactivas y sus mecanismos de acción	10
Relación de las farmacodependencias con las neurociencias	12
Carga de daños a la salud por el uso de sustancias psicoactivas	16
Referencias	17
Capítulo 2. Mecanismos Cerebrales: Neurobiología y Neuroanatomía	19
Introducción	19
Estructura del cerebro	19
La neurona	25
Soma	25
Dendritas	26
Axón	28
Botones terminales	28
Neurotransmisión	29
Potencial de acción	29
Liberación de neurotransmisores	30
Receptores	31
Neurotransmisores	32
Acetilcolina	33
Ácido g-aminobutírico	33
Glutamato	33

Dopamina	34
Norepinefrina	34
Serotonina	34
Péptidos	35
Genes	35
Efectos celulares y neuronales de las sustancias psicoactivas	36
Efectos celulares	36
Efectos neuronales	38
Conclusión	38
Referencias	40

Capítulo 3. Procesos Bioconductuales Subyacentes a las Farmacodependencias

Introducción	43
Definición de términos	44
Condicionamiento clásico o pavloviano	44
Condicionamiento operante o instrumental	46
Reforzamiento	47
Recompensa	47
Incentivo	47
Motivación	48
Motivación por incentivo	48
La recompensa de las drogas no explica por sí misma las farmacodependencias	48
Las farmacodependencias como respuesta a la motivación por incentivo	49
Las farmacodependencias como respuesta a la abstinencia	50
Dopamina y aprendizaje por reforzamiento	50
Drogas adictivas como sustitutas de los reforzadores convencionales	51
Dopamina y sensibilización al incentivo	52
Sensibilización psicomotora	53
Sensibilización y recompensa de drogas	53
Sensibilización y tolerancia	54
Diferencias individuales	55
Sumario	58
Referencias	61

Capítulo 4. Psicofarmacología de la Dependencia de las Diferentes

Clases de Drogas	67
Introducción	67
Alcohol (etanol)	69
Introducción	69
Efectos sobre la conducta	69
Mecanismos de acción	70
Tolerancia y abstinencia	70
Adaptaciones neurobiológicas al uso prolongado	71
Tratamiento farmacológico de la dependencia del alcohol	72

ÍNDICE

Sedantes e hipnóticos	73
Introducción	73
Efectos sobre la conducta	73
Mecanismos de acción	73
Tolerancia y abstinencia	74
Adaptaciones neurobiológicas al uso prolongado	74
Tabaco	75
Introducción	75
Efectos sobre la conducta	75
Mecanismos de acción	76
Tolerancia y abstinencia	77
Tratamiento farmacológico de la dependencia de la nicotina	78
Opioides	79
Introducción	79
Efectos sobre la conducta	79
Mecanismos de acción	80
Tolerancia y abstinencia	80
Adaptaciones neurobiológicas al uso prolongado	81
Tratamiento farmacológico de la dependencia de los opioides	81
Canabinoides	85
Introducción	85
Efectos sobre la conducta	86
Mecanismos de acción	86
Tolerancia y abstinencia	88
Adaptaciones neurobiológicas al uso prolongado	88
Cocaína (clorhidrato y crack)	89
Introducción	89
Efectos sobre la conducta	89
Mecanismos de acción	89
Tolerancia y abstinencia	90
Adaptaciones neurobiológicas al uso prolongado	90
Tratamiento farmacológico de la dependencia de la cocaína	91
Anfetaminas	94
Introducción	94
Efectos sobre la conducta	94
Mecanismos de acción	96
Tolerancia y abstinencia	96
Adaptaciones neurobiológicas al uso prolongado	96
Éxtasis	97
Introducción	97
Efectos sobre la conducta	98
Mecanismos de acción	98
Tolerancia y abstinencia	98
Adaptaciones neurobiológicas al uso prolongado	99
Solventes volátiles	99

Introducción	99
Efectos sobre la conducta	100
Mecanismos de acción	100
Tolerancia y abstinencia	102
Adaptaciones neurobiológicas al uso prolongado	102
Alucinógenos	103
Introducción	103
Efectos sobre la conducta	104
Mecanismos de acción	104
Tolerancia y abstinencia	104
Adaptaciones neurobiológicas al uso prolongado	108
Sumario	108
Referencias	109
Capítulo 5. Bases Genéticas de las Farmacodependencias	125
Introducción	125
Estudios de familias, gemelos y adopción: estimaciones de la heredabilidad	127
Identificación de las posiciones cromosómicas de interés:	
estudios de acoplamiento	127
Enfoque de genes candidatos	128
Estudios en animales	128
Genética de la dependencia del tabaco	130
Heredabilidad de la dependencia del tabaco	130
Dependencia del tabaco y estudios de acoplamiento	131
Genes candidatos para la dependencia del tabaco	131
Receptores nicotínicos	131
Metabolismo de la nicotina	131
Genética de la dependencia del alcohol	132
Heredabilidad de la dependencia del alcohol	132
Dependencia del alcohol y estudios de acoplamiento	133
Genes candidatos para la dependencia del alcohol	134
Alcohol deshidrogenasa	135
Genética de la dependencia de los opioides	136
Heredabilidad de la dependencia de los opioides	136
Dependencia de los opioides y estudios de acoplamiento	136
Genes candidatos para la dependencia de los opioides	136
Genética de los riesgos combinados de la dependencia de tabaco, alcohol, opioides y otras sustancias psicoactivas	138
Heredabilidad de la farmacodependencia	138
Estudios de acoplamiento de la farmacodependencia	139
Genes candidatos implicados en la farmacodependencia	140
Factores de confusión en estudios de acoplamiento y genes candidatos	147
Entorno	147
Heterogeneidad genética	148

Fenotipo	148
Comorbilidad	148
Cuestiones metodológicas	148
Futuras direcciones	149
Aspectos sociales y culturales	150
Factores de riesgo y de protección para la dependencia: panorama general	150
Sumario	151
Referencias	153
Capítulo 6. Trastornos Concurrentes	169
Introducción	169
Hipótesis que pueden explicar la comorbilidad observada	170
Esquizofrenia	171
Tabaco y esquizofrenia	171
Dependencia de psicoestimulantes (cocaína y anfetamina) y esquizofrenia	174
Alcohol y esquizofrenia	175
Interacciones neurobiológicas entre la esquizofrenia y los efectos de las sustancias psicoactivas	176
Depresión	180
Tabaquismo y depresión	180
Dependencia de psicoestimulantes y depresión	182
Alcohol y depresión	183
Interacciones neurobiológicas entre la depresión y los efectos de las sustancias psicoactivas	184
Discusión y conclusiones	187
Referencias	191
Capítulo 7. Cuestiones Éticas en la Investigación Neurocientífica del Tratamiento y Prevención de las Farmacodependencias	209
Introducción	209
Tipos de investigación neurocientífica de las farmacodependencias	209
Experimentos en animales	209
Investigación epidemiológica de las farmacodependencias	209
Estudios experimentales en humanos	210
Estudios clínicos de farmacoterapias para las farmacodependencias	210
Estudios de farmacoterapias para prevenir las farmacodependencias	211
Enfoques para el análisis ético	211
Principios de la ética biomédica	216
Derechos humanos	217
Ética de la experimentación en animales en la investigación neurocientífica	218
Principios éticos en la investigación neurocientífica en humanos	219
Revisión ética independiente de riesgos y beneficios	219
Consentimiento informado	219

Inclusión de sujetos	220
Privacidad y confidencialidad	221
Cuestiones éticas emergentes en la investigación neurocientífica	222
Investigación en personas vulnerables	222
¿Las personas farmacodependientes son vulnerables?	223
Estudios de provocación	223
Cuestiones éticas de la investigación epidemiológica de las farmacodependencias	224
Cuestiones éticas de los estudios clínicos sobre el tratamiento farmacológico de las farmacodependencias	225
Diseño de estudios	225
Equidad distributiva	226
Conflictos de interés	226
Estudios de intervenciones farmacológicas preventivas para las farmacodependencias	227
Estudios de intervención temprana	227
Usos preventivos de inmunoterapias para drogas	229
Implicaciones de la investigación neurocientífica en los modelos de las farmacodependencias	231
Implicaciones de la investigación neurocientífica en los tratamientos de las farmacodependencias	232
Acceso a tratamientos	232
Tratamiento legal coercitivo	233
Argumentos para el tratamiento bajo coerción legal	233
Sumario y conclusiones	235
Referencias	236
Capítulo 8. Conclusiones e Implicaciones en las Políticas de salud Pública	241
Introducción	241
Avances en la neurociencia del uso y dependencia de sustancias psicoactivas y sus implicaciones	241
Avances potenciales en políticas, prevención y tratamientos a partir de los descubrimientos neurocientíficos	243
Cuestiones éticas en la aplicación de los descubrimientos neurocientíficos	244
El papel de la Organización Mundial de la Salud	247
Implicaciones en las políticas de salud pública	247
Conclusión	249
Referencias	249
Índice Analítico	251

Prólogo

El uso y dependencia de sustancias psicoactivas representan un factor significativo en el incremento de la carga total de morbilidad a nivel mundial. El Informe Mundial de la Salud 2002 (OMS) estableció que el 8,9% de la carga total de morbilidad se atribuye al uso de sustancias psicoactivas, asociadas en un 4,0% al tabaco, 4,1% al alcohol y 0,8% a las drogas ilícitas. En muchos países el impacto del uso y dependencia de sustancias psicoactivas se relaciona con un amplio conjunto de problemas de salud y de exclusión social, que contribuyen a la expansión de la carga de morbilidad, entre los cuales resalta el aumento del VIH/SIDA a través del uso de drogas intravenosas.

En el presente libro sobre neurociencias de las adicciones, la OMS ha procurado proporcionar por primera vez una descripción general y completa de los factores biológicos y bioquímicos relacionados con el uso y la dependencia de sustancias psicoactivas, como resultado de los conocimientos acumulados en los últimos 20 a 30 años. Además, el libro destaca los mecanismos de acción de los diferentes tipos de sustancias psicoactivas, y explica las formas en que su uso puede desencadenar en el síndrome de la dependencia.

Aunque se focaliza más en los mecanismos cerebrales de los neurotransmisores, el libro también examina los factores sociales y ambientales que influyen en el uso y la dependencia de las sustancias y las implicaciones éticas de las nuevas estrategias de intervención biológica.

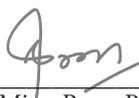
La traducción y distribución de este libro en América Latina se hace con el fin de lograr una mayor disponibilidad y difusión de estudios en lenguaje español, además de una mayor comprensión de los efectos bioquímicos del consumo de drogas. También se pretende lograr una mayor sensibilización en el sector político, el sistema judicial, de protección social, agencias coordinadoras, así como profesionales de la salud, educadores y la población general.

En estudios de prevalencia realizados en América Latina con adolescentes se ha encontrado que existe baja percepción de daño relacionado con el consumo de sustancias psicoactivas (Observatorio Interamericano sobre Drogas, OI/CICAD, SIDUC 2004). Si bien queda aún mucho por investigar en el ámbito del consumo y la dependencia de sustancias, el presente libro amplía los conocimientos acerca de la naturaleza de las adicciones y sus posibles aplicaciones en la elaboración de políticas más adecuadas.

La publicación y distribución de este libro en español ha sido posible gracias al trabajo conjunto entre la Organización Panamericana de la Salud, oficina

regional de la Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS) y la Comisión Interamericana para el Control del Abuso de Drogas de la Organización de los Estados Americanos (CICAD/OEA).

Creemos en la importancia de este libro y de los aportes presentados basados en evidencias científicas sobre el uso y dependencias de sustancias, los cuales permitirán establecer un mayor compromiso de los Ministerios de Salud, las Comisiones Nacionales de Drogas, las instancias normativas, científicos, docentes, profesionales de la salud y estudiantes para responder más adecuadamente a los problemas relacionados al uso de sustancias, dentro del ámbito de la salud pública.



Dr. Mirta Roses Perriago
Directora
Organización Panamericana
de la Salud (OPS)



James Mack
Secretario Ejecutivo
Comisión Interamericana para el
Control del Abuso de Drogas (CICAD)

Agradecimientos

La Organización Mundial de la Salud desea agradecer a los muchos autores, revisores, consultores e integrantes del personal de la OMS, cuyos conocimientos hicieron posible el presente informe. El manuscrito final fue preparado por Franco Vaccarino, del Centro de Adicciones y Salud Mental, de Toronto, Canadá, con la asistencia de Susan Rotzinger. Los capítulos inicial y final fueron escritos por Robin Room, del Centro de Investigaciones Sociales sobre el Alcohol y las Drogas de la Universidad de Estocolmo, Suecia, con la colaboración de Isidore Obot y Maristela Monteiro, del Departamento de Salud Mental y Toxicomanías de la OMS.

Agradecemos especialmente a las siguientes personas, quienes aportaron las revisiones que formaron la base de la versión definitiva del presente informe:

Helena M. T. Barros, Universidad Federal de la Fundación de Ciencias Médicas, Porto Alegre, Brasil; Lucy Carter, Instituto de Biociencias Moleculares, Universidad de Queensland, St Lucia, Queensland, Australia; David Collier, Sección de Genética del Instituto de Psiquiatría, Londres, Inglaterra; Gaetano Di Chiara, Departamento de Toxicología, Universidad de Cagliari, Cagliari, Italia; Patricia Erickson, Centro de Adicciones y Salud Mental, Toronto, Ontario, Canadá; Sofia Gruskin, Departamento de Población y Salud Internacional, Facultad de Salud Pública de la Universidad de Harvard, Boston, MA, EE.UU.; Wayne Hall, Instituto de Biociencias Moleculares, Universidad de Queensland, St Lucia, Queensland, Australia; Jack Henningfield, Facultad de Medicina de la Universidad Johns Hopkins, y Pinney Associates, Bethesda, MD, EE.UU.; Kathleen M. Kantak, Departamento de Psicología, Universidad de Boston, Boston, MA, EE.UU.; Brigitte Kieffer, Escuela Superior de Biotecnología de Estrasburgo, Illkirch, Francia; Harald Klingemann, Facultad de Trabajo Social de la Universidad de Ciencias Aplicadas, Berna, Suiza; Mary Jeanne Kreek, Laboratorio de Biología de Enfermedades Adictivas, Universidad Rockefeller, Nueva York, NY, EE.UU.; Sture Liljequist, División de Investigación de Farmacodependencias, Instituto Karolinska, Estocolmo, Suecia; Rafael Maldonado, Laboratorio de Neurofarmacología, Universidad Pompeu Fabre, Barcelona, España; Athina Markou, Instituto de Investigaciones Scripps, La Jolla, CA, EE.UU.; Gina Morato, Universidad Federal de Santa Catarina, Santa Catarina, Brasil; Katherine Morley, Instituto de Biociencias Moleculares, Universidad de Queensland, St Lucia, Queensland, Australia; Karen Plafker, Departamento de Población y Salud Internacional, Facultad de Salud Pública de

la Universidad de Harvard, Boston, MA, EE.UU.; Andrey Ryabinin, Universidad de Ciencias de la Salud de Oregon, Portland, OR, EE.UU.; Allison Smith, Departamento de Población y Salud Internacional, Facultad de Salud Pública de la Universidad de Harvard, Boston, MA, EE.UU.; Rachel Tyndale, Departamento de Farmacología, Universidad de Toronto, Toronto, Ontario, Canadá; Claude Uehlinger, Centro Psicosocial de Friburgo, Friburgo, Suiza; Franco Vaccarino, Centro de Adicciones y Salud Mental, Toronto, Ontario, Canadá; Frank Vocci, Instituto Nacional de Abuso de Drogas (NIDA), Bethesda, MD, EE.UU.; David Walsh, Instituto Nacional de los Medios y la Familia, Minneapolis, MN, EE.UU..

También deseamos agradecer a las organizaciones científicas internacionales que nos proporcionaron documentos que reflejan sus puntos de vista sobre la investigación y los tratamientos para las farmacodependencias. Entre éstas figuran el Colegio de Problemas de las Dependencias de Drogas (CPDD) y la Sociedad Internacional de Medicina para las Adicciones (ISAM, por sus siglas en inglés).

Numerosas personas participaron en las diversas consultas realizadas para llevar a cabo el presente proyecto. La primera de estas consultas tuvo lugar en Nueva Orleans, LA, Estados Unidos, en el año 2000, a la que asistieron expertos en representación de varias organizaciones internacionales, incluyendo el CPDD, la Sociedad Internacional de Investigaciones Biomédicas sobre el Alcoholismo (ISBRA), el Instituto Nacional de Abuso de Drogas (NIDA), el Instituto Nacional de Salud Mental (NIMH) e importantes especialistas en el campo (véase la siguiente lista). La segunda consulta se realizó en México en junio de 2002, en la que se presentó y discutió ampliamente un borrador del informe. Agradecemos a las siguientes personas sus contribuciones al informe:

Héctor Velásquez Ayala, Facultad de Psicología, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México; Floyd Bloom, Instituto de Investigaciones Scripps, La Jolla, CA, EE.UU.; Dennis Choi, Departamento de Neurología, Facultad de Medicina de la Universidad Washington, St Louis, MO, EE.UU.; Patricia Di Ciano, Universidad de Cambridge, Cambridge, Inglaterra; Nady El-Guebaly, Facultad de Medicina de la Universidad de Calgary, Calgary, Alberta, Canadá; Humberto Estañol, Consejo Nacional contra las Adicciones, Ciudad de México, México; Steven Hyman, Instituto Nacional de Salud Mental, Bethesda, MD, EE.UU.; Mark Jordan, Nyon, Suiza; Humberto Juárez, Consejo Nacional contra las Adicciones, Ciudad de México, México; Michael Kuhar, División de Farmacología, Universidad Emory, Atlanta, GA, EE.UU.; Stan Kutcher, Instituto Canadiense de Investigaciones de la Salud, Ottawa, Ontario, Canadá; Michel Le Moal, Instituto Nacional de Salud e Investigaciones Médicas, Burdeos, Francia; Scott MacDonald, Centro de Adicciones y Salud Mental, Toronto, Ontario, Canadá; Guillermina Natera, Instituto Nacional de Psiquiatría, Ciudad de México, México; Raluca Popovici, Pinney Associates, Bethesda, MD, EE.UU.; Linda Porrino, Facultad de Medicina de la Universidad Wake Forest, NC, EE.UU.; David Roberts, Facultad de Medicina de la Universidad Wake Forest, NC, EE.UU.; Robin Room, Centro de Investigaciones Sociales sobre el

Alcohol y las Drogas, Universidad de Estocolmo, Suecia; Christine A. Rose, Pinney Associates, Bethesda, MD, EE.UU.; Martin Stafstrom, Hospital de la Universidad de Malmo, Universidad Lund, Lund, Suecia; Julie Staley, Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina de la Universidad de Yale, New Haven, CT, EE.UU.; Boris Tabakoff, Facultad de Medicina de la Universidad de Colorado, Boulder, CO, EE.UU.; Ambros Uchtenhagen, Instituto de Investigación de las Adicciones, Zurich, Suiza; George Uhl, Facultad de Medicina de la Universidad Johns Hopkins, Baltimore, MD, EE.UU.; Nora Volkow, Laboratorio Nacional Brookhaven, Nueva York, NY, EE.UU.; Helge Waal, Oslo, Noruega; Roy Wise, Instituto Nacional de Abuso de Drogas, Bethesda, MD, EE.UU. La OMS también desea agradecer a Victor Preedy, King's College, Universidad de Londres, Inglaterra, quien se encargó de la revisión técnica del borrador final del presente documento.

También debemos agradecimientos al Departamento de Desarrollo Internacional del Reino Unido (DFID), al Gobierno de Bélgica, y al Instituto de Neurociencias, Salud Mental y Adicciones del Instituto Canadiense de Investigaciones de la Salud, por la ayuda económica que otorgaron a este proyecto.

El proyecto que culminó en el presente informe fue iniciado por Maristela Monteiro, Coordinadora del Departamento de Administración de las Toxicomanías, quien también dirigió todas las actividades relacionadas con la preparación, revisión y publicación. Isidore Obot coordinó la edición y producción de este informe, que también se benefició de las contribuciones de otros miembros del personal de la OMS. Agradecemos particularmente a Derek Yach y Benedetto Saraceno, quienes procuraron liderazgo al proyecto y aportaron comentarios a los varios borradores. Por último, deseamos agradecer también a los siguientes integrantes del personal de la OMS, quienes desde diferentes funciones asistieron en la preparación del presente informe: Caroline Allsopp, José Bertolote, Alexander Capron, Joann Duffil, Kevin Khow, Raquel Shaw Moxam, Vladimir Poznyak, Shekhar Saxena y Tokuo Yoshida.

Por último, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) desea agradecer a las siguientes personas sus contribuciones en la realización de la traducción del presente libro al idioma español: Sr. Irving Roffe, por su colaboración en la traducción; Dra. Martha Elena de la Cruz García Vazquez y la Srta. Janis Dawson Schwartzmann, Interna de la OPS, por sus revisiones y correcciones; Srta. Irma Rodenhuis y el Sr. Ajibola Oyeleye, por su apreciada asistencia durante el proceso. De igual manera, agradece el soporte financiero de la Comisión Interamericana para el Control del Abuso de Drogas de la Organización de los Estados Americanos (CICAD/OEA) para la impresión y distribución del presente informe. Particularmente al Sr. James Mack, Secretario Ejecutivo, el Sr. Abraham Stein, Secretario Ejecutivo Adjunto, la Lic. Maria Eugenia Pérez-Madrugal, Jefa de Reducción de la Demanda, la Sra. Amparo Hernandez, la Srta. Emily Holman y el equipo de la Unidad de Reducción de la Demanda (CICAD/OEA).

Este informe fue producido dentro del marco de trabajo del Plan de Acción Global de Salud Mental, del Departamento de Salud Mental y Toxicomanías de la Organización Mundial de la Salud, bajo la dirección del Dr. Benedetto Saraceno.

Anexo 1

Lista de Referencias y Colaboradores

Helena M. T. Barros, The basic psychopharmacology of the addictive substances.

David A. Collier, The genetics of heroin abuse.

Michael J. Kuhar, Views of the College on Problems of Drug Dependence regarding advances in research on drug abuse.

Gaetano Di Chiara, Psychobiology of drug addiction.

Patricia G. Erickson, Responding to substance dependence from an integrated public health perspective.

Wayne Hall, Lucy Carter and Katherine Morley, Ethical issues in neuroscience research on addiction.

Sofia Gruskin, Karen Plafker & Allison Smith, A human rights framework for preventing psychoactive substance use by youth, in the context of urbanization.

Jack E. Henningfield, Neurobiology of tobacco dependence.

Nady El-Guebaly, Views of the International Society of Addiction Medicine (ISAM).

Kathleen M. Kantak, Pre-clinical and clinical studies with the cocaine vaccine.

Brigitte L. Kieffer, Neural basis of addictive behaviours: role of the endogenous opioid system.

Harald Klingemann, Cultural and social aspects of drug dependence.

Mary Jeanne Kreek, The efficacy of methadone and levomethadyl acetate.

Sture Liljequist, The neurochemical basis of craving and abstinence to substance abuse.

Rafael Maldonado, Recent advances in the neurobiology of cannabinoid dependence.

Athina Markou, Comorbidity of drug abuse with mental illness provides insights into the neurobiological abnormalities that may mediate these psychiatric disorders.

Gina Morato, Biological basis for ethanol tolerance in animals and implications for ethanol dependence.

Andrey E. Ryabinin, Genetics and neuroscience of alcohol abuse and dependence: contributions from animal models.

Rachel Tyndale, Genetics of alcohol and tobacco use in humans.

Claude Uehlinger, Motivation aux changements de comportements addictifs.

Frank J. Vocci, Buprenorphine as a treatment for opiate dependence.

David Walsh, Slipping under the radar: advertising and the mind.

Wayne Hall and Lucy Carter, Ethical issues in trialing and using cocaine vaccines to treat and prevent cocaine dependence.

Siglas y acrónimos

ADH	Alcohol deshidrogenasa
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ALDH2	Aldehído deshidrogenasa
AMM	Asociación Médica Mundial
AMPA	α -amino3-hydroxi-5-metil-isoxazole-4-propionato
AMPc	Monofosfato cíclico de adenosina
ARC	Análisis de riesgos comparativos
ARNm	Ácido ribonucleico mensajero
ATV	Área tegmental ventral
AVAD	Años de vida ajustados por discapacidad
CCK	Colecistoquinina
CGM	Carga global de morbilidad
CIE-10	Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud – Décima revisión
COMT	Catecol-O-metiltransferasa
CREB	Proteína de unión al elemento de respuesta al AMPc
CRF	Factor liberador de corticotropina
CYP26	Citocromo P-450 RA1
CYP2D6	Citocromo P-450 2D6
CYP2E1	Citocromo P-450 2E1
DBH	Dopamina beta-hidroxilasa
DMT	Dimetiltriptamina
DOM	Dimetoxi-4-metilanfetamina
2-DG	2-desoxiglucosa
DRD1	Receptor de dopamina D1
DRD3	Receptor de dopamina D3
DRD4	Receptor de dopamina D4

DRD5	Receptor de dopamina D5
DSM-IV	Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales –Cuarta edición
DUDH	Declaración Universal de los Derechos Humanos
EEG	Electroencefalograma
EMCDDA	Centro Europeo de Control de Drogas y de la Drogadicción
ESPAD	Proyecto Europeo de la Encuesta Escolar sobre el Alcohol y otras Drogas
ETA	Estimulantes tipo anfetamina
FDA	Administración de Fármacos y Alimentos de Estados Unidos
FDG	Fluorodesoxiglucosa
GABA	Ácido γ -aminobutírico
IMAO	Inhibidor de monoamina oxidasa
IRM	Imágenes por resonancia magnética
IRMf	Resonancia magnética funcional
LAAM	Levo-alfa-acetil-metadol
LSA	Amina de ácido d-lisérgico
LSD	Dietilamida de ácido lisérgico
MAO	Monoamina oxidasa
MDA	Metilendioxianfetamina
MDMA	3,4-metilendioximetanfetamina
nAChR	Receptor nicotínico de acetilcolina
NHSDA	Encuesta Domiciliaria Nacional sobre Abuso de Drogas (EE.UU.)
NIDA	Instituto Nacional de Abuso de Drogas (EE.UU.)
NMDA	N-metil-D-aspartato
NPY	Neuropéptido Y
OMS	Organización Mundial de la Salud
ONUDD	Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito
PCP	Fenciclidina
PMA	Parametoxianfetamina
PNUFID	Programa de las Naciones Unidas para la Fiscalización Internacional de Drogas
QTL	Lugares de rasgos cuantitativos
SACENDU	Red Epidemiológica de la Comunidad Sudafricana sobre la Drogadicción

SIGLAS Y ACRÓNIMOS

SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
SPECT	Tomografía computarizada por emisión de fotones simples
SSRI	Inhibidores selectivos de recaptación de serotonina
TAP	Trastorno antisocial de la personalidad
TDAH	Trastorno de déficit de atención con hiperactividad
TEP	Tomografía de emisión de positrones
TH	Tirosina hidroxilasa
THC	Tetrahidrocanabinol
TM	Terapia motivacional
TMA	Trimetoxianfetamina
TPH	Triptofano hidroxilasa
TUS	Trastorno por uso de sustancias
UDI	Uso de drogas inyectables
UNODCCP	Oficina de las Naciones Unidas para el Control de Drogas y la Prevención del Delito
USDHHS	Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE.UU.
VIH	Virus de Inmunodeficiencia Humana

Capítulo 1

Introducción

El presente informe describe los conocimientos que actualmente tenemos sobre la neurociencia del uso y dependencia de las sustancias psicoactivas. Se fundamenta en el explosivo crecimiento que ha ocurrido durante las últimas décadas en este campo del conocimiento, transformando lo que sabíamos sobre la acción bioquímica de las sustancias psicoactivas, además de aportar nuevas perspectivas acerca de las razones por las cuales multitud de personas las utilizan, y por qué algunas las consumen al grado de causarse daño o de hacerse dependientes de éstas.

Estructura del presente informe

El informe se divide en ocho capítulos. El objetivo de este capítulo introductor es proporcionar el contexto y antecedentes del informe. El Capítulo 2 ofrece una breve descripción general de las nociones fundamentales de neuroanatomía, neurobiología y neuroquímica. El Capítulo 3 presenta el punto de vista “bioconductual” de la dependencia, que se basa tanto en la teoría del aprendizaje como en el conocimiento de las funciones cerebrales. El Capítulo 4 discute la farmacología y efectos conductuales de las diferentes clases de sustancias psicoactivas, rama de la ciencia que también se conoce como psicofarmacología. De los capítulos 2 al 4 se examinan los procesos neurobiológicos que son en gran medida la herencia común de todos los seres humanos. El Capítulo 5 centra la atención en los estudios genéticos, cuyo enfoque se dirige sobre todo a las diferencias de herencia genética que pueden existir entre un humano y otro. Este capítulo revisa las evidencias de un factor genético en las farmacodependencias, y compara la interacción de la genética y los factores del entorno en el desarrollo y mantenimiento de las dependencias. El Capítulo 6 considera las evidencias neurocientíficas sobre las interconexiones específicas entre las farmacodependencias y los trastornos mentales, enfocándose particularmente en la esquizofrenia y la depresión. El marco de referencia vuelve a cambiar en el Capítulo 7, que se orienta hacia los asuntos éticos en la investigación, el tratamiento y la prevención de los trastornos de las farmacodependencias, y en especial la manera en que estas cuestiones pueden aprovecharse en la investigación neurocientífica y sus aplicaciones. El Capítulo 8 trata sobre las implicaciones de la investigación neurocientífica en la salud pública, y concluye con recomendaciones específicas en materia de políticas.

Sustancias psicoactivas y su estatus sociolegal

Las sustancias psicoactivas, conocidas más comúnmente como drogas psicoactivas, son sustancias que al ser tomadas pueden modificar la conciencia, el estado de ánimo o los procesos de pensamiento de un individuo. Como se explicará en capítulos posteriores, los avances en la neurociencia nos han permitido conocer mucho mejor los procesos físicos mediante los que actúan estas sustancias. Las sustancias psicoactivas actúan en el cerebro mediante mecanismos que normalmente existen para regular las funciones de estados de ánimo, pensamientos y motivaciones. En este informe pondremos énfasis en el alcohol y otros hipnóticos y sedantes, nicotina, opioides, cannabis, cocaína, anfetaminas y otros estimulantes, alucinógenos e inhalantes psicoactivos.

El uso de estas sustancias se divide en tres categorías, según su estatus sociolegal. En primer lugar, muchas de estas sustancias son utilizadas como medicación. Los sistemas médicos occidentales y de otro tipo han reconocido desde hace mucho la utilidad de estas sustancias como medicación para aliviar el dolor, ayudar al sueño o a la lucidez y aliviar desórdenes del estado de ánimo. Actualmente, la mayoría de las medicaciones psicoactivas están restringidas al uso por prescripción médica, mediante un sistema de recetas. En muchos países, casi una tercera parte de las recetas es para tales medicaciones. Ejemplo de ello es el empleo del estimulante metilfenidato para tratar el trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH) de la infancia, que se abordará en el Capítulo 4. Como se describirá en el Capítulo 6, algunas de las sustancias también se utilizan con frecuencia como “automedicaciones”, para aliviar perturbaciones producidas por desórdenes físicos o mentales o para aliviar los efectos secundarios de otras medicaciones.

Una segunda categoría de uso es su estatus ilegal o ilícito. De conformidad con tres convenciones internacionales (véase Recuadro 1.1), la mayoría de los países se han comprometido a considerar como ilegal el comercio y uso no médico de los opiáceos, cannabis, alucinógenos, cocaína y muchos otros estimulantes, al igual que de los hipnóticos y sedantes. Además de esta lista, los países o jurisdicciones locales muchas ocasiones añaden sus propias sustancias prohibidas, por ejemplo bebidas alcohólicas y varios inhalantes.

A pesar de tales prohibiciones, el uso ilícito de sustancias psicoactivas está muy difundido en numerosas sociedades, particularmente entre adultos jóvenes, casi siempre con el propósito de disfrutar o beneficiarse de las propiedades psicoactivas de la sustancia. El hecho de que sean ilegales puede añadirles también cierto atractivo, y con ello reforzar la identificación de los usuarios con una subcultura alienada.

La tercera categoría de uso es el consumo legal o lícito, para cualquier propósito que elija su consumidor. Dichos propósitos pueden ser muy variables, y no necesariamente se relacionan con las propiedades psicoactivas de la sustancia. Por ejemplo, una bebida alcohólica puede ser una fuente de nutrientes, para calentar o refrescar el cuerpo, o para aliviar la sed; puede funcionar también para un propósito simbólico en una ronda de brindis o como sacramento. Sin embargo, sea cual sea su propósito, el uso de la sustancia inevitablemente va acompañado de sus propiedades psicoactivas.

RECUADRO 1.1

Convenciones de control de drogas de las Naciones Unidas

Los tres principales tratados internacionales para el control de las drogas son mutuamente incluyentes y complementarios. Un importante propósito de los dos primeros tratados es codificar medidas de control de aplicación internacional, para asegurar la disponibilidad de drogas narcóticas y sustancias psicotrópicas con fines médicos y científicos, y para prevenir su desviación a canales ilícitos. También incluyen condiciones generales para el tráfico y abuso ilícitos de las drogas.

Convención única sobre drogas narcóticas, de 1961

Esta convención reconoce que las medidas efectivas contra el abuso de drogas narcóticas requieren de la acción internacional coordinada. Tiene dos formas de intervención y control que funcionan conjuntamente. Primeramente, busca limitar la posesión, uso, comercio, distribución, importación, exportación, fabricación y producción de drogas con fines exclusivamente médicos y científicos. Segundo, fomenta la cooperación internacional para combatir el narcotráfico y a los narcotraficantes.

Convención sobre sustancias psicotrópicas, de 1971

Esta convención hizo notar, con suma preocupación, los problemas sociales y de salud pública provocados por el abuso de ciertas sustancias psicotrópicas, y tomó la determinación de prevenir y combatir el abuso de estas sustancias y el tráfico ilícito que lo provoca. Dicha convención establece un sistema de control internacional para sustancias psicotrópicas, como reacción a la diversificación y expansión del espectro de las drogas de abuso, e introduce controles sobre varias drogas sintéticas, según su potencial de abuso, por una parte, y su valor terapéutico, por otra.

Convención contra el tráfico ilícito de drogas narcóticas y sustancias psicotrópicas, de 1988

Esta convención establece un tratado internacional completo, efectivo y operativo dirigido específicamente contra el tráfico ilícito, y considera diversos aspectos del problema en general, en particular aquellas cuestiones no contempladas en los tratados existentes en el campo de las drogas narcóticas y sustancias psicotrópicas. La convención proporciona medidas completas contra el narcotráfico, incluyendo condiciones contra el lavado de dinero y la diversificación de los compuestos químicos precursores. Estipula la cooperación internacional a través, por ejemplo, de la extradición de narcotraficantes, el control de suministros y la transferencia de procedimientos.

Fuente: Programa de las Naciones Unidas para la Fiscalización Internacional de las Drogas (disponible en la página de Internet <http://pnufid.org.pe/folleto_esp/Pag27/Pag27.htm>).

Nota: En octubre de 2002, la Oficina de las Naciones Unidas para el Control de Drogas y la Prevención del Delito (UNODCCP) cambió su nombre a Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito (ONUDD).

Las sustancias psicoactivas de uso más común son las siguientes: cafeína y estimulantes similares, comúnmente bebidos en forma de café, té y muchos refrescos; nicotina, que actualmente se consume con mayor frecuencia al fumar cigarrillos de tabaco; y bebidas alcohólicas, que vienen en una amplia variedad, incluyendo cerveza, vino y destilados. Debido a que el uso de las sustancias cafeinadas presenta relativamente pocos problemas, no se incluirá en este informe. Puesto que los inhalantes pueden obtenerse fácilmente, se emplean con propósitos psicoactivos por quienes no tienen edad suficiente para lograr un fácil acceso al tabaco, alcohol u otras sustancias psicoactivas.

Aunque hay una clara justificación para que exista un estatus legal aparte de la medicación, es más problemático argumentar cómo distinguir entre sustancias que están bajo control internacional y aquellas que no lo están. Las sustancias que se incluyen en las convenciones internacionales reflejan los conocimientos históricos que tiene cada cultura sobre lo que debe considerarse como especialmente peligroso o ajeno. Por ejemplo, algunos psicofarmacólogos o epidemiólogos sostienen en la actualidad que el alcohol es inherentemente tan peligroso o nocivo como las drogas incluidas en las convenciones internacionales. Además, tal como se discutirá a continuación, la dependencia de la nicotina en el tabaco se asocia con más muertes y problemas de salud que la existente respecto de cualquier otra sustancia psicoactiva. Como se verá en los capítulos siguientes, los crecientes conocimientos de la neurociencia sobre el uso de sustancias psicoactivas ha subrayado las acciones comunes emprendidas para los tres estatus sociolegales en que se dividen las sustancias.

Uso global de sustancias psicoactivas

Tabaco

En el mundo se consumen muchos tipos de productos de tabaco, aunque su forma más popular es el uso de la nicotina en cigarrillos. El fumar es una actividad generalizada: anualmente se producen más de 55,000 millones de cigarrillos, y existen 1,200 millones de fumadores en el mundo. Se espera que esta cantidad se incremente a 2,000 millones para 2030 (Mackay y Eriksen, 2002; Banco Mundial, 1999). El fumar se está difundiendo rápidamente en los países en vías de desarrollo, y entre mujeres. Actualmente, fuma 50% de los varones y 9% de las mujeres en los países en vías de desarrollo, en comparación a 35% de varones y 22% de mujeres en los países desarrollados. China, en particular, aporta significativamente a la epidemia en los países en vías de desarrollo. Ciertamente, el consumo per cápita de cigarrillos en Asia y el Lejano Oriente es mayor que en otras partes del mundo, y tiene como segundo lugar, cercano, al Continente Americano y Europa Occidental (Mackay y Eriksen, 2002).

Un marco de referencia conceptual para describir las diferentes etapas de la epidemia de fumar en diferentes regiones del mundo ha sido propuesto por López, Collishaw y Piha (1994). En este modelo hay cuatro etapas de la epidemia sobre un continuo, que va de baja prevalencia del fumar a una etapa en la que hasta una ter-

cera parte de las muertes entre los varones en un país puede atribuirse al tabaquismo. En la Etapa 1, fuma menos de 20% de los varones, y un porcentaje considerablemente menor de mujeres. Los datos epidemiológicos disponibles demuestran que muchos países en el África subsahariana se encuentran en esta categoría, aunque el hábito se está incrementando en dicha región, donde se ha demostrado que el consumo anual per cápita de cigarrillos es de menos de 100 (Corrao y colab, 2000). En algunos países existe el uso generalizado de otros productos de tabaco (como rapé y tabaco para mascar), aunque aún no es clara la magnitud de las consecuencias adversas para la salud que tiene el consumo de estas formas de tabaco.

En la Etapa 2 de la epidemia, 50% de los varones fuma y hay un incremento en el porcentaje de mujeres fumadoras. Tal es el caso en China y Japón, y en algunos países de África del Norte y Latinoamérica. En contraste, la Etapa 3 describe una situación donde hay una disminución notoria de mujeres y hombres fumadores, aunque existe una mayor mortalidad por enfermedades relacionadas con el fumar. Algunos países de Latinoamérica y de Europa Oriental y del Sur quedan en esta categoría. La etapa final está marcada por una menor prevalencia del fumar, un máximo de muertes por enfermedades asociadas con el tabaco entre varones (representan una tercera parte del total), y un continuo incremento de fallecimientos por padecimientos relacionados con el tabaquismo entre mujeres. Éste es el caso actual en Australia, Canadá, Estados Unidos y Europa Occidental. La Tabla 1.1 presenta los índices de fumadores para varones y mujeres, y el consumo per cápita de cigarrillos en varios países, con datos tomados de todas las categorías de fumadores.

Tabla 1.1 Prevalencia de tabaquismo entre adultos y jóvenes en algunos países.

País	Consumo anual per cápita de cigarrillos	Prevalencia de tabaquismo (%)			
		Adultos		Jóvenes	
		Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
Argentina	1495	46.8	34.4	25.7	30.0
Bolivia	274	42.7	18.1	31.0	22.0
Chile	1202	26.0	18.3	34.0	43.4
China	1791	66.9	4.2	14.0	7.0
Ghana	161	28.4	3.5	16.2	17.3
Indonesia	1742	59.0	3.7	38.0	5.3
Jordania	1832	48.0	10.0	27.0	13.4
Kenia	200	66.8	31.9	16.0	10.0
Malawi	123	20.0	9.0	18.0	15.0
México	754	51.2	18.4	27.9	16.0
Nepal	619	48.0	29.0	12.0	6.0
Perú	1849	41.5	15.7	22.0	15.0
Polonia	2061	44.0	25.0	29.0	20.0
Singapur	1230	26.9	3.1	10.5	7.5
Sri Lanka	374	25.7	1.7	13.7	5.8
EE.UU.	2255	25.7	21.5	27.5	24.2

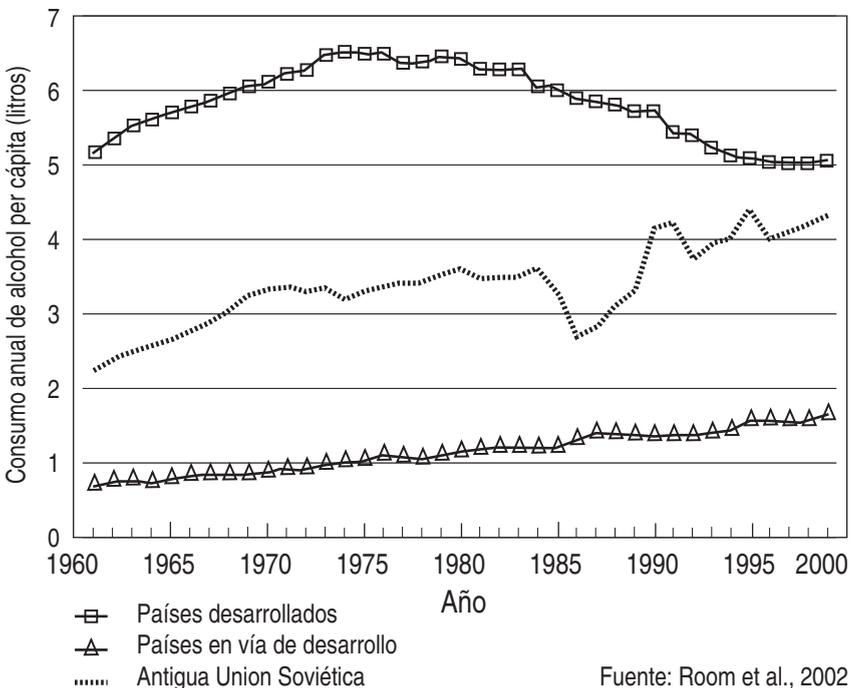
Fuente: Mackay y Eriksen, 2002.

Alcohol

El alcohol y el tabaco son similares desde varios puntos de vista: ambas son sustancias legales, ambas pueden obtenerse fácilmente en la mayor parte del mundo, y ambas son activamente comercializadas por corporaciones transnacionales, que dirigen a los jóvenes sus campañas publicitarias y de promoción. Según un informe del estado global del alcohol (OMS, 1999) y como lo muestra la siguiente Figura 1.1, el nivel de consumo de alcohol ha declinado en los últimos 20 años en los países desarrollados, pero se está incrementando en los países en vías de desarrollo, especialmente en la región del Pacífico Occidental, donde el consumo anual per cápita en adultos es de entre 5 y 9 litros de alcohol puro, y también en algunos países de la ex Unión Soviética (OMS, 1999). En gran medida, el incremento en la incidencia de consumo de alcohol en los países en vías de desarrollo se debe a las incidencias en los países asiáticos. El nivel de consumo de alcohol es mucho menor en África, el Mediterráneo Oriental y el sudeste asiático.

Existe una larga tradición de investigaciones sobre la epidemiología del uso de alcohol en los países desarrollados, y hemos aprendido mucho sobre la distribución y los factores que determinan el beberlo en distintas poblaciones. Durante muchos años, los investigadores se enfocaron en el volumen promedio de consumo de alcohol para determinar el nivel de lo que se bebe en un país en particular. Utilizar datos sobre producción o ventas de los registros oficiales tendía a

Figura 1.1 Consumo anual de alcohol per cápita entre los adultos de 15 años de edad o más.



subestimar el consumo, especialmente en los países en vías de desarrollo, donde es significativo el consumo no registrado de bebidas de destilación local. Con el fin de mejorar la medición del consumo per cápita, la OMS financió proyectos de investigación en cuatro países (Brasil, China, India y Nigeria) para determinar el nivel de consumo no registrado en estos lugares.

Se espera que una mayor precisión en las estimaciones sobre el uso de alcohol producirá un mejor conocimiento de la asociación entre el uso y sus problemas. Al respecto, cabe hacer notar el proyecto de análisis de riesgos comparativos (ARC) de la OMS. El ARC utiliza datos de consumo per cápita junto con patrones del beber para vincular el uso con la carga de morbilidad (Rehm y colab., 2002). Un enfoque basado en patrones del consumo de alcohol supone que la forma en que es consumido se asocia estrechamente con las enfermedades que produce. Beber durante las comidas, por ejemplo, está asociado con un menor riesgo de problemas que el beber en fiestas o lugares públicos. En el análisis ARC se han asignado cuatro valores de patrones, donde 1 es el menos peligroso y 4 el más nocivo. En el valor del patrón 1, hay algunas ocasiones de mucho beber, casi siempre en comidas, en tanto que el valor del patrón 4 se caracteriza por numerosas ocasiones en que se bebe mucho, además de hacerlo entre comidas. La Tabla 1.2 muestra los valores de patrones para distintas regiones de la OMS, donde cada región se divide en cuando menos dos subregiones. Los valores para algunas regiones se basan en datos agregados limitados, y sólo indican el patrón de beber en estas regiones.

En la región africana se observó un incremento constante en el consumo per cápita en los años setenta, y una declinación a partir de la década siguiente. Sin embargo, el patrón de beber ha tendido hacia mayores niveles entre varones en la mayoría de los países donde se bebe conforme al valor del patrón 3 de las estimaciones del ARC. Tal es el caso de Gabón, Ghana, Kenia, Lesotho, Senegal y Sudáfrica, por ejemplo. Sin embargo, existen pocos países (por ejemplo Zambia y Zimbawe) donde el valor del patrón es 4. El patrón nocivo de beber en muchos países subsaharianos ha aparecido en varias encuestas (por ejemplo Mustonen, Beukes y Du Preez, 2001; Obot, 2001). En la mayoría de los países las mujeres beben considerablemente menos que los varones, y en algunos de estos países el índice de abstención para mujeres mayores es muy elevado.

En la región de las Américas, el beber intenso (es decir, tomar 5 o más bebidas en cuando menos una ocasión durante un mes) es un comportamiento de beber común entre jóvenes. Tanto el consumo de alcohol como el beber intenso se reportan con mucha mayor frecuencia entre varones que entre mujeres tanto en México como en Estados Unidos (OMS, 1999; Medina-Mora y colab., 2001). Aunque México tiene un consumo per cápita de alcohol relativamente bajo, el valor del patrón para ese país es 4. Esto se debe a que hay una alta frecuencia de beber intenso, especialmente entre los jóvenes, durante fiestas.

El beber intenso entre jóvenes también es común en la región del Pacífico occidental. Aunque hubo cierta disminución en los índices del beber en Australia y Nueva Zelanda, el 50% de los jóvenes varones en estos países, así como en Corea del Sur y Japón, numerosas veces beben hasta la intoxicación. La Tabla 1.2 muestra los índices

Cuadro 1.2. Tasa estimada de abstinencia del alcohol y modelos de consumo peligroso en las sub regiones seleccionadas de la OMS^a.

OMS sub region	Tasa de Abstinencia de alcohol (%)		Consumo Anual per capita de alcohol en población general	Consumo Anual per capita de alcohol entre bebedores	Patron de consumo peligroso ^b
	Hombres	Mujeres			
	Región de África - D (Ej. Argelia, Nigeria)	53			
Región de África - E (Ej., Etiopía, Sudáfrica)	44	70	7.1	16.7	3.2
Región de América - A (Ej., Canadá, Cuba, EUA)	27	42	9.7	14.8	2.0
Región de América - B (Ej., Brasil, México)	25	47	8.6	12.1	3.1
Región de América - D (Ej., Bolivia, Perú)	26	40	5.8	8.7	3.1
Región de Asia Sur Oriental - B (Ej., Indonesia, Tailandia)	65	91	3.3	15.0	2.5
Región de Asia Sur Oriental - D (Ej., Bangladesh, India)	74	96	2.0	12.5	3.0
Región de Europa - A (Ej., Francia, Alemania, Reino Unido)	10	19	13.0	15.2	1.3
Región de Europa - B1 (Ej., Bulgaria, Polonia, Turquía)	22	43	9.7	14.4	2.9
Región de Europa - B2 (Ej., Armenia, Azerbaiyán, Tayikistán)	46	67	4.3	9.9	3.0
Región de Europa - C (Ej., Federación de Rusia, Ucrania)	11	19	14.8	17.4	3.6
Región del Mediterráneo Oriental - B (Ej., Irán, Arabia Saudita)	82	96	1.1	10.0	2.0
Región del Mediterráneo Oriental - D (Ej., Afganistán, Pakistán)	83	99	0.8	8.9	2.0
Región del Pacífico Occidental - A (Ej., Australia, Japón)	13	23	8.7	10.6	1.0
Región del Pacífico Occidental - B (Ej., China, Filipinas, Viet Nam)	16	75	4.9	8.6	2.1

Fuente: Basados en estimados en la evaluación de los riesgos comparativos dentro del estudio global de la carga de enfermedades 2000 de la OMS.

^a Para ayudar a la causa de análisis de muertes, carga de morbilidad y las contribuciones señaladas de riesgos comparativos, los 191 Estados Miembros de la OMS se han dividido en cinco estratos de mortalidad sobre la base de sus niveles: menor de 15 años de edad - mortalidad infantil entre 15 y 59 años de edad - mortalidad adulta. Los estratos de mortalidad se definen del siguiente modo: A: muy baja mortalidad infantil, muy baja mortalidad adulta; B: baja mortalidad infantil, baja mortalidad adulta; C: baja mortalidad infantil, alta mortalidad adulta; D: alta mortalidad infantil, alta mortalidad adulta; E: alta mortalidad infantil, muy alta mortalidad adulta.

^b Calificado en un nivel 1 - 4, donde el nivel 1 es el menos peligroso y el nivel 4 es el más nocivo.

de abstención para hombres y mujeres, el consumo per cápita anual en la población general y entre bebedores, y los patrones de beber en las subregiones de la OMS.

Uso ilícito de sustancias controladas

Los datos de la Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito (ONUDD) demuestran decomisos en gran escala de cocaína, heroína, cannabis y estimulantes de tipo anfetamina en distintas partes del mundo. La disponibilidad de cocaína, heroína y cannabis depende de la magnitud de cultivo en los países de origen, y del éxito o fracaso de las organizaciones de traficantes. Sin embargo, aun con mayores niveles de actividades relacionadas con la aplicación de la ley, siempre parece haber suficientes drogas para los usuarios.

Según las estimaciones de la ONUDD (UNODCCP, 2002), aproximadamente 185 millones de personas hacen uso ilícito de algún tipo u otro de sustancias ilegales. La Tabla 1.3 demuestra que la cannabis es la que más se consume entre los usuarios de drogas ilícitas, seguido de anfetaminas, cocaína y opiáceos.

El uso de drogas ilícitas es una actividad predominantemente masculina, mucho más que el fumar y el consumo de alcohol. El uso de drogas es también más prevalente entre jóvenes que en adultos. Varias encuestas nacionales y multinacionales han proporcionado datos sobre el consumo de drogas en distintos grupos. Por ejemplo, en Estados Unidos, la Encuesta Domiciliaria Nacional sobre Abuso de Drogas (NHSDA) ha funcionado como una fuente de información útil sobre el uso de drogas en la población general, y el Proyecto *Monitoring the Future* proporciona datos sobre el empleo de drogas entre jóvenes en las escuelas secundarias. El Proyecto Europeo de la Encuesta Escolar sobre el Alcohol y otras Drogas (ESPAD), una iniciativa del Consejo Europeo, ha pasado a ser una fuente de consulta acerca del uso de drogas entre jóvenes en esa región. El Centro Europeo de Control de Drogas y de la Drogadicción (EMCDDA) también proporciona datos sobre países europeos, incluyendo métodos peligrosos de empleo, como el uso de drogas inyectadas (UDI). Aunque las encuestas nacionales de jóvenes y adultos se realizan de manera regular en algunos países,

Tabla 1.3 Prevalencia anual de uso global de drogas ilícitas durante el periodo de 1998 a 2001.

	Todas las drogas ilícitas	Cannabis	Estimulantes de tipo anfetamina		Cocaína	Todos los opiáceos	Heroína
			Anfetaminas	Éxtasis			
Cantidad de usuarios (en millones)	185.0	147.4	33.4	7.0	13.4	12.9	9.20
Proporción de la población global (%)	3.1	2.5	0.6	0.1	0.2	0.2	0.15
Proporción de la población de 15 años y más (%)	4.3	3.5	0.8	0.2	0.3	0.3	0.22

Fuente: UNODCCP, 2002.

en la mayoría de los países en vías de desarrollo hay una escasez general de datos confiables sobre el uso de drogas. Proyectos como la Red Epidemiológica de la Comunidad Sudafricana sobre la Drogadicción (SACENDU) y su red regional asociada, fueron iniciados hace poco para solucionar esta falta de información.

Los datos en la Tabla 1.3 demuestran que 2.5% de la población mundial total y 3.5% de las personas mayores de 15 años consumió cannabis cuando menos una vez por año entre 1998 y 2001. En muchos países desarrollados, por ejemplo Canadá, Estados Unidos y varios de Europa, más de 2% de los jóvenes reportó el uso de heroína, y casi 5% admitió haber fumado cocaína durante su vida. Ciertamente, 8% de los jóvenes de Europa occidental y más de 20% en Estados Unidos ha reconocido haber utilizado cuando menos un tipo de droga ilícita además de cannabis (UNODCCP, 2002). Existen evidencias de rápidos incrementos en el uso de estimulantes de tipo anfetamina entre los adolescentes asiáticos y europeos. El empleo de drogas inyectadas es un fenómeno creciente, con implicaciones en la propagación de infecciones por VIH en cada vez más países.

El uso no médico de medicaciones (por ejemplo benzodiazepinas, analgésicos, anfetaminas, etc.) es común, aunque se carece de estadísticas globales.

Efectos adversos de las sustancias psicoactivas y sus mecanismos de acción

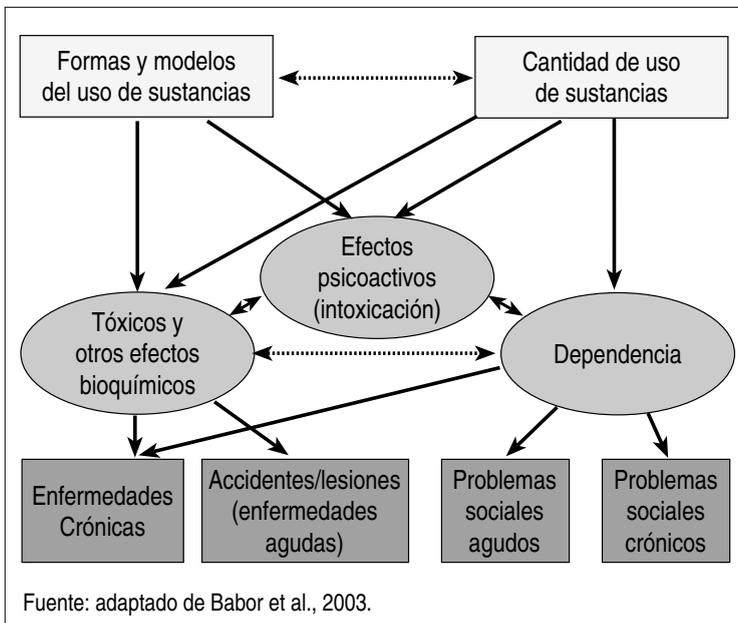
En la mayoría de los casos, la gente utiliza sustancias psicoactivas porque espera beneficiarse de su uso, ya sea para tener una experiencia placentera o para evitar el dolor. El beneficio no necesariamente se obtiene en forma directa de la acción psicoactiva de la sustancia. Quien bebe cerveza con los colegas puede estar más motivado por el sentimiento de camaradería que esto produce, que por el efecto psicoactivo del etanol. Sin embargo, el efecto psicoactivo sigue presente y generalmente está implicado cuando menos periféricamente en la decisión de usarlo.

A pesar de sus beneficios reales o aparentes, el empleo de sustancias psicoactivas también conlleva, a corto o largo plazo, un potencial de daños. Estos daños pueden ser resultado de la cantidad cumulativa de la sustancia psicoactiva usada; por ejemplo, el efecto tóxico del alcohol que produce cirrosis hepática. Los efectos nocivos también pueden ser producidos por el patrón de uso o por la forma o medio en que se toma (véase Figura 1.2). El patrón de uso es de obvia importancia (por ejemplo, en el caso de muertes debidas a sobredosis), no sólo en términos de la cantidad consumida en una ocasión en particular, sino también en cuanto al contexto de uso (por ejemplo, el uso de heroína acompañado de beber intenso). La forma o medio de uso también puede ser de importancia crucial. La mayoría de los efectos adversos para la salud por fumar, por ejemplo, proviene no de la nicotina en sí, sino de los alquitranes y el monóxido de carbono que se liberan al consumir nicotina en forma de cigarrillo. Similarmente, los efectos adversos de consumir una droga inyectada son evidentes en el caso del uso de heroína.

Los principales efectos nocivos ocasionados por el uso de sustancias psicoactivas pueden dividirse en cuatro categorías (véase Figura 1.2). En primer lugar, están los efectos crónicos en la salud. En el caso del alcohol, esto incluye cirrosis hepática y

diversas enfermedades crónicas; en el de la nicotina consumida en forma de cigarrillo, cáncer pulmonar, enfisema y otras enfermedades crónicas. Al compartirse agujas, el uso de heroína inyectada es el principal vector para la transmisión de agentes infecciosos como el VIH y el virus de la hepatitis C. En segundo, existen los efectos biológicos de la sustancia para la salud, agudos o a corto plazo. Especialmente, respecto a drogas como los opioides y el alcohol, éstos abarcan la sobredosis. En esta categoría también se clasifican los accidentes fatales causados por los efectos de la sustancia sobre la coordinación física, la concentración y la facultad de juicio, en circunstancias en las que estas cualidades son necesarias. En esta categoría figuran de modo destacado las desgracias provocadas por manejar bajo los efectos del alcohol o de otra droga, aunque también abarca otros accidentes, suicidio y (cuando menos para el alcohol) la violencia. La tercera y cuarta categorías de efectos nocivos comprenden las consecuencias sociales adversas del uso de estas sustancias: problemas sociales agudos, como la ruptura de relaciones o arrestos, o crónicos, como el ausentismo laboral o de las funciones familiares. Estas últimas categorías son importantes en relación con el alcohol y muchas drogas ilícitas, aunque se han medido de modo deficiente y se excluyen de las mediciones de los efectos sobre la salud como la Carga Global de Morbilidad (CGM).

Figura 1.2. Mecanismos que relacionan el uso de sustancias psicoactivas con los problemas sociales y de salud.



Observe que algunos efectos son beneficiosos en lugar de tóxicos, por ejemplo, el consumo regular de alcohol ligero reduce potencialmente riesgo de las enfermedades coronarias.

Como se hizo notar anteriormente, la probabilidad de la ocurrencia de estas categorías de efectos nocivos también depende de la cantidad de sustancia que se emplea, las formas en que se utiliza y sus patrones de uso. Estos aspectos de uso pueden considerarse como vinculados con los distintos tipos de problemas de salud y sociales mediante tres principales mecanismos de acción (véase Figura 1.2). Un mecanismo se refiere a los efectos tóxicos directos de la sustancia, ya sean inmediatos (por ejemplo, intoxicación) o cumulativos respecto al tiempo (por ejemplo, cirrosis). El segundo mecanismo se refiere a la intoxicación u otros efectos psicoactivos de la sustancia. Por ejemplo, puede provocar un accidente de tráfico el hecho de que un conductor esté bajo la influencia de sedantes. Un empleado de comercio puede intoxicarse en el trabajo luego de utilizar cannabis, y debido a esto ser despedido por el gerente.

El tercer mecanismo se refiere a la dependencia de las sustancias. La dependencia de una sustancia, o síndrome de dependencia, es el término técnico que actualmente se emplea para el concepto de “adicción”. En el núcleo de este concepto está la noción de que se disminuye o incluso se pierde el control y la voluntad que tiene el usuario sobre el uso de la droga. El usuario ya no opta por consumirla simplemente por los beneficios aparentes; el uso se ha hecho habitual, y las ansias de volverla a usar significan que el usuario siente que el hábito ya no está bajo su control. Por consiguiente, la dependencia del usuario es la causa del uso ulterior, a pesar de las consecuencias adversas que pudieron haber impedido seguir utilizando las sustancias a otros que no son dependientes.

El vínculo entre el uso de sustancias y los daños en casos particulares puede, desde luego, implicar más de uno de estos tres mecanismos. Las benzodiazepinas pueden estar involucradas en un caso de suicidio, por ejemplo, ya sea por la desesperación del usuario ante la perturbación producida en su vida por depender de las drogas, o como forma de suicidio en sí misma mediante una sobredosis. Sin embargo, un mecanismo también puede funcionar por sí solo. Además, es importante tener en mente que la dependencia no es el único mecanismo que asocia potencialmente el uso de sustancias con los daños sociales y a la salud.

Relación de las farmacodependencias con las neurociencias

Los historiadores sociales han descubierto que el concepto de la dependencia tiene una historia específica, el cual se convirtió en una idea común primero en las culturas industrializadas a principios del siglo XIX. El término se aplicó inicialmente al alcohol y posteriormente se extendió a los opioides y otras sustancia psicoactivas (Ferenzky, 2001; Room, 2001). En el caso del alcohol, el término equivalente pasó a ser “alcoholismo” a fines de los años cincuenta, en tanto que la aplicación general del concepto de la dependencia al fumar es más reciente. Aunque la idea general de la dependencia ya está bien establecida en la mayor parte del mundo, las investigaciones comparativas han descubierto que existen variaciones significativas de una cultura a otra, en lo que se refiere a la aplicación y reconocimiento de nociones y conceptos específicos asociados (Room y colab., 1996).

RECUADRO 1.2**Criterios sobre dependencia de sustancias en CIE-10**

Se deben experimentar o presentar juntos tres o más de los siguientes criterios en algún momento del año anterior :

1. Fuerte deseo o sensación de compulsión de tomar la sustancia.
2. Dificultades para controlar la conducta de tomar la sustancia en términos de su inicio, finalización o niveles de uso.
3. Un estado de abstinencia fisiológica si se suspende o reduce el uso de la sustancia, evidenciado por el síndrome de abstinencia característico de la sustancia o el uso de la misma (o alguna estrechamente relacionada) con la intención de aliviar o evitar los síntomas de abstinencia.
4. Evidencias de tolerancia, de forma tal que se requieren dosis mayores de la sustancia psicoactiva para obtener los efectos originalmente producidos a dosis menores.
5. Abandonar progresivamente placeres o intereses alternativos debido al uso de la sustancia psicoactiva, invertir cada vez mayor tiempo para obtener o tomar la sustancia, o para recuperarse de sus efectos.
6. Persistir en el uso de la sustancia a pesar de haber claras evidencias de consecuencias abiertamente nocivas, como daño hepático por beber en exceso, estados de ánimo depresivos debidos al uso intenso de la sustancia o limitaciones en el funcionamiento cognitivo, relacionadas con la droga. Se deberá hacer lo posible para determinar si el consumidor era consciente, o debía serlo, de la naturaleza y grado del daño.

Fuente: OMS, 1992.

Como se define en la clasificación CIE-10 de trastornos mentales y de la conducta, la dependencia del uso de sustancias comprende seis criterios (véase Recuadro 1.2); un caso que es positivo en cuanto menos tres de éstos se diagnostica como “dependiente”. Algunos criterios son medibles en términos biológicos, en tanto que otros no los son. Los dos criterios que biológicamente se miden con mayor facilidad son el tercero y el cuarto del Recuadro 1.2: abstinencia, la ocurrencia de síntomas físicos y psicológicos desagradables al reducirse o discontinuarse el uso de la sustancia, y la tolerancia, el hecho de que son necesarias cantidades cada vez mayores de la droga para obtener el mismo efecto, o que la misma cantidad produce un efecto cada vez menor. Los otros cuatro criterios de dependencia incluyen elementos sobre la cognición, que son menos accesibles para la medición biológica, aunque cada vez son más mensurables por medio de técnicas perfeccionadas de imagenología (véase Capítulo 3). Por ejemplo, en el sexto criterio es necesario establecer el conocimiento que tiene el usuario acerca de las conexiones causales específicas, algo que no es accesible a la medición biológica directa o para un modelo en animales. El primer criterio, “deseo intenso o sentido de compulsión”, requiere investigar las autopercepciones del usuario, y se refiere a la idea de ansiar la sustancia. Se ha demostrado que es difícil lograr un consenso sobre la definición

RECUADRO 1.3**Criterios sobre la dependencia de sustancias en DSM-IV**

De conformidad con el DSM-IV, la dependencia de una sustancia es un patrón de adaptación al uso de la sustancia, lo que produce perturbación o limitaciones clínicas significativas, manifestadas por tres (o más) de los siguientes criterios, que ocurran en cualquier momento durante un mismo periodo de 12 meses:

1. Tolerancia, definida por cualquiera de los siguientes indicadores:
 - (a) una necesidad de cantidades marcadamente mayores de la sustancia para alcanzar la intoxicación o el efecto deseado,
 - (b) un efecto marcadamente disminuido con el uso continuado de la misma cantidad de sustancia.
2. Abstinencia, que se manifiesta por cualquiera de los siguientes:
 - (a) síndrome de abstinencia característico para la sustancia.
 - (b) se toma la misma sustancia (u otra similar) para aliviar o evitar los síntomas de abstinencia.
3. Con frecuencia se toma la sustancia en mayores cantidades o durante periodos más prolongados de lo que se deseaba.
4. Existe un deseo persistente o la imposibilidad de reducir o controlar el uso de la sustancia.
5. Se invierte demasiado tiempo en actividades necesarias para obtener la sustancia (por ejemplo, visitar a varios médicos o manejar grandes distancias), en usar la sustancia (por ejemplo fumar un cigarrillo tras otro) o en recuperarse de sus efectos.
6. Se reducen o se dejan de realizar actividades sociales, ocupacionales o recreativas importantes por el uso de la sustancia.
7. Se continúa el uso de la sustancia a pesar de saber que se tiene un problema físico o psicológico persistente o recurrente, muy probablemente causado o exacerbado por la sustancia (seguir usando cocaína pese a que se padece la depresión inducida por ésta, o se sigue bebiendo aunque se sabe que se agravó una úlcera por el consumo de alcohol).

Fuente: Asociación Psiquiátrica de Estados Unidos, 1994.

del concepto de ansia, y la aplicabilidad de los modelos biológicos al concepto sigue siendo controvertida (Drummond y colab., 2000). Los criterios sobre la dependencia de sustancias en la cuarta edición del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-IV) de la Asociación Psiquiátrica Estadounidense (1994) son similares a los del CIE-10 (Recuadro 1.3), así como a los de muchos estudios. En el Recuadro 1.4 se presentan otros términos que se manejan en relación al uso de sustancias psicoactivas.

Otra dificultad es que la definición diagnóstica de la dependencia, como se hizo notar anteriormente, requiere que el caso sea positivo en tres de cualesquiera de los seis criterios. Esto significa que un caso puede considerarse como de dependencia sin ser positivo en alguno de los dos criterios biológicamente men-

RECUADRO 1.4**Definiciones de términos asociados con el uso de sustancias psicoactivas*****Uso nocivo***

Patrón de uso de sustancias psicoactivas que produce daños a la salud. Este daño puede ser físico o mental.

Uso peligroso

Patrón de uso de sustancias psicoactivas que incrementa el riesgo de consecuencias nocivas para el usuario.

Intoxicación

Condición que sucede a la administración de una sustancia psicoactiva y que produce perturbaciones a nivel de conciencia, cognitivo, perceptivo, afectivo o conductual, u otras funciones y reacciones psicofisiológicas. Las perturbaciones se relacionan con los efectos farmacológicos agudos de la sustancia y las reacciones aprendidas por ésta, y se resuelven con el tiempo, con recuperación completa, excepto si hay daños en tejidos u otras complicaciones. Las complicaciones pueden incluir trauma, inhalación de vómito, delirio, coma y convulsiones, entre otras complicaciones médicas. La naturaleza de éstas depende de la clase farmacológica de la sustancia y de su vía de administración.

Abuso de sustancia

Uso persistente o esporádico de una droga, inconsistente con la práctica médica aceptable o no relacionada con ella. Es un patrón de adaptación al uso de la sustancia que produce perturbaciones o limitaciones clínicamente significativas, que se manifiestan por uno o más de los siguientes indicadores: no poder cumplir con las principales obligaciones en el hogar, la escuela o el trabajo; uso de sustancias en situaciones físicamente peligrosas; problemas legales recurrentes relacionados con la sustancia; uso continuado de la sustancia, a pesar de padecer problemas sociales o interpersonales persistentes o recurrentes, exacerbados por los efectos de la sustancia.

Fuente: Adaptado de Lexicon of alcohol and drug terms, OMS (1994).

surables, lo que significa que cualquier caso calificado como dependencia puede ser positivo en cuando menos un criterio que no es totalmente mensurable desde el punto de vista biológico.

Por consiguiente, una dificultad en la neurociencia de las sustancias psicoactivas es que, aunque la mayoría de los efectos que se muestran en la Figura 1.2 es directamente medible, las farmacodependencias no lo son, tal y como se definen técnicamente en la actualidad y como se comprenden en general en la sociedad.

Sin embargo, como se tratará posteriormente en este informe, los neurocientíficos han hecho varios progresos para comprender por qué los humanos se sienten atraídos al uso de estas sustancias, cuáles son los mecanismos de la psicoactividad y los cambios neurobiológicos que ocurren con el uso intenso y repetido de una sustancia.

Carga de daños a la salud por el uso de sustancias psicoactivas

No existen evaluaciones globales sobre el daño social producido por el uso de estas sustancias (como se muestra en la Figura 1.2). No obstante, se está desarrollando ya una tradición de estimar la contribución del alcohol, el tabaco y las drogas a la carga global de morbilidad. El primer intento de esto se observa en el proyecto inicial de la OMS sobre la carga global de morbilidad (Murray y López, 1996). Tomando como base una norma de medición conocida como Años de Vida Ajustados por Discapacidad (AVAD), se evaluaron estimaciones de la carga impuesta sobre la sociedad debido a la muerte prematura y los años vividos con discapacidad. El proyecto de Carga Global de Morbilidad (CGM) demostró que el tabaco y el alcohol fueron importantes causas de mortalidad y discapacidad en los países desarrollados, y se pronosticaba que los efectos del tabaco se incrementaran en otras partes del mundo.

La confiabilidad de la CGM y otras estimaciones sobre muerte y morbilidad dependen de la calidad de los datos que utilizan. Los datos empleados en estos análisis provinieron principalmente de estudios realizados en países desarrollados (especialmente Estados Unidos y Europa), y de unos cuantos, con frecuencia no representativos, efectuados en países en vías de desarrollo. La dificultad inherente para evaluar la prevalencia del uso de sustancias y la asociación entre el uso y sus problemas, también significa que las estimaciones de la carga fueron altamente aproximativas. No obstante, la CGM proporcionó por primera vez una serie de datos globales sobre la carga del uso y dependencia del alcohol y otras drogas, de los que se derivaron otros esfuerzos para obtener estimaciones más precisas sobre la carga de mortalidad y morbilidad asociada con sustancias lícitas e ilícitas.

El Informe Mundial de Salud de 2002 (OMS, 2002) incluye una nueva serie de estimaciones para el año 2000 sobre la carga atribuible al tabaco, alcohol y otras drogas. Estas estimaciones se basan en datos significativamente más completos y en metodologías más sólidas, y es indudable que mejorarán en años futuros. La Tabla 1.4 muestra los resultados de las estimaciones para 2000, en términos de la mortalidad atribuible a cada clase de sustancias, así como una medición de los años de vida perdidos o con limitaciones debidos a la discapacidad (AVAD). Nótese que los efectos protectores calculados para enfermedades cardíacas producidos por el beber moderado fueron restados para obtener la carga negativa neta del alcohol (y de ahí el número negativo en la tabla).

Entre los 10 principales factores considerados en términos de carga evitable, el tabaco ocupó el cuarto lugar y el alcohol el quinto en 2000, y ambos siguen en lugares importantes en la lista de proyecciones para 2010 y 2020. La carga estimable atribuible en 2000 fue de 59 millones de AVAD para el tabaco, 58 millones para el alcohol y 11 millones para las drogas ilícitas. En otras palabras, el tabaco y el alcohol representaron 4.1% y 4.0%, respectivamente, de la carga de morbilidad en 2000, en tanto que las drogas ilícitas representaron 0.8%. Las cargas atribuibles al tabaco y al alcohol son particularmente agudas entre los varones en países desarrollados (principalmente en América del Norte y Europa), donde el tabaco, el alcohol y las drogas ilícitas representan 17.1%, 14.0% y 2.3%, respectivamente, de la carga total (véase Tabla 1.4).

TABLA 1.4 Porcentaje de la mortalidad global total y AVAD atribuibles al tabaco, alcohol y drogas ilícitas, 2000.

Factor de riesgo	Alta mortalidad Países en vías de desarrollo		Baja mortalidad Países en vías de desarrollo		Países desarrollados		Mundial
	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres	
Mortalidad							
Tabaco	7.5	1.5	12.2	2.9	26.3	9.3	8.8
Alcohol	2.6	0.6	8.5	1.6	8.0	-0.3	3.2
Drogas ilícitas	0.5	0.1	0.6	0.1	0.6	0.3	0.4
AVAD							
Tabaco	3.4	0.6	6.2	1.2	17.1	6.2	4.1
Alcohol	2.6	0.5	9.8	2.0	12.0	3.3	4.0
Drogas ilícitas	0.8	0.2	1.2	0.3	2.3	1.2	0.8

Fuente: OMS, 2002.

La Tabla 1.4 ofrece amplias evidencias de que la carga de morbilidad por el uso de sustancias psicoactivas, en su conjunto, es muy significativa: 8.9% en términos de AVAD. Sin embargo, los hallazgos de CGM enfatizan de nuevo que la principal carga de morbilidad global se debe más a las sustancias lícitas que a las ilícitas.

No obstante, el principal énfasis de este informe no recae sobre las consecuencias nocivas que pueden producirse por el uso de una sustancia (excepto si ocurren en el sistema nervioso), como tampoco recae en especial sobre las cualidades tóxicas de las sustancias. Más bien aquí se subrayan los patrones del uso de sustancias, y los mecanismos de psicoactividad y dependencia (como lo indica la Figura 1.2). Puesto que la dependencia se refiere a mecanismos por los que el uso se sostiene durante periodos prolongados (multiplicando con ello las probabilidades de consecuencias nocivas del uso), en el presente informe se pone especial atención en la neurociencia de la dependencia.

Referencias

American Psychiatric Association (1994) *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, 4a Edición (DSM-IV)*. Asociación Psiquiátrica Estadounidense, Washington, DC, EE.UU.

Babor T y colab. (por publicarse) *No ordinary commodity: alcohol and public policy*. Oxford, Oxford University Press.

Corrao MA y colab., editores. (2000) *Tobacco control: country profiles*. Atlanta, GA, The American Cancer Society.

Degenhardt L y colab. (2002) *Comparative risk assessment: illicit drug use*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, manuscrito inédito.

Drummond DC y colab. (2000) Craving research: future directions. *Addiction*, 95(Suppl. 2):S247-S258.

Ferentzy P (2001) From sin to disease: differences and similarities between past and current conceptions of chronic drunkenness. *Contemporary Drug Problems*, **28**:363–390.

López AD, Collishaw NE, Piha T (1994) A descriptive model of the cigarette epidemic in developed countries. *Tobacco Control*, **3**:242–247.

Mackay J, Eriksen M (2002) *The tobacco atlas*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud.

Medina-Mora E y colab. (2001) Patterns of alcohol consumption and related problems in Mexico: results from two general population surveys. En: Demers A, Room R, Bourgault C, editores. *Surveys of drinking patterns and problems in seven developing countries*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud: 13-32.

Murray CJ, López AD (1996) *Global health statistics. Global burden of disease and injury series*. Vol. 2. Ginebra, Organización Mundial de la Salud.

Mustonen H, Beukes L, Du Preez V (2001) Alcohol drinking in Namibia. En: Demers A, Room R, Bourgault C, editores. *Surveys of drinking patterns and problems in seven developing countries*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud: 45-62.

Obot IS (2001) Household survey of alcohol use in Nigeria: the Middlebelt Study. En: Demers A, Room R, Bourgault C, eds. *Surveys of drinking patterns and problems in seven developing countries*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud: 63-76.

Rehm J y colab. (2002) *Alcohol as a risk factor for burden of disease*. Organización Mundial de la Salud, manuscrito inédito.

Room R (2001) Governing images in public discourse about problematic drinking. En: Heather N, Peters TJ, Stockwell T, eds. *Handbook of alcohol dependence and alcohol-related problems*. Chichester, Wiley: 33–45.

Room R y colab. (1996) WHO cross-cultural applicability research on diagnosis and assessment of s use disorders: an overview of methods and selected results. *Addiction*, **91**:199–220.

Room R y colab. (2002) *Alcohol and the developing world: a public health perspective*. Helsinki, Fundación Finlandesa para los Estudios sobre el Alcohol.

UNODCCP (2002) *Global illicit drug trends 2002*. Nueva York, NY, Estados Unidos, Oficina de las Naciones Unidas para el Control de Drogas y la Prevención del Delito.

Banco Mundial (1999) *Curbing the epidemic: governments and the economics of tobacco control*. Washington, DC, Estados Unidos, Banco Mundial.

OMS (1992) *Clasificación CIE-10 de trastornos mentales y de la conducta: descripciones clínicas y criterios diagnósticos*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud.

OMS (1999) *Global status report on alcohol*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud.

WHO (1994) *Lexicon of alcohol and drug terms*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud.

OMS (2002) *Reporte mundial de la salud 2002*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud.

Capítulo 2

Mecanismos Cerebrales: Neurobiología y Neuroanatomía

Introducción

La dependencia de sustancias es un trastorno que involucra los sistemas motivacionales del cerebro. Al igual que con cualquier otro trastorno específico en un órgano o sistema, debemos entender primero la función normal de tal órgano o sistema para comprender posteriormente su disfunción. Puesto que la función del cerebro es producir comportamientos y pensamientos, los trastornos cerebrales son susceptibles de producir síntomas conductuales altamente complejos. El cerebro puede padecer muchos tipos de enfermedades y traumas, desde condiciones neurológicas como embolias y epilepsias, hasta enfermedades neurodegenerativas como los males de Parkinson y Alzheimer, pasando por infecciones y daños cerebrales de origen traumático. En cada uno de estos casos, se reconoce al comportamiento como parte del trastorno.

Similarmente, con la dependencia, la conducta es compleja, pero está principalmente relacionada con los efectos de las drogas sobre el cerebro. Los temblores del mal de Parkinson, las convulsiones de la epilepsia e incluso la melancolía de la depresión están ampliamente reconocidos y aceptados como síntomas de una patología cerebral subyacente. La dependencia no se había reconocido previamente como resultado de un trastorno cerebral, de la misma manera que a las enfermedades psiquiátricas y mentales. Sin embargo, con los recientes avances en las neurociencias, es claro que la dependencia es un desorden del cerebro al igual que muchas otras enfermedades neurológicas o psiquiátricas. Las nuevas tecnologías e investigaciones proporcionan una forma para visualizar y medir los cambios en las funciones del cerebro, desde los niveles molecular y celular, hasta los cambios en los complejos procesos cognitivos que ocurren con el uso de sustancias, a corto y largo plazo.

En este capítulo, se revisan los principios básicos de la anatomía y las funciones cerebrales, para proporcionar un contexto en el que se pueda examinar la neurociencia de la dependencia.

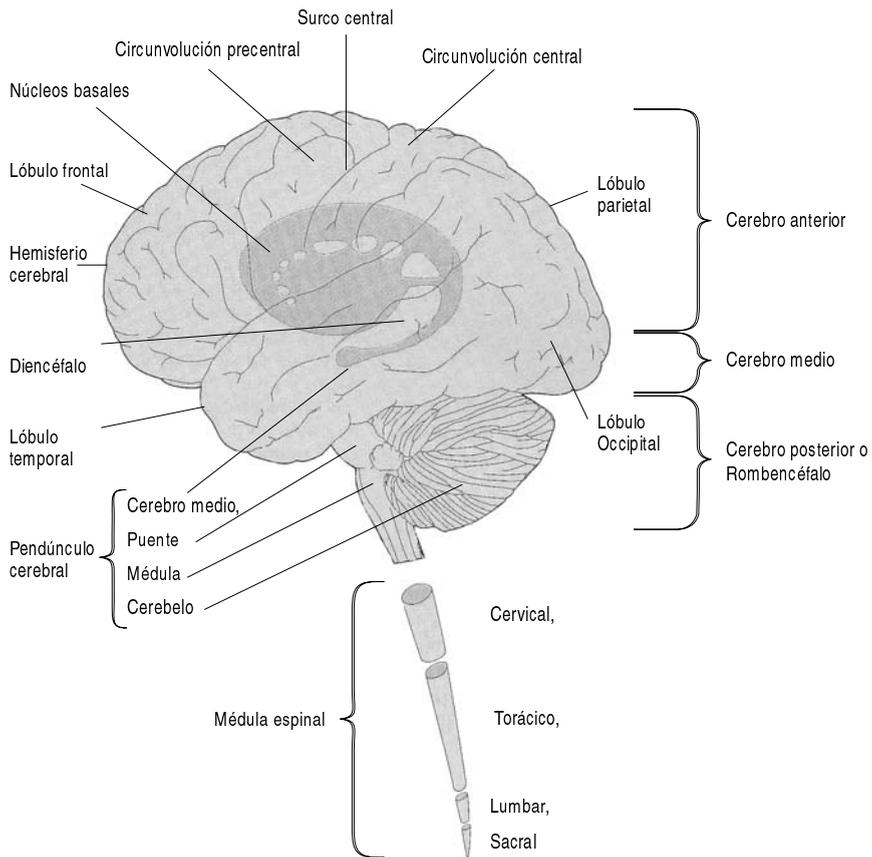
Estructura del cerebro

El sistema nervioso es el principal sistema de comunicaciones del cuerpo, y se divide en las regiones central y periférica. El sistema nervioso central consiste del cerebro y la médula espinal; el sistema nervioso periférico abarca todos los nervios que están fuera del sistema nervioso central. La médula espinal controla las acciones reflejas, y transmite información sensorial y motora entre el cuerpo y el cerebro, para que el organismo pueda reaccionar apropiadamente a su entorno.

La región del cerebro donde se une con la médula espinal se conoce como romboencéfalo o cerebro posterior, y está formado por el mielencéfalo (médula) y metencéfalo (puente y cerebelo) (véase Figura 2.1). La médula es vital para sostener la vida, y controla procesos como la respiración, el ritmo cardíaco y el flujo sanguíneo. La médula también contiene receptores para las drogas opioides, como heroína y morfina, y a ello se debe que estas drogas puedan causar depresión respiratoria y la muerte. El puente es una estación de transmisión de señales que van de la corteza al cerebelo, el cual está implicado en la coordinación y los movimientos del cuerpo.

Encima del cerebro posterior está el mesencéfalo o cerebro medio (véase Figura 2.1), que contiene dos zonas sumamente importantes para la dependencia de sustancias. El área tegmental ventral (ATV) es rica en células dopaminérgicas, y se proyec-

Figura 2.1: Sistema nervioso central.



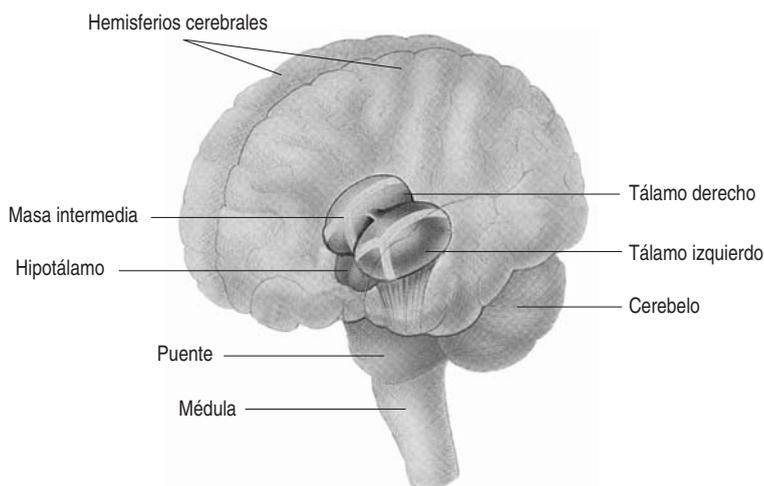
Fuente: Reproducido de Kandel, Schwartz, y Jessell, 1995, con autorización de los editores.

ta a las regiones del sistema límbico y el lóbulo anterior. El ATV está implicada en señalar la importancia de los estímulos que son críticos para la supervivencia, como los asociados con la alimentación y la reproducción. Sin embargo, muchas drogas psicoactivas también ejercen poderosos efectos sobre esta zona del cerebro, la cual contribuye al desarrollo de la dependencia, señalando que las sustancias psicoactivas son muy importantes desde una perspectiva motivacional. La proyección dopaminérgica del ATV al núcleo accumbens o estriado ventral (que se abordará posteriormente) se conoce como sistema mesolímbico dopaminérgico, y es el sistema neurotransmisor más fuertemente implicado en el potencial productor de dependencia de las drogas psicoactivas (Wise, 1998). Este concepto fundamental se abordará con mayor detalle en los capítulos 3 y 4. Otra notable estructura del cerebro medio es la sustancia negra, que también posee proyecciones dopaminérgicas hacia el lóbulo posterior, aunque estas rutas están implicadas en la coordinación y ejecución de movimientos del cuerpo. La degeneración de neuronas en la sustancia negra produce los síntomas característicos del mal de Parkinson.

Finalmente, está el prosencéfalo o cerebro frontal, compuesto del diencefalo y el telencefalo (hemisferios cerebrales) (véase Figura 2.1). Algunas zonas relevantes del diencefalo (véase Figura 2.2) son el tálamo, hipotálamo y el lóbulo posterior de la glándula pituitaria. El hipotálamo es de importancia crítica para regular las señales hormonales y las funciones corporales básicas (relacionadas, por ejemplo, con el equilibrio de agua, temperatura corporal y hormonas reproductivas), así como para responder a los cambios en estas funciones. El hipotálamo también

Figura 2.2: Diencefalo.

La Figura muestra la ubicación de los dos lóbulos del tálamo, unidos por la masa intermedia. Bajo el tálamo está el hipotálamo y la glándula pituitaria posterior, que regulan funciones autónomas, endocrinas y viscerales.



Fuente: Reproducido de Pinel, 1990, con autorización de los editores.

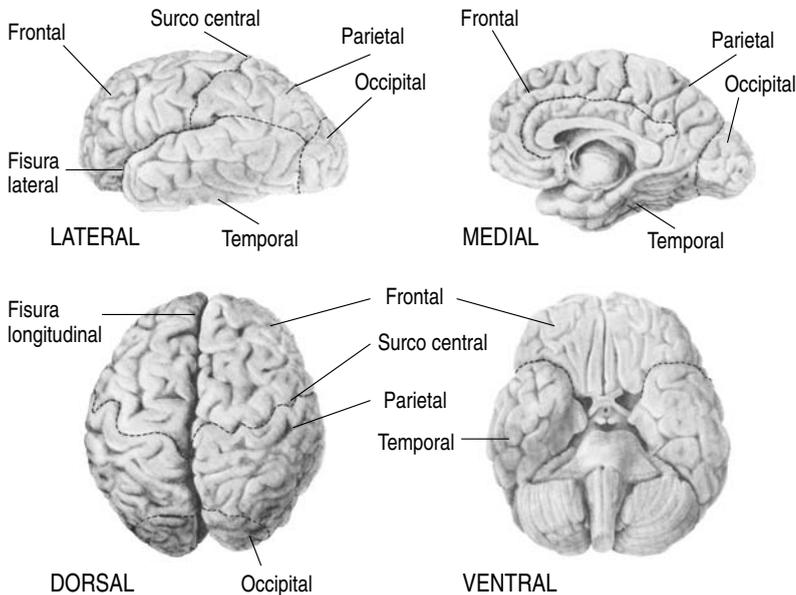
secreta hormonas que viajan al vecino lóbulo posterior de la glándula pituitaria. El tálamo funciona como estación de transmisión de información sensorial y motora, que fluye hacia y desde la corteza y otras zonas del cuerpo del cerebro.

El telencéfalo del lóbulo frontal es la zona más notablemente desarrollada del cerebro y está compuesto por dos hemisferios cerebrales separados por la fisura longitudinal (véase Figura 2.3). La capa más exterior del cerebro es la corteza, formada por capas de células nerviosas o neuronas, y tiene una organización sumamente plegada que incrementa su área de superficie y la cantidad de neuronas que contiene. Bajo la corteza corren millones de axones, que interconectan a las neuronas, permitiendo la comunicación entre las distintas zonas del cerebro y la coordinación de la conducta.

Cada hemisferio del cerebro está dividido en cuatro lóbulos: frontal, parietal, temporal y occipital (véase Figura 2.3). Las distintas zonas de la corteza se especializan en diferentes funciones (véase Figura 2.4). La corteza asociativa, por ejemplo, interviene en la coordinación de los movimientos del cuerpo, y la corteza motora primaria en la ejecución de esta función. Asimismo, existe una corteza sensorial primaria que recibe información de cada uno de estos órganos sensoriales. La información de las zonas sensoriales primarias pasa a las zonas de

Figura 2.3 Hemisferios cerebrales.

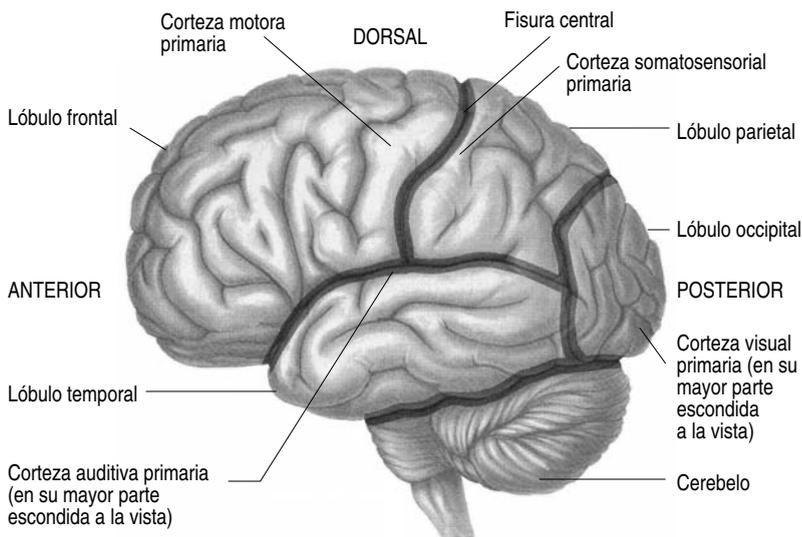
El telencéfalo está compuesto por dos hemisferios cerebrales, separados por la fisura longitudinal media. Cada hemisferio está subdividido en cuatro lóbulos: frontal, parietal, occipital y temporal.



Fuente: Reproducido de Kolb y Whishaw, 1996, con autorización de los editores.

Figura 2.4 Regiones estructurales y funcionales de la corteza cerebral.

La corteza cerebral se diferencia estructuralmente en cuatro lóbulos. La corteza cerebral también puede diferenciarse en áreas funcionalmente especializadas.



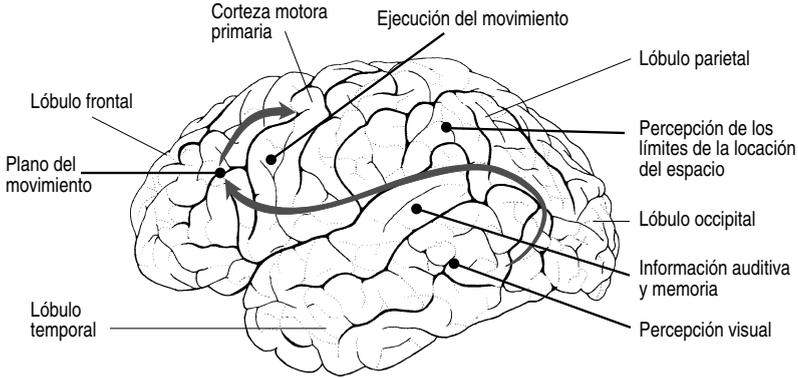
Fuente: Reproducido de Carlson, 1988, con autorización de los editores.

asociación sensorial de la corteza, las cuales están involucradas con la percepción y la memoria, relacionadas con los órganos sensoriales. Aquí, la información de varios órganos sensoriales puede combinarse para formar complejas percepciones (véase Figura 2.5). La corteza participa en muchos aspectos de la dependencia de las sustancias, desde los efectos primarios de las drogas psicoactivas sobre las sensaciones y percepciones, hasta complejos pensamientos y comportamientos asociados con la avidez de la droga y el uso incontrolado de la sustancia. Varias técnicas de imagenología, como la tomografía de emisión de positrones (TEP), han demostrado cambios en zonas de la corteza, luego del uso de la sustancia a corto y largo plazo (para más detalles, véanse Recuadro 2.1 y Capítulo 4).

Bajo la corteza hay muchas otras importantes estructuras. Los ganglios basales (véase Figura 2.6) son estructuras que intervienen en la conducta motora voluntaria, y consisten en el caudado, el putamen, el globo pálido y la amígdala (la amígdala es también parte del sistema límbico, y se tratará en la siguiente sección). En conjunto, el caudado y el putamen forman el estriado. Bajo el estriado hay una zona significativa para la dependencia de sustancias y la motivación, conocida como núcleo accumbens, formado por las regiones interna y externa. (Nota: existen cúmulos de neuronas con estructura y funciones similares que conforman el “núcleo” del cerebro, que no debe confundirse con el núcleo celular.) El núcleo accumbens es una zona cerebral sumamente importante, involucrada en la motivación y el aprendizaje, y en la emisión de señales sobre el valor motivacional de los estímulos (Robbins

Figura 2.5 Relación entre las diferentes regiones funcionales del cerebro.

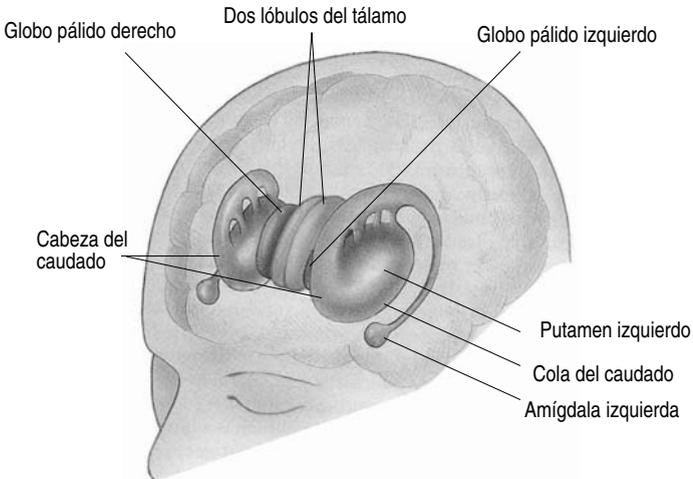
La información recibida de las cortezas sensoriales primarias se integra en áreas de asociación sensorial, que están implicadas en la percepción y los recuerdos.



Fuente: Reproducido de Carlson, 1988, con autorización de los editores.

Figura 2.6 Ganglios basales.

Se muestran los ganglios basales, comprendidos por varias estructuras implicadas en el funcionamiento de reacciones motoras voluntarias.



Fuente: Reproducido de Pinel, 1990, con autorización de los editores.

y Everitt, 1996; Cardinal y colab., 2002). Las sustancias psicoactivas incrementan la producción de dopamina en el núcleo accumbens, lo que se considera un evento trascendente en el mecanismo de reforzamiento de las drogas. Esto se abordará con mayor detalle en los capítulos 3 y 4.

Otra región relevante para la neurociencia de la dependencia es el sistema límbico (véase Figura 2.7), formado por una serie de estructuras interconectadas, nota-

bles en lo que se refiere a emociones, motivación y aprendizaje. El sistema límbico desempeña una función vital en el desarrollo de las dependencias, e interactúa con la corteza y el núcleo accumbens. Las estructuras más significativas del sistema límbico son el hipocampo, que cumple una función destacada en la memoria, y la amígdala, de importancia crítica en la regulación emocional. Todas estas zonas reciben información sensorial de otras zonas del cerebro, para ayudar a coordinar las reacciones emocionales y conductuales apropiadas para los estímulos externos.

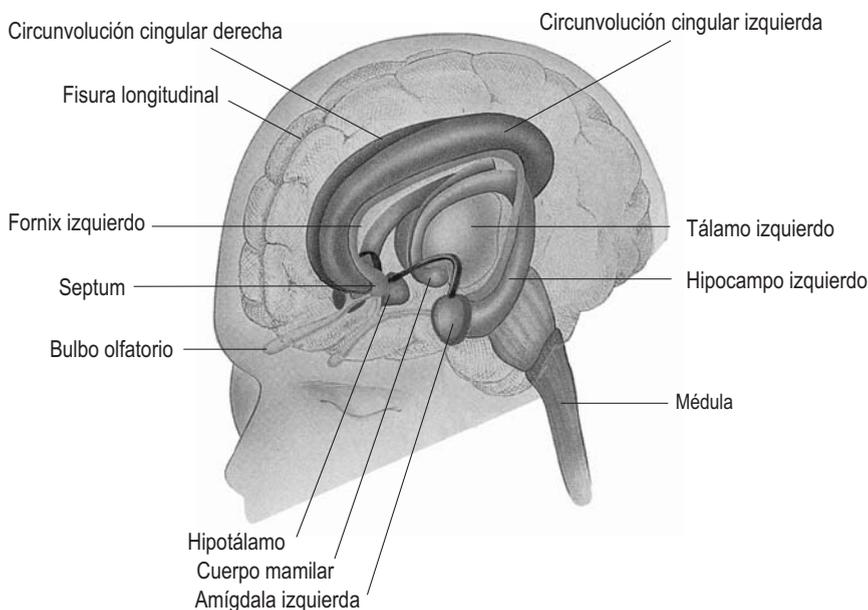
La neurona

La comunicación en el cerebro tiene lugar entre las células nerviosas o neuronas. Las sustancias psicoactivas alteran muchos aspectos de la comunicación entre las neuronas, como se examinará a continuación. Las neuronas son células sumamente especializadas que se presentan en muchas formas, tamaños y variedades. No obstante, tienen en común las siguientes regiones estructurales básicas: soma o cuerpo celular, dendritas, axón y botones terminales (véase Figura 2.8) (Carlson, 1988).

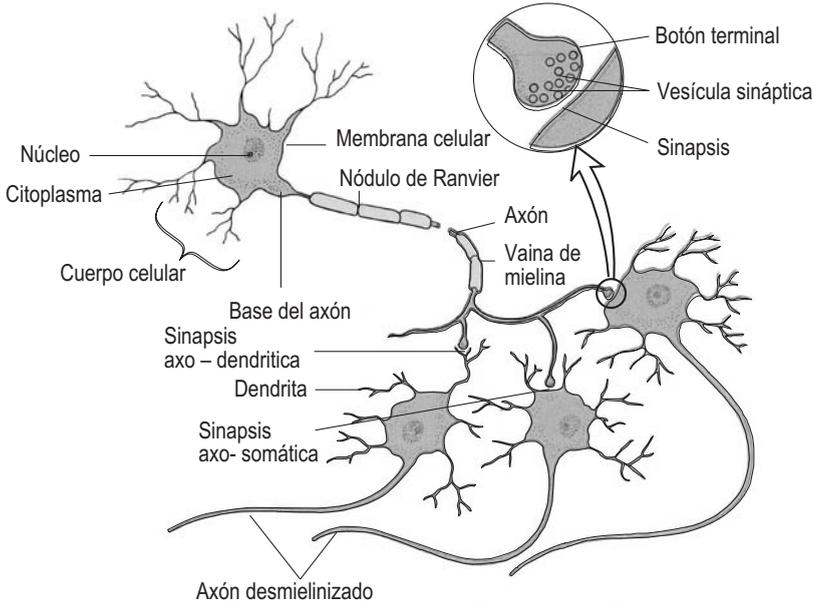
Soma

El soma, o cuerpo celular, es el centro metabólico de la neurona y contiene al núcleo y otras estructuras que sostienen a la célula. El cuerpo celular está rodea-

Figura 2.7 Principales estructuras del sistema límbico.



Fuente: Reproducido de Pinel, 1990, con autorización de los editores.

Figura 2.8 Estructura de la neurona.

Fuente: Reproducido de Pinel, 1990, con autorización de los editores.

do por una membrana especializada que ayuda a regular el entorno interno celular. Es selectivamente permeable, en el sentido de que permite entrar y salir sólo a ciertas moléculas, con el fin de mantener el funcionamiento celular adecuado.

Por definición, el soma es la parte de la neurona que contiene al núcleo (véase Figura 2.9). El núcleo engloba al material genético, el ácido desoxirribonucleico (ADN). El ADN se utiliza en la división y crecimiento celulares, aunque también desempeña una función en las neuronas maduras, en las que se emplea para sintetizar proteínas en respuesta a una amplia variedad de estímulos. Las sustancias psicoactivas pueden afectar la expresión del ADN, resultando cambios a corto o largo plazo en la función neuronal y, en última instancia, en la conducta. Esto se tratará con mayor detalle al final de este capítulo.

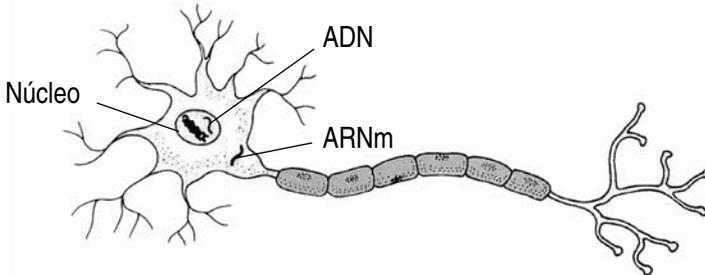
Dendritas

Las dendritas son protuberancias sumamente ramificadas que se extienden desde el soma de la neurona y reciben señales químicas de otras neuronas (véase Figura 2.8). Esta ramificación, junto con la presencia de espinas dendríticas (pequeñas protuberancias en la superficie de una dendrita, en la que un botón terminal de otra neurona forma una sinapsis), permiten que muchas neuronas puedan converger en una sola célula nerviosa, facilitando la coordinación e integración de muchos mensajes complejos. La cantidad de espinas dendríticas puede aumentar o disminuir luego de la exposición a sustancias psicoactivas (Sklair-Tavron y colab., 1996; Robinson

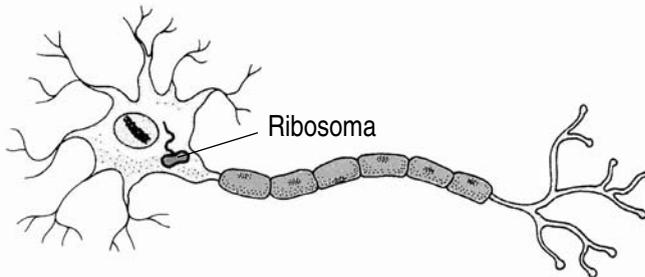
Figura 2.9 Síntesis de proteínas.

Se codifican porciones del ADN en el núcleo de la neurona en el ARN mensajero. Los ribosomas en el soma utilizan ARN mensajero para sintetizar proteínas.

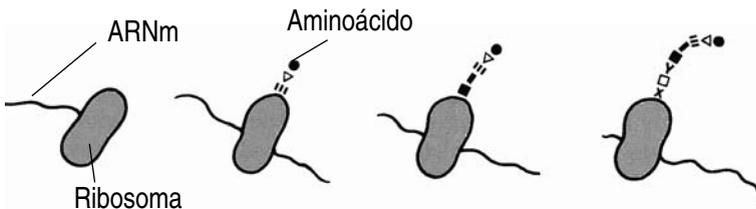
Paso 1: Filamentos de ARNm duplican porciones del código genético del ADN en el núcleo y lo llevan dentro del citoplasma.



Paso 2: En el citoplasma, los filamentos de ARNm se unen a los ribosomas.



Paso 3: Los ribosomas se mueven a lo largo de los filamentos del ARNm leyendo su código genético, y crean la cadena apropiada de aminoácidos de los aminoácidos del citoplasma.



Paso 4: Las proteínas son liberadas dentro del citoplasma.



Fuente: Reproducido de Pinel, 1990, con autorización de los editores.

y Kolb, 1999; Eisch y colab., 2000), alterando la comunicación entre neuronas, y muy posiblemente contribuyendo a los efectos conductuales y neurológicos de las sustancias. Esto también se examinará más ampliamente al final de este capítulo.

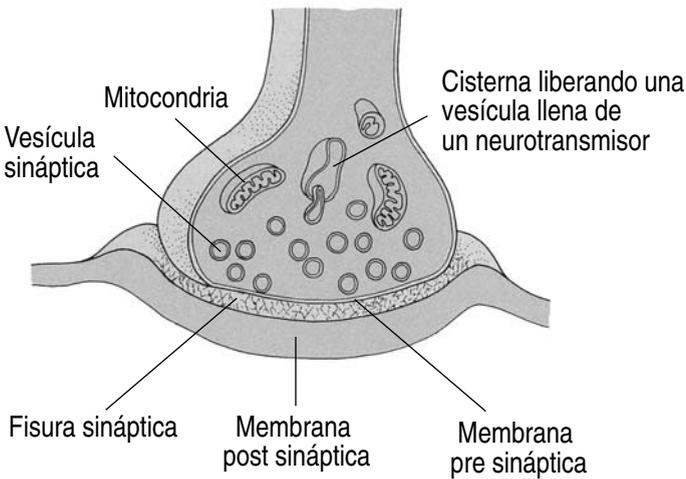
Axón

El axón es una larga protuberancia que se extiende desde el soma y transmite información del cuerpo de la célula hacia los botones terminales (véase Figura 2.8). A lo largo del axón se transportan ciertos compuestos, como los neurotransmisores, y también se propagan los impulsos nerviosos (véanse los párrafos siguientes). El montículo axónico es el lugar del soma donde nace el axón.

Botones terminales

Los botones terminales son las estructuras bulbosas al final de los axones (véanse Figuras 2.8 y 2.10). En el botón terminal se almacenan moléculas de señales químicas (que se examinarán con mayor detalle en la sección de neurotransmisión) en pequeños paquetes o vesículas. Cuando una señal apropiada llega al botón terminal, se libera un neurotransmisor a la sinapsis o hendidura sináptica, el espacio entre el botón terminal y la membrana de la siguiente célula o dendrita con la que se comunica. A la membrana del botón terminal que transmite el mensaje se le denomina membrana presináptica, y postsináptica a la membrana de la neurona receptora. La hendidura sináptica contiene fluido extracelular a través del que se pueden propagar sustancias químicas para interactuar con una variedad de proteínas de la membrana, conocidas como receptores.

Figura 2.10 Botón terminal y sinapsis.



Fuente: Reproducido de Pinel, 1990, con autorización de los editores.

Los cambios en la liberación o reabsorción de neurotransmisores desempeñan un importante papel en el mecanismo de acción de muchas sustancias psicoactivas. La cocaína y las anfetaminas, por ejemplo, impiden la reabsorción de los neurotransmisores dopamina y norepinefrina, prolongando de este modo las acciones de estos transmisores. En el Capítulo 4 se examinarán con mayor detalle estos mecanismos.

Neurotransmisión

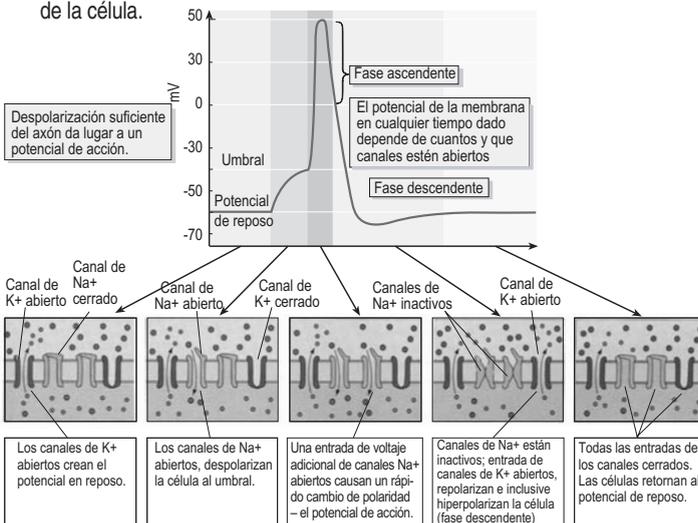
Potencial de acción

Las neuronas se comunican entre sí a través de un método rápido, preciso y sumamente especializado. El potencial de acción es un breve impulso eléctrico que corre a lo largo de un axón y permite que una neurona se comunique con otra mediante la emisión de un neurotransmisor. El potencial de acción es posible debido a la membrana selectivamente permeable que mantiene un gradiente químico y eléctrico a través de la membrana, conocido como potencial de membrana. La membrana en reposo está polarizada; sin embargo, puede despolarizarse si se permite que se presente una difusión de iones, lo cual ocurre durante un potencial de acción (véase Figura 2.11).

Un canal de iones es un poro en la membrana a través del cual pueden pasar iones bajo ciertas circunstancias (por ejemplo, existen canales Na^+ , K^+ , y Ca^{2+}).

Figura 2.11 Potencial de acción.

Durante un potencial de acción, se abren canales de sodio sensibles al voltaje, lo que produce un rápido influjo de sodio y la consecuente despolarización de la célula. La célula se vuelve a polarizar mediante la apertura de canales de potasio que permiten el flujo de potasio de la célula, y con ello restaurar el potencial de reposo de la membrana. Posteriormente, bombas activas de iones intercambian sodio por potasio dentro de la célula.



Fuente: Reproducido de Rosenzweig, Leiman, y Breedlove, 1999, con autorización de los editores.

Hay canales que se abren únicamente bajo ciertas circunstancias, como cuando se produce un voltaje de membrana particular (se conocen como canales de iones conmutados por voltaje). La despolarización en la zona local de una neurona cambia el voltaje en esa zona, y si tiene la suficiente intensidad puede originar que se abran los canales de iones sensibles al voltaje, permitiendo la difusión iónica. De esta manera, las zonas adyacentes se despolarizan en secuencia y posibilitan la propagación de la señal. Ésta puede propagarse con extremada rapidez a lo largo del axón. Un potencial de acción es un evento “todo o nada”, en el sentido de que si el estímulo despolarizante es suficiente para alcanzar un valor umbral, el potencial de acción se inicia y viaja sin decremento hasta el extremo del axón.

Tras la despolarización, la membrana se polariza de nuevo rápidamente mediante la apertura de los canales K^+ dependientes del voltaje, que también se abren por despolarización, pero sólo después de un ligero retardo (aproximadamente 1 milisegundo). Los canales Na^+ no permanecen abiertos, pero se desactivan luego de un cierto lapso. Estos factores permiten una rápida transmisión y terminación de los mensajes.

Liberación de neurotransmisores

Los potenciales de acción permiten que un mensaje se propague a lo largo de un axón dentro de la neurona. Sin embargo, para que la comunicación sea completa, este mensaje debe transmitirse de una neurona a la otra. Esto se logra en la sinapsis de los botones terminales mediante la emisión de un neurotransmisor. Los neurotransmisores son sustancias químicas emitidas por una neurona que interactúan con receptores de otra neurona, para efectuar un cambio en esta última. Posteriormente se abordarán con mayor detalle.

Los botones terminales contienen pequeñas estructuras llamadas vesículas, que son paquetes de un neurotransmisor que ha sido transportado hasta el soma. Cuando un potencial de acción llega al botón terminal, los canales Ca^{2+} sensibles al voltaje se abren, permitiendo que fluya Ca^{2+} al botón terminal y activando varios procesos que causan la liberación del neurotransmisor a la hendidura sináptica. Una vez en la hendidura, los neurotransmisores se propagan y unen a receptores postsinápticos.

El mensaje químico necesita una forma de terminación, y esto ocurre mediante diversos mecanismos. Uno es mediante la degradación enzimática del neurotransmisor en la hendidura, y otro a través de la reabsorción activa del neurotransmisor por la membrana presináptica. Uno de los mecanismos primarios de acción de la cocaína es bloquear la recaptación de los neurotransmisores, incrementando con esto su concentración en la hendidura sináptica, y también, sus efectos. Las anfetaminas actúan revirtiendo el mecanismo de recaptación, de manera que se libera un neurotransmisor a la hendidura sináptica independientemente de los potenciales de acción. En el Capítulo 4 se examinarán más detalladamente estos mecanismos.

Cuando el neurotransmisor se liga a sus receptores en la célula postsináptica, ésta puede hacerse más o menos excitable, y con ello tener mayor o menor probabilidad de detonar un potencial de acción. Éstos se conocen como potenciales postsinápticos excitatorio e inhibitorio, respectivamente.

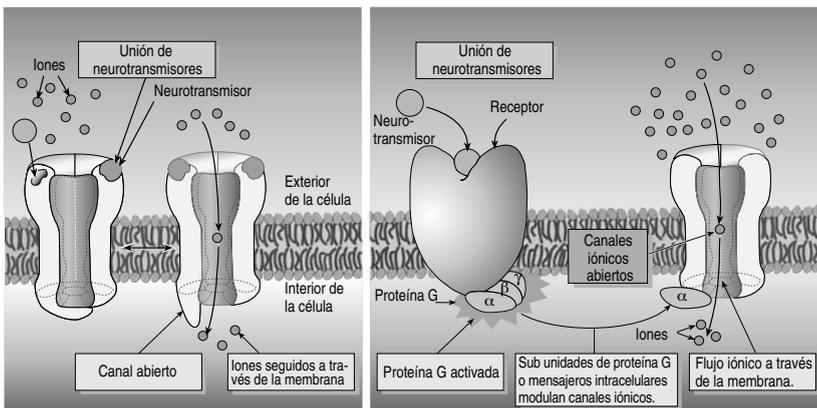
Receptores

Los receptores son complejos proteínicos ubicados en distintas regiones de la membrana celular, con la que se unen los neurotransmisores para iniciar la comunicación de una señal entre neuronas. Existen receptores específicos para cada neurotransmisor específico en el cerebro. Las sustancias psicoactivas son capaces de ligarse a estos receptores, interfiriendo con la función normal de los transmisores. Distintas clases de sustancias se vinculan con receptores diferentes, produciendo los efectos característicos de cada clase de sustancias (por ejemplo, los opioides como la heroína y la morfina se ligan a receptores opioides; los cannabinoides se unen con receptores cannabinoides, y la nicotina se liga con receptores nicotínicos en el cerebro) y poderosos efectos sobre la conducta. Estos y otros mecanismos se abordarán más ampliamente en el Capítulo 4.

Al examinar las acciones de las sustancias psicoactivas, hay dos mecanismos básicos de transducción de señales importantes. La unión de los neurotransmisores con los receptores puede causar la apertura directa de los canales de iones, a través de los canales de iones conmutados por ligandos (véase Figura 2.12). La unión de un ligando con el receptor abre el canal de iones, permitiendo rápidos cambios en la membrana postsináptica. Un ejemplo de este tipo de canal es el receptor del ácido γ -aminobutírico (GABA)-A, al que se pueden ligar las benzodiazepinas y barbitúricos para aumentar la apertura de este canal. Alternativamente, la unión del ligando puede resultar en la propagación de una señal mediante la generación de segundos mensajeros. El segundo mensajero puede abrir un canal de iones o iniciar una serie de reacciones bioquímicas que producen cambios a largo plazo en la función neuronal de la célula postsináptica. Existen muchas rutas distintas de segundos mensajeros; esto incrementa la diversidad de las señales que pueden transmitirse, así como sus consecuencias. Un ejemplo de este tipo de receptor se conoce como receptor acopla-

Figura 2.12 Dos tipos de sinapsis químicas.

El primer diagrama muestra el enlace con un canal de iones conmutado con ligandos, y su apertura. El segundo diagrama demuestra la activación de un receptor acoplado con proteína G, lo que produce la apertura de un canal de iones mediante un segundo mensajero.



Fuente: Reproducido de Rosenzweig, Leiman, y Breedlove, 1999, con autorización de los editores.

do con proteína G. Los receptores de dopamina son receptores acoplados con proteína G; dependiendo del subtipo de receptor de dopamina, la unión del ligando puede estimular o inhibir la producción de monofosfato cíclico de adenosina (AMPC). Las sustancias psicoactivas pueden producir efectos a largo plazo sobre la función AMPC, como se tratará con mayor detalle al final de este capítulo.

Los receptores intervienen no sólo en los efectos inmediatos y reforzadores de las sustancias psicoactivas, sino también en los procesos de la tolerancia y la abstinencia. Aunque en el Capítulo 4 se abordarán casos específicos, a manera de ejemplo podemos decir que la tolerancia a las benzodiazepinas y barbitúricos se desarrolla mediante cambios en la estructura del receptor GABA-A. El receptor se adapta a la presencia de la sustancia, lo que da lugar a la tolerancia. De este modo, se necesitan dosis cada vez mayores para producir el efecto. Al discontinuar la sustancia aparecen síntomas de abstinencia, a causa de los cambios estructurales que debieron ocurrir para acomodar la presencia de la sustancia.

Neurotransmisores

Se puede definir a un neurotransmisor como aquella sustancia química que se libera sinápticamente de una neurona y afecta a otra célula de forma específica (Kandel y Schwartz, 1985). Un neurotransmisor debe cumplir con los siguientes criterios:

- Se sintetiza en la neurona.
- Está presente en la neurona presináptica.
- Se libera en cantidad suficiente para producir un efecto postsináptico.
- Produce el mismo efecto si se libera de forma natural (endógena) o si se aplica como fármaco (exógena).

También debe tener un mecanismo específico para eliminarse de la hendidura sináptica.

A la fecha se han descubierto muchos tipos de neurotransmisores, aunque en general existen tres categorías: neurotransmisores de aminoácidos, neurotransmisores derivados de aminoácidos y neurotransmisores péptidos, que son cadenas de aminoácidos. Los transmisores aminoácidos incluyen glutamato, GABA, glicina y aspartato. Las monoaminas (norepinefrina y dopamina (catecolaminas) y serotonina (indoleamina) son derivados de aminoácidos. Los neurotransmisores péptidos de moléculas grandes generalmente se sintetizan en el soma, y se transportan a lo largo de los axones hasta los botones terminales. En las terminales pueden sintetizarse neurotransmisores de moléculas pequeñas.

Existen distintas regiones del cerebro donde hay somas para neurotransmisores específicos, así como otras regiones o “áreas de proyección” en las que los axones de los somas se proyectan hacia éstas, y donde en última instancia se liberan neurotransmisores. En consecuencia, no todo neurotransmisor se libera a cualquier zona del cerebro. Esto permite que ciertas zonas del cerebro desempeñen funciones específicas. A continuación se presentan algunos de los neurotransmisores más importantes, en lo que se refiere a la neurociencia de las dependencias.

Acetilcolina

La acetilcolina es un neurotransmisor formado de colina, que se obtiene mediante la dieta. Se forma a través de una reacción enzimática con la coenzima A. La acetilcolina desempeña una función trascendente en el aprendizaje y la memoria, y se piensa que está involucrada en el mal de Alzheimer. Las neuronas que sintetizan y liberan acetilcolina se llaman neuronas colinérgicas. Los somas están ubicados en los núcleos basales, pero se proyectan a toda la corteza. Los receptores de acetilcolina son canales de cationes conmutados por ligandos, de los cuales existen dos subtipos principales: los nicotínicos y los muscarínicos, que reciben su nombre por su reacción a la nicotina y a la muscarina, respectivamente. Se han relacionado a los receptores de acetilcolina en la dependencia de la nicotina, pero también pueden contribuir a los efectos de la cocaína y de las anfetaminas.

Ácido γ -aminobutírico

El GABA, aminoácido formado a partir del aminoácido glutamato, está ampliamente distribuido en todo el sistema nervioso y es un neurotransmisor inhibitorio que actúa mediante dos subtipos distintos de receptores, llamados GABA-A y GABA-B. Los receptores GABA-A forman un canal de iones de cloro. La unión de GABA con los receptores GABA-A abre este canal, lo que produce una rápida difusión de iones de cloro en la célula, hiperpolarizándola y haciéndola menos propensa a iniciar un potencial de acción. Los efectos sedantes y ansiolíticos de las benzodiazepinas, los barbitúricos y el alcohol se derivan de sus efectos sobre el receptor GABA-A. Las medicaciones antiepilépticas también actúan para facilitar la función del receptor GABA-A, e inversamente, bloquear los efectos de GABA puede producir convulsiones. A esto se debe que la abstinencia de las benzodiazepinas o el alcohol esté asociada con convulsiones. Los receptores GABA-B son receptores acoplados con proteína G, y la unión de GABA con el receptor GABA-B abre un canal de potasio.

Glutamato

El glutamato es un neurotransmisor aminoácido excitatorio que aparece en todo el cerebro. Se deriva de proteínas en la dieta y es producido mediante procesos metabólicos celulares. El glutamato actúa en cuatro subtipos receptores: NMDA, AMPA, kainato, y receptores metabotrópicos de glutamato. Algunos receptores de glutamato están acoplados con canales de sodio, por consiguiente, pueden mediar acciones rápidas (de aproximadamente 1 milisegundo), en tanto que otros receptores van acoplados con canales de potasio mediante una proteína G, por consiguiente, su respuesta toma aproximadamente un segundo. El glutamato es importante para el aprendizaje y desempeña un papel esencial en el hipocampo. Los alucinógenos, como la fenciclidina (PCP), actúan sobre el subtipo NMDA del receptor de glutamato. Además, se piensa que las rutas de glutamato desempeñan un papel sumamente relevante para modular las respuestas neuronales a muchas otras sustancias psicoactivas.

Dopamina

La dopamina, un neurotransmisor derivado del aminoácido tirosina, está estructuralmente relacionada con la norepinefrina y produce potenciales postsinápticos inhibitorios. Está involucrada en el movimiento, el aprendizaje y la motivación. La dopamina desempeña un papel crucial en la neurobiología de las dependencias y se abordará más detalladamente en los capítulos 3 y 4. Los genes receptores de dopamina también han resultado sumamente implicados en las farmacodependencias en general, así como en la dependencia de la nicotina y del alcohol. En el cerebro existen dos principales proyecciones de dopamina. Una, en la ruta mesolímbica, se proyecta del ATV al núcleo accumbens o estriado ventral. Esta ruta parece activarse directa o indirectamente mediante la mayoría de las sustancias psicoactivas. En estrecha asociación con esto se encuentra la ruta dopaminérgica mesocortical, que se proyecta del ATV a regiones de la corteza. La segunda ruta dopaminérgica principal se proyecta de la sustancia negra al estriado, lo que se conoce en general como ruta nigroestriada. En el mal de Parkinson, esta ruta sufre degeneración, lo que produce los característicos trastornos en el movimiento. Se piensa que la excesiva función dopaminérgica en los sistemas dopaminérgicos mesolímbico y mesocortical subyace a las alucinaciones y delirios de la esquizofrenia. Es interesante hacer notar que ciertas sustancias, como la cocaína y la anfetamina, pueden, en dosis elevadas, imitar algunas de las características de la esquizofrenia y los trastornos bipolares mediante las mismas acciones básicas sobre el sistema dopaminérgico.

Norepinefrina

La norepinefrina es otra catecolamina derivada de la tirosina. Los somas sintetizadores de norepinefrina se localizan en el locus cerúleo y se proyectan a todas las partes del cerebro. La norepinefrina está implicada en las reacciones de excitación y estrés. La cocaína y la anfetamina afectan la transmisión de la norepinefrina, incrementando su concentración en la hendidura sináptica. Este aumento en la norepinefrina sináptica contribuye a los efectos de estímulo y respuesta de la cocaína y la anfetamina, y también a la sensación de nerviosismo y ansiedad asociados con el uso de estas sustancias.

Serotonina

La serotonina, al igual que la dopamina y la norepinefrina, es una monoamina. Se trata de una indoleamina derivada del aminoácido triptófano. Está implicada en la regulación del estado de ánimo, la excitación, la impulsividad, la agresión, el apetito y la ansiedad. Los somas sintetizadores de serotonina se ubican en el cerebro medio, en una región llamada núcleos de Raphe. Estas neuronas se proyectan hacia muchas zonas del cerebro como la corteza, el hipotálamo y el sistema límbico. Existen muchos tipos de receptores de serotonina. En el cuerpo hay serotonina en el tracto gastrointestinal, las plaquetas y la médula espinal. La mayoría de los antidepresivos funcionan incrementando la acción de la serotonina en el cerebro. La serotonina tam-

bién está involucrada en las acciones primarias de algunas drogas psicoactivas, como la dietilamida de ácido lisérgico (LSD) y el éxtasis, e igualmente en los efectos de la cocaína, la anfetamina, el alcohol y la nicotina.

Péptidos

Los péptidos son cadenas de dos o más aminoácidos ligados por enlaces péptidos. Existen numerosos péptidos ampliamente distribuidos en todo el sistema nervioso; a la fecha se han identificado cuando menos 200 neuropéptidos. Algunos son hormonas que causan la liberación de otras hormonas, como la hormona de liberación de corticotrofina y la hormona liberadora de la hormona del crecimiento. Hay péptidos pituitarios como adrenocorticotropina, prolactina y hormona de crecimiento, y existe una amplia variedad de péptidos originalmente descubiertos en los intestinos, pero que también tienen acciones sobre el cerebro, como la colecistoquinina, la sustancia P y el polipéptido intestinal vasoactivo. Los opioides endógenos también son una clase importante de neurotransmisores péptidos. Sustancias como la heroína y la morfina se ligan con los receptores utilizados por los opioides endógenos. Los péptidos controlan una amplia variedad de funciones corporales, desde la ingesta de alimentos hasta el equilibrio del agua, pasando por la modulación de la ansiedad, el dolor, la reproducción y los efectos placenteros de los alimentos y drogas. Aunque se reconoce ampliamente que los opioides se hallan implicados en la dependencia de sustancias, se ha demostrado que otros péptidos igualmente desempeñan una función en esto (Kovacs, Sarnyai y Szabo, 1998; McLay, Pan y Kastin, 2001; Sarnyai, Shaham y Heinrichs, 2001).

Genes

Dentro del núcleo de la célula se encuentran los cromosomas, formados por cadenas de ADN. Los cromosomas están conformados por distintas series de instrucciones, o genes, que se “codifican” como proteínas. El ácido ribonucleico mensajero (ARNm) hace copias de secciones de ADN, y las transporta al citoplasma. En el citoplasma, el ARNm se liga con los ribosomas, que “leen” el código genético y ensamblan las proteínas apropiadas a partir de aminoácidos en el citoplasma (véase Figura 2.9). Estas proteínas se utilizan para realizar las funciones celulares.

Los genes pueden activarse o desactivarse en distintos momentos durante la vida de un organismo. Algunos genes se activan o “expresan” únicamente durante el desarrollo. Otros se expresan en respuesta a ciertos estímulos. Comer ciertos alimentos, por ejemplo, puede incrementar la expresión de genes que codifican las enzimas que descomponen los constituyentes de este alimento. Estar al sol puede estimular la expresión de otros genes que hacen que la piel se haga más pigmentada. De modo similar, todo tipo de fármacos puede causar cambios en la expresión de genes en el cerebro y estas modificaciones, a su vez, provocar cambios en la síntesis de proteínas que pueden tener consecuencias a corto y largo plazo sobre la conducta. Posteriormente se describirá con mayor detalle este concepto.

Los humanos tenemos similitudes y diferencias genéticas. Los mecanismos básicos de la acción de un fármaco son comunes a todos nosotros. Sin embargo,

existen considerables variaciones individuales en la reacción a estos fármacos, las formas particulares de ciertos genes y el modo en que éstos interactúan con todo el complemento genético y con el entorno en el que el individuo vive. En el Capítulo 5 se presentarán las principales diferencias genéticas que se conocen actualmente y que son relevantes respecto a las dependencias.

Efectos celulares y neuronales de las sustancias psicoactivas

Efectos celulares

Las sustancias psicoactivas pueden producir efectos inmediatos sobre la liberación de neurotransmisores o sistemas de segundos mensajeros, aunque también es posible que se presenten muchos cambios que ocurren a nivel celular, tanto a corto como a largo plazo, luego del uso único o repetido de una sustancia.

Los principales lugares de acción de la mayoría de las sustancias psicoactivas son los receptores de membranas celulares y su sucesión asociada de procesos de transducción de señales. Los efectos a largo plazo producidos durante el proceso de la dependencia de las sustancias son generalmente mediados por alteraciones en la transcripción genética, lo que produce una expresión genética alterada, con sus consiguientes cambios en las proteínas sintetizadas. Puesto que estas proteínas afectan la función de las neuronas, tales modificaciones se manifiestan, en última instancia, en las alteraciones del comportamiento de un individuo. Uno de los cambios moleculares mejor establecidos luego del uso crónico de una sustancia consiste en superactivar o favorecer de manera compensatoria la ruta del AMP cíclico (AMPc). El AMP cíclico es un segundo mensajero intracelular que puede iniciar una amplia variedad de cambios en la célula postsináptica.

Desde hace décadas se conoce la capacidad de la exposición crónica a los opioides para favorecer la expresión de la ruta AMPc (Sharma, Klee y Nirenberg, 1975). Además del caso de los opioides, el favorecimiento de la ruta AMP cíclico se ha observado en respuesta al uso crónico de alcohol y cocaína (Unterwald y colab., 1993; Lane-Ladd y colab., 1997). Cuando un sistema favorecido por el uso crónico de sustancias se expone agudamente a la sustancia, disminuyen los efectos agudos, lo que representa la tolerancia celular. En ausencia de la sustancia, el sistema favorecido contribuye a la aparición de síntomas de abstinencia (Nestler y Aghajanian, 1997). Los efectos de un sistema AMPc favorecido se han puesto al descubierto en muchas regiones cerebrales relevantes, como el núcleo accumbens, el estriado, ATV, locus cerúleo y la sustancia gris periacueductal (Cole y colab., 1995; Lane-Ladd y colab., 1997; Nestler y Aghajanian, 1997).

Función de la proteína de unión al elemento de respuesta al AMP cíclico (CREB)

El AMP cíclico estimula la expresión de la proteína de unión con el elemento de respuesta al AMPc (CREB), que es un factor de transcripción. La transcripción y expresión de genes en las neuronas son regulados por numerosos factores de transcripción. Los factores de transcripción son proteínas que se unen a regiones de genes para incrementar o disminuir su expresión. Se ha demostrado que el uso

de sustancias altera las funciones de diversos factores de transcripción, que por consiguiente están implicados en las dependencias.

Las alteraciones en las rutas reguladas del CREB son un tipo de adaptación muy bien caracterizada, que se relaciona con la exposición crónica a sustancias psicoactivas, y existen evidencias de que existe favorecimiento y sensibilización de los mecanismos vinculados al AMPc/CREB (Nestler, 2001).

Función del Fos regulador transcripcional

Otros factores de transcripción inducidos por la exposición a sustancias psicoactivas pertenecen a la familia de las proteínas Fos de los genes tempranos inmediatos. Los productos de estos genes son inducidos muy rápidamente (de ahí su nombre) y desempeñan importantes funciones en la transducción de señales mediadas por receptores a cambios en las expresiones genéticas. Estos cambios en las expresiones genéticas afectan la expresión y función de las proteínas neuronales. La administración única de una sustancia causa incrementos transitorios en varios miembros de la familia de proteínas Fos; con el uso crónico se acumula una variante modificada de FosB, DFosB, que es más estable, y persiste en el núcleo accumbens (Hope y colab., 1994). Una vez generado el DFosB, tiene una vida media desusadamente prolongada, lo que produce niveles persistentemente elevados (Keltz y Nestler, 2000). Se ha demostrado que la acumulación de DFosB ocurre luego del uso crónico de cocaína, opioides, anfetamina, nicotina, fenciclidina y alcohol (Keltz y Nestler, 2000). Esto se manifiesta en el núcleo accumbens y el estriado dorsal, y constituye un proceso específico de las drogas psicoactivas (Moratalla y colab., 1996; Keltz y Nestler, 2000). El DFosB elevado puede seguir afectando la expresión de muchos otros genes en las mismas neuronas, lo que a su vez, y mediante alteraciones en la transmisión sináptica, puede afectar muchas funciones neuronales de modo local y en otras zonas del cerebro a las que se proyectan estas neuronas. Esto proporciona algunas explicaciones sobre la naturaleza de los cambios duraderos en la composición neuronal, que ocurren y persisten mucho después del momento de los efectos agudos de una droga.

Función de los sistemas receptores que son blancos de drogas

La repetida estimulación de receptores mediante drogas puede producir alteraciones en la cantidad y función de los receptores. Por ejemplo, la exposición a largo plazo a la nicotina incrementa la cantidad de receptores nicotínicos de acetilcolina en el cerebro (Wonnacott, 1990; Marks y colab., 1992).

El desarrollo de la tolerancia y dependencia a la morfina y otros opioides posee algunas características únicas en su tipo. Cuando se activa el receptor m opioide mediante opioides endógenos en el cerebro, el receptor se interioriza en la célula, como forma de apagar la señal de activación (Pak y colab., 1996; Law, Wong y Loh, 2000). Este proceso de desensibilización de los receptores es un mecanismo sumamente conservado en los receptores acoplados con proteína G. En contraste, la activación con morfina del receptor m opioide (Matthes y colab., 1996) no induce la interiorización del receptor (o lo hace muy lentamente), y hay una

prolongación anormal de la señal de activación de la superficie celular sin desensibilización (Whistler y colab., 1999). Esta propiedad de la morfina, única en su tipo, es fundamental en su capacidad para inducir tolerancia y abstinencia.

Efectos neuronales

Puesto que la dependencia de las sustancias induce alteraciones duraderas casi permanentes en la conducta, es muy probable que hayan cambios persistentes en los circuitos neuronales producidos por la remodelación y reestructuración de las neuronas, como consecuencia de los cambios moleculares inducidos.

Plasticidad sináptica

La reorganización de los circuitos neuronales mediante sustancias psicoactivas puede ocurrir mediante cambios en la liberación de neurotransmisores, el estado de los receptores de neurotransmisores, las señales mediadas por receptores o la cantidad de canales de iones que regulan la excitabilidad neuronal. Los mecanismos que median la búsqueda compulsiva de drogas y su consumo parecen imitar los mecanismos fisiológicos del aprendizaje y la memoria (Hyman y Malenka, 2001; Nestler, 2001). Existen muchos paralelos entre los procesos que median el aprendizaje, la memoria y la dependencia de sustancias, que se examinarán más detalladamente en el Capítulo 3.

Alteraciones en la estructura sináptica

Se ha demostrado que ocurren cambios estructurales en varias regiones del cerebro, como consecuencia del uso de sustancias. Generalmente, las neuronas tienen prolongaciones multiramificadas llamadas dendritas, y luego de la activación de neuronas particulares, el aumento de las espinas dendríticas indica el estado activado. La administración de cocaína se ha asociado con un marcado incremento en la cantidad de espinas dendríticas de las neuronas de núcleo accumbens y de la corteza prefrontal (Robinson y Kolb, 1999). En contraste, hay una relativa pérdida de dendritas en algunas zonas como el hipocampo en respuesta al uso crónico de morfina (Sklair-Tavron y colab., 1996; Eisch y colab., 2000). Algunos de los cambios conductuales duraderos que aparecen con el uso crónico de sustancias indudablemente se relacionan con estos cambios estructurales. Se piensa que muchos cambios sinápticos están mediados por procesos similares a los descubiertos para el aprendizaje y la memoria (Hyman y Malenka, 2001).

Conclusión

El presente capítulo proporcionó una descripción general de la función cerebral normal, junto con los múltiples procesos que interactúan para producir la conducta. Las alteraciones en cualquiera de las fases del proceso (generación de potenciales de acción, cambios en la actividad eléctrica o conductancia química, liberación de neurotransmisores, reabsorción de neurotransmisores, cambios en las funciones de segundos mensajeros, modificaciones en la expresión genética,

alteración en la conectividad sináptica) pueden trastornar la función de otros procesos interactivos, lo que en última instancia afecta al comportamiento. Como se verá en los siguientes capítulos, las sustancias psicoactivas pueden perturbar profundamente los procesos neuronales, produciendo las conductas características de la dependencia.

Los efectos psicoactivos y gratificantes inmediatos del uso de sustancias puede ser explicado al comprender el mecanismo de acción de estas sustancias a nivel farmacológico. Además, el desarrollo de tolerancia y abstinencia, y los efectos a largo plazo del uso de sustancias, también pueden entenderse al establecer el mecanismo de acción de una droga. Asimismo, se pueden comprender los efectos de las sustancias psicoactivas sobre procesos más complejos, como la motivación, cuando se conocen sus efectos sobre el cerebro. En el Capítulo 3 se abordan sus efectos sobre los sistemas motivacionales en el cerebro. En el Capítulo 4 se explorarán los efectos específicos de las principales sustancias psicoactivas.

RECUADRO 2.1

Técnicas de imagenología

Resonancia magnética

Las imágenes por resonancia magnética (IRM) utilizan campos magnéticos y ondas de radio para producir imágenes bi o tridimensionales de alta calidad de las estructuras cerebrales, sin necesidad de inyectar trazas radiactivas. Se pueden formar imágenes del cerebro con un alto grado de detalle. Aunque las IRM producen únicamente imágenes estáticas de la anatomía cerebral, la IRM funcional (IRMf) puede proporcionar información funcional preparando sangre oxigenada y desoxigenada, que a su vez proporciona información sobre los cambios en la actividad cerebral en regiones específicas, en respuesta a varios estímulos como drogas, sonidos, imágenes, etc. Una tomografía IRMf puede producir imágenes de la actividad cerebral de hasta una vez por segundo, en tanto que la tomografía de emisión de positrones (TEP) requiere de 40 segundos o mucho más para producir imágenes de la actividad cerebral. Por consiguiente, con IRMf hay una mayor precisión temporal. Además, la IRMf tiene la ventaja de poseer la mayor resolución espacial entre las técnicas de imagenología y no requiere el uso de radiación ionizante, con lo que proporciona una mayor seguridad experimental y la posibilidad de hacer múltiples pruebas en un solo sujeto. La espectroscopia de resonancia magnética se utiliza para recabar información sobre la composición química de una región discreta del cerebro.

Tomografía de emisión de positrones

La tomografía de emisión de positrones (TEP) es una técnica para observar la actividad en distintas regiones del cerebro. Las tomografías TEP proporcionan información sobre la actividad metabólica en una cierta región cerebral. En general se inyecta a la persona un compuesto radioactivo que puede seguirse por el torrente sanguíneo del cerebro. Este es generalmente 2 desoxiglucosa (2-DG) marcada, que es absorbida por las neuronas activas por su similitud estructural con la glucosa. Así, las zonas que tienen más actividad metabólica absorberán más glucosa y 2-DG. A diferencia de la glucosa, la 2-DG no se metaboliza, y por consiguiente se acumula en las neuronas. Esto puede visualizarse en imágenes bi o tridimensionales, y en diferentes colores en una tomografía TEP, indicando distintos niveles de

radiactividad (los azules y verdes refieren zonas de menor actividad, y los rojos y amarillos zonas más activas). Si se utilizan distintos compuestos, se pueden emplear las tomografías TEP para mostrar el flujo sanguíneo, el metabolismo del oxígeno y la glucosa, así como las concentraciones de drogas en los tejidos del cerebro vivo. Puede medirse el flujo sanguíneo regional cerebral, empleando imágenes TEP mediante un “trazador de flujo” como agua [^{15}O] para observarlo en una zona dada. El marcado selectivo de radiotrazadores permite especificidades bioquímicas muy selectivas a bajas concentraciones del trazador.

Tomografía computarizada por emisión de fotones simples

Similar a la TEP, la tomografía computarizada por emisión de fotones simples (SPECT, por sus siglas en inglés) utiliza trazadores radioactivos y una lectora para registrar datos que emplea una computadora para construir imágenes bi o tridimensionales de las regiones cerebrales activas. Sin embargo, en el tipo de actividad cerebral que pueden seguir los trazadores SPECT éstos son más limitados que los trazadores TEP, y también se deterioran más lentamente que muchos trazadores TEP lo que significa que los estudios con la SPECT requieren mayores periodos entre una prueba y otra que los efectuados con TEP. No obstante, como los trazadores SPECT tienen mayor duración, no necesitan ser producidos por un ciclotrón. Además los estudios SPECT requieren de menos asistencia de personal técnico y médico que los TEP. Aunque la TEP es más versátil que la SPECT y produce imágenes más detalladas y con un mayor grado de resolución, particularmente de las estructuras cerebrales más profundas, la SPECT es considerablemente menos costosa que la TEP y puede responder muchas de las preguntas de investigaciones de drogas a que da respuesta la TEP.

Electroencefalografía

La electroencefalografía (EEG) utiliza electrodos colocados en el cuero cabelludo para detectar y medir electrones de actividad eléctrica que emanan del cerebro, debido a las comunicaciones entre neuronas. La EEG puede determinar las intensidades y posiciones relativas de la actividad eléctrica en distintas regiones del cerebro a nivel de fracciones de segundo, después de administrar un estímulo. Sin embargo, la resolución espacial de EEG no es tan buena como las otras técnicas de imagenología. Como resultado, las imágenes EEG de la actividad eléctrica cerebral se utilizan con frecuencia en combinación con otras técnicas como la tomografía IRM a fin de ubicar mejor el lugar de la actividad en el cerebro.

Fuentes: Aine CJ, 1995; Instituto Nacional contra la Drogadicción de Estados Unidos, 1996; Volkow y colab., 1997; Gatley y Volkow, 1998.

Referencias

Aine CJ (1995) A conceptual overview and critique of functional neuro-imaging techniques in humans. I. MRI/fMRI and PET. *Critical Reviews in Neurobiology*, **9**:229–309.

Cardinal RN y colab. (2002) Emotion and motivation: the role of the amygdala, ventral striatum, and prefrontal cortex. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, **26**:321–352.

Carlson NR (1988) *Foundations of physiological psychology*. Boston, MA, Allyn y Bacon.

- Cole RL y colab. (1995) Neuronal adaptation to amphetamine and dopamine: molecular mechanisms of prodynorphin gene regulation in rat striatum. *Neuron*, **14**:813–823.
- Eisch AJ y colab. (2000) Opiates inhibit neurogenesis in the adult rat hippocampus. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America*, **97**:7579–7584.
- Gatley SJ, Volkow ND (1998) Addiction and imaging of the living human brain. *Drug and Alcohol Dependence*, **51**:97–108.
- Hope BT y colab. (1994) Induction of a long-lasting AP-1 complex composed of altered Fos-like proteins in brain by chronic cocaine and other chronic treatments. *Neuron*, **13**:1235–1244.
- Hyman SE, Malenka RC (2001) Addiction and the brain: the neurobiology of compulsion and its persistence. *Nature Reviews: Neuroscience*, **2**:695–703.
- Kandel ER, Schwartz JH, eds (1985) *Principles of neural science*, 2a edición, Nueva York, NY, Elsevier.
- Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, eds (1995) *Essentials of neural science and behavior*. Norwalk, CT, Appleton y Lange.
- Keltz MB, Nestler EJ (2000) Δ FosB: a molecular switch underlying long-term neural plasticity. *Current Opinion in Neurology*, **13**:715–720.
- Kolb B, Whishaw IQ (1996) *Fundamentals of human neuropsychology*, 4a edición. San Francisco, CA, WH Freeman.
- Kovacs GL, Sarnyai Z, Szabo G (1998) Oxytocin and addiction: a review. *Psychoneuroendocrinology*, **23**:945–962.
- Lane-Ladd SB y colab. (1997) CREB in the locus coeruleus: biochemical, physiological and behavioral evidence for a role in opiate dependence. *Journal of Neuroscience*, **17**:7890–7901.
- Law PY, Wong YH, Loh HH (2000) Molecular mechanisms and regulation of opioid receptor signaling. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, **40**:389–430.
- Marks MJ y colab. (1992) Nicotine binding and nicotinic receptor subunit RNA after chronic nicotine treatment. *Journal of Neuroscience*, **12**:2765–2784.
- Matthes HW y colab. (1996) Loss of morphine-induced analgesia, reward effect and withdrawal symptoms in mice lacking the μ -opioid receptor gene. *Nature*, **383**:819–823.
- McLay RN, Pan W, Kastin AJ (2001) Effects of peptides on animal and human behavior: a review of studies published in the first twenty years of the journal *Peptides*. *Peptides*, **22**:2181–2255.
- Moratalla R y colab. (1996) D1-class dopamine receptors influence cocaine-induced persistent expression of Fos-related proteins in striatum. *Neuroreport*, **8**:1–5.
- Nestler EJ (2001) Molecular basis of long-term plasticity underlying addiction. *Nature Reviews: Neuroscience*, **2**:119–128.
- Nestler EJ, Aghajanian GK (1997) Molecular and cellular basis of addiction. *Science*, **278**:58–63.

Instituto Nacional de Abuso de Drogas de Estados Unidos (1996) Reporte Especial: Investigación de Imagenología del Cerebro. *NIDA Notes*, Noviembre/Diciembre. http://165.112.78.61/NIDA_Notes/NN96Index.html#Number5.

Pak Y y colab. (1996) Agonist-induced functional desensitization of the mu-opioid receptor is mediated by loss of membrane receptors rather than uncoupling from G protein. *Molecular Pharmacology*, **50**:1214–1222.

Pinel JPJ (1990) *Biopsychology*. Boston, MA Allyn & Bacon.

Robbins TW, Everitt BJ (1996) Neurobehavioural mechanisms of reward and motivation. *Current Opinion in Neurobiology*, **6**:228–236.

Robinson TE, Kolb B (1999) Alterations in the morphology of dendrites and dendritic spines in the nucleus accumbens and prefrontal cortex following repeated treatment with amphetamine or cocaine. *European Journal of Neuroscience*, **11**:1598–1604.

Rosenzweig MR, Leiman AL, Breedlove SM (1999) *Biological psychology*, 2a edición. Sunderland, MA, Sinauer Associates.

Sarnyai Z, Shaham Y, Heinrichs SC (2001) The role of corticotropin-releasing factor in drug addiction. *Pharmacological Reviews*, **53**:209–293.

Sharma SK, Klee WA, Nirenberg N (1975) Dual regulation of adenylate cyclase accounts for narcotic dependence and tolerance. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America*, **72**:3092–3096.

Shepherd GM (1994) *Neurobiology*. Nueva York, NY, Oxford University Press.

Sklair-Tavron L y colab. (1996) Chronic morphine induces visible changes in the morphology of mesolimbic dopamine neurons. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America*, **93**:11202–11207.

Unterwald EM y colab. (1993) Chronic repeated cocaine administration alters basal and opioid-regulated adenylyl cyclase activity. *Synapse*, **15**:33–38.

Volkow ND, Rosen B, Farde L (1997) Imaging the living human brain: magnetic resonance imaging and positron emission tomography. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **94**:2787–2788.

Whistler J y colab. (1999) Functional dissociation of μ -opioid receptor signaling and endocytosis: implications for the biology of opiate tolerance and addiction. *Neuron*, **23**:737–746.

Wise RA (1998) Drug-activation of brain reward pathways. *Drug and Alcohol Dependence*, **51**:13–22.

Wonnacott S (1990) The paradox of nicotinic acetylcholine receptor upregulation by nicotine. *Trends in Neuroscience*, **11**:216–218.

Procesos Bioconductuales Subyacentes a las Farmacodependencias

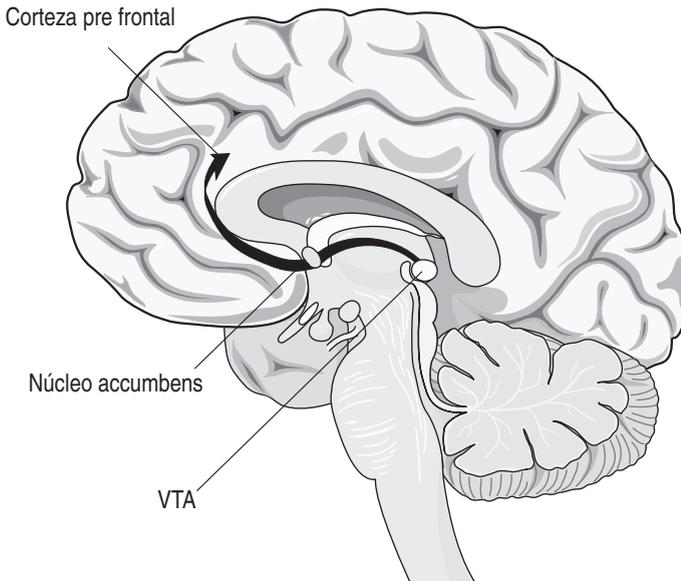
Introducción

Este capítulo se enfoca a los procesos cerebrales específicos relacionados con los efectos gratificantes del uso de sustancias psicoactivas, así como con el reforzamiento y el desarrollo de las dependencias. El uso repetido de sustancias psicoactivas involucra e intensifica anormalmente los sistemas biológicos que han evolucionado para guiar y dirigir el comportamiento hacia estímulos cruciales para la supervivencia; esto provoca el ciclo de conductas que caracterizan a las dependencias.

Este capítulo también describe las actuales hipótesis y evidencias, biológicamente fundamentadas, sobre los factores conductuales y psicológicos que contribuyen a la dependencia de sustancias. Las dependencias son resultado de una compleja interacción de los efectos fisiológicos de las drogas en zonas del cerebro asociadas con la motivación y la emoción, combinados con el “aprendizaje” de la relación entre drogas e indicios relacionados con éstas, y tienen todos ellos una base biológica. Estos procesos de aprendizaje dependen de manera crítica de los mismos sistemas motivacionales y emocionales del cerebro sobre los que actúan las sustancias psicoactivas (Hyman y Malenka, 2001).

Aunque cada clase de sustancia psicoactiva tiene su propio mecanismo farmacológico de acción (véase Capítulo 4), todas activan el sistema mesolímbico dopaminérgico (véase Figura 3.1). Este capítulo se centra en los mecanismos comunes a todas las sustancias psicoactivas que son responsables del cúmulo de síntomas característicos de las farmacodependencias. Se pondrá atención especial en el sistema mesolímbico dopaminérgico, por su papel crucial en los procesos motivacionales y de aprendizaje. En todos los casos, las diferencias individuales en la biología y el entorno matizan los efectos biológicos de las sustancias psicoactivas; sin embargo, este capítulo presenta mecanismos básicos que pueden subyacer al desarrollo de las dependencias, desde una perspectiva bioconductual.

La primera sección de este capítulo proporciona un panorama general de la teoría y terminología del aprendizaje en lo que se refiere a las dependencias. La siguiente sección explica las formas en que las propiedades características de las sustancias psicoactivas pueden producir dependencias, al sensibilizar el valor incentivo de las drogas. También se examinan los procesos de abstinencia y tolerancia. Finalmente, se abordan las diferencias individuales en las reacciones a las sustancias psicoactivas.

Figura 3.1 Ruta mesolímbica dopaminérgica.

Fuente: Página de Internet del Instituto Nacional sobre la Drogadicción de Estados Unidos (NIDA)
<http://www.drugabuse.gov/pubs/teaching/largegifs/slide-9.gif>

Definición de términos

La ciencia de la conducta estudia los aspectos conductuales que son factibles de observar y verificar, objetivamente, y describe la conducta en términos de estímulos y respuestas. El desarrollo de las dependencias puede considerarse como parte de este proceso de aprendizaje, en el sentido de que se producen cambios duraderos en el comportamiento, provocados por las interacciones con drogas y los entornos relacionados con éstas. Las sustancias psicoactivas producen activaciones profundas de zonas específicas del cerebro que influyen en la motivación, específicamente el sistema mesolímbico dopaminérgico (véase Figura 3.1). Mediante procesos de aprendizaje asociativo, esto puede producir en última instancia los síntomas clásicos de la dependencia, luego de una exposición repetida.

Los principios básicos del aprendizaje se han estudiado durante décadas, y se han aplicado al campo de la farmacodependencia. Al respecto, existen dos principales teorías sobre aprendizaje y conducta: a) el condicionamiento clásico o pavloviano y b) el condicionamiento operante o instrumental.

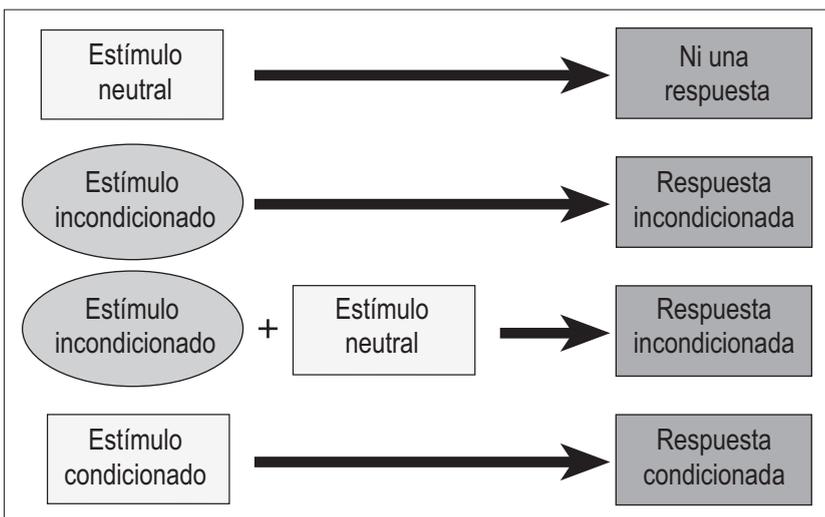
Condicionamiento clásico o pavloviano

El condicionamiento clásico o pavloviano se basa en relaciones simples de estímulo-respuesta, como se ilustra en la Figura 3.2.

- a) Un estímulo, como una luz, normalmente no provoca una respuesta particular, es decir, es un estímulo neutro.
- b) Al soplar aire a un ojo, invariablemente se produce una respuesta: el ojo parpadea. El aire que se sopla es el estímulo no condicionado, y el parpadeo del ojo es la respuesta no condicionada. Una respuesta no condicionada ocurre en respuesta a un estímulo no condicionado.
- c) Se asocia repetidamente el estímulo no condicionado (soplar aire) con el estímulo neutro (luz).
- d) Finalmente la luz, por sí misma, podrá provocar la misma respuesta (parpadeo del ojo) que soplar aire, bajo la suposición de que la luz será sucedida por el aire. La luz ahora pasará a ser un estímulo condicionado, y la reacción a éste será una respuesta condicionada.

Este tipo de condicionamiento puede ocurrir incluso en comportamientos tan complejos como las reacciones emocionales y la avidez de droga. La publicidad de los productos de alcohol y tabaco generalmente tratan de asociar sus productos con imágenes que crean una respuesta emocional positiva. Esto forma una asociación en el cerebro entre el producto y la respuesta emocional evocada por la publicidad. A un individuo con dependencia de sustancias le basta con ver accesorios para drogas (por ejemplo jeringas u objetos para fumar) o exponerse a entornos en los que previamente se utilizaron drogas, para inducir avidez de drogas y recaídas en el uso de sustancias mediante procesos de condicionamiento clásico. Como se verá posteriormente en este capítulo, la base neurobiológica de estas asociaciones con las dependencias de sustancias psicoactivas parece consistir en señales de dopamina en el núcleo accumbens o estriado ventral.

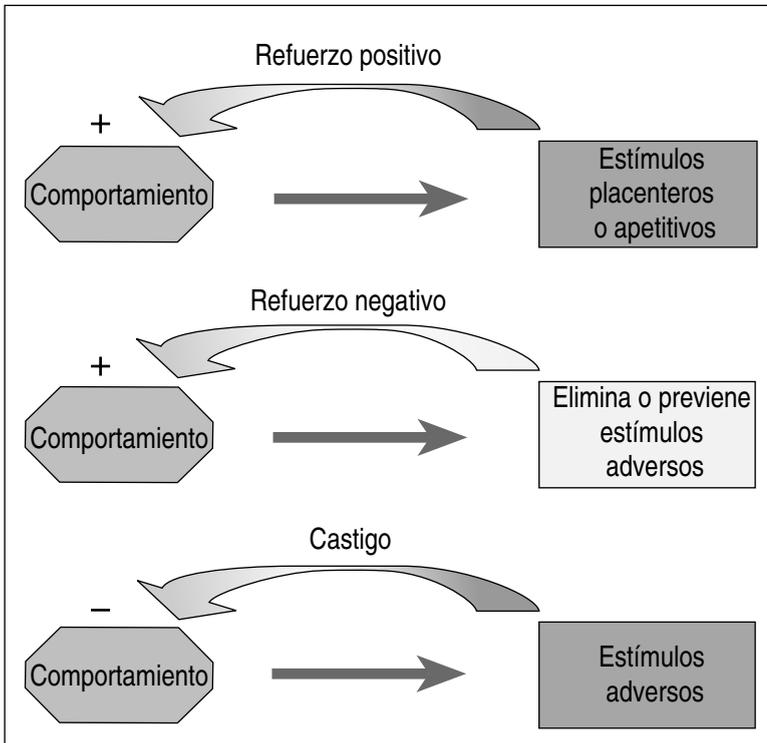
Figura 3.2 Condicionamiento clásico o pavloviano (véase texto).



Condicionamiento operante o instrumental

El condicionamiento operante o instrumental difiere del condicionamiento clásico o pavloviano, en el sentido de que en este último el organismo no tiene control sobre la presentación del estímulo. Por ejemplo, cuando aparece el estímulo condicionado (luz), ocurre la respuesta condicionada (parpadeo del ojo). En contraste, en el condicionamiento instrumental, la conducta del organismo produce el estímulo. Es decir, la conducta ocurre por las consecuencias que produce; es instrumental en la producción de consecuencias. Con frecuencia esto se conoce como “conducta dirigida a metas”. Existen tres categorías principales del condicionamiento instrumental, como se ilustra en la Figura 3.3: reforzamiento positivo, reforzamiento negativo y castigo. En el reforzamiento positivo, una conducta produce un estímulo placentero, que refuerza la repetición de la conducta. Por ejemplo, se puede entrenar a animales para que opriman una palanca y así obtener alimento. Por consiguiente, la conducta produce el alimento, que es el estímulo. Si el animal desea el alimento, aprende a oprimir la palanca para obtenerlo. En el refuerzo negativo, una conducta elimina o impide un estímulo adverso, lo que a su vez refuerza la conducta o incrementa la posibilidad de que ésta vuelva a ocurrir. En el castigo, la conducta produce un estímulo adverso. En este caso, es mucho menos probable que aquélla vuelva a presentarse. El condicionamiento instrumental es

Figura 3.3 Ejemplos de condicionamiento instrumental (véase texto).



importante en el uso y la dependencia de sustancias, puesto que la persona tiene una respuesta operante cuando elige adquirir y usar sustancias psicoactivas para experimentar sus efectos. Se piensa que el sistema mesolímbico dopaminérgico también es importante en el aprendizaje instrumental sobre los efectos de sustancias psicoactivas.

Las siguientes secciones examinarán aspectos de la teoría del aprendizaje, en lo que se refiere a dependencias.

Reforzamiento

Comúnmente se define un reforzamiento como el estímulo que refuerza las respuestas de las que es contingente (es decir, de las que casi siempre proviene). Así, si insertamos una moneda en una máquina expendedora para obtener un chocolate, el chocolate actúa como reforzamiento para la conducta de poner monedas en la máquina.

Recompensa

La recompensa es un término frecuentemente utilizado en la psicobiología de las farmacodependencias que describe los efectos placenteros o agradables de una droga. En general, las recompensas son estímulos que proporcionan una motivación positiva para la conducta.

Una característica fundamental de las recompensas es que transfieren sus propiedades motivacionales a estímulos que predicen su ocurrencia, y refuerzan respuestas que son contingentes. Por esta razón, las recompensas son reforzamientos. Aunque se toman muchas drogas por sus propiedades placenteras o “gratificantes”, esto no puede explicar por sí solo toda la gama de procesos conductuales implicados en las farmacodependencias (Robinson y Berridge, 2000). Muchos estímulos pueden funcionar como recompensas, pero pocos adquieren el valor profundo y total de las sustancias psicoactivas, al grado de producir los síntomas y comportamientos característicos de las dependencias (véase Capítulo 1).

Incentivo

El término incentivo se utilizaba originalmente para designar la capacidad de ciertos estímulos para provocar respuestas específicas a cada especie, como orientar, acercarse o explorar (Bindra, 1974). Este término implica que la respuesta es una consecuencia del estímulo (incentivo). Por consiguiente, aunque los reforzamientos actúan como consecuencias de la respuesta, los incentivos actúan como premisas. Un ejemplo de incentivo es un estímulo asociado con alimentos, como aromas, ver un restaurante, o la publicidad de algún platillo. Estos estímulos pueden producir ciertas respuestas que dirigen la atención y la conducta hacia la adquisición de alimento, y activar los circuitos motivacionales en el cerebro para obtenerlo. Este ejemplo ilustra que los incentivos tienen dos propiedades. La primera es una propiedad direccional, que promueve las respuestas dirigidas hacia el incentivo y hacia la recompensa para la que se ha condicionado este incentivo. La segunda es una propiedad activacional que promueve un estado de excitación motivacional. Estas dos

propiedades tienen sus raíces biológicas en el sistema mesolímbico dopaminérgico, y actúan conjuntamente para dirigir la conducta hacia metas.

Motivación

La motivación consiste en asignar recursos de atención y conducta a estímulos, en relación con sus consecuencias predichas. Por consiguiente, la motivación implica aprender relaciones predictivas (contingencias) entre estímulos neutros y estímulos biológicamente significativos, y entre respuestas y sus resultados. Al aprender de estas contingencias, el sujeto puede actuar de forma que se produzcan los resultados más deseables.

Motivación por incentivo

La respuesta de motivación por incentivo es responder con base en la motivación provocada por un estímulo externo. Responder es una función del valor que el organismo percibe del estímulo. La base para esta forma de respuesta motivada está marcada por la evolución del cerebro de los organismos, incluyendo los humanos. Así, ciertos estímulos, como el sabor de un dulce o el aullido de una fiera evocan respuestas que, dependiendo del estímulo, llevan a acercarse o evitar el objeto u organismo que los originan. Sin embargo, la respuesta de motivación por incentivo está sujeta a principios condicionantes, y por consiguiente los estímulos asociados con los estímulos primarios no condicionados pueden adquirir propiedades de motivación por incentivo. De esta manera, los individuos con dependencias de sustancias pueden buscar personas o entornos previamente asociados con el uso de drogas.

Como ejemplo de una respuesta de motivación por incentivo, considérese el caso anterior de ver u oler un alimento. Si la persona no está hambrienta, esto puede tener poco valor de motivación por incentivo, apenas pondrá atención al alimento y no hará intentos para obtenerlo. Pero si está hambrienta, el incentivo del alimento puede hacer que se oriente hacia éste, comenzar a salivar y prepararse para comer. Si está extremadamente hambrienta, el valor de motivación por incentivo del alimento será muy elevado, y podrá hacer que la persona se enfoque específicamente al alimento al grado de excluir otros estímulos, preocuparse con éste, y posiblemente presentar comportamientos arriesgados para obtenerlo. De modo similar, como se describirá en las siguientes secciones, una vez que las drogas se convierten en reforzadores condicionados, su valor de motivación por incentivo puede hacerse mucho más elevado que el de las demás motivaciones en competencia.

La recompensa de las drogas no explica por sí misma las farmacodependencias

La autoadministración de drogas para usos no terapéuticos y no médicos es probablemente tan antigua como la cultura y la civilización humana, y constituye un testimonio de que las drogas funcionan como reforzadores positivos (Johanson y Uhlenhuth, 1978). Además, como dichas sustancias tienen la propiedad de provocar sensaciones placenteras, esto también indica que son ciertamente gratificantes.

Las propiedades gratificantes de las drogas no necesariamente consisten sólo en sensaciones de placer, como el “viaje” o “estar en onda”, típicos de las anfetaminas, la heroína o el crack (base de cocaína) inhalado, sino que pueden adquirir formas más leves de hedonismo, como el alivio de la tensión, reducción de la fatiga, una mayor excitación o mejor rendimiento. Es posible que estas sensaciones positivas expliquen por qué se usan las drogas, aunque no necesariamente por qué producen el repertorio conductual característico de las dependencias. En particular, la recompensa de una droga no puede explicar por sí misma la dependencia, condición caracterizada por el uso compulsivo y recurrente de las sustancias, y por enfocarse a los comportamientos motivados por drogas que llegan al grado de excluir metas alternativas, a pesar de problemas familiares, sociales y médicos.

Es claro que las propiedades gratificantes de las drogas, por lo menos como las entendemos a partir de su comparación con las recompensas convencionales, no explican plenamente las anormalidades conductuales asociadas con su uso.

En el contexto de las dependencias, es importante recordar que durante su vida muchas personas experimentan con una variedad de drogas que tienen el potencial de producir dependencias, aunque sin hacerse dependientes. Por consiguiente, las preguntas específicas son:

- ¿Cuál es el proceso a través del cual, en ciertos individuos, el comportamiento de usar drogas se convierte en patrones compulsivos de búsqueda y consumo de estas sustancias, que llevan a cabo a expensas de la mayoría de las demás actividades?
- ¿Cómo explicar la incapacidad de algunos usuarios compulsivos de drogas a dejar de usarlas?

La causa parece ser una compleja interacción de factores psicológicos, neurobiológicos e individuales. Esta sección cubrirá algunos de los principios generales relacionados con los efectos de las sustancias psicoactivas sobre los procesos de aprendizaje y motivación, que podrían activarse durante el desarrollo de la dependencia. Resulta claro que los antecedentes genéticos y el entorno de cada individuo influirán sobre la expresión conductual final de estas influencias. Tales factores se considerarán aparte en otras secciones del presente informe. El objetivo de la siguiente cuestión es proporcionar información sobre la manera en que el uso de sustancias interactúa con sistemas motivacionales cerebrales y contribuye al desarrollo de las dependencias.

Las farmacodependencias como respuesta a la motivación por incentivo

Sin ser determinantes, las propiedades gratificantes de las drogas son necesarias para los efectos que producen las dependencias, debido a cuando menos dos razones. Primera, la recompensa de las drogas, al promover la autoadministración, es necesaria para una exposición repetida a las mismas. Segundo, las propiedades gratificantes de las drogas son necesarias para atribuir (mediante un mecanismo de aprendizaje asociativo) valores motivacionales positivos a los estímulos que predicen la disponibilidad, y actúan como incentivos poderosos para el comportamiento de búsqueda de drogas.

Dado que las drogas psicoactivas tienen fuertes propiedades de reforzamiento, y puesto que estas propiedades pueden incrementar el valor motivacional de las drogas y los estímulos asociados con éstas (por ejemplo, entornos donde se consumen drogas, la presencia de vendedores o usuarios de drogas, el ver los accesorios para consumirlas) mediante asociaciones repetidas, se incrementan las respuestas de motivación por incentivo hacia tales sustancias y los estímulos asociados con éstas. (Wikler, 1973; Goldberg, 1976; Stewart, de Wit y Eikelboom, 1984; Childress y colab., 1988; O'Brien y colab., 1992; Robinson y Berridge, 1993; Di Chiara, 1998). Así, se usa la droga, ésta produce efectos gratificantes y, por consiguiente, refuerza el comportamiento de usar drogas y los estímulos asociados. La pregunta es, entonces: ¿por qué las sustancias psicoactivas son reforzadores tan poderosos que pueden conducir al desarrollo de las dependencias?

Las farmacodependencias como respuesta a la abstinencia

Además de comprender las farmacodependencias en términos de teorías de incentivos, también es posible considerarlas como una respuesta a las reacciones de abstinencia. Las primeras teorías de las farmacodependencias, por ejemplo, ponían gran énfasis en los efectos físicos de la abstinencia como un factor de la dependencia (Himmelsbach, 1943). Al respecto, las consecuencias físicas adversas de abstenerse de los efectos de una droga son calificadas como el principal factor determinante motivacional del consumo sostenido de drogas mediante mecanismos de reforzamiento negativo (véase Figura 3.3). Sin embargo, es posible ser dependiente sin haber abstinencia, y haber abstinencia sin dependencia. Por ejemplo, es factible tener una dependencia a la cocaína o al alcohol, aunque sin experimentar síntomas de abstinencia entre cada episodio de uso. También pueden presentarse síntomas de abstinencia en ausencia de la dependencia, como luego del uso médico prolongado de benzodiazepina o morfina. Estos factores se han reconocido en los criterios diagnósticos, donde la abstinencia no es necesaria o suficiente para un diagnóstico de dependencia (véase Capítulo 1). Por dichas razones, las teorías más recientes sobre las dependencias han desplazado el énfasis de la abstinencia física hacia la dependencia motivacional, producida en parte por los estados de ánimo negativos inducidos por la abstinencia, como anhedonia y disforia. Estos estados, mediante un mecanismo de reforzamiento negativo, podrían mantener la autoadministración de la droga porque ésta elimina el estado emocional negativo de la abstinencia (Koob y colab., 1989, 1997). La ventaja de esta versión moderna respecto a las primeras teorías sobre la dependencia física es que la dependencia motivacional tiene propiedades comunes a diferentes clases de sustancias psicoactivas, en tanto que las propiedades de la dependencia física difieren ampliamente de una clase a la otra.

Dopamina y aprendizaje por reforzamiento

El papel de la dopamina en el aprendizaje de respuesta y reforzamiento es el origen de los actuales modelos de la respuesta instrumental (Montague, Dayan y Sejnowski, 1996; Schultz, Dayan y Montague, 1997). A esto se debe (aunque cada clase de sustancia psicoactiva tiene diferentes mecanismos farmacológicos primarios de acción)

que la dopamina sea importante para el desarrollo de las dependencias de todo tipo, debido a su función crucial en el aprendizaje por respuesta y reforzamiento. Casi todas las sustancias psicoactivas con propiedades de reforzamiento activan la dopamina mesolímbica, ya sea directa o indirectamente. Según estos modelos, se libera dopamina en respuesta a una recompensa inesperada. A su vez, esto refuerza las conexiones sinápticas en las rutas neuronales que producen la conducta asociada con la recompensa. Aunque las sustancias psicoactivas actúan mediante una amplia variedad de mecanismos farmacológicos primarios, casi todas eventualmente influyen sobre la función mesolímbica dopaminérgica, y a esto se debe el que la dopamina sea un compuesto neuroquímico fundamental en la neurociencia de las dependencias. Se libera dopamina en respuesta a toda recompensa inesperada, reforzando las conductas que resultan en la ocurrencia de la recompensa.

Drogas adictivas como sustitutas de los reforzadores convencionales

Los reforzadores, estén o no relacionados con las drogas (por ejemplo, los estímulos asociados con comida, agua, sexo), tienen en común similitudes conductuales y neuroquímicas. Por ejemplo, los reforzadores, sean o no de drogas, tienen en común la propiedad de activar la transmisión de dopamina especialmente en una región del núcleo accumbens conocida como “envoltura” (Pontieri, Tanda y Di Chiara, 1995; Robbins y Everitt, 1996; Bassareo y Di Chiara, 1997; Tanda, Pontieri y Di Chiara, 1997; Bassareo y Di Chiara, 1999). Por consiguiente, las drogas adictivas reproducen ciertos efectos neuroquímicos centrales de los reforzadores convencionales (Di Chiara y colab., 1993), con lo que se obtiene el significado motivacional en el cerebro.

Sin embargo, las drogas adictivas difieren de los reforzadores convencionales en el sentido de que sus efectos estimulantes sobre la liberación de dopamina en el núcleo accumbens son significativamente mayores que los reforzadores naturales, como los alimentos. Los alimentos incrementan en 45% los niveles de la dopamina en el núcleo accumbens, en tanto que la anfetamina y la cocaína elevan estos niveles en 500% (Hernández y Hoebel, 1988). El sistema mesolímbico dopaminérgico refuerza las conductas y señales asociadas con los estímulos cruciales para la sobrevivencia, como la alimentación y la reproducción. Como las sustancias psicoactivas también activan este circuito de forma tan poderosa y confiable, el comportamiento de tomar drogas y los estímulos asociados con esto quedan registrados en el cerebro como de importancia crucial. La estimulación repetitiva y profunda de la transmisión de dopamina inducida por las drogas en el núcleo accumbens refuerza anormalmente las asociaciones de estímulo-droga (aprendizaje pavloviano por incentivos). Mediante este mecanismo, los estímulos asociados con las drogas, o que las predicen, reciben un gran valor motivacional y se vuelven capaces de facilitar la conducta que se hace instrumental en la autoadministración de la droga.

Se sabe que la recaída en el uso de tales sustancias es provocada por el estrés, por indicios previamente asociados con el uso de sustancias o por la presencia de la droga misma (Stewart, 2000). Todos estos fenómenos son mediados por el incremento de la dopamina mesolímbica. Así, la actividad en estos circuitos

puede mediar no sólo los efectos primarios gratificantes primarios de las drogas, sino también el condicionamiento de estímulos secundarios y la subsiguiente capacidad de estos estímulos para detonar el ansia y la recaída.

Las técnicas de imagenología funcional de cerebro (véase Capítulo 2) están comenzando a revolucionar el estudio de conceptos hasta ahora oscuros, como el ansia, que ahora puede “visualizarse” en regiones cerebrales discretas. Por ejemplo, por medio del uso de técnicas de imagenología funcional es posible observar la activación del sistema mesolímbico dopaminérgico y de otras regiones del cerebro con la cocaína (Breiter y colab., 1997), la heroína (Sell y colab., 1999), el alcohol (Wang y colab., 2000), la nicotina (Volkow y colab., 1999) o cualquier otra sustancia psicoactiva. Además, pueden medirse las respuestas cerebrales a predictores de drogas o los indicios asociados con éstas. Esto es de gran trascendencia en términos del estudio del ansia y la recaída. Cuando se presentan indicios visuales o verbales asociados con la heroína y la cocaína ante personas que usan estas sustancias, provocan una activación metabólica en regiones cerebrales asociadas con la espera de recompensas y aprendizaje (Childress y colab., 1999; Sell y colab., 1999; Wang y colab., 1999; Sell y colab., 2000). Dichos estudios también descubrieron que los autorreportes de “ansia” y “necesidad de usar” se correlacionan fuertemente con cambios metabólicos en regiones específicas del cerebro. Esto indica que conceptos que antes era imposible medir objetivamente, como el ansia, ahora se están convirtiendo en fenómenos cuantificables y mensurables asociados con regiones específicas del cerebro. Además, también es factible medir el condicionamiento de estímulos secundarios con los efectos de drogas.

Dopamina y sensibilización al incentivo

Originalmente se pensaba que la dopamina mediaba las propiedades gratificantes o hedonistas de los reforzadores de drogas y de otros (Wise, 1982). Sin embargo, las evidencias obtenidas posteriormente indicaban que la dopamina afectaba la motivación para responder a la recompensa, en vez de la recompensa misma (Phillips y Fibiger, 1979; Gray y Wise, 1980). Sobre esta base se elaboró la hipótesis de que la dopamina media las propiedades motivacionales y de incentivos de los reforzadores primarios (recompensas) y secundarios (Gray y Wise, 1980).

Esta hipótesis se ha modificado para distinguir entre las propiedades gratificantes de las drogas y las propiedades de las drogas que provocan respuesta. Se ha asignado una función a la dopamina mesolímbica en la provocación de respuestas, pero no en la recompensa (Robinson y Berridge 1993; Berridge 1996; Berridge y Robinson 1998; Robinson y Berridge, 2000). En otras palabras, las razones por las que se disfrutan los efectos primarios de las sustancias psicoactivas pueden estar relacionadas con sus efectos sobre varios sistemas distintos de neurotransmisores, pero el deseo de repetir el uso de las drogas proviene de la activación del sistema mesolímbico dopaminérgico que guía la conducta motivada. Puesto que las sustancias psicoactivas activan el sistema mesolímbico dopaminérgico, y dado que el sistema mesolímbico dopaminérgico tiene una función primaria para guiar la conducta motivada, la exposición repetida del cerebro a las sustancias psicoactivas produce la formación de asociaciones intensas. El

mecanismo mediante el cual la dopamina ejerce esta función se conoce ahora como “sensibilización al incentivo”. Por consiguiente, el cerebro se hace más sensible, o “sensibilizado”, a los efectos motivacionales y gratificantes de las sustancias psicoactivas.

Se ha elaborado la hipótesis de que este proceso de sensibilización al incentivo produce patrones compulsivos de búsqueda de drogas. Mediante el aprendizaje asociativo, el valor incrementado del incentivo se enfoca específicamente a los estímulos relacionados con las drogas, lo que genera patrones cada vez más compulsivos de búsqueda y consumo de éstas.

Sensibilización psicomotora

La mayoría de los estudios de laboratorio que demuestran que la administración repetida de sustancias psicoactivas puede producir sensibilización del sistema mesolímbico dopaminérgico tienen que ver con dos medidas: las medidas de los niveles de dopamina y sus metabolitos en el núcleo accumbens, y las medidas de los efectos activadores-psicomotores de las drogas, como su capacidad para aumentar la actividad locomotora en animales de laboratorio. Los estudios sobre los efectos activadores-psicomotores de las drogas son relevantes a las dependencias, porque el sistema mesolímbico dopaminérgico controla la locomoción y la conducta, y la locomoción es una variable conductual fácilmente observable de la función del núcleo accumbens (Wise y Bozarth, 1987).

Existen ahora considerables evidencias de que la administración intermitente y repetida de sustancias estimulantes psicomotoras produce un incremento progresivo en sus efectos activadores psicomotores. Se ha demostrado la sensibilización psicomotora de la anfetamina, cocaína, metilfenidato, fencamfamina, morfina, fenciclidina, ecstasí, nicotina y etanol (Robinson y Berridge, 1993).

La sensibilización es notablemente persistente, y los animales que han sido sensibilizados pueden permanecer hipersensibles a los efectos activadores psicomotores de las drogas durante meses e incluso años (Robinson y Becker, 1986; Paulson, Camp y Robinson, 1991). Es importante hacer notar que la sensibilización puede desarrollarse aun después de autoadministrar una droga (Hooks y colab., 1994; Phillips y DiCiano, 1996; Marinelli, Le Moal y Piazza, 1998); por consiguiente, los modelos experimentales de sensibilización son válidos para el uso humano de sustancias.

Sensibilización y recompensa de drogas

Los estudios demuestran que la sensibilización resulta de los efectos activadores psicomotores, así como de los efectos gratificantes de las drogas psicoactivas (Schenk y Partridge, 1997). Por consiguiente, al ocurrir una exposición repetida a las drogas respecto al tiempo, se incrementan sus efectos subjetivos gratificantes. (Nótese que esto contrasta con la tolerancia a corto plazo que puede presentarse con una sola sesión de consumo de drogas. La sensibilización se desarrolla durante días, semanas e incluso meses.) Se considera que el cambio del uso de sustancias a la dependencia de las mismas puede estar estrechamente relacionado con el fenómeno de la sensibilización (Deroche, Le Moal y Piazza, 1999).

Un gran conjunto de datos demuestra que la sensibilización se asocia con cambios marcados en el sistema mesolímbico dopaminérgico. Existen cambios presinápticos (mayor liberación de dopaminas) y postsinápticos (cambios en la sensibilidad del receptor). Además, se han observado modificaciones estructurales en las neuronas de salida en el núcleo accumbens y la corteza prefrontal luego de la sensibilización a la anfetamina y cocaína (Robinson y Kolb, 1997; 1999).

Sensibilización y tolerancia

Es importante en este punto volver a enfatizar que la presente argumentación se centra en la sensibilización del sistema mesolímbico dopaminérgico, es decir en el incremento de dopamina en el núcleo accumbens observado como consecuencia de exposiciones repetidas a las drogas, y que ha sido reportado respecto a sustancias psicoactivas de toda clase.

La tolerancia puede definirse como el hecho de que una droga produce un efecto decreciente al haber una dosificación repetida, o cuando se deben administrar dosis cada vez más grandes para producir el mismo efecto (Jaffe, 1985, 1990). Existe una tolerancia diferenciada a estimulantes psicomotores, lo que significa que ésta se desarrolla para algunos de los efectos de la droga, pero no para todos. Ciertamente, como se tratará posteriormente, algunos efectos se incrementan con el uso repetido de las drogas. En humanos se desarrolla rápidamente tolerancia a los efectos anoréxicos y letales de las anfetaminas y la cocaína (Angrist y Sudilovsky, 1978; Hoffman y Lefkowitz, 1990). Sin embargo, no se observó ninguna tolerancia o cambio en la sensibilidad de las respuestas conductuales tras dosis orales diarias repetidas de 10 mg de D-amfetamina (Johanson, Kilgore y Uhlenhuth, 1983). Similarmente, no se desarrolló tolerancia al "viaje" subjetivo tras dosis orales diarias repetidas de 10 mg de metamfetamina, aunque se generó tolerancia a los efectos cardiovasculares con la dosificación diaria repetida (Pérez-Reyes y colab., 1991). Parece desarrollarse cierta tolerancia aguda a los efectos cardiovasculares de la cocaína aun durante un periodo de infusión de 4 horas (Ambre y colab., 1988). Los efectos subjetivos, conductuales y cardiovasculares también declinan tras dosis orales en secuencia de D-anfetamina, a pesar de significativos niveles en plasmas, lo que también indica tolerancia aguda (Angrist y colab., 1987). No se produce tolerancia a los estereotipos de comportamientos y psicosis inducidos por los estimulantes, y de hecho estos efectos conductuales parecen mostrar sensibilización, o un incremento, al haber administración repetida (Post y colab., 1992). En estudios en animales se han observado resultados similares, en los cuales se desarrolla tolerancia a los efectos anoréxicos y letales de la anfetamina, pero no al estereotipo de comportamiento (Lewander, 1974). Esto también es válido para la tolerancia a la nicotina, el alcohol y las benzodiazepinas, que se desarrolla hasta alcanzar algunos efectos de la droga, pero no otros. En el Capítulo 4 se abordará con mayor detalle la tolerancia a clases específicas de sustancias psicoactivas.

La tolerancia también puede desarrollarse como resultado de la inducción de enzimas metabólicas; es decir, las enzimas involucradas en el metabolismo de una droga pueden incrementar su actividad en presencia de concentraciones crecientes de la sustancia. De esta manera, es posible incrementar el metabolismo

del alcohol y la nicotina mediante las enzimas citocromo P450 en el hígado, y por ende se necesitan mayores dosis de la droga para obtener los mismos efectos que se tenían antes de la inducción enzimática. También se puede desarrollar tolerancia debido a cambios en la cantidad o sensibilidad de los receptores. Estos conceptos se examinarán detalladamente en el Capítulo 4.

Aunque pueden coexistir la tolerancia y la sensibilización a diferentes aspectos de los efectos de una droga (Hyman y Malenka, 2001), aquéllas son, esencialmente, fenómenos separados.

La sensibilización ocurre en relación con los efectos gratificantes de sustancias psicoactivas, y parece ser sumamente importante en la adquisición del uso persistente de sustancias (Schenk y Partridge, 1997). La preexposición a una droga puede reducir el periodo de latencia para que los animales experimentales adquieran la autoadministración, y también puede hacer que dosis disminuidas de droga menores a las esperadas produzcan efectos de reforzamiento (Schenk y Partridge, 1997). Es posible que esta sensibilización ocurra por la preexposición o por factores del entorno como el estrés (Antelman y colab., 1980; Cador y colab., 1992; Deroche y colab., 1992; Henry y colab., 1995; Badiani, Oates y Robinson, 2000). Una característica principal de la sensibilización consiste en que es duradera (Robinson y Becker, 1986). A la inversa, la tolerancia a los efectos conductuales de una droga parece ser más transitoria y estar asociada con una mayor frecuencia en el uso de drogas en un lapso breve (Schenk y Partridge, 1997). Es importante destacar que la tolerancia y la sensibilización pueden coexistir en lo que se refiere a diferentes aspectos de los efectos de una droga (Hyman y Malenka, 2001), y que la tolerancia puede tener aspectos tanto agudos como crónicos.

Diferencias individuales

Existen diferencias individuales en la biología y en los factores ambientales que median los efectos de reforzamiento de las sustancias psicoactivas. Las diferencias individuales en respuesta al primer uso de una droga son capaces de determinar quienes tienen más posibilidades de volver a usar la droga (Davidson, Finch y Schenk, 1993). En modelos animales, hay claras diferencias conductuales que permiten predecir cuáles son los animales que desarrollarán sensibilización y aprenderán más rápidamente a autoadministrarse drogas (Piazza y colab., 1990; Hooks y colab. 1992; De Sousa, Bush y Vaccarino, 2000; Sutton, Karanian y Self, 2000). Estos factores conductuales se relacionan con un mayor nivel de dopamina mesolímbica en los animales susceptibles, tanto a nivel basal como después de recompensas de alimentos y drogas (Sills y Crawley, 1996; Sills, Onalaja y Crawley, 1998). Estos descubrimientos indican que puede existir un fenotipo conductual asociado con la función mesolímbica dopaminérgica en humanos, capaz de predecir quiénes son más susceptibles a desarrollar dependencias de sustancias (Zuckerman, 1984; Bardo, Donohew y Harrington, 1996; Dellu y colab., 1996; Depue y Collins, 1999).

En resumen, las sustancias productoras de dependencia comparten la capacidad de originar cambios persistentes en regiones del cerebro que tienen que ver con el proceso de la motivación por incentivo y la recompensa, y estos cambios

RECUADRO 3.1**Definiciones*****Abstinencia***

Un cambio conductual de adaptación, con concomitantes fisiológicos y cognitivos, que ocurre cuando las concentraciones de una sustancia en la sangre o tejidos disminuye en un individuo que ha mantenido un uso intenso y prolongado de la sustancia.

Ansia o avidez

El ansia de una droga es el deseo de los efectos previamente experimentados de una sustancia psicoactiva. Este deseo puede hacerse imperioso, y puede aumentar en presencia de indicios internos y externos, particularmente si se percibe la disponibilidad de la sustancia. Se caracteriza por una mayor probabilidad de comportamiento de búsqueda de droga y, en humanos, de pensamientos relacionados con la droga.

Aprendizaje

Un proceso que produce un cambio relativamente permanente en la conducta o el potencial conductual, en base a la experiencia.

Cognición

El proceso de conocer, incluyendo atender, recordar, razonar, etc, así como el contenido de estos procesos, como conceptos y recuerdos.

Condicionamiento clásico

También llamado condicionamiento pavloviano en honor a los experimentos de Pavlov con perros, en los que un estímulo, como el sonido de una campana, asociado repetidamente con la presentación de alimentos, finalmente llegó a producir salivación en perros en ausencia de comida. El condicionamiento clásico es la forma más simple de aprendizaje para provocar nuevas respuestas a estímulos, y para aprender sobre la relación entre un estímulo y otro. Es una forma de aprendizaje, donde un estímulo previamente neutro (estímulo condicionado) gana poder sobre la conducta mediante la asociación con un estímulo biológicamente relevante (estímulo no condicionado) , y puede provocar la misma respuesta conductual o fisiológica (respuesta no condicionada) que el estímulo no condicionado. La respuesta al estímulo condicionado se conoce como respuesta condicionada.

Dependencia

Una serie de síntomas cognitivos, conductuales y fisiológicos, que indican que el individuo continúa el uso de una sustancia, a pesar de significativos problemas relacionados con ésta.

Emoción

Un fenómeno complejo, que incluye excitación fisiológica, sentimientos, procesos cognitivos y reacciones conductuales, en respuesta a una situación percibida como personalmente significativa.

Estímulo condicionado

En el condicionamiento clásico, el estímulo previamente neutro que llega a producir una respuesta condicionada.

Estímulo

Un estímulo puede ser cualquier evento en el entorno detectado por los órganos sensoriales.

Hábito

Una conducta que se realiza automáticamente en respuesta a estímulos específicos, independientemente de su resultado.

Habitación

Una disminución en la capacidad de un estímulo para provocar una respuesta.

Memoria

La capacidad mental de almacenar, y posteriormente reconocer o recordar, eventos que se experimentaron previamente.

Motivación por incentivo

Motivación debida a estímulos que provocan respuestas, en base a su contingencia con otros estímulos (principio pavloviano).

Recompensa

Un estímulo primario y no condicionado que utiliza modalidades sensoriales (por ejemplo gustativas, táctiles, térmicas), y que proporciona sentimientos de placer o de bienestar.

Reforzador

Un estímulo que intensifica las respuestas de las que es contingente (es decir, que muy probablemente producirán).

Reforzamiento

El aumento en la probabilidad de que una conducta ocurrirá debido a las consecuencias de tal conducta.

Respuesta condicionada

En el condicionamiento clásico (pavloviano), es una respuesta provocada por un estímulo previamente neutro, que ocurre como resultado de asociar el estímulo neutro con un estímulo no condicionado.

Sensibilización

Un incremento en el efecto de una droga luego del uso repetido. Puede expresarse como sensibilización conductual, y posiblemente es resultado de la sensibilización neuronal. (Un incremento en la capacidad de un estímulo para producir una respuesta).

Tolerancia

Una disminución en el efecto de la misma dosis de una droga luego del uso repetido.

pueden hipersensibilizar (sensibilizar) estas regiones. Existen considerables evidencias que fundamentan dicha afirmación. La persistencia de la sensibilización hormonal puede hacer que los individuos dependientes sean más susceptibles a recaídas mucho después de haber discontinuado el uso de una sustancia. La recaída ocurre por estrés, exposición a la droga original o a otra similar, o a indicios de drogas. Sin embargo, las diferencias individuales en los factores genéticos y del entorno pueden producir efectos mitigantes sobre los efectos gratificantes primarios de las sustancias psicoactivas.

Sumario

Las farmacodependencias pueden considerarse como el resultado de la acción de varios factores. En las primeras etapas del uso de sustancias, como consecuencia de la curiosidad, presión social, factores sociomercadotécnicos, la ubicuidad de la exposición, las características de la personalidad y otros factores similares, el sujeto entra en contacto con una droga con efectos adictivos. Las propiedades de reforzamiento de la droga, junto con la composición biológica del individuo y los antecedentes del entorno, pueden contribuir a la exposición ulterior a la droga. Las propiedades de aprendizaje por asociación relacionadas con la liberación de dopamina en el núcleo accumbens también intensifican los efectos de reforzamiento de la droga y del entorno, así como las emociones asociadas con su uso. En esta etapa, el sujeto responde a la droga y a los estímulos relacionados con ésta de forma que no difiere de la respuesta motivada normal. Mediante la activación de los centros emocionales y motivacionales del cerebro, se invocan procesos de aprendizaje. Es importante hacer notar en este punto que la exposición a sustancias psicoactivas y el uso de sustancias en la vida cotidiana y a través de los medios de información, particularmente al presentarse en un entorno positivo, pueden producir emociones placenteras. Se puede condicionar fácilmente a un individuo para asociar estas emociones con el uso de sustancias, lo que produce aprendizaje, atención enfocada, memoria facilitada y el desarrollo de actitudes alrededor del uso de sustancias que guían la motivación. Estos factores interactúan con factores individuales, biológicos, sociales y culturales que determinan si se repite o no el uso de una sustancia, y si el uso repetido de ésta da lugar a la serie de síntomas conocidos como dependencia.

Con la exposición repetida a drogas, existe la asociación repetida de la recompensa de las drogas y los estímulos relacionados con ésta, paralelos a la estimulación de la transmisión de dopamina en el núcleo accumbens, produciendo la atribución de valores motivacionales a estímulos asociados con drogas. Ésta es la etapa de la sensibilización por incentivos. En esta etapa, la persona puede seguir controlando la ingesta de drogas en ausencia de estímulos relacionados con la droga, y no es dependiente, aunque puede experimentar consecuencias sociales y de salud por el uso de la sustancia. Esta etapa a veces se llama uso peligroso de sustancia.

La etapa de dependencia está definida clínicamente mediante cuando menos tres de los siguientes criterios:

- Un deseo intenso o sensación de compulsión de tomar la sustancia.
- Dificultades para controlar el comportamiento de consumo de la sustancia en términos de su inicio, terminación o niveles de uso.
- Un estado fisiológico de abstinencia.
- Evidencias de tolerancia.
- Abandono progresivo de placeres o intereses alternativos.
- Uso persistente a pesar de evidencias claras de consecuencias nocivas.

El ansia y la búsqueda compulsiva de droga son provocadas por la presencia de drogas o estímulos asociados (véase Capítulo 1).

La neurociencia se enfoca en los eventos que suceden para producir cada uno de estos síntomas. Sin embargo, es más fácil estudiar algunas conductas que otras. La tolerancia y la abstinencia han sido relativamente más fáciles de medir en animales de laboratorio, lo que ha producido mayores conocimientos de los efectos de las drogas sobre la salud y las consecuencias a largo plazo del uso de sustancias. Conceptos como ansia, pérdida de control y uso persistente han sido más difíciles de estudiar en el laboratorio. Sin embargo, los estudios modernos de neuroimagenología del cerebro humano están permitiendo a los investigadores comprender estos procesos a mayor detalle que antes, y están dando por primera vez imágenes objetivas y mensurables de fenómenos que antes no podían caracterizarse como el “ansia”.

Es también interesante relacionar estos procesos de aprendizaje bioconductual con las terapias conductuales que se han utilizado a veces para tratar las farmacodependencias (véase Recuadro 3.2). Las terapias motivacionales cognitivas están diseñadas para funcionar en los mismos sistemas motivacionales del cerebro que quedan afectados por la dependencia de sustancias. Estas terapias intentan sustituir la motivación de usar drogas con la motivación para emprender otras conductas. Nótese que estas terapias se basan en los mismos principios de aprendizaje y motivación que se utilizan para describir el desarrollo de una dependencia. La administración de contingencias, por ejemplo, utiliza los principios de reforzamiento positivo y castigo para administrar una conducta. Las terapias conductistas cognitivas y la prevención de recaídas permiten a la persona desarrollar nuevas asociaciones de estímulos-respuesta que no involucran el uso o ansia de una sustancia. Estos principios se utilizan en un intento de “desaprender” la conducta relacionada con las dependencias y aprender respuestas más flexibles. En el desarrollo de la dependencia están implicados mecanismos neurobiológicos similares, de la misma manera en que están implicados al aprender a sobreponerse a una dependencia.

RECUADRO 3.2**Tipos de psicoterapia/intervenciones conductuales*****Terapias cognitivas conductuales***

Las terapias cognitivas conductuales se orientan a (a) alterar los procesos cognitivos que produjeron las conductas de adaptación de los usuarios de sustancias, (b) intervenir en la cadena de eventos conductuales que resultaron en el uso de sustancias, (c) ayudar a los pacientes a manejar eficazmente el ansia crónica o aguda de drogas, y (d) promover y reforzar el desarrollo de capacidades sociales y conductas compatibles con quedar libre de drogas. El fundamento de la terapia cognitiva es la idea de que, al identificar y subsiguientemente modificar los patrones de pensamiento de adaptación, los pacientes pueden reducir o eliminar los sentimientos y comportamientos negativos (por ejemplo, el uso de sustancias).

Prevención de recaídas

Un enfoque de tratamiento donde se utilizan técnicas cognitivas conductuales para ayudar a los pacientes a desarrollar un mayor autocontrol, y así evitar una recaída. Las estrategias específicas de prevención de recaídas incluyen discutir la ambivalencia, identificar los detonadores emocionales y del entorno del ansia y el uso de sustancias, y desarrollar y revisar estrategias específicas para manejar los tensionantes internos o externos.

Manejo de contingencias

Tratamiento conductual, basado en el uso de consecuencias positivas o negativas predeterminadas para recompensar la abstinencia, o castigar (y así impedir) los comportamientos relacionados con drogas. Las recompensas pueden incluir comprobantes (que se otorgan por producir muestras de orina sin drogas) que pueden cambiarse por otros objetos previamente acordados (por ejemplo, boletos para el cine), o “reforzamientos comunitarios”, donde los familiares o amigos refuerzan las conductas que demuestran o facilitan la abstinencia (por ejemplo, participar en actividades positivas). Las consecuencias negativas de volver al uso de la sustancia pueden incluir notificar a los tribunales, fuentes de trabajo o familiares.

Terapia motivacional (TM)

Esta breve modalidad de tratamiento se caracteriza por un enfoque empático, en donde el terapeuta ayuda a motivar al paciente, preguntándole sobre los pros y contras de conductas específicas, explorando las metas del paciente y las ambivalencias asociadas con alcanzar estas metas, y para el escuchar reflexivamente. La terapia motivacional ha demostrado una significativa eficacia en el tratamiento de la dependencia de sustancias.

Fuente: The American Journal of Psychiatry, 1995.

Referencias

- Ambre JJ y colab. (1988) Acute tolerance to cocaine in humans. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, **44**:1–8.
- Angrist B, Sudilovsky A (1978) Central nervous system stimulants: historical aspects and clinical effects. In: Iversen LL, Iversen SD, Snyder SH, eds. *Handbook of psychopharmacology*. Vol. 11. Stimulants. Nueva York, NY, Plenum Press:99–165.
- Angrist B y colab. (1987) Early pharmacokinetics and clinical effects of oral D-amphetamine in normal subjects. *Biological Psychiatry*, **22**:1357–1368.
- Antelman SM y colab. (1980) Interchangeability of stress and amphetamine in sensitization. *Science*, **207**:329–331.
- Badiani A, Cabib S, Puglisi-Allegra S (1992) Chronic stress induces strain-dependent sensitization to the behavioral effects of amphetamine in the mouse. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, **43**:53–60.
- Badiani A, Anagnostaras SG, Robinson TE (1995) The development of sensitization to the psychomotor stimulant effects of amphetamine is enhanced in a novel environment. *Psychopharmacology*, **117**:443–452.
- Badiani A, Oates MM, Robinson TE (2000) Modulation of morphine sensitization in the rat by contextual stimuli. *Psychopharmacology*, **151**:273–282.
- Bardo MT, Donohew RL, Harrington NG (1996) Psychobiology of novelty-seeking and drug-seeking behavior. *Behavioural Brain Research*, **77**:23–43.
- Bassareo V, Di Chiara G (1997) Differential influence of associative and nonassociative learning mechanisms on the responsiveness of prefrontal and accumbal dopamine transmission to food stimuli in rats fed ad libitum. *Journal of Neuroscience*, **17**:851–861.
- Bassareo V, Di Chiara G (1999) Differential responsiveness of dopamine transmission to food stimuli in nucleus accumbens shell/core compartments. *Neuroscience*, **89**:637–641.
- Berridge KC (1996) Food reward: brain substrates of wanting and liking. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, **20**:1–25.
- Berridge KC, Robinson TE (1998) What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Research Reviews*, **28**:309–369.
- Bindra D (1974) A motivational view of learning, performance, and behavior modification. *Psychological Reviews*, **81**:199–213.
- Breiter HC y colab. (1997) Acute effects of cocaine on human brain activity and emotion. *Neuron*, **19**:591–611.
- Cador M y colab. (1992) Behavioral sensitization induced by psychostimulants or stress: search for a molecular basis and evidence for a CRF-dependent phenomenon. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **654**:416–420.
- Childress AR y colab. (1988) Classically conditioned responses in opioid and cocaine dependence: a role in relapse? *NIDA Research Monograph*, **94**:25–43.
- Childress AR y colab. (1999) Limbic activation during cue-induced cocaine craving. *American Journal of Psychiatry*, **156**:11–18.

Davidson ES, Finch JF, Schenk S (1993) Variability in subjective response to cocaine: initial experiences of college students. *Addictive Behaviors*, **18**:445–453.

Dellu F y colab. (1996) Novelty-seeking in rats: biobehavioral characteristics and possible relationship with the sensation-seeking trait in man. *Neuropsychobiology*, **34**:136–145.

Depue RA, Collins PF (1999) Neurobiology of the structure of personality: dopamine, facilitation of incentive motivation, and extraversion. *Behavioral Brain Science*, **22**:491–517.

Deroche V, Le Moal M, Piazza PV (1999) Cocaine self-administration increases the incentive motivational properties of the drug in rats. *European Journal of Neuroscience*, **11**:2731–2736.

Deroche V y colab. (1992) Stress-induced sensitization to amphetamine and morphine psychomotor effects depend on stress-induced corticosterone secretion. *Brain Research*, **598**:343–348.

De Sousa NJ, Bush DEA, Vaccarino FJ (2000) Self-administration of intravenous amphetamine is predicted by individual differences in sucrose feeding in rats. *Psychopharmacology*, **148**:52–58.

Di Chiara G (1998) A motivational learning hypothesis of the role of dopamine in compulsive drug use. *Journal of Psychopharmacology*, **12**:54–67.

Di Chiara G y colab. (1993) On the preferential release of dopamine in the nucleus accumbens by amphetamine: further evidence obtained by vertically implanted concentric dialysis probes. *Psychopharmacology*, **112**:398–402.

Goldberg SR (1976) Stimuli associated with drug injections as events that control behavior. *Pharmacological Reviews*, **27**:325–340.

Gray T, Wise RA (1980) Effects of pimozide on lever pressing behavior maintained on an intermittent reinforcement schedule. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, **12**:931–935.

Henry C y colab. (1995) Prenatal stress in rats facilitates amphetamine-induced sensitization and induces long-lasting changes in dopamine receptors in the nucleus accumbens. *Brain Research*, **685**:179–186.

Hernández L, Hoebel BG (1988) Food reward and cocaine increase extracellular dopamine in the nucleus accumbens as measured by microdialysis. *Life Sciences*, **42**:1705–1712.

Himmelsbach CK (1943) Morphine, with reference to physical dependence. *Federation Proceedings*, **2**:201–203.

Hoffman BB, Lefkowitz RJ (1990) Catecholamines and sympathomimetic drugs. En: Gilman AG y colab., eds. *Goodman and Gilman's: The pharmacological basis of therapeutics*, 8a. ed. Nueva York, NY, Pergamon Press:187–220.

Hooks MS y colab. (1992) Individual differences in amphetamine sensitization: dose-dependent effects. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, **41**:203–210.

Hooks MS y colab. (1994) Behavioral and neurochemical sensitization following cocaine self-administration. *Psychopharmacology*, **115**:265–272.

Hyman SE, Malenka RC (2001) Addiction and the brain: the neurobiology of compulsion and its persistence. *Nature Reviews: Neuroscience*, **2**:695–703.

- Jaffe JH (1985) Drug addiction and drug abuse. In: Gilman AG, Goodman LS, Rall TW, eds. *Goodman and Gilman's: The pharmacological basis of therapeutics*, 7a. ed. Nueva York, NY, MacMillan:522–573.
- Jaffe JH (1990) Drug addiction and drug use. In: Gilman AG y colab., eds. *Goodman and Gilman's: The pharmacological basis of therapeutics*, 8a. ed. Nueva York, NY, Pergamon Press: 522–573.
- Johanson CE, Uhlenhuth EH (1978) Drug self-administration in humans. *NIDA Research Monograph*, **20**:68–85.
- Johanson CE, Kilgore K, Uhlenhuth EH (1983) Assessment of dependence potential of drugs in humans using multiple indices. *Psychopharmacology*, **81**:144–149.
- Koob GF y colab. (1989) Opponent process theory of motivation: neurobiological evidence from studies of opiate dependence. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, **13**:135–140.
- Koob GF y colab. (1997) Opponent process model and psychostimulant addiction. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, **57**:513–521.
- Lewander T (1974) Effect of chronic treatment with central stimulants on brain monoamines and some behavioral and physiological functions in rats, guinea pigs, and rabbits. En: Usdin E, ed. *Advances in biochemical psychopharmacology. Vol. 12. Neuropsychopharmacology of monoamines and their regulatory enzymes*. Nueva York, NY, Raven Press:221–239.
- Marinelli M, Le Moal M, Piazza PV (1998) Sensitization to the motor effects of contingent infusions of heroin but not of kappa agonist RU 51599. *Psychopharmacology* (Berlín), **139**:281–285.
- Montague PR, Dayan P, Sejnowski TJ (1996) A framework for mesencephalic dopamine systems based on predictive Hebbian learning. *Journal of Neuroscience*, **16**:1936–1947.
- O'Brien CP y colab. (1992) Classical conditioning in drug-dependent humans. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **654**:400–415.
- Paulson PE, Camp DM, Robinson TE (1991) Time course of transient behavioral depression and persistent behavioral sensitization in relation to regional brain monoamine concentrations during amphetamine withdrawal in rats. *Psychopharmacology* (Berlín), **103**:480–492.
- Pérez-Reyes M y colab. (1991) Clinical effects of daily methamphetamine administration. *Clinical Neuropharmacology*, **14**:352–358.
- Phillips AG, Fibiger HC (1979) Decreased resistance to extinction after haloperidol: implications for the role of dopamine in reinforcement. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, **10**:751–760.
- Phillips AG, Di Ciano P (1996) Behavioral sensitization is induced by intravenous self-administration of cocaine by rats. *Psychopharmacology* (Berlín), **124**:279–281.
- Piazza PV y colab. (1990) Individual reactivity to novelty predicts probability of amphetamine self-administration. *Behavioural Pharmacology*, **1**:339–345.
- Pontieri FE, Tanda G, Di Chiara G (1995) Intravenous cocaine, morphine and amphetamine preferentially increase extracellular dopamine in the “shell” as

compared with the “core” of the rat nucleus accumbens. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America*, **92**:12 304–12 308.

Post RM y colab. (1992) Conditioned sensitization to the psychomotor stimulant cocaine. *Annals of the New York Academy of Sciences*. **654**:386–399.

Robbins TW, Everitt BJ (1996) Neurobehavioural mechanisms of reward and motivation. *Current Opinion in Neurobiology*, **6**:228–236.

Robinson TE, Becker JB (1986) Enduring changes in brain and behavior produced by chronic amphetamine administration: a review and evaluation of animal models of amphetamine psychosis. *Brain Research Reviews*, **11**:157–198.

Robinson TE, Berridge KC (1993) The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Research Reviews*, **18**:247–291.

Robinson TE, Kolb B (1997) Persistent structural modifications in nucleus accumbens and prefrontal cortex neurons produced by previous experience with amphetamine. *Journal of Neuroscience*, **17**:8491–8497.

Robinson TE, Kolb B (1999) Alterations in the morphology of dendrites and dendritic spines in the nucleus accumbens and prefrontal cortex following repeated treatment with amphetamine or cocaine. *European Journal of Neuroscience*, **11**:1598–1604.

Robinson TE, Berridge KC (2000) The psychology and neurobiology of addiction: an incentive-sensitization view. *Addiction*, **95**(Supl 2):S91–S117.

Schenk S, Partridge B (1997) Sensitization and tolerance in psychostimulant self-administration. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, **57**:543–550.

Schultz W, Dayan P, Montague PR (1997) A neural substrate of prediction and reward. *Science*, **275**:1593–1599.

Sell LA y colab. (1999) Activation of reward circuitry in human opiate addicts. *European Journal of Neuroscience*, **11**:1042–1048.

Sell LA y colab. (2000) Neural responses associated with cue evoked emotional states and heroin in opiate addicts. *Drug and Alcohol Dependence*, **60**:207–216.

Sills TL, Crawley JN (1996) Individual differences in sugar consumption predict amphetamine-induced dopamine overflow in nucleus accumbens. *European Journal of Pharmacology*, **303**:177–181.

Sills TL, Onalaja AO, Crawley JN (1998) Mesolimbic dopaminergic mechanisms underlying individual differences in sugar consumption and amphetamine hyperlocomotion in Wistar rats. *European Journal of Neuroscience*, **10**:1895–1902.

Stewart J (2000) Pathways to relapse: the neurobiology of drug- and stress-induced relapse to drug-taking. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, **25**:125–136.

Stewart J, de Wit H, Eikelboom R (1984) Role of unconditioned and conditioned drug effects in the self-administration of opiates and stimulants. *Psychological Reviews*, **91**:251–268.

Sutton MA, Karanian DA, Self DW (2000) Factors that determine a propensity for cocaine-seeking behavior during abstinence in rats. *Neuropsychopharmacology*, **22**:626–641.

Tanda G, Pontieri FE, Di Chiara G (1997) Cannabinoid and heroin activation of mesolimbic dopamine transmission by a common m1 opioid receptor mechanism. *Science*, **276**:2048–2050.

The American Journal of Psychiatry (1995) Practice guidelines for the treatment of patients with substance use disorders: alcohol, cocaine, opioids. *The American Journal of Psychiatry*, **152**(Suppl):S1–S59.

Volkow ND y colab. (1999) Imaging the neurochemistry of nicotine actions: studies with positron emission tomography. *Nicotine and Tobacco Research*, **1**(Suppl 2):S127–S132.

Wang GJ y colab. (1999) Regional brain metabolic activation during craving elicited by recall of previous drug experiences. *Life Sciences*, **64**:775–784.

Wang GJ y colab. (2000) Regional brain metabolism during alcohol intoxication. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, **24**:822–829.

Wikler A (1973) Dynamics of drug dependence: implications of a conditioning theory for research and treatment. *Archives of General Psychiatry*, **28**:611–616.

Wise RA (1982) Neuroleptics and operant behavior: the anhedonia hypothesis. *Behavioral and Brain Sciences*, **5**:39–87.

Wise RA, Bozarth MA (1987) A psychomotor stimulant theory of addiction. *Psychological Reviews*, **94**:469–492.

Zuckerman M (1984) Sensation seeking: a comparative approach to a human trait. *Behavioral and Brain Sciences*, **7**:413–471.

Psicofarmacología de la Dependencia de las Diferentes Clases de Drogas

Introducción

El propósito del presente capítulo es proporcionar una descripción general de las principales clases de sustancias psicoactivas, así como de los efectos más comunes que produce cada una de éstas en el cerebro. En el capítulo anterior se introdujeron los conceptos bioconductuales que explican la manera en que una sustancia¹ con propiedades de recompensa puede ser también un reforzador, propiciando que se repita la autoadministración de la sustancia, y cómo esto puede provocar la sensibilización en los circuitos motivacionales del cerebro y, en última instancia, la dependencia. En este capítulo se discutirá cada clase de sustancia psicoactiva, sus mecanismos de acción, efectos sobre la conducta, el desarrollo de tolerancia y abstinencia, las consecuencias neuropsicológicas a largo plazo y los posibles tratamientos farmacológicos (véase Tablas 4.1 y 4.2). Finalmente, se presentarán los efectos neurobiológicos y celulares más comunes de las sustancias psicoactivas. Al conocer los efectos agudos y crónicos de la acción de las drogas, es posible desarrollar terapias específicas, y también entender por qué y cómo ciertas drogas pueden ser usadas por ciertos individuos sin que ello los haga dependientes, en tanto que otras producen dependencia y recaída crónicas.

Es importante recordar en todo momento que las diferencias individuales genéticas y biológicas, así como los factores sociales y culturales, influyen tanto en los efectos que produce una sustancia sobre una persona como sobre el resultado de usar la sustancia. Este capítulo presenta los efectos más conocidos de las drogas, obtenidos de investigaciones realizadas en poblaciones numerosas y en animales experimentales.

Aquí se considera la farmacología de las sustancias psicoactivas comunes: alcohol, sedantes/hipnóticos, nicotina, opioides, cannabis, cocaína, anfetaminas, éxtasis, solventes volátiles y alucinógenos. Para cada una se proporciona una breve descripción acerca de:

- Manifestaciones conductuales por el uso agudo y crónico de una droga, tanto en humanos como en modelos animales.

¹ En este informe se utilizan indistintamente los términos sustancia, droga, sustancia psicoactiva y droga psicoactiva, y pueden referirse a nicotina, alcohol u otras drogas.

- Mecanismos moleculares y bioquímicos de acción sobre las principales zonas cerebrales implicadas en los efectos agudos.
- Desarrollo de la tolerancia y la abstinencia.
- Adaptaciones neurológicas (efectos directos e indirectos) producidas por el uso prolongado.
- Información sobre enfoques de tratamiento farmacológico para cada clase de drogas, si tal información existe.

Frecuentemente se emplean modelos animales para comprender mejor las bases biológicas del uso de drogas y su acción. Los siguientes modelos animales han quedado demostrados como confiables al utilizarse para estudiar aspectos selectivos de la dependencia humana y el uso de sustancias:

- Autoadministración.
- Autoestimulación intracerebral.
- Preferencia de lugares.
- Discriminación de drogas.

Existen varios procedimientos distintos en cada uno de estos modelos, como fue extensamente revisado por Koob (1995). Las propiedades de reforzamiento de las drogas harán que animales de diferentes especies realicen tareas operantes para autoadministrarse drogas. Se considera que esto modela el potencial de dependencia de las drogas, y también se utiliza ampliamente para la evaluación preclínica de nuevas terapias. La autoestimulación de ciertas zonas del cerebro activa los circuitos cerebrales que probablemente son activados por reforzadores naturales. Las sustancias psicoactivas se prueban con este paradigma para verificar si disminuyen el umbral de recompensa y si influyen sobre los procesos de recompensa y reforzamiento. La preferencia de lugar emplea un procedimiento de condicionamiento pavloviano para evaluar el reforzamiento de una droga. Se parte de la suposición de que el animal que elige pasar más tiempo en una zona asociada con cierto estado de drogas expresa la experiencia de reforzamiento positiva en tal lugar. El último modelo, es decir, la discriminación de drogas, se basa en la suposición de que los estímulos de discriminación de una droga en animales reflejan los efectos subjetivos de la droga en humanos. Estos efectos de las drogas podrían funcionar como un indicio interno que induzca efectos similares a los de una droga psicoactiva conocida.

Las investigaciones de las dependencias han sido difíciles para los neurocientíficos, puesto que la dependencia está conformada por muchos componentes conductuales y fisiológicos; algunos, como los síntomas de abstinencia, pueden medirse fácilmente; otros, como el ansia y la pérdida de control, son más complejos de abordar en estudios experimentales.

Los modelos animales han resultado muy útiles para estudiar el uso de sustancias, así como sus efectos físicos a corto y largo plazo. Otros componentes de dependencia son más difíciles de estudiar, o son inherentes a los humanos, como el ansia, las consecuencias sociales del uso de sustancias y la sensación de pérdida de control.

Sin embargo, los desarrollos neurocientíficos en los últimos años han aumentado en gran medida la capacidad de estudiar cambios en la función y composición del cerebro humano, utilizando la resonancia magnética funcional (IRMf), el flujo sanguíneo regional cerebral y la tomografía de emisión de positrones (TEP).

Los principales avances en la comprensión y el tratamiento de las dependencias se producen luego de haber comprendido los mecanismos básicos de la acción de las drogas y las consecuencias a largo plazo para la salud. Han existido algunos tratamientos efectivos, como el empleo de metadona para la dependencia de la heroína, parches de nicotina para la dependencia de nicotina y diversas farmacoterapias para la dependencia del alcohol.

El desarrollo de tratamientos y medicaciones es prometedor, aunque conlleva varias cuestiones éticas que deben ser examinadas (véase Capítulo 7). No obstante, es importante comprender primero la biología subyacente a estos nuevos enfoques del tratamiento, así como las investigaciones y modelos animales utilizados, para comprender mejor los efectos del uso de sustancias psicoactivas.

Alcohol (etanol)

Introducción

Las bebidas alcohólicas (alcohol etílico o etanol) se consumen en todo el mundo con propósitos recreativos y religiosos (Jacobs y Fehr, 1987). Se producen mediante la fermentación y destilación de productos agrícolas.

El etanol se toma casi siempre por vía oral y se absorbe rápidamente en el torrente sanguíneo a través del intestino delgado. Los retardos en el vaciado gástrico causados, por ejemplo, por la presencia de alimentos, hacen más lenta su absorción. El metabolismo primario por el alcohol dehidrogenasa gástrico, y posteriormente hepático, disminuye la biodisponibilidad del etanol, en tanto que las diversidades de géneros y genéticas pueden explicar las diferencias individuales en los niveles de alcohol en la sangre. Es posible excretar diminutas cantidades de etanol intacto por la orina, el sudor y el aliento, mientras que la mayoría del etanol se metaboliza en acetaldehído mediante el alcohol dehidrogenasa, catalasa y enzimas P450 microsomales, principalmente en el hígado. Subsiguientemente, el acetaldehído se convierte en acetato mediante el aldehído dehidrogenasa hepático. Como se examinará en el Capítulo 5, los efectos del etanol difieren mucho de un individuo a otro, debido a la variación genética en estas enzimas metabólicas. Esto puede contribuir al hecho de que algunas personas sean más propensas que otras a desarrollar la dependencia del alcohol.

Efectos sobre la conducta

En humanos, los efectos conductuales agudos del etanol varían de un individuo a otro debido a múltiples factores como dosis, ritmo de ingesta, sexo, peso corporal, nivel de alcohol en la sangre y tiempo transcurrido desde la dosis anterior. El etanol tiene efectos conductuales bifásicos. En dosis bajas, los primeros efec-

tos que se observan son desinhibición y una mayor actividad; en cambio, en dosis más elevadas disminuyen las funciones cognitivas, perceptivas y motoras. Los efectos sobre el estado de ánimo y las emociones varían mucho de una persona a otra (Jacobs y Fehr, 1987).

Los animales se autoadministran etanol por vía oral. Las ratas criadas selectivamente para una alta preferencia de etanol lo beberán por propia voluntad y responderán operativamente al etanol oral en cantidades que producen concentraciones de alcohol en la sangre farmacológicamente significativas. En comparación con otras ratas, las que prefieren el alcohol son menos sensibles a los efectos sedantes o hipnóticos del etanol, desarrollan más rápidamente tolerancia a altas dosis del compuesto y presentan signos de dependencia física tras la abstinencia (McBride y Li, 1998). El etanol incrementa la sensibilidad de los animales a la recompensa por estimulación cerebral (Kornetsky y colab., 1988), condicionamiento de preferencia de lugar (Grahame y colab., 2001), y discriminación de droga (Hodge y colab., 2001).

Mecanismos de acción

El etanol incrementa la actividad inhibitoria mediada por los receptores GABA-A y disminuye la actividad excitatoria mediada por los receptores de glutamato, especialmente los receptores NMDA. Estos dos mecanismos de acción pueden relacionarse con el efecto general sedante del alcohol y con la disminución de la memoria durante los periodos de intoxicación. Los receptores GABA-A son sensibles al etanol en distintas regiones del cerebro y están claramente implicados en los efectos agudos del etanol, la tolerancia y la dependencia al compuesto, así como en la autoadministración de etanol (Samson y Chappell, 2001; McBride, 2002). La activación del receptor GABA-A media muchos efectos conductuales del etanol, incluyendo la descoordinación motora, la ansiolisis y la sedación (Grobin y colab., 1998).

Los efectos de reforzamiento producidos por el etanol probablemente se relacionan con un mayor ritmo de disparo de las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral (ATV) (Gessa y colab., 1985) y con la liberación de dopamina en el núcleo accumbens (Di Chiara y Imperato, 1988a), probablemente como consecuencia secundaria de la activación del sistema GABA o la estimulación de opioides endógenos (O'Brien, 2001). El incremento en la actividad dopaminérgica ocurre únicamente mientras la concentración de etanol en sangre va en aumento. El aumento en la dopamina mesolímbica es de importancia crucial para los efectos de reforzamiento de las sustancias psicoactivas (véase Capítulo 3).

Los estudios imagenológicos del metabolismo cerebral demuestran que el alcohol disminuye la actividad metabólica en las regiones occipitales del cerebro e incrementa el metabolismo en la corteza temporal izquierda (Wang y colab., 2000; véase Figura. 4.1 en la página 123)

Tolerancia y abstinencia

El etanol induce diversos tipos de tolerancia. Uno de éstos es la tolerancia conductual que se refiere a un aprendizaje de adaptación para vencer algunos de los

efectos del etanol (Vogel-Sprott y Sdao-Jarvie, 1989). Los aprendizajes operante y asociativo pueden cumplir una función importante en el desarrollo de la tolerancia al alcohol y la intolerancia a otras drogas. Actualmente se sabe que la mayoría de los mecanismos neuronales relacionados con el aprendizaje y la memoria intervienen en el desarrollo y retención de la tolerancia (Kalant, 1998). También se produce tolerancia metabólica, cuya función es el favorecimiento de enzimas metabólicas en el hígado, con el resultado de que se requiere una mayor dosis o un uso más frecuente para obtener los efectos psicofarmacológicos.

De particular relevancia clínica es el desarrollo de cambios adaptativos en la función sináptica, en respuesta a la acción del etanol sobre los canales de iones (véase Capítulo 2), lo cual también contribuye a la tolerancia. La tolerancia y la dependencia del etanol pueden explicarse en parte por los cambios en las funciones de los receptores GABA(A). La intolerancia y la sensibilización (véase Capítulo 3) también se han investigado intensamente durante los últimos años. La sensibilización a los esteroides neuroactivos (moduladores endógenos de los receptores GABA-A) influye sobre la dependencia y la abstinencia del etanol, y puede explicar las diferencias entre sexos en el efecto molecular del etanol (Grobin y colab., 1998). Los modelos animales de la dependencia del alcohol han identificado genes receptores GABA-A como posibles mediadores de las adaptaciones conductuales asociadas con la dependencia y abstinencia del etanol (Grobin y colab., 1998).

La abstinencia del etanol se caracteriza por un síndrome lo suficientemente severo para ser fatal. La severidad de este síndrome está en función de la cantidad de etanol consumido, la frecuencia de uso y la duración del historial de beber. Los primeros síntomas de abstinencia son temblores severos, sudoración, debilidad, agitación, dolor de cabeza, náusea y vómito, además de ritmo cardíaco acelerado. Transcurridas 24 horas después de haber dejado de beber, pueden iniciarse convulsiones (Jacobs y Fehr, 1987). La abstinencia del alcohol puede complicarse por un estado conocido como delirium tremens, que se caracteriza por agitación severa, hiperactividad autonómica, alucinaciones y delirios. Sin tratamiento, el síndrome de abstinencia dura de 5 a 7 días. Generalmente se usan benzodiazepinas para reducir la severidad de la abstinencia del alcohol, debido a su acción sobre los receptores GABA-A.

Adaptaciones neurobiológicas al uso prolongado

El consumo crónico de alcohol puede inducir alteraciones en todos, o en la mayoría, de los sistemas y estructuras cerebrales. Tanto en animales como en humanos, ocurren alteraciones específicas en la función y morfología del diencéfalo, las estructuras de los glóbulos medios temporales, lóbulo frontal basal, corteza frontal y cerebelo, en tanto que otras estructuras subcorticales, como el núcleo caudado, parecen quedar relativamente intactas (véase Capítulo 2). Las alteraciones neuropatológicas en las estructuras mesencefálicas y corticales se correlacionan con deficiencias en los procesos cognitivos. En personas dependientes del alcohol, la corteza prefrontal parece particularmente vulnerable a los

efectos del etanol. Debido a la función de las estructuras corticales en las funciones cognitivas y en el control de la conducta motivada, las alteraciones funcionales en esta zona cerebral pueden desempeñar un importante papel en el inicio y desarrollo de la dependencia del alcohol (Fadda y Rossetti, 1998). Existe una pérdida en el volumen cerebral y problemas funcionales que se agravan con el consumo continuado de alcohol, aunque pueden revertirse parcialmente tras un periodo de abstinencia completa. Luego del uso prolongado de alcohol, las deficiencias en las funciones de la corteza prefrontal, debidas a la lesión neuronal, es posible que comprometan la toma de decisiones y las emociones, induciendo una carencia de juicio y pérdida de control para reducir el uso de alcohol (Pfefferbaum y colab., 1998). Es necesario reexaminar estos problemas cognitivos durante el tratamiento de la dependencia del alcohol.

Tratamiento farmacológico de la dependencia del alcohol

El acamprosato (acetil-homotaurina de calcio) es un fármaco sintético con similitud estructural a un aminoácido de ocurrencia natural. Dicho fármaco actúa centralmente y parece restaurar la actividad normal de las neuronas glutaminérgicas, las cuales se hiperexcitan como resultado de la exposición crónica al alcohol. El acamprosato está disponible bajo receta médica en Francia desde 1989, y ahora ya se encuentra en muchos otros países del mundo. En general, los pacientes tratados con acamprosato representan un incremento significativo en el índice de tratamientos completados, en el tiempo transcurrido hasta la primera vez que se vuelve a beber y en el índice de abstinencia o duración acumulativa de la abstinencia, en comparación con los pacientes tratados con placebo (Mason, 2001).

El antagonista opioide naltrexona también es efectivo para reducir la recaída, ayuda a permanecer abstinentes y disminuir el consumo de alcohol (Streton y Whelan, 2001).

El disulfiram es un medicamento “disuasivo”, conocido porque hace desagradable la ingestión de bebidas, al alterar el metabolismo normal corporal del alcohol. El disulfiram inhibe el aldehído deshidrogenasa, la enzima que convierte el acetaldehído en acetato, lo que reduce la eliminación de acetaldehído del cuerpo. Los grandes niveles de acetaldehído producen una reacción desagradable (véase Capítulo 5) y hacen aversivo el consumo de alcohol (Kranzler, 2000). No es clara la eficacia del disulfiram, pues es posible confundirla con la necesidad de graduar cuidadosamente la dosis o de mantener un alto grado de cumplimiento (Kranzler, 2000). Se piensa que algunas personas están protegidas naturalmente contra la dependencia del alcohol porque, debido a una alteración genética, carecen de una enzima funcional que metaboliza el acetaldehído (véase Capítulo 5); por consiguiente, cuando beben tienen una reacción adversa (conocida como “reacción de sonrojo”).

Sedantes e hipnóticos

Introducción

Aunque el alcohol se ubica en la categoría de los sedantes e hipnóticos, se ha considerado por separado en este informe debido al gran cuerpo de investigaciones que existen sobre la sustancia, y en vista de que su uso es tan común. En esta sección, se tratarán otros sedantes e hipnóticos y tranquilizantes menores.

Los tranquilizantes menores más comunes son los somníferos (benzodiazepinas y barbitúricos) (Jacoy Fehr, 1987). Muchos solventes, al inhalarse, producen efectos similares a los sedantes e hipnóticos, pero se considerarán aparte en la sección sobre solventes volátiles. Los sedantes e hipnóticos pueden frenar las funciones del cerebro y otras partes del sistema nervioso.

Efectos sobre la conducta

Los efectos de los sedantes e hipnóticos van de la sedación leve hasta la anestesia general y, en caso de sobredosis severa, incluso la muerte. Estos fármacos se utilizan generalmente por sus propiedades embriagantes y desinhibitorias. Los somníferos también forman hábito y la tolerancia a estos fármacos se desarrolla fácilmente (Jacobs y Fehr, 1987). Los síntomas más comunes del uso de sedantes e hipnóticos son somnolencia, descoordinación motora de leve a moderada y obnubilación de las funciones mentales (Jacobs y Fehr, 1987). Tales efectos se relacionan con el papel que cumple el receptor GABA-A, que se tratará a continuación. A mayores dosis, estos efectos se agudizan y producen daños generales de la función motora, aumento en el tiempo de reacción y daños en la función cognitiva y en la memoria. En casos severos inducen el sueño e incluso es posible la muerte por depresión respiratoria. Asimismo, pueden ocurrir efectos posteriores de fatiga, dolor de cabeza y náusea.

Las benzodiazepinas y los barbitúricos presentan fuertes propiedades de reforzamiento en modelos animales, y se ha observado la autoadministración en monos (Meisch, 2001; Munzar y colab, 2001; Gomez, Roach y Meisch, 2002) y roedores (Davis, Smith y Smith, 1987; Szostak, Finlay y Fibiger, 1987; Naruse y Asami, 1990). Las benzodiazepinas tienen efectos consistentes con la recompensa en la autoestimulación cerebral (Carden y Coons, 1990), inducen preferencias condicionadas de lugar (Spiraki, Kazandjian y Varonos, 1985) y muestran efectos de estímulos discriminatorios (Wettstein y Gauthier, 1992).

Mecanismos de acción

Las benzodiazepinas actúan ligándose a un lugar específico de enlace en el complejo receptor GABA-A, el cual facilita los efectos del GABA para abrir el canal de cloro (Haefely, 1978). Los barbitúricos también se ligan a un sitio específico separado en el receptor GABA-A y abren directamente el canal de cloro (Nutt y Malizia, 2001). Las benzodiazepinas no abren directamente el canal, pero modulan la capacidad del GABA para hacerlo, y por ende se necesita menos GABA de lo acostumbrado para abrir el canal (Barnard y colab., 1998). Los efectos de las benzodiazepinas sobre la

función endógena del GABA las hace más seguras en grandes dosis que los barbitúricos y el alcohol. Éste último abre directamente el canal de cloro, y en consecuencia puede tener efectos que exceden los de la ocurrencia natural GABA.

El incremento en la conductancia de cloro, luego de abrirse este canal, hiperpolariza la célula, haciéndola menos susceptible a iniciar un potencial de acción (véase Capítulo 2). Puesto que el GABA controla la excitabilidad neuronal en todas las regiones del cerebro, los sedantes e hipnóticos producen sus efectos característicos de sedación, amnesia y descoordinación motora mediante el mecanismo de incrementar la función del GABA (Nutt y Malizia, 2001).

Al igual que otras drogas que producen dependencia, también existen evidencias de que los sedantes e hipnóticos afectan el sistema mesolímbico dopaminérgico (Feigenbaum y Yanai, 1983); lo que provoca sus efectos de reforzamiento y aumento en la motivación de repetir su uso.

En similitud con el alcohol, la benzodiazepina lorazepam incrementa la actividad en la corteza temporal, disminuye la actividad metabólica en la corteza occipital, así como el metabolismo talámico, según mediciones de la tomografía de emisión de positrones (Wang y colab., 2000).

Tolerancia y abstinencia

La tolerancia a los efectos de los sedantes e hipnóticos se desarrolla rápidamente y se requieren dosis cada vez mayores para mantener el mismo nivel de efecto. Se desarrolla tolerancia a los efectos placenteros y sedantes, así como a los efectos de las benzodiazepinas y barbitúricos sobre la coordinación motora, pero no parece ocurrir una tolerancia a los efectos anticonvulsivantes (Jacob y Fehr, 1987). Incluso hay un alto grado de intolerancia entre sedantes e hipnóticos, incluyendo el alcohol.

Con la abstinencia de sedantes e hipnóticos se observan ciertos efectos opuestos a los de la droga. Así, la sobreestimulación, ansiedad, inquietud, insomnio y excitabilidad son síntomas característicos de la abstinencia (Nutt y Malizia, 2001). En casos severos pueden ocurrir convulsiones.

Existen evidencias de que el tratamiento crónico con benzodiazepinas altera la composición de las subunidades del receptor GABA-A (Holt, Bateson y Martin, 1996), lo cual puede deberse a cambios en el acoplamiento y función receptora. Esto provoca tolerancia en presencia de las benzodiazepinas y síntomas de abstinencia al suspenderlas.

Adaptaciones neurobiológicas al uso prolongado

Es posible desarrollar la dependencia de los sedantes e hipnóticos con el uso crónico, sin importar la frecuencia o la dosis con que se consuman estas drogas. Por ejemplo, algunas personas pueden sentir una abrumadora avidez de droga sólo bajo circunstancias específicas, como en reuniones sociales o en momentos de mayor estrés (Jacobs y Fehr, 1987).

Cabe hacer notar que muchos individuos necesitan terapia prolongada con benzodiazepinas o barbitúricos contra la epilepsia, los daños cerebrales y otros

trastornos. Este uso puede producir tolerancia a algunos efectos de los fármacos y efectos de abstinencia al suspender su consumo. El uso de benzodiazepinas o barbitúricos para propósitos médicos puede o no producir dependencia, aun si hay tolerancia y abstinencia (véase Tabla 1.4). Los problemas se relacionan más con el consumo no médico que realizan los usuarios de múltiples drogas a las benzodiazepinas y con su empleo crónico en algunos pacientes. Las consecuencias incluyen problemas de memoria, riesgo de accidentes, caídas y fracturas de cadera en ancianos, síndrome de abstinencia, daño cerebral y sobredosificación cuando se combinan con alcohol u otras drogas (lo que puede producir coma, sobredosis y muerte) (Griffiths y Weerts, 1997). El tratamiento de la dependencia de sedantes incluye disminuir lentamente su uso, junto con terapia conductual (véase Capítulo 3 para tipos de terapias conductuales).

Tabaco

Introducción

Aunque el tabaco contiene miles de sustancias, la nicotina es la que más frecuentemente se asocia con la dependencia porque es el componente psicoactivo y causa efectos observables sobre el comportamiento, como cambios en el estado de ánimo, reducción del estrés y mejoras en el rendimiento. Los efectos conductuales asociados con la nicotina, producidos al fumar, incluyen estimulación, mayor atención y concentración, aumento de la memoria, reducción de la ansiedad y supresión del apetito.

La vida media de la nicotina es de aproximadamente 2 horas, pero es 35% mayor en personas con una forma particular de gen (es decir, un alelo) para la enzima (CYP2A6), que inhibe la ruta metabólica primaria de la nicotina (Benowitz y colab., 2002). Los estudios preliminares indican que la frecuencia del alelo CYP2A6 es más común en asiáticos que en africanos o caucásicos y que esta diferencia explica en parte el menor consumo diario de cigarrillos y el menor riesgo de cáncer pulmonar en asiáticos, en comparación con africanos o caucásicos (Ahijevych, 1999; Tyndale y Sellers, 2001; Benowitz y colab., 2002). Esto se abordará ulteriormente en el Capítulo 5.

Efectos sobre la conducta

La nicotina es un poderoso y potente agonista de varias subpoblaciones de receptores nicotínicos del sistema nervioso colinérgico (Henningfield, Keenan y Clarke, 1996; Vidal, 1996; Paterson y Nordberg, 2000). Las dosis agudas pueden producir alteración del estado de ánimo, aunque los consumidores diarios son significativamente menos sensibles a estos efectos que los no usuarios, lo que hace suponer que se desarrolla tolerancia a algunos de los efectos (Soria y colab., 1996; Taylor, 1996; Foulds y colab., 1997; DHHS de EE.UU., 1988). En pocas palabras, la nicotina produce efectos psicoactivos relacionados con la dosis en humanos, similares a los de los estimulantes; además eleva las calificaciones de pruebas normativizadas de euforia y preferencia que utiliza la OMS para evaluar

el potencial de dependencia (Henningfield, Mizasato y Jasinsk, 1985; DHHS de EE.UU., 1988; Jones, Garrett y Griffiths, 1999; Real Colegio Británico de Médicos, 2000).

El potencial de dependencia asociado con el fumar parece igual o mayor que el de otras sustancias psicoactivas. En modelos animales, la nicotina puede funcionar como un potente y poderoso reforzador, induce la autoadministración intravenosa, facilita la autoestimulación intracraneal, al igual que la preferencia condicionada por un lugar, y posee propiedades de discriminación de estímulos (Goldberg y colab., 1983; Goldberg y Henningfield, 1988; Corrigan, 1999; Di Chiara, 2000). Los patrones de autoadministración son más similares a los estimulantes que a otras clases de drogas (Griffiths, Bigelow y Henningfield, 1980).

Mecanismos de acción

A nivel celular, la nicotina se liga con los receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChRs). Existe una variedad de subtipos de nAChRs neuronales. Las técnicas de clonación han revelado varias subunidades de nAChR neuronales distintas en mamíferos (Lukas y colab., 1999). Los receptores se componen de cinco subunidades alrededor de un canal de iones. El enlace agonista (es decir, la nicotina) hace que la conformación en reposo de las subunidades cambie a la conformación abierta y permite el flujo de iones de sodio, lo que causa despolarización de la célula (Miyazawa y colab., 1999; Corrigan, Le Novère y Changeux, 2000).

En el cerebro, los receptores nicotínicos están situados principalmente en las terminales presinápticas y modulan la liberación de neurotransmisores; en consecuencia, los efectos de la nicotina pueden relacionarse con varios sistemas de neurotransmisores (revisados en Dani y De Biasi, 2001; Kenny y Markou, 2001; Malin, 2001). Se sabe que la nicotina promueve la síntesis de dopamina, al incrementar la expresión de tirosina hidroxilasa y la liberación mediante la activación de AchRs somatodendríticos en las rutas dopaminérgicas nigroestriada y mesolímbica (Clarke y Pert, 1985; Panagis y colab., 2000).

La nicotina incrementa la producción de dopamina en el núcleo accumbens; el bloquear la liberación de dopamina en ratas reduce la autoadministración de nicotina (Schilstrom y colab., 1998; Dani y De Biasi, 2001). La nicotina estimula la transmisión de dopamina en zonas cerebrales específicas, en particular en la envoltura del núcleo accumbens y en zonas de la amígdala extendida, lo que se ha asociado con la dependencia a la mayoría de las drogas (véase Capítulo 3). Por consiguiente, la nicotina depende de la dopamina para sus efectos más relevantes sobre la conducta por sus propiedades de refuerzo; posiblemente ésta sea la base de la capacidad para producir dependencia del tabaco. Sin embargo, otros sistemas neuronales relacionados con la dependencia de sustancias, como los sistemas opioide, glutamato, serotonina y glucocorticoide, pueden también estar modulados por la nicotina (Dani y De Biasi, 2001; Kenny y Markou, 2001; Malin, 2001), y ser trascendentes en aspectos específicos de la dependencia de sustancias.

Tolerancia y abstinencia

La exposición a la nicotina produce un alto grado de tolerancia, que parece estar mediado por varios mecanismos, entre los que se encuentran componentes agudos y de largo plazo (Swedberg, Henningfield y Goldberg, 1990; Perkins y colab., 1993). La tolerancia a algunos efectos puede vincularse con el favorecimiento de receptores de nicotina en el sistema nervioso central, aunque existen factores genéticos que también modulan los efectos de la nicotina, incluyendo el desarrollo de la tolerancia (Collins y Marks, 1989). Esto puede explicar algunas diferencias en la dependencia de la nicotina (véase Capítulo 5).

Durante el curso del día se desarrolla rápidamente la tolerancia a los efectos subjetivos de la nicotina. Los fumadores en general consideran que el primer cigarrillo de la mañana es el más placentero, lo que puede deberse a la tolerancia o al alivio de la abstinencia desarrollada durante la noche (Srivastava y colab., 1991). La desensibilización de los receptores (pérdida de sensibilidad) puede explicar algunos de los efectos conductuales de la nicotina, la tolerancia aguda o crónica y la recaída (Rosecrans y Karan, 1993).

La abstinencia de fumar puede verse acompañada por síntomas como irritabilidad, hostilidad, ansiedad, estado de ánimo disfórico y deprimido, un menor ritmo cardíaco y mayor apetito. El ansia de fumar se correlaciona con bajos niveles de nicotina en la sangre (Russell, 1987), lo que indica que el fumar ocurre para mantener una cierta concentración de nicotina en la sangre, con el fin de evitar los síntomas de la abstinencia. En consecuencia, la continuidad del uso de tabaco podría explicarse por los reforzamientos positivos y negativos de la nicotina. El cese de la administración prolongada de nicotina en animales induce comportamientos que indican depresión y mayor ansiedad, cambios en las conductas entrenadas, así como aumento de peso. En modelos animales, se ha descrito reducción de la locomoción, menor contenido y liberación de dopamina en las estructuras límbicas, núcleo accumbens y el estriado durante la abstinencia de nicotina, los cuales pueden estar correlacionados con cambios en el comportamiento debidos a la abstinencia (Malin, 2001). Por consiguiente, los modelos animales de la abstinencia de nicotina tienen cierta validez externa y se utilizan en estudios preclínicos, principalmente para describir posibles tratamientos de esta dependencia.

Los signos y síntomas de la abstinencia del tabaco, incluyendo los efectos de actividad eléctrica en el cerebro, rendimiento cognitivo, ansiedad y respuesta a estímulos de estrés, pueden mitigarse en gran medida mediante la administración de nicotina pura en varias formas (por ejemplo, chicles, parches, administración nasal) (Hughes, Higgins y Hatsukami, 1990; Heishman, Taylor y Henningfield, 1994; Pickworth, Heishman y Henningfield, 1995; Shiffman, Mason y Henningfield, 1998). Los humanos reportan efectos subjetivos de la nicotina intravenosa similares a los del tabaco fumado (Henningfield, Miyasato y Jasinski, 1985; Jones, Garrett y Griffiths, 1999). En general, la avidez de tabaco se alivia sólo parcialmente mediante la administración de formas puras de nicotina, puesto que dicha avidez puede ser provocada por factores no mediados por la sus-

tancia (por ejemplo, el olor del humo, ver a otras personas fumando y publicidad del tabaco), a través del proceso de condicionamiento, y ese alivio pueden reducirlo otros constituyentes en el humo del tabaco aparte de la nicotina, como los “alquitranes” (Butschky y colab., 1995). Estos factores adicionales pueden producir efectos sinérgicos con la nicotina en los cigarrillos, para proporcionar un alivio más efectivo del ansia que la nicotina suministrada en el humo de los cigarrillos (Rose, Behm y Levin, 1993).

Tratamiento farmacológico de la dependencia de la nicotina

Un mejor conocimiento sobre la dependencia, además de la identificación y aceptación de la nicotina como droga que produce dependencia, han sido fundamentales para desarrollar medicaciones y tratamientos conductuales contra esa dependencia. Actualmente existen muchos tratamientos disponibles para ayudar a reducir el hábito de fumar. Se estima que más de un millón de personas han sido tratadas efectivamente para la dependencia de nicotina, desde la introducción de los chicles de nicotina y parches transdérmicos. Todas las terapias de sustitución de nicotina son igualmente efectivas para ayudar a dejar de fumar y, junto con una mayor difusión de los servicios públicos en los medios informativos sobre los peligros del fumar, han producido un marcado incremento en exfumadores. Sin embargo, tratar la dependencia solamente con medicación es mucho menos efectivo que cuando ésta última se combina con el tratamiento conductual. En este caso, la nicotina puede prevenir los efectos físicos de la abstinencia, mientras que el individuo intenta manejar la avidez y la conducta de búsqueda de droga que ya se ha hecho habitual (véase Capítulo 3, sección sobre terapias conductuales). La terapia con nicotina no es para aplicarse a largo plazo, sino únicamente para iniciar el tratamiento.

Aunque el principal enfoque de los tratamientos farmacológicos contra la dependencia de nicotina se ha basado en esta sustancia, se están desarrollando otros tratamientos para aliviar los síntomas de la abstinencia de nicotina. Por ejemplo, el primer fármaco de receta sin nicotina, el antidepresivo bupropion, se emplea actualmente como tratamiento farmacológico para la dependencia de la nicotina (Sutherland, 2002). El bupropion mejora los índices de abstinencia de los fumadores, especialmente si se combina con una terapia de sustitución de nicotina (O'Brien, 2001). Puesto que frecuentemente hay depresión asociada con la dependencia de nicotina, ya sea al predisponer al individuo a usar tabaco, o debido a su desarrollo durante la dependencia de la nicotina o como consecuencia de la abstinencia de nicotina, se han probado agentes antidepresivos para el tratamiento de la dependencia de la nicotina. Este concepto se explora más detalladamente en el Capítulo 6, donde se plantea la comorbilidad del uso de sustancias y los trastornos mentales.

Opioides

Introducción

Las drogas opioides son compuestos extraídos de la semilla de la amapola. Estas drogas abrieron el camino para el descubrimiento del sistema opioide endógeno del cerebro (Brownstein, 1993). El término “opioides” incluye “opiáceos”, así como compuestos semisintéticos y sintéticos con propiedades similares. Las evidencias sobre la existencia de receptores opioides se basaron en la observación de que los opiáceos (es decir, la heroína y la morfina) interactúan con lugares específicos de enlace en el cerebro. En 1976, se reportó la primera evidencia de la existencia de varios receptores opioides (Martin y colab., 1976), y mediante estudios farmacológicos se clasificaron los sitios de enlace con opioides en tres clases de receptores, conocidos como receptores mu, delta y kappa. Estudios posteriores revelaron que existen varios subtipos de cada clase de receptores (Pasternak, 1993).

La existencia de receptores opioides hizo suponer que estos sitios receptores podrían ser los blancos de las moléculas opiáceas que existen de forma natural en el cerebro. En 1975 se descubrieron dos péptidos que actúan en los receptores opiáceos, leu-encefalina y met-encefalina (Hughes y colab., 1975). Poco después se identificaron otros péptidos endógenos, y en la actualidad se conocen más de 20 péptidos opiáceos distintos (Akil y colab., 1997).

Efectos sobre la conducta

La inyección intravenosa de opioides produce un rubor cálido de la piel y sensaciones que los usuarios describen como “éxtasis”; sin embargo, la primera experiencia con opioides también puede ser desagradable e incluir náusea y vómito (Jaffe, 1990). Los opioides tienen efectos euforogénicos, analgésicos, sedantes y de depresión del sistema respiratorio.

Numerosos experimentos en animales, empleando compuestos opioides selectivos, han demostrado que los agonistas del subtipo receptor mu, inyectados periférica o directamente al cerebro, tienen propiedades de reforzamiento. Los delta agonistas, así como las encefalinas endógenas, parecen producir recompensa, aunque en menor grado que los mu agonistas. En varios modelos conductuales se ha mostrado el reforzamiento de los agonistas mu y delta, incluyendo autoadministración de la droga, autoestimulación intracraneal y paradigmas de preferencia condicionada de sitios, lo que se ha estudiado ampliamente (Van Ree, Gerrits y Vanderschuren, 1999). Por lo mismo, los estudios farmacológicos han propuesto que la activación de los receptores mu y delta es reforzadora. También es significativo que la inactivación genética de los receptores mu abolió los efectos productores de dependencia y analgésicos de la morfina, así como la acción de otros fármacos opioides de uso clínico. Esto demostró que los receptores mu son críticos para todos los efectos benéficos y nocivos de los fármacos opiáceos clínicamente relevantes (Kieffer, 1999). En consecuencia, los estudios moleculares destacan a los receptores mu como la puerta de entrada para la analgesia, tolerancia y dependencia de los opioides.

No obstante, los receptores kappa parecen producir un efecto opuesto a la recompensa. La hipótesis mejor documentada es la del control μ/κ de las neuronas mesolímbicas dopaminérgicas. Es importante hacer notar la observación de que los animales también se autoadministran heroína en ausencia de estas neuronas, lo que apunta hacia la existencia de mecanismos independientes de la dopamina en el reforzamiento opioide (Leshner y Koob, 1999).

Mecanismos de acción

Los tres receptores opioides (μ , δ y κ) median las actividades de los opioides exógenos (drogas) y los péptidos opioides endógenos; de ahí que sean los principales factores para comprender las conductas controladas por los opioides. Los receptores opioides pertenecen a la superfamilia de los receptores acoplados con la proteína G. El enlace agonista con estos receptores causa, en última instancia, la inhibición de la actividad neuronal.

Los receptores y péptidos opioides se expresan con fuerza en el sistema nervioso central (Mansour y colab., 1995; Mansour y Watson, 1993). Además de intervenir en las rutas del dolor, el sistema opioide está muy representado en zonas del cerebro que responden a sustancias psicoactivas, como el ATV, y en la envoltura del núcleo accumbens (Akil y colab., 1997). Los péptidos opioides están implicados en una amplia variedad de funciones que regulan las reacciones al estrés, la alimentación, el estado de ánimo, el aprendizaje, la memoria y las funciones inmunológicas (para una revisión detallada sobre esto, véase Vaccarino y Kastin, 2001).

Tolerancia y abstinencia

Con la administración repetida de drogas opioides, los mecanismos adaptativos cambian el funcionamiento de las neuronas sensibles a los opioides y de las redes neuronales. Se desarrolla tolerancia y son necesarias dosis cada vez más elevadas de las drogas para obtener el efecto deseado. Los humanos y animales experimentales generan una profunda tolerancia a los opioides durante periodos de varias semanas de administración crónica en aumento. La tolerancia implica procesos celulares y neuronales distintos. Durante el uso de opioides, la desensibilización aguda o tolerancia del receptor opioide se desarrolla en cuestión de minutos, y disminuye minutos y hasta horas después de la exposición. También existe una desensibilización a largo plazo del receptor, lo que ocurre lentamente y persiste durante horas e incluso días luego de eliminar los agonistas opioides. Asimismo, existen contraadaptaciones a los efectos opioides de los mecanismos intracelulares de señales, así como en los circuitos neuronales que contribuyen a la tolerancia. Estos procesos fueron revisados recientemente (Williams, Christie y Manzoni, 2001).

La suspensión del uso crónico del opioide se asocia con un síndrome de abstinencia intensamente disfórico, que puede ser un impulso negativo para reiniciar el uso de la sustancia. La abstinencia se caracteriza por lagrimación, catarro, bostezos, sudoración, inquietud, irritabilidad, temblor, náusea, vómito, diarrea, incremento de la presión sanguínea y el ritmo cardíaco, escalofríos, cólicos y dolores musculares, cuya duración es de 7 a 10 días (Jaffe, 1990). Antes se consideraba que esto era sufi-

ciente para explicar la persistencia de la dependencia (Collier, 1980). Es indudable que el síndrome de abstinencia intensamente disfórico tiene una importante función en el mantenimiento de los episodios de uso de opioides, pero la dependencia de estas sustancias y las recaídas que ocurren mucho después de la abstinencia no pueden explicarse únicamente sobre esta base (Koob y Bloom, 1988). Actualmente se piensa también que las adaptaciones a largo plazo en los sistemas neuronales desempeñan un papel relevante en la dependencia y en la recaída.

En conclusión, los datos demuestran cambios complejos y amplios del sistema opioide endógeno, después de la repetida estimulación con opioides de los receptores μ . Las consecuencias precisas de estos cambios todavía no son claras, pero es muy posible que la desregulación a largo plazo del sistema opioide influya sobre las respuestas de estrés y conducta de consumo de droga.

Adaptaciones neurobiológicas al uso prolongado

Luego de la exposición crónica a drogas, las adaptaciones se extienden mucho más allá de los circuitos de recompensa a otras zonas del cerebro, especialmente las involucradas en las respuestas de aprendizaje y estrés. Las regiones importantes son la amígdala, el hipocampo y la corteza cerebral, todas éstas conectadas con el núcleo accumbens. Dado que todas estas zonas expresan receptores opioides y péptidos, se ha revisado la distribución general de células opioides que expresan péptidos en los circuitos neuronales de la dependencia (Nestler, 2001; Koob y Nestler, 1997).

La exposición repetida a opioides induce modificaciones drásticas y posiblemente irreversibles en el cerebro. La adaptación al uso crónico de opioides se caracteriza por la tolerancia, definida como una menor sensibilidad a los efectos de la droga, lo que en general se refiere a la atenuación de la eficacia analgésica. La avidez de droga y las manifestaciones fisiológicas de la abstinencia también indican neuroadaptaciones a largo plazo. Estos fenómenos son una consecuencia de la estimulación sostenida de los receptores μ mediante drogas opiáceas, que induce adaptaciones neuroquímicas en las neuronas con receptores opioides (Kieffer y Evans, 2002).

Tratamiento farmacológico de la dependencia de los opioides

El tratamiento de la dependencia de la heroína ha sido muy efectivo debido a la terapia de sustitución, en particular por el tratamiento de mantenimiento con metadona (véase Recuadro 4.1). La metadona es un agonista opioide sintético que actúa sobre los mismos receptores de las drogas opiáceas, y en consecuencia bloquea los efectos de la heroína, elimina los síntomas de abstinencia y reduce la avidez. Si se emplea apropiadamente, la metadona no es sedante ni intoxicante, y además no interfiere con las actividades normales. La medicación se toma por vía oral y suprime la abstinencia de los opioides durante 24 horas. No hay reducción en la cognición. Su característica más relevante es que alivia el ansia asociada con la dependencia de la heroína, disminuyendo con ello las recaídas. El tratamiento de mantenimiento con metadona es seguro y muy efectivo para ayudar a los adictos a dejar la heroína, especialmente si se combina con terapias con-

RECUADRO 4.1**Terapia de sustitución**

La terapia de sustitución se define como la administración, bajo supervisión médica, de una sustancia psicoactiva recetada (farmacológicamente relacionada con la que produce la dependencia) a personas con dependencia de sustancias, para alcanzar objetivos de tratamiento definidos (generalmente bienestar y mejor salud). La terapia de sustitución se utiliza ampliamente en el manejo de la dependencia de opioides, a la que con frecuencia se le llama “tratamiento de sustitución de opioides”, “terapia de reemplazo de opioides” o “farmacoterapia de opioides”. Los agentes adecuados para la terapia de sustitución, en el caso de la dependencia de estas sustancias, son aquellos con algunas propiedades opioides, de manera que tengan la capacidad de prevenir el surgimiento de los síntomas de la abstinencia y que reduzcan la avidez. Al mismo tiempo que disminuyen los efectos de la heroína y otros fármacos opioides, dichos agentes se enlazan con los receptores opioides en el cerebro. En general, es deseable que los fármacos de sustitución de opioides tengan una acción más prolongada que la droga que sustituyen, para retardar el inicio de la abstinencia y reducir la frecuencia de administración. Como resultado, hay menores perturbaciones en las actividades de la vida normal producidas por la necesidad de obtener y administrar la droga, con lo que se facilita la rehabilitación. Mientras que los opioides sin receta médica generalmente se inyectan o inhalan, estos fármacos recetados generalmente se administran por vía oral en forma de solución o tabletas. Los agentes utilizados en la terapia de sustitución también pueden recetarse en dosis decrecientes durante lapsos breves (generalmente menos de un mes) para propósitos de desintoxicación. El tratamiento de mantenimiento de la sustitución está asociado con prescribir dosis relativamente estables de agonistas opioides (por ejemplo, metadona y buprenorfina) durante un periodo prolongado (usualmente más de 6 meses). Los mecanismos de acción de la terapia de mantenimiento de sustitución de opioides incluyen el prevenir la perturbación de los eventos moleculares, celulares y fisiológicos, y de hecho buscan la normalización de estas funciones ya perturbadas por el uso crónico de opiáceos de acción generalmente corta, como la heroína. El contexto del suministro de la terapia de sustitución tiene importantes implicaciones en la calidad de las intervenciones, a fin de mantener el control adecuado y asegurar una prescripción médica responsable.

Desde 1970, el tratamiento de mantenimiento con metadona ha aumentado significativamente, hasta convertirse en la forma predominante de tratamiento de sustitución de opioides a nivel global. Dado que el tratamiento fue inicialmente polémico, se ha evaluado más rigurosamente que cualquier otro aplicado a la dependencia de los opioides. El peso de las evidencias de beneficios es relevante.

Fuente: OMS, 1998; Kreek, 2000.

ductuales o asesoría, así como con otros servicios de apoyo. El tratamiento con metadona incluso puede reducir el riesgo de contraer y transmitir el VIH, la tuberculosis y la hepatitis (Krambeer y colab., 2001).

Un fármaco más reciente, el levo-alfa-acetil-metadol (LAAM), es similar a la metadona. Es un opioide sintético que puede emplearse para tratar la dependencia de la heroína, y como necesita tomarse solamente tres veces por semana, resulta aún más fácil aplicar esta terapia.

RECUADRO 4.2**Uso de buprenorfina en el tratamiento de dependencia de opioides**

Aunque gran parte de las investigaciones sobre terapias de sustitución se ha enfocado a la metadona, se han investigado muchos otros opioides orales sintéticos, como el LAAM (L-alfa-acetilmetadol), la morfina de liberación lenta, y la buprenorfina, como agentes terapéuticos potenciales en el tratamiento de la dependencia de opioides. Particularmente la buprenorfina ha pasado por intensas pruebas clínicas para el tratamiento de la dependencia de opioides, y muy probablemente se convertirá en la medicación preferida para el manejo de esta dependencia no sólo en clínicas especializadas, sino también en la atención médica primaria. Sus propiedades farmacológicas y características clínicas resultantes, especialmente su acción relativamente prolongada y alto perfil de seguridad, parecen asegurar un importante lugar a la buprenorfina en el tratamiento general de la dependencia de opioides.

Farmacológicamente, la buprenorfina es un agonista parcial en el receptor μ y un antagonista débil en el receptor κ . Puesto que se enlaza estrechamente a estos receptores y se disocia lentamente de ellos, la buprenorfina presenta un “efecto techo” agonista, más notorio en su efecto de la depresión respiratoria, que da a la medicación un alto grado de seguridad clínica. Su estrecho enlace y lenta disociación de los receptores también proporcionan un bloqueo para los efectos de los agonistas administrados subsecuentemente, precipita la abstinencia en pacientes mantenidos a dosis suficientes de agonista completo y proporciona una duración de acción prolongada, con baja reversibilidad combinada con naloxona. Además, el efecto antagonista débil de la buprenorfina en el receptor κ hace que no tenga efectos psicomiméticos. Otras investigaciones han demostrado los niveles limitados de eficacia de la buprenorfina como reforzamiento, en comparación con los opioides y establecen su capacidad de suprimir la autoadministración de heroína en primates y humanos dependientes de opioides.

Recientemente se ha introducido una formulación que contiene buprenorfina y el antagonista opioide naloxona para terapia de mantenimiento contra la dependencia de opioides. La intención de añadir naloxona a la buprenorfina es reducir el riesgo de desviar la buprenorfina recetada y usarla para inyectarla. En la última década, una serie de estudios clínicos controlados, que emplearon mediciones de resultados como uso ilícito de opiáceos, retención en el tratamiento, ansia y calificación global de la mejoría, han fundamentado la seguridad y eficacia clínica de la buprenorfina. Si se emplea el tratamiento de sustitución de opioides para mujeres embarazadas dependientes, parece estar asociado con una baja incidencia de síndrome de abstinencia neonatal. Debido a estas características, la buprenorfina es un fármaco útil para facilitar la abstinencia de opioides.

Fuentes: Barnett, Rodgers y Blcoch, 2001; Fischer y colab., 2000; Ling y colab., 1998.

La buprenorfina es otro fármaco de receta médica para el manejo de la dependencia de opioides, cuyo potencial reside en mejorar el acceso al tratamiento de fármacos, al atraer a más personas para tratarse en instalaciones de atención médica primaria (véase Recuadro 4.2). Se ha utilizado ampliamente en Francia y actualmente se está probando en Estados Unidos.

Asimismo, se ha propuesto un tratamiento asistido con heroína para la dependencia de esta sustancia (véase Recuadro 4.3).

RECUADRO 4.3**Tratamiento de la dependencia de la heroína asistido con heroína**

Recetar heroína para el tratamiento de la dependencia de opioides, lo cual se ha practicado a escala limitada en el Reino Unido durante muchos años, ganó interés internacional a principios de los años noventa, al realizarse un estudio de factibilidad en Australia y un primer estudio nacional de tratamiento asistido con heroína en Suiza, iniciado en 1994. Este estudio dio como resultado el establecer el tratamiento asistido con heroína como una de las opciones disponibles al respecto en Suiza. Los hallazgos del estudio demostraron que hubo reducciones significativas en el uso de drogas ilícitas, se mejoró el estatus de salud y la integración social (Uchtenhagen y colab., 1999). Los resultados del seguimiento a los 18 meses documentaron la estabilidad de las mejorías y también el alta del programa (Rehm, 2001).

Una revisión llevada a cabo por un grupo experto de la OMS apoyó las conclusiones principales del estudio suizo, aunque también recomendó efectuar otras investigaciones para identificar mejor los beneficios específicos de la heroína recetada (Ali y colab., 1999). Estas recomendaciones fueron atendidas en estudios aleatorios controlados. Uno se instrumentó en 1998-2001 en Holanda (Van den Brink y colab., 2002), y otro se inició en 2002 en Alemania (Krausz, 2002). Se están preparando otros proyectos de investigación similares (Fischer y colab., 2002). El objetivo común de los estudios es probar una opción terapéutica adicional para los adictos a la heroína en quienes fracasaron otros tratamientos y no están en contacto con el sistema de tratamientos. Ha surgido una red internacional de científicos que participan en estos proyectos que ha organizado tres conferencias para el intercambio de experiencias y problemas metodológicos, terapéuticos y prácticos. El debate internacional sobre el tratamiento asistido con heroína para la dependencia de opioides, que inicialmente fue político y polémico, tiende a hacerse más científico y orientado a las evidencias (Bammer y colab., 1999).

Fuentes: Ali y colab., 1999; Bammer y colab., 1999; Uchtenhagen y colab., 1999; Rehm y colab., 2001; Van den Brink y colab., 2002; Krausz, 2002; Fischer y colab. (2002).

Otras medicaciones, naloxona y naltrexona, también bloquean los efectos de la morfina, la heroína y otros opiáceos, al actuar como antagonistas a los receptores opioides. Son especialmente útiles para prevenir recaídas porque bloquean todos los efectos de los opiáceos. Sus efectos son relativamente duraderos, de 1 a 3 días. Esta terapia se inicia después de una desintoxicación supervisada médicamente, ya que la naloxona y la naltrexona no protegen contra los efectos de la abstinencia y pueden precipitar síntomas de esta última en personas dependientes. La naltrexona no tiene por sí misma efectos subjetivos o potencial para el desarrollo de dependencias. El incumplimiento del paciente es un problema común. Por consiguiente, un tratamiento con resultados favorables requiere que se combine con una relación terapéutica positiva, asesoría o terapia efectiva, además de un cuidadoso seguimiento del cumplimiento con la medicación.

RECUADRO 4.4**Potencial terapéutico de la cannabis**

Los usos terapéuticos del D-9-tetrahidrocannabinol (THC) han provocado discusiones sobre el potencial terapéutico de la cannabis en sí, aunque existen pocas investigaciones en este campo y aún no se han realizado estudios clínicos satisfactorios. Con el fin de explorar los posibles usos terapéuticos de la cannabis, es necesario considerar varias cuestiones científicas, entre ellas:

- La normalización de preparaciones de cannabis necesarias para ciertos tipos de estudios clínicos y preclínicos.
- Las dificultades inherentes al estudio que representa el fumar como modo de administración de la sustancia.
- La necesidad de un “cigarrillo” placebo comparable, que no pudiera ser identificado fácilmente por los sujetos experimentales y los pacientes en los estudios controlados.
- El gran número de pacientes que sería necesario para analizar la eficacia comparativa de fumar cannabis, en comparación con otros cannabinoides y agentes terapéuticos.
- La posibilidad de utilizar sistemas alternativos de administración que pudieran evitar el fumar cannabis, así como los otros componentes contenidos en su forma fumable.

Además, se deberían considerar cuidadosamente las amplias implicaciones de tal investigación para las políticas de control de la cannabis.

Fuente: OMS, 1997a.

Canabinoides***Introducción***

Entre todos los cannabinoides contenidos en la *Cannabis sativa*, el delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) es el principal compuesto químico con efectos psicoactivos, que se metaboliza en otro compuesto activo, 11-OH-delta-9-THC. Los cannabinoides generalmente se inhalan fumándolos, aunque a veces también se ingieren. La intoxicación máxima al fumar se alcanza 15 a 30 minutos después y los efectos duran de 2 a 6 horas. Los cannabinoides permanecen en el cuerpo durante periodos prolongados y se acumulan tras el uso repetido. Se pueden hallar cannabinoides en la orina a los 2 o 3 días de haber fumado un solo cigarrillo y, en usuarios intensos, hasta 6 semanas después del último uso.

Varios estudios (por ejemplo, Tramer y colab., 2001) han demostrado efectos terapéuticos de los cannabinoides, por ejemplo para controlar la náusea y el vómito en algunos pacientes de cáncer o SIDA. Esto ha provocado una controversia relacionada con los efectos benéficos potenciales de la cannabis, por sí misma, bajo ciertas condiciones (véase Recuadro 4.4).

Efectos sobre la conducta

La percepción del tiempo se hace más lenta, y hay una sensación de relajación y de una conciencia sensorial aguzada. La percepción de mayor confianza en uno mismo y mayor creatividad no está asociada con un mejor rendimiento. Asimismo, hay disminución en la memoria a corto plazo y en la coordinación motora. Los efectos centrales descritos a veces como de relevancia clínica son analgesia, acción antiemética y antiepiléptica y más apetito (O'Brien, 2001). Los derivados de la cannabis producen claras reacciones motivacionales subjetivas en humanos, lo que conduce a comportamientos de búsqueda de drogas y uso repetido. Ciertamente, los derivados de la cannabis son las drogas ilícitas que se emplean más comúnmente en todo el mundo (Adams y Martin, 1996).

Los estudios en animales han demostrado que los cannabinoides cumplen con la mayoría de las características atribuidas a sustancias con propiedades reforzantes (revisado en Maldonado y Rodríguez de Fonseca, 2002). Por consiguiente, se han comprobado efectos subjetivos en animales, utilizando un amplio rango de dosis de cannabinoides en el paradigma de discriminación de drogas. Las características gratificantes de estos efectos subjetivos en animales se han definido por medio de la preferencia condicionada de lugar y el paradigma de autoestimulación intracraneal. De igual manera, los estudios en animales han revelado que los cannabinoides interactúan con los circuitos de recompensa del cerebro y comparten algunas características bioquímicas con otras sustancias psicoactivas (por ejemplo, cambios en la actividad opioide y dopaminérgica) directamente relacionadas con sus propiedades de reforzamiento (Koob, 1992). Estos descubrimientos bioquímicos fundamentan claramente la capacidad productora de dependencia de los cannabinoides que se ha reportado en humanos.

Mecanismos de acción

Los receptores cannabinoides y sus ligandos endógenos constituyen en conjunto lo que ahora se conoce como "sistema endocanabinoide". Los cannabinoides derivados de plantas o sus análogos sintéticos son clásicos agonistas de receptores cannabinoides (revisado en Pertwee, 1999; Reggio y Traore, 2000; Khanolkar, Palmer y Makriyannis, 2000).

Los compuestos cannabinoides inducen sus efectos farmacológicos activando dos distintos receptores que han sido identificados y clonados: el receptor canabinoide CB-1, que se expresa marcadamente en el sistema nervioso central (Devane y colab., 1988; Matsuda y colab., 1990), y el receptor canabinoide CB-2, ubicado en los tejidos periféricos principalmente a nivel del sistema inmunológico (Munro, Thomas y Abu-Shaar, 1993). El THC y sus análogos demuestran una buena correlación entre su afinidad para estos receptores y sus efectos, lo cual denota que estos receptores son los blancos de estos compuestos. Tras la identificación del primer receptor canabinoide, se inició la búsqueda de un ligando endógeno para el mismo. El descubrimiento del primer ligando canabinoide endógeno (endocanabinoide) tuvo lugar en 1992, cuando se aisló la anandamida, o araquidonil-etanolamida, de cerebros de cerdo (Devane y colab., 1992). En 1995 se descubrió un segundo tipo de endo-

canabinoide, también un derivado del ácido araquidónico (Mechoulam y colab., 1995; Sugiura y colab., 1995). Recientemente se identificó un tercer ligando endocanabinoide (Hanus y colab., 2001). La identificación de estos compuestos endocanabinoides y el desarrollo de agonistas canabinoides sintéticos potentes y selectivos, así como antagonistas canabinoides selectivos, ha desempeñado un importante papel en los recientes avances en la farmacología canabinoide.

Los ligandos endógenos pasan por una síntesis inducida por la despolarización y liberación de las neuronas, y son extraídos del espacio extracelular a través de un proceso de reabsorción mediado por un vehículo que está presente en las membranas de las neuronas y los astrocitos (Di Marzo y colab., 1998; Maccarrone y colab., 1998; Di Marzo, 1999; Piomelli y colab., 1999; Hillard y Jarrahian, 2000). Esto se ha tomado como una evidencia de que tales canabinoides endógenos se comportan como transmisores en el cerebro.

A pesar del amplio uso que se da a la cannabis, los mecanismos de sus efectos eufóricos y productores de dependencia son casi desconocidos. Hay un significativo cuerpo de evidencias de que el delta-9-THC incrementa la actividad dopaminérgica en la ruta mesolímbica, que se proyecta del ATV al núcleo accumbens, una región crucial para el desarrollo de la dependencia (véase Capítulo 3). Los estudios in vivo han demostrado que el delta-9-THC aumenta las concentraciones extracelulares de dopamina en el núcleo accumbens (Chen y colab., 1990). Más recientemente se ha demostrado, mediante microdiálisis cerebral, que el delta-9-THC incrementa la concentración extracelular de dopamina preferiblemente en la envoltura del núcleo accumbens, lo que es similar a la acción de muchas sustancias psicoactivas (Tanda, Pontieri y Di Chiara, 1997). La administración sistémica del delta 9-THC o de canabinoides sintéticos también aumenta la actividad espontánea de neuronas dopaminérgicas en el ATV (French, 1997; Gessa y colab., 1998).

La distribución cerebral de composiciones de enlace CB1 se correlaciona con los efectos de los canabinoides sobre la memoria, la percepción, el control motor y sus efectos anticonvulsivos (Ameri, 1999). Los agonistas del receptor CB1 disminuyen la cognición y la memoria, además de alterar el control de las funciones motoras. Así, la corteza cerebral, el hipocampo, el caudado lateral y el putamen, la sustancia negra y su zona reticulada, el globo pálido, el núcleo endopeduncular y la capa molecular del cerebelo están todos poblados con concentraciones particularmente elevadas de receptores CB1 (Pertwee, 1997). En el núcleo accumbens existen niveles intermedios de enlaces. También hay receptores CB1 en las rutas del dolor en el cerebro y la médula espinal, así como en las terminales periféricas de las neuronas sensoriales primarias (Pertwee, 2001), lo que explica las propiedades analgésicas de los agonistas de receptores canabinoides. Los receptores CB1 se expresan en neuronas del corazón, vaso deferente, vejiga urinaria e intestino delgado (Pertwee, 1997).

Los receptores CB1 ubicados en las terminaciones nerviosas (Pertwee, 1997; Ong y Mackie, 1999; Pertwee, 2001) suprimen la liberación neuronal de transmisores que incluyen acetilcolina, noradrenalina, dopamina, 5-hidroxi-triptamina, GABA, glutamato y aspartato (Pertwee, 2001). Los receptores CB2 en las células inmunológicas, con niveles particularmente altos en linfocitos B y

macrófagos naturales (Galiegue y colab., 1995), son inmunomoduladores (Molina-Holgado, Lledo y Guaza, 1997).

Tolerancia y abstinencia

Rápidamente se presenta la tolerancia a la mayoría de los efectos de la cannabis, canabinoides y drogas relacionadas que actúan sobre el receptor canabinoide CB1. El desarrollo de la tolerancia a la antinocicepción y a los efectos anticonvulsivos y locomotores sigue distintos lapsos y ocurre en diferentes medidas.

Existen pocas evidencias de abstinencia asociada con el uso de canabinoides. De hecho, pocas veces se han reportado reacciones de abstinencia tras el uso prolongado de canabinoides, probablemente por la larga vida media de estas sustancias, lo cual impide el surgimiento de síntomas de abstinencia. Una mayor liberación del factor de liberación de corticotrofina es un marcador bioquímico de estrés que se incrementa durante la abstinencia de los canabinoides (Rodríguez de Fonseca y colab., 1997).

Adaptaciones neurobiológicas al uso prolongado

En general, la cannabis está considerada como una droga “inocua” y se ha incrementado la prevalencia de su uso regular o esporádico. Sin embargo, los esquizofrénicos que consumen cannabis son vulnerables a recaídas y exacerbación de los síntomas existentes, en tanto que los usuarios reportan efectos adversos breves. El uso regular se relaciona con el riesgo de la dependencia (Johns, 2001). Las evidencias que vinculan a la cannabis con lesiones cerebrales irreversibles y la inducción de encefalopatía tóxica en niños no son concluyentes.

En diversos estudios (revisados en Ameri, 1999) se ha demostrado que la exposición a largo plazo a la cannabis es susceptible de producir problemas cognitivos duraderos, los cuales pueden deberse a residuos de la droga en el cerebro, reacción de abstinencia o neurotoxicidad directa de los canabinoides, alquitranes, carboxihemoglobina o benzopireno. Existen algunas evidencias sobre problemas de concentración e incluso para filtrar información irrelevante, mismos que se incrementan con los años de uso, aunque esto no se relaciona con la frecuencia. La velocidad del procesado de información se retarda significativamente con una mayor frecuencia del consumo, pero no es afectada por la duración en sí del uso. Los reportes indican que una acumulación crónica de canabinoides produce problemas cognitivos a corto y largo plazo (Solowij, Michie y Fox, 1995). En general, los datos fundamentan un efecto de los residuos de la droga sobre la atención, tareas psicomotoras y memoria a corto plazo durante un periodo de 12 a 24 horas después del consumo de cannabis; pero hasta ahora las evidencias son insuficientes para reafirmar o refutar un efecto más prolongado de los residuos de la droga o un efecto tóxico sobre el sistema nervioso central que persista aún después de que el cuerpo elimine los residuos (Pope, Gruber y Yurgelun-Todd, 1995).

Una revisión de la literatura preclínica hace pensar que la edad durante la exposición y la duración de la misma pueden ser determinantes críticos de neurotoxicidad. Fue necesaria una administración de canabinoides durante cuando

menos 3 meses (8 a 10% de la vida de una rata) para producir efectos neurotóxicos en roedores peripubertales, lo que podría ser comparable a unos 3 años de exposición en monos rhesus y de 7 a 10 años en humanos. Los estudios en monos, luego de haber sido expuestos diariamente hasta por 12 meses, no han reportado consistentemente neurotoxicidad y aún no se han publicado los resultados de exposiciones más prolongadas (Scallet, 1991).

Cocaína (clorhidrato y crack)

Introducción

La cocaína es un poderoso estimulante del sistema nervioso que puede aspirarse intranasalmente, inyectarse intravenosamente o fumarse. El uso que han dado distintas culturas a la cocaína está presente en las hojas de *Erythroxylon coca*, árbol originario de Bolivia y Perú.

Efectos sobre la conducta

La cocaína incrementa la lucidez, la sensación de bienestar y la euforia, aumenta la energía y la actividad motora, la sensación de vigor y la capacidad sexual. También son frecuentes la ansiedad, paranoia e inquietud. Se puede aumentar el rendimiento atlético en deportes en los que se requiere atención y resistencia. Con una dosis excesiva se presentan temblores, convulsiones y una mayor temperatura corporal. La activación del sistema nervioso simpático aparece concomitantemente con los efectos sobre la conducta. Durante una sobredosis de cocaína puede ocurrir taquicardia, hipertensión, infarto al miocardio y hemorragias cerebrovasculares. Conforme disminuyen los efectos de la droga, el usuario se siente disfórico, cansado, irritable y levemente deprimido, lo que puede incitar de nuevo al uso de la droga para recuperar la experiencia anterior (O'Brien, 2001).

Existen numerosos documentos que reportan que los animales pueden autoadministrarse cocaína por vía intravenosa y oral (Caine y Koob 1994; Barros y Miczek, 1996; Rocha y colab., 1998; Platt, Rowlett y Spealman, 2001). El efecto de la cocaína de aumentar la autoestimulación intracraneal requiere la activación de los receptores de dopamina D1 y D2 (Kita y colab., 1999). Es posible inducir preferencias condicionadas de sitio en roedores mediante la administración de cocaína (Itzhak y Martin, 2002).

Mecanismos de acción

En el cerebro, la cocaína actúa como un bloqueador de vehículos de monoamina, con afinidades similares para los vehículos de dopamina, serotonina y norepinefrina (Ritz, Cone y Kuhar, 1990). La cocaína y el vehículo de dopamina al que se liga pueden visualizarse en el cerebro humano, por medio de tomografías de emisión de positrones (TEP) (véase Figura 4.2). El antagonismo de las proteínas transportadoras deja más neurotransmisores monoaminérgicos disponibles en la hendidura sináptica para actuar sobre los receptores sinápticos y postsinápticos. Comúnmente se acepta que la capacidad de la cocaína para actuar como

reforzador se debe principalmente a que es capaz de bloquear la reabsorción de dopamina (Wise y Bozarth 1987; Woolverton y Johnson 1992; Sora y colab., 2001). Los efectos reforzadores de los psicoestimulantes se asocian con incrementos en la dopamina cerebral y con la ocupación de receptores D2 en humanos, como se ha hecho notar en estudios de TEP (Volkow y colab., 1999). No obstante, se han implicado a los receptores D1 y D2 en los efectos reforzadores de la cocaína. En estudios con animales se ha demostrado que los antagonistas de receptores similares D1 y D2 atenúan la autoadministración de cocaína (Caine y Koob 1994), en tanto que los agonistas a receptores similares a D1 y D2 mantienen la autoadministración. (fue revisado en Platt, Rowlett y Spealman, 2001). Al emplear la TEP para investigar el papel de la dopamina en los efectos reforzadores de la cocaína en humanos, se ha demostrado que el ritmo al que entra la cocaína en el cerebro y bloquea el vehículo de dopamina se asocia con “estar en onda” y no simplemente con la presencia de la droga en el cerebro (Volkow y colab., 1999).

A pesar de las evidencias que señalan a un mecanismo dopaminérgico de la recompensa de la cocaína, la dopamina puede no ser el único mediador de las propiedades reforzadoras de la cocaína, puesto que ratones que no expresan el vehículo de dopamina –ratones en los que se silenció el gen vehículo de la dopamina para que este vehículo no se exprese– (véase Capítulo 5) se siguen autoadministrando la droga (Rocha y colab., 1998). El sistema serotoninérgico puede influir sobre las propiedades reforzadoras de la cocaína, porque ésta también facilita la transmisión de serotonina en el núcleo accumbens (Andrews y Lucki, 2001).

Tolerancia y abstinencia

En general, parece haber poca tolerancia a los efectos de la cocaína, aunque puede presentarse una tolerancia aguda con una sola sesión de uso repetido de la sustancia (Brown, 1989).

La abstinencia de la cocaína no provoca los severos síntomas que caracterizan a la abstinencia de los opioides, aunque induce una depresión luego de “estar en onda” (Brown, 1989), lo que puede contribuir al uso posterior de la cocaína o de otra droga. Durante la abstinencia prolongada, la corteza orbitofrontal de personas con dependencia de la cocaína es hipoactiva en proporción a los niveles de receptores de dopamina D2 en el estriado. Actualmente se está proponiendo que el estado dependiente implica la perturbación de los circuitos de la corteza orbitofrontal relacionados con las conductas repetitivas convulsivas (Volkow y Fowler, 2000).

Adaptaciones neurobiológicas al uso prolongado

Se han hecho notar los déficit cognitivos asociados con el uso crónico de la cocaína, y que éstos reflejan cambios en los mecanismos cortical, subcortical y neuromodulatorio subyacente, que cimentan la cognición, y también interfieren directamente con los programas de rehabilitación (Rogers y Robbins, 2001). Los individuos dependientes de la cocaína tienen defectos específicos de funciones ejecutivas; por ejemplo, la toma de decisiones y el juicio. Esta conducta se asocia

con la disfunción de regiones cerebrales prefrontales específicas. Los estudios TEP indican que la estimulación del sistema dopaminérgico, luego del uso crónico de la cocaína, activa un circuito que involucra a la corteza orbitofrontal, el giro cingulado, el tálamo y el núcleo estriado. Este circuito es anormal en personas con dependencia de la cocaína, y se está formulando la hipótesis de que esta anomalía contribuye al deseo intenso de usarla, lo que produce la pérdida de control sobre el impulso de tomar más droga (Volkow y colab., 1996).

Al parecer, hay fuertes evidencias que apoyan la existencia de un síndrome neurológico luego del uso prolongado de cocaína. Las personas con dependencia de esta sustancia presentan un menor desempeño en pruebas de funcionamiento del sistema motor, y tienen tiempos de reacción más lentos que los individuos no dependientes. También se han descubierto indicios en EEG de anomalías entre personas que se están recuperando de la dependencia de la cocaína (Bauer, 1996).

Los estudios clínicos y preclínicos han proporcionado convincentes evidencias de problemas neurológicos y psiquiátricos persistentes, junto con una posible degeneración neuronal, asociados con el uso crónico de cocaína y otros estimulantes. Dichos problemas comprenden isquemia cerebral global y multifocal, hemorragias cerebrales, infartos, neuropatía óptica, atrofia cerebral, trastornos cognitivos y de desórdenes en el movimiento, así como en estados de ánimo, los cuales pueden incluir un amplio espectro de déficit en la cognición, motivación y reflexión, desinhibición conductual, déficit de la atención, inestabilidad emocional, impulsividad, agresividad, depresión, anhedonia y alteraciones persistentes del movimiento. Los problemas neuropsiquiátricos asociados con el uso de estimulantes pueden contribuir a la alta tasa de recaídas en individuos, mismas que pueden ocurrir tras años de abstinencia.

Tratamiento farmacológico de la dependencia de la cocaína

Se están examinando varios enfoques sobre el tratamiento de la dependencia de la cocaína. Puesto que la cocaína produce potentes efectos sobre el transportador de la dopamina, se han probado medicamentos que se ligan con el transportador de la dopamina. El GBR 12909 es un inhibidor selectivo y potente de la reabsorción de dopamina que antagoniza con los efectos de la cocaína en las neuronas mesolímbicas dopaminérgicas en ratas (Baumann y colab., 1994); en monos rhesus, bloquea la autoadministración de cocaína (Rothman y Glowa, 1995). Los estudios clínicos sobre este fármaco están en la etapa de planificación.

Una nueva estrategia para tratar la dependencia de la cocaína es desarrollar anticuerpos anticocaína, o inmunoterapias, para impedir que la droga entre al cerebro. Este enfoque difiere significativamente de los tipos tradicionales de farmacoterapias, en el sentido de que luego de consumir cocaína, es secuestrada en el torrente sanguíneo por anticuerpos específicos a esta sustancia que impiden su entrada en el cerebro. Un beneficio de emplear un agente bloqueador periférico de la cocaína consiste en que así se evita los efectos secundarios típicamente asociados con la penetración de drogas terapéuticas en el sistema nervioso central.

Se ha probado la vacuna IPC-1010 contra la cocaína en estudios preclínicos, iniciados por *ImmuLogic Pharmaceutical Corporation* en colaboración con la

RECUADRO 4.5**Khat o té de Arabia**

Se trata de las hojas y retoños de una planta de África Oriental, *Catha edulis*, que se mastican o se preparan en infusión. El khat, que también se usa en algunas partes del Mediterráneo Oriental y Noráfrica, es un estimulante con efectos similares a los de la anfetamina, y la razón de ello es que el ingrediente activo principal del té de Arabia es la catinona, una sustancia similar a las anfetaminas. El consumo de khat produce euforia y lucidez, aunque disminuyen la concentración y la capacidad de juicio. Su uso intenso puede producir dependencia y problemas físicos y mentales, similares a los ocasionados por otros estimulantes.

Fuente: OMS, 1994.

Universidad de Boston; luego se continuaron bajo el nombre TA-CD en estudios clínicos conducidos por Cantab Pharmaceuticals plc y Xenova Group plc, en colaboración con la Universidad de Yale y con el apoyo del Instituto Nacional sobre la Drogadicción de Estados Unidos.

Una serie de estudios evaluaron la efectividad preclínica de los anticuerpos anticocaína y de la vacuna IPC-1010 contra la cocaína en conductas de autoadministración de esta sustancia en ratas. La inmunización activa con IPC-1010 redujo significativamente el comportamiento de búsqueda de droga y la cantidad de infusiones de ésta, en comparación con los niveles de preinmunización. Sólo las ratas con niveles de anticuerpos en cero, mayores de 0.05 mg/ml, presentaron una conducta atenuada de búsqueda de la droga y la cantidad de infusiones sobre el rango de dosis examinado. La inmunización activa mediante IPC-1010, con acceso a la cocaína durante la inmunización, indica que la exposición diaria a la sustancia durante el periodo de inmunización no interfiere con la capacidad de la inmunoterapia para producir formación de anticuerpos y reducir la conducta de autoadministración. Los estudios también demostraron que la inmunización con IPC-1010 disminuye específicamente la búsqueda de cocaína y no afecta la respuesta a otras recompensas de alimentos.

En un estudio de fase I se evaluó la seguridad e inmunogenicidad de TA-CD en tres grupos de usuarios de cocaína en abstinencia (Kosten y colab., 2002). La inmunización con TA-CD indujo anticuerpos específicos a la cocaína en tres grupos de sujetos humanos. Los primeros anticuerpos anticocaína claramente detectables aparecieron al día 28 (14 días después de la segunda inmunización), que correspondió con la aparición inicial de una disminución en la conducta de autoadministración de cocaína en ratas (Kantak y colab., 2001). La respuesta a los anticuerpos fue máxima tras la tercera inmunización y permaneció a este nivel durante 4 meses. Al igual que las ratas, hubo una significativa variabilidad entre los individuos en la magnitud de la respuesta de anticuerpos. Hacia el primer año de la inmunización, los niveles de anticuerpos en los tres grupos declinaron a los valores iniciales. Los efectos adversos fueron menores e incluyeron pequeñas elevaciones de la temperatura, dolor leve e irritabilidad en el lugar de la inyección y calambres musculares en la dosis más alta.

RECUADRO 4.6**Uso de fármacos estimulantes para el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad**

El trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) se caracteriza por hiperactividad, impulsividad y déficit en la atención, que no son apropiados para el desarrollo infantil. En el tratamiento del TDAH se emplean psicoestimulantes, como metilfenidato. Aunque este uso puede parecer paradójico, se considera que las personas con TDAH tienen baja actividad de norepinefrina y dopamina, por lo que tienen poca atención y dificultad para regular la conducta con base en los estímulos externos. Los neurotransmisores norepinefrina y dopamina promueven la excitación sensorial y motora. Si hay poca excitación cortical, se piensa que los sistemas emocionales subcorticales gobiernan la conducta de modo impulsivo; por ende, si se facilita la excitación cortical mediante psicoestimulantes, la atención de los niños con TDAH se incrementa y pueden concentrarse más fácilmente en sus tareas. En consecuencia, cuando se acrecienta la atención, los individuos con TDAH pueden regular mejor su propio comportamiento.

Fuente: Panksepp, 1998.

Actualmente se están realizando estudios clínicos de fase II con TA-CD; sin embargo, ya pueden consultarse en Internet los boletines de prensa que describen los hallazgos preliminares. En el estudio de fase II inicial, se comenzó con un régimen mejorado de dosificación para aumentar los niveles de anticuerpos anticocaína. La inmunoterapia produjo altos niveles de anticuerpos contra la cocaína, que se aproximó a los niveles producidos en el modelo de autoadministración en roedores.

En términos del tratamiento clínico con inmunoterapia contra la cocaína, posiblemente funcionará mejor en individuos sumamente motivados a dejar de usar drogas, puesto que los anticuerpos anticocaína pueden tener una especificidad farmacológica, además de su especificidad conductual. La inmunoterapia contra la cocaína induce anticuerpos muy específicos para reconocer a la cocaína y a su metabolito activo, la norcocaína, así como el derivado activo cocaetileno (Fox y colab., 1996); por consiguiente, no reconocerían estimulantes estructuralmente distintos.

De la presente serie de estudios, resulta claro que las acciones anticocaína de la inmunoterapia contra la cocaína surgen gradualmente con el tiempo, una vez iniciada la inmunización. En consecuencia, es poco probable que la inmunoterapia tenga como blanco inmediato la avidez de la droga. La avidez es significativamente más común entre pacientes internos que externos, pero los individuos en abstinencia de cocaína reportan menos avidez en el tratamiento externo y en el seguimiento, en comparación con los usuarios moderados a intensos de cocaína (Bordnick y Schmitz, 1998). Con base en estas consideraciones, se está formulando la hipótesis sobre el tratamiento de que la inmunoterapia contra la cocaína probablemente ayudaría a aliviar la avidez e impediría la recaída si se extingue el uso de la sustancia. El tratamiento adjunto con medicación contra la avidez puede ayudar en este aspecto, particularmente durante el proceso de inmunización. Merece especial atención la forma en que los anticuerpos anticocaína interactúan con las medicaciones contra la avidez (por ejemplo, Kuhar y

colab., 2001), puesto que el desarrollo de estas medicaciones continúa y se está desarrollando la capacidad de la inmunoterapia para bloquear los efectos reforzadores de la cocaína en estudios clínicos en humanos. En el Capítulo 7 se consideran las implicaciones éticas de este nuevo tipo de terapia.

Anfetaminas

Introducción

Las anfetaminas incluyen D-anfetamina, L-anfetamina, efedrina, metanfetamina, metilfenidato y pemolina. Otro miembro de este grupo es la (-)-catinona, el ingrediente activo en hojas recién cortadas de la planta conocida como té de Arabia o khat (*Catha edulis*), cuya acción es muy similar a la de la anfetamina (Jaffe, 1990) (véase Recuadro 4.5). Las anfetaminas se usan no solamente por la “onda” subjetiva que producen, sino para extender los periodos de vigilia, tal y como son usadas por choferes de vehículos de carga y estudiantes en temporada de exámenes. Además se utilizan como inhibidores del apetito, aunque en este caso su efecto es breve. Médicamente, las anfetaminas se emplean actualmente sólo para el tratamiento de la narcolepsia y para el tratamiento de síntomas del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) en niños. Se piensa que esta condición se debe en parte a un bajo nivel de norepinefrina cortical, lo que permite que los sistemas emocionales subcorticales gobiernen la conducta de forma impulsiva. Cuando se contribuye a la excitación cortical con psicoestimulantes, los niños con TDAH pueden poner atención a las labores que se les indican (Panksepp, 1998) (véase Recuadro 4.6). El uso no médico de las anfetaminas y los estimulantes similares es un problema mundial creciente (véase Recuadro 4.7).

Efectos sobre la conducta

Las anfetaminas son estimulantes del sistema nervioso central que producen mayor lucidez, excitación, energía, actividad motora y del habla, mayor confianza en uno mismo y capacidad de concentración, una sensación general de bienestar y menos apetito (Jacobs y Fehr, 1987; Hoffman y Lefkowitz, 1990). Los efectos a corto plazo de dosis bajas de anfetamina incluyen inquietud, mareo, insomnio, euforia, confusión leve, temblores y pueden inducir episodios de pánico o psicóticos. Hay un aumento general en la lucidez, la energía y la actividad, así como una reducción de la fatiga y la somnolencia. Pueden presentarse palpitaciones cardiacas, ritmo cardiaco irregular, incremento en la respiración, resequedad en la boca y supresión del apetito. A dosis más elevadas estos efectos se intensifican, provocando éxtasis y euforia, flujo rápido de ideas, sensación de mayor capacidad mental y física, excitación, agitación, fiebre y sudoración. Se han observado pensamientos paranoides, confusión y alucinaciones. Las sobredosis severas pueden producir fiebre, convulsiones, coma, hemorragia cerebral y la muerte (Jacobs y Fehr, 1987).

La anfetamina es un potente psicotomimético con posibilidades de intensificar los síntomas o precipitar un episodio psicótico en individuos vulnerables (Ujike, 2002). Las personas que usan crónicamente las anfetaminas desarrollan

RECUADRO 4.7**La epidemia del uso de estimulantes tipo anfetamina (ETA)**

La expresión “estimulantes de tipo anfetamina (ETA)” se refiere a un grupo de drogas cuyos principales integrantes incluyen la anfetamina y la metanfetamina. No obstante, hay una variedad de otras sustancias que también están en este grupo, como metacatidona, fenetilina, efedrina, pseudoefedrina, metilfenidato y 3,4 metilendioxi metanfetamina (MDMA) o “éxtasis”, un derivado de tipo anfetamina con propiedades alucinógenas. El uso de ETA es un fenómeno global y creciente, pues en años recientes se ha presentado un pronunciado incremento en la producción y consumo de ETA en todo el mundo.

Durante la última década, el empleo de ETA se ha infiltrado a la cultura institucional en ciertos países. Particularmente los jóvenes parecen tener un sentido distorsionado sobre la seguridad de estas sustancias, al creer erróneamente que son seguras y benignas. Entretanto, los ETA plantean una seria amenaza para la salud, el fundamento social y económico de las familias, comunidades y naciones. Aunque en muchos países el problema de los ETA es relativamente reciente, se está incrementando rápidamente y es poco probable que desaparezca. Geográficamente su ocurrencia sigue propagándose, pero la conciencia sobre los ETA es limitada y las reacciones son inconsistentes o no integradas.

Los datos más recientes demuestran una estabilización en el uso de ETA en América del Norte y Europa Occidental, en tanto que los niveles más elevados de abuso en el mundo se observan en Asia Oriental y Oceanía. Según un estudio realizado por el PNUFID en 1996, existen unos 20 países en esta región donde el abuso de ETA está más extendido que el de la heroína y la cocaína juntas. En Japón, la República de Corea y Filipinas el consumo de ETA es de 5 a 7 veces mayor que el de heroína y cocaína.

Los métodos más populares de uso de ETA son fumarlos, aspirarlos o inhalarlos, aunque la forma de tomar la droga varía según la región. En países como Australia, donde más de 90% de los que reportan el uso de ETA (principalmente metanfetamina) se lo inyectan, la droga presenta un significativo factor de riesgo en la transmisión de virus por la sangre. Filipinas y Vietnam también están en reportando signos de incremento en la metanfetamina inyectada, mientras que en Tailandia la cantidad de usuarios de metanfetamina representa ahora la mayoría de los nuevos casos de tratamiento contra la droga. Actualmente hay datos muy limitados para indicar la proporción de consumidores que son dependientes. Los investigadores han señalado que muy probablemente la dependencia y el uso crónico están asociados con la psicosis de metanfetamina y consecuencias adversas relacionadas. Debido a las altas tasas de consumo, los niveles de presentación de la psicosis por metanfetamina en los servicios de salud mental están aumentando drásticamente.

En pocas palabras, ante una epidemia a gran escala de uso de la metanfetamina en Tailandia, que parece estarse extendiendo a toda la región del Pacífico asiático, la actual situación exige una atención inmediata. Los investigadores han enfatizado la urgente necesidad de ubicar esta epidemia para evaluar la propagación y escala de los problemas, consecuencias y reacciones.

Fuentes: OMS, 1997b; Farrell y colab., 2002; PNUFID, 2002.

con frecuencia una psicosis muy similar a la esquizofrenia (Robinson y Becker, 1986; Yui y colab., 1999).

Los animales pueden autoadministrarse anfetaminas fácilmente (Hoebel y colab., 1983), y además muestran un claro condicionamiento de preferencia de lugar (Bardo, Valone y Bevins, 1999), efectos de estímulos discriminatorios (Bevins, Klebaur y Bardo, 1997) y también de recompensa de la estimulación cerebral (Phillips, Brooke y Fibiger, 1975; Glick, Weaver y Meibach, 1980).

Mecanismos de acción

El mecanismo primario de acción de las anfetaminas consiste en estimular la liberación de dopamina de las terminales nerviosas, mediante el transportador de dopamina. Por ende, se puede liberar dopamina independientemente de la excitación neuronal. Esto contrasta con los efectos de la cocaína, que bloquea la reabsorción de monoaminas en las terminales nerviosas y, en consecuencia, sólo afecta a las neuronas activas. Al igual que la cocaína, la anfetamina también inhibe, en cierta medida, la reabsorción de las catecolaminas, incrementando de este modo su capacidad de activar receptores. Asimismo, la anfetamina puede activar directamente los receptores de catecolamina, contribuyendo aún más a la actividad monoaminérgica.

Tolerancia y abstinencia

Se desarrolla rápidamente tolerancia a muchos de los efectos conductuales y fisiológicos de las anfetaminas, como supresión del apetito, insomnio, euforia y efectos cardiovasculares (Jacobs y Fehr, 1987). Es interesante que los efectos de la anfetamina sobre el comportamiento en niños con TDAH y en personas con narcolepsia no presentan signos de tolerancia. Cabe hacer notar que aun cuando se utiliza la metanfetamina en niños para tratar el TDAH, las dosis terapéuticas para este y otros trastornos como narcolepsia son mucho menores que las cantidades diarias tomadas para uso no médico.

Aunque se desarrolla tolerancia a algunos aspectos del uso psicoestimulante, también ocurre sensibilización o un incremento en la hiperactividad o estereotipia inducida por la anfetamina, incluso si las dosis se reparten en lapsos de días o semanas. Ocurre intersensibilización con cocaína, lo cual se supone que es resultado de mayores niveles de dopamina en el estriado (Kalivas y Weber, 1988). Se piensa que la sensibilización desempeña un papel crucial en la dependencia (véase Capítulo 3).

Adaptaciones neurobiológicas al uso prolongado

El uso prolongado de anfetamina puede producir problemas de ansiedad, supresión del apetito e hipertensión sanguínea. Muchas de las personas que utilizan anfetaminas toman fármacos sedantes o hipnóticos para contrarrestar estos efectos, y por lo tanto hay una gran incidencia de uso de drogas múltiples (Jacobs y Fehr, 1987).

Los usuarios de anfetamina generalmente la ingieren en cantidades cada vez mayores, en “series” que duran de 3 a 6 días. Al ser modelado en animales este uso continuo, se observan cambios consistentes en el comportamiento con efectos similares a las alucinaciones. Este patrón de consumo es neurotóxico y provoca daño cerebral. La infusión continua de dosis bajas de anfetamina en ratas produce un agotamiento de la dopamina nigroestriada, en sus precursores, metabolitos y receptores (Robinson y Becker 1986).

El empleo prolongado de metanfetamina disminuye la disponibilidad de receptor de dopamina D2 en el caudado y el putamen, así como el índice metabólico en la corteza orbitofrontal (Volkow y colab., 2001a) (véase Figura 4.3), además de que lleva a la pérdida de transportadores de dopamina, asociada con problemas motores y cognitivos (Volkow y colab., 2001b).

Existen pocos datos sobre la proporción de los usuarios actuales de anfetaminas que son dependientes (véase Recuadro 4.7). Una revisión de la literatura médica indica que algunos fármacos antidepressivos pueden disminuir la afección de anfetamina (Srisurapanont, Jarusuraisin y Kittirattanapaiboon, 2001). Sin embargo, esto también podría relacionarse con la comorbilidad de la dependencia de psicoestimulantes y con la depresión (véase Capítulo 6).

Éxtasis

Introducción

El éxtasis o 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA) es una anfetamina sintética también conocida como XTC, E, Adam, MDM o “droga del amor” (Shaper, 1996). El éxtasis puede clasificarse como un psicoestimulante que pertenece al mismo grupo de la cocaína y las anfetaminas, ya que muchos de sus efectos agudos son similares a estas sustancias. Asimismo, es posible clasificarlo como un alucinógeno, debido a la inducción potencial de alucinaciones, si se utiliza en dosis extremadamente elevadas (American Psychiatric Association, 1994; OMS, 2001). Dado que los efectos subjetivos de la MDMA en humanos no son iguales a los producidos por el LSD, ni su estructura o actividad farmacológica son similares a los alucinógenos, se ha propuesto el término “entactógenos”, que significa “entrar en contacto con uno mismo” (Nichols, 1986; Morgan, 2000), para definir una nueva clase farmacológica. Conforme aumenten los conocimientos sobre los efectos de las drogas, su clasificación se hará más precisa. El uso del éxtasis se ha asociado recientemente con la tendencia global de las fiestas raves y la música techno (OMS, 2001).

Los efectos psicoestimulantes de la MDMA se observan de 20 a 60 minutos después de la ingestión oral de dosis moderadas (50–125 mg) y duran de 2 a 4 horas (Grispoon y Bakalar, 1986). Los niveles máximos en plasma del éxtasis ocurren 2 horas después de la administración oral; 24 horas después de la última dosis, sólo quedan niveles residuales (Verebey, Alrazi y Jafre, 1988; Cami y colab., 1997). La MDMA tiene un perfil farmacocinético no lineal: el consumo de dosis elevadas de la sustancia puede producir una desproporcionada elevación de los niveles del éxtasis en el plasma (Cami y colab., 1997; de la Torre y colab., 2000).

La MDMA se distribuye ampliamente, cruzando fácilmente membranas y la barrera hematoencefálica. Su eliminación depende parcialmente de su metabolismo en el hígado. De 3 a 7% se convierte en la sustancia metilendioxianfetamina (MDA); 28% se biotransforma en otros metabolitos y 65%, se elimina intacto a través de los riñones (Verebey, Alrazi y Jafre, 1988; Cami y colab., 1997).

La vida media del éxtasis en el plasma es de 7.6 horas. Esta información es relevante al tratar la intoxicación: se necesitan de 6 a 8 vidas medias para la completa eliminación del éxtasis, lo que da un tiempo total de 48 horas para que la droga se elimine completamente. También se ha visto que un nivel en plasma de 8 mg/l, considerado como de intoxicación severa, requiere más de 24 horas para disminuirlo por debajo de 1 mg/l, que produce menores efectos clínicos. Por ende, 24 horas es el tiempo estimado de terapia intensiva necesaria para los pacientes intoxicados que han tomado unas cuantas cápsulas de éxtasis.

Efectos sobre la conducta

La MDMA puede producir efectos subjetivos en humanos similares a los provocados por los psicoestimulantes D-anfetamina y cocaína, aunque distinguibles. En estudios no controlados se describe una mayor confianza en sí mismo, comprensión y empatía, junto con una sensación de más proximidad e intimidad con otras personas, así como mejora en las capacidades de comunicación y relación. Se afirma que ocurre euforia y una mayor energía emocional y física con este psicoestimulante (Downing, 1986; Nichols, 1986; OMS, 2001). También pueden presentarse efectos psicológicos negativos de ansiedad, paranoia y depresión (OMS, 2001).

Se mantiene una conducta de autoadministración intravenosa en primates (Beardsley, Balster y Harris, 1986) y en ratas (Acquas y colab., 2001), con un rango de dosis del éxtasis.

Mecanismos de acción

Los efectos del éxtasis, similares a los de otras anfetaminas (McKenna y Peroutka, 1990), pueden estar relacionados con varios neurotransmisores, incluyendo serotonina, dopamina y norepinefrina (Downing, 1986; Nichols, 1986; Kalant, 2001; Montoya y colab., 2002). Sin embargo, la serotonina cumple el papel principal para mediar los efectos del éxtasis (Shulgin, 1986; Mascaró y colab, 1991; Marona-Lewicka y colab., 1996; Kalant, 2001; Montoya y colab., 2002). Hay un incremento en la liberación neta de serotonina porque la MDMA se liga al transportador de serotonina y lo bloquea, obstaculizando, a su vez, la recaptación de serotonina (Kalant, 2001). Finalmente, esto produce un agotamiento a largo plazo de la serotonina y concentraciones de metabolitos en el cerebro (OMS, 2001). La MDMA también incrementa la liberación de la dopamina (OMS, 2001).

Tolerancia y abstinencia

Con el uso del éxtasis se desarrolla rápidamente la tolerancia, e incluso algunas personas utilizan cantidades progresivamente mayores para reforzar el efecto psicoacti-

vo (McCann y Ricaurte, 1991; OMS, 2001). En algunos individuos hay tolerancia a los efectos psicoactivos placenteros del éxtasis, pero no a los efectos físicos colaterales; por consiguiente, cualquier incremento en la dosis para aumentar los efectos psicoactivos puede producir disforia (Grispoon y Bakalar, 1986). En este grupo de individuos, es posible que la MDMA no cause dependencia; por lo mismo, es poco común el uso de grandes cantidades de éxtasis durante periodos prolongados (Peroutka, 1989). Sigue siendo necesario definir cuáles son los factores sociales, genéticos, culturales, ambientales y hormonales implicados en estas diferencias individuales a largo plazo de los efectos del éxtasis.

De 2 a 3 días luego del uso de la MDMA, pueden haber efectos residuales asociados con la abstinencia aguda de la droga, incluyendo rigidez y dolores musculares, dolor de cabeza, náusea, pérdida de apetito, visión borrosa, boca reseca e insomnio (Kalant, 2001). Entre los efectos psicológicos que es posible observar, los más comunes son depresión, ansiedad, fatiga y dificultad para concentrarse (Kalant, 2001). Esto es típico del “bajón” que se aprecia también luego del uso de anfetaminas y cocaína.

Adaptaciones neurobiológicas al uso prolongado

La neurotoxicidad inducida por la MDMA es cumulativa y está relacionada con la dosis y frecuencia del uso de drogas (McKenna y Peroutka, 1990; Kalant, 2001). En animales, se observan efectos neuroquímicos agudos tras dosis de 5 a 10 mg/kg de éxtasis; los efectos a largo plazo ocurren después de dosis 4 veces mayores o por la administración frecuente de dosis menores. Una administración neurotóxica de éxtasis reduce en 45% las concentraciones de serotonina en cerebros de ratas. Se han demostrado claramente daños o neuroadaptación al cerebro en humanos y animales, que presentan reducción en las concentraciones de serotonina, neuronas, transportes y terminales (Kalant, 2001).

Existen también trastornos psiquiátricos y físicos a largo plazo asociados con el uso de la MDMA. Se observan problemas de memoria, toma de decisiones y autocontrol, al igual que paranoia, depresión y ataques de pánico (Kalant, 2001; Montoya y colab., 2002). Incluso pueden presentarse efectos tóxicos importantes a nivel hepático, cardiovascular y cerebral (Kalant, 2001; Montoya y colab., 2002). El agotamiento a largo plazo de la serotonina cerebral, causada por el éxtasis, también va acompañado por problemas de control de la temperatura corporal y respuestas conductuales (Shankaran y Gudelsky, 1999). Son claras las implicaciones de estos hallazgos para la salud pública.

Solventes volátiles

Introducción

Varios compuestos químicos volátiles (incluyendo gases como óxido nitroso, solventes volátiles como tolueno y nitritos alifáticos) producen efectos sobre el sistema nervioso central. Debido a su fácil disponibilidad, son utilizados principalmente por niños y adolescentes. (véase Recuadro 4.8). El término inhalante se

aplica a un grupo muy diverso de sustancias que se hallan en productos como gasolina, removedores de esmalte para uñas, removedores de pinturas y adhesivos (Weir, 2001). Estos compuestos se aspiran, ya sea directamente o a través de un trapo empapado en solvente, que se coloca en la boca de la persona o en una bolsa de plástico. Los compuestos solventes volátiles tienen pocas características en común, fuera de su toxicidad y los efectos conductuales que producen.

Efectos sobre la conducta

La intoxicación inducida por la inhalación de vapores de solventes produce algunos efectos conductuales similares a los del alcohol. Pocos minutos después de la inhalación se observa mareo, desorientación y un breve periodo de excitación con euforia, seguido de una sensación de ligereza y un periodo más prolongado de depresión de la conciencia. Además, se inducen cambios marcados en el estado mental de las personas que abusan del tolueno y otros solventes. La mayoría de los usuarios reporta una elevación del estado del ánimo y alucinaciones. También ocurren delirios potencialmente peligrosos como creer que se puede volar o nadar, los pensamientos muchas veces se frenan, el tiempo parece transcurrir más rápidamente y son comunes las alucinaciones táctiles (Evans y Raistrick, 1987). Estos efectos conductuales van acompañados de perturbaciones visuales, nistagmo, descoordinación y andar inestable, dificultades para hablar, dolor abdominal y ruboración de la piel.

Los estudios en animales han demostrado que, en común con las drogas depresivas clásicas, los solventes producen efectos bifásicos sobre la actividad motora, perturban el desempeño psicomotor y tienen efectos anticonvulsivos; además provocan efectos bifásicos similares a las drogas sobre el índice de la conducta operante, controlada con programaciones, incrementan los índices de respuesta a los castigos, funcionan como reforzadores en estudios de autoadministración y poseen efectos de estímulos discriminatorios parecidos a los de los barbitúricos y el etanol (Evans y Balster, 1991). Los primates se autoadministran tolueno (Weiss, Wood y Macys, 1979), que produce efectos bifásicos sobre la autoestimulación intracraneal, lo que incrementa la frecuencia de la autoestimulación en concentraciones menores y la disminuye en concentraciones más elevadas. Varios solventes contenidos en los vapores de adhesivos, incluyendo el tolueno, inducen una preferencia condicionada por el lugar y activan el sistema de recompensa del cerebro en autoestimulación intracraneal en ratas, lo cual predice el potencial de los solventes volátiles para producir dependencia (Yavich y Patakina, 1994; Yavich y Zvartan, 1994).

Mecanismos de acción

Se conoce poco sobre el mecanismo de acción de los solventes, que han recibido mucho menos atención que otras sustancias psicoactivas por parte de las investigaciones. La mayoría de las revisiones considera la naturaleza de los efectos agudos de los solventes orgánicos volátiles, comparando su acción con los de los fármacos depresivos clásicos como barbitúricos, benzodiazepinas y etanol. Con base en sus efectos

físicos, se supone que los solventes inducen cambios bioquímicos similares al etanol y a los anestésicos; en consecuencia, se ha iniciado la búsqueda de un mecanismo de acción GABA-érgico. En ratones, los efectos de estímulos discriminatorios del etanol pueden ser sustituidos por varios anestésicos volátiles, tolueno y otros solventes volátiles (Bowen y Balster, 1997). La adquisición de la discriminación del tolueno en ratas y ratones, generaliza los agentes GABA-érgicos como barbitúricos y benzodiazepinas, lo que indica que el tolueno podría tener un potencial de dependencia de tipo depresivo del sistema nervioso central (Knisely, Rees y Balster, 1990).

Los solventes de uso más común, incluyendo el tolueno, también afectan la actividad de los canales de iones de entrada de ligandos. El tolueno, similar al etanol, aumenta reversiblemente las corrientes sinápticas mediadas por el receptor GABA(A). Por consiguiente, las posiciones moleculares de acción de estos compuestos pueden superponerse a las del etanol y los anestésicos volátiles (Beckstead y colab., 2000). El tolueno produce efectos excitatorios e inhibitorios bifásicos sobre la neurotransmisión, que están relacionados con la neurotransmisión GABA-érgica.

La dopamina en el núcleo accumbens se asocia estrechamente con la dependencia de todas las sustancias psicoactivas (véase Capítulo 3). La inhalación aguda de tolueno en ratas produce un incremento en los niveles extracelulares de dopamina en el estriado (Stengard, Hoglund y Ungerstedt, 1994), así como cambios en el disparo neuronal de neuronas dopaminérgicas en el ATV (Riegel y French, 1999). Por ende, este estudio electrofisiológico indica que la neurotransmisión mesolímbica dopaminérgica puede modificarse mediante la exposición al tolueno, lo que apunta a la misma conclusión de los estudios neuroquímicos.

Otra evidencia del papel de las dopaminas luego de la inhalación del tolueno proviene de estudios de toxicología ocupacional. La exposición de inhalación

RECUADRO 4.8

Uso de solventes volátiles

La expresión "uso de solventes volátiles" describe la inhalación intencional de una variedad de sustancias volátiles (casi todos solventes orgánicos), para obtener efectos psicoactivos. El término "inhalante" ahora abarca un grupo de compuestos químicos psicoactivos, definidos más por la vía de administración que por los efectos que producen sobre el sistema nervioso central. Así, sustancias tan diversas como el tolueno, el éter y los nitritos han sido clasificadas como inhalantes porque todos éstos se inhalan por la boca y la nariz.

El uso de solventes volátiles (que incluye aspirar pegamento, inhalantes y solventes) se ha reportado en varias partes del mundo, principalmente entre adolescentes, individuos que viven en comunidades alejadas y aquellos cuyas ocupaciones permiten un fácil acceso a estas sustancias. En ciertos países el uso de solventes volátiles se asocia con grupos particulares de jóvenes, como los niños de la calle, o de poblaciones indígenas. Se pueden utilizar muchos productos para lograr la intoxicación que es posible obtener fácilmente en el hogar y en varios tipos de comercios.

Fuente: OMS, 1999; Brouette y Anton, 2001.

subcrónica a concentraciones de tolueno comunes en entornos ocupacionales, induce cambios persistentes en la actividad de locomoción y en la cantidad de receptores de dopamina D2 en caudados de ratas (von Euler y colab., 1993; Hillefors-Berglund, Liu y von Euler, 1995). La hiperactividad locomotora inducida por el tolueno puede quedar bloqueada por antagonistas a los receptores D2 (Riegel y French, 1999).

Tolerancia y abstinencia

Los efectos neuroconductuales agudos de los solventes volátiles, incluyendo la ansiolisis y la sedación, son los típicamente asociados con los depresivos del sistema nervioso central y pueden provocar el uso continuado, la tolerancia y la abstinencia (Beckstead y colab., 2000).

La tolerancia puede ocurrir, pero se considera difícil de estimar en humanos. Parece establecerse tras de 1 a 2 meses de exposición repetitiva a solventes volátiles (American Psychiatric Association, 1994). Las ratas expuestas a altas concentraciones ambientales de vapores de tolueno, durante lapsos prolongados, presentan tolerancia a anormalidades motoras (Himnan, 1984).

La abstinencia de solventes volátiles en ratones se caracteriza por una mayor susceptibilidad a convulsiones, y puede revertirse o disminuirse con vapores de otros solventes, así como con etanol, midazolam y pentobarbital. Estos datos apoyan la hipótesis de que la base del uso de solventes volátiles puede ser su capacidad de producir efectos similares al etanol y a los fármacos depresivos (Evans y Balster, 1991).

Adaptaciones neurobiológicas al uso prolongado

Se han descubierto cambios persistentes en la función y enlace de receptores de dopamina en ratas expuestas a bajas concentraciones de tolueno. Además, la exposición con inhalación aguda de tolueno va acompañada por niveles de dopamina extracelular en el estriado (Stengard, Hoglund y Ungerstedt, 1994), en tanto que la exposición prolongada no modifica significativamente los niveles de dopamina extracelular en núcleos accumbens de rata (Beyer y colab., 2001).

La exposición repetida al tolueno incrementó la respuesta estimulante motora aguda a la cocaína; asimismo, aumentó y prolongó los incrementos inducidos con cocaína del flujo saliente de dopamina en el núcleo accumbens, lo que demuestra que la exposición repetida al tolueno aumenta las respuestas conductuales y neuroquímicas a la administración subsecuente de cocaína en ratas. Esto es una evidencia del desarrollo de sensibilización e intersensibilización, características cruciales en el desarrollo de la dependencia (véase Capítulo 3). Estos hallazgos indican que la exposición al tolueno altera la función neuronal en una zona que está críticamente involucrada en la dependencia de sustancias, al incrementar la sensibilidad a otras sustancias psicoactivas, y puede, por consiguiente, incrementar la probabilidad de dependencia de sustancias (Beyer y colab., 2001).

La inhalación de solventes orgánicos es la causa de varios cambios neuropatológicos asociados con una disminución en el funcionamiento cognitivo. Los trabajadores expuestos crónicamente a mezclas de solventes orgánicos en el

entorno, a concentraciones dentro de los valores aceptables o que los excedan ligeramente, presentan sutiles déficit cognitivos detectados mediante potenciales visualmente evocados (Indulski y colab., 1996). La inhalación crónica de solventes, principalmente de base tolueno, puede producir una psicosis paranoide persistente, epilepsia lobular temporal y una disminución en el CI. Estas secuelas psiquiátricas y neurológicas del uso crónico de solventes son graves y potencialmente irreversibles (Byrne y colab., 1991). Aún queda por esclarecerse el grado en que estos efectos neuropsiquiátricos crónicos modulan el uso persistente de solventes y otras sustancias.

Alucinógenos

Introducción

Los alucinógenos conforman una clase químicamente diversa, pero se caracterizan por su capacidad de producir distorsiones en las sensaciones y alterar marcadamente el estado de ánimo y los procesos de pensamiento. Incluyen sustancias de una amplia variedad de fuentes naturales y sintéticas, y son estructuralmente disímiles (Jacobs y Fehr, 1987). El término alucinógeno se refiere a la propiedad de estas drogas de producir alucinaciones. Sin embargo, éstas no son los únicos efectos que causan, y con frecuencia ocurren sólo a dosis muy elevadas. Las alucinaciones son comúnmente visuales, pero pueden afectar cualquiera de los sentidos, así como la percepción del tiempo, el mundo y del yo del individuo. Los efectos subjetivos varían notoriamente de un individuo a otro y de un uso al otro en la misma persona.

Los alucinógenos se dividen en clases, con base en la similitud estructural de las drogas. Una clase se relaciona con la dietilamida de ácido lisérgico (LSD). Éstas son las indolealquilaminas, que son estructuralmente similares al neurotransmisor serotonina. Este grupo incluye la LSA (amina de ácido d-lisérgico, que está en las semillas de diversas variedades de dondiego de día o campanilla), psilocibina y dimetiltriptamina (DMT). Estos últimos tres compuestos son todos de ocurrencia temporal.

El segundo grupo de alucinógenos consiste en drogas de feniletilamina, de las cuales la mescalina, la metilendioximetanfetamina (MDA) y la metilendioximetanfetamina (MDMA) son las más populares. La MDMA o éxtasis se considera por separado en este capítulo, debido a lo difundido de su uso y actual popularidad. Otros integrantes de este grupo son la parametoxianfetamina (PMA), la dimetoxi-4-metilanfetamina (DOM) y la trimetoxianfetamina (TMA). Estas drogas tienen una estrecha relación estructural con las anfetaminas.

La fenciclidina (PCP) y la ketamina son anestésicos disociativos que pertenecen a la familia de fármacos de arilcicloalquilamina y actúan sobre los receptores de glutamato.

Finalmente, está la familia atropínica, que incluye atropina, escopolamina e hiosciamina. Aparecen de forma natural en muchas especies de plantas de la papa. También pueden encontrarse en la belladona (*Atropa belladonna*), el toloache (*Datura stramonium*) y muchas otras especies emparentadas que se hallan en todo el mundo.

La cannabis también se clasifica como alucinógeno, pero se considera por separado en este capítulo.

Efectos sobre la conducta

Estas drogas producen un incremento en el ritmo cardiaco y la presión sanguínea, elevan la temperatura corporal, reducen el apetito, provocan náusea, vómito, incomodidad abdominal, reflejos rápidos, descoordinación motora y dilatación de las pupilas (Jacobs y Fehr, 1987).

Los efectos alucinógenos pueden estar relacionados con la dosis y provocar distorsiones de cualquiera de las modalidades sensoriales. También es posible la unión de las modalidades sensoriales (por ejemplo, la música se “ve”), lo que se conoce como sinestesia (Jacobs y Fehr, 1987). Asimismo, estas drogas afectan la memoria y los procesos del pensamiento.

La intensidad de los efectos, junto con la reacción emocional a éstos, difiere de una persona a otra. Las reacciones pueden variar de felicidad y euforia, a temor y pánico. Incluso puede haber una sensación de introspección profunda, así como episodios psicóticos.

Los efectos de los alucinógenos son muy similares entre las diversas clases de drogas de esta categoría y van de la excitación a la depresión, efectos analgésicos y anestésicos, dependiendo de la dosis tomada y la situación. La PCP y la ketamina pueden producir alucinaciones a muy bajas dosis.

Mecanismos de acción

El LSD actúa sobre el sistema de la serotonina y es un agonista autorreceptor en el núcleo de Rafe. Un autorreceptor es el receptor en una neurona para el transmisor que la neurona libera. La activación de un autorreceptor actúa como mecanismo de retroalimentación negativa para apagar el disparo de la neurona. Esto ayuda a regular el disparo neuronal y a prevenir sus sobreactivaciones. El LSD también actúa como agonista de la serotonina o como agonista parcial (Jaffe, 1990). Se toma por vía oral y dosis de 20 hasta 25 μ g pueden producir efectos.

La PCP es un antagonista no competitivo en el receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) (Lodge y Johnson 1990). La psicosis inducida por la PCP puede durar semanas, a pesar de la abstinencia del uso de la sustancia (Allen y Young 1978; Luisada 1978). De manera similar a la PCP, la ketamina –un análogo de la PCP que también es una antagonista no competitiva del receptor NMDA, y presenta mayor selectividad que la PCP para el NMDA (Lodge y Johnson 1990)– también induce efectos psicotomiméticos en voluntarios sanos (Newcomer y colab., 1999) y exacerba los síntomas en pacientes con esquizofrenia (Lahti y colab., 1995).

Los alucinógenos que pertenecen a la clase atropínica son antagonistas de los receptores colinérgicos muscarínicos.

Tolerancia y abstinencia

Se desarrolla rápidamente la tolerancia a los efectos físicos y psicológicos de los alucinógenos. Los efectos psicoactivos dejan de ocurrir tras de 3 a 4 días de uso repetido, y no se manifiestan a menos que suceda un periodo de varios días de abstinencia. Ninguno de los alucinógenos presenta evidencias de abstinencia (Jacobs y Fehr, 1987).

Tabla 4.1 Sumario de las características de algunas sustancias psicoactivas

Sustancia	Mecanismo primario de acción	Efectos sobre la conducta	Tolerancia	Abstinencia	Efectos de uso prolongado
Etanol	Incrementa la actividad de receptores GABA-A.	Sedación Disminución de la memoria Descoordinación motora Ansiolisis.	La tolerancia metabólica ocurre debido a la inducción de enzimas. Se desarrolla tolerancia conductual mediante el aprendizaje. También se desarrolla tolerancia por cambios en el receptor GABA-A.	Temblores, transpiración, debilidad, agitación, cefalea. Náusea, vómito. Convulsiones <i>delirium tremens</i> .	Alteraciones en la función y morfología cerebrales. Problemas cognitivos. Disminución en el volumen cerebral.
Hipnóticos y sedantes	Benzodiazepinas: facilitan la .apertura de GABA del canal de cloro GABA-A Barbitúricos: se enlazan a un sitio específico del ionoforo GABA e incrementan la conductancia de cloro.	Sedación Anestesia Descoordinación motora Disminución cognitiva Disminución de la memoria.	Se desarrolla rápidamente con casi todos los efectos (excepto el anticonvulsivo), debido a cambios en el receptor GABA-A.	Ansiedad, excitación, inquietud, insomnio, excitabilidad, convulsión.	Disminución de la memoria.
Nicotina	Agonista del receptor colinérgico nicotínico. Incrementa el flujo de sodio a través del canal, causando despolarización.	Excitación, mayor atención, concentración y memoria, disminución de la ansiedad y el apetito, efectos similares a los estimulantes.	Se desarrolla la tolerancia mediante factores metabólicos, así como cambios en los receptores.	Irritabilidad, hostilidad, ansiedad, distoría, depresión del estado de ánimo, aumento del ritmo cardíaco, incremento del apetito.	Los efectos de salud debidos al fumar están bien documentados. Es difícil disociar los efectos de la nicotina de otros componentes del tabaco.

Sustancia	Mecanismo primario de acción	Efectos sobre la conducta	Tolerancia	Abstinencia	Efectos de uso prolongado
Opioides	Agonistas de receptores opioides mu y delta.	Euforia, analgesia, sedación, depresión respiratoria.	Desensibilización a corto y largo plazo en los receptores. Adaptaciones en los mecanismos de señales intracelulares.	Lagrimeo, catarro, bostezos, sudoración, inquietud, escalofríos, cólicos, dolores musculares.	Cambios a largo plazo en los receptores y péptidos opioides. Adaptaciones en las respuestas de recompensa, aprendizaje y estrés.
Canabinoides	Agonistas del receptor CB1.	Relajación, mayor conciencia sensorial, disminución en la memoria a corto plazo, descoordinación motora, analgesia, efectos antieméticos y antiepilépticos, mayor apetito.	Se desarrolla rápidamente con casi todos los efectos.	Poco frecuente, tal vez debido a la prolongada vida media de los canabinoides.	Disminuciones cognitivas, riesgo de recaída y exacerbación de enfermedad mental.
Cocaína	Bloqueador del transportador de monoamina (dopamina, norepinefrina, serotonina) (incrementa las monoaminas en la hendidura sináptica).	Mayor lucidez, energía, actividad motora, sensación de energía; euforia, ansiedad, inquietud, paranoia.	Posiblemente tolerancia aguda a corto plazo.	Poca, excepto "depresión post-onda".	Déficit cognitivo. Anormalidades en la tomografía TEP de la corteza orbitofrontal. Disminución en la función motora. Menores tiempos de reacción. Anormalidades EEG. Isquemia, infartos y hemorragias cerebrales.
Anfetaminas	Incremento de la liberación de dopamina de las terminales nerviosas mediante el transportador de dopamina. No es dependiente de los potenciales de acción. Inhibe la monoamina oxidasa (MAO).	Lucidez incrementada, excitación, energía, actividad motora, habla, confianza en sí mismo, concentración, sentimientos de bienestar; disminución en el apetito, incremento del ritmo cardiaco, respiración incrementada, euforia.	Se desarrolla rápidamente con los efectos conductuales y fisiológicos.	Fatiga, aumento de apetito, irritabilidad, depresión emocional, ansiedad.	Perturbaciones del sueño, ansiedad, disminución en el apetito, incremento de la presión sanguínea; disminución en la dopamina cerebral, precursores, metabolitos y receptores.

Sustancia	Mecanismo primario de acción	Efectos sobre la conducta	Tolerancia	Abstinencia	Efectos de uso prolongado
Éxtasis	Bloquea la reabsorción de serotonina.	Mayor confianza en sí mismo, empatía, comprensión, sensaciones de intimidad, mayor comunicación, euforia, incremento en la energía.	Puede desarrollarse en algunos individuos.	Náusea, rigidez muscular, cefalea, pérdida de apetito, visión borrosa, boca reseca, insomnio, depresión, ansiedad, fatiga, dificultad para concentrarse.	Neurotóxico para los sistemas de la serotonina en el cerebro, produce consecuencias conductuales y fisiológicas.
Solventes volátiles	Probablemente está mediado por el receptor GABA-A.	Mareo, desorientación, euforia, ligereza, aumento el estado de ánimo, alucinaciones, delirios, descoordinación, perturbaciones visuales, ansiolisis, sedación.	Se desarrolla cierta tolerancia (difícil de estimar).	Susceptibilidad incrementada de convulsiones.	Cambios en la función y enlace de los receptores de dopamina. Disminución en la función cognitiva. Secuelas psiquiátricas y neurológicas
Alucinógenos	Varía: LSD: agonista del autorreceptor de serotonina. PCP: antagonista del receptor de glutamato NMDA. Atropínicos: antagonistas del receptor colinérgico muscarínico.	Incremento en el ritmo cardiaco, presión sanguínea; temperatura corporal; menor apetito, náusea, vómito, descoordinación motora, dilatación de las pupilas, alucinaciones.	Se desarrolla rápidamente tolerancia a los efectos físicos y psicológicos.	Sin evidencias.	Episodios psicóticos agudos o crónicos, flashbacks o reexperimentación de efectos de la droga mucho después de usarla.

Adaptaciones neurobiológicas al uso prolongado

Existen pocos datos sobre los efectos neurológicos a largo plazo de los alucinógenos. Pueden ocurrir “flashbacks” o recurrencias del “viaje” poco después de usar las drogas y hasta 5 años después (Jacob y Fehr, 1987). Los flashbacks son recurrencias espontáneas de experiencias que sucedieron durante un episodio previo con LSD. Otros efectos del uso a largo plazo incluyen apatía, menor interés, pasividad e imposibilidad para planificar, e incluso puede haber desconsideración por las normas sociales. No obstante, es difícil achacar totalmente estos efectos a los alucinógenos, puesto que también se usan con otras drogas. Finalmente, el uso crónico de alucinógenos puede producir episodios psicóticos agudos o prolongados.

Sumario

Es evidente que casi todas las sustancias psicoactivas tienen en común la propiedad de incrementar la función mesolímbica dopaminérgica. No sólo los psicoestimulantes como la cocaína (Kuczenski y Segal, 1992) y la anfetamina (Carboni y colab., 1989), sino también los analgésicos narcóticos (Di Chiara y Imperato, 1988b), la nicotina (Imperato, Mulas y Di Chiara, 1986), el etanol (Imperato y Di Chiara, 1986) y la fenciclidina (Carboni y colab., 1989), estimulan la transmisión de dopamina en el núcleo accumbens (Di Chiara y Imperato, 1988a), la zona principal del estriado ventral. En el Capítulo 3 se trataron las implicaciones de esto en lo que se refiere a la dependencia.

Los conocimientos sobre los efectos agudos y crónicos de las sustancias psicoactivas en el cerebro han aumentado en años recientes, y ya proporcionaron una significativa huella molecular de los profundos cambios en los sistemas neuronales. La conclusión más importante es que el uso de sustancias psicoactivas usurpa los mecanismos fisiológicos normales que median la recompensa, el aprendizaje y la memoria, y posiblemente producen una remodelación de los contactos y rutas neuronales, provocando cambios duraderos y casi permanentes. Ampliar nuestros conocimientos sobre los mecanismos implicados sigue requiriendo de muchas investigaciones, y la disponibilidad de avanzadas herramientas moleculares y bioquímicas contribuirá grandemente en este proceso.

Aunque las sustancias psicoactivas tienen estos efectos en común, existe una considerable variabilidad entre las clases de drogas en términos de efectos físicos y psicológicos primarios, mecanismos de acción, desarrollo de tolerancia y abstinencia y efectos a largo plazo (véanse Tablas 4.1 y 4.2). Las diferencias en la disponibilidad, costo, legalidad, comercialización y actitudes culturales hacia las sustancias psicoactivas y su uso también afectan la elección de las sustancias a consumir y el desarrollo de la dependencia de éstas. Por consiguiente, el estudio de la dependencia de sustancias debe tomar en cuenta estos factores y, al mismo tiempo, hacer notar las similitudes entre una clase de droga y otra. El siguiente capítulo examina los efectos genéticos sobre el uso de sustancias, tanto en cada grupo de sustancias, como de un grupo a otro. El Capítulo 6 aborda la manera en que el uso de las sustancias interactúa con, las precipita o puede ser resultado

Tabla 4.2 Características de las principales clases de sustancias psicoactivas.

Clase	Ejemplos	Efectos conductuales más comunes
Estimulantes	Anfetamina Cocaína Éxtasis Nicotina	Estimulación, excitación, incremento en la energía, incremento en la concentración, disminución del apetito, aumento del ritmo cardíaco, respiración incrementada, paranoia, pánico
Depresivos	Alcohol Sedantes e hipnóticos Solventes volátiles	Relajación, desinhibición, disminución motora, disminución en la memoria y la cognición, ansiolisis
Alucinógenos	Canabinoides LSD Fenciclidina	Alucinaciones, conciencia sensorial incrementada, déficit motor y cognitivo
Opioides	Morfina Heroína	Euforia, analgesia, sedación

de enfermedades psiquiátricas. Es relevante tener en mente que la dependencia de sustancias es el resultado no sólo de las propiedades farmacológicas primarias de la sustancia psicoactiva, sino también de la compleja interacción de factores biológicos y ambientales alrededor de su consumo.

Referencias

- Acquas E y colab. (2001) Intravenous administration of Ecstasy (3,4-methylenedioxymethamphetamine) enhances cortical and striatal acetylcholine release in vivo. *European Journal of Pharmacology*, **418**:207–211.
- Adams IB, Martin BR (1996) Cannabis: pharmacology and toxicology in animals and humans. *Addiction*, **91**:1585–1614.
- Ahijevych K (1999) Nicotine metabolism variability and nicotine addiction. *Nicotine and Tobacco Research*, **1**(Suppl.):S59–S62.
- Akil H y colab. (1997) Molecular and neuroanatomical properties of the endogenous opioid systems: implications for the treatment of opiate addiction. *Seminars in Neuroscience*, **9**:70–83.
- Ali R y colab. (1999) Report of the external panel on the evaluation of the Swiss scientific studies of medically prescribed narcotics to drug addicts. *Sucht*, **45**:160–170.
- Allen RM, Young SJ (1978) Phencyclidine-induced psychosis. *American Journal of Psychiatry*, **135**:1081–1084.
- Ameri A (1999) The effects of cannabinoids on the brain. *Progress in Neurobiology*, **58**:315–348.
- American Psychiatric Association (1994) *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 4a ed. Washington, DC, EE.UU. American Psychiatric Association.

Andrews CM, Lucki I (2001) Effects of cocaine on extracellular dopamine and serotonin levels in the nucleus accumbens. *Psychopharmacology* (Berlín), **155**:221–229.

Bammer G y colab. (1999) The heroin prescribing debate: integrating science and politics. *Science*, **284**:1277–1278.

Bardo MT, Valone JM, Bevins RA (1999) Locomotion and conditioned place preference produced by acute intravenous amphetamine: role of dopamine receptors and individual differences in amphetamine self-administration. *Psychopharmacology*, **143**:39–46.

Barnard EA y colab. (1998) Unión Internacional de Farmacología. XV. Subtypes of gamma-aminobutyric acid-A receptors: classification on the basis of subunit structure and receptor function. *Pharmacological Reviews*, **50**:291–313.

Barnett PG, Rodgers JH, Bloch DA (2001) A meta-analysis comparing buprenorphine to methadone for treatment of opiate dependence. *Addiction*, **96**:683–690.

Barros HM, Miczek KA (1996) Withdrawal from oral cocaine in rats: ultrasonic vocalizations and tactile startle. *Psychopharmacology* (Berlín), **125**:379–384.

Bauer LO (1996) Psychomotor and electroencephalographic sequelae of cocaine dependence. *NIDA Research Monograph*, **163**:66–93.

Baumann MH y colab. (1994) GBR12909 attenuates cocaine-induced activation of mesolimbic dopamine neurons in the rat. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **271**:1216–1222.

Beardsley PM, Balster RL, Harris LS (1986) Self-administration of methylenedioxymethamphetamine (MDMA) by rhesus monkeys. *Drug and Alcohol Dependence*, **18**:149–157.

Beckstead MJ y colab. (2000) Glycine and gamma-aminobutyric acid(A) receptor function is enhanced by inhaled drugs of abuse. *Molecular Pharmacology*, **57**:1199–1205.

Benowitz NL y colab. (2002) Slower metabolism and reduced intake of nicotine from cigarette smoking in Chinese-Americans. *Journal of the National Cancer Institute*, **94**:108–115.

Bevins RA, Klebaur JE, Bardo MT (1997) Individual differences in response to novelty, amphetamine-induced activity and drug discrimination in rats. *Behavioural Pharmacology*, **8**:113–123.

Beyer CE y colab. (2001) Repeated exposure to inhaled toluene induces behavioural and neurochemical cross-sensitization to cocaine in rats. *Psychopharmacology*, **154**:198–204.

Bordnick PS, Schmitz JM (1998) Cocaine craving: an evaluation across treatment phases. *Journal of Substance Abuse*, **10**:9–17.

Bowen SE, Balster RL (1997) Desflurane, enflurane, isoflurane and ether produce ethanol-like discriminative stimulus effects in mice. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, **57**:191–198.

Brouette T, Anton R (2001) Clinical review of inhalants. *American Journal of Addiction*, **10**: 79–94.

Brown RM (1989) Pharmacology of cocaine abuse. En: *Cocaine, marijuana, and designer drugs: chemistry, pharmacology, and behavior*. Redda KK, Walker CA, Barnett G, eds. Boca Raton, FL, CRC Press.

- Brownstein MJ (1993) A brief history of opiates, opioid peptides and opioid receptors. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America*, **90**:5391–5393.
- Butschky MF y colab. (1995) Smoking without nicotine delivery decreases withdrawal in 12-hour abstinent smokers. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, **50**:91–96.
- Byrne A y colab. (1991) Psychiatric and neurological effects of chronic solvent abuse. *Canadian Journal of Psychiatry*, **36**:735–738.
- Caine SB, Koob GF (1994) Effects of dopamine D-1 and D-2 antagonists on cocaine self-administration under different schedules of reinforcement in the rat. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **270**:209–218.
- Cami J y colab. (1997) Pharmacokinetics of Ecstasy (MDMA) in healthy subjects. En: 2o. Congreso de la Asociación Europea de Farmacología Clínica y Terapéutica, Berlín, Alemania, 1997. *European Journal of Clinical Pharmacology*, **52**:168.
- Carboni E y colab. (1989) Amphetamine, cocaine, phencyclidine and nomifensine increase extracellular dopamine concentrations preferentially in the nucleus accumbens of freely-moving rats. *Neuroscience*, **28**:653–661.
- Carden SE, Coons EE (1990) Diazepam's impact on self-stimulation but not stimulation-escape suggests hedonic modulation. *Behavioral Neuroscience*, **104**:56–61.
- Chen JP y colab. (1990) Delta 9-tetrahydrocannabinol produces naloxone-blockable enhancement of presynaptic basal dopamine efflux in nucleus accumbens of conscious, freely-moving rats as measured by intracerebral microdialysis. *Psychopharmacology*, **102**:156–162.
- Clarke PBS, Pert A (1985) Autoradiographic evidence for nicotine receptors on nigrostriatal and mesolimbic dopaminergic projections. *Brain Research*, **348**:355–358.
- Collier HO (1980) Cellular site of opiate dependence. *Nature*, **283**:625–629.
- Collins AC, Marks MJ (1989) Chronic nicotine exposure and brain nicotinic receptors: influence of genetic factors. *Progress in Brain Research*, **79**:137–46.
- Corrigall WA (1999) Nicotine self-administration in animals as a dependence model. *Nicotine and Tobacco Research*, **1**:11–20.
- Corringer PJ, Le Novere N, Changeux JP (2000) Nicotinic receptors at the amino acid level. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, **40**:431–458.
- Dani JA, De Biasi M (2001) Cellular mechanisms of nicotine addiction. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, **70**:439–446.
- Davis WM, Smith TE, Smith SG (1987) Intravenous and intragastric self-administration of chlordiazepoxide in the rat. *Alcohol and Drug Research*, **7**:511–516.
- De la Torre R y colab. (2000) Non-linear pharmacokinetics of MDMA ('Ecstasy') in humans. *British Journal of Clinical Pharmacology*, **49**:104–109.
- Devane WA y colab. (1988) Determination and characterization of cannabinoid receptor in rat brain. *Molecular Pharmacology*, **34**:605–613.
- Devane WA y colab. (1992) Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science*, **258**:1946–1949.

- Di Chiara G (2000) Role of dopamine in the behavioural actions of nicotine related to addiction. *European Journal of Pharmacology*, **393**:295–314.
- Di Chiara G, Imperato A (1988a) Drug abuse by humans preferentially increases synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely-moving rats. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America*, **94**:5274–5278.
- Di Chiara G, Imperato A (1988b) Opposite effects of mu- and kappa-opiate agonists on dopamine release in the nucleus accumbens and in the dorsal caudate of freely-moving rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **244**:1067–1080.
- Di Marzo V (1999) Biosynthesis and inactivation of endocannabinoids: relevance to their proposed role as neuromodulators. *Life Sciences*, **65**:645–655.
- Di Marzo V y colab. (1998) Endocannabinoids: endogenous cannabinoid receptor ligands with neuromodulatory action. *Trends in Neuroscience*, **21**:521–528.
- Downing J (1986) The psychological and physiological effects of MDMA on normal volunteers. *Journal of Psychoactive Drugs*, **18**:335–340.
- Evans AC, Raistrick D (1987) Phenomenology of intoxication with toluene-based adhesives and butane gas. *British Journal of Psychiatry*, **150**:769–773.
- Evans EB, Balster RL (1991) CNS depressant effects of volatile organic solvents. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, **15**:233–241.
- Fadda F, Rossetti ZL (1998) Chronic ethanol consumption: from neuroadaptation to neurodegeneration. *Progress in Neurobiology*, **56**:385–431.
- Farrell M y colab. (2002) Methamphetamine: drug use and psychoses becomes a major public health issue in the Asia-Pacific region. *Addiction*, **9**:771–772.
- Feigenbaum JJ, Yanai J (1983) Evidence for the involvement of central dopaminergic receptors in the acute and chronic effects induced by barbiturates. *Neuropsychobiology*, **9**:83–87.
- Fischer B y colab. (2002) Heroin-assisted treatment as a response to the public health problem of opiate dependence in established market economies: an overview. *European Journal of Public Health*, **12**:228–34.
- Fischer G y colab. (2000) Treatment of opioid-dependent pregnant women with buprenorphine. *Addiction*, **95**:239–244.
- Foulds J y colab. (1997) Mood and physiological effects of subcutaneous nicotine in smokers and never-smokers. *Drug and Alcohol Dependence*, **44**:105–115.
- Fowler JS y colab. (2001) [(11)] Cocaine: PET studies of cocaine pharmacokinetics, dopamine transporter availability and dopamine transporter occupancy. *Nuclear Medicine and Biology*, **28**:561–572.
- Fox BS y colab. (1996) Efficacy of a therapeutic cocaine vaccine in rodent models. *Nature Medicine*, **2**:1129–1132.
- French ED (1997) Delta 9-tetrahydrocannabinol excites rat VTA dopamine neurons through activation of cannabinoid CB1 but not opioid receptors. *Neuroscience Letters*, **226**:159–162.
- Galiegue S y colab. (1995) Expression of central and peripheral cannabinoid receptors in human immune tissues and leukocyte subpopulations. *European Journal of Biochemistry*, **232**:54–61.

- Gessa GL y colab. (1985) Low doses of ethanol activate dopaminergic neurons in the ventral tegmental area. *Brain Research*, **348**:201–203.
- Gessa GL y colab. (1998) Cannabinoids activate mesolimbic dopamine neurons by an action on cannabinoid CB1 receptors. *European Journal of Pharmacology*, **341**:39–44.
- Glick SD, Weaver LM, Meibach RC (1980) Lateralization of reward in rats: differences in reinforcing thresholds. *Science*, **207**:1093–1095.
- Goldberg SR, Henningfield JE (1988) Reinforcing effects of nicotine in humans and experimental animals responding under intermittent schedules of IV drug injection. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, **30**:227–234.
- Goldberg SR y colab. (1983) Control of behavior by intravenous nicotine injections in laboratory animals. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, **19**:1011–1020.
- Gomez TH, Roache JD, Meisch RA (2002) Orally delivered alprazolam, diazepam, and triazolam as reinforcers in rhesus monkeys. *Psychopharmacology* (Berlin), **161**:86–94.
- Grahame NJ y colab. (2001) Alcohol place preference conditioning in high- and low-alcohol preferring selected lines of mice. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, **68**:805–814.
- Griffiths RR, Weerts EM (1997) Benzodiazepine self-administration in humans and laboratory animals: implications for problems of long-term use and abuse. *Psychopharmacology* (Berlín), **134**:1–37.
- Griffiths RR, Bigelow GE, Henningfield JE (1980) Similarities in animal and human drug-taking behavior. En: Mello NK, ed. *Advances in substance abuse*. Greenwich, CT, JAI Press:1–90.
- Grispoon L, Bakalar J (1986) Can drugs be used to enhance the psychotherapeutic process? *American Journal of Psychotherapeutics*, **40**:393–404.
- Grobin AC y colab. (1998) The role of GABA(A) receptors in the acute and chronic effects of ethanol. *Psychopharmacology*, **139**:2–19.
- Haefly WE (1978) Central action of benzodiazepines: general introduction. *British Journal of Psychiatry*, **133**:231–238.
- Hanus L y colab. (2001) 2-Arachidonyl glyceryl ether, an endogenous agonist of the cannabinoid CB1 receptor. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America*, **98**:3662–3665.
- Heishman SJ, Taylor RC, Henningfield JE (1994) Nicotine and smoking: a review of effects on human performance. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, **2**:345–395.
- Henningfield JE, Miyasato K, Jasinski DR (1985) Abuse liability and pharmacodynamic characteristics of intravenous and inhaled nicotine. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **234**:1–12.
- Henningfield JE, Keenan RM, Clarke PBS (1996) Nicotine. En: Schuster CR, Kuhar M, eds. *Pharmacological aspects of drug dependence*. Berlin, Springer-Verlag:272–314.
- Hillard CJ, Jarrachian A (2000) The movement of N-arachidonylethanolamine (anandamide) across cellular membranes. *Chemistry and Physics of Lipids*, **108**:123–134.

Hillefors-Berglund M, Liu Y, von Euler G (1995) Persistent, specific and dose-dependent effects of toluene exposure on dopamine D2 agonist binding in the rat caudate-putamen. *Toxicology*, **100**:185–194.

Himnan DJ (1984) Tolerance and reverse tolerance to toluene inhalation: effects on open-field behavior. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, **21**:625–631.

Hodge CW y colab. (2001) Allopregnanolone and pentobarbital infused into the nucleus accumbens substitute for the discriminative stimulus effects of ethanol. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, **25**:1441–1447.

Hoebel BG y colab. (1983) Self-injection of amphetamine directly into the brain. *Psychopharmacology*, **81**:158–163.

Hoffman BB, Lefkowitz RJ (1990) Catecholamines and sympathomimetic drugs. En: Gilman AG y colab., eds. *Goodman and Gilman's: The pharmacological basis of therapeutics*, 8a. edición, Nueva York, NY, EE.UU. Pergamon Press:187-220.

Holt RA, Bateson AN, Martin IL (1996) Chronic treatment with diazepam or abecarnil differently affects the expression of GABA(A) receptor subunit mRNAs in the rat cortex. *Neuropharmacology*, **35**:1457–1463.

Hughes JR, Higgins ST, Hatsukami D (1990) Effects of abstinence from tobacco: a critical review. En: Kozlowski LT y colab., eds. *Research advances in alcohol and drug problems*. Nueva York, EE.UU. Plenum Publishing Corporation:317–398.

Hughes J y colab. (1975) Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. *Nature*, **258**:577–579.

Imperato A, Di Chiara G (1986) Preferential stimulation of dopamine release in the nucleus accumbens of freely-moving rats by ethanol. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **239**:219–228.

Imperato A, Mulas A, Di Chiara G (1986) Nicotine preferentially stimulates dopamine release in the limbic system of freely moving rats. *European Journal of Pharmacology*, **132**:337–338.

Indulski JA y colab. (1996) Neurological and neurophysiological examinations of workers occupationally exposed to organic solvent mixtures used in paint and varnish production. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*, **9**:235–244.

Itzhak Y, Martin JL (2002) Cocaine-induced conditioned place preference in mice: induction, extinction and reinstatement by related psychostimulants. *Neuropsychopharmacology*, **26**:130–134.

Jacobs MR, Fehr KOB (1987) *Drugs and drug abuse: a reference text*, 2a. ed. Toronto, Canadá. Addiction Research Foundation.

Jaffe JH (1990) Drug addiction and drug abuse. En: Gilman AG y colab., eds. *Goodman and Gilman's pharmacological basis of therapeutics*, 8a. ed. Nueva York, NY, EE.UU. Pergamon Press:522–573.

Johns A (2001) Psychiatric effects of cannabis. *The British Journal of Psychiatry*, **178**:116–122.

Jones HE, Garrett BE, Griffiths RR (1999) Subjective and physiological effects of intravenous nicotine and cocaine in cigarette smoking and cocaine abusers. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **288**:188–197.

- Kalant H (1998) Research on tolerance: what can we learn from history? *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, **22**:67–76.
- Kalant H (2001) The pharmacology and toxicology of “Ecstasy” (MDMA) and related drugs. *Canadian Medical Association Journal*, **165**:917–928.
- Kalivas PW, Weber B (1988) Amphetamine injection into the ventral mesencephalon sensitizes rats to peripheral amphetamine and cocaine. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **245**:1095–1102.
- Kantak KM y colab. (2001) Time course of changes in cocaine self-administration behavior during immunization with the cocaine vaccine IPC-1010. *Psychopharmacology*, **153**:334–340.
- Kenny PJ, Markou A (2001) Neurobiology of the nicotine withdrawal syndrome. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, **70**:531–549.
- Khanolkar AD, Palmer SL, Makriyannis A (2000) Molecular probes for the cannabinoid receptors. *Chemistry and Physics of Lipids*, **108**:37–52.
- Kieffer BL (1999) Opioids: first lessons from knock-out mice. *Trends in Pharmacological Sciences*, **20**:537–544.
- Kieffer BL, Evans CJ (2002) Opioid tolerance: in search of the holy grail. *Cell*, **108**:587–590.
- Kita K y colab. (1999) Effects of D1 and D2 dopamine receptor antagonists on cocaine-induced self-stimulation and locomotor activity in rats. *European Neuropsychopharmacology*, **9**:1–7.
- Knisely JS, Rees DC, Balster RL (1990) Discriminative stimulus properties of toluene in the rat. *Neurotoxicology and Teratology*, **12**:129–133.
- Koob GF (1992) Neural mechanisms of drug reinforcement. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **28**:171–191.
- Koob GF (1995) Animal models of drug addiction. *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*, **66**:759–772.
- Koob GF and Bloom FE (1988) Cellular and molecular mechanisms of drug dependence. *Science*, **42**:715–723.
- Koob GF and Nestler EJ (1997) The neurobiology of drug addiction. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, **9**:482–497.
- Kornetsky C y colab. (1988) Brain stimulation reward: effects of ethanol. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, **12**:609–616.
- Kosten TR y colab. (2002) Human therapeutic cocaine vaccine: safety and immunogenicity. *Vaccine*, **20**:1196–1204.
- Krambeer LL y colab. (2001) Methadone therapy for opioid dependence. *American Family Physician*, **15**:2404–2410.
- Kranzler HR (2000) Pharmacotherapy of alcoholism: gaps in knowledge and opportunities for research. *Alcohol and Alcoholism*, **35**:537–547.
- Krausz M (2002): Modellprojekt: heroin als medicament [Modelo de proyecto: Heroína como medicación]. *Deutsches Ärzteblatt*, **99**:A26–A28.
- Kreek MJ (2000) Methadone-related opioid agonist pharmacotherapy for heroin addiction: history, recent molecular and neurochemical research and future in

mainstream medicine. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **909**:186-216.

Kuczenski R, Segal DS (1992) Differential effects of amphetamine and dopamine uptake blockers (cocaine, nomifensine) on caudate and accumbens dialysate dopamine and 3-methoxytyramine. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **262**:1085–1094.

Kuhar MJ y colab. (2001) Anticocaine catalytic antibodies have no affinity for RTI compounds: implications for treatment. *Synapse*, **41**:176–178.

Lahti AC y colab. (1995) Ketamine activates psychosis and alters limbic blood flow in schizophrenia. *Neuroreport*, **6**:869–782.

Leshner AI, Koob GF (1999) Drugs of abuse and the brain. *Proceedings of the Association of American Physicians*, **111**:99–108.

Ling W y colab. (1998) Buprenorphine maintenance treatment of opiate dependence: a multicenter, randomized clinical trial. *Addiction*, **93**:475–486.

Lodge D, Johnson KM (1990) Noncompetitive excitatory amino acid receptor antagonists. *Trends in Pharmacological Sciences*, **11**:81–86.

Luisada PV (1978) The phencyclidine psychosis: phenomenology and treatment. *NIDA Research Monograph*, **21**:241–253.

Lukas RJ y colab. (1999) Current status of the nomenclature for nicotinic acetylcholine receptors and their subunits. *Pharmacological Reviews*, **51**:397–401.

McBride WJ (2002) Central nucleus of the amygdala and the effects of alcohol and alcohol-drinking behavior in rodents. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, **71**:509–515.

McBride WJ, Li TK (1998) Animal models of alcoholism: neurobiology of high alcohol-drinking behavior in rodents. *Critical Reviews in Neurobiology*, **12**:339–369.

McCance-Katz EF, Kosten TR, Jatlow P (1998) Concurrent use of cocaine and alcohol is more potent and potentially more toxic than use of either alone: a multiple-dose study. *Biological Psychiatry*, **44**:250–259.

McCann U, Ricaurte G (1991) Lasting neuropsychiatric sequelae of methylenedioxymethamphetamine ("Ecstasy") in recreational users. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, **11**:302–305.

Maccarrone M y colab. (1998) Anandamide hydrolysis by human cells in culture and brain. *Journal of Biological Chemistry*, **273**:32 332–32 339.

McKenna DJ, Peroutka SJ (1990) Neurochemistry and neurotoxicity of 3,4-methylenedioxymethamphetamine, MDMA ("Ecstasy"). *Journal of Neurochemistry*, **54**:14–22.

Maldonado R, Rodriguez de Fonseca F (2002) Cannabinoid addiction: behavioural models and neural correlates. *Journal of Neuroscience*, **22**:3326–3331.

Malin DH (2001) Nicotine dependence studies with a laboratory model. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, **70**:551–559.

Mansour A, Watson SJ (1993) Anatomical distribution of opioid receptors in mammalian: an overview. En: Hertz A, ed. *Opioids* I. Berlín, Springer-Verlag:79–105.

Mansour A y colab. (1995) Opioid-receptor mRNA expression in the rat CNS: anatomical and functional implications. *Trends in Neuroscience*, **18**:22–29.

- Marona-Lewicka D y colab. (1996) Reinforcing effects of certain serotonin-releasing amphetamine derivatives. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, **53**:99–105.
- Martin BR y colab. (1976) 3H-delta-9-tetrahydrocannabinol tissue and subcellular distribution in the central nervous system and tissue distribution in peripheral organs of tolerant and nontolerant dogs. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **196**:128–144.
- Mascaró BI y colab. (1991) MDMA "extasis": revisión y puesta al día. [MDMA "Ecstasy": revision and updates]. *Revista Española de Drogodependencias*, **16**:91–101.
- Mason BJ (2001) Treatment of alcohol-dependent outpatients with acamprosate: a clinical review. *Journal of Clinical Psychiatry*, **62**(Suppl.):S42–S48.
- Matsuda LA y colab. (1990) Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature*, **346**:561–564.
- Mechoulam R y colab. (1995) Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochemical Pharmacology*, **50**:83–90.
- Meisch RA (2001) Oral drug self-administration: an overview of laboratory animal studies. *Alcohol*, **24**:117–128.
- Miyazawa A y colab. (1999) Nicotinic acetylcholine receptor at 4.6 Å resolution: transverse tunnels in the channel wall. *Journal of Molecular Biology*, **288**:765–786.
- Molina-Holgado F, Lledo A, Guaza C (1997) Anandamide suppresses nitric oxide and TNF-alpha responses to Theiler's virus or endotoxin in astrocytes. *Neuroreport*, **8**:1929–1933.
- Montoya AG y colab. (2002) Long-term neuropsychiatric consequences of "Ecstasy" (MDMA): a review. *Harvard Review of Psychiatry*, **10**:212–220.
- Morgan MJ (2000) Ecstasy (MDMA): a review of its possible persistent psychological effects. *Psychopharmacology*, **152**:230–248.
- Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M (1993) Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature*, **365**:61–65.
- Munzar P y colab. (2001) High rates of midazolam self-administration in squirrel monkeys. *Behavioural Pharmacology*, **12**:257–265.
- Naruse T, Asami T (1990) Cross-dependence on ethanol and pentobarbital in rats reinforced on diazepam. *Archives of International Pharmacodynamic Therapy*, **304**:147–162.
- Nestler EJ (2001) Molecular basis of long-term plasticity underlying addiction. *Nature Reviews in Neuroscience*, **2**:119–128.
- Newcomer JW y colab. (1999) Ketamine-induced NMDA receptor hypofunction as a model of memory impairment and psychosis. *Neuropsychopharmacology*, **20**:106–118.
- Nichols DE (1986) Differences between the mechanism of action of MDMA, MBDB, and the classic hallucinogens. Identification of a new therapeutic class: entactogens. *Journal of Psychoactive Drugs*, **18**:305–313.
- Nutt DJ, Malizia AL (2001) New insights into the role of the GABA(A) benzodiazepine receptor in psychiatric disorder. *British Journal of Psychiatry*, **179**:390–396.

O'Brien CP (2001) Drug addiction and drug abuse. En: *Goodman and Gilman's: The pharmacological basis of therapeutics*, 10a. ed. Nueva York, EE.UU. McGraw Hill:621–667.

Ong WY, Mackie K (1999) A light and electron microscopic study of the CB1 cannabinoid receptor in primate brain. *Neuroscience*, **92**:1177–1191.

Panagis G y colab. (2000) Effects of methyllycaconitine (MLA), an alpha-7 nicotinic receptor antagonist, on nicotine- and cocaine-induced potentiation of brain stimulation reward. *Psychopharmacology* (Berlín), **149**:388–396.

Panksepp J (1998) *Affective neuroscience: the foundations of human and animal emotions*. Nueva York, NY, EE.UU. Oxford University Press.

Pasternak GW (1993) Pharmacological mechanisms of opioid analgesics. *Clinical Pharmacology*, **16**:1–18.

Paterson D, Nordberg A (2000) Neuronal nicotinic receptors in the human brain. *Progress in Neurobiology*, **61**:75–111.

Perkins KA y colab. (1993) Chronic and acute tolerance to subjective effects of nicotine. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, **45**:375–381.

Peroutka SJ (1989) "Ecstasy": a human neurotoxin? *Archives of General Psychiatry*, **46**:191.

Pertwee RG (1997) Pharmacology of cannabinoid CB1 and CB2 receptors. *Pharmacology and Therapeutics*, **74**:129–180.

Pertwee RG (1999) Pharmacology of cannabinoid receptor ligands. *Current Medicinal Chemistry*, **6**:635–664.

Pertwee RG (2001) Cannabinoid receptors and pain. *Progress in Neurobiology*, **63**:569–611.

Pfefferbaum A y colab. (1998) A controlled study of cortical gray matter and ventricular changes in alcoholic men over a 5-year interval. *Archives of General Psychiatry*, **55**:905–912.

Phillips AG, Brooke SM, Fibiger HC (1975) Effects of amphetamine isomers and neuroleptics on self-stimulation from the nucleus accumbens and dorsal noradrenergic bundle. *Brain Research*, **1**:13–22.

Pickworth WB, Heishman SJ, Henningfield JE (1995) Relationships between EEG and performance during nicotine withdrawal and administration. *Brain Imaging of Nicotine and Tobacco Smoking*. Ann Arbor, MI, NPP Books:1–13.

Piomelli D y colab. (1999) Structural determinants for recognition and translocation by the anandamide transporter. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America*, **96**:5802–5807.

Platt DM, Rowlett JK, Spealman RD (2001) Discriminative stimulus effects of intravenous heroin and its metabolites in rhesus monkeys: opioid and dopaminergic mechanisms. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **299**:760–767.

Pope HG Jr, Gruber AJ, Yurgelun-Todd D (1995) The residual neuropsychological effects of cannabis: the current status of research. *Drug and Alcohol Dependence*, **38**:25–34.

Reggio PH, Traore H (2000) Conformational requirements for endocannabi-

noid interaction with the cannabinoid receptors, the anandamide transporter and fatty acid amidohydrolase. *Chemistry and Physics of Lipids*, **108**:15–35.

Rehm J y colab. (2001) Feasibility, safety, and efficacy of injectable heroin prescription for refractory opioid addicts: a follow-up study. *Lancet*, **358**:1417–1420.

Riegel AC, French ED (1999) An electrophysiological analysis of rat ventral tegmental dopamine neuronal activity during acute toluene exposure. *Pharmacology and Toxicology*, **85**:37–43.

Ritz MC, Cone EJ, Kuhar MJ (1990) Cocaine inhibition of ligand binding at dopamine, norepinephrine and serotonin transporters: a structure–activity study. *Life Sciences*, **46**:635–645.

Robinson TE, Becker JB (1986) Enduring changes in brain and behavior produced by chronic amphetamine administration: a review and evaluation of animal models of amphetamine psychosis. *Brain Research Reviews*, **11**:157–198.

Rocha BA y colab. (1998) Cocaine self-administration in dopamine-transporter knockout mice. *Nature Neuroscience*, **1**:132–137.

Rodríguez de Fonseca F y colab. (1997) Activation of corticotropin-releasing factor in the limbic system during cannabinoid withdrawal. *Science*, **276**:2050–2054.

Rogers RD, Robbins TW (2001) Investigating the neurocognitive deficits associated with chronic drug misuse. *Current Opinion in Neurobiology*, **11**:250–257.

Rose JE, Behm FM, Levin ED (1993) Role of nicotine dose and sensory cues in the regulation of smoke intake. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, **44**:891–900.

Rosecrans JA, Karan LD (1993) Neurobehavioral mechanisms of nicotine action: role in the initiation and maintenance of tobacco dependence. *Journal of Substance Abuse Treatment*, **10**:161–170.

Rothman RB, Glowa JR (1995) A review of the effects of dopaminergic agents on humans, animals, and drug-seeking behavior, and its implications for medication development: focus on GBR12909. *Molecular Neurobiology*, **11**:1–19.

Royal College of Physicians (2000) Nicotine addiction in Britain: a report of the Tobacco Advisory Group of the Royal College of Physicians. Londres, Rel Colegio de Médicos.

Russell MAH (1987) Nicotine intake and its regulation by smokers. En: Martin WR y colab., eds. *Advances in behavioral biology. Vol 31. Tobacco smoking and nicotine*. Nueva York, NY, EE.UU. Plenum Press:25–31.

Samson HH, Chappell A (2001) Muscimol injected into the medial prefrontal cortex of the rat alters ethanol self-administration. *Physiology and Behavior*, **74**:581–587.

Scallet AC (1991) Neurotoxicology of cannabis and THC: a review of chronic exposure studies in animals. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, **40**:671–676.

Schilstrom B y colab. (1998) Nicotine- and food-induced dopamine release in the nucleus accumbens of the rat: putative role of alpha-7 nicotinic receptors in the ventral tegmental area. *Neuroscience*, **85**:1005–1009.

Shankaran M, Gudelsky GA (1999) A neurotoxic regimen of MDMA suppresses behavioral, thermal and neurochemical responses to subsequent MDMA administration. *Psychopharmacology*, **147**:66–72.

Shaper AG (1996) Walking on the moon. *Lancet*, **347**:207–208.

Shiffman S, Mason KM, Henningfield JE (1998) Tobacco dependence treatments: review and prospectus. *Annual Review of Public Health*, **19**:335–358.

Shulgin AT (1986) The background and chemistry of MDMA. *Journal of Psychoactive Drugs*, **18**:291–304.

Solowij N, Michie PT, Fox AM (1995) Differential impairments of selective attention due to frequency and duration of cannabis use. *Biological Psychiatry*, **37**:731–739.

Sora I y colab. (2001) Molecular mechanisms of cocaine reward: combined dopamine and serotonin transporter knockouts eliminate cocaine place preference. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America*, **98**:5300–5305.

Soria R y colab. (1996) Subjective and cardiovascular effects of intravenous nicotine in smokers and non-smokers. *Psychopharmacology* (Berlin), **128**:221–226.

Spyraki C, Kazandjian A, Varonos D (1985) Diazepam-induced place preference conditioning: appetitive and antiaversive properties. *Psychopharmacology* (Berlin), **87**:225–232.

Srisurapanont M, Jarusuraisin N, Kittirattanapaiboon P (2001) Treatment for amphetamine dependence and abuse. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **4**:CD003022.

Stengard K, Hoglund G, Ungerstedt U (1994) Extracellular dopamine levels within the striatum increase during inhalation exposure to toluene: a microdialysis study in awake, freely-moving rats. *Toxicology Letters*, **71**:245–255.

Streeton C, Whelan G (2001) Naltrexone: a relapse prevention maintenance treatment of alcohol dependence – a meta-analysis of randomized controlled trials. *Alcohol and Alcoholism*, **36**:544–552.

Sugiura T y colab. (1995) 2-Arachidonoylglycerol: a possible endogenous cannabinoid receptor ligand in the brain. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **215**:89–97.

Sutherland G (2002) Current approaches to the management of smoking cessation. *Drugs*, **62**(Suppl. 2):S53–S61.

Swedberg MDB, Henningfield JE, Goldberg SR (1990) Nicotine dependency: animal studies. In: Wonnacott S, Russell MAH, Stolerman IP, eds. *Nicotine psychopharmacology: molecular, cellular and behavioural aspects*. Nueva York, EE.UU. Oxford University Press:38–76.

Szostak C, Finlay JM, Fibiger HC (1987) Intravenous self-administration of the short-acting benzodiazepine midazolam in the rat. *Neuropharmacology*, **26**:1673–1676.

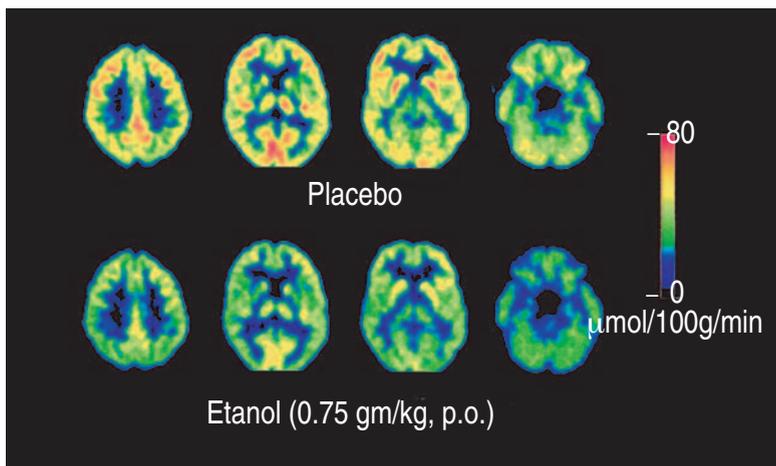
Tanda G, Pontieri FE, Di Chiara G (1997) Cannabinoid and heroin activation of mesolimbic dopamine transmission by a common 1-opioid receptor mechanism. *Science*, **276**:2048–2050.

Taylor P (1996) Agents acting at the neuromuscular junction and autonomic ganglia. En: Hardman JG y colab., eds. *Goodman and Gilman's pharmacological basis of therapeutics*, 9a. ed. Nueva York, NY, EE.UU. McGraw-Hill:177–197.

- Tramer MR y colab. (2001) Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review. *British Medical Journal*, **323**:16-21.
- Tyndale RF, Sellers EM (2001) Variable CYP2A6-mediated nicotine metabolism alters smoking behavior and risk. *Drug Metabolism and Disposition*, **29**:548-552.
- Uchtenhagen A y colab. (1999) *Prescription of narcotics for heroin addicts: main results of the Swiss national cohort study*. Basilea, Suiza.
- Ujike H (2002) Stimulant-induced psychosis and schizophrenia: the role of sensitization. *Current Psychiatry Reports*, **4**:177-184.
- UNODCP (2002) Amphetamine-type stimulants threaten East Asia. ODCCP Update, Marzo 2002:
- Departamento de Salud y Servicios Humanos de Estados Unidos (1988) *The health consequences of smoking: nicotine addiction*. A report of the Surgeon General. Washington, DC, Oficina de Impresiones Gubernamentales de EE.UU.
- Vaccarino AL, Kastin AJ (2001) Endogenous opiates: 2000. *Peptides*, **22**:2257-2328.
- Van den Brink y colab. (2002) *Medical co-prescription of heroin: two randomized controlled trials. Report to Government*. Utrecht, Holanda, Comité Central para el Tratamiento de Adictos a la Heroína (disponible en la página de Internet en <http://www.ccbh.nl>).
- Van Ree JM, Gerrits MA, Vanderschuren LJ (1999) Opioids, reward and addiction: an encounter of biology, psychology and medicine. *Pharmacological Reviews*, **51**:341-396.
- Verebey K, Alrazi J, Jafre JH (1988) The complications of "Ecstasy" (MDMA). *Journal of the American Medical Association*, **259**:1649-1650.
- Vidal C (1996) Nicotinic receptors in the brain: molecular biology, function, and therapeutics. *Molecular Chemistry and Neuropathology*, **28**:3-11.
- Vogel-Sprott M, Sdao-Jarvie K (1989) Learning alcohol tolerance: the contribution of response expectancies. *Psychopharmacology*, **98**:289-296.
- Volkow ND, Fowler JS (2000) Addiction, a disease of compulsion and drive: involvement of the orbitofrontal cortex. *Cerebral Cortex*, **10**:318-325.
- Volkow ND y colab. (1996) Cocaine addiction: hypothesis derived from imaging studies with PET. *Journal of Addictive Diseases*, **15**:55-71.
- Volkow ND y colab. (1999) Reinforcing effects of psychostimulants in humans are associated with increases in brain dopamine and occupancy of D2 receptors. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **291**:409-415.
- Volkow ND y colab. (2001a) Low level of brain dopamine D2 receptors in methamphetamine abusers: association with metabolism in the orbitofrontal cortex. *American Journal of Psychiatry*, **158**:2015-2021.
- Volkow ND y colab. (2001b) Association of dopamine transporter reduction with psychomotor impairment in methamphetamine abusers. *American Journal of Psychiatry*, **158**:377-382.
- Von Euler G y colab. (1993) Persistent effects of subchronic toluene exposure on spatial learning and memory, dopamine-mediated locomotor activity and dopamine D2 agonist binding in the rat. *Toxicology*, **77**:223-232.

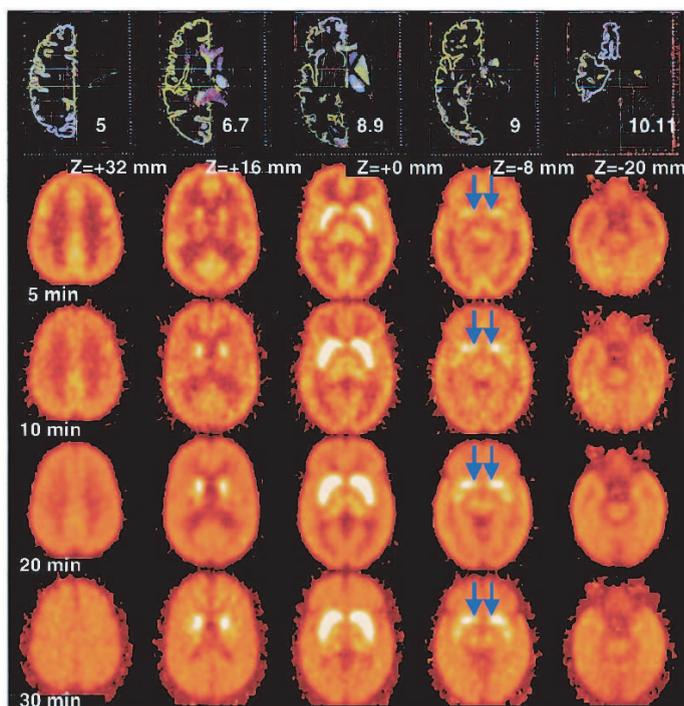
- Wang GJ y colab. (2000) Regional brain metabolism during alcohol intoxication. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, **24**:822–829.
- Weir E (2001) Inhalant use and addiction in Canada. *Canadian Medical Association Journal*, **164**:397.
- Weiss B, Wood RW, Macys DA (1979) Behavioral toxicology of carbon disulfide and toluene. *Environmental Health Perspectives*, **30**:39–45.
- Wettstein JG, Gauthier B (1992) Discriminative stimulus effects of alprazolam and diazepam: generalization to benzodiazepines, antidepressants and buspirone. *Behavioural Pharmacology*, **3**:229–237.
- OMS (1994) *Lexicon of alcohol and drug terms*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud.
- OMS (1997a) *Cannabis: a health perspective and research agenda*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud (documento WHO/MSA/PSA/97.4).
- OMS (1997b) *Amphetamine-type stimulants: a report from the WHO Meeting on Amphetamines, MDMA and other Psychostimulants*, Geneva, 12-15 November 1996. Ginebra, Organización Mundial de la Salud. (documento WHO/MSA/PSA/97.5).
- OMS (1998) *Expert committee on drug dependence: thirtieth report*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud (Serie de Reportes Técnicos de la OMS, No. 873).
- OMS (1999) *Volatile solvents abuse: a global overview*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud (documento WHO/HSC/SAB/99.7).
- OMS (2001) *Ecstasy: MDMA and other ring-substituted amphetamines*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud (documento WHO/MSD/MSB/01.3).
- Williams JT, Christie MJ, Manzoni O (2001) Cellular and synaptic adaptations mediating opioid dependence. *Physiological Reviews*, **81**:299–343.
- Wise RA, Bozarth MA (1987) A psychomotor stimulant theory of addiction. *Psychological Reviews*, **94**:469–492.
- Woolverton WL, Johnson KM (1992) Neurobiology of cocaine abuse. *Trends in Pharmacological Sciences*, **13**:193–200.
- Yavich L, Zvartau E (1994) A comparison of the effects of individual organic solvents and their mixture on brain stimulation reward. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, **48**:661–664.
- Yavich L, Patkina N, Zvartau E (1994) Experimental estimation of addictive potential of a mixture of organic solvents. *European Neuropsychopharmacology*, **4**:111–118.
- Yui K y colab. (1999) Neurobiological basis of relapse prediction in stimulant-induced psychosis and schizophrenia: the role of sensitization. *Molecular Psychiatry*, **4**:512–523.

Figura 4.1 Imágenes de TEP de fluorodesoxiglucosa (FDG) en un sujeto normal luego de tomar placebo (refresco de dieta) y etanol (0.75 g/kg).



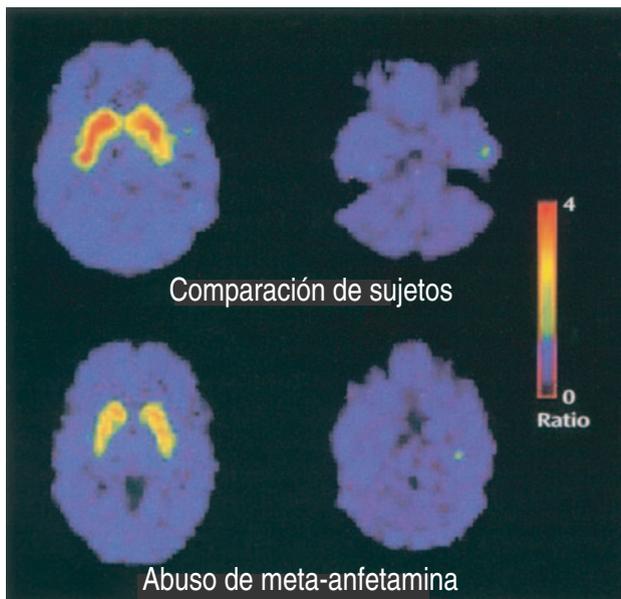
Fuente: Wang y colab., 2000.

Figura 4.2 Imágenes de la distribución de $[(11)\text{C}]$ cocaína en el cerebro humano en distintos instantes tras la inyección.



Fuente: Fowler y colab., 2001. Reproducido con autorización de los editores.

Figura 4.3 Comparación del receptor de dopamina D2 que se enlaza en el cerebro de un sujeto de control, y una persona con dependencia a la metanfetamina.



Fuente: Volkow y colab., 2001a. Reproducido con autorización de los editores.

Capítulo 5

Bases Genéticas de las Farmacodependencias

Introducción

El objetivo de este capítulo es realizar una evaluación crítica sobre las evidencias de una contribución genética en humanos al riesgo de desarrollar el uso de sustancias psicoactivas, así como la dependencia. Aunque las diferencias genéticas de un individuo a otro contribuyen al desarrollo de la dependencia de tales sustancias, los factores genéticos son sólo uno más de la compleja interacción de factores fisiológicos, sociales, culturales y personales que están implicados. En el Recuadro 5.1 aparece una lista de los términos genéticos de uso común.

Desde la percepción clásica (y popular) de la genética humana, se considera que una mutación genética es la causa directa, y generalmente única, de alguna enfermedad en particular, por ejemplo de los trastornos de genes únicos (o mendelianos) como el mal de Huntington. Las enfermedades de genes únicos son causadas por un gene mutado específico, y la mutación es necesaria y suficiente para provocar la enfermedad. A diferencia de los trastornos de un solo gene, que son poco comunes y podrían afectar a tan sólo una de cada 10,000 personas, los trastornos complejos, como la dependencia de sustancias, son comunes en la población pues afectan muchas veces a una o más de cada 100 personas. Es claro que los trastornos complejos no son causados únicamente por los genes, sino por la interacción entre éstos y el entorno. Por consiguiente, la exposición a sustancias psicoactivas podría ejercer un efecto mucho mayor sobre alguien que tuviera una vulnerabilidad genética a la dependencia de sustancias, que sobre una persona sin tal vulnerabilidad.

La vulnerabilidad o predisposición genética a la dependencia de sustancias posiblemente esté ligada a varios genes distintos (o alelos múltiples), cada uno de los cuales produciría un pequeño efecto, que podría incrementar de 2 a 3 veces el riesgo de desarrollar dependencia de sustancias. Cualquiera de los genes, por sí mismo, es insuficiente para causar la dependencia, aunque varios genes distintos pueden contribuir a la vulnerabilidad. La hipótesis es que no cualquier individuo con un “gen de riesgo” para el uso o dependencia de sustancias se hará dependiente, y de modo similar hay algunos farmacodependientes sin ese factor de riesgo genético particular. Más que un solo gen, es la combinación de la presencia de varios genes distintos o alelos lo que podría ser importante. Estas contribuciones genéticas a la vulnerabilidad parecen estar distribuidas en varias regiones distintas (posiciones) en los cromosomas.

Este capítulo examinará la genética de los trastornos de uso de sustancias en general, aunque también abordará específicamente datos sobre la dependencia de opioi-

RECUADRO 5.1**Términos genéticos de uso común**

Alelo: Miembro de un par de genes homólogos en una célula diploide. Un individuo con alelos idénticos en una posición genética es un homocigoto; quien tiene alelos no idénticos es un heterocigoto. En el caso donde un alelo resulta en un producto genético observable y el otro no tiene fenotipo, se dice que el alelo funcional es dominante y que el alelo no funcional es recesivo.

Genes candidatos: Genes con relevancia para la característica en cuestión, que pueden utilizarse para comparar frecuencias de alelos entre grupos afectados y no afectados.

Gen: En genética, unidad inferida del patrón de la herencia; en biología molecular, se define específicamente como una sección del ADN que se expresa como ARN o, más ampliamente, como una secuencia de codificación de ADN y las secuencias regulatorias asociadas.

Posición genética: Lugar específico en un cromosoma donde está ubicado un gen.

Heredabilidad: Proporción de varianza fenotípica que puede atribuirse a la varianza genética aditiva.

Genotipo: Composición genética de todo organismo.

Acoplamiento: Presencia, más frecuente que si fuese únicamente aleatoria, de dos características en conjunto debido a la proximidad de sus genes correspondientes en el mismo cromosoma. La posibilidad de un evento de recombinación que separe a los dos genes disminuye mientras mayor sea su proximidad en el cromosoma.

Estudios de acoplamiento: Estos estudios utilizan familias afectadas de modo múltiple para examinar características que se heredan conjuntamente. Este concepto se basa en el hecho de que los genes ubicados lo suficientemente cerca uno del otro tienen más probabilidades de ser heredados juntos de un padre, que dos genes separados.

Fenotipo: Manifestación física externa de la célula o individuo, debido a la expresión de los alelos presentes.

Poligénico: Característica producida por más de un gen.

Polimorfismo: Ocurrencia de un evento en diversas formas, es decir, la ocurrencia en una población de dos o más alelos de un gen en una sola posición genética.

des, alcohol y tabaco, puesto que estas sustancias han recibido una considerable atención por parte de las investigaciones genéticas. Sin embargo, un hallazgo abrumador de los estudios genéticos sobre las sustancias psicoactivas es que la heredabilidad (es decir, la contribución genética) de la dependencia respecto de una sustancia muestra una elevada correlación con la dependencia de otras sustancias. Por consiguiente, podrían haber algunos componentes genéticos comunes para la dependencia de sustancias en general, así como para la dependencia de sustancias psicoactivas específicas. También hay un alto grado de asociación de la dependencia de sustancias con

la enfermedad mental (véase Capítulo 6). Posteriormente se resumirán los tipos de estudios genéticos más comunes en humanos, y los tipos de información que estos estudios proporcionan. También se realiza una breve presentación de los estudios en animales.

Estudios de familias, gemelos y adopción: estimaciones de la heredabilidad

Se pueden utilizar los estudios de familias, gemelos y de adopción para determinar si existe una contribución genética al uso y dependencia de sustancias psicoactivas, aunque no proporcionan evidencias para determinar cuál es el gen específico implicado. Los estudios de gemelos y de adopción también ayudan a disociar los factores ambientales de los genéticos.

Los estudios de familias examinan la herencia de características mediante vínculos familiares, con el fin de descubrir los patrones de heredabilidad y el riesgo relativo de heredar un trastorno.

Los estudios de gemelos se basan en el hecho de que los gemelos monocigóticos (idénticos) poseen en común material genético idéntico, en tanto que los gemelos dicigóticos (fraternos) comparten el mismo grado de similitud genética que los hermanos que no son gemelos. Posiblemente los gemelos criados juntos comparten entornos muy similares. Si están presentes los efectos genéticos, entonces los gemelos monocigóticos deben ser más parecidos, en lo referente a estos efectos, que los gemelos dicigóticos. Ello permite efectuar una estimación sobre la contribución genética a la dependencia de las sustancias psicoactivas. Este tipo de estudios proporciona evidencias de que la variación en la vulnerabilidad a la dependencia de sustancias en las poblaciones está influido por genotipos individuales y diferencias ambientales (Heath y colab., 1999a; Vanyukov y Tarter, 2000).

Los estudios de adopción son capaces de separar casi completamente las influencias genéticas y ambientales respecto de la variación en la vulnerabilidad a un trastorno (excepto las contribuciones de factores ambientales prenatales y postnatales tempranos) (Heath y colab., 1999a; Vanyukov y Tarter, 2000); de esta forma, complementan los estudios de gemelos, que son más tradicionales. Los estudios de adopción permiten separar los factores ambientales de los genéticos, puesto que los niños adoptados al nacer son educados en un entorno distinto al de su familia genética. De esta manera, los factores ambientales como el estado socioeconómico, el aprendizaje del uso de sustancias, la exposición a drogas psicoactivas, etcétera, se convierten en aleatorios. Por ejemplo, si una familia en particular muestra un alto nivel de dependencia de sustancias de una generación a la otra, es difícil determinar en qué medida esto puede atribuirse a los genes comunes y hasta qué punto debe atribuirse al entorno compartido. En los estudios de adopción, se elimina el efecto del entorno y, por consiguiente, es más fácil determinar más claramente la contribución de la genética.

Identificación de las posiciones cromosómicas de interés: estudios de acoplamiento

Los estudios de gemelos y de adopción ofrecen una estimación de la proporción de variación en relación con una característica, debida a la genética; sin embargo, no

proporcionan ninguna información sobre los genes o cromosomas implicados. Los estudios de acoplamiento y asociación se utilizan para identificar regiones del ADN que podrían tener relación con la expresión de una característica, como la dependencia de sustancias. Los estudios de acoplamiento examinan la heredabilidad entre individuos emparentados, en tanto que los estudios de asociación analizan la herencia en individuos no emparentados. El concepto de acoplamiento se basa en el hecho de que genes suficientemente cercanos uno del otro en un cromosoma tienen más probabilidades de heredarse conjuntamente de uno de los padres, que dos genes que están separados, debido al reordenamiento que ocurre durante el proceso de recombinación. Se dice que los genes están “ligados”, puesto que hay una mayor probabilidad de que estos genes se hereden juntos. Los estudios de acoplamiento han sido una valiosa herramienta para ubicar las regiones cromosómicas que contribuyen a la dependencia de sustancias; son un apoyo para los estudios de genes candidatos y proporcionan identidades potenciales de genes desconocidos relacionados con fenotipos (Arinami, Ishiguro y Onaivi, 2000). Los estudios examinan las posiciones cromosómicas que se heredan juntas en personas que tienen el fenotipo en cuestión (por ejemplo, quienes padecen dependencia de la nicotina) con el fin de hallar zonas del cromosoma que sean relevantes para esta condición.

Enfoque de genes candidatos

El enfoque de genes candidatos requiere la selección de genes que podrían ser relevantes para el fenotipo en cuestión. Por ejemplo, sería apropiado investigar genes receptores nicotínicos al examinar la genética de la dependencia de la nicotina. Estos estudios examinan genes candidatos en personas con o sin dependencia, para hallar diferencias entre estos grupos.

Estudios en animales

Muchos estudios genéticos sobre la dependencia de sustancias utilizan modelos animales, cuya gran ventaja consiste en que la historia de la exposición a sustancias psicoactivas y la mayoría de los demás factores del entorno pueden controlarse y manipularse, permitiendo el uso de poderosos análisis estadísticos. Además, las investigaciones genéticas en animales permiten realizar estudios de cruza que no es factible hacer en humanos, y los resultados pueden obtenerse en un lapso relativamente breve. Además, aunque las primeras investigaciones sólo podían controlar la composición genética de los animales experimentales mediante endogamia, las modernas tecnologías transgénicas y de eliminación de genes posibilitan la manipulación del genotipo de estos animales de manera específica, de modo que es factible investigar la función de genes específicos en las conductas de interés.

Se crean animales transgénicos (generalmente ratones) inyectando un gen extraño (transgen) en óvulos fertilizados de ratón. El transgen se integra en el cromosoma del ratón en una o varias copias, en una posición aleatoria. Los óvulos son implantados después en madres adoptivas. Cuando los embriones se desarrollan, una proporción de éstos tendrá el transgen integrado en el genoma del ratón. Posteriormente, los animales transgénicos resultantes son cruzados

para crear cepas transgénicas de ratones (Picciotto y Wickman, 1998; Bowers, 2000). La aplicación del enfoque transgénico depende de la manera en que se comprenden los mecanismos que regulan la expresión genética en el ratón, que en la actualidad es relativamente limitada (Quinn, 1996; Spergel y colab., 2001).

La metodología de eliminación de genes permite borrar un gen, o un fragmento de éste, de los cromosomas animales. En esta metodología, se introduce una copia mutada del gen en cuestión dentro de células madres embrionarias cultivadas de ratón. Mediante la recombinación homóloga, el gen mutado se integra al genoma de la célula madre y perturba (o modifica, en la llamada “tecnología de sustitución”) su función. Dichas células madre con genes perturbados se inyectan en blastocitos, que luego se implantan en madres adoptivas. Los ratones resultantes tienen el gen perturbado en algunas células, pero no en todas, y son cruzados para crear cepas de ratones que no expresan el gen (Capecchi, 1994; Picciotto y Wickman, 1998).

Los ratones transgénicos y de genes no expresados pueden funcionar como poderosas herramientas de investigación, para observar los efectos de las modificaciones genéticas. Sin embargo, es necesario interpretar con cautela los resultados de los estudios transgénicos y de genes no expresados, por varias razones. El lugar de integración para el transgen en el cromosoma del ratón es aleatorio, y a la fecha no es posible controlarlo. Por consiguiente, algunos de los fenotipos observados en ratones transgénicos pueden deberse a las funciones del transgen, pero otros a la perturbación del gen en el que se ha integrado el transgen. Por consiguiente, es necesario crear varias cepas transgénicas para verificar que el fenotipo observado se deba realmente al transgen (Bowers, 2000). La tecnología de genes no expresados no tiene el problema de la integración aleatoria de transgenes, porque la mutación en estos ratones está dirigida a un gen específico. Sin embargo, tiene otras dificultades, como por ejemplo el problema con el genotipo de trasfondo (Crawley y colab., 1997).

Los enfoques transgénico y de eliminación también se enfrentan a un problema de compensación del desarrollo. Es decir, aunque el gen modificado o sobreexpresado en el animal mutante podría ser importante en el fenotipo investigado, también es posible que ocurran mecanismos compensatorios durante el desarrollo (por ejemplo, si la unidad de un receptor se elimina, otra subunidad podría sobreexpresarse y compensar la ausencia de la subunidad eliminada). Si se presenta tal compensación, no habrá el cambio predicho en el fenotipo del ratón mutante. Se están elaborando nuevas metodologías, incluyendo enfoques transgénicos y de eliminación inducibles y específicos a la región cerebral, que en el futuro solucionarían muchos de estos problemas (Sauer, 1998; Le y Sauer, 2000).

Otro enfoque utilizado en estudios animales es el análisis de lugares de rasgos cuantitativos (QTL, por sus siglas en inglés). La dependencia de sustancias está considerada como un rasgo cuantitativo, en el cual la acción combinada de varios alelos predice la predisposición a la dependencia. Este enfoque no parte de los conocimientos previos sobre genes implicados en los trastornos que se asocian con sustancias, y busca hallarlos con base en fenotipos relacionados. El análisis QTL es análogo a los estudios de acoplamiento en humanos. Como ejemplo, se

pueden cruzar cepas endogámicas de ratones genéticamente idénticas a otras cepas endogámicas, y la ausencia o presencia de una secuencia de ADN (marcador) en cada cepa puede correlacionarse con una medida cuantitativa de un fenotipo (por ejemplo, la cantidad de sustancia psicoactiva autoadministrada). La fuerte correlación de un fenotipo con la presencia de un marcador genético indica que la secuencia genética en la proximidad de este marcador está implicada en la regulación de esta medida. Puesto que la posición de la secuencia marcadora se localiza en cromosomas de ratones, este análisis permite a los investigadores crear mapas genéticos de posiciones importantes para las características (Gora-Maslak y colab., 1991; Grisel, 2000).

Genética de la dependencia del tabaco

Heredabilidad de la dependencia del tabaco

Existen evidencias de una significativa heredabilidad del uso de tabaco entre distintas poblaciones, sexos y edades, como reportan varios estudios en gran escala de gemelos. Los estudios de familias y gemelos han demostrado un efecto genético de haber fumado “alguna vez” (o haber fumado durante la vida, es decir, haber fumado un cigarrillo cuando menos una vez) (Cheng, Swan y Carmelli, 2000; McGue, Elkins y Iacono, 2000). Se ha observado una importante influencia genética sobre la probabilidad de que un individuo se haga fumador (“iniciación”), de 60%, y de 70% en la continuación del hábito de fumar una vez iniciado (“persistencia”) (Kaprio y colab., 1982; Carmelli y colab., 1992; Heath y colab., 1995; Heath y colab., 1999a; Koopmans y colab., 1999; Sullivan y Kendler, 1999; Kendler, Thornton y Pedersen, 2000).

La iniciación del fumar se distingue del desarrollo de la dependencia de la nicotina. Se descubrió que una serie de factores genéticos desempeñan un importante papel etiológico en la iniciación y la dependencia, en tanto que otra serie de factores familiares, probablemente genéticos en parte, influyeron por sí mismos sobre la dependencia (Kendler y colab., 1999). En otras palabras, los factores genéticos que contribuyen a la variación en la iniciación y la dependencia del fumar se traslapan sólo parcialmente (Heath y Martin, 1993; Kendler y colab., 1999; Madden y colab., 1999; Sullivan y Kendler, 1999; Heath y colab., 2002).

Otros aspectos del fumar, como la edad en que se inicia el hábito, también son influidos por efectos genéticos en ambos sexos (Heath y colab., 1999a; Koopmans y colab., 1999). Una vez iniciado el hábito, los factores genéticos determinan en gran medida (86%) la cantidad que se fuma (Kaprio y colab., 1982; Koopmans y colab., 1999). Además de algunos aspectos del fumar, como el “nunca haber fumado” o la intensidad del fumar, presentaron una contribución genética en varones, pero que no fue clara en mujeres (Edwards y colab., 1995). Un estudio en adolescentes demostró estimaciones de heredabilidad de más de 80% para la susceptibilidad de haber fumado una vez en la vida y del uso actual (Maes y colab., 1999). Otros aspectos del fumar también muestran influencia genética, como subir de peso luego de suspender el hábito (Swan y Carmelli, 1995).

Es evidente que hay diferentes contribuciones genéticas para aspectos distintos del comportamiento del fumador, como la iniciación, la cantidad que se usa, el desarrollo del uso compulsivo, los síntomas de abstinencia y el desarrollo de la tolerancia. Estos factores contribuyen individualmente a los criterios CIE-10 de la dependencia (véase Recuadro 1.2). Por consiguiente, se aprecia que existen varios factores genéticos (así como factores ambientales, como la disponibilidad y la comercialización) que contribuyen en distintas etapas al desarrollo de la dependencia.

Dependencia del tabaco y estudios de acoplamiento

Existen algunas evidencias de que el comportamiento del fumar se encuentra asociado con cuando menos 14 posiciones cromosómicas distintas (Bergen y colab., 1999; Duggirala, Almasy y Blangero, 1999; Straub y colab., 1999). Estos estudios indican que el efecto de un solo gen sobre el comportamiento del fumar posiblemente sea débil (Bergen y colab., 1999; Arinami y colab., 2000; Duggirala, Almasy y Blangero, 1999). Una de las posiciones de interés se ubica en el cromosoma 5q cerca de la posición del receptor de dopamina D1, que ha sido asociado con el fumar (Comings y colab., 1997; Duggirala, Almasy y Blangero, 1999).

Genes candidatos para la dependencia del tabaco

La nicotina es el compuesto primario en el tabaco que establece y mantiene la dependencia (Henningfield, Miyasato y Jasinski, 1985). Los fumadores dependientes del tabaco ajustan su hábito para mantener los niveles de nicotina (Russell, 1987). Se han realizado estudios para examinar si las variaciones genéticas en los receptores específicos de la nicotina (Mihailescu y Drucker-Colin, 2000), así como en las rutas para la eliminación de la sustancia (Tyndale y Sellers, 2002), alteran los aspectos del comportamiento del fumar.

Receptores nicotínicos

Se han mostrado varios tipos de evidencias de que un receptor nicotínico que contiene la subunidad b2 es necesario para cuando menos algunas propiedades de reforzamiento de la nicotina (Mihailescu y Drucker-Colin, 2000). Sin embargo, no se han hallado asociaciones con cambios en estos receptores (Silverman y colab., 2000).

Los estudios recientes sobre el uso de etanol y tabaco en humanos indican que genes comunes podrían influir en la dependencia del tabaco y el etanol. Los resultados de un estudio de cepas endogámicas de ratones, seleccionadas por su reacción al etanol, plantean que podría evaluarse el gen receptor nicotínico a4 por su función potencial en la regulación del uso de etanol y tabaco en humanos (Tritto y colab., 2001).

Metabolismo de la nicotina

La variación en la inactivación metabólica de la nicotina es importante, por el papel de esta sustancia en la dependencia del tabaco y la regulación de los patrones del fumar (Henningfield, Miyasato y Jasinski, 1985; Russel, 1987). Aumenta el fumar si el contenido de nicotina en los cigarrillos disminuye, o si se

incrementa la excreción de la nicotina, y el fumar decrece si se administra nicotina de modo concurrente ya sea por vía intravenosa o con un parche. Los genes implicados en el metabolismo de la nicotina pueden ser importantes factores de riesgo para el fumar; el grado de variación podría ser un determinante principal de los niveles y la acumulación de nicotina en el cerebro.

La enzima metabólica CYP2A6 es genéticamente polimórfica (es decir, existe en más de una forma). Es la causa de 90% de la inactivación metabólica de nicotina a cotinina (Nakajima y colab., 1996; Messina, Tyndale y Sellers, 1997). Se ha descubierto un significativo impacto de la varianza genética CYP2A6 sobre el riesgo de la dependencia del tabaco, la edad en que se empezó a fumar, la cantidad y patrones del fumar, la duración del fumar, la probabilidad de dejar el hábito y algunos aspectos del riesgo de desarrollar cáncer pulmonar. (Miyamoto y colab., 1999; Gu y colab., 2000; Rao y colab., 2000; Tyndale y colab., 2002; Tyndale y Sellers, 2002). Sin embargo, no todos los estudios concuerdan con estos hallazgos (Loriot y colab., 2001; Tiihonen y colab., 2000; Zhang y colab., 2001).

Entre fumadores caucásicos, aquellos con un metabolismo de la nicotina genéticamente lento requerían menos cigarrillos por día, lo que se refleja en menores niveles de monóxido de carbono, para mantener niveles de nicotina iguales en plasma; en tanto, aquellos con duplicación del gen CYP2A6 (metabolizadores rápidos) fumaban más y con mayor intensidad (Rao y colab., 2000). En los caucásicos, la frecuencia de los genotipos con cuando menos un alelo disminuido o inactivo era mayor en no fumadores que en fumadores (Tyndale y colab., 2002), lo que indicaba que la inactivación lenta de la nicotina protege modestamente a la gente de convertirse en fumadores. También se ha demostrado que inhibir CYP2A6 (imitar el defecto genético) en fumadores produce una disminución en el hábito y redirecciona los procarcinógenos a otras rutas de desintoxicación. Entre los grupos étnicos existe una variación significativa en el alelo CYP2A6 y en las frecuencias de genotipo (Oscarson y colab., 1999; Tyndale y colab., 2002). Estos datos apuntan a que el genotipo CYP2A6 posiblemente altere el riesgo de fumar, y también podría alterar el riesgo de enfermedades relacionadas con el fumar (Bartsch y colab., 2000) entre los diversos grupos étnicos.

Genética de la dependencia del alcohol

Heredabilidad de la dependencia del alcohol

Las estimaciones sobre la heredabilidad de la dependencia del alcohol, dependiendo de los criterios diagnósticos utilizados (es decir DSM-IV, CIE-10; véanse Recuadros 1.2 y 1.3), varían de 52% a 63% (Van den Bree y colab., 1998a). Al parecer, algunos sistemas diagnósticos son más sensibles para detectar influencias genéticas y podrían ser más apropiados para estudios que intenten hallar genes para la dependencia del alcohol (Van den Bree y colab., 1998a).

Los estudios con gemelos proporcionan estimaciones sobre la heredabilidad de la predisposición a la dependencia del alcohol de 51 a 65% en mujeres, y de 48 a 73% en hombres (Carmelli y colab., 1992; Kendler y colab., 1994; Heath y

colab., 1997; Johnson y colab., 1998; Han y colab., 1999a; Prescott, Aggen y Kendler, 1999; Prescott y Kendler, 1999; Enoch y Goldman, 2001). Las estimaciones sobre la heredabilidad fueron de 66% en mujeres y de 42 a 75% en hombres, respecto a la frecuencia del consumo de alcohol (Heath y colab., 1991; Heath y Martin, 1994), y de 57% en mujeres y de 24 a 61% en hombres, respecto a la cantidad promedio consumida al beber (Heath y colab., 1991).

Aún no es claro si el riesgo genético es un factor decisivo en la iniciación del beber o en el hacerlo durante la adolescencia (Han y colab., 1999a; Maes y colab., 1999; Stallings y colab., 1999). Podría ser que los efectos ambientales expliquen casi todas las variaciones en la iniciación del beber, aunque los factores genéticos son más importantes para explicar la frecuencia de la intoxicación (Viken y colab., 1999). Los factores genéticos contribuyen a la estabilidad respecto al tiempo (69-80%) en la frecuencia y la cantidad de alcohol consumido por cada ocasión de beber (Kaprio y colab., 1992; Carmelli y colab., 1993).

También se es factible utilizar estudios en gemelos para examinar otros aspectos de la dependencia de alcohol. La heredabilidad estimada para el uso temprano del alcohol fue significativamente mayor en muchachos (55%) que en mujeres jóvenes (11%) (Rose y colab., 2001). Los varones (pero no las mujeres) con un mayor riesgo de dependencia del alcohol presentaron una menor sensibilidad al etanol (Heath y colab., 1999b). El riesgo genético respecto a la dependencia del alcohol se incrementó en aquellos que reportaban un historial de trastornos de conducta o depresión importante, y entre aquellos sumamente neuróticos con inconformismo social, "terquedad", búsqueda de novedades o (sólo en mujeres) calificaciones de extroversión (Heath y colab., 1997). Probablemente hay genes específicos que influyen sobre la heredabilidad del síndrome de abstinencia del alcohol (revisado en Schuckit, 2000). Además, las influencias genéticas también alteran la búsqueda de tratamiento (41%) para la dependencia del alcohol, en la cual el entorno común explica otro 40% de la varianza (True y colab., 1996).

Estos hallazgos también indican la existencia de influencias genéticas en varias etapas del desarrollo de la dependencia de sustancias, y que ciertamente hay factores que influyen la conducta de búsqueda de tratamiento. Los criterios definitorios del fenotipo en cuestión pueden tener efectos significativos sobre los resultados del estudio. Aunque es claro que existe un componente genético para múltiples aspectos del hábito de beber alcohol (es decir la iniciación, frecuencia, cantidad y respuesta al alcohol), la relación entre genes y conducta del beber dista de ser simple.

Dependencia del alcohol y estudios de acoplamiento

Se identificó en el cromosoma 4q una posición muy cercana a la región de los genes de alcohol deshidrogenasa (ADH) (Long y colab., 1998; Reich y colab., 1998; Saccone y colab., 2000); se han asociado estos genes con efectos protectores en asiáticos, como se verá posteriormente en este mismo capítulo (Reich y colab., 1998). El hallazgo de un acoplamiento a 4q en tribus indias del suroeste de Estados Unidos, así como en estadounidenses de descendencia europea, apoya sustancialmente una función de los genes en esta posición, en lo que se refiere a

la dependencia del alcohol. También se han visto acoplamientos con el cromosoma 4p cerca del gen receptor GABA b1 (Long y colab., 1998).

En un estudio de pares de hermanos en Finlandia, la dependencia del alcohol mostró una evidencia débil de acoplamiento con una posición en el cromosoma 6, y significativas evidencias de acoplamiento con el receptor de serotonina 1B G861C (véase a continuación); en una tribu india del suroeste de Estados Unidos también se apreció un acoplamiento significativo de hermanos en pares con el cromosoma 6 (Lappalainen y colab., 1998). Los indicios más sólidos del acoplamiento con las posiciones de susceptibilidad para la dependencia del alcohol están en los cromosomas 1 y 7, y hay evidencias más modestas de una posición en el cromosoma 2 (Reich y colab., 1998). La mejor evidencia de acoplamiento se apreció en el cromosoma 11p (D11S1984), en cercana proximidad a los genes del receptor de dopamina D4 (DRD4) y de tirosina hidroxilasa (TH) (Long y colab., 1998).

Genes candidatos para la dependencia del alcohol

Aldehído deshidrogenasa

El alcohol se metaboliza en acetaldehído, que a su vez se metaboliza en acetato antes de ser eliminado del cuerpo. La forma mitocondrial de aldehído deshidrogenasa (ALDH2) es la enzima responsable en mayor medida del metabolismo del acetaldehído en acetato [para revisiones sobre el metabolismo del etanol y la dependencia véase Agarwal (2001); Li (2000); Ramchandani y colab. (2001)]. La deficiencia de ALDH2 produce una reacción adversa al alcohol debido a niveles elevados de

RECUADRO 5.2

Reacción de enrojecimiento al alcohol o “sensibilidad al alcohol”

Algunos individuos presentan una serie de síntomas luego del consumo de alcohol, que han sido relacionados con niveles elevados de acetaldehído. Estos niveles de acetaldehído se deben a alteraciones en el metabolismo del etanol, y pueden producir los síntomas siguientes:

- Vasodilatación, incremento en la temperatura de la piel, sensación de calor, rubor facial.
- Incremento en la respiración y el ritmo cardíaco.
- Disminución en la presión sanguínea.
- Broncoconstricción.
- Náusea y dolor de cabeza.
- Euforia o reacciones adversas.

Los neurotransmisores implicados en estas respuestas son las catecolaminas, opioides, prostaglandina, histamina y bradiquinina.

Fuente: Eriksson, 2001.

acetaldehído, lo que produce mayores síntomas de “cruda” (Wall y colab., 2000) y la reacción de rubor alcohólico o sensibilidad al alcohol (véase Recuadro 5.2) (Tanaka y colab., 1997; Li, 2000). El ALDH2 se halla en el cromosoma 4p, que ha sido ligado con la dependencia del alcohol en asiáticos y europeos.

El *ALDH2*1* es una forma muy activa que aparece con gran frecuencia entre la mayoría de las poblaciones étnicas, en tanto que el *ALDH2*2* es inactivo (o tiene muy baja actividad) y se observa con gran frecuencia entre asiáticos (es decir chinos, japoneses y coreanos). Se ha demostrado que el *ALDH2*2* está asociado con una significativa protección del alcohol en japoneses (Maezawa y colab., 1995; Nakamura y colab., 1996; Okamoto y colab., 2001), chinos Han (Chen y colab., 1999) y coreanos (Lee y colab., 2001). La variación genética en el *ALDH2* en varios grupos étnicos altera la cantidad de etanol consumido (Tanaka y colab., 1997; Sun y colab., 1999; Okamoto y colab., 2001) y el riesgo de parrandas con bebida (Luczak y colab., 2001). En algunos se observó una asociación con la enfermedad hepática (Chao y colab., 1997), pero no en todos los estudios (Maruyama y colab., 1999; Lee y colab., 2001), lo que puede deberse al efecto sobre los niveles de consumo. También se investigan otras variaciones de ALDH2.

Alcohol deshidrogenasa

El alcohol deshidrogenasa (ADH) metaboliza el alcohol en acetaldehído; existe como una familia de poligenes en el cromosoma 4p, que ha sido asociado con la dependencia del alcohol.

La frecuencia del alelo *ADH2*2* es menor en poblaciones con dependencia del alcohol, lo que indica un papel protector de *ADH2*2* (Thomasson y colab., 1994; Maezawa y colab., 1995; Nakamura y colab., 1996; Chen y colab., 1999). Por ejemplo, en pueblos aborígenes de Taiwán (Thomasson y colab., 1994), que tienen bajas frecuencias del alelo protector *ALDH2*2* (y por consiguiente serían más vulnerables), pero que también muestran con gran frecuencia *ADH2*2* (que también es protector), el efecto protector de *ADH2*2* es evidente. Esto también se ha apreciado en una población judía (Neumark y colab., 1998; Shea y colab., 2001). Un estudio descubrió que el genotipo *ADH2* tiene significativos efectos sobre el consumo y la dependencia en hombres, aunque no en mujeres (Whitfield y colab., 1998). El polimorfismo del *ADH2* también quedó asociado con el riesgo de pancreatitis crónica inducida por el alcohol (Maruyama y colab., 1999).

CYP2E1

El citocromo P-450 2E1 (CYP2E1) es una enzima hepática que también metaboliza etanol en acetaldehído. En humanos, se descubrió que los niveles de la actividad de CYP2E1 hepático variaban hasta en 15 veces. El gen *2E1* parece ser genéticamente polimórfico, y los alelos variantes *2E1* poco comunes se asocian con un metabolismo alterado del etanol (Watanabe, Hayashi y Kawajiri, 1994; Fairbrother y colab., 1998; McCarver y colab., 1998; Hu y colab., 1999; Sun y colab., 1999; Yoshihara y colab., 2000a). La nicotina incrementa el CYP2E1 hepático en modelos animales, y los fumadores tienen mayor actividad

del CYP2E1 que los no fumadores (Benowitz, Jacob y Saunders, 1999; Howard y colab., 2001). Consistentes con esto, los datos de estudios en gemelos indican que fumar puede contribuir al desarrollo de la tolerancia a los efectos del alcohol y a una menor sensación de intoxicación (Madden y colab., 1995; Madden, Heath y Martin, 1997), lo que hace pensar que fumar induce un metabolismo incrementado del alcohol. Aunque los estudios no se han enfocado a investigar si la variación genética en el *CYP2E1* altera por sí misma el riesgo de fumar, una curiosa asociación entre un polimorfismo del *CYP2E1* y los niveles del metabolito de la nicotina cotinina indica que el CYP2E1 puede alterar, directa o indirectamente, el fumar o el metabolismo de la nicotina/cotinina (Yang y colab., 2001). Actualmente se investiga la determinación de una función para la variación genética del *CYP2E1* en el riesgo de fumar (Howard y colab., 2002).

El consumo crónico de etanol resulta en la inducción del CYP2E1, que se supone desempeña un importante papel en la patogénesis de la enfermedad hepática inducida por alcohol, y es la causa de mayores índices de metabolismo de etanol observado en quienes consumen cantidades relativamente grandes de alcohol (Oneta y colab., 2002). Las variantes genéticas del *CYP2E1* pueden alterar la inducibilidad relativa, lo que es posible que altere el impacto sobre el riesgo de la dependencia del alcohol o del daño hepático resultante (Lucas y colab., 1995; Ueno y colab., 1996).

Genética de la dependencia de los opioides

Heredabilidad de la dependencia de los opioides

La heredabilidad de la dependencia de los opioides es alta, pues se estima que alcanza casi 70% (Tsuang y colab., 2001). Los estudios en gemelos hallaron consistentemente una mayor concordancia de la dependencia de opioides en gemelos monocigóticos que en dicigóticos, lo que indica una contribución genética significativa (Lin y colab., 1996; Tsuang y colab., 1996; 1999; 2001). El riesgo genético de la dependencia se divide en una vulnerabilidad común, o compartida, entre varias clases distintas de drogas, y una vulnerabilidad genética a la droga específica en cuestión. La dependencia de los opioides tiene el menor grado de vulnerabilidad común a la dependencia de sustancias, de 50%, lo que indica que puede haber componentes neuroquímicos específicos relacionados con opioides a la dependencia de la heroína. De lo anterior resulta claro que el uso y la dependencia de opioides son influidos cuando menos en parte por factores genéticos.

Dependencia de los opioides y estudios de acoplamiento

No se han realizado estudios de acoplamiento genético en familias relacionadas con la dependencia de opioides en humanos.

Genes candidatos para la dependencia de los opioides

El enfoque de genes candidatos requiere la selección de genes con posible relevancia para la característica en cuestión. En el caso de los opioides esto es fácil, puesto

que se conoce bien la farmacología de los receptores, por lo que existen, en consecuencia, buenos genes candidatos del sistema opioide endógeno. Los datos sobre la epidemiología genética nos indican que la mayor contribución genética a la dependencia de opioides proviene de efectos genéticos únicos en su tipo (es decir, aquellos que no se relacionan con la dependencia de otras drogas), lo que señala a componentes del sistema opioide endógeno como buenos genes candidatos. Se han muestreado las variaciones genéticas de los tres receptores conocidos (μ , δ y κ) y los genes que codifican los ligandos opioides (Mayer y Holtt, 2001).

Receptor opioide μ

El subtipo μ de receptor opioide es el principal blanco de la morfina y el mediador de los efectos de reforzamiento y recompensa de los opioides, lo que hace del gen del receptor opioide μ el principal candidato para la vulnerabilidad genética. Sin embargo, los datos no han asociado consistentemente este gen con la dependencia de los opioides. La secuencia del gen del receptor opioide μ identificó cinco polimorfismos nucleótidos (cambios en pares de base únicos en la secuencia de nucleótidos) en el gen (Bond y colab., 1998). Sin embargo, este polimorfismo no quedó asociado con la dependencia de la heroína en una muestra de individuos dependientes de la heroína en China (Li y colab., 1997) o en Alemania (Franke y colab., 2001). Sin embargo, un estudio sobre los chinos de Hong Kong descubrió una significativa asociación (Szeto y colab., 2001). Las personas que expresan una variante del receptor opioide μ tienen alteraciones en la función del eje hipotálamico-pituitario-adrenal, así como reacciones alteradas en otros procesos fisiológicos regulados mediante la activación del receptor opioide μ (Wand y colab., 2002). Las variaciones en la secuencia natural del gen del receptor opioide μ tienen poca influencia sobre la unión de ligandos o sobre la disminución de receptores, que podrían modificar la densidad y señales de los receptores (Befort y colab., 2001).

Receptor opioide κ

También se ha examinado el receptor opioide κ , y en un estudio se apreció una asociación positiva (Mayer y colab., 1997), aunque ésta no se replicó en un segundo estudio (Franke y colab., 1999). Se han descubierto siete variantes alélicas en el gen del receptor opioide κ -1 (LaForge y colab., 2000; Mayer y Holtt, 2001), pero no hay evidencias de que sean funcionales.

Receptor de dopamina D4

El receptor de dopamina D4 (DRD4) también ha presentado evidencias de asociación con la dependencia de opioides (Koltler y colab., 1997; Li y colab., 1997; Vandenberg y colab., 2000), aunque esto no quedó fundamentado por otro estudio (Franke y colab., 2000).

Prodinorfina

También se ha examinado la prodinorfina (Zimprich y colab., 2000). Sin embar-

go, las distribuciones alélicas de prodinorfina no fueron significativamente distintas en personas con dependencia de la heroína y controles.

CYP2D6

Las enzimas que metabolizan los opioides son genes que también resultan fuertes candidatos para su implicación en la susceptibilidad. El hallazgo más significativo en la dependencia de opioides es la asociación que se descubrió entre la dependencia de la codeína oral y la enzima metabolizante CYP2D6 (Tyndale, Droll y Sellers, 1997). Muchos opioides (codeína, oxicodona e hidrocodona, por ejemplo) son metabolizados por CYP2D6 en metabolitos de actividad cada vez mayor, principalmente morfina. Se estima que de 4 a 10% de los caucásicos carecen de actividad CYP2D6, debido a que heredaron 2 alelos no funcionales. Tyndale, Droll y Sellers (1997) descubrieron que en un grupo de personas con dependencia de opiáceos orales, no se descubrieron metabolizadores deficientes de CYP2D6 (prueba de exacta de Fisher, $p \leq 0.05$). En contraste, en el grupo no dependiente se encontró 4% de personas con metabolizadores deficientes de CYP2D6, lo que indica que el genotipo variante CYP2D6 ofrece protección contra la dependencia de opioides orales. Sin embargo, este hallazgo sigue siendo discutido (Mikus y colab., 1998).

Genética de los riesgos combinados de la dependencia de tabaco, alcohol, opioides y otras sustancias psicoactivas

Heredabilidad de la farmacodependencia

El riesgo genético influye sobre la predisposición a usar y desarrollar dependencia de alcohol, tabaco y opioides. Sin embargo, también existe una contribución genética relacionada con el uso y la dependencia de una combinación de alcohol, tabaco y otras sustancias (Carmelli y colab., 1992; Reed y colab., 1994; Swan, Carmelli y Cardon, 1996, 1997; Daepfen y colab., 2000; Hopfer, Stallings y Hewitt, 2001; Tsuang y colab., 2001).

Los estudios clásicos de Cadoret sobre adopción fueron cruciales para definir la importancia de los factores genéticos en el abuso de sustancias (Cadoret y colab., 1986, 1995). Estos estudios demostraron que el abuso de sustancias fue significativamente mayor en hijos adoptados cuyos padres biológicos eran dependientes del alcohol u otras sustancias psicoactivas, o con trastornos de la personalidad. Esto dio como resultado un modelo en donde dos factores genéticos y un factor ambiental independiente de la familia adoptiva incrementan el riesgo del abuso de sustancias.

La coocurrencia de la dependencia de tabaco y alcohol durante la vida tiene una marcada correlación genética, lo que indica una vulnerabilidad genética común (True y colab., 1999). Las características ambientales ejercen una importante influencia sobre la iniciación en el uso de alcohol y tabaco en adolescentes, en tanto que el uso de alcohol y tabaco en jóvenes ligeramente mayores estuvo más influida por factores de riesgo genéticos (Koopmans, van Doornen y Boomsma, 1997). Las personas que

fuman también tienen un mayor riesgo de dependencia severa del alcohol (Daepfen y colab., 2000). Existen correlaciones genéticas significativas entre los problemas de beber y fumar o consumir cuando menos media cajetilla (10 cigarrillos) diaria (Hopfer, Stallings y Hewitt, 2001). La influencia genética común del uso de alcohol y el fumar en mujeres es más clara en aquellos sujetos con la mayor severidad de uso del alcohol (Hopfer, Stallings y Hewitt, 2001).

Se ha demostrado que el fumar es un importante factor de riesgo para promover la progresión de la dependencia del alcohol (Bucholz, Heath y Madden, 2000). Este efecto podría ocurrir al disminuir los efectos del alcohol, porque la nicotina puede incrementar la actividad de la enzima metabolizadora del alcohol CYP2E1 (Madden y colab., 1995). Sin embargo, la dependencia del alcohol se asocia con una abstinencia más grave de la nicotina (Madden y colab., 1997). Esto indica que las dependencias del tabaco y el alcohol tienen en común una considerable proporción de genes (Carmelli y colab., 1990; Hetta, Corey y Kendler, 1999; Vanyukov y Tarter, 2000). Dicha influencia genética común permite explicar, en parte, las observaciones clínicas y epidemiológicas acerca de que las personas dependientes del alcohol muchas veces también dependen del tabaco.

Los estudios de familia muestran una fuerte agregación familiar de la dependencia de sustancias (Meller y colab., 1988; Mirin y colab., 1991; Kendler, Davis y Kessler, 1997; Bierut y colab., 1998; Merikangas y colab., 1998). Una estimación señala que hay un riesgo ocho veces mayor de dependencia de sustancias entre parientes de dependientes en comparación a los controles, lo cual se aplicó a una amplia gama de sustancias, incluyendo opioides, cannabis, sedantes y cocaína (Bierut y colab., 1998; Merikangas y colab., 1998).

Se utilizó un estudio a gran escala de poblaciones de gemelos para examinar la función de los genes en la transmisión familiar de la dependencia de sustancias (Kendler, 1998b). Este estudio a gran escala demostró que los factores genéticos influyen significativamente sobre la vulnerabilidad a la dependencia de sustancias. El entorno familiar es también importante, aunque éste influye predominantemente sobre la iniciación, en tanto que los factores genéticos tienen una mayor influencia sobre el uso intenso y la dependencia (Van den Bree y colab., 1998b; Kendler 2001). De acuerdo con dichas investigaciones, las estimaciones de heredabilidad de la dependencia de sustancias varían de entre 50% a 80%.

Pocos estudios examinan específicamente la interrelación o traslapamiento de la heredabilidad entre la dependencia de opioides y la del alcohol. Existen evidencias de factores aditivos, tanto comunes como específicos, transmitidos en familias (Beirut y colab., 1998). En general, las evidencias muestran que los factores causativos independientes operan principalmente respecto a la dependencia del alcohol y los opioides, aunque pueden haber algunos factores genéticos comunes relacionados con la dependencia en general.

Estudios de acoplamiento de la farmacodependencia

Las bien establecidas relaciones entre la dependencia del alcohol y el fumar han sido revisadas recientemente (Narahashi y colab., 2001). Aproximadamente una tercera

parte de las posiciones que demostraron la evidencia del acoplamiento con la conducta del fumar, también presentaron pruebas de acoplamiento con la dependencia del alcohol (Bergen y colab., 1999). Se observó una sólida evidencia de acoplamiento con el cromosoma 15 en un estudio familiar, que incluyó personas con dependencia del alcohol y fumadores fuertes (Merette y colab., 1999). Cabe hacer notar que se descubrió un acoplamiento con el alcohol en el cromosoma 19q12-13, que tal vez se deba a un acoplamiento con el fumar y la enzima polimórfica CYP2A6 (19q13.2), que puede inactivar la nicotina (Messina, Tyndale y Sellers, 1997).

Genes candidatos implicados en la farmacodependencia

Los estudios sobre los genes candidatos examinan alelos que podrían considerarse razonablemente como implicados en el trastorno. En la actualidad, las mejores variantes alélicas candidatas cumplen con cuando menos dos criterios: se ha demostrado que la variante altera la función, y la variante tiene muchas probabilidades de ser biológicamente relevante (Stoltenberg y Burmeister, 2000).

Existen dos tipos principales de genes que han sido asociados con la dependencia de drogas: los que tienen probabilidades de ser específicos a la dependencia en particular [por ejemplo, receptores nicotínicos y fumar, metabolismo del etanol y la dependencia del alcohol (Grant y colab., 1999)], y los que cumplen un papel común en todas o algunas dependencias. Las alteraciones genéticas en varias combinaciones de los genes de neurotransmisores y receptores (es decir serotonina, norepinefrina, GABA, glutamato y opioide), que modifican la función de las neuronas dopaminérgicas, pueden poner al individuo en riesgo de dependencia (Comings y Blum, 2000; Quattrocki, Baird y Yurgelun-Todd, 2000). Al igual que otros trastornos de la conducta, la dependencia de sustancias se hereda poligénicamente, es decir de muchos genes, y cada gen explica sólo un pequeño porcentaje de la varianza. En cada sección subsiguiente, los genes candidatos que pueden afectar de forma más general la dependencia seguirán a los genes candidatos específicos a la dependencia del tabaco, alcohol y opioides.

Sistemas GABA-érgicos

La inhibición de los sistemas GABA-érgicos en la sustancia negra afina la cantidad de dopamina en el núcleo accumbens o estriado ventral, un importante sitio para los efectos de todas las sustancias psicoactivas (véanse capítulos 3 y 4). Los bloqueadores del receptor GABA_A reducen algunas conductas inducidas por el etanol, como disminución motora y sedación. El papel de este receptor en la dependencia del alcohol está apoyado, además, por un alivio efectivo de los síntomas de abstinencia del alcohol mediante agonistas GABA_A (Parsian y Cloninger, 1997). Asimismo, uno de los cúmulos de receptores de GABA_A se ubica en el cromosoma 4, en una posición que se considera prominente en la dependencia del alcohol. Por consiguiente, el sistema GABA-érgico altera el riesgo de la dependencia y el alcohol (Loh y Ball, 2000).

La nicotina puede estimular el ritmo de disparo de las neuronas dopaminérgicas en el área tegmental ventral (ATV), aunque las neuronas GABA-érgicas pueden también ser un importante blanco de los efectos de la nicotina sobre el sistema nervioso central.

Receptor GABA_A α1. No se han descubierto asociaciones con ningún tipo de dependencia de sustancia (Parsian y Cloninger, 1997).

Receptor GABA_A α3. Se encontró una asociación para la dependencia del alcohol, pero no con sus subtipos (Parsian y Cloninger, 1997).

Receptor GABA_A α6. Hay algunas evidencias sobre la implicación de esta subunidad de receptores en la dependencia del alcohol, en estudios tanto en animales como humanos. Una posición para los efectos agudos del alcohol se ubica en el cromosoma 11 de ratones y codifica las subunidades $\gamma 2$, $\alpha 1$, $\alpha 6$ y $\beta 2$ de receptores GABA_A, lo que indica una función de estas subunidades en la respuesta al alcohol (Hood y Buck, 2000). Una subunidad variante $\alpha 6$ de receptor GABA_A segregada en una cepa de ratones que evita a propósito el consumo del alcohol, fundamenta una posible función de las variantes de este subtipo de receptor para alterar la predisposición genética a la preferencia por el alcohol (Saba y colab., 2001). Diferentes variantes de la subunidad $\alpha 6$ se asocian con una menor respuesta al alcohol (Iwata, Virkkunen y Goldman, 2000), (Loh y colab., 2000) y con la psicosis de Korsakoff (Loh y colab., 1999).

Receptor GABA_A β1. Las variantes del gen de receptor GABA_A β1 quedaron asociadas con la dependencia del alcohol (Parsian y Zhang, 1999).

Receptor GABA_A β2. Al probar las variantes del receptor GABA_A β2, se descubrió que no estaban asociadas con la dependencia o abstinencia del alcohol (Sander y colab., 1999a). El BanI RFLP en el gen de la subunidad de receptores GABA_A β2 se asoció con la dependencia del alcohol y la psicosis de Korsakoff (Loh y colab., 1999).

Receptor GABA_A β3. Se descubrió una asociación de variantes β3 del receptor GABA_A con la dependencia severa del alcohol (Noble y colab., 1998a).

Receptor GABA_A γ2. La variación funcionalmente relevante en GABA_A γ2, o en un gen estrechamente ligado, está genéticamente correlacionada con algunas respuestas conductuales al alcohol en ciertas cepas de ratones (Hood y Buck, 2000). No se han hallado asociaciones en humanos (Hsu y colab., 1998; Sander y colab., 1999a), excepto en presencia del trastorno antisocial de la personalidad (véase Recuadro 6.1) (Loh y colab., 2000).

Receptor GABA_B R1. Los datos indican que las variantes GABA_B R1 no aportan un efecto significativo a la varianza de la dependencia del alcohol (Sander y colab., 1999b). No obstante, la posible evidencia de asociaciones alélicas potenciales enfatiza la necesidad de llevar a cabo estudios ulteriores para probar relaciones mejor definidas entre el fenotipo y el genotipo.

Sistema dopa minérgico

Debido a su importancia en los circuitos de recompensa del cerebro, el sistema mesolímbico dopaminérgico ha sido implicado en los efectos de reforzamiento de muchas sustancias, incluyendo nicotina y etanol (Uhl y colab., 1998; Merlo Pich, Chiamulera y Carboni, 1999; Comings y Blum, 2000) (véase también Capítulo 3). Por consiguiente, los polimorfismos de genes en el sistema dopa-

minérgico son genes candidatos funcionales plausibles para la dependencia del tabaco y el alcohol. Los estudios de la última década han demostrado que los alelos del sistema receptor dopaminérgico se asocian con la dependencia del alcohol y el tabaco, así como con la de otras sustancias psicoactivas, la búsqueda de aventuras, la obesidad, el juego compulsivo y varias características de la personalidad. Éste es un ejemplo de variaciones genéticas en un sistema (el dopaminérgico, por ejemplo), que podrían alterar varias conductas, incluyendo la dependencia del alcohol y el tabaco.

Receptor de dopamina D1. Como se mencionó previamente, la conducta de fumar (definida por la cantidad de cigarrillos diarios durante un año) se ha relacionado con una posición genética en el cromosoma 5q (D5S1354) (Duggirala, Almasy y Blangero, 1999), que está cerca de la posición del receptor de dopamina D1 (DRD1). Se ha planteado que hay una asociación entre un polimorfismo y fumar, el uso de alcohol, el consumo de drogas ilícitas y el comprar, comer y jugar compulsivamente (Comings y colab., 1997), aunque no todos los estudios confirman un papel de DRD1 en el uso de alcohol (Hietala y colab., 1997; Sander y colab., 1995). Estos resultados indican una función de variantes genéticas del gen DRD1 en algunas conductas relacionadas con la dependencia y, además, una interacción de variantes genéticas de los genes DRD1 y DRD2 (Comings y colab., 1997).

Receptor de dopamina D2. Se han asociado variantes del receptor de dopamina D2 (DRD2) con la dependencia de alcohol, nicotina, cocaína y opioides, y con la búsqueda de aventuras, obesidad y juegos de azar, aunque los resultados no han sido consistentes (Noble, 2000; Noble y colab., 1998b). Se ha formulado la hipótesis de que el gen DRD2 tiene que ver con el reforzamiento (véase Capítulo 3).

Entre caucásicos no hispánicos que fumaban cuando menos una cajetilla de cigarrillos al día, que habían intentado infructuosamente dejar de fumar y que no eran dependientes del alcohol u otras drogas, el alelo DRD2 A1 era más prevalente que en los controles (Comings y colab., 1996), aunque esto no se observó en todos los estudios (Singleton y colab., 1998). Hubo una marcada relación inversa entre la prevalencia del alelo DRD2 A1 y la edad de empezar a fumar, y la máxima duración de tiempo desde que los fumadores habían dejado de fumar por propia voluntad (Comings y colab., 1996). Estos resultados apoyan el concepto de que el gen DRD2 es uno de entre una serie de múltiples factores de riesgo asociados con fumar (Comings y colab., 1996).

En resumen, el DRD2 puede no alterar el riesgo de la dependencia del alcohol, aunque los pacientes dependientes de alcohol con el alelo DRD2 A1 pueden sufrir una mayor severidad en su trastorno, medido con una escala de índices de alcoholismo (Connor y colab., 2002).

Existen unos cuantos ejemplos en los que se ha examinado la variación genética DRD2 junto con otros genes. Se han asociado variantes de DRD2 y los genes $\beta 3$ de la subunidad de receptores GABA_A con el riesgo de dependencia de alcohol; sin embargo, si tales variantes están combinadas el riesgo de la dependencia del alcohol es más grande que si se consideran por separado (Noble y

colab., 1998a). De modo similar, se ha demostrado que las variantes DRD2 y ADH2, si están combinadas, tienen una mayor asociación con el riesgo de la dependencia del alcohol que cada una por separado (Amad y colab., 2000).

Receptor de dopamina D3. El receptor DRD3 se encuentra presente en elevados niveles en el núcleo accumbens, una región implicada en la dependencia y recompensa de drogas (véase Capítulo 3). Se ha demostrado en algunos estudios que una variante del gen DRD3 altera las funciones. No se ha estudiado el papel de esta variante en el fumar, aunque se ha probado que altera trastornos psiquiátricos y el uso de algunas otras sustancias. Los estudios sobre DRD3 y la dependencia del alcohol no demostraron asociaciones significativas (Parsian y colab., 1997; Henderson y colab., 2000).

Receptor de dopamina D4. Se ha identificado una variante del gen DRD4, y se piensa que desempeña un papel en la dependencia de la nicotina. Al quedar expuestos a indicios del fumar antes de fumar cigarrillos altos en nicotina o cigarrillos de control, los individuos con el alelo de la variante DRD4 experimentaron más ansias, más excitación, menos efectos positivos y más atención a los indicios del fumar que aquellos sin el alelo variante (Hutchison y colab., 2002a). Estos resultados preliminares indican que los efectos gratificantes del fumar y los efectos benéficos de la terapia de sustitución de nicotina pueden depender, en parte, de factores genéticos implicados en la transmisión de dopamina.

Un estudio sobre la asociación del gen DRD4 demostró que los afroamericanos que contaban cuando menos con un alelo variante tenían un mayor riesgo de fumar, un menor tiempo hasta el primer cigarrillo de la mañana y una edad más temprana para iniciarse en el fumar (Shields y colab., 1998). Luego de recibir asesoría para dejar de fumar, ninguno de los fumadores con el alelo variante eran abstinentes a los 2 meses, en comparación con 35% de los fumadores que eran homocigóticos del genotipo no variante. El análisis de caucásicos no mostró un riesgo similar.

Algunos estudios han demostrado una asociación entre la dependencia del alcohol y la variación del receptor DRD4 (George y colab., 1993; Hutchison y colab., 2002b), en tanto que otros no (Parsian y colab., 1997; Ishiguro y colab., 2000; Albanese y colab., 2001).

Es interesante que la variación DRD4 incrementó el riesgo de la dependencia del alcohol en individuos con variantes *ALDH2*2* protectora, lo que indica que la variante DRD4 supera los efectos protectores de *ALDH2*2* (Muramatsu y colab., 1996).

Receptor de dopamina D5. Se han identificado varios polimorfismos funcionales (Cravchik y Gejman, 1999); sin embargo, para la iniciación en el fumar, no se presentó una asociación significativa con los cuatro marcadores DRD5 estudiados. Aunque estos datos no son consistentes con un marcado papel de DRD5 en la etiología de las conductas del fumar, un estudio indicó un papel de la posición en la variación del riesgo de usar sustancias y de conducta antisocial (Vanyukov y colab., 2000), lo cual apunta a la necesidad de efectuar otros estudios.

Transportador de dopamina. Se ha identificado un polimorfismo del transportador de dopamina que altera los índices de transcripción (producción de ARN mensajero,

ARNm) (Michelhaugh y colab., 2001), que están asociados con niveles alterados de la proteína transportadora de dopamina en el cerebro (Heinz y colab., 2000), lo que indica que el polimorfismo produce diferencias funcionales. Sin embargo, no se ha descubierto ninguna asociación con la dependencia de sustancias.

Dopamina beta hidroxilasa. Los fumadores con un genotipo particular de dopamina beta hidroxilasa (DBH) fumaban menos cigarrillos, en comparación con quienes no tenían el genotipo (McKinney y colab., 2000). Los fumadores fuertes (> 20 cigarrillos por día) tenían una mayor frecuencia del alelo variante DBH, en comparación con los fumadores ocasionales (McKinney y colab., 2000).

Monoamina oxidasa A. Las rutas de recompensa dopaminérgicas centrales producen dependencia, y son activadas por la nicotina y el alcohol, lo que indica que las variantes alélicas en genes implicados en el metabolismo de la dopamina puede ser importantes para las dependencias. La monoamina oxidasa (MAO) tiene relación con el metabolismo de los neurotransmisores, incluyendo dopamina, serotonina y norepinefrina. Existen dos formas distintas de MAO: MAO-A y MAO-B, ambas codificadas en los genes del cromosoma X.

La actividad de la MAO se reduce al fumar (Checkoway y colab., 1998). Un estudio descubrió que los fumadores con un cierto genotipo de la MAO-A fumaban más cigarrillos que aquellos sin el genotipo (McKinney y colab., 2000).

Se ha asociado una baja actividad de la MAO en plaquetas con la dependencia del alcohol, lo que hace más interesante la variación genética en estos genes. Las variaciones en los genes MAO-A y MAO-B difieren entre las personas con dependencia del alcohol y los controles (Parsian y colab., 1995). Una variante del gen MAO-A se relaciona con un riesgo de dependencia del alcohol y con una edad más temprana de inicio de la dependencia de sustancias en varones (Vanyukov y colab., 1995).

Se descubrieron significativas asociaciones de la dependencia del alcohol con la presencia de alelos MAO-A entre chinos Han, no así en grupos taiwaneses aborígenes (Hsu y colab., 1996). Se identificó un polimorfismo funcional en el alelo MAO-A, con mayor frecuencia en hombres con trastorno antisocial de la personalidad y dependencia del alcohol, pero no en aquellos con sólo dependencia del alcohol o en controles (Samochowiec y colab., 1999; Schmidt y colab., 2000).

Catecol-O-metiltransferasa. La catecol-O-metiltransferasa (COMT) inactiva las catecolaminas y fármacos de catecol. Un polimorfismo común en humanos se asocia con una variación de 3 y 4 veces en la actividad enzimática COMT (Lachman y colab., 1996). Puesto que el uso de etanol y nicotina está relacionado con una liberación acelerada de dopamina en zonas límbicas, es concebible que los sujetos que heredan alelos de baja actividad inactivarían más lentamente la dopamina, alterando con ello su vulnerabilidad al desarrollo de la dependencia. Se ha asociado el polimorfismo funcional que produce una mayor actividad enzimática con la dependencia del alcohol y el uso de polisustancias (Vandenbergh y colab., 1997; Horowitz y colab., 2000). No se halló ninguna relación entre este polimorfismo COMT y la iniciación del hábito de fumar, la persistencia y la cesación de fumar (David y colab., 2002).

Lo varones con genotipo COMT específico (30% del total de sujetos) reportaron un consumo de alcohol semanal 27% más elevado que los dos grupos de genotipos (Kauhanen y colab., 2000). Los resultados indican que el polimorfismo COMT es capaz de contribuir a la cantidad de ingesta de alcohol, no sólo en personas con dependencia, sino también en una población general de varones. Las perturbaciones visuales y auditivas entre personas con dependencia del alcohol y con síntomas de abstinencia fueron significativamente distintas entre los genotipos COMT (Nakamura y colab., 2001), lo que hace suponer que la actividad de la COMT podría afectar parcialmente la aparición del delirium tremens en estos individuos.

Tirosina hidroxilasa. La tirosina hidroxilasa (TH) es la enzima que limita el ritmo de síntesis de catecolamina. Se ha demostrado que la nicotina regula la TH, y ratones con más TH son menos sensibles a la nicotina. No se halló asociación entre un polimorfismo genético TH y el fumar (Lerman y colab., 1997).

Los resultados a la fecha inducen a pensar que no se ejerce una marcada dependencia del alcohol a través de los genes asociados con las variantes de la TH (Geijer y colab., 1997; Ishiguro y colab., 1998; Albanese y colab., 2001).

Sistemas serotoninérgicos

Los genes en el sistema de la serotonina son candidatos plausibles para la asociación con el fumar o la dependencia del alcohol, debido a la función que tiene la serotonina en la regulación del estado de ánimo, el control de impulsos, el apetito y la agresión (Veenstra-VanderWeele y colab., 2000). La nicotina es capaz de incrementar la liberación de serotonina, lo que indica que se podrían afectar algunos aspectos del fumar mediante variaciones en el sistema serotoninérgico (por ejemplo, perturbaciones de estado de ánimo variable durante la abstinencia, lo que provoca índices de cesación alterados). Además, se están examinando varios inhibidores de la reabsorción de serotonina por su utilidad en el dejar de fumar, así como para prevenir la ganancia de peso asociada con la cesación. Frecuentemente se han descrito alteraciones en la neurotransmisión serotoninérgica en pacientes que sufren de dependencia del alcohol, trastornos de ansiedad y narcolepsia; por consiguiente, el sistema serotoninérgico proporciona genes candidatos adicionales para la variación genética en la dependencia del alcohol y el fumar.

Receptores de serotonina. Aunque se han identificado polimorfismos funcionales en los receptores de serotonina, y se han asociado con dimensiones relevantes de la personalidad (el evitar daños, la dependencia y la recompensa, por ejemplo), no existen reportes sobre asociaciones entre los receptores de serotonina y la conducta del fumar. Los estudios sobre las variantes de los receptores de serotonina y la dependencia del alcohol identificaron algunos hallazgos positivos, y muchos negativos (Yoshihara y colab., 2000b). Podría ser necesario un fenotipo más claro, incluyendo variables de la personalidad, antes de obtener una mejor imagen sobre la función de los receptores de la serotonina en el riesgo genético de conductas relacionadas con el alcohol .

Receptor de serotonina 1B. La variante del gen del receptor 5HT1B (G861C) no se ha asociado con la dependencia del alcohol (Gorwood y colab., 2002; Kranzler y colab., 2002), ya sea por sí misma o con un diagnóstico antisocial comórbido (Kranzler y colab., 2002). Sin embargo, en personas con dependencia del alcohol con ALDH2 inactivo, aunque no en aquellas con ALDH2 activo, hubo una asociación con la variante del receptor 5HT1B (G861GC), lo que hace suponer que tiene una función en el desarrollo de algún tipo de dependencia del alcohol (Hasegawa y colab., 2002).

Receptor de serotonina 2A. Los datos indican que pueden haber variabilidades genéticas relativamente reducidas en el gen receptor HTR2A implicado en el desarrollo de la dependencia del alcohol (Nakamura y colab., 1999; Hwu y Chen, 2000; Preuss y colab., 2001; Hasegawa y colab., 2002).

Receptor de serotonina 2C. No existen evidencias de asociación del alelo HTR2C con la dependencia del alcohol (Lappalainen y colab., 1999; Schuckit y colab., 1999; Fehr y colab., 2000; Parsian y Cloninger, 2001).

Receptor de serotonina 5. En un estudio finlandés en personas con dependencia del alcohol y controles no se encontraron evidencias de diferencias en el alelo HTR 5 (Iwata y colab., 1998).

Receptor de serotonina 7. La variante HTR 7 L279 no está marcadamente asociada con la dependencia del alcohol o la impulsividad, aunque podría ser un alelo de predisposición en un subgrupo de personas con dependencia del alcohol y problemas múltiples de la conducta (Pesonen y colab., 1998).

Triptofano hidroxilasa. La variación genética en el triptofano hidroxilasa (TPH) podría afectar significativamente la neurotransmisión serotoninérgica y, por consiguiente, alterar el riesgo de dependencia.

No se ha descubierto ninguna asociación de alelos del TPH con la forma de fumar (Lerman y colab., 2001). Sin embargo, los individuos con un genotipo específico comienzan a fumar a una edad más temprana (Lerman y colab., 2001). Además, otro estudio halló una asociación con la iniciación del fumar, aunque no con la progresión hasta la dependencia de nicotina (Sullivan y colab., 2001). Estos datos permiten suponer que la variación en la producción de serotonina puede estar implicada en la etiología de la iniciación del fumar.

Se descubrió una mayor frecuencia del alelo TPH A en japoneses con dependencia del alcohol e historiales de conductas antisociales relacionadas con el beber (Ishiguro y colab., 1999), así como también en finlandeses con dependencia del alcohol que fueron delincuentes (Nielsen y colab., 1998). Sin embargo, no se identificaron asociaciones entre el alelo TPH A y la dependencia del alcohol sin trastornos de la personalidad (Han y colab., 1999b; Ishiguro y colab., 1999; Fehr y colab., 2001).

Transportador de serotonina. El gen (SLC6A4) transportador de serotonina (5-HTT) es un plausible gen candidato para el fumar y la predisposición a la dependencia del alcohol, debido a su asociación con características psicológicas relevantes a las conductas de fumar y beber. Un polimorfismo específico de este

gen fue asociado con numerosos trastornos psiquiátricos (depresión, trastornos de ansiedad, trastornos bipolares y esquizofrenia, por ejemplo).

Otros sistemas de interés

Colecistoquinina. El neuropéptido colecistoquinina (CCK) cumple un importante papel en el funcionamiento del sistema nervioso central, mediante una interacción con la dopamina y otros neurotransmisores. La interacción del CCK con el sistema dopaminérgico se ha relacionado con conductas asociadas con drogas psicoactivas (Vacarino, 1994; Crawley y Corwin, 1994).

La exposición crónica y aguda a la nicotina resulta en pérdida de peso asociada con un incremento de CCK en el hipotálamo; los antagonistas CCK mejoran los síntomas de la abstinencia a la nicotina, lo cual es consistente con una función del gen CCK que tiene que ver con un factor de riesgo para fumar (Comings y colab., 2001).

Receptores opioides. Tanto el etanol como los opioides activan el sistema de recompensa mesolímbico dopaminérgico, y las diferencias genéticas en la sensibilidad del sistema opioide endógeno respecto al alcohol podrían ser un valioso factor para determinar el riesgo del desarrollo de dependencia del alcohol o de su consumo excesivo (Gianoulakis, 2001). No se han identificado asociaciones consistentes.

Transportador de glutamato. Las rutas excitatorias mediadas con glutamato desempeñan un papel considerable en la patogénesis de la dependencia del alcohol. El transportador de glutamato astroglial EAAT2 confiere vulnerabilidad a la dependencia del alcohol; sin embargo, no se han observado asociaciones de un polimorfismo con la dependencia del alcohol, ni con la de esta sustancia y los síntomas fisiológicos de abstinencia severos o con la dependencia del alcohol y la conducta antisocial (Sander y colab., 2000).

Factores de confusión en estudios de acoplamiento y genes candidatos

Entorno

Los estudios en gemelos y familias indican un riesgo genético significativo de dependencia de alcohol y tabaco, así como una función significativa de los factores del medio ambiente (Stoltenberg y Burmeister, 2000; Crabbe, 2002). Es importante recordar esta última fuente de variación en el riesgo, por lo que se debe buscar la manera de integrar los estudios sobre las influencias genéticas y con los del entorno (véase más adelante en este capítulo). Esta difícil tarea fue revisada con respecto a una serie de trastornos complejos (Kiberstis y Roberts, 2002). Sin embargo, los recientes avances en la genética plantean la posibilidad de clasificar las complejas interacciones entre el genotipo y el entorno que determinan el desarrollo del fenotipo conductual de cada individuo. Obviamente, ésta es una dirección que requiere de mucha atención.

Heterogeneidad genética

Además de la heterogeneidad genética y diagnóstica, se anticipa que un mayor riesgo de diversos trastornos complejos como la dependencia de sustancias requiere de considerables variantes genéticas combinadas (Stoltenberg y Burmeister, 2000; Crabbe, 2002). Es muy posible que varios trastornos psiquiátricos sean causados por la interacción entre múltiples genes (Cooper, 2001). Esto hace pensar que tener un alelo de predisposición no implica un riesgo elevado; la mayoría de los portadores pueden no expresar el trastorno (Stoltenberg y Burmeister, 2000). Las cuestiones de heterogeneidad genética apuntan hacia la complejidad en los estudios sobre acoplamiento, así como en los que examinan un solo gen, o variante alélica, por vez (Wahlsten, 1999).

Fenotipo

Cuando menos algunos defectos genéticos parecen predisponer a las poblaciones a ciertas formas de dependencia que no caen dentro de las categorías bien definidas en DSM-IV o ICD-10 (véanse Recuadros 1.2 y 1.3). Éste, ciertamente, es el caso de la dependencia del tabaco, para la que se han propuesto y utilizado otras formas encaminadas a determinar la dependencia (por ejemplo, Fagerstrom y Schneider, 1989; Heatherton y colab., 1991). Del mismo modo, se descubrió que distintos síntomas de la dependencia del alcohol produjeron estimaciones sobre la heredabilidad que varían de 3% a 53% (Slutske y colab., 1999), y esto mismo se ha observado usando herramientas diagnósticas alternativas para la dependencia del alcohol (Van den Bree y colab., 1998a). Estos hallazgos indican la necesidad de definir claramente el fenotipo de interés. En otras palabras, definir con claridad el punto final (es decir, el riesgo relativo de beber más de 8 tragos por día, abstinencia del alcohol, riesgo relativo de iniciación del fumar, tolerancia inicial) podría mejorar la capacidad para identificar los genes específicos implicados.

Comorbilidad

Muchos trastornos psiquiátricos coocurren con la dependencia de sustancias (véase Capítulo 6). La comorbilidad entre los trastornos se comprenderá solamente cuando se conozca mejor la neurobiología subyacente de los trastornos. Los enfoques genético-conductistas permitirán a los investigadores probar directamente las causas de cada trastorno, así como la comorbilidad, y estimar la magnitud del efecto de cada factor contribuyente.

Cuestiones metodológicas

Los estudios sobre genes candidatos muchas veces llegan a resultados contradictorios. La razón de las diferencias en los hallazgos incluyen:

- Inconsistencias en las definiciones de “fumador” (por ejemplo, alguna vez vs. nunca, exfumador, >100 cigarrillos durante la vida, dependencia) y “conducta de fumar” (es decir, iniciación, mantenimiento, dejar de fumar, cesación, recaída).

- Cuestiones relacionadas con los polimorfismos sin función, la metodología (es decir, técnicas erróneas para genotipificar) y el poder estadístico.
- Genealogía étnica.

Las diferencias entre las definiciones de “fumadores”, “bebedores” y “genealogía étnica” probablemente contribuyen de forma notable a los resultados distintos de los estudios. Otra cuestión es que se estudian genes candidatos “atractivos” en diversos laboratorios, y en muchas ocasiones hay un sesgo hacia informar sobre descubrimientos positivos.

Otra cuestión es la práctica de examinar un gen, y en ocasiones un alelo, por vez. Aunque esto es más simple y requiere muestras más reducidas, existen ejemplos que indican que sólo cuando se examinan conjuntamente dos o más genes variables de forma genética (ALDH2 y ALD, por ejemplo) se llega a resultados trascendentes. Otra limitación del enfoque de genes candidatos es la cantidad de conocimientos de biología acerca del trastorno que se estudia. Esta cuestión también habla a favor de integrar enfoques de investigación, utilizando posiciones cromosómicas identificadas por estudios de acoplamiento o QTL, así como genes candidatos identificados en sistemas modelos como *Drosophila*, para identificar otros posibles genes candidatos. Para comprender las contribuciones genéticas a las conductas de fumar y beber, es necesario evaluar múltiples aspectos de la conducta, puesto que diferentes genes pueden afectar diferencialmente las distintas conductas. Los estudios a gran escala sobre variantes de genes múltiples y fenotipos claramente definidos nos darán una imagen más clara de los genes y los mecanismos específicos implicados.

Futuras direcciones

Los enfoques y descubrimientos genéticos descritos en este capítulo muestran el promisorio futuro que ofrece la investigación genética. Estos datos genéticos pueden ser, y han sido, utilizados para mejorar nuestros conocimientos acerca de la etiología de la dependencia de sustancias, así como sobre las variaciones de los riesgos entre un individuo y otro. Una vez identificados los genes que alteran la predisposición a la dependencia, un desafío importante será comprender cómo interactúan las funciones de estos genes con las influencias ambientales sobre la dependencia (Swan, 1999). El análisis de genes específicos permitirá realizar una exploración racional sobre los fundamentos bioquímicos de la acción de la nicotina, el alcohol y otras sustancias, y así como entender las asociaciones entre cambio conductual, predisposición genética y acción bioquímica. Aquellos genes y las proteínas que codifican se convertirán en los blancos primarios para crear nuevas herramientas diagnósticas, y servirán como base de nuevos tratamientos conductuales y farmacológicos.

La información genética podría ser útil para identificar individuos con mayor riesgo de dependencia de sustancias (y por consiguiente para refinar los enfoques preventivos), así como para predecir las consecuencias de la dependencia de sustancias en la salud (la toxicidad hepática, por ejemplo). Al obtener más conocimientos acerca de los genes implicados en la iniciación, el mantenimiento y la cesación de la dependencia de sustancias, se podrán desarrollar nuevos enfoques para los tratamientos farmacológicos y conductuales (Swan, 1999;

Sellers y Tyndale, 2000; Marteau y Lerman, 2001; Johnstone, York y Walton, 2002). Este campo de investigaciones también ofrece un gran potencial para utilizar la información genética de cada persona a fin de personalizar los tratamientos (por ejemplo, elegir el tratamiento apropiado, el fármaco y su dosis) y reducir al mínimo las reacciones adversas. Nuevamente, es importante destacar que tener cierta composición genética no necesariamente significa que se desarrollarán dependencias, aunque podría proporcionar información útil para los enfoques de tratamiento y de prevención.

En resumen, el tener más conocimientos sobre las influencias genéticas de las dependencias de sustancias promete incrementar nuestra comprensión acerca de los procesos que producen dependencias, y además nos dará nuevos enfoques para la prevención y el tratamiento.

Aspectos sociales y culturales

Debe enfatizarse que los complejos factores protectores y de riesgo genético para la dependencia operan dentro de un entorno biológico, social y cultural, lo que influye en el resultado en cada persona por sí misma. La siguiente sección destaca brevemente algunos de los factores sociales y culturales relevantes.

Factores de riesgo y de protección para la dependencia: panorama general

La investigación sobre los factores de riesgo de la dependencia implica comparar personas con y sin dependencias, así como efectuar estudios longitudinales en sujetos que se hacen dependientes o evitan la dependencia. Existen factores de riesgo en el entorno (es decir, clase social, movilidad, cambio social, cultura de amistades, estilo educativo y grupos de riesgo ocupacional) y factores de riesgo individual (es decir, disposición genética, maltratos durante la infancia, trastornos de la personalidad) (Uchtenhagen, 2000a,b). También deben considerarse las normas culturales, actitudes y opiniones sobre el uso de sustancias (es decir, aceptabilidad social, tolerancia, estigma) y las políticas locales, nacionales o regionales referentes a las drogas ilícitas, el tabaco y el alcohol, como factores de riesgo ambiental.

Los factores de riesgo para el uso problemático de drogas incluyen las perturbaciones familiares y los problemas de dependencia en la familia, el bajo rendimiento escolar, el aislamiento social, el inicio en el uso de sustancias a edad temprana, así como depresión y comportamiento suicida durante la adolescencia (Lloyd, 1998).

Aunque los factores de riesgo subrayan las influencias negativas y la importancia de la prevención, los factores protectores resaltan las alternativas positivas y la necesidad de la promoción de la salud. Los factores de protección pueden producir un efecto principal independiente, o actuar como variables que intervienen entre los factores de riesgo y el resultado conductual.

Los individuos aprovechan los recursos ambientales o personales que les permiten lidiar mejor con los desafíos del estrés y la salud (Antonovsky, 1987). Este concepto de la psicología social se refleja en la teoría sociológica del capital social, que con-

siste en la suma de recursos a que tienen acceso un grupo o un individuo mediante las relaciones sociales, familiares o institucionales (Klingemann y colab., 2001).

Los recursos ambientales incluyen situación económica, apoyo social, integración social, modelos de aprendizaje y factores temporales (Schmid, 2000). Respecto a los factores temporales, es importante la edad de inicio en el uso de sustancias, así como los sucesos en la vida que pueden caracterizarse por una mayor vulnerabilidad al uso de sustancias, como experimentar con drogas al entrar en la adolescencia, compensar factores de estrés al iniciarse en el mundo adulto profesional y afrontar la jubilación entre las edades de 55 y 65 años (véase Vogt, 2000a,b).

Existen algunas evidencias empíricas de que la desigualdad social y las diferencias de clase se relacionan con el uso arriesgado de sustancias psicoactivas, tanto lícitas como ilícitas. Por ejemplo, la disminución en el fumar en algunos países ha sido más rápida en hombres y mujeres de clases socioeconómicas más altas, y el beber muestra una relación inversa con el estado ocupacional (Marmot, 1997). En lo que se refiere a sustancias ilícitas, los estudios ecológicos demuestran que la pobreza de las comunidades en los países desarrollados es un poderoso predictor de sobredosis fatales de drogas, de cocaína y opioides. Por ejemplo, en un estudio realizado en una comunidad urbana de Nueva York, 69% de la varianza en sobredosis fatales de drogas podía explicarse por la pobreza (Marzuk y colab., 1997).

La pobreza también está asociada con problemas de nutrición y con una amplia gama de condiciones contextuales negativas: los individuos desnutridos son especialmente vulnerables a los efectos adversos del consumo de sustancias lícitas e ilícitas (Charness, 1999). El estado nutricional y general de la salud cumple un papel trascendente; por ejemplo, la diabetes, la hipertensión y el virus de la hepatitis C incrementan la vulnerabilidad al alcohol (Regev y Jeffers, 1999; Weathermon y Crabb, 1999). Más específicamente, los conocimientos sanitarios sobre el uso del alcohol y las actitudes contrarias al beber disminuyeron las probabilidades de la dependencia (Epstein y colab., 1995).

Los recursos personales incluyen la capacidad para lidiar con el problema, la autoeficacia, la percepción de riesgos, el optimismo, la conducta de cuidado de la salud, la capacidad de resistir la presión social y tener un comportamiento orientado hacia la salud. Estos recursos interactuarían con programas comunitarios, posiblemente se amplificarían con éstos y satisfarían la necesidad de recurrir con menos frecuencia al uso de sustancias, además de proporcionar un entorno sano donde el individuo se sentiría menos presionado a usar sustancias lícitas e ilícitas.

Sumario

Los estudios de familias, gemelos y adopción proporcionan sólidas evidencias de una contribución genética significativa, aunque no exclusiva, al desarrollo del uso y la dependencia de sustancias. Los factores ambientales, así como las experiencias específicas individuales, son también de la mayor importancia. Los estudios de familias y adopción que se han enfocado hacia el riesgo general del uso de sustancias demuestran que las farmacodependencias son una característica familiar, que puede atribuirse al entorno común o a los genes comunes. Los estudios en

gemelos demuestran consistentemente más concordancia monocigótica que dicigótica para las farmacodependencias, lo que indica un efecto genético.

Las significativas y complejas contribuciones genéticas a las farmacodependencias continúan motivando investigaciones para identificar variantes alélicas que contribuyan a la vulnerabilidad a la dependencia, aun si cada variante alélica contribuye sólo en una fracción modesta al problema en general. Los genotipos en posiciones que contienen alelos de vulnerabilidad podrían proporcionar mejores enfoques para tratar individuos vulnerables, y de esta forma optimizar el uso de recursos para la prevención y el tratamiento. Se podría aliviar el sufrimiento individual y social mediante mejores conocimientos sobre los complejos procesos humanos de la dependencia, mediante una aplicación cuidadosa de los enfoques genéticos complejos.

Los dos enfoques principales para estimar los componentes genéticos y ambientales de la varianza fenotípica son los estudios de gemelos y de adopción. Los estudios de gemelos indican firmemente la presencia de factores genéticos de riesgo en varios aspectos de la dependencia del tabaco y el alcohol, incluyendo iniciación, continuación, cantidad consumida y cesación. Además, múltiples estudios indican que hay considerables factores comunes a las dependencias del tabaco y el alcohol, lo que hace que la identificación de las influencias genéticas comunes y características a la sustancia sea crucial y desafiante. Además de estimar la responsabilidad genética, dichos estudios proporcionan información adicional sobre las contribuciones del entorno e identifican cuáles son compartidas (es decir, aquello que los gemelos tienen en común y que contribuye a su similitud) y cuáles no (lo que contribuye a su diferencia relativa) (Heath, Madden y Martin, 1998; Vanyukov y Tarter, 2000; Jacob y colab., 2001).

Tabla 5.1 Sumario de la heredabilidad de la dependencia de algunas sustancias.

Sustancia	Estimaciones de heredabilidad (%)	Acoplamiento	Genes candidatos
Nicotina	60–80	Cromosoma 5q cerca de las posiciones de los receptores D1	CYP2A6 Receptor de dopamina D4 Dopamina beta hidroxilasa
Alcohol	52–63	Posiciones en las cromosomas 4q, 6, 1, 7, 2, 11p, 10q	ALDH2, ADH, CYP2E1 GABAA _{6, 1, 3, 2} Receptor de dopamina D4 COMT (catecol-O-metiltransferasa) Receptor de serotonina 2A
Opioides	70	Ninguno identificado	CYP2D6
Riesgo combinado de dependencia de sustancias en general	50–80	Posiciones en el cromosoma 15, 19q12-13	Dopamina D1 receptor Receptor de dopamina D2 Receptor de dopamina D4 Monoamina oxidasa A

Referencias

- Agarwal DP (2001) Genetic polymorphisms of alcohol metabolizing enzymes. *Pathology and Biology* (Paris), **49**:703–709.
- Albanese V y colab. (2001) Quantitative effects on gene silencing by allelic variation at a tetranucleotide microsatellite. *Human Molecular Genetics*, **10**:1785–1792.
- Amad S y colab. (2000) Association of D2 dopamine receptor and alcohol dehydrogenase 2 genes with Polynesian alcoholics. *European Psychiatry*, **15**:97–102.
- Antonovsky A (1987) *Unraveling the mystery of health: how people manage stress and stay well*. San Francisco, CA, EE.UU. Jossey-Bass.
- Arinami T, Ishiguro H, Onaivi ES (2000) Polymorphisms in genes involved in neurotransmission in relation to smoking. *European Journal of Pharmacology*, **410**:215–226.
- Bartsch H y colab. (2000) Genetic polymorphism of CYP genes, alone or in combination, as a risk modifier of tobacco-related cancers. *Cancer Epidemiology Biomarkers Preview*, **9**:3–28.
- Befort K y colab. (2001) A single nucleotide polymorphic mutation in the human [micro] -opioid receptor severely impairs receptor signalling. *The Journal of Biological Chemistry*, **276**:3130–3137.
- Benowitz NL, Jacob III P, Saunders S (1999) Carbon monoxide, cigarette smoke and CYP2E1 activity [abstract]. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, **63**:154.
- Bergen AW y colab. (1999) A genome-wide search for loci contributing to smoking and alcohol dependence. *Genetic Epidemiology*, **17**(Suppl.1):S55–S60.
- Bierut LJ y colab. (1998) Familial transmission of substance dependence: alcohol, marijuana, cocaine, and habitual smoking: a report from the Collaborative Study on the Genetics of Alcoholism. *Archives of General Psychiatry*, **55**:982–988.
- Bond C y colab. (1998) Single nucleotide polymorphism in the human mu-opioid receptor gene alters beta-endorphin binding and activity: possible implications for opiate addiction. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America*, **95**:9608–9613.
- Bowers BJ (2000) Applications of transgenic and knockout mice in alcohol research. *Alcohol Research and Health*, **24**:175–184.
- Bucholz KK, Heath AC, Madden PA (2000) Transitions in drinking in adolescent females: evidence from the Missouri adolescent female twin study. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, **24**:914–923.
- Cadore R y colab. (1986) An adoption study of genetic and environmental factors in drug abuse. *Archives of General Psychiatry*, **43**:1131–1136.
- Cadore R y colab. (1995) Adoption study demonstrating two genetic pathways to drug abuse. *Archives of General Psychiatry*, **52**:42–52.
- Capecchi MR (1994) Targeted gene replacement. *Scientific American*, **270**:52–59.
- Carmelli D, Heath AC, Robinette D (1993) Genetic analysis of drinking behavior in World War II veteran twins. *Genetic Epidemiology*, **10**:201–213.

- Carmelli D y colab. (1990) Heritability of substance use in the NAS-NRC Twin Registry. *Acta Geneticae Medicae et Gemellologiae* (Roma), **39**:918.
- Carmelli D y colab. (1992) Genetic influence on smoking: a study of male twins. *New England Journal of Medicine*, **327**:829–833.
- Chao YC y colab. (1997) Alcoholism and alcoholic organ damage and genetic polymorphisms of alcohol metabolizing enzymes in Chinese patients. *Hepatology*, **25**:112–117.
- Charness ME (1999) Intracranial voyeurism: revealing the mammillary bodies in alcoholism. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, **23**:1941–1944.
- Checkoway H (1998) A genetic polymorphism of MAO-B modifies the association of cigarette smoking and Parkinson's disease. *Neurology*, **50**:1458–1461.
- Chen CC y colab. (1999) Interaction between the functional polymorphisms of the alcohol-metabolism genes in protection against alcoholism. *American Journal of Human Genetics*, **65**:795–807.
- Cheng LS, Swan GE, Carmelli D (2000) A genetic analysis of smoking behavior in family members of older adult males. *Addiction*, **95**:427–435.
- Comings DE, Blum K (2000) Reward deficiency syndrome: genetic aspects of behavioral disorders. *Progress in Brain Research*, **126**:325–341.
- Comings DE y colab. (1996) The dopamine D2 receptor (DRD2) gene: a genetic risk factor in smoking. *Pharmacogenetics*, **6**:73–79.
- Comings DE y colab. (1997) Studies of the potential role of the dopamine D1 receptor gene in addictive behaviors. *Molecular Psychiatry*, **2**:44–56.
- Comings DE y colab. (2001) Cholecystokinin (CCK) gene as a possible risk factor for smoking: a replication in two independent samples. *Molecular Genetics and Metabolism*, **73**:349–353.
- Connor JP y colab. (2002) D2 dopamine receptor (DRD2) polymorphism is associated with severity of alcohol dependence. *European Psychiatry*, **17**:17–23.
- Cooper B (2001) Nature, nurture and mental disorder: old concepts in the new millennium. *British Journal of Psychiatry*, **178**(Suppl. 40):S91–S101.
- Crabbe JC (2002) Genetic contributions to addiction. *Annual Review of Psychology*, **53**:435–462.
- Cravchik A, Gejman PV (1999) Functional analysis of the human D5 dopamine receptor missense and nonsense variants: differences in dopamine binding affinities. *Pharmacogenetics*, **9**:199–206.
- Crawley JN, Corwin RL (1994) Biological actions of cholecystokinin. *Peptides*, **15**:731–755.
- Crawley JN y colab. (1997) Behavioral phenotypes of inbred mouse strains: implications and recommendations for molecular studies. *Psychopharmacology* (Berlín), **132**:107–124.
- Daeppen JB y colab. (2000) Clinical correlates of cigarette smoking and nicotine dependence in alcohol-dependent men and women: the Collaborative Study Group on the Genetics of Alcoholism. *Alcohol and Alcoholism*, **35**:171–175.

- David SP y colab. (2002) No association between functional catechol O-methyl transferase 1947A>G polymorphism and smoking initiation, persistent smoking or smoking cessation. *Pharmacogenetics*, **12**:265–268.
- Duggirala R, Almasy L, Blangero J (1999) Smoking behavior is under the influence of a major quantitative trait locus on human chromosome 5q. *Genetic Epidemiology*, **17** Suppl 1:S139–S144.
- Edwards KL, Austin MA, Jarvik GP (1995) Evidence for genetic influences on smoking in adult women twins. *Clinical Genetics*, **47**:236–244.
- Enoch MA, Goldman D (2001) The genetics of alcoholism and alcohol abuse. *Current Psychiatry Reports*, **3**:144–151.
- Epstein JA y colab. (1995) The role of social factors and individual characteristics in promoting alcohol use among inner-city minority youths. *Journal of Studies on Alcohol*, **56**:39–46.
- Eriksson CJP (2001) The role of acetaldehyde in the actions of alcohol: update 2000. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, **25** (Suppl):S15–S32.
- Fagerstrom KO, Schneider NG (1989) Measuring nicotine dependence: a review of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *Journal of Behavioral Medicine*, **12**:159–182.
- Fairbrother KS y colab. (1998) Detection and characterization of novel polymorphisms in the CYP2E1 gene. *Pharmacogenetics*, **8**:543–552.
- Fehr C y colab. (2000) Sex differences in allelic frequencies of the 5-HT2C Cys23Ser polymorphism in psychiatric patients and healthy volunteers: findings from an association study. *Psychiatric Genetics*, **10**:59–65.
- Fehr C y colab. (2001) Serotonergic polymorphisms in patients suffering from alcoholism, anxiety disorders and narcolepsy. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, **25**:965–982.
- Franke P y colab. (1999) Human delta-opioid receptor gene and susceptibility to heroin and alcohol dependence. *American Journal of Medical Genetics*, **88**:462–464.
- Franke P y colab. (2000) DRD4 exon III VNTR polymorphism-susceptibility factor for heroin dependence: results of a case-control and a family-based association approach. *Molecular Psychiatry*, **5**:101–104.
- Franke P y colab. (2001) Nonreplication of association between mu-opioid receptor gene (OPRM1) A118G polymorphism and substance dependence. *American Journal of Medical Genetics*, **105**:114–119.
- Geijer T y colab. (1997) Tyrosine hydroxylase and dopamine D4 receptor allelic distribution in Scandinavian chronic alcoholics. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, **21**:35–39.
- George SR y colab. (1993) Polymorphisms of the D4 dopamine receptor alleles in chronic alcoholism. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **196**:107–114.
- Gianoulakis C (2001) Influence of the endogenous opioid system on high alcohol consumption and genetic predisposition to alcoholism. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, **26**:304–318.

- Gora-Maslak G y colab. (1991) Use of recombinant inbred strains to identify quantitative trait loci in psychopharmacology. *Psychopharmacology* (Berlín), **104**:413–424.
- Gorwood P y colab. (2002) Reappraisal of the serotonin 5-HT(1B) receptor gene in alcoholism: of mice and men. *Brain Research Bulletin*, **57**:103–107.
- Grant JD y colab. (1999) An assessment of the genetic relationship between alcohol metabolism and alcoholism risk in Australian twins of European ancestry. *Behavior Genetics*, **29**:463–472.
- Grisel JE (2000) Quantitative trait locus analysis. *Alcohol Research and Health*, **24**:169–174.
- Gu DF y colab. (2000) The use of long PCR to confirm three common alleles at the CYP2A6 locus and the relationship between genotype and smoking habit. *Annals of Human Genetics*, **64**:383–390.
- Han C, McGue MK, Iacono WG (1999) Lifetime tobacco, alcohol and other substance use in adolescent Minnesota twins: univariate and multivariate behavioral genetic analyses. *Addiction*, **94**:981–993.
- Han L y colab. (1999) No coding variant of the tryptophan hydroxylase gene detected in seasonal affective disorder, obsessive–compulsive disorder, anorexia nervosa, and alcoholism. *Biological Psychiatry*, **45**:615–619.
- Hasegawa Y y colab. (2002) Association of a polymorphism of the serotonin 1B receptor gene and alcohol dependence with inactive aldehyde dehydrogenase-2. *Journal of Neural Transmission*, **109**:513–521.
- Heath AC, Martin NG (1993) Genetic models for the natural history of smoking: evidence for a genetic influence on smoking persistence. *Addictive Behaviors*, **18**:19–34.
- Heath AC, Martin NG (1994) Genetic influences on alcohol consumption patterns and problem drinking: results from the Australian NH y MRC twin panel follow-up survey. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **708**:72–85.
- Heath AC, Madden PA, Martin NG (1998) Statistical methods in genetic research on smoking. *Statistical Methods in Medical Research*, **7**:165–186.
- Heath AC y colab. (1991) The inheritance of alcohol consumption patterns in a general population twin sample. II. Determinants of consumption frequency and quantity consumed. *Journal of Studies on Alcohol*, **52**:425–433.
- Heath AC y colab. (1995) Personality and the inheritance of smoking behavior: a genetic perspective. *Behavior Genetics*, **25**:103–117.
- Heath AC y colab. (1997) Genetic and environmental contributions to alcohol dependence risk in a national twin sample: consistency of findings in women and men. *Psychological Medicine*, **27**:1381–1396.
- Heath AC y colab. (1999a) Genetic and social determinants of initiation and age at onset of smoking in Australian twins. *Behavior Genetics*, **29**:395–407.
- Heath AC y colab. (1999b) Genetic differences in alcohol sensitivity and the inheritance of alcoholism risk. *Psychological Medicine*, **29**:1069–1081.
- Heath AC y colab. (2002) Estimating two-stage models for genetic influences on alcohol, tobacco or drug use initiation and dependence vulnerability in twin and family data. *Twin Research*, **5**:113–124.

- Heatherton TF y colab. (1991) The Fagerstrom Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *British Journal of Addiction*, **86**:1119–1127.
- Heinz A y colab. (2000) Genotype influences in vivo dopamine transporter availability in human striatum. *Neuropsychopharmacology*, **22**:133–139.
- Henderson AS y colab. (2000) COMT and DRD3 polymorphisms, environmental exposures, and personality traits related to common mental disorders. *American Journal of Medical Genetics*, **96**:102–107.
- Henningfield JE, Miyasato K, Jasinski DR (1985) Abuse liability and pharmacodynamic characteristics of intravenous and inhaled nicotine. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **234**:1–12.
- Hettema JM, Corey LA, Kendler KS (1999) A multivariate genetic analysis of the use of tobacco, alcohol, and caffeine in a population based sample of male and female twins. *Drug and Alcohol Dependence*, **57**:69–78.
- Hietala J y colab. (1997) Allelic association between D2 but not D1 dopamine receptor gene and alcoholism in Finland. *Psychiatric Genetics*, **7**:19–25.
- Hood HM, Buck KJ (2000) Allelic variation in the GABA A receptor gamma2 subunit is associated with genetic susceptibility to ethanol-induced motor incoordination and hypothermia, conditioned taste aversion, and withdrawal in BXD/Ty recombinant inbred mice. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, **24**:1327–1334.
- Hopfer CJ, Stallings MC, Hewitt JK (2001) Common genetic and environmental vulnerability for alcohol and tobacco use in a volunteer sample of older female twins. *Journal of Studies on Alcohol*, **62**:717–723.
- Horowitz R y colab. (2000) Confirmation of an excess of the high enzyme activity COMT val allele in heroin addicts in a family-based haplotype relative risk study. *American Journal of Medical Genetics*, **96**:599–603.
- Howard LA, Sellers EM, Tyndale RF (2002) The role of pharmacogenetically-variable cytochrome P450 enzymes in drug dependence. *Pharmacogenomics*, **3**:185–199.
- Howard LA y colab. (2001) Low doses of nicotine and ethanol induce CYP2E1 and chlorzoxazone metabolism in rat liver. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **299**:542–550.
- Hsu YP y colab. (1996) Association of monoamine oxidase A alleles with alcoholism among male Chinese in Taiwan. *American Journal of Psychiatry*, **153**:1209–1211.
- Hsu YP y colab. (1998) Search for mutations near the alternatively spliced 8-amino acid exon in the GABA A receptor gamma2 subunit gene and lack of allelic association with alcoholism among four aboriginal groups and Han Chinese in Taiwan. *Brain Research. Molecular Brain Research*, **56**:284–286.
- Hu Y y colab. (1999) Structural and functional characterization of the 5'-flanking region of the rat and human cytochrome P450 2E1 genes: identification of a polymorphic repeat in the human gene. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **263**:286–293.
- Hutchison KE y colab. (2002a) The DRD4 VNTR polymorphism influences reactivity to smoking cues. *Journal of Abnormal Psychology*, **111**:134–143.

Hutchison KE y colab. (2002b) The DRD4 VNTR polymorphism moderates craving after alcohol consumption. *Health Psychology*, 21:139–146.

Hwu HG, Chen CH (2000) Association of 5HT2A receptor gene polymorphism and alcohol abuse with behavior problems. *American Journal of Medical Genetics*, 96:797–800.

Ishiguro H y colab. (1998) Systematic search for variations in the tyrosine hydroxylase gene and their associations with schizophrenia, affective disorders, and alcoholism. *American Journal of Medical Genetics*, 81:388–396.

Ishiguro H y colab. (1999) The 5' region of the tryptophan hydroxylase gene: mutation search and association study with alcoholism. *Journal of Neural Transmission*, 106:1017–1025.

Ishiguro H y colab. (2000) Association study between genetic polymorphisms in the 14-3-3 eta chain and dopamine D4 receptor genes and alcoholism. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 24:343–347.

Iwata N, Virkkunen M, Goldman D (2000) Identification of a naturally occurring Pro385-Ser385 substitution in the GABA(A) receptor alpha6 subunit gene in alcoholics and healthy volunteers. *Molecular Psychiatry*, 5:316–319.

Iwata N y colab. (1998) Identification of a naturally occurring Pro15-Ser15 substitution in the serotonin 5A receptor gene in alcoholics and healthy volunteers. *Molecular Brain Research*, 58:217–220.

Jacob T y colab. (2001) An integrative approach for studying the etiology of alcoholism and other addictions. *Twin Research*, 4:103–118.

Johnson EO y colab. (1998) Extension of a typology of alcohol dependence based on relative genetic and environmental loading. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 22:1421–1429.

Johnstone EC, York EE, Walton RT (2002) Genetic testing: the future of smoking cessation therapy? *Expert Reviews in Molecular Diagnosis*, 2:60–68.

Kaprio J y colab. (1982) Cigarette smoking and alcohol use in Finland and Sweden: a cross-national twin study. *International Journal of Epidemiology*, 11:378–386.

Kaprio J y colab. (1992) Consistency and change in patterns of social drinking: a 6-year follow-up of the Finnish twin cohort. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 16:234–240.

Kauhanen J y colab. (2000) Association between the functional polymorphism of catechol-O-methyltransferase gene and alcohol consumption among social drinkers. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 24:135–139.

Kendler KS (2001) Twin studies in psychiatric disorders. *Archives of General Psychiatry*, 58:1005–1014.

Kendler KS, Prescott CA (1998) Cocaine use, abuse and dependence in a population-based sample of female twins. *British Journal of Psychiatry*, 173:345–350.

Kendler KS, Davis CG, Kessler RC (1997) The familial aggregation of common psychiatric and substance use disorders in the National Comorbidity Survey: a family history study. *British Journal of Psychiatry*, 170:541–548.

Kendler KS, Thornton LM, Pedersen NL (2000) Tobacco consumption in

- Swedish twins reared apart and reared together. *Archives of General Psychiatry*, **57**:886–892.
- Kendler KS y colab. (1994) A twin-family study of alcoholism in women. *American Journal of Psychiatry*, **151**:707–715.
- Kendler KS y colab. (1999) A population-based twin study in women of smoking initiation and nicotine dependence. *Psychological Medicine*, **29**:299–308.
- Kiberstis P, Roberts L (2002) It's not just the genes. *Science*, **296**:685.
- Klingemann H y colab. (2001) *Promoting self-change from problem substance use. Practical implications for policy, prevention and treatment*. Dordrecht, Kluwer Academic Publishers.
- Koopmans JR, van Doornen LJ, Boomsma DI (1997) Association between alcohol use and smoking in adolescent and young adult twins: a bivariate genetic analysis. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, **21**:537–546.
- Koopmans JR y colab. (1999) The genetics of smoking initiation and quantity smoked in Dutch adolescent and young adult twins. *Behavior Genetics*, **29**:383–393.
- Kotler M y colab. (1997) Excess dopamine D4 receptor (D4DR) exon III seven repeat allele in opioid-dependent subjects. *Molecular Psychiatry*, **2**:251–254.
- Kranzler HR, Hernandez-Avila CA, Gelernter J (2002) Polymorphism of the 5-HT1B receptor gene (HTR1B): strong within-locus linkage disequilibrium without association to antisocial substance dependence. *Neuropsychopharmacology*, **26**:115–122.
- Lachman HM y colab. (1996) Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics*, **6**:243–250.
- LaForge KS, Yuferov V, Kreek MJ (2000) Opioid receptor and peptide gene polymorphisms: potential implications for addictions. *European Journal of Pharmacology*, **410**:249–268.
- Lappalainen J y colab. (1998) Linkage of antisocial alcoholism to the serotonin 5-HT1B receptor gene in two populations. *Archives of General Psychiatry*, **55**:989–994.
- Lappalainen J y colab. (1999) HTR2C Cys23Ser polymorphism in relation to CSF monoamine metabolite concentrations and DSM-III-R psychiatric diagnoses. *Biological Psychiatry*, **46**:821–826.
- Le Y, Sauer B (2000) Conditional gene knockout using cre recombinase. *Methods in Molecular Biology*, **136**:477–485.
- Lee HC y colab. (2001) Association between polymorphisms of ethanol-metabolizing enzymes and susceptibility to alcoholic cirrhosis in a Korean male population. *Journal of Korean Medical Science*, **16**:745–750.
- Lerman C y colab. (1997) Lack of association of tyrosine hydroxylase genetic polymorphism with cigarette smoking. *Pharmacogenetics*, **7**:521–524.
- Lerman C y colab. (2001) Tryptophan hydroxylase gene variant and smoking behavior. *American Journal of Medical Genetics*, **105**:518–520.
- Li TK (2000) Pharmacogenetics of responses to alcohol and genes that influence alcohol drinking. *Journal of Studies on Alcohol*, **61**:5–12.

- Li TK y colab. (1997) Association analysis of the dopamine D4 gene exon III VNTR and heroin abuse in Chinese subjects. *Molecular Psychiatry*, **2**:413–416.
- Lin N y colab. (1996) The influence of familial and non-familial factors on the association between major depression and substance abuse/dependence in 1874 monozygotic male twin pairs. *Drug and Alcohol Dependence*, **43**:49–55.
- Lloyd C (1998) Risk factors for problem drug use: identifying vulnerable groups. *Drugs Education, Prevention and Policy*, **5**:217–232.
- Loh EW, Ball D (2000) Role of the GABA(A)beta2, GABA(A)alpha6, GABA(A)alpha1 and GABA(A)gamma2 receptor subunit genes cluster in drug responses and the development of alcohol dependence. *Neurochemistry International*, **37**:413–423.
- Loh EW y colab. (1999) Association between variants at the GABA(A)beta2, GABA(A)alpha6 and GABA(A)gamma2 gene cluster and alcohol dependence in a Scottish population. *Molecular Psychiatry*, **4**:539–544.
- Loh EW y colab. (2000) Association analysis of the GABA(A) receptor subunit genes cluster on 5q33-34 and alcohol dependence in a Japanese population. *Molecular Psychiatry*, **5**:301–307.
- Long JC y colab. (1998) Evidence for genetic linkage to alcohol dependence on chromosomes 4 and 11 from an autosome-wide scan in an American Indian population. *American Journal of Medical Genetics*, **81**:216–221.
- Loriot MA y colab. (2001) Genetic polymorphisms of cytochrome P450 2A6 in a case-control study on lung cancer in a French population. *Pharmacogenetics*, **11**:39–44.
- Lucas D y colab. (1995) Cytochrome P450 2E1 genotype and chlorzoxazone metabolism in healthy and alcoholic Caucasian subjects. *Pharmacogenetics*, **5**:298–304.
- Luczak SE y colab. (2001) Binge drinking in Chinese, Korean, and White college students: genetic and ethnic group differences. *Psychology of Addictive Behaviors*, **15**:306–309.
- McCarver DG (1998) A genetic polymorphism in the regulatory sequences of human CYP2E1: association with increased chlorzoxazone hydroxylation in the presence of obesity and ethanol intake. *Toxicology and Applied Pharmacology*, **152**:276–281.
- McGue M, Elkins I, Iacono WG (2000) Genetic and environmental influences on adolescent substance use and abuse. *American Journal of Medical Genetics*, **96**:671–677.
- McKinney EF y colab. (2000) Association between polymorphisms in dopamine metabolic enzymes and tobacco consumption in smokers. *Pharmacogenetics*, **10**:483–491.
- Madden PA, Heath AC, Martin NG (1997) Smoking and intoxication after alcohol challenge in women and men: genetic influences. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, **21**:1732–1741.
- Madden PA y colab. (1995) Alcohol sensitivity and smoking history in men and women. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, **19**:1111–1120.
- Madden PA y colab. (1997) Nicotine withdrawal in women. *Addiction*, **92**:889–902.

- Madden PA y colab. (1999) The genetics of smoking persistence in men and women: a multicultural study. *Behavior Genetics*, **29**:423–431.
- Maes HH y colab. (1999) Tobacco, alcohol and drug use in eight- to sixteen-year-old twins: the Virginia Twin Study of Adolescent Behavioral Development. *Journal of Studies on Alcohol*, **60**:293–305.
- Maezawa Y y colab. (1995) Alcohol-metabolizing enzyme polymorphisms and alcoholism in Japan. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, **19**:951–954.
- Marmot M (1997) Inequality, deprivation and alcohol use. *Addiction*, **92**(Suppl. 1):S13–S20.
- Marteau TM, Lerman C (2001) Genetic risk and behavioural change. *British Medical Journal*, **322**:1056–1059.
- Maruyama K y colab. (1999) Genotypes of alcohol-metabolizing enzymes in relation to alcoholic chronic pancreatitis in Japan. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, **23**(Suppl 4):S85–S91.
- Marzuk PM y colab. (1997) Poverty and fatal accidental drug overdoses of cocaine and opiates in New York City: an ecological study. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, **23**:221–228.
- Mayer P, Hollt V (2001) Allelic and somatic variations in the endogenous opioid system of humans. *Pharmacology and Therapeutics*, **91**:167–177.
- Mayer P y colab. (1997) Association between a delta-opioid receptor gene polymorphism and heroin dependence in man. *Neuroreport*, **8**:2547–2550.
- Meller WH y colab. (1988) Specific familial transmission in substance abuse. *The International Journal of the Addictions*, **23**:1029–1039.
- Merette C y colab. (1999) *Evidence of linkage in subtypes of alcoholism*. *Genetic Epidemiology*, **17**(Suppl. 1):S253–S258.
- Merikangas KR y colab. (1998) Familial transmission of substance use disorders. *Archives of General Psychiatry*, **55**:973–979.
- Merlo Pich E, Chiamulera C, Carboni L (1999) Molecular mechanisms of the positive reinforcing effect of nicotine. *Behavioral Pharmacology*, **10**:587–596.
- Messina ES, Tyndale RF, Sellers EM (1997) A major role for CYP2A6 in nicotine C-oxidation by human liver microsomes. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **282**:1608–1614.
- Michelhaugh SK y colab. (2001) The dopamine transporter gene (SLC6A3) variable number of tandem repeats domain enhances transcription in dopamine neurons. *Journal of Neurochemistry*, **79**:1033–1038.
- Mihailescu S, Drucker-Colin R (2000) Nicotine, brain nicotinic receptors, and neuropsychiatric disorders. *Archives of Medical Research*, **31**:131–144.
- Mikus G y colab. (1998) Relevance of deficient CYP2D6 in opiate dependence. *Pharmacogenetics*, **8**:565–568.
- Mirin SM y colab. (1991) Psychopathology in drug abusers and their families. *Comprehensive Psychiatry*, **32**:36–51.
- Miyamoto M y colab. (1999) CYP2A6 gene deletion reduces susceptibility to lung cancer. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **261**:658–660.

- Muramatsu T y colab. (1996) Association between alcoholism and the dopamine D4 receptor gene. *Journal of Medical Genetics*, **33**:113–115.
- Nakajima M y colab. (1996) Role of human cytochrome P4502A6 in C-oxidation of nicotine. *Drug Metabolism and Disposition*, **24**:1212–1217.
- Nakamura A y colab. (2001) Association between catechol-O-methyltransferase (COMT) polymorphism and severe alcoholic withdrawal symptoms in male Japanese alcoholics. *Addiction Biology*, **6**:233–238.
- Nakamura K y colab. (1996) Characteristics of Japanese alcoholics with the atypical aldehyde dehydrogenase 2*2. I. A comparison of the genotypes of ALDH2, ADH2, ADH3, and cytochrome P-4502E1 between alcoholics and nonalcoholics. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, **20**:52–55.
- Nakamura T y colab. (1999) Association of a polymorphism of the 5HT2A receptor gene promoter region with alcohol dependence. *Molecular Psychiatry*, **4**:85–88.
- Narahashi T y colab. (2001) Mechanisms of alcohol-nicotine interactions: alcoholics versus smokers. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, **25**(Suppl. ISBRA):S152–S156.
- Neumark YD y colab. (1998) Association of the ADH2*2 allele with reduced ethanol consumption in Jewish men in Israel: a pilot study. *Journal of Studies on Alcohol*, **59**:133–139.
- Nielsen DA y colab. (1998) A tryptophan hydroxylase gene marker for suicidality and alcoholism. *Archives of General Psychiatry*, **55**:593–602.
- Noble EP (2000) Addiction and its reward process through polymorphisms of the D2 dopamine receptor gene: a review. *European Psychiatry*, **15**:79–89.
- Noble EP y colab. (1998a) D2 dopamine receptor and GABA(A) receptor beta3 subunit genes and alcoholism. *Psychiatry Research*, **81**:133–147.
- Noble EP y colab. (1998b) D2 and D4 dopamine receptor polymorphisms and personality. *American Journal of Medical Genetics*, **81**:257–267.
- Okamoto K y colab. (2001) Effect of ALDH2 and CYP2E1 gene polymorphisms on drinking behavior and alcoholic liver disease in Japanese male workers. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, **25**(Suppl.):S19–S23.
- Oneta CM y colab. (2002) Dynamics of cytochrome P4502E1 activity in man: induction by ethanol and disappearance during withdrawal phase. *Journal of Hepatology*, **36**:47–52.
- Oscarson M y colab. (1999) Characterization and PCR-based detection of a CYP2A6 gene deletion found at a high frequency in a Chinese population. *FEBS Letters*, **448**:105–110.
- Parsian A, Cloninger CR (1997) Human GABA(A) receptor alpha1 and alpha3 subunits genes and alcoholism. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, **21**:430–433.
- Parsian A, Zhang ZH (1999) Human chromosomes 11p15 and 4p12 and alcohol dependence: possible association with the GABRB1 gene. *American Journal of Medical Genetics*, **88**:533–538.
- Parsian A, Cloninger CR (2001) Serotonergic pathway genes and subtypes of alcoholism: association studies. *Psychiatric Genetics*, **11**:89–94.

- Parsian A y colab. (1995) Monoamine oxidases and alcoholism. I. Studies in unrelated alcoholics and normal controls. *American Journal of Medical Genetics*, **60**:409–416.
- Parsian A y colab. (1997) No association between polymorphisms in the human dopamine D3 and D4 receptors genes and alcoholism. *American Journal of Medical Genetics*, **74**:281–285.
- Pesonen U y colab. (1998) Mutation screening of the 5-hydroxytryptamine₇ receptor gene among Finnish alcoholics and controls. *Psychiatry Research*, **77**:139–145.
- Picciotto MR, Wickman K (1998) Using knockout and transgenic mice to study neurophysiology and behavior. *Physiology Reviews*, **78**:1131–1163.
- Prescott CA, Kendler KS (1999) Genetic and environmental contributions to alcohol abuse and dependence in a population-based sample of male twins. *American Journal of Psychiatry*, **156**:34–40.
- Prescott CA, Aggen SH, Kendler KS (1999) Sex differences in the sources of genetic liability to alcohol abuse and dependence in a population-based sample of US twins. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, **23**:1136–1144.
- Preuss UW y colab. (2001) Impulsive traits and 5-HT_{2A} receptor promoter polymorphism in alcohol dependents: possible association but no influence of personality disorders. *Neuropsychobiology*, **43**:186–191.
- Quattrocki E, Baird A, Yurgelun-Todd D (2000) Biological aspects of the link between smoking and depression. *Harvard Review of Psychiatry*, **8**:99–110.
- Quinn JP (1996) Neuronal-specific gene expression — the interaction of both positive and negative transcriptional regulators. *Progress in Neurobiology*, **50**:363–379.
- Ramchandani VA, Bosron WF, Li TK (2001) Research advances in ethanol metabolism. *Pathology and Biology* (Paris), **49**:676–682.
- Rao Y y colab. (2000) Duplications and defects in the CYP2A6 gene: identification, genotyping, and in vivo effects on smoking. *Molecular Pharmacology*, **58**:747–755.
- Reed T y colab. (1994) Correlations of alcohol consumption with related covariates and heritability estimates in older adult males over a 14- to 18-year period: the NHLBI Twin Study. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, **18**:702–710.
- Regev A, Jeffers L (1999) Hepatitis C and alcohol. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, **23**:1543–1551.
- Reich T y colab. (1998) Genome-wide search for genes affecting the risk for alcohol dependence. *American Journal of Medical Genetics*, **81**:207–215.
- Rose RJ y colab. (2001) Drinking or abstaining at age 14? A genetic epidemiological study. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, **25**:1594–1604.
- Russell MAH (1987) Nicotine intake and its regulation by smokers. In: Martin WR y colab., eds. *Advances in behavioral biology. Vol. XX. Tobacco, smoking and nicotine*. Nueva York, NY, EE.UU. Plenum Press: 25–50.
- Saba L y colab. (2001) The R100Q mutation of the GABA(A) alpha(6) receptor subunit may contribute to voluntary aversion to ethanol in the sNP rat line. *Molecular Brain Research*, **87**:263–270.

Saccone y colab. (2000) A genome screen of maximum number of drinks as an alcoholism phenotype. *American Journal of Medical Genetics*, **96**:632-637.

Samochowiec J y colab. (1999) Association of a regulatory polymorphism in the promoter region of the monoamine oxidase A gene with antisocial alcoholism. *Psychiatry Research*, **86**:67-72.

Sander T y colab. (1995) Dopamine D1, D2 and D3 receptor genes in alcohol dependence. *Psychiatric Genetics*, **5**:171-176.

Sander T y colab. (1999a) Association analysis of sequence variants of GABA(A) alpha6, beta2, and gamma2 gene cluster and alcohol dependence. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, **23**:427-431.

Sander T y colab. (1999b) Association analysis of exonic variants of the gene encoding the GABA(B) receptor and alcohol dependence. *Psychiatric Genetics*, **9**:69-73.

Sander T y colab. (2000) Genetic variation of the glutamate transporter EAAT2 gene and vulnerability to alcohol dependence. *Psychiatric Genetics*, **10**:103-107.

Sauer B (1998) Inducible gene targeting in mice using the Cre/lox system. *Methods*, **14**:381-392.

Schuckit MA (2000) Genetics of the risk for alcoholism. *American Journal of the Addictions*, **9**:103-112.

Schuckit MA y colab. (1999) Selective genotyping for the role of 5-HT2A, 5-HT2C, and GABA alpha6 receptors and the serotonin transporter in the level of response to alcohol: a pilot study. *Biological Psychiatry*, **45**:647-651.

Schmid H (2000) Protektive faktoren. [Factores protectores.] En: Uchtenhagen A, Zieglgänsberger W, eds. *Suchtmedizin: konzepte, strategien und therapeutisches management*. [Medicina de las adicciones: conceptos, estrategias y manejo terapéutico.] Munich, Urban y Fischer Verlag: 226-234.

Schmidt LG y colab. (2000) Different allele distribution of a regulatory MAOA gene promoter polymorphism in antisocial and anxious-depressive alcoholics. *Journal of Neural Transmission*, **107**:681-689.

Sellers EM, Tyndale RF (2000) Mimicking gene defects to treat drug dependence. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **909**:233-246.

Sellers EM, Kaplan HL, Tyndale RF (2000) Inhibition of cytochrome P4502A6 increases nicotine's oral bioavailability and decreases smoking. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, **68**:35-43.

Sellers EM y colab. (in press) Inhibiting CYP2A6 decreases smoking and increases the detoxification of the procarcinogen 4-(methylnitrosamino)-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK). *Nicotine and Tobacco Research* (in press).

Shea SH y colab. (2001) ADH2 and alcohol-related phenotypes in Ashkenazic Jewish American college students. *Behavior Genetics*, **31**:231-239.

Shields PG y colab. (1998) Dopamine D4 receptors and the risk of cigarette smoking in African-Americans and Caucasians. *Cancer Epidemiology and Biomarkers Preview*, **7**:453-458.

Silverman MA y colab. (2000) Haplotypes of four novel single nucleotide polymorphisms in the nicotinic acetylcholine receptor beta2 subunit (CHRN2) gene

show no association with smoking initiation or nicotine dependence. *American Journal of Medical Genetics*, **96**:646–653.

Singleton AB y colab. (1998) Lack of association between the dopamine D2 receptor gene allele DRD2*A1 and cigarette smoking in a United Kingdom population. *Pharmacogenetics*, **8**:125–128.

Slutske WS y colab. (1999) The heritability of alcoholism symptoms: "indicators of genetic and environmental influence in alcohol-dependent individuals" revisited. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, **23**:759–769.

Spergel DJ y colab. (2001) Using reporter genes to label selected neuronal populations in transgenic mice for gene promoter, anatomical, and physiological studies. *Progress in Neurobiology*, **63**:673–686.

Stallings MC y colab. (1999) A twin study of drinking and smoking onset and latencies from first use to regular use. *Behavior Genetics*, **29**:409–421.

Stoltenberg SF, Burmeister M (2000) Recent progress in psychiatric genetics — some hope but no hype. *Human Molecular Genetics*, **9**:927–935.

Straub RE y colab. (1999) Susceptibility genes for nicotine dependence: a genome scan and follow up in an independent sample suggest that regions on chromosomes 2, 4, 10, 16, 17 and 18 merit further study. *Molecular Psychiatry*, **4**:129–144.

Sullivan PF, Kendler KS (1999) The genetic epidemiology of smoking. *Nicotine and Tobacco Research*, **1**(Suppl. 2):S51–S57; S69–S70.

Sullivan PF y colab. (2001) Association of the tryptophan hydroxylase gene with smoking initiation but not progression to nicotine dependence. *American Journal of Medical Genetics*, **105**:479–484.

Sun F y colab. (1999) Association of genetic polymorphisms of alcohol-metabolizing enzymes with excessive alcohol consumption in Japanese men. *Human Genetics*, **105**:295–300.

Swan GE (1999) Implications of genetic epidemiology for the prevention of tobacco use. *Nicotine and Tobacco Research*, **1**(Suppl. 1):S49–S56.

Swan GE, Carmelli D (1995) Characteristics associated with excessive weight gain after smoking cessation in men. *American Journal of Public Health*, **85**:73–77.

Swan GE, Carmelli D, Cardon LR (1996) The consumption of tobacco, alcohol, and coffee in Caucasian male twins: a multivariate genetic analysis. *Journal of Substance Abuse*, **8**:19–31.

Swan GE, Carmelli D, Cardon LR (1997) Heavy consumption of cigarettes, alcohol and coffee in male twins. *Journal of Studies on Alcohol*, **58**:182–190.

Szeto CY y colab. (2001) Association between mu-opioid receptor gene polymorphisms and Chinese heroin addicts. *Neuroreport*, **12**:1103–1106.

Tanaka F y colab. (1997) Polymorphism of alcohol-metabolizing genes affects drinking behavior and alcoholic liver disease in Japanese men. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, **21**:596–601.

Thomasson HR y colab. (1994) Low frequency of the ADH2*2 allele among Atayal natives of Taiwan with alcohol use disorders. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, **18**:640–643.

- Tiihonen J y colab. (2000) CYP2A6 genotype and smoking. *Molecular Psychiatry*, **5**:347–348.
- Tritto T y colab. (2001) Potential regulation of nicotine and ethanol actions by alpha4-containing nicotinic receptors. *Alcohol*, **24**:69–78.
- True WR y colab. (1996) Models of treatment seeking for alcoholism: the role of genes and environment. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, **20**:1577–1581.
- True WR y colab. (1999) Common genetic vulnerability for nicotine and alcohol dependence in men. *Archives of General Psychiatry*, **56**:655–661.
- Tsuang MT y colab. (1996) Genetic influences on DSM-III-R drug abuse and dependence: a study of 3,372 twin pairs. *American Journal of Medical Genetics*, **67**:473–477.
- Tsuang MT y colab. (1999) Genetic and environmental influences on transitions in drug use. *Behavior Genetics*, **29**:473–479.
- Tsuang MT y colab. (2001) The Harvard Twin Study of Substance Abuse: what we have learned. *Harvard Review of Psychiatry*, **9**:267–279.
- Tyndale RF, Sellers EM (2002) Genetic variation in CYP2A6-mediated nicotine metabolism alters smoking behavior. *Therapeutic Drug Monitoring*, **24**:163–171.
- Tyndale RF, Droll KP, Sellers EM (1997) Genetically deficient CYP2D6 metabolism provides protection against oral opiate dependence. *Pharmacogenetics*, **7**:375–379.
- Tyndale RF y colab. (2002) CYP2A6 lower activity genotypes are associated with decreased risk for smoking and varying frequency among ethnic groups. En: *Microsomes and drug oxidations*. Sapporo, Japón: Simposio Internacional sobre Microsomas y Oxidaciones de Fármacos: 150.
- Uchtenhagen A (2000a) Determinanten für drogenkonsum und –abhängigkeit. [Determinantes de uso de drogas y adicciones.] En: Uchtenhagen A, Zieglgänsberger W, eds. *Suchtmedizin: konzepte, strategien und therapeutisches management*. [Medicina de las adicciones: conceptos, estrategias y manejo terapéutico.] Munich, Urban y Fischer Verlag: 193–195.
- Uchtenhagen A (2000b) Risikofaktoren und schutzfaktoren: eine übersicht. [Factores protectores y de riesgo: un panorama general.] En: Uchtenhagen A, Zieglgänsberger W, eds. *Suchtmedizin: konzepte, strategien und therapeutisches management*. [Medicina de las adicciones: conceptos, estrategias y manejo terapéutico.] Munich, Urban y Fischer Verlag: 195–198.
- Ueno Y y colab. (1996) Effect of the cytochrome P450IIE1 genotype on ethanol elimination rate in alcoholics and control subjects. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, **20**(Suppl. 1):A17–A21.
- Uhl GR y colab. (1998) Dopaminergic genes and substance abuse. *Advances in Pharmacology*, **42**:1024–1032.
- Vaccarino FJ (1994) Nucleus accumbens dopamine-CCK interactions in psychostimulant reward and related behaviors. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, **18**:207–214.
- Vandenbergh DJ y colab. (1997) High-activity catechol-O-methyltransferase allele is more prevalent in polysubstance abusers. *American Journal of Medical Genetics*, **74**:439–442.

- Vandenbergh DJ y colab. (2000) Long forms of the dopamine receptor (DRD4) gene VNTR are more prevalent in substance abusers: no interaction with functional alleles of the catechol-o-methyltransferase (COMT) gene. *American Journal of Medical Genetics*, **96**:678–683.
- van den Bree MB, Svikis DS, Pickens RW (1998) Genetic influences in antisocial personality and drug use disorders. *Drug and Alcohol Dependence*, **49**:177–187.
- van den Bree MB y colab. (1998) Genetic analysis of diagnostic systems of alcoholism in males. *Biological Psychiatry*, **43**:139–145.
- Vanyukov MM, Tarter RE (2000) Genetic studies of substance abuse. *Drug and Alcohol Dependence*, **59**:101–123.
- Vanyukov MM y colab. (1995) Preliminary evidence for an association of a dinucleotide repeat polymorphism at the MAOA gene with early onset alcoholism/substance abuse. *American Journal of Medical Genetics*, **60**:122–126.
- Vanyukov MM y colab. (2000) Antisociality, substance dependence, and the DRD5 gene: a preliminary study. *American Journal of Medical Genetics*, **96**:654–658.
- Veenstra-van der Weele J, Anderson GM, Cook EH Jr (2000) Pharmacogenetics and the serotonin system: initial studies and future directions. *European Journal of Pharmacology*, **410**:165–181.
- Viken RJ y colab. (1999) Longitudinal analyses of the determinants of drinking and of drinking to intoxication in adolescent twins. *Behavior Genetics*, **29**:455–461.
- Vogt I (2000a) Risikoperioden im lebenszyklus. [Periodos de riesgo en el ciclo de vida.] En: *Uchtenhagen A, Zieglgänsberger W, eds. Suchtmedizin: konzepte, strategien und therapeutisches management. [Medicina de las adicciones: conceptos, estrategias y manejo terapéutico.]* Munich, Urban y Fischer Verlag: 212–215.
- Vogt I (2000b) Geschlechtsspezifische gefährdungen. [Peligros específicos al sexo.] En: *Uchtenhagen A, Zieglgänsberger W, eds. Suchtmedizin: konzepte, strategien und therapeutisches management. [Medicina de las adicciones: conceptos, estrategias y manejo terapéutico.]* Munich, Urban y Fischer Verlag: 215–219.
- Wall TL y colab. (2000) Hangover symptoms in Asian Americans with variations in the aldehyde dehydrogenase (ALDH2) gene. *Journal of Studies on Alcohol*, **61**:13–17.
- Wand GS y colab. (2002) The mu-opioid receptor gene polymorphism (A118G) alters HPA axis activation induced by opioid receptor blockade. *Neuropsychopharmacology*, **26**:106–114.
- Wahlsten D (1999) Single-gene influences on brain and behavior. *Annual Review of Psychology*, **50**:599–624.
- Watanabe J, Hayashi S, Kawajiri K (1994) Different regulation and expression of the human CYP2E1 gene due to the RsaI polymorphism in the 5'-flanking region. *Journal of Biochemistry (Tokio)*, **116**:321–326.
- Weathermon R, Crabb D (1999) Alcohol and medication interactions. *Alcohol Health and Research World*, **23**:40–54.
- Whitfield JB y colab. (1998) ADH genotypes and alcohol use and dependence in Europeans. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, **22**:1463–1469.

Yang M y colab. (2001) Individual differences in urinary cotinine levels in Japanese smokers: relation to genetic polymorphism of drug-metabolizing enzymes. *Cancer Epidemiology and Biomarkers Preview*, **10**:589–593.

Yoshihara E y colab. (2000a) The effects of the ALDH2*1/2, CYP2E1 C1/C2 and C/D genotypes on blood ethanol elimination. *Drug and Chemical Toxicology*, **23**:371–379.

Yoshihara E y colab. (2000b) The human serotonin receptor gene (HTR2) MspI polymorphism in Japanese schizophrenic and alcoholic patients. *Neuropsychobiology*, **41**:124–126.

Zhang X y colab. (2001) Lack of association between smoking and CYP2A6 gene polymorphisms in a Japanese population. *Nihon Arukoru Yakubutsu Igakkai Zasshi*, **36**:486–490.

Zimprich A y colab. (2000) An allelic variation in the human prodynorphin gene promoter alters stimulus-induced expression. *Journal of Neurochemistry*, **74**:472–477.

Trastornos Concurrentes

Introducción

Durante la última década ha habido una conciencia cada vez mayor del alto grado de comorbilidad (co-ocurrencia en el mismo individuo) entre varios trastornos psiquiátricos. Es decir, los individuos con historial de algún trastorno psiquiátrico son mucho más propensos a tener historial de algún otro trastorno de lo que podría explicarse por puro azar, (Robins y Regier, 1991; Kessler y colab., 1994). Lo más relevante en el presente reporte son los datos que indican que existe una alta comorbilidad entre cualquier trastorno mental y la dependencia de sustancias. Específicamente, estos datos indican que:

- La prevalencia de alcoholismo durante la vida en individuos con algún trastorno mental es de 22.3%, en comparación a un 14% en la población general; la probabilidad de padecer alcoholismo en personas con algún trastorno mental es 2.3 veces mayor que en quienes no padecen trastornos mentales (Regier y colab., 1990).
- Entre las personas con trastornos de uso de sustancias (excepto alcohol), el 53% también padece cuando menos un trastorno mental, con una proporción de probabilidades de 4.5 en comparación a personas sin trastornos de sustancias (excepto el alcohol) (Regier y colab., 1990).
- Hay un porcentaje mayor de fumadores entre personas con enfermedades mentales, particularmente esquizofrénicos, que en la población general. Dependiendo de la enfermedad mental en particular, se ha reportado que un 26 a 88% de los pacientes psiquiátricos fuman, en comparación a un 20 a 30% de la población general (Glassman y colab., 1990; Breslau, 1995; Hughes y colab., 1986).

Este alto grado de comorbilidad de enfermedades mentales y uso de sustancias sugiere fuertemente que estos trastornos están vinculados, debido a anomalías neurobiológicas y conductuales comunes. Aunque la mayoría de los científicos y clínicos concordarían con esta sugerencia, aún no es claro cuáles son los factores causales. Es decir: ¿Es la enfermedad mental la que produce dependencia de sustancias, o la dependencia de sustancias produce enfermedad mental? ¿La enfermedad mental y la dependencia de sustancias son manifestaciones sintomáticas independientes de las mismas neuropatologías subyacentes? Estos son temas de considerable interés y de investigaciones recientes a nivel clínico y preclínico.

El propósito de este capítulo es presentar varias hipótesis que pudieran explicar el alto grado de comorbilidad de la enfermedad mental y la farmacodependencia. Se pone énfasis especial en la comorbilidad de la esquizofrenia y la depresión con la dependencia de drogas ilícitas, el tabaco y el alcohol, con particular referencia a la dependencia de psicoestimulantes y tabaco. Se eligieron la esquizofrenia y la depresión debido a los altos costos sociales y económicos de estos dos trastornos (Rupp y Keith, 1993; Mauskopf y colab., 1999; Meltzer, 1999; Wong y Licinio, 2001), y por el hecho de que parecen estar altamente asociados con trastornos de uso de sustancias. En general, se subrayarán los hallazgos de las investigaciones de la última década, aunque también se hará referencia a hallazgos anteriores, si son relevantes. Finalmente, se discutirán las direcciones para las futuras investigaciones clínicas y preclínicas, así como las consideraciones para el tratamiento y prevención de trastornos de uso de sustancias.

Es también importante reconocer que los efectos de muchas sustancias psicoactivas pueden producir síndromes cuasi-psiquiátricos. Por ejemplo, como se discutió en el capítulo 4, las anfetaminas y la cocaína pueden inducir síntomas similares a la psicosis, y algunas drogas pueden producir alucinaciones, que son un aspecto de algunas psicosis. Además, las sustancias psicoactivas alteran los estados de ánimo, produciendo euforia y sensación de bienestar, o inducen depresión, especialmente durante la abstinencia de la sustancia. Las sustancias psicoactivas pueden alterar el funcionamiento cognitivo, que es también una característica central de muchas enfermedades mentales. Estos factores sugieren mecanismos neurobiológicos comunes para las enfermedades mentales y la dependencia de sustancias.

Las investigaciones de la comorbilidad de las enfermedades mentales y la dependencia de sustancias proporcionará nuevas explicaciones para ambos trastornos, y podrían proporcionar mejores estrategias de prevención y tratamiento para los trastornos, ya sea independientemente o cuando co-ocuran.

Hipótesis que pueden explicar la comorbilidad observada

Como se discutió anteriormente, la alta comorbilidad de enfermedades mentales y farmacodependencias en humanos (Rounsaville y colab., 1982; Robins y colab., 1984; Rounsaville y colab., 1987; Robins y Regier, 1991; Rounsaville y colab., 1991; Kessler y colab., 1994; Kosten, Markou y Koob, 1998) probablemente refleje similitudes en la neurobiología de estos trastornos psiquiátricos.

Se pueden postular cuatro hipótesis neurobiológicas para explicar la comorbilidad.

1. Los trastornos de uso de sustancias psicoactivas y otras enfermedades mentales son expresiones sintomáticas diferentes de las mismas anormalidades neurobiológicas preexistentes.
2. La administración repetida de sustancias produce (a través de neuroadaptaciones excesivas o posiblemente aberrantes a los efectos agudos de las sustancias) cambios biológicos que tienen algunos elementos en común con las anormalidades que median otras enfermedades mentales, como la depresión.

3. El uso de sustancias psicoactivas puede reflejar una automedicación, con la intención de revertir algunas de las anormalidades asociadas con la enfermedad mental; estas anormalidades pudieron haber existido antes del uso de sustancias, o pudieron haber sido causadas por este uso. Esta hipótesis está estrechamente relacionada con la segunda hipótesis, y no es independiente de ésta.
4. La farmacodependencia y otras enfermedades mentales tienen mecanismos neurobiológicos diferentes e independientes, y la comorbilidad observada es simplemente por azar. Sin embargo, esta hipótesis es poco probable, considerando la gran cantidad de datos epidemiológicos y neurobiológicos que indican lo contrario.

También existen otras razones posibles y no neurobiológicas para esta comorbilidad, como un factor ambiental común; sin embargo, una discusión detallada de estos factores está fuera del alcance de este reporte, que se centra en los mecanismos neurobiológicos. También existe una fuerte evidencia neurobiológica y genética de que cuando menos parte de la asociación tiene una base neurobiológica, como se discutirá posteriormente.

Se debe poner énfasis en que las primeras tres hipótesis no son por necesidad mutuamente excluyentes: la primera hipótesis puede ser verdad para un trastorno mental y una sustancia, en tanto que la segunda y tercera hipótesis pueden ser vigentes para otro tipo de trastornos y sustancias. Ciertamente, los actuales datos neurobiológicos y clínicos son consistentes con la noción de que cada hipótesis puede ser verdadera según el trastorno mental de que se trate, como se discutirá posteriormente. Asimismo, las tres primeras hipótesis pueden ser verdaderas para una sola población de pacientes. Es decir, una enfermedad mental y farmacodependencia en particular pueden ser originalmente expresiones sintomáticas de las mismas anormalidades neurobiológicas subyacentes; aunque el uso de la sustancia puede aliviar temporalmente algunos síntomas (es decir, a través de la automedicación), el uso a largo plazo de esta sustancia puede agravar la severidad general del trastorno mental. Estas hipótesis serán exploradas en el contexto de la esquizofrenia y la depresión.

Esquizofrenia

Tabaco y esquizofrenia

Existe un alto grado de comorbilidad de esquizofrenia y tabaquismo. La prevalencia de tabaquismo entre esquizofrénicos es 2 a 3 veces mayor que en la población general, y es considerablemente mayor que la prevalencia en cualquier otra población psiquiátrica (Masterson y O'Shea, 1984; Goff, Henderson y Amico, 1992; de Leon y colab., 1995; Hughes, 1996). Las estimaciones indican que más del 80–90% de pacientes esquizofrénicos fuman, en comparación a un 20 a 30% en la población general (Masterson y O'Shea, 1984; Goff, Henderson y Amico, 1992; de Leon y colab., 1995; Hughes, 1996; Diwan y colab., 1998). Además, los esquizofrénicos son generalmente fumadores fuertes (definido como un individuo que fuma más de 1.5 cajetillas de cigarrillos por día), fuman cigarrillos altos en alquitrán (que tam-

bién tienen un elevado contenido de nicotina), y extraen más nicotina de los cigarrillos que los fumadores no esquizofrénicos (Masterson y O'Shea, 1984; Hughes y colab., 1986; Olincy, Young y Freedman, 1997).

Hipótesis que explican la alta incidencia de tabaquismo en pacientes esquizofrénicos

La primera hipótesis postula que la alta prevalencia de tabaquismo en pacientes esquizofrénicos refleja un intento para reducir los efectos secundarios inducidos por los neurolépticos, como mal de Parkinson (dificultad para iniciar movimientos) y disquinesias tardías (que se explicarán posteriormente) (Jarvik, 1991). La esquizofrenia está asociada con una excesiva actividad en las rutas dopaminérgicas mesolímbica y mesocortical (ver Capítulo 2). Los fármacos neurolépticos que se utilizan para tratar la esquizofrenia bloquean los receptores de dopamina; sin embargo, bloquean tanto las rutas afectadas (mesolímbica, mesocortical) como las rutas no afectadas, como la ruta nigroestriada, implicada en la función motora. Por consiguiente, las medicaciones neurolépticas pueden producir efectos secundarios como parkinsonismo. El uso a largo plazo de neurolépticos también puede producir efectos secundarios asociados con los cambios en el cerebro que ocurren en respuesta al bloqueo a largo plazo de receptores de dopamina, como un incremento en la cantidad o sensibilidad de estos receptores. Estos cambios producen excesivos movimientos involuntarios, frecuentemente en la boca, zona facial y extremidades, conocidos como disquinesias tardías. Las evidencias anecdóticas indican que una proporción reducida de esquizofrénicos reportan que fumar les ayuda a reducir los efectos secundarios de su medicación antipsicótica (Glynn y Sussman, 1990). Generalmente se recetan mayores niveles de medicación neuroléptica a los esquizofrénicos fumadores que a los no fumadores (Goff, Henderson y Amico, 1992; Ziedonis y colab., 1994), porque fumar incrementa el metabolismo de estas medicaciones. Este cambio en el metabolismo es causado no por la nicotina sino por los "alquitranes" (hidrocarburos aromáticos polinucleares) en los cigarrillos, que inducen enzimas microsómicas hepáticas (Glassman, 1993; Ziedonis y colab., 1994). Los resultados de estudios de tabaquismo y los efectos secundarios de las medicaciones antipsicóticas son contradictorios, y reportan más efectos secundarios o menos efectos secundarios, o ningún cambio en éstos (Binder y colab., 1987; Yassa y colab., 1987; Decina y colab., 1990; Menza y colab., 1991; Goff, Henderson y Amico, 1992; Sandyk, 1993; Ziedonis y colab., 1994). La nicotina podría ayudar a disminuir estos efectos secundarios mediante sus efectos estimulantes sobre la dopamina, y también podrían reducirlos mediante sus efectos sobre la acetilcolina, que actúa en los ganglios basales (ver Capítulo 2), y otras áreas del cerebro que ayudan a coordinar los movimientos. Sin embargo, no se conoce actualmente el mecanismo exacto. Esto se discutirá más detalladamente al final de esta sección.

La segunda hipótesis relacionada con el tabaquismo y la esquizofrenia postula que la administración de nicotina al fumar tabaco mejora los déficit de regulación sensorial, y posiblemente déficit cognitivos aún más generalizados (Dalack, Healy

y Meador-Woodruff, 1998), que son característicos de los esquizofrénicos. (Freedman y colab., 1997). Nuevamente, no se conocen actualmente los mecanismos precisos que producen esto, aunque los efectos estimulantes de la nicotina sobre los sistemas dopaminérgico y colinérgico son fuertes candidatos.

La tercera hipótesis postula que la administración de nicotina al fumar tabaco mejora los síntomas negativos de la esquizofrenia más resistentes a la mayoría de los tratamientos antipsicóticos actualmente existentes (Marder, Wirshing y Van Putten, 1991; Dalack, Healy y Meador-Woodruff, 1998; Jibson y Tandon, 1998; Moller, 1998). La esquizofrenia se caracteriza por síntomas “positivos” y “negativos” (OMS, 1992; American Psychiatric Association, 1994). Los síntomas positivos reflejan un exceso o distorsión de funciones normales, como alucinaciones, delirios y pensamientos y habla desorganizados. Los síntomas negativos reflejan una disminución o ausencia de funciones normales, como la pérdida de placer en actividades que normalmente son placenteras, pérdida de motivación, reticencia a hablar o habla empobrecida, y falta de intensidad en las emociones. Estos síntomas parecen ser resultado de alteraciones en los procesos de recompensa y motivación asociados con la dopamina mesolímbica y mesocortical. Las evidencias clínicas acumuladas en las últimas décadas proporcionan cierto fundamento para las hipótesis de que los pacientes esquizofrénicos se automedican los síntomas negativos con cigarrillos (Marder, Wirshing y Van Putten, 1991; Dalack, Healy y Meador-Woodruff, 1998; Jibson y Tandon, 1998; Moller, 1998). En un estudio de 182 pacientes esquizofrénicos, los fumadores fuertes tenían significativamente menos síntomas negativos que los esquizofrénicos no fumadores (Ziedonis y colab., 1994). Además, los pacientes con síntomas negativos tienen menos probabilidades de dejar de fumar que otros pacientes esquizofrénicos que presentan pocos síntomas negativos, en tanto que no aparece tal relación para los síntomas positivos y dejar de fumar (Hall y colab., 1995). Es interesante hacer notar que los pacientes tratados con fármacos antipsicóticos atípicos como clozapina, risperidona y olanzapina, considerados como más efectivos contra los síntomas negativos que las medicaciones antipsicóticas neurolépticas tradicionales como haloperidol (Claghorn y colab., 1987), redujo en tabaquismo en un 25 a 30%, en comparación a los pacientes que reciben medicaciones típicas tradicionales (George y colab., 1995; McEvoy y colab., 1995; Marcus y Snyder, 1995; McEvoy y colab., 1999; Georger y colab., 2000). Si es cierto que los fármacos antipsicóticos atípicos son más efectivos contra los síntomas negativos que las medicaciones neurolépticas (Claghorn y colab., 1987), esto podría reflejar una menor necesidad de automedicarse cigarrillos para los síntomas negativos puesto que tienen un tratamiento más eficaz de estos síntomas con antipsicóticos atípicos. Esto podría estar relacionado con el hecho de que los antipsicóticos atípicos no permanecen en el receptor de dopamina D2 en tanto que los neurolépticos tradicionales sí lo hacen, permitiendo más transmisión fisiológica de dopamina (Kapur y Seeman, 2001). Por consiguiente, los antipsicóticos atípicos no tienen tantos efectos secundarios, y con ello disminuye la necesidad de nicotina para reducir estos efectos. En conjunto, estos resultados sugieren que la nicotina produce un efecto benéfico sobre los síntomas negativos en pacientes esquizofrénicos, y este efecto podría ser una de las razones por las que estos pacientes fumen excesivamente. El mecanismo neurobiológico más

probable para este efecto es el incremento en las funciones dopaminérgica y colinérgica del cerebro. Son necesarias otras investigaciones sobre el tema para determinar los mecanismos exactos que proporcionarán nueva luz sobre la etiología y tratamiento tanto de la esquizofrenia como de la dependencia de la nicotina.

Aunque los datos clínicos disponibles no favorecen una de las interpretaciones (en detrimento de las otras dos) de una reducción en el fumar con medicaciones antipsicóticas atípicas, estos hallazgos han desembocado en prometedoras especulaciones de que estas medicaciones “podrían jugar una función única en su tipo en el tratamiento de pacientes esquizofrénicos farmacodependientes”, y por razones que aún no se comprenden bien (Wilkins, 1997; Krystal y colab., 1999; McEvoy, Freudenreich y Wilson, 1999). Finalmente, y como se indicó antes, los pacientes esquizofrénicos podrían fumar para obtener mejoras en los tres dominios, es decir síntomas negativos, déficit cognitivo y efectos secundarios extrapiramidales inducidos por medicaciones neurolépticas.

Dependencia de psicoestimulantes (cocaína y anfetamina) y esquizofrenia

Existe un alto grado de comorbilidad entre la esquizofrenia y el uso de psicoestimulantes. El uso de psicoestimulantes es 2 a 5 veces mayor en pacientes esquizofrénicos en comparación a la población general, y más prevalente que en otras poblaciones psiquiátricas (LeDuc y Mittleman, 1995). Se estima que del 19 al 50% de los pacientes esquizofrénicos usan drogas psicoestimulantes (Cuffel, 1992; Ziedonis y colab., 1992; LeDuc y Mittleman, 1995; Patkar y colab., 1999). Sin embargo, es interesante que los pacientes esquizofrénicos parecen preferir los psicoestimulantes a las sustancias psicoactivas con propiedades sedantes, como opiáceos, barbitúricos y alcohol (Schneier y Siris, 1987; Dixon y colab., 1990; Mueser y colab., 1990). Ciertos síntomas de abstinencia de psicoestimulantes también se asemejan a los síntomas negativos de la esquizofrenia (American Psychiatric Association, 1994; Markou, Kosten y Koob, 1998; Green y colab., 1999; Ellenbroek y Cools, 2000). En conjunto, estas observaciones han resultado en varias hipótesis que intentan explicar la alta incidencia de uso de psicoestimulantes entre pacientes esquizofrénicos. Estas hipótesis no son mutuamente excluyentes, y son paralelas a las que se postularon para explicar la alta incidencia de tabaquismo entre pacientes esquizofrénicos. Los puntos en común de estas hipótesis no son sorprendentes, considerando que la cocaína y la anfetamina son drogas estimulantes psicomotoras, y la nicotina también se considera como un psicoestimulante relativamente leve.

Hipótesis que explican la alta incidencia de uso de psicoestimulantes entre pacientes esquizofrénicos

La primera hipótesis postula que la alta incidencia de uso de psicoestimulantes entre pacientes esquizofrénicos refleja un intento de reducir los efectos secundarios desagradables del tratamiento crónico con neurolépticos, incluyendo los efectos secundarios motores (Schneier y Siris, 1987; Robinson y colab., 1991). Las razones

probablemente son las mismas que para la nicotina. Brevemente explicado, los fármacos neurolépticos bloquean la dopamina, y un excesivo bloqueo de dopamina produce efectos secundarios motores y de otro tipo. Así, el uso de sustancias que incrementan la función de la dopamina parecen aliviar estos efectos.

La segunda hipótesis postula que la administración de psicoestimulantes mejora el déficit cognitivo asociado con la esquizofrenia (Cesarec y Nyman, 1985; Krystal y colab., 1999). Nuevamente, el mecanismo de este efecto posiblemente sea a través del incremento de la transmisión mesolímbica y mesocortical; sin embargo, existen pocas evidencias a favor, o en contra, de estas dos hipótesis.

La tercera hipótesis postula que la administración de psicoestimulantes mejora los síntomas negativos de la esquizofrenia más resistentes a la mayoría de los tratamientos antipsicóticos actualmente disponibles (Khantzian, 1985, 1997; Schneier y Siris, 1987; Dixon y colab., 1990; Sevy y colab., 1990; Rosenthal, Hellerstein y Miner, 1994; Krystal y colab., 1999). Los estudios experimentales realizados durante varias décadas en humanos indican claramente que aunque la administración aguda de Anfetamina exacerba los síntomas positivos de la esquizofrenia, la administración crónica disminuye los síntomas negativos (Angrist, Rotrosen y Gershon, 1980, 1982; Desai y colab., 1984; Khantzian, 1985; van Kammen y Boronow, 1988; LeDuc y Mittleman, 1995; Sanfilipo y colab., 1996; Krystal y colab., 1999). Además, los pacientes esquizofrénicos que usan psicoestimulantes presentan menos síntomas negativos severos que los pacientes que no los usan (Dixon y colab., 1991; Soni y Brownlee, 1991; Buckley y colab., 1994; Lysaker y colab., 1994). Es interesante hacer notar que Clozapina, un fármaco neuroléptico que ayuda a reducir los síntomas negativos de la esquizofrenia, redujo el uso de sustancias, incluyendo el uso de psicoestimulantes, en más del 85% de los pacientes, e impidió la reiniciación del uso de sustancias (Zimmet y colab., 2000).

Alcohol y esquizofrenia

Se han observado vínculos entre la esquizofrenia y la dependencia del alcohol similares a la esquizofrenia y el uso de nicotina o psicoestimulantes. Un individuo con dependencia del alcohol tiene 3.3 veces más posibilidades de también padecer esquizofrenia, en tanto que un paciente esquizofrénico tiene 3.8 veces más probabilidades de presentar dependencia del alcohol en comparación a la población general (Regier y colab., 1990). Sin embargo, no es claro cuáles son los factores que produzcan esta comorbilidad, y se han formulado algunas hipótesis para explicar esta asociación.

Hipótesis para explicar la alta incidencia de alcoholismo entre pacientes esquizofrénicos

Al igual que con otras sustancias psicoactivas, se ha sugerido que el uso de alcohol podría ser una automedicación para los síntomas de esquizofrenia; sin embargo, los datos disponibles no apoyan esta hipótesis de automedicación. La mayoría de los estudios clínicos, reportes de pacientes y observaciones clínicas anecdóticas indican

que el uso excesivo de alcohol produce una clara exacerbación de la sintomatología de la esquizofrenia (Soyka, 1994; Tsuang y Lohr 1994; Pristach y Smith, 1996; Gerding y colab., 1999). Además, al parecer aproximadamente un 30% de los pacientes comórbidos presentan un uso nocivo de alcohol antes de que surjan los primeros signos de esquizofrenia (Hambrecht y Hafner, 1996). En términos de esquizofrenia y dependencia del alcohol, la hipótesis que explica mejor los datos disponibles es que la dependencia del alcohol y la esquizofrenia son expresiones sintomáticas distintas de las mismas anormalidades neurobiológicas, donde el uso del alcohol exagera los síntomas de esquizofrenia. Se desconoce la naturaleza precisa de la base neurobiológica de esta asociación, aunque las investigaciones ayudarán a esclarecer tanto la etiología como el tratamiento de la esquizofrenia y la dependencia del alcohol. A continuación se discuten las hipótesis relacionadas con la base neurobiológica de esta asociación.

Interacciones neurobiológicas entre la esquizofrenia y los efectos de las sustancias psicoactivas

Para producir un alto grado de comorbilidad de esquizofrenia con farmacodependencias, existen varios sistemas cerebrales en donde pueden interactuar las anormalidades relacionadas con la esquizofrenia y los efectos de las sustancias psicoactivas. Uno de estos sistemas es el mesolímbico dopaminérgico, junto con sus conexiones eferentes y aferentes con otros lugares y sistemas del cerebro. Este sistema está comprendido por proyecciones dopaminérgicas de una zona en el cerebro medio, llamada área tegmental ventral (ATV), hacia la región del cerebro frontal del núcleo accumbens (también llamado estriado ventral) (Mogenson y colab., 1980) (ver Capítulo 2). Existen considerables evidencias de que una actividad incrementada del sistema mesolímbico dopaminérgico está crucialmente implicada en la mediación de los efectos gratificantes de casi todas las sustancias psicoactivas (Koob, 1992; Koob y colab., 1993; Wise, 1998), y posiblemente en la avidez de la droga (Markou y colab., 1993; Self, 1998; Kilts y colab., 2001), aunque los sistemas de “memoria” podrían estar también crucialmente implicados en la avidez y la dependencia (Holden, 2001; Vorel y colab., 2001) (ver Capítulo 3). Se ha demostrado que la administración de la mayoría de las sustancias psicoactivas, como cocaína, anfetamina, nicotina y opioides, incrementa los niveles de dopamina en el núcleo accumbens (por ejemplo DiChiara y colab., 1999) (ver Capítulos 3 y 4). Además, se pueden presentar incrementos similares de los niveles de dopamina en la amígdala, un lugar límbico cerebral que se cree implicado en los efectos gratificantes de las sustancias psicoactivas y que está interconectado con el estriado ventral. Desde hace mucho se ha implicado un incremento en el funcionamiento del sistema mesolímbico dopaminérgico en la patofisiología de la esquizofrenia (Snyder, 1976; Carlsson, 1977). Las medicaciones neurolépticas antipsicóticas son antagonistas de los receptores de dopamina y, por consiguiente, se piensa que sus efectos terapéuticos implican amortiguar un sistema dopaminérgico demasiado activo (Carlsson, 1978). En consistencia con esta noción está el hallazgo de la administración de altas dosis

de drogas psicoestimulantes que incrementan los niveles de dopamina en el núcleo accumbens también pueden inducir un estado psicótico transitorio en individuos sanos (Bell, 1965; Angrist y Gershon, 1970; Griffith y colab., 1972). Por consiguiente, se ha argumentado que la hiperactividad del sistema dopaminérgico, o hiperdopaminergia, de los pacientes esquizofrénicos, los hace más susceptibles a buscar y usar sustancias psicoactivas, y a ser más susceptibles a sus efectos gratificantes (Chambers, Krystal y Self, 2001).

Además, las anormalidades del desarrollo en el hipocampo y la corteza prefrontal asociados con esquizofrenia podrían también contribuir al mal funcionamiento del sistema del núcleo accumbens (Chambers, Krystal y Self, 2001). Existen cada vez más evidencias de que los pacientes esquizofrénicos presentan una perturbación en la distribución de células en el hipocampo (Scheibel y Conrad, 1993; Fatemi, Earle y McMenomy, 2000; Webster y colab., 2001), y reducciones en el volumen hipocámpico (Bogerts y colab., 1993; Razi y colab., 1999; Heckers, 2001; Rajarethinam y colab., 2001). En el cerebro sano, se ha demostrado que las proyecciones de glutamato del hipocampo y la corteza prefrontal modulan la actividad de las neuronas dopaminérgicas en el núcleo accumbens (junto con señales de otros lugares del cerebro como la amígdala, el tálamo y la corteza entorrina) y las señales conductuales del núcleo accumbens (Wilkinson y colab., 1993; Grace, 1995; Finch, 1996; Blaha y colab., 1997; Mittleman, Bratt y Chase, 1998; Legault, Rompre y Wise, 2000). Se ha formulado la hipótesis de que en la esquizofrenia existe un mal funcionamiento del control glutamatérgico inhibitorio normal ejercido por proyecciones desde el hipocampo y la corteza prefrontal sobre el núcleo accumbens, lo que produce un incremento en el comportamiento de búsqueda y el consumo de drogas. Es decir, la neuropatología de la esquizofrenia podría contribuir a la vulnerabilidad al uso de sustancias, y eventualmente a la dependencia, al incrementar la sensibilidad de los pacientes esquizofrénicos a los efectos gratificantes positivos de las sustancias psicoactivas. En apoyo de esta hipótesis, los datos preliminares indican que los pacientes esquizofrénicos presentan una avidez más intensa de cocaína durante los tres primeros días de abstinencia, en comparación a los usuarios de cocaína no esquizofrénicos (Carol y colab., 2001). Esta conceptualización teórica es consistente con la primera hipótesis discutida al inicio de este capítulo: la esquizofrenia y la dependencia de sustancias son expresiones sintomáticas distintas de la misma neuropatología.

Además de un exceso de funciones dopaminérgicas en las regiones mesolímbica y mesocortical, otra anormalidad neurobiológica que caracteriza la esquizofrenia es un menor funcionamiento de los sistemas dopaminérgicos corticales. Se ha sugerido que esta hipofrontalidad contribuye al déficit cognitivo asociados con la esquizofrenia (Knable y Weinberger, 1997; Dalack, Healy y Meador-Woodruff, 1998; Hazlett y colab., 2000). Las medicaciones antipsicóticas atípicas, relativamente efectivas para mejorar el déficit cognitivo en pacientes esquizofrénicos, también incrementa la actividad dopaminérgica en la corteza frontal (Nomikos y colab., 1994; Meltzer, Park y Kessler, 1999; Pallanti, Quercioli y Pazzagli, 1999; Rowley y colab., 2000; Cuesta, Peralta y Zarzuela, 2001; Harvey y Keefe, 2001). Los incrementos en el funcionamiento del sistema dopaminérgico cortical también pueden ser inducidos mediante la administración de una variedad de sustancias psicoactivas que

utilizan los pacientes esquizofrénicos. Específicamente, los psicoestimulantes como anfetamina, cocaína y nicotina incrementan los niveles de dopamina en la corteza frontal (Sorg y Kalivas, 1993; Marshall y colab., 1997; Tanda y colab., 1997; Beyer y Steketee 2000; Balla y colab., 2001). Ciertamente, se ha demostrado que la administración de nicotina fumada mejora algunos déficits cognitivos en pacientes esquizofrénicos (George y colab., 2002), y se demostrado que implica la activación de la corteza prefrontal (Funahashi y Kubota, 1994; Goldman-Rakic, 1995; Callicott y colab., 1998; Kikuchi-Yorioka y Sawagushi, 2000; Manoach y colab., 2000). En conclusión, la especulación de que las sustancias psicoactivas incrementan el funcionamiento de la corteza frontal, y por consiguiente producen una mejor función cognitiva en pacientes esquizofrénicos, es consistente con la hipótesis de automedicación de la comorbilidad de la esquizofrenia con dependencia de sustancias.

Otro sistema neurotransmisor que recientemente ha sido fuertemente implicado en la esquizofrenia y dependencia de sustancias es el sistema glutamatérgico. Se ha formulado la hipótesis de que las alteraciones en la neurotransmisión glutamatérgica están críticamente implicadas en la mediación de los síntomas de esquizofrenia, en base a las bien establecidas observaciones de que la administración de fenciclidina (PCP) induce síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia en usuarios de PCP y voluntarios humanos, y exacerba los síntomas positivos y negativos en pacientes esquizofrénicos, que asemejan un episodio psicótico agudo (Allen y Young, 1978; Snyder, 1980; Javitt y Zukin, 1991; Duncan, Sheitman y Lieberman, 1999; Jentsch y Roth, 1999). PCP es un antagonista no competitivo en el receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) (Lodge y Johnson, 1990) (ver Capítulo 4). La psicosis inducida por PCP puede durar durante semanas a pesar de la abstinencia (Allen y Young, 1978; Luisada 1978). Similarmente, la ketamina, un análogo PCP que presenta una mayor selectividad que PCP para el receptor NMDA (Lodge y Johnson, 1990), también induce efectos similares a la psicosis en voluntarios sanos (Newcomer y colab., 1999), y exacerba los síntomas en pacientes con esquizofrenia (Lahti y colab., 1995; Malhotra y colab., 1997). En base a lo anterior, se especula que una disminución en la acción glutamatérgica en los receptores NMDA puede mediar los síntomas de la psicosis. A favor del argumento de que las psicosis inducidas por PCP y ketamina son neurobiológicamente similares a la esquizofrenia, existen datos que demuestran que los efectos de PCP y ketamina se revierten mediante medicaciones antipsicóticas atípicas en sujetos tanto humanos como animales (Malhotra y colab., 1997), aunque no mediante el neuroléptico típico haloperidol (Lahti y colab., 1995).

Si una menos neurotransmisión glutamatérgica está implicada en la esquizofrenia, entonces la administración de sustancias psicoactivas como cocaína, anfetamina y nicotina podrían revertir este déficit aumentando agudamente la neurotransmisión glutamatérgica en áreas límbicas. Se ha demostrado que la administración de antagonistas de receptores NMDA junto con sustancias psicoactivas bloquea el desarrollo de desensibilización conductual (ver Capítulo 3) a los efectos activadores motores de las sustancias psicoactivas, como cocaína (Kalivas y Alesdatter, 1993; Wolf y Jeziorski, 1993) y nicotina (Shoab y Stolerman, 1992); y el desarrollo o expresión de la dependencia de los opioides (Gonzalez y colab., 1997), etanol (Liljequist, 1991) y benzodiazepina (Steppuhn

y Turski, 1993). Estos hallazgos sugieren que las acciones glutamatérgicas en los receptores NMDA están implicados en el desarrollo de la dependencia de sustancias. Esta hipótesis se ve apoyada por datos que demuestran que la administración aguda de sustancias psicoactivas, como cocaína o anfetamina, incrementan los niveles de glutamato en el ATV y el núcleo accumbens, lo que a su vez incrementa la neurotransmisión dopaminérgica en áreas límbicas, como el núcleo accumbens (Smith y colab., 1995; Kalivas y Duffy, 1998), que median parcialmente los efectos gratificantes de las sustancias psicoactivas (Koob, 1992; Koob y colab., 1993; Wise, 1998). A su vez, esta neurotransmisión glutamatérgica aumentada podría producir alteraciones en la neurotransmisión dopaminérgica (incrementos o decrementos, dependiendo del lugar del cerebro) que podrían producir efectos gratificantes, pero que potencialmente podrían agravar algunos síntomas de esquizofrenia si es que la hiperdopaminergia es una de las anomalías centrales de la esquizofrenia.

Uno de los lugares del cerebro en donde podrían ocurrir las interacciones múltiples anteriormente discutidas es el ATV (Mogenson, Jones y Yim, 1980). Los aferentes glutamatérgicos al ATV, que se originan en la corteza prefrontal, incrementan el disparo de neuronas dopaminérgicas en la ATV, lo que produce mayores niveles de dopamina en el núcleo accumbens (Kalivas, Duffy y Barrow, 1989; Suaud-Chagny y colab., 1992; Taber y Fibiger, 1995). Existen receptores de acetilcolina nicotínicos $\alpha 7$ presinápticos ubicados sobre estos aferentes glutamatérgicos (Mansvelder y McGehee, 2000), que al estimularse incrementan la liberación del glutamato. Esta mayor liberación de glutamato actúa sobre los lugares receptores NMDA y no NMDA en neuronas dopaminérgicas postsinápticas e incrementan su actividad (Fu y colab., 2000; Grillner y Svensson, 2000; Mansvelder y McGehee, 2000). Estas interacciones entre los sistemas glutamatérgico y dopaminérgico y los receptores de acetilcolina nicotínica son particularmente relevantes por la extremadamente alta incidencia de tabaquismo en pacientes esquizofrénicos. Además de una mayor liberación de glutamato en la ATV, la nicotina también incrementa la liberación de glutamato en otros lugares límbicos como el núcleo accumbens (Reid y colab., 2000), la corteza prefrontal (Gioanni y colab., 1999) y el hipocampo (Gray y colab., 1996). Finalmente, existen evidencias preclínicas y clínicas que sugieren que ciertas formas de déficit cognitivo que presentan los pacientes esquizofrénicos podrían depender crucialmente de los receptores de acetilcolina nicotínica $\alpha 7$ en el hipocampo (Adler y colab., 1998). Aunque la nicotina tiene baja afinidad con los receptores de acetilcolina nicotínica $\alpha 7$ (Clarke y colab., 1985), podrían activar estos receptores $\alpha 7$ en el hipocampo, produciendo una mayor liberación de glutamato para contrarrestar este déficit (Dalack, Healy y Meador-Woodruff, 1998), y ello significaría que fumar sería una automedicación. Estos datos sugieren formas mediante las que el uso de sustancias psicoactivas podrían ser síntomas de automedicación de la esquizofrenia, aumentando la neurotransmisión glutamatérgica, con el fin de contrarrestar una posible hipoglutamatergia que podría caracterizar esta enfermedad.

Lo anterior representa un pequeño subconjunto de lugares y mecanismos en donde podrían traslaparse o interactuar los efectos de las sustancias psicoactivas y la neurobiología de la esquizofrenia, y que podría resultar en el alto grado de comorbili-

dad entre ambos trastornos. Aunque muchos de los mecanismos neurobiológicos antes mencionados son especulativos, la reciente atención puesta en la cuestión de la comorbilidad ha provocado el inicio de múltiples estudios clínicos y preclínicos. Estos estudios investigarán directamente la neurobiología del cómo y porqué hay tantos pacientes esquizofrénicos que usan sustancias psicoactivas, en comparación a la población general y pacientes con otros trastornos psiquiátricos.

Depresión

La comorbilidad de la depresión con el uso de sustancias es de gran importancia, por la prevalencia en general alta de trastornos afectivos y del estado de ánimo. Aproximadamente un 8 a 13% de la población general experimenta depresión clínica durante su vida (Regier y colab., 1990; Kessler y colab., 1994). La comorbilidad con el uso de sustancias es 32%, con una proporción de probabilidad de 2.6. Es decir, los individuos con un trastorno afectivo tienen 2.6 más probabilidades de usar sustancias psicoactivas que la población general (Regier y colab., 1990). Considerando separadamente los diversos trastornos afectivos, el trastorno bipolar tiene el valor de comorbilidad más elevado, y más del 60% de quienes sufren esta enfermedad usan sustancias psicoactivas, comparado a un 27% o más de quienes padecen depresión mayor unipolar. La siguiente discusión se centrará en la depresión mayor unipolar, porque es el más común de los trastornos afectivos (Regier y colab., 1990; Kessler y colab., 1994).

Tabaquismo y depresión

Existen varios vínculos estrechos entre los trastornos depresivos mayores y el tabaquismo. Los estudios han demostrado que hasta un 60% de los fumadores tienen un historial mental (Hughes y colab., 1986; Glassman y colab., 1988), y la incidencia de trastornos depresivos mayores entre fumadores es dos veces mayor que entre no fumadores (Glassman y colab., 1990). Además, los fumadores con historial de depresión clínica tienen la mitad de probabilidades de dejar de fumar que los fumadores sin tal historial (14% contra 28%) (Glassman y colab., 1990).

La cesación de fumar provoca un síndrome de abstinencia adverso en humanos (Shiffman y Jarvik, 1976; Hughes y colab., 1991), componentes que pueden manifestarse durante 1 a 10 semanas (Hughes, 1992). La depresión es uno de los síntomas centrales del síndrome de abstinencia de tabaco, y la experimenta una gran proporción de personas que intentan dejar de fumar (Hughes y colab., 1984; West y colab., 1984; Glassman y colab., 1990; Hughes, 1991, 1992; Hughes y Hatsukami, 1992; Glassman 1993; Parrott 1993; American Psychiatric Association 1994; Hughes, Higgins y Bickel, 1994). La mayoría de los investigadores del campo postulan que fumar es una automedicación de los síntomas depresivos; esta sintomatología depresiva puede ser anterior al tabaquismo, o puede haber sido inducida por el tabaquismo en sí (Pomerleau, Adkins y Pertschuk, 1978; Waal-Manning y de Hamel, 1978; Hughes y colab., 1986; Glassman, 1993; Markou, Kosten y Koob, 1998; Watkins, Koob y Markou, 2000).

El vínculo entre tabaquismo, su síndrome de abstinencia y la depresión también está apoyado por el hecho de que bupropion, un compuesto antidepresivo (Feighner y colab., 1984; Caldecott-Hazard y Schneider, 1992), que es un inhibidor débil de la reabsorción de norepinefrina y dopamina (Ascher y colab., 1995), y un antagonista de receptor de acetilcolina nicotínica (Fryer y Lukas, 1999; Slemmer, Martin y Damaj, 2000), se ha demostrado como dos veces más efectivo que el placebo en estudios clínicos de cesación del fumar (Hurt y colab., 1997; Jorenby y colab., 1999), y ya ha sido aprobado para esta indicación por la Administración de Fármacos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA). Bupropion es la única terapia no basada en nicotina aprobada por la FDA como agente anti-tabaquismo. También se han realizado estudios utilizando los antidepresivos fluoxetina, doxepina, y moclobemida, un inhibidor de monoamina oxidasa (IMAO) (Robbins, 1993; Ferry y Burchette, 1994; Dalack y colab., 1995; Aubin, Tilikete y Barrucand, 1996). Los estudios demostraron modestos efectos de estos antidepresivos sobre los síntomas de abstinencia del tabaco. Es decir, los pacientes tratados con antidepresivos presentaron mayores índices de abstinencia que los que fueron tratados con placebo a las 4 semanas, aunque la incidencia de recaídas a 3 y 6 meses siguió siendo elevada. Sin embargo, es interesante que los pacientes con mayor depresión básica permanecieron abstinentes durante periodos más prolongados que aquellos sin depresión al ser tratados con el antidepresivo fluoxetina, aunque su depresión leve podría no ser clínicamente significativa (Hitsman y colab., 1999).

En conclusión, la mayoría de los agentes antidepresivos tienen cierta utilidad para reducir las recaídas al tabaquismo luego de que el fumador deprimido deja de fumar, donde bupropion tiene la mayor eficacia general, y fluoxetina (un inhibidor selectivo de la reabsorción de serotonina) es el más efectivo en personas con depresión. La eficacia de los fármacos antidepresivos, particularmente bupropion y fluoxetina, como agentes anti-tabaquismo, apoyan la hipótesis de que la sintomatología depresiva o la depresión preexistente asociados con prolongadas abstinencias de nicotina contribuyen a la perpetuación de la dependencia de la sustancia (West y colab., 1984; Glassman y colab., 1990; Hughes y colab., 1991; Hughes y Hatsukami, 1992; Parrott, 1993; West y Gossop, 1994; Markou, Kosten y Koob, 1998).

A partir de la mayoría de los estudios anteriormente revisados, no es claro si las personas que sufren de sintomatología depresiva tienen más probabilidades de iniciarse en el fumar, o si los síntomas depresivos son inducidos o exacerbados por el tabaquismo a largo plazo y la abstinencia (Markou, Kosten y Koob, 1998). Los datos epidemiológicos apoyan ambos procesos (Breslau, Kilbey y Andreski, 1993, 1998), sugiriendo que el tabaquismo y la depresión comparten los mismos sustratos neurobiológicos (Breslau y colab., 1998). Aunque los mecanismos se desconocen en la actualidad, los sistemas neurotransmisores candidatos son serotonina y dopamina, donde ambos pueden ser desregulados en la depresión, y se incrementan con la nicotina. La ruta mesolímbica dopaminérgica está fuertemente asociada con la recompensa y la dependencia (ver Capítulo 3), aunque también es una ruta candidata que se desregula en la depresión (Nestler y colab., 2002).

Otras evidencias clínicas que apoyan un vínculo entre fumar y la depresión proviene de una agregación familiar potencial. Se ha demostrado que los geme-

los dicigóticos, que comparten sólo la mitad de sus genes, tienen un nivel intermedio de asociación de tabaquismo y depresión, que está entre el nivel de los gemelos monocigóticos (que es más elevado) y el de la población general (un nivel menor) (Kendler y colab., 1993b). Estos datos son consistentes con la hipótesis de que los genes comunes o compartidos son una fuente de la asociación de depresión y tabaquismo.

Dependencia de psicoestimulantes y depresión

Los datos epidemiológicos indican que las incidencias durante la vida de depresión mayor son de 32% en usuarios de cocaína y de sólo 8 a 13% en muestras de la comunidad (Robins y colab., 1984; Regier y colab., 1990; Robins y Reiger, 1991; Rounsaville y colab., 1991; Kessler y colab., 1994). De manera similar al tabaquismo, el tratamiento de los farmacodependientes con antidepresivos produce una mayor mejoría en el estado de ánimo y la reducción en el uso de psicoestimulantes entre aquellos que sufren de depresión, que entre aquellos que no la padecen.

El tratamiento con antidepresivos parece disminuir el uso de cocaína, así como la depresión. El tratamiento con el antidepresivo tricíclico desmetilimipramina provocó una reducción del 90% en el uso de la cocaína entre usuarios con depresión, en tanto que los usuarios no deprimidos presentaron una reducción del 50% en su uso de cocaína (Ziedonis y Kosten, 1991). Similarmente, el 26% de los usuarios de cocaína con depresión fueron tratados con imipramina (otro antidepresivo tricíclico) y tuvieron cuando menos tres semanas consecutivas sin cocaína en comparación a sólo 5% de aquellos tratados con placebo (Nunes y colab., 1995). Estos resultados sugieren que los usuarios de psicoestimulantes pueden consumir estas sustancias para automedicar un estado afectivo negativo subyacente (Khantzian, 1997; Markou, Kosten y Koob, 1998).

En humanos, la abstinencia de psicoestimulantes se caracteriza por perturbaciones severas del estado de ánimo, incluyendo síntomas depresivos combinados con irritabilidad y ansiedad (Gawin y Kleber, 1986; Weddington y colab., 1990; Satel y colab., 1991; American Psychiatric Association, 1994). Estos síntomas duran de horas a varios días, donde uno de los más sobresalientes es anhedonia (es decir, menor interés o placer), que también puede ser un síntoma central de la depresión. Esta anhedonia podría ser uno de los factores motivantes en la etiología y mantenimiento del ciclo de la dependencia de psicoestimulantes. Por consiguiente, la similitud entre un episodio depresivo mayor y la abstinencia de psicoestimulantes da más soporte a la hipótesis de que existen substratos neurobiológicos traslapados que median estos síntomas depresivos comunes a los dos trastornos. Nuevamente, el sistema mesolímbico dopaminérgico parece ser el candidato más factible que media tanto la recompensa del uso de la sustancia, como la falta de placer asociada con la abstinencia de la sustancia y la depresión. En lo que se refiere a la dependencia de psicoestimulantes es claro que, cuando menos en algunos casos, la depresión es inducida por la droga. El uso de las sustancias también podría reflejar un intento de automedicar una depresión preexistente.

Alcohol y depresión

Los estudios epidemiológicos en el norte de Estados Unidos en los últimos 20 años indican que la incidencia durante la vida de trastornos depresivos mayores fue de 38 a 44% en personas con dependencia del alcohol, en comparación a sólo un 7% en una muestra de la comunidad (Rounsaville, 1982; Myers y colab., 1984; Robins y colab., 1984; Rounsaville, 1987; Robins y Reiger, 1991; Rounsaville, 1991a; Kessler y colab., 1994; Miller y colab., 1996b; Schuckit y colab., 1997a, 1997b). Además, aproximadamente un 80% de las personas con dependencia del alcohol tuvieron síntomas de depresión (Schuckit, 1985; Regier y colab., 1990; Roy y colab., 1991; Kessler y colab., 1996). Por consiguiente, los significativos datos epidemiológicos indican que la incidencia de depresión entre personas con dependencia del alcohol, y la incidencia de uso del alcohol entre personas con depresión son significativamente mayores de lo que se esperaría de las incidencias individuales de estos trastornos.

Aunque sin ser consistente, otra evidencia apoya la hipótesis de que la depresión y la dependencia del alcohol son trastornos vinculados, y proviene de estudios clínicos que indican que en algunos casos el tratamiento antidepresivo provoca mejoras en el estado de ánimo y una reducción en el uso del alcohol. Las personas con depresión y alcoholismo presentan menores incidencias de recaída en el uso del alcohol al ser tratados con antidepresivos (por ejemplo imipramina o fluoxetina), en comparación a los sujetos que recibieron placebo, con o sin depresión (Nunes y colab., 1993; Cornelius y colab., 1995; McGrath y colab., 1996; Mason y colab., 1996; Cornelius y colab., 1997). Estas observaciones en personas con depresión y dependencia del alcohol son significativas, considerando que un 80% de los alcohólicos tienen síntomas de depresión, de los cuales una tercera parte cumplen con los criterios de un episodio depresivo mayor (Schuckit, 1985; Regier y colab., 1990; Roy y colab., 1991; Kessler y colab., 1996).

En resumen, las evidencias epidemiológicas y clínicas sugieren que la depresión y el alcoholismo están asociados. Sin embargo, la mayoría de estos estudios clínicos y epidemiológicos no pudieron determinar si la depresión era primaria (es decir, que apareció antes del inicio del alcoholismo) o secundaria (es decir, apareciendo después de iniciar el uso de alcohol), y por consiguiente potencialmente inducida por el alcohol. Esta distinción es crítica para establecer si el alcoholismo y la depresión son expresiones sintomáticas diferentes de las mismas anormalidades neurobiológicas, o si la depresión está inducida por el alcohol, y si la automedicación podría provocar la comorbilidad observada. Un reciente estudio diseñado para examinar esta cuestión concluyó que el alcoholismo y la depresión están divididos casi por igual entre trastornos primarios y secundarios (Compton y colab., 2000). Otros datos sugieren que la dependencia del alcohol produce depresión (es decir, que la depresión es secundaria, y que una vez cesado el uso del alcohol, entonces los síntomas de la depresión remiten (Schuckit, 1994).

Considerando los datos resumidos anteriores y las diversas hipótesis formuladas para tratar de explicar la comorbilidad de los trastornos psiquiátricos con el uso de sustancias, en el caso del alcohol y la depresión parece existir cierta agre-

gación familiar que apoyaría la primera hipótesis de substratos neurobiológicos comunes con distintas expresiones sintomáticas, aunque no hay muchos datos que apoyen este vínculo genético. La hipótesis de automedicación no se ve apoyada porque el alcohol no mejora los síntomas de la depresión (Hendrie, Sairally y Starkey, 1998). De hecho, existen muchos datos que sugieren que el uso excesivo de alcohol produce depresión (Schuckit, 1994), apoyando la hipótesis de una depresión inducida con drogas que explica el alto grado de comorbilidad observado entre alcoholismo y depresión.

Interacciones neurobiológicas entre la depresión y los efectos de las sustancias psicoactivas

La abstinencia de sustancias, uno de los síndromes que podría estar asociado con la farmacodependencia (Himmelsbach, 1943; Wikler, 1973; Koob y LeMoal, 2001) (ver Capítulo 1), presenta similitudes con la depresión. La cesación del uso crónico de drogas induce la expresión conductual y física de las neuroadaptaciones que se desarrollan como respuesta a la exposición a drogas. Éstas se expresan como síndromes de abstinencia distintos para cada clase de sustancias psicoactivas (Koob y colab., 1993; Markou, Kosten y Koob, 1998) (ver Capítulo 4). Sin embargo, es interesante hacer notar que la depresión es un síntoma común de abstinencia de sustancias de una gran variedad de clases farmacológicas, incluyendo psicoestimulantes (Gawin y Kleber, 1986; Weddington y colab., 1990; Satel y colab., 1991), opioides (Haertzen y Hooks, 1969; Henningfield, Johnson y Jasinski, 1987; Jaffe, 1990), etanol (Jaffee, 1990; Edwards, 1990; Bokstrom y Balldin, 1992; Goodwin, 1992; West y Gossop, 1994; Schuckit y colab., 1997) y nicotina (West y colab., 1984; West y Gossop, 1994). Esta sintomatología depresiva está conceptualizada para reflejar alteraciones en los procesos de recompensa y motivación (Markou, Kosten y Koob, 1998). Esta similitud, y la evidencia neurobiológica (que se revisará a continuación) sugiere varios puntos en común en la neurobiología de la sintomatología de la depresión y la farmacodependencia, que apoyan una de las dos primeras hipótesis descritas al inicio de este capítulo.

En individuos con depresión se han observado alteraciones en la neurotransmisión de serotonina, norepinefrina, acetilcolina, dopamina, GABA, factor liberador de corticotropina (CRF), neuropéptido Y (NPY) y somatostatina (Caldecott-Hazard y colab., 1991; Markou, Kosten y Koob, 1998). En animales, la mayoría de estos sistemas neurotransmisores están también modulados por tratamiento antidepresivo, lo que sugiere su implicación en el modo de acción de los fármacos antidepresivos. Muchos de estos mismos sistemas también han sido implicados en la abstinencia de sustancias psicoactivas, aunque no todos los sistemas han quedado implicados en la abstinencia de toda sustancia psicoactiva. Además, algunos de estos sistemas están directamente implicados en los aspectos afectivos y depresivos de la abstinencia de sustancias que constituyen la sintomatología común de la dependencia de sustancias y la depresión (Markou, Kosten y Koob, 1998).

Serotonina

Una menor neurotransmisión serotoninérgica es uno de los cambios más consistentes que ocurren durante la abstinencia de una variedad de sustancias, como los estimulantes (Parsons, Smith y Justice, 1991; Imperato y colab., 1992; Rossetti, Hmaidan y Gessa, 1992; Weiss y colab., 1992; Parsons, Koob y Weiss, 1995), etanol (Rossetti, Hmaidan y Gessa, 1992; Weiss y colab., 1996) y benzodiazepinas (Lima, Salazar y Trejo, 1993). Es interesante hacer notar que en el caso de la abstinencia de estimulantes, las disminuciones en los niveles de serotonina en el núcleo accumbens fueron mayores y aparecieron antes que las disminuciones en dopamina (Parsons, Smith y Justice, 1995); y durante la abstinencia de etanol, las disminuciones en los niveles de serotonina fueron más resistentes a la reversión por autoadministración de etanol adicional que las disminuciones en dopamina (Weiss y colab., 1996).

La serotonina parece estar crucialmente implicada en la depresión, y se ha formulado la hipótesis que una menor neurotransmisión serotoninérgica media la depresión (Schildkraut, 1965; Coppen, 1967). Las mediciones de fluido cerebroespinal reflejaron actividad central de serotonina en humanos con depresión, proporcionando evidencias de una menor actividad serotoninérgica (Caldecott-Hazard y colab., 1991). Por consiguiente, algunos de los antidepresivos más efectivos son inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (SSRI), y donde casi todos los SSRI probados hasta ahora fueron efectivos para tratar la depresión (Caldecott-Hazard y Schneider, 1992). La alteración en los niveles de serotonina produce estados de ánimo disfóricos en individuos sanos (Young y colab., 1985; Benkelfat y colab., 1994; Ellenbogen y colab., 1996) y en individuos con depresión (Shopsin y colab., 1975; Shopsin, Friedman y Gershon, 1976; Delgado y colab., 1990, 1991, 1993; Lam y colab., 1996; Miller y colab., 1996a), sugiriendo un papel de la serotonina en la depresión (sin embargo, no todos los estudios reportaron tales efectos) (Delgado y colab., 1994; Heninger y colab., 1996). Finalmente, el tratamiento crónico con una variedad de tratamientos antidepresivos, como tricíclicos, MAOIs, terapia electroconvulsiva, antidepresivos atípicos y SSRI, producen cambios robustos en la función de serotonina mediante mecanismos presinápticos y postsinápticos (Willner, 1985; Green, 1987; Blier, de Montigny y Chaput, 1990; Caldecott-Hazard y colab., 1991; Blier y de Montigny, 1994). Los cambios neuroquímicos observados en sistemas serotoninérgicos consistentes principalmente en cambios de los receptores serotonina1A y serotonina2A (Blier y de Montigny, 1994; Stahl, 1994).

Recientes experimentos con ratas proporcionaron fuertes evidencias de una relación entre la depresión y la abstinencia de psicoestimulantes y nicotina. El déficit de recompensa observado durante la abstinencia de anfetamina o nicotina fue revertido por un tratamiento con fármacos que incrementó la función de serotonina (Allen y colab., 1997), sin haber efectos sobre los aspectos somáticos de la abstinencia (Harrison, Liem y Markou, 2001). La reversión de los aspectos similares a la depresión de la abstinencia de dos distintas sustancias (es decir anfetamina y nicotina) con mecanismos primarios de acción distintos, mediante un tratamiento con fár-

macos serotoninérgicos antidepresivos clínicamente demostrados, apoya la hipótesis de anomalías neurobiológicas traslapadas que median la sintomatología depresiva observada en distintas categorías diagnósticas psiquiátricas (Geyer y Markou, 1995; Markou, Kosten y Koob, 1998; Geyer y Markou, 2002).

En el caso de las farmacodependencias, la mayoría de las evidencias disponibles subraya la función crítica de la neurotransmisión de dopamina, más que la de serotonina, en la mediación de los efectos agudos de recompensa de varias sustancias psicoactivas, como estimulantes, opioides, nicotina y etanol (Koob y Le Moal, 2001). En contraste, no se ha demostrado convincentemente una función crítica de dopamina en la depresión (Markou, Kosten y Koob, 1998), porque los agonistas dopaminérgicos directos e indirectos no parecen ser tratamientos antidepresivos efectivos (Caldecott-Hazard y colab., 1991; Caldecott-Hazard y Schneider, 1992; Kapur y Mann, 1992). Podría formularse la hipótesis de que una menor neurotransmisión dopaminérgica puede producir algunos síntomas de depresión, pero la mayoría de los síntomas pueden mediarse mediante otros sistemas neurotransmisores.

Sistemas péptidos

Otro punto común curioso entre la neurobiología de la depresión y la dependencia de sustancias es la observación consistente de una mayor neurotransmisión CRF en la depresión (Post y colab., 1982; Nemeroff y colab., 1984) y en la abstinencia de todas las sustancias psicoactivas investigadas hasta la fecha (Richter y Weiss, 1999; Koob y Le Moal, 2001). Además, existen evidencias que indican problemas de neurotransmisión del neuropéptido Y (NPY) y somatoestatina en la depresión (Heilig y Widerlov, 1990; Rubinow, 1986), y una menor neurotransmisión de NPY en la abstinencia de psicoestimulantes (Wahlestedt y colab., 1991). En base a la hipótesis de que los sistemas NPY y de somatoestatina actúan en oposición al sistema CRF (Heilig y colab., 1994), existe un valor heurístico en seguir investigando la función de NPY y somatoestatina en la dependencia de sustancias. Una hipótesis es que NPY y somatoestatina pueden ser “amortiguadores” endógenos contra la liberación inducida por estresores de CRF. Dada la función de CRF y NPY en las reacciones conductuales al estrés (Heilig y colab., 1994), es concebible que la neurotransmisión de CRF, NPY y somatoestatina está muy ligada a la sintomatología de ansiedad o estrés que se presentó en un subgrupo de personas con depresión y en aquellos con abstinencia de sustancias. También se puede argumentar lo mismo sobre el sistema GABA que también ha sido implicado en la depresión (Lloyd y colab., 1989; Petty, 1995), y en la dependencia de alcohol y benzodiazepina (Andrews y File, 1993; Roberts, Cole y Koob, 1996), considerando que las benzodiazepinas que aumentan la neurotransmisión GABAérgica son ansiolíticos. La administración de sustancias psicoactivas, como cocaína y alcohol, modulan la neurotransmisión de CRF (Goeders, Bienvenu y de Souza, 1990; Merlo Pich y colab., 1995; Richter y colab., 1995; Richter y Weiss, 1999) y NPY (Wahlestedt y colab., 1991), y por consiguiente restauran temporalmente el posible desequilibrio entre ambos sistemas.

Función de las estructuras límbicas en la depresión y las farmacodependencias

Otro elemento común entre la depresión y las farmacodependencias es que la mayoría de los cambios observados luego del tratamiento con antidepresivos o la administración de sustancias psicoactivas se aprecian en las estructuras relacionadas con el sistema límbico, como la corteza frontal, núcleo accumbens, tubérculo olfatorio, hipocampo, amígdala e hipotálamo. Por ejemplo, los antidepresivos alteran la cantidad de receptores de serotonina1A en la corteza frontal (Peroutka y Snyder, 1980), e incrementan los niveles de serotonina (Bel y Artigas, 1993). Los antidepresivos también producen receptores supersensitivos de serotonina1A en la amígdala (Wang y Aghajanian, 1980) y el hipocampo (de Montigny y Aghajanian, 1978; Chaput, de Montigny y Blier, 1991). Los tratamientos antidepresivos crónicos también aumentan la actividad dopaminérgica en el núcleo accumbens (Nomikos y colab., 1991) y favorecen los receptores GABAA en la corteza frontal (Lloyd, Thuret y Pilc, 1985). Además, los receptores CRF disminuyen en la corteza frontal de individuos con depresión (Nemeroff y colab., 1988); los choques electroconvulsivos incrementan los niveles de NPY en la corteza frontal, el hipotálamo y el hipocampo (Wahlestedt y colab., 1990); y desmetilimipramina incrementa la cantidad de receptores de somatostatina en el núcleo accumbens (Gheorvassaki y colab., 1992).

Similarmente, considerables evidencias sugieren un importante papel de las estructuras límbicas en la dependencia de sustancias y la abstinencia. Por ejemplo, durante la abstinencia de psicoestimulantes (Parsons, Smith y Justice, 1995; Richter y Weiss, 1999) o etanol (Rossetti, Hmaidan y Gessa, 1992; Merlo Pich y colab., 1995; Weiss y colab., 1996) los niveles de dopamina y serotonina disminuyen en el núcleo accumbens, en tanto que los niveles de CRF aumentan en la amígdala. Además, el bloqueo de receptores opioides en el núcleo accumbens o la amígdala inducen rápidamente algunos signos afectivos de abstinencia de opioides (Koob, Wall y Bloom, 1989; Stinus, Le Moal y Koob, 1990), en tanto que el bloqueo de receptores de dopamina en el núcleo accumbens producen cuando menos signos somáticos de abstinencia de opioides (Harris y Aston-Jones, 1994). Las estructuras límbicas, como la ATV, núcleo accumbens, hipocampo y la corteza frontal están también críticamente implicados en la dependencia de nicotina (Dani y Heinemann, 1996; Kenny y Markou, 2001). En conjunto, estos datos sugieren que las alteraciones en varios sistemas de neurotransmisores implicados en la depresión también pueden mediar la dependencia de sustancias psicoactivas, y estos puntos en común pueden subyacer la comorbilidad entre estos trastornos psiquiátricos.

Discusión y conclusiones

En resumen, las evidencias clínicas, epidemiológicas y neurobiológicas, junto con las consideraciones teóricas, sugieren varios puntos en común en la neurobiología de la dependencia de sustancias, y de la esquizofrenia y la depresión, que apoyan las tres primeras hipótesis discutidas al inicio de este capítulo. El substrato neu-

robiológico más factible que subyace las enfermedades mentales y la dependencia de sustancias en general es la disfunción en el sistema mesolímbico dopamínico. Además, los muchos efectos neuroquímicos de las sustancias psicoactivas, y las muchas expresiones conductuales de enfermedad mental sugieren que pueden haber varios factores causativos. La investigación de la comorbilidad de las farmacodependencias y enfermedades mentales dan nueva luz a factores causativos, preventivos y de tratamiento común. Pocos estudios epidemiológicos examinan directamente esta cuestión. Breslau y colaboradores determinaron que en términos de depresión y tabaquismo, parece que ambos procesos están operando, es decir, la depresión predispone a fumar, y el fumar predispone a la depresión (Breslau, Kilbey y Andreski, 1993; Breslau, 1995; Breslau y colab., 1998). En términos de otros trastornos psiquiátricos y farmacodependencias en general, un estudio retrospectivo concluyó que el trastorno antisocial de la personalidad (ver Recuadro 6.1) y las fobias generalmente aparecen antes de iniciarse las farmacodependencias, en tanto que para los demás trastornos psiquiátricos, el trastorno aparecía antes del inicio de la dependencia de sustancias en casi la mitad de los casos, y para la mitad restante ocurrió lo inverso. Finalmente, un estudio de esquizofrenia y farmacodependencias concluyó que los datos no apoyan una causalidad unidireccional para ambos trastornos (Hambrecht y Hafner, 1996). Estos investigadores descubrieron que un 30% de los pacientes con esquizofrenia y farmacodependencias usan alcohol o drogas ilícitas antes de los primeros signos de esquizofrenia, en tanto que el resto inicia el uso de sustancias al iniciarse los primeros signos de esquizofrenia o después de éstos. En conclusión, aunque está indicada una clara asociación entre esquizofrenia, depresión y farmacodependencias, no hay datos suficientes para favorecer alguna hipótesis específica de alguna neurobiología en común; también es posible que las tres hipótesis sean ciertas. Se necesitan otros estudios epidemiológicos longitudinales para examinar directamente estas cuestiones.

Una extensión de las tres hipótesis de neurobiologías comunes es que las farmacodependencias pueden implicar, cuando menos en algunos casos, automedicación para revertir algunas de las anormalidades de neurotransmisores asociadas con depresión o esquizofrenia que existían antes, o inducidas por el uso de sustancias. Los clínicos practicantes no consideran a ninguna de las sustancias psicoactivas como medicaciones antidepresivas o antipsicóticas clínicamente efectivas. Sin embargo, sigue existiendo la posibilidad de que el uso simultáneo o secuencial de varias sustancias, “automedicadas” por las necesidades emocionales o cognitivas del individuo, produzca un efecto terapéutico adecuado para síntomas específicos, en tanto que el uso de sustancias puede agravar simultáneamente otros síntomas, o los síntomas automedicados, a largo plazo. Existen reportes de que la dependencia de sustancias está asociada con resultados y prognosis más deficientes para pacientes esquizofrénicos en comparación a pacientes no usuarios (Khantjian, 1985; Dixon, 1999). Por consiguiente, es posible que las sustancias psicoactivas proporcionen alivio a corto plazo para algunos síntomas, aunque el resultado a largo plazo es peor que si el paciente no usara ninguna droga (Kosten y Ziedonis, 1997).

RECUADRO 6.1**Uso de sustancias y el desarrollo de trastorno antisocial de la personalidad (TAP)**

Los adolescentes con depresión muchas veces desarrollan trastornos de uso de sustancias (TUS), probablemente tratando de automedicarse. Los efectos del uso de sustancias, como impulsividad y comportamientos agresivos o irresponsables, y las consecuencias del uso de sustancias, como el fracaso escolar y la disminución en la función social, y la subsiguiente exposición a modelos antisociales de cognición y comportamiento social, podrían contribuir al desarrollo del trastorno antisocial de la personalidad (TAP). El uso de sustancias puede ser uno de los principales mediadores entre la depresión y TAP durante la adolescencia y las primeras etapas de la edad adulta.

Recientes investigaciones demostraron ciertas evidencias de que TUS está correlacionado con trastornos depresivos mayores en adolescentes, y con TAP en adultos jóvenes. Otras correlaciones pueden incluir un funcionamiento social deficiente o fracaso escolar. Las correlaciones comparables apoyan relaciones causales entre trastornos estereotípicos y, en el caso de TAP, podrían proporcionar útiles pistas para comprender los mecanismos implicados en el desarrollo de los trastornos de la personalidad.

Fuente: Chabrol y Armitage, 2002.

El mejor fundamento clínico para la hipótesis de automedicación proviene de evidencias de que:

- El tratamiento antidepresivo es más efectivo para reducir el uso de sustancias en usuarios que padecen depresión que en usuarios que no la padecen, lo que sugiere que la medicación antidepresiva puede sustituir la necesidad de consumo de sustancias psicoactivas.
- Las medicaciones antipsicóticas atípicas más efectivas contra los síntomas negativos y el déficit cognitivo asociados con la esquizofrenia reducen el uso de sustancias, puesto que se ha reducido la necesidad de automedicación.
- Estos estudios enfatizan la importancia de tratar enfermedades psiquiátricas comórbidas, y demuestran que este tratamiento puede ser eficaz para manejar las farmacodependencias.

Las investigaciones preclínicas y clínicas de los factores que pueden causar el alto grado de comorbilidad pueden proporcionar valiosa información sobre la neurobiología de la esquizofrenia y la depresión, lo que a su vez resultaría en el desarrollo de mejores tratamientos para estos trastornos. Si ciertamente los pacientes esquizofrénicos y con depresión automedican varios síntomas con sustancias psicoactivas, entonces podrían conocerse mejor los patrones de uso de sustancias de los pacientes, en términos del desarrollo de medicaciones nuevas que produjeran efectos benéficos para estos trastornos. Por consiguiente, y en vista de la reciente conciencia de la comorbilidad de farmacodependencias y trastornos psiquiátricos, se han iniciado estudios preclínicos con

animales para investigar los substratos neurobiológicos que podrían explicar esta comorbilidad.

Se deberán continuar los estudios para examinar directamente la hipótesis de substratos neurobiológicos comunes, utilizando modelos animales de depresión, esquizofrenia y farmacodependencias, en base a los conocimientos actuales de la neurobiología de estos tres trastornos psiquiátricos. En general, sería fructífero diseñar programas de investigación que probaran explícitamente, con enfoques experimentales similares, hipótesis generadas en el campo de la depresión y la esquizofrenia en modelos animales de dependencia de sustancias, y viceversa. Considerando que todos los trastornos psiquiátricos, incluyendo la depresión, esquizofrenia y farmacodependencias implican síntomas principalmente conductuales que reflejan anomalías neurobiológicas subyacentes, los avances para comprender estas enfermedades a cualquier nivel de análisis ciertamente implicarán un enfoque multidisciplinario de las investigaciones. Se deberá poner énfasis en los estudios clínicos y preclínicos en el estudio de dimensiones conductuales específicas o procesos psicológicos (es decir síntomas específicos) que se consideran como afectados por el trastorno de interés (Geyer y Markou, 1995, 2002). Los estudios prospectivos a largo plazo que dan seguimiento a individuos desde una edad temprana también podrían ser muy informativos, aunque en la práctica son difíciles.

Otro campo que requiere más atención de las investigaciones es el papel del sexo en la presencia de comorbilidad entre personas con trastornos de farmacodependencia. Aunque éste es un campo con implicaciones prácticas para los tratamientos, se han realizado pocos estudios sistemáticos de prevalencia específica al sexo de farmacodependencias y trastornos psiquiátricos. Los hallazgos de los estudios disponibles demuestran que las diferencias de sexo en la prevalencia de los trastornos psiquiátricos entre personas con farmacodependencias tienden a ser consistentes con hallazgos de otros estudios de la población general (Compton y colab., 2000; Frye y colab., 2003). En uno de estos estudios (Frye y colab., 2003), el riesgo de alcoholismo en pacientes con trastorno bipolar es mayor entre mujeres que entre hombres, en comparación al riesgo de la población en general. Escamilla y colab. (2002) también demostró que entre pacientes con trastornos bipolares en Costa Rica, el sexo estuvo fuertemente asociado con trastornos de farmacodependencia, principalmente con el alcoholismo. Entre adolescentes con problemas de farmacodependencias, no hubieron diferencias de sexo en la incidencia de trastorno bipolar, aunque las mujeres usuarias presentaron una incidencia de depresión mayor que entre usuarios varones (Latimer y colab., 2002).

Finalmente, la comorbilidad de los trastornos psiquiátricos y farmacodependencias, y el aparente vínculo neurobiológico entre estos trastornos, tiene importantes implicaciones para el tratamiento de estas enfermedades y para las políticas de salud pública. Es importante para la comunidad, los practicantes médicos y los formadores de políticas reconocer que este vínculo neurobiológico indica claramente que los trastornos psiquiátricos y las farmacodependencias son enfermedades que surgen de neuropatologías subyacentes. Además, la comorbilidad indica que muchos usuarios fuertes de sustancias psicoactivas tienen trastornos mentales activos, y podrían beneficiarse en gran medida de servicios y tratamien-

tos psiquiátricos y psicológicos. Existen varios tratamientos efectivos para la depresión y la esquizofrenia. Proporcionar terapias farmacológicas y conductuales a los pacientes con trastornos mentales facilitaría la abstinencia o reducción de las farmacodependencias, lo que eventualmente mejoraría la prognosis del paciente. También debe reconocerse que si muchos pacientes con farmacodependencias son refractarios a las actuales intervenciones, es porque la abstinencia agrava sus síntomas psiquiátricos. Por consiguiente, pueden ser necesarias intervenciones más intensivas para personas con comorbilidad para facilitar la abstinencia, incluyendo tratamientos farmacológicos para ayudarlos en los síntomas de abstinencia. En conclusión, comprender que existe un alto grado de comorbilidad de farmacodependencias y trastornos psiquiátricos facilitará en gran medida la aplicación de tratamientos médicos y políticas de salud pública, que podrían confrontar directamente esta cuestión social y médica.

Referencias

- Adler LE y colab. (1998) Schizophrenia, sensory gating and nicotinic receptors. *Schizophrenia Bulletin*, **24**:189–202.
- Allen AR y colab. (1997) The 5-HT_{1A} receptor antagonist p-MPPI blocks responses mediated by postsynaptic and presynaptic 5-HT_{1A} receptors. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, **57**:301–307.
- Allen RM, Young SJ (1978) Phencyclidine-induced psychosis. *American Journal of Psychiatry*, **135**:1081–1084.
- American Psychiatric Association (1994) *Diagnostic and statistical manual of mental disorders- Fourth Edition*, Washington, DC, EE.UU. American Psychiatric Press.
- Andrews N, File SE (1993) Increased 5-HT release mediates the anxiogenic response during benzodiazepine withdrawal: a review of supporting neurochemical and behavioural evidence. *Psychopharmacology*, **112**:21–25.
- Angrist B, Gershon S (1970) The phenomenology of experimentally-induced amphetamine psychosis: preliminary observations. *Biological Psychiatry*, **2**:95–107.
- Angrist B, Rotrosen J, Gershon S (1980) Differential effects of amphetamine and neuroleptics on negative and positive symptoms in schizophrenia. *Psychopharmacology*, **72**:17–19.
- Angrist B y colab. (1982) Partial improvement in negative schizophrenic symptoms after amphetamine. *Psychopharmacology*, **78**:128–130.
- Ascher JA y colab. (1995) Bupropion: a review of its mechanisms of antidepressant activity. *Journal of Clinical Psychiatry*, **56**:395–401.
- Aubin HJ, Tilikete S, Barrucand D (1996) Depression and smoking. *Encephale*, **22**:17–22.
- Balla A y colab. (2001) Phencyclidine-induced dysregulation of dopamine response to amphetamine in prefrontal cortex and striatum. *Neurochemistry Research*, **26**:1001–1006.

Bel N, Artigas F (1993) Chronic treatment with fluvoxamine increases extracellular serotonin in the frontal cortex but not in raphe nuclei. *Synapse*, **15**:243–245.

Bell DS (1965) Comparison of amphetamine psychosis and schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, **111**:701–707.

Benkelfat C y colab. (1994) Mood-lowering effect of tryptophan depletion: enhanced susceptibility in young men at genetic risk for major affective disorders. *Archives of General Psychiatry*, **51**:687–697.

Beyer CE, Steketee JD (2000) Intra-medial prefrontal cortex injection of quinpirole, but not SKF 38393, blocks the acute motor-stimulant response to cocaine in the rat. *Psychopharmacology*, **151**:211–218.

Binder RL y colab. (1987) Smoking and tardive dyskinesia. *Biological Psychiatry*, **22**:1280–1282.

Blaaha CD y colab. (1997) Stimulation of the ventral subiculum of the hippocampus evokes glutamate receptor-mediated changes in dopamine efflux in the rat nucleus accumbens. *European Journal of Neuroscience*, **9**:902–911.

Blier P, de Montigny C (1994) Current advances and trends in the treatment of depression. *Trends in Pharmacological Sciences*, **15**:220–226.

Blier P, de Montigny C, Chaput Y (1990) A role for the serotonin system in the mechanism of action of antidepressant treatments: preclinical evidence. *Journal of Clinical Psychiatry*, **51** Suppl: S14–S20.

Bogerts B (1993) Hippocampus-amygdala volumes and psychopathology in chronic schizophrenia. *Biological Psychiatry*, **33**:236–246.

Bokstrom K, Balldin J (1992) A rating scale for assessment of alcohol withdrawal psychopathology (AWIP). *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, **16**:241–249.

Breslau N (1995) Psychiatric comorbidity of smoking and nicotine dependence. *Behavior Genetics*, **25**:95–101.

Breslau N, Kilbey MM, Andreski P (1993) Nicotine dependence and major depression: new evidence from a prospective investigation. *Archives of General Psychiatry*, **50**:31–35.

Breslau N y colab. (1998) Major depression and stages of smoking: a longitudinal investigation. *Archives of General Psychiatry*, **55**:161–166.

Buckley P y colab. (1994) Substance abuse among patients with treatment-resistant schizophrenia: characteristics and implications for clozapine therapy. *American Journal of Psychiatry*, **151**:385–389.

Caldecott-Hazard S, Schneider LS (1992) Clinical and biochemical aspects of depressive disorders. III. Treatment and controversies. *Synapse*, **10**:141–168.

Caldecott-Hazard S y colab. (1991) Clinical and biochemical aspects of depressive disorders. II. Transmitter/receptor theories. *Synapse*, **9**:251–301.

Carlsson A (1977) Does dopamine play a role in schizophrenia? *Psychological Medicine*, **7**:583–597.

Carlsson A (1978) Mechanism of action of neuroleptic drugs. In: Lipton MA, Di Mascio A, Killian KF, eds. *Psychopharmacology: a generation in progress*. Nueva York, NY, EE.UU. Raven Press:1057–1070.

- Carol G y colab. (2001) A preliminary investigation of cocaine craving among persons with and without schizophrenia. *Psychiatry Services*, **52**:1029–1031.
- Cesarec Z, Nyman AK (1985) Differential response to amphetamine in schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, **71**:523–538.
- Chabrol H, Armitage J (2002) Substance use and the development of antisocial personality in depressed adolescents. *Archives of General Psychiatry*, **59**:665.
- Chambers RA, Krystal JH, Self DW (2001) A neurobiological basis for substance abuse comorbidity in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, **50**:71–83.
- Chaput Y, de Montigny C, Blier P (1991) Presynaptic and postsynaptic modifications of the serotonin system by long-term administration of antidepressant treatments: an in vivo electrophysiologic study in the rat. *Neuropsychopharmacology*, **5**:219–229.
- Claghorn J y colab. (1987) The risks and benefits of clozapine versus chlorpromazine. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, **7**:377–384.
- Clarke PB y colab. (1985) Nicotine binding in rat brain: autoradiographic comparison of [3H]acetylcholine, [3H]nicotine, and [125I]-alpha-bungarotoxin. *Journal of Neuroscience*, **5**:1307–1315.
- Compton III WM y colab. (2000) Psychiatric disorders among drug dependent subjects: are they primary or secondary? *American Journal on Addictions*, **9**:126–134.
- Compton III WM y colab. (2000) Substance dependence and other psychiatric disorders among drug dependent subjects: race and gender correlates. *American Journal on Addictions*, **9**:113–125.
- Coppen A (1967) The biochemistry of affective disorders. *British Journal of Psychiatry*, **113**:1237–1264.
- Cornelius JR (1995) Preliminary report: double-blind, placebo-controlled study of fluoxetine in depressed alcoholics. *Psychopharmacology Bulletin*, **31**:297–303.
- Cuesta MJ, Peralta V, Zarzuela A (2001) Effects of olanzapine and other antipsychotics on cognitive function in chronic schizophrenia: a longitudinal study. *Schizophrenia Research*, **48**:17–28.
- Cuffel BJ (1992) Prevalence estimates of substance abuse in schizophrenia and their correlates. *Journal of Nervous and Mental Disorders*, **180**:589–592.
- Dalack GW, Healy DJ, Meador-Woodruff JH (1998) Nicotine dependence in schizophrenia: clinical phenomena and laboratory findings. *American Journal of Psychiatry*, **155**:1490–1501.
- Dalack GW y colab. (1995) Mood, major depression, and fluoxetine response in cigarette smokers. *American Journal of Psychiatry*, **152**:398–403.
- Dani JA, Heinemann S (1996) Molecular and cellular aspects of nicotine abuse. *Neuron*, **16**:905–908.
- Decina P y colab. (1990) Cigarette smoking and neuroleptic-induced parkinsonism. *Biological Psychiatry*, **28**:502–508.
- de Leon J y colab. (1995) Schizophrenia and smoking: an epidemiological survey in a state hospital. *American Journal of Psychiatry*, **152**:453–455.

Delgado PL y colab. (1990) Serotonin function and the mechanism of antidepressant action: reversal of antidepressant-induced remission by rapid depletion of plasma tryptophan. *Archives of General Psychiatry*, **47**:411–418.

Delgado PL y colab. (1991) Rapid serotonin depletion as a provocative challenge test for patients with major depression: relevance to antidepressant action and the neurobiology of depression. *Psychopharmacology Bulletin*, **27**:321–330.

Delgado PL y colab. (1993) Monoamines and the mechanism of antidepressant action: effects of catecholamine depletion on mood of patients treated with antidepressants. *Psychopharmacology Bulletin*, **29**:389–396.

Delgado PL y colab. (1994) Serotonin and the neurobiology of depression: effects of tryptophan depletion in drug-free depressed patients. *Archives of General Psychiatry*, **51**:865–874.

de Montigny C, Aghajanian GK (1978) Tricyclic antidepressants: long-term treatment increases responsivity of rat forebrain neurons to serotonin. *Science*, **202**:1303–1306.

Desai NG y colab. (1984) Treatment of negative schizophrenia with d-amphetamine. *American Journal of Psychiatry*, **141**:723–724.

Di Chiara G y colab. (1999) Drug addiction as a disorder of associative learning: role of nucleus accumbens shell/extended amygdala dopamine. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **877**:461–485.

Diwan A y colab. (1998) Differential prevalence of cigarette smoking in patients with schizophrenic vs mood disorders. *Schizophrenia Research*, **33**:113–118.

Dixon L (1999) Dual diagnosis of substance abuse in schizophrenia: prevalence and impact outcomes. *Schizophrenia Research*, **35** Suppl: S93–S100.

Dixon L y colab. (1990) Acute effects of drug abuse in schizophrenic patients: clinical observations and patients' self-reports. *Schizophrenia Bulletin*, **16**:69–79.

Dixon L y colab. (1991) Drug abuse in schizophrenic patients: clinical correlates and reasons for use. *American Journal of Psychiatry*, **148**:224–230.

Duncan GE, Sheitman BB, Lieberman JA (1999) An integrated view of pathophysiological models of schizophrenia. *Brain Research Reviews*, **29**:250–264.

Edwards G (1990) Withdrawal symptoms and alcohol dependence: fruitful mysteries. *British Journal of Addiction*, **85**:447–461.

Ellenbogen MA y colab. (1996) Mood response to acute tryptophan depletion in healthy volunteers: sex differences and temporal stability. *Neuropsychopharmacology*, **15**:465–474.

Ellenbroek BA, Cools AR (2000) Animal models for the negative symptoms of schizophrenia. *Behavioural Pharmacology*, **11**:223–233.

Escamilla MA y colab. (2002) Comorbidity of bipolar disorder and substance abuse in Costa Rica: pedigree- and population-based studies. *Journal of Affective Disorders*, **71**:71–83.

Fatemi SH, Earle JA, McMenomy T (2000) Reduction in Reelin immunoreactivity in hippocampus of subjects with schizophrenia, bipolar disorder and major depression. *Molecular Psychiatry*, **5**:654–663.

Feighner JP y colab. (1984) A double-blind study of bupropion and placebo in

depression. *American Journal of Psychiatry*, **141**:525–529.

Ferry LH, Burchette RJ (1994) Evaluation of bupropion versus placebo for treatment of nicotine dependence. In: *American Psychiatric Association New Research*, Washington, DC, EE.UU. American Psychiatric Press:199–200.

Finch DM (1996) Neurophysiology of converging synaptic inputs from the rat prefrontal cortex, amygdala, midline thalamus, and hippocampal formation onto single neurons of the caudate/putamen and nucleus accumbens. *Hippocampus*, **6**:495–512.

Freedman R y colab. (1997) Linkage of a neurophysiological deficit in schizophrenia to a chromosome 15 locus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **94**:587–592.

Frye MA y colab. (2003) Gender differences in prevalence, risk, and clinical correlates of alcoholism comorbidity in bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry*, **160**:883–889.

Fryer JD, Lukas RJ (1999) Noncompetitive functional inhibition at diverse, human nicotinic acetylcholine receptor subtypes by bupropion, phencyclidine, and ibogaine. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **288**:88–92.

Fu Y y colab. (2000) Systemic nicotine stimulates dopamine release in nucleus accumbens: re-evaluation of the role of N-methyl-D-aspartate receptors in the ventral tegmental area. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **294**:458–465.

Funahashi S, Kubota K (1994) Working memory and prefrontal cortex. *Neuroscience Research*, **21**:1–11.

Gawin FH, Kleber HD (1986) Abstinence symptomatology and psychiatric diagnosis in cocaine abusers: clinical observations. *Archives of General Psychiatry*, **43**:107–113.

George TP y colab. (1995) Effects of clozapine on smoking in chronic schizophrenic outpatients. *Journal of Clinical Psychiatry*, **56**:344–346.

George TP y colab. (2000) Nicotine transdermal patch and atypical antipsychotic medications for smoking cessation in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, **157**:1835–1842.

George TP y colab. (2002) Effects of smoking abstinence on visuospatial working memory function in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, **26**:75–85.

Gerding LB y colab. (1999) Alcohol dependence and hospitalization in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, **38**:71–75.

Geyer MA, Markou A (1995) Animal models of psychiatric disorders. In: Bloom FE, Kupfer DJ, eds. *Psychopharmacology: the fourth generation of progress*. Nueva York, NY, EE.UU. Raven Press:787–798.

Geyer MA, Markou A (2002) The role of preclinical models in the development of psychotropic drugs. en: Charney D y colab., eds. *Psychopharmacology: the fifth generation of progress*. Hagerstown, MD: Lippincott, Williams y Wilkins:445–455.

Gheorvassaki EG y colab. (1992) Effects of acute and chronic desipramine treatment on somatostatin receptors in brain. *Psychopharmacology*, **108**:363–366.

Gioanni Y y colab. (1999) Nicotinic receptors in the rat prefrontal cortex: increase in glutamate release and facilitation of mediodorsal thalamo-cortical transmission. *European Journal of Neuroscience*, **11**:18–30.

Glassman AH (1993) Cigarette smoking: implications for psychiatric illness. *American Journal of Psychiatry*, **150**:546–553.

Glassman AH y colab. (1988) Heavy smokers, smoking cessation, and clonidine: results of a double-blind, randomized trial. *Journal of the American Medical Association*, **259**:2863–2866.

Glassman AH y colab. (1990) Smoking, smoking cessation, and major depression. *Journal of the American Medical Association*, **264**:1546–1549.

Glynn SM, Sussman S (1990) Why patients smoke. *Hospital and Community Psychiatry*, **41**:1027–1028.

Goeders NE, Bienvenu OJ, de Souza EB (1990) Chronic cocaine administration alters corticotropin-releasing factor receptors in the rat brain. *Brain Research*, **531**:322–328.

Goff DC, Henderson DC, Amico E (1992) Cigarette smoking in schizophrenia: relationship to psychopathology and medication side effects. *American Journal of Psychiatry*, **149**:1189–1194.

Goldman-Rakic PS (1995) Cellular basis of working memory. *Neuron*, **14**:477–485.

Gonzalez P y colab. (1997) Decrease of tolerance to, and physical dependence on, morphine by glutamate receptor antagonists. *European Journal of Pharmacology*, **332**:257–262.

Goodwin DW (1992) Alcohol: clinical aspects. En: Lowinson JH y colab., eds. *Substance abuse: a comprehensive textbook*, 2a edición. Baltimore, MD, EE.UU. Williams y Wilkins:144–151.

Grace AA (1995) The tonic/phasic model of dopamine system regulation: its relevance for understanding how stimulant abuse can alter basal ganglia function. *Drug and Alcohol Dependence*, **37**:111–129.

Gray R y colab. (1996) Hippocampal synaptic transmission enhanced by low concentrations of nicotine. *Nature*, **383**:713–716.

Green AI y colab. (1999) Clozapine for comorbid substance use disorder and schizophrenia: do patients with schizophrenia have a reward-deficiency syndrome that can be ameliorated by clozapine? *Harvard Review of Psychiatry*, **6**:287–296.

Green AR (1987) Evolving concepts on the interactions between antidepressant treatments and monoamine neurotransmitters. *Neuropharmacology*, **26**:815–822.

Griffith JD y colab. (1972) Dextroamphetamine: evaluation of psychotomimetic properties in man. *Archives of General Psychiatry*, **26**:97–100.

Grillner P, Svensson TH (2000) Nicotine-induced excitation of mid-brain dopamine neurons in vitro involves ionotropic glutamate receptor activation. *Synapse*, **38**:1–9.

Haertzen CA, Hooks NT Jr (1969) Changes in personality and subjective experience associated with the chronic administration and withdrawal of opiates. *Journal of Nervous and Mental Disorders*, **148**:606–614.

- Hall RG y colab. (1995) Level of functioning, severity of illness, and smoking status among chronic psychiatric patients. *Journal of Nervous and Mental Disorders*, **183**:468–471.
- Hambrecht M, Hafner H (1996) Substance abuse and the onset of schizophrenia. *Biological Psychiatry*, **40**:1155–1163.
- Harris GC, Aston-Jones G (1994) Involvement of D2 dopamine receptors in the nucleus accumbens in the opiate withdrawal syndrome. *Nature*, **371**:155–157.
- Harrison AA, Liem YT, Markou A (2001) Fluoxetine combined with a serotonin-1A receptor antagonist reversed reward deficits observed during nicotine and amphetamine withdrawal in rats. *Neuropsychopharmacology*, **25**:55–71.
- Harvey PD, Keefe RS (2001) Studies of cognitive change in patients with schizophrenia following novel antipsychotic treatment. *American Journal of Psychiatry*, **158**:176–184.
- Hazlett EA y colab. (2000) Hypofrontality in unmedicated schizophrenia patients studied with PET during performance of a serial verbal learning task. *Schizophrenia Research*, **43**:33–46.
- Heckers S (2001) Neuroimaging studies of the hippocampus in schizophrenia. *Hippocampus*, **11**:520–528.
- Heilig M, Widerlov E (1990) Neuropeptide Y: an overview of central distribution, functional aspects, and possible involvement in neuropsychiatric illnesses. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, **82**:95–114.
- Heilig M y colab. (1994) Corticotropin-releasing factor and neuropeptide Y: role in emotional integration. *Trends in Neuroscience*, **17**:80–85.
- Hendrie CA, Sairally J, Starkey N (1998) Self-medication with alcohol appears not to be an effective treatment for the control of depression. *Journal of Psychopharmacology*, **12**:108.
- Heninger GR, Delgado PL, Charney DS (1996) The revised monoamine theory of depression: a modulatory role for monoamines, based on new findings from monoamine depletion experiments in humans. *Pharmacopsychiatry*, **29**:2–11.
- Henningfield JE, Johnson RE, Jasinski DR (1987) Clinical procedures for the assessment of abuse potential. En: Bozarth MA, ed. *Methods of assessing the reinforcing properties of abused drugs*. Nueva York, NY, EE.UU. Springer-Verlag:573–590.
- Himmelsbach CK (1943) Can the euphoric, analgetic, and physical dependence effects of drugs be separated? IV. With reference to physical dependence. *Federation Proceedings*, **2**:201–203.
- Hitsman B y colab. (1999) Antidepressant pharmacotherapy helps some cigarette smokers more than others. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, **67**:547–554.
- Holden C (2001) Drug addiction: zapping memory center triggers drug craving. *Science*, **292**:1039.
- Hughes JR (1992) Tobacco withdrawal in self-quitters. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, **60**:689–697.

Hughes JR (1996) The future of smoking cessation therapy in the United States. *Addiction*, **91**:1797–1802.

Hughes JR, Hatsukami D (1992) The nicotine withdrawal syndrome: a brief review and update. *International Journal on Smoking Cessation*, **1**:21–26.

Hughes JR, Higgins ST, Bickel WK (1994) Nicotine withdrawal versus other drug withdrawal syndromes: similarities and dissimilarities. *Addiction*, **89**:1461–1470.

Hughes JR y colab. (1984) Effect of nicotine on the tobacco withdrawal syndrome. *Psychopharmacology*, **83**:82–87.

Hughes JR y colab. (1986) Prevalence of smoking among psychiatric outpatients. *American Journal of Psychiatry*, **143**:993–997.

Hughes JR y colab. (1991) Symptoms of tobacco withdrawal: a replication and extension. *Archives of General Psychiatry*, **48**:52–59.

Hurt RD y colab. (1997) A comparison of sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. *New England Journal of Medicine*, **337**:1195–1202.

Imperato A y colab. (1992) Chronic cocaine alters extracellular dopamine: neurochemical basis for addiction. *European Journal of Pharmacology*, **212**:299–300.

Jaffe JH (1990) Drug addiction and drug abuse. En: Goodman AG y colab., eds. *Goodman and Gilman's pharmacological basis of therapeutics*, 8a edición. Nueva York, NY, EE.UU. Pergamon Press:522–573.

Jarvik ME (1991) Beneficial effects of nicotine. *British Journal of Addiction*, **86**:571–575.

Javitt DC, Zukin SR (1991) Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, **148**:1301–1308.

Jentsch JD, Roth RH (1999) The neuropsychopharmacology of phencyclidine: from NMDA receptor hypofunction to the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, **20**:201–225.

Jibson MD, Tandon R (1998) New atypical antipsychotic medications. *Journal of Psychiatric Research*, **32**:215–228.

Jorenby DE y colab. (1999) A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *New England Journal of Medicine*, **340**:685–691.

Kalivas PW, Alesdatter JE (1993) Involvement of N-methyl-D-aspartate receptor stimulation in the ventral tegmental area and amygdala in behavioral sensitization to cocaine. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **267**:486–495.

Kalivas PW, Duffy P (1998) Repeated cocaine administration alters extracellular glutamate in the ventral tegmental area. *Journal of Neurochemistry*, **70**:1497–1502.

Kalivas PW, Duffy P, Barrow J (1989) Regulation of the mesocorticolimbic dopamine system by glutamic acid receptor subtypes. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **251**:378–387.

- Kapur S, Mann JJ (1992) Role of the dopaminergic system in depression. *Biological Psychiatry*, **32**:1–17.
- Kapur S, Seeman P (2001) Does fast dissociation from the dopamine d(2) receptor explain the action of atypical antipsychotics: a new hypothesis. *American Journal of Psychiatry*, **158**:360–369.
- Kendler KS y colab. (1993) Smoking and major depression: a causal analysis. *Archives of General Psychiatry*, **50**:36–43.
- Kenny PJ, Markou A (2001) Neurobiology of the nicotine withdrawal syndrome. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, **70**:531–549.
- Kessler RC y colab. (1994) Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States: results from the National Comorbidity Survey. *Archives of General Psychiatry*, **51**:8–19.
- Kessler RC y colab. (1996) The epidemiology of co-occurring addictive and mental disorders: implications for prevention and service utilization. *American Journal of Orthopsychiatry*, **66**:17–31.
- Khantzian EJ (1985) The self-medication hypothesis of addictive disorders: focus on heroin and cocaine dependence. *American Journal of Psychiatry*, **142**:1259–1264.
- Khantzian EJ (1997) The self-medication hypothesis of substance use disorders: a reconsideration and recent applications. *Harvard Review of Psychiatry*, **4**:231–244.
- Kikuchi-Yorioka Y, Sawaguchi T (2000) Parallel visuospatial and audiospatial working memory processes in the monkey dorsolateral prefrontal cortex. *Nature Reviews in Neuroscience*, **3**:1075–1076.
- Kilts CD y colab. (2001) Neural activity related to drug craving in cocaine addiction. *Archives of General Psychiatry*, **58**:334–341.
- Knable MB, Weinberger DR (1997) Dopamine, the prefrontal cortex and schizophrenia. *Journal of Psychopharmacology*, **11**:123–131.
- Koob GF (1992) Drugs of abuse: anatomy, pharmacology and function of reward pathways. *Trends in Pharmacological Sciences*, **13**:177–184.
- Koob GF, Le Moal M (2001) Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis. *Neuropsychopharmacology*, **24**:97–129.
- Koob GF, Wall TL, Bloom FE (1989) Nucleus accumbens as a substrate for the aversive stimulus effects of opiate withdrawal. *Psychopharmacology*, **98**:530–534.
- Koob GF y colab. (1993) Opponent process and drug dependence: neurobiological mechanisms. *Seminars in Neuroscience*, **5**:351–358.
- Kosten TR, Ziedonis DM (1997) Substance abuse and schizophrenia: editors' introduction. *Schizophrenia Bulletin*, **23**:181–186.
- Kosten TR, Markou A, Koob GF (1998) Depression and stimulant dependence: neurobiology and pharmacotherapy. *Journal of Nervous and Mental Disorders*, **186**:737–745.
- Krystal JH y colab. (1999) Toward a rational pharmacotherapy of comorbid substance abuse in schizophrenic patients. *Schizophrenia Research*, **35**(Suppl.):S35–S49.

- Lahti AC y colab. (1995) Subanesthetic doses of ketamine stimulate psychosis in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, **13**:9–19.
- Lam RW y colab. (1996) Effects of rapid tryptophan depletion in patients with seasonal affective disorder in remission after light therapy. *Archives of General Psychiatry*, **53**:41–44.
- Latimer WW y colab. (2002) Gender differences in psychiatric comorbidity among adolescents with substance use disorders. *Experimental & Clinical Psychopharmacology*, **10**:310–315.
- Le Duc PA, Mittleman G (1995) Schizophrenia and psychostimulant abuse: a review and re-analysis of clinical evidence. *Psychopharmacology*, **121**:407–427.
- Legault M, Rompre PP, Wise RA (2000) Chemical stimulation of the ventral hippocampus elevates nucleus accumbens dopamine by activating dopaminergic neurons of the ventral tegmental area. *Journal of Neuroscience*, **20**:1635–1642.
- Liljequist S (1991) NMDA receptor antagonists inhibit ethanol-produced locomotor stimulation in NMRI mice. *Alcohol*, **8**:309–312.
- Lima L, Salazar M, Trejo E (1993) Modulation of 5-HT_{1A} receptors in the hippocampus and the raphe area of rats treated with clonazepam. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, **17**:663–677.
- Lloyd KG, Thuret F, Pilc A (1985) Upregulation of gamma-aminobutyric acid (GABA) B binding sites in rat frontal cortex: a common action of repeated administration of different classes of antidepressants and electroshock. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **235**:191–199.
- Lloyd KG y colab. (1989) The GABAergic hypothesis of depression. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, **13**:341–351.
- Lodge D, Johnson KM (1990) Noncompetitive excitatory amino acid receptor antagonists. *Trends in Pharmacological Sciences*, **11**:81–86.
- Luisada PV (1978) The phencyclidine psychosis: phenomenology and treatment. *NIDA Research Monograph*, **21**:241–253.
- Lysaker P y colab. (1994) Relationship of positive and negative symptoms to cocaine abuse in schizophrenia. *Journal of Nervous and Mental Disorders*, **182**:109–112.
- McEvoy JP, Freudenreich O, Wilson WH (1999) Smoking and therapeutic response to clozapine in patients with schizophrenia. *Biological Psychiatry*, **46**:125–129.
- McEvoy J y colab. (1995) Clozapine decreases smoking in patients with chronic schizophrenia. *Biological Psychiatry*, **37**:550–552.
- McGrath PJ y colab. (1996) Imipramine treatment of alcoholics with primary depression: a placebo-controlled clinical trial. *Archives of General Psychiatry*, **53**:232–240.
- Malhotra AK y colab. (1997) Ketamine-induced exacerbation of psychotic symptoms and cognitive impairment in neuroleptic-free schizophrenics. *Neuropsychopharmacology*, **17**:141–150.
- Manoach DS y colab. (2000) Schizophrenic subjects show aberrant fMRI activation of dorsolateral prefrontal cortex and basal ganglia during working memory performance. *Biological Psychiatry*, **48**:99–109.

- Mansvelder HD, McGehee DS (2000) Long-term potentiation of excitatory inputs to brain reward areas by nicotine. *Neuron*, **27**:349–357.
- Marder SR, Wirshing WC, Van Putten T (1991) Drug treatment of schizophrenia: overview of recent research. *Schizophrenia Research*, **4**:81–90.
- Markou A, Kosten TR, Koob GF (1998) Neurobiological similarities in depression and drug dependence: a self-medication hypothesis. *Neuropsychopharmacology*, **18**:135–174.
- Markou A y colab. (1993) Animal models of drug craving. *Psychopharmacology*, **112**:163–182.
- Marshall DL, Redfern PH, Wonnacott S (1997) Presynaptic nicotinic modulation of dopamine release in the three ascending pathways studied by in vivo microdialysis: comparison of naïve and chronic nicotine-treated rats. *Journal of Neurochemistry*, **68**:1511–1519.
- Mason BJ y colab. (1996) A double-blind, placebo-controlled trial of desipramine for primary alcohol dependence stratified on the presence or absence of major depression. *Journal of the American Medical Association*, **275**:761–767.
- Masterson E, O’Shea B (1984) Smoking and malignancy in schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, **145**:429–432.
- Mauskopf JA y colab. (1999) Annual health outcomes and treatment costs for schizophrenia populations. *Journal of Clinical Psychiatry*, **60** Suppl: S14–S19.
- Meltzer HY (1999) Outcome in schizophrenia: beyond symptom reduction. *Journal of Clinical Psychiatry*, **60** Suppl: S3–S7.
- Meltzer HY, Park S, Kessler R (1999) Cognition, schizophrenia, and the atypical antipsychotic drugs. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **96**:13 591–13 593.
- Menza MA y colab. (1991) Smoking and movement disorders in psychiatric patients. *Biological Psychiatry*, **30**:109–115.
- Merlo Pich E y colab. (1995) Increase of extracellular corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity levels in the amygdala of awake rats during restraint stress and ethanol withdrawal as measured by microdialysis. *Journal of Neuroscience*, **15**:5439–5447.
- Miller HL y colab. (1996a) Clinical and biochemical effects of catecholamine depletion on antidepressant-induced remission of depression. *Archives of General Psychiatry*, **53**:117–128.
- Miller NS y colab. (1996b) Prevalence of depression and alcohol and other drug dependence in addictions treatment populations. *Journal of Psychoactive Drugs*, **28**:111–124.
- Mittleman G, Bratt AM, Chase R (1998) Heterogeneity of the hippocampus: effects of subfield lesions on locomotion elicited by dopaminergic agonists. *Behavioural Brain Research*, **92**:31–45.
- Mogenson GJ, Jones DL, Yim CY (1980) From motivation to action: functional interface between the limbic system and the motor system. *Progress in Neurobiology*, **14**:69–97.

- Moller HJ (1998) Novel antipsychotics and negative symptoms. *International Clinical Psychopharmacology*, **13** Suppl: S43–S47.
- Mueser KT y colab. (1990) Prevalence of substance abuse in schizophrenia: demographic and clinical correlates. *Schizophrenia Bulletin*, **16**:31–56.
- Myers JK y colab. (1984) Six-month prevalence of psychiatric disorders in three communities, 1980 to 1982. *Archives of General Psychiatry*, **41**:959–967.
- Nemeroff CB y colab. (1984) Elevated concentrations of CSF corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in depressed patients. *Science*, **226**:1342–1344.
- Nemeroff CB y colab. (1988) Reduced corticotropin-releasing factor binding sites in the frontal cortex of suicide victims. *Archives of General Psychiatry*, **45**:577–579.
- Nestler EJ y colab. (2002) Neurobiology of depression. *Neuron*, **34**:13–25.
- Newcomer JW y colab. (1999) Ketamine-induced NMDA receptor hypofunction as a model of memory impairment and psychosis. *Neuropsychopharmacology*, **20**:106–118.
- Nomikos GG y colab. (1991) Electroconvulsive shock produces large increases in the interstitial concentrations of dopamine in the rat striatum: an in vivo microdialysis study. *Neuropsychopharmacology*, **4**:65–69.
- Nomikos GG y colab. (1994) Systemic administration of amperozide, a new atypical antipsychotic drug, preferentially increases dopamine release in the rat medial prefrontal cortex. *Psychopharmacology*, **115**:147–156.
- Nunes EV y colab. (1993) Imipramine treatment of alcoholism with comorbid depression. *American Journal of Psychiatry*, **150**:963–965.
- Nunes EV y colab. (1995) Imipramine treatment of cocaine abuse: possible boundaries of efficacy. *Drug and Alcohol Dependence*, **39**:185–195.
- Olincy A, Young DA, Freedman R (1997) Increased levels of the nicotine metabolite cotinine in schizophrenic smokers compared to other smokers. *Biological Psychiatry*, **42**:1–5.
- Pallanti S, Quercioli L, Pazzagli A (1999) Effects of clozapine on awareness of illness and cognition in schizophrenia. *Psychiatry Research*, **86**:239–249.
- Parrott AC (1993) Cigarette smoking: effects upon self-rated stress and arousal over the day. *Addictive Behaviors*, **18**:389–395.
- Parsons LH, Smith AD, Justice JB Jr (1991) Basal extracellular dopamine is decreased in the rat nucleus accumbens during abstinence from chronic cocaine. *Synapse*, **9**:60–65.
- Parsons LH, Koob GF, Weiss F (1995) Serotonin dysfunction in the nucleus accumbens of rats during withdrawal after unlimited access to intravenous cocaine. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **274**:1182–1191.
- Patkar AA y colab. (1999) Changing patterns of illicit substance use among schizophrenic patients: 1984–1996. *American Journal on Addictions*, **8**:65–71.
- Peroutka SJ, Snyder SH (1980) Long-term antidepressant treatment decreases spiroperidol-labelled serotonin receptor binding. *Science*, **210**:88–90.

- Petty F (1995) GABA and mood disorders: a brief review and hypothesis. *Journal of Affective Disorders*, **34**:275–281.
- Pomerleau O, Adkins D, Pertschuk M (1978) Predictors of outcome and recidivism in smoking cessation treatment. *Addictive Behaviors*, **3**:65–70.
- Post RM y colab. (1982) Peptides in the cerebrospinal fluid of neuropsychiatric patients: an approach to central nervous system peptide function. *Life Sciences*, **31**:1–15.
- Pristach CA, Smith CM (1996) Self-reported effects of alcohol use on symptoms of schizophrenia. *Psychiatric Services*, **47**:421–423.
- Rajarethinam R y colab. (2001) Hippocampus and amygdala in schizophrenia: assessment of the relationship of neuroanatomy to psychopathology. *Psychiatry Research*, **108**:79–87.
- Razi K y colab. (1999) Reduction of the parahippocampal gyrus and the hippocampus in patients with chronic schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, **174**:512–519.
- Regier DA y colab. (1990) Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse: results from the Epidemiological Catchment Area (ECA) Study. *Journal of the American Medical Association*, **264**:2511–2518.
- Reid MS y colab. (2000) Nicotine stimulation of extracellular glutamate levels in the nucleus accumbens: neuropharmacological characterization. *Synapse*, **35**:129–136.
- Richter RM, Weiss F (1999) In vivo CRF release in rat amygdala is increased during withdrawal after cocaine withdrawal in self-administering rats. *Synapse*, **32**:254–261.
- Richter RM y colab. (1995) Sensitization of cocaine-stimulated increase in extracellular levels of corticotropin-releasing factor from the rat amygdala after repeated administration as determined by intracranial microdialysis. *Neuroscience Letters*, **187**:169–172.
- Robbins AS (1993) Pharmacological approaches to smoking cessation. *American Journal of Preventive Medicine*, **9**:31–33.
- Roberts AJ, Cole M, Koob GF (1996) Intra-amygdala muscimol decreases operant ethanol self-administration in dependent rats. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, **20**:1289–1298.
- Robins LN y colab. (1984) Lifetime prevalence of specific psychiatric disorders in three sites. *Archives of General Psychiatry*, **41**:949–958.
- Robins LN, Regier DA, eds (1991) *Psychiatric disorders in America: the Epidemiologic Catchment Area Study*. Nueva York, NY, EE.UU. The Free Press.
- Robinson D y colab. (1991) Mood responses of remitted schizophrenics to methylphenidate infusion. *Psychopharmacology*, **105**:247–252.
- Rosenthal RN, Hellerstein DJ, Miner CR (1994) Positive and negative syndrome typology in schizophrenic patients with psychoactive substance use disorders. *Comprehensive Psychiatry*, **35**:91–98.
- Rossetti ZL, Hmaidan Y, Gessa GL (1992) Marked inhibition of mesolimbic dopamine release: a common feature of ethanol, morphine, cocaine and amphet-

- amine abstinence in rats. *European Journal of Pharmacology*, **221**:227–234.
- Rounsaville BJ y colab. (1982) Heterogeneity of psychiatric disorders in treated opiate addicts. *Archives of General Psychiatry*, **39**:161–168.
- Rounsaville BJ y colab. (1987) Psychopathology as a predictor of treatment outcome in alcoholics. *Archives of General Psychiatry*, **44**:505–513.
- Rounsaville BJ y colab. (1991) Psychiatric diagnoses of treatment-seeking cocaine abusers. *Archives of General Psychiatry*, **48**:43–51.
- Rowley HL y colab. (2000) A comparison of the acute effects of zotepine and other antipsychotics on rat cortical dopamine release, in vivo. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, **361**:187–192.
- Roy A y colab. (1991) Depression among alcoholics: relationship to clinical and cerebrospinal fluid variables. *Archives of General Psychiatry*, **48**:428–432.
- Rubinow DR (1986) Cerebrospinal fluid somatostatin and psychiatric illness. *Biological Psychiatry*, **21**:341–365.
- Rupp A, Keith S (1993) The costs of schizophrenia. *Psychiatric Clinics of North Am*, **16**:413–423.
- Sandyk R (1993) Cigarette smoking: effects on cognitive functions and drug-induced parkinsonism in chronic schizophrenia. *International Journal of Neuroscience*, **70**:193–197.
- Sanfilipo M y colab. (1996) Amphetamine and negative symptoms of schizophrenia. *Psychopharmacology*, **123**:211–214.
- Satel SL y colab. (1991) Clinical phenomenology and neurobiology of cocaine abstinence: a prospective inpatient study. *American Journal of Psychiatry*, **148**:1712–1716.
- Scheibel AB, Conrad AS (1993) Hippocampal dysgenesis in mutant mouse and schizophrenic man: is there a relationship? *Schizophrenia Bulletin*, **19**:21–33.
- Schildkraut JJ (1965) The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *American Journal of Psychiatry*, **122**:509–522.
- Schneier FR, Siris SG (1987) A review of psychoactive substance use and abuse in schizophrenia: patterns of drug choice. *Journal of Nervous and Mental Disorders*, **175**:641–652.
- Schuckit MA (1985) The clinical implications of primary diagnostic groups among alcoholics. *Archives of General Psychiatry*, **42**:1043–1049.
- Schuckit MA (1994) Alcohol and depression: a clinical perspective. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, **377**:28–32.
- Schuckit MA y colab. (1997a) Comparison of induced and independent major depressive disorders in 2,945 alcoholics. *American Journal of Psychiatry*, **154**:948–957.
- Schuckit MA y colab. (1997b) The life-time rates of three major mood disorders and four major anxiety disorders in alcoholics and controls. *Addiction*, **92**:1289–1304.
- Self DW (1998) Neural substrates of drug craving and relapse in drug addiction. *Annals of Medicine*, **30**:379–389.

- Sevy S y colab. (1990) Significance of cocaine history in schizophrenia. *Journal of Nervous and Mental Disorders*, **178**:642–648.
- Shiffman SM, Jarvik ME (1976) Smoking withdrawal symptoms in two weeks of abstinence. *Psychopharmacology*, **50**:35–39.
- Shoaib M, Stolerman IP (1992) MK801 attenuates behavioural adaptation to chronic nicotine administration in rats. *British Journal of Pharmacology*, **105**:514–515.
- Shopsin B, Friedman E, Gershon S (1976) Parachlorophenylalanine reversal of tranylcypromine effects in depressed patients. *Archives of General Psychiatry*, **33**:811–819.
- Shopsin B y colab. (1975) Use of synthesis inhibitors in defining a role for biogenic amines during imipramine treatment in depressed patients. *Psychopharmacology Communications*, **1**:239–249.
- Slemmer JE, Martin BR, Damaj MI (2000) Bupropion is a nicotinic antagonist. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **295**:321–327.
- Smith JA y colab. (1995) Cocaine increases extraneuronal levels of aspartate and glutamate in the nucleus accumbens. *Brain Research*, **683**:264–269.
- Snyder SH (1976) Dopamine and schizophrenia. *Psychiatric Annals*, **6**:53–64.
- Snyder SH (1980) Phencyclidine. *Nature*, **285**:355–356.
- Soni SD, Brownlee M (1991) Alcohol abuse in chronic schizophrenics: implications for management in the community. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, **84**:272–276.
- Sorg BA, Kalivas PW (1993) Effects of cocaine and footshock stress on extracellular dopamine levels in the medial prefrontal cortex. *Neuroscience*, **53**:695–703.
- Soyka M (1994) Alcohol dependence and schizophrenia: what are the interrelationships? *Alcohol and Alcoholism*, Suppl **2**: S473–S478.
- Stahl S (1994) 5-HT receptors and pharmacotherapy: is serotonin receptor down-regulation linked to the mechanism of action of antidepressant drugs? *Psychopharmacology Bulletin*, **30**:39–43.
- Steppuhn KG, Turski L (1993) Diazepam dependence prevented by glutamate antagonists. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **90**:6889–6893.
- Stinus L, Le Moal M, Koob GF (1990) The nucleus accumbens and amygdala are possible substrates for the aversive stimulus effects of opiate withdrawal. *Neuroscience*, **37**:767–773.
- Suaud-Chagny MF y colab. (1992) Relationship between dopamine release in the rat nucleus accumbens and the discharge activity of dopaminergic neurons during local in vivo application of amino acids in the ventral tegmental area. *Neuroscience*, **49**:63–72.
- Taber MT, Fibiger HC (1995) Electrical stimulation of the prefrontal cortex increases dopamine release in the nucleus accumbens of the rat: modulation by metabotropic glutamate receptors. *Journal of Neuroscience*, **15**:3896–3904.
- Tanda G y colab. (1997) Contribution of blockade of the noradrenaline carrier to the increase of extracellular dopamine in the rat prefrontal cortex by amphetamine and cocaine. *European Journal of Neuroscience*, **9**:2077–2085.

Tsuang JW, Lohr JB (1994) Effects of alcohol on symptoms in alcoholic and nonalcoholic patients with schizophrenia. *Hospital and Community Psychiatry*, **45**:1229–1230.

Van Kammen DP, Boronow JJ (1988) Dextro-amphetamine diminishes negative symptoms in schizophrenia. *International Clinical Psychopharmacology*, **3**:111–121.

Vorel SR y colab. (2001) Relapse to cocaine-seeking after hippocampal theta burst stimulation. *Science*, **292**:1175–1178.

Waal-Manning HJ, de Hamel FA (1978) Smoking habit and psychometric scores: a community study. *New Zealand Medical Journal*, **88**:188–191.

Wahlestedt C y colab. (1990) Electroconvulsive shocks increase the concentration of neocortical and hippocampal neuropeptide Y (NPY)-like immunoreactivity in the rat. *Brain Research*, **507**:65–68.

Wahlestedt C y colab. (1991) Cocaine-induced reduction of brain neuropeptide Y synthesis dependent on medial prefrontal cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **88**:2078–2082.

Wang RY, Aghajanian GK (1980) Enhanced sensitivity of amygdaloid neurons to serotonin and norepinephrine after chronic antidepressant treatment. *Communications in Psychopharmacology*, **4**:83–90.

Watkins SS, Koob GF, Markou A (2000) Neural mechanisms underlying nicotine addiction: acute positive reinforcement and withdrawal. *Nicotine and Tobacco Research*, **2**:19–37.

Webster MJ y colab. (2001) Immunohistochemical localization of phosphorylated glial fibrillary acidic protein in the prefrontal cortex and hippocampus from patients with schizophrenia, bipolar disorder, and depression. *Brain Behavior and Immunology*, **15**:388–400.

Weddington WW y colab. (1990) Changes in mood, craving, and sleep during short-term abstinence reported by male cocaine addicts: a controlled, residential study. *Archives of General Psychiatry*, **47**:861–868.

Weiss F y colab. (1992) Basal dopamine levels in the nucleus accumbens are decreased during cocaine withdrawal after unlimited-access self-administration. *Brain Research*, **593**:314–318.

Weiss F y colab. (1996) Ethanol self-administration restores withdrawal-associated deficiencies in accumbal dopamine and 5-hydroxytryptamine release in dependent rats. *Journal of Neuroscience*, **16**:3474–3485.

West RJ, Gossop M (1994) Overview: a comparison of withdrawal symptoms from different drug classes. *Addiction*, **89**:1483–1489.

West RJ y colab. (1984) Effect of nicotine replacement on the cigarette withdrawal syndrome. *British Journal of Addiction*, **79**:215–219.

Wikler A (1973) Dynamics of drug dependence: implications of a conditioning theory for research and treatment. *Archives of General Psychiatry*, **28**:611–616.

Wilkins JN (1997) Pharmacotherapy of schizophrenia patients with comorbid substance abuse. *Schizophrenia Bulletin*, **23**:215–228.

Wilkinson LS y colab. (1993) Enhancement of amphetamine-induced locomotor activity and dopamine release in nucleus accumbens following excitotoxic

- lesions of the hippocampus. *Behavioural Brain Research*, **55**:143–150.
- Willner P (1985) Antidepressants and serotonergic neurotransmission: an integrative review. *Psychopharmacology*, **85**:387–404.
- Wise RA (1998) Drug-activation of brain reward pathways. *Drug and Alcohol Dependence*, **51**:13–22.
- Wolf ME, Jeziorski M (1993) Co-administration of MK-801 with amphetamine, cocaine or morphine prevents rather than transiently masks the development of behavioral sensitization. *Brain Research*, **613**:291–294.
- Wong ML, Licinio J (2001) Research and treatment approaches to depression. *Nature Reviews in Neuroscience*, **2**:343–351.
- Yassa R y colab. (1987) Nicotine exposure and tardive dyskinesia. *Biological Psychiatry*, **22**:67–72.
- Young SN y colab. (1985) Tryptophan depletion causes a rapid lowering of mood in normal males. *Psychopharmacology*, **87**:173–177.
- Ziedonis DM, Kosten TR (1991) Depression as a prognostic factor for pharmacological treatment of cocaine dependence. *Psychopharmacology Bulletin*, **27**:337–343.
- Ziedonis DM y colab. (1992) Adjunctive desipramine in the treatment of cocaine abusing schizophrenics. *Psychopharmacology Bulletin*, **28**:309–314.
- Ziedonis DM y colab. (1994) Nicotine dependence and schizophrenia. *Hospital and Community Psychiatry*, **45**:204–206.
- Zimmer SV y colab. (2000) Effects of clozapine on substance use in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder: a retrospective survey. *Journal of Clinical Pharmacology*, **20**:94–98.

Cuestiones Éticas en la Investigación Neurocientífica del Tratamiento y Prevención de las Farmacodependencias

Introducción

En los capítulos anteriores presentamos los últimos descubrimientos de las investigaciones neurocientíficas, y señalamos tratamientos potenciales y estrategias de prevención. Sin embargo, es necesario considerar las múltiples implicaciones éticas de las investigaciones mismas, así como de las estrategias de prevención y tratamiento. Los rápidos cambios que se han producido en el campo de las neurociencias conllevan multitud de cuestiones éticas nuevas, y que es necesario tomar en cuenta. El presente capítulo examina las importantes cuestiones éticas y de derechos humanos que plantea la investigación neurocientífica de las dependencias de sustancias psicoactivas.

Tipos de investigación neurocientífica de las farmacodependencias

La investigación neurocientífica de las farmacodependencias se clasifica en este capítulo en cinco categorías amplias: experimentos en animales; investigación epidemiológica de las farmacodependencias; experimentos en humanos; estudios clínicos de tratamientos farmacológicos de las farmacodependencias, y estudios de intervenciones farmacológicas preventivas.

Experimentos en animales

Los experimentos en animales investigan los procesos biológicos subyacentes a las farmacodependencias, utilizando modelos animales de las farmacodependencias humanas. Las razones más importantes para realizar estos estudios son que resulta posible tener un control experimental mucho mayor empleando animales, y se pueden realizar experimentos más invasivos de lo que se permitiría en humanos.

Investigación epidemiológica de las farmacodependencias

Aunque no se trata de investigación neurocientífica estricta per se, la investigación epidemiológica informa y complementa a la investigación neurocientífica. La investigación epidemiológica sobre los patrones de uso y dependencia de sustancias incluye: estudios en la población general y en poblaciones especiales de usuarios de drogas y personas dependientes (Anthony y Helzer, 1991; Kessler y colab., 1994;

Andrews, Henderson y Hall, 2001), estudios familiares (Swendsen y colab., 2002), estudios de adopción (Hjern, Lindblad y Vinnerljung, 2002), estudios en gemelos de la genética de las farmacodependencias (Heath, 1995) y estudios longitudinales acerca del uso de sustancias y sus consecuencias (Fergusson y Horwood, 2000; Kandel y Chen, 2000), así como entre sujetos que han sido tratados por farmacodependencia (Hser y colab., 2001). Los descubrimientos de estos estudios aportan información a la investigación neurocientífica, al describir fenómenos de las farmacodependencias que deben ser explicados mediante teorías neurocientíficas; por ejemplo, las características individuales que predicen el uso de sustancias, así como el desarrollo de dependencias de sustancias y otros problemas relacionados con las drogas, y la epidemiología de las farmacodependencias descubierta en estudios de gemelos y de adopción. La diferencia entre las investigaciones epidemiológicas y neurocientíficas de las farmacodependencias también puede hacerse más tenue si los estudios epidemiológicos incluyen medidas biológicas, como el ADN, con las que pueden probarse genes específicos de susceptibilidad, así como de otros marcadores biológicos de riesgo.

Estudios experimentales en humanos

Usualmente, los experimentos neurocientíficos en humanos implican estudios de laboratorio, bajo condiciones controladas, sobre los efectos de la exposición crónica a drogas en las funciones cerebrales, o los efectos agudos de la exposición a drogas, análogos de drogas o indicios relacionados con drogas (por ejemplo, la presencia de equipo para inyectar), que se producen sobre la conducta y la función cerebral (Adler, 1995). Un tipo de estudio cada vez común involucra el uso de tecnologías imagenológicas como TEP, SPECT y e IRMf (Gilman, 1998; Fu y McGuire, 1999) para investigar los efectos agudos de las drogas y las consecuencias neurobiológicas del uso y la dependencia crónicos de sustancias (Sell y colab., 1999; Kling y colab., 2000; Martin-Soelch y colab., 2001) (véanse Capítulos 2 y 4).

Estudios clínicos de farmacoterapias para las farmacodependencias

Los estudios clínicos de farmacoterapias para las farmacodependencias comparan los efectos de diferentes tratamientos, y a veces placebos, sobre los patrones de uso de drogas, la salud, la adaptación social y el bienestar de personas farmacodependientes (Brody, 1998). Los fármacos que se prueban se identifican cada vez más como tratamientos potenciales para la dependencia de sustancias, como resultado de las investigaciones neurocientíficas sobre los mecanismos biológicos que subyacen a las farmacodependencias. Estos tratamientos potenciales pueden incluir estudios de fármacos que ayudan a terminar la abstinencia de una sustancia psicoactiva; fármacos destinados a reducir la recaída a la farmacodependencia tras la abstinencia, y fármacos para proporcionar un mantenimiento a largo plazo de abstinencia o estabilidad psicosocial.

Los estudios clínicos tienen algunas posibilidades de beneficiar a los participantes en el estudio (Brody, 1998). Esto puede ocurrir al obtener acceso a tratamientos de buena calidad para la farmacodependencia (en caso de que

reciban tratamiento convencional o un placebo) o a un tratamiento experimental prometedor para las farmacodependencias (si se les asigna al nuevo tratamiento). Al igual que cualquier otro participante en estudios experimentales, también pueden quedar expuestos a los riesgos de tratamientos con fármacos, como efectos secundarios y toxicidad (Brody, 1998; Gorelick y colab., 1999).

Estudios de farmacoterapias para prevenir las farmacodependencias

Los estudios preventivos implican evaluaciones controladas de tratamientos farmacológicos, que apuntan a prevenir el desarrollo de las farmacodependencias. Esto puede lograrse por medio del empleo de un fármaco para tratar una condición que incrementa el riesgo de una persona a desarrollar farmacodependencias [por ejemplo, el trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH), véase Capítulo 4]. También podría involucrar la administración de una inmunoterapia (por ejemplo, contra nicotina o cocaína) en jóvenes que están en riesgo de farmacodependencias, con el fin de reducir su probabilidad a desarrollar dependencias.

Los estudios sobre farmacoterapias preventivas son más una posibilidad en el horizonte que un proyecto a gran escala. Sin embargo, dos de las conclusiones de las investigaciones hacen pensar que dichos estudios podrían empezar dentro de muy poco. Uno se refiere al desarrollo de inmunoterapias contra la nicotina y la cocaína (véase Capítulo 4). El objetivo inicial de desarrollar estas inmunoterapias es reducir la recaída en el uso de sustancias en personas que fueron tratadas por farmacodependencia (Fox, 1997). Sin embargo, estas inmunoterapias podrían administrarse a niños y adolescentes con la intención de reducir la probabilidad de hacerse dependientes. El segundo tiene que ver con el desarrollo de “intervenciones tempranas”, y hasta ahora se ha dirigido a personas con alto riesgo de desarrollar esquizofrenia, aunque es muy probable que sea propuesto para las farmacodependencias. Tales estudios implican una combinación de intervenciones psicosociales y farmacológicas. Dado que estas investigaciones han resultado muy controvertidas en el campo psiquiátrico, los investigadores neurocientíficos de las farmacodependencias podrían beneficiarse del debate sobre cuestiones que surgieran en los estudios acerca de los tratamientos farmacológicos preventivos de las farmacodependencias.

Enfoques para el análisis ético

En los últimos 30 años, ha surgido una significativa serie de principios morales a partir de análisis anglo-estadounidenses sobre la ética en las investigaciones biomédicas (Brody, 1998; Jonsen, 1998). Éstos son los principios de autonomía, no maleficencia, beneficencia y justicia (Beauchamp y Childress, 2001). También se han incluidos en importantes declaraciones internacionales de principios éticos para las investigaciones médicas, como la Declaración de Helsinki (véase Recuadro 7.1) y en declaraciones de las organizaciones de las Naciones Unidas (Brody, 1998). Tales principios pueden considerarse como el fundamento moral para el análisis ético de las investigaciones neurocientíficas sobre las farmacodependencias, a condición de que sean complementadas para hacer frente a las cuestiones nuevas que emerjan.

RECUADRO 7.1**Declaración de Helsinki¹*****Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos*****A. Introducción**

1. La Asociación Médica Mundial ha promulgado la Declaración de Helsinki como una propuesta de principios éticos que sirvan para orientar a los médicos y a otras personas que realizan investigación médica en seres humanos. La investigación médica en seres humanos incluye la investigación del material humano o de información identificables.
2. El deber del médico es promover y velar por la salud de las personas. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber.
3. La Declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial vincula al médico con la fórmula "velar solícitamente y ante todo por la salud de mi paciente", y el Código Internacional de Ética Médica afirma que: "El médico debe actuar solamente en el interés del paciente al proporcionar atención médica que pueda tener el efecto de debilitar la condición mental y física del paciente".
4. El progreso de la medicina se basa en la investigación, la cual, en último término, tiene que recurrir muchas veces a la experimentación en seres humanos.
5. En investigación médica en seres humanos, la preocupación por el bienestar de los seres humanos debe tener siempre primacía sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad.
6. El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es mejorar los procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos, y también comprender la etiología y patogenia de las enfermedades. Incluso, los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos disponibles deben ponerse a prueba continuamente a través de la investigación para que sean eficaces, efectivos, accesibles y de calidad.
7. En la práctica de la medicina y de la investigación médica de l presente, la mayoría de los procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos implica algunos riesgos y costos.
8. La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales. Algunas poblaciones sometidas a investigación son vulnerables y necesitan protección especial. Se deben reconocer las necesidades particulares de los que tienen desventajas económicas y médicas. También se debe prestar atención especial a los que no pueden otorgar o rechazar el consentimiento por sí mismos, a los que pueden otorgar el consentimiento bajo presión, a los que no se beneficiarán personalmente con la investigación y a los que tienen la investigación combinada con la atención médica.
9. Los investigadores deben conocer los requisitos éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos en sus propios países, al igual que los requisitos internacionales vigentes. No se debe permitir que un requisito ético, legal o jurídico disminuya o elimine cualquiera medida de protección para los seres humanos establecida en esta Declaración.

B. Principios básicos para toda investigación médica

10. En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la intimidad y la dignidad del ser humano.
11. La investigación médica en seres humanos debe conformarse con los principios científicos generalmente aceptados, y debe apoyarse en un profundo conocimiento de la bibliografía científica, en otras fuentes de información pertinentes, así como en experimentos de laboratorio correctamente realizados y en animales, cuando sea oportuno.
12. Al investigar, hay que prestar atención adecuada a los factores que puedan perjudicar el medio ambiente. Se debe cuidar también del bienestar de los animales utilizados en los experimentos.
13. El proyecto y el método de todo procedimiento experimental en seres humanos debe formularse claramente en un protocolo experimental. Este debe enviarse, para consideración, comentario, consejo y, cuando sea oportuno, aprobación, a un comité de evaluación ética especialmente designado, que debe ser independiente del investigador, del patrocinador o de cualquier otro tipo de influencia indebida. Se sobreentiende que ese comité independiente debe actuar de conformidad con las leyes y reglamentos vigentes en el país donde se realice la investigación experimental. El comité tiene el derecho de controlar los ensayos en curso. El investigador tiene la obligación de proporcionar información del control al comité, en especial sobre todo incidente adverso grave. El investigador también debe presentar al comité, para que la revise, la información sobre financiamiento, patrocinadores, afiliaciones institucionales, otros posibles conflictos de interés e incentivos para las personas del estudio.
14. El protocolo de la investigación debe hacer referencia siempre a las consideraciones éticas que fueran del caso, y debe indicar que se han observado los principios enunciados en esta Declaración.
15. La investigación médica en seres humanos debe ser llevada a cabo sólo por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de un médico clínicamente competente. La responsabilidad de los seres humanos debe recaer siempre en una persona con capacitación médica, y nunca en los participantes en la investigación, aunque hayan otorgado su consentimiento.
16. Todo proyecto de investigación médica en seres humanos debe ser precedido de una cuidadosa comparación de los riesgos calculados con los beneficios previsibles para el individuo o para otros. Esto no impide la participación de voluntarios sanos en la investigación médica. El diseño de todos los estudios debe estar disponible para el público.
17. Los médicos deben abstenerse de participar en proyectos de investigación en seres humanos a menos de que estén seguros de que los riesgos inherentes han sido adecuadamente evaluados y de que es posible hacerles frente de manera satisfactoria. Deben suspender el experimento en marcha si observan que los riesgos que implica son más importantes que los beneficios esperados o si existen pruebas concluyentes de resultados positivos o beneficiosos.

18. La investigación médica en seres humanos sólo debe realizarse cuando la importancia de su objetivo es mayor que el riesgo inherente y los costos para el individuo. Esto es especialmente importante cuando los seres humanos son voluntarios sanos.
19. La investigación médica sólo se justifica si existen posibilidades razonables de que la población sobre la que la investigación se realiza, podrá beneficiarse de sus resultados.
20. Para tomar parte en un proyecto de investigación, los individuos deben ser participantes voluntarios e informados.
21. Siempre debe respetarse el derecho de los participantes en la investigación a proteger su integridad. Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de los individuos, la confidencialidad de la información del paciente y para reducir al mínimo las consecuencias de la investigación sobre su integridad física y mental y sobre su personalidad.
22. En toda investigación en seres humanos, cada individuo potencial debe recibir información adecuada acerca de los objetivos, métodos, fuentes de financiamiento, posibles conflictos de intereses, afiliaciones institucionales del investigador, beneficios calculados, riesgos previsibles e incomodidades derivadas del experimento. La persona debe ser informada del derecho de participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a represalias. Después de asegurarse de que el individuo ha comprendido la información, el médico debe obtener entonces, preferiblemente por escrito, el consentimiento informado y voluntario de la persona. Si el consentimiento no se puede obtener por escrito, el proceso para obtenerlo debe ser documentado formalmente ante testigos.
23. Al obtener el consentimiento informado para el proyecto de investigación, el médico debe poner especial cuidado cuando el individuo está vinculado con él por una relación de dependencia o si consiente bajo presión. En un caso así, el consentimiento informado debe ser obtenido por un médico bien informado que no participe en la investigación y que nada tenga que ver con aquella relación.
24. Cuando la persona sea legalmente incapaz, o inhábil física o mentalmente de otorgar consentimiento, o menor de edad, el investigador debe obtener el consentimiento informado del representante legal y de acuerdo con la ley vigente. Estos grupos no deben ser incluidos en la investigación, a menos de que ésta sea necesaria para promover la salud de la población representada y de que esta investigación no pueda realizarse en personas legalmente capaces.
25. Si una persona considerada incompetente por la ley, como es el caso de un menor de edad, es capaz de dar su asentimiento a participar o no en la investigación, el investigador debe obtenerlo, además del consentimiento del representante legal.
26. La investigación en individuos de los que no se puede obtener consentimiento, incluso por representante o con anterioridad, se debe realizar sólo si la condición física o mental que impide obtener el consentimiento informado es una característica necesaria de la población investigada. Las razones específicas por las que se utilizan participantes en la investigación que no pueden otorgar su consentimiento informado, deben ser estipuladas en el protocolo experimental que se presente para consideración y aprobación del comité de evaluación. El protocolo debe establecer que el consentimiento para mantenerse en la investigación debe obtenerse a la brevedad posible del individuo o de un representante legal.

27. Tanto los autores como los editores tienen obligaciones éticas. Al publicar los resultados de su investigación, el médico está obligado a mantener la exactitud de los datos y resultados. Se deben publicar tanto los resultados negativos como los positivos, o de lo contrario deben estar a la disposición del público. En la publicación se debe citar la fuente de financiamiento, afiliaciones institucionales y cualquier posible conflicto de intereses. Los informes sobre las investigaciones que no se ciñan a los principios descritos en esta Declaración no deben ser aceptados para su publicación.

C. Principios aplicables cuando la investigación médica se combina con la atención médica

28. El médico puede combinar la investigación médica con la atención médica, sólo en la medida en que tal investigación acredite un justificado valor potencial preventivo, diagnóstico o terapéutico. Cuando la investigación médica se combina con la atención médica, las normas adicionales se aplican para proteger a los pacientes que participan en la investigación.

29. Los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de todo procedimiento nuevo deben ser evaluados mediante su comparación con los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos existentes. Ello no excluye que pueda usarse un placebo, o ningún tratamiento, en estudios para los que no hay procedimientos preventivos, diagnósticos o terapéuticos probados.

30. Al final de la investigación, todos los pacientes que participen en el estudio deben tener la certeza de que contarán con los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos probados y existentes, identificados por el estudio.

31. El médico debe informar cabalmente al paciente los aspectos de la atención que tienen relación con la investigación. La negativa del paciente a participar en una investigación nunca debe perturbar la relación médico-paciente.

32. Cuando los métodos preventivos, diagnósticos o terapéuticos disponibles han resultado ineficaces en la atención de un enfermo, el médico, con el consentimiento informado del paciente, puede permitirse usar procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos nuevos o no probados, si, a su juicio, ello da alguna esperanza de salvar la vida, restituir la salud o aliviar el sufrimiento. Siempre que sea posible, tales medidas deben ser investigadas a fin de evaluar su seguridad y eficacia. En todos los casos, esa información nueva debe ser registrada y, cuando sea oportuno, publicada. Se deben seguir todas las otras normas pertinentes de esta Declaración.

Nota de aclaración para el Inciso 29

La AMM reafirma por medio de la presente su posición de que se deberá poner extremo cuidado al hacer uso de estudios controlados con placebo, y que, en general, se deberá utilizar esta metodología únicamente en ausencia de una terapia ya comprobada. No obstante, un estudio controlado con placebo será éticamente aceptable, aun en caso de existir una terapia ya comprobada, bajo las siguientes circunstancias:

- Cuando su uso sea necesario por razones metodológicas convincente y científicamente sólidas, para determinar la eficacia o seguridad de un método profiláctico, diagnóstico o terapéutico.

- Cuando un método profiláctico, diagnóstico o terapéutico sea investigado para una condición menor, y los pacientes que reciban placebo no queden sujetos a riesgos adicionales de daños graves o irreversibles.

Todas las demás disposiciones de la Declaración de Helsinki están sujetas a una estricta adherencia, especialmente la necesidad de realizar apropiadas evaluaciones éticas y científicas.

¹ La Declaración de Helsinki es un documento de la política oficial de la Asociación Médica Mundial, institución médica representativa global. Se adoptó por primera vez en 1964 en Helsinki, Finlandia, y fue revisada en 1975 (Tokio, Japón), 1983 (Venecia, Italia), 1989 (Hong Kong), 1996 (Somerset-West, Sudáfrica) y 2000 (Edimburgo, Escocia). La nota de aclaración para el Inciso 29 fue añadida en 2002 por la Asamblea General de la AMM en Washington, Estados Unidos.

Fuente: Asociación Médica Mundial, 2002. Disponible en la página de Internet:
<http://www.medigraphic.com/espanol/e-hrms/e-gaceta/e-gm2001/e-gm01-4/em-gm014n.htm>

Principios de la ética biomédica

i. Respeto de la autonomía

Respetar la autonomía significa que se respeta y no se interfiere con las actividades de personas racionales con capacidad de acción autónoma; es decir, de adultos que son capaces de decidir libremente un curso de acción sin influencias, coerciones o la fuerza (Beauchamp y Childress, 2001). En el contexto de las investigaciones biomédicas, el principio de respeto de la autonomía generalmente significa que se requiere lo siguiente: el consentimiento informado para la participación en tratamientos o investigaciones, la participación por voluntad propia en las investigaciones y el mantenimiento de la confidencialidad y privacidad de la información que se proporciona al investigador (Beauchamp y Childress, 2001).

ii. No-maleficencia

El principio de no maleficencia significa, simplemente, no hacer daño (Beauchamp y Childress, 2001). Apegarse al principio de la no maleficencia requiere evitar causar daños o poner a otros en riesgo de sufrirlos. En el contexto de la investigación biomédica, el principio de no maleficencia exige a los investigadores reducir al mínimo los riesgos asociados con la participación en una investigación (Brody, 1998; Beauchamp y Childress, 2001).

iii. Beneficencia

Beauchamp y Childress han identificado a la “beneficencia positiva” y a la “utilidad” como dos elementos del principio de la beneficencia (Beauchamp y Childress, 2001). La beneficencia positiva exige realizar acciones que produzcan beneficios. La utili-

dad exige que los beneficios de las acciones sean mayores que las cargas que imponen a los demás. Por consiguiente, el principio de beneficencia estipula que una acción produzca beneficios, y que éstos sean mayores que sus cargas. En el contexto de la investigación biomédica, esto significa que los beneficios producidos por una investigación para la sociedad deben ser mayores que los riesgos para los participantes.

iv. Justicia distributiva

La justicia es, posiblemente, el más polémico de los cuatro principios morales. Para los propósitos de estas consideraciones, “justicia” se refiere más a la “justicia distributiva” que a la justicia retributiva (penal) o rectificatoria (compensatoria) (Beauchamp y Childress, 2001). En bioética, el principio de justicia distributiva ha sido central en los debates acerca de cómo asegurar un acceso equitativo a la atención médica y de cómo reducir los resultados desiguales de la salud. En el caso de la investigación, el principio de la justicia distributiva se refiere a la distribución equitativa de los riesgos, así como de los beneficios de participar en investigaciones (Brody, 1998). Una política de investigaciones justa y equitativa debe tener como objetivo lograr una distribución de beneficios y cargas de la participación en las investigaciones que sea tan justa y equitativa como sea posible.

Derechos humanos

En 1948, la Declaración Universal de los Derechos Humanos (DUDH) estipuló una serie de derechos humanos a escala internacional que debería ser cumplida por todas las naciones firmantes de la declaración (Asamblea General de las Naciones Unidas, 10 de diciembre de 1948). La DUDH reconoce que todo individuo tiene derechos en virtud de ser humano y señala que estos derechos son universales, en el sentido de que se aplican por igual a toda persona del mundo, sin importar quién sea o dónde viva (Federación Internacional de la Cruz Roja, Sociedades de la Luna Roja y Centro de Salud y Derechos Humanos François-Xavier Bagnoud, 1999; Mann y colab., 1999). La DUDH obliga a las naciones a tratar a todo individuo como igual, así como a promover y proteger el derecho a la vida, la libertad y la seguridad de la persona. Incluye “derechos negativos”, como el derecho a no ser esclavizado o a vivir en la servidumbre, a no ser torturado o estar sujeto a castigos o tratamientos crueles, inhumanos y degradantes. También obliga a los Estados signatarios a permitir un tratamiento equitativo ante la ley y la protección equitativa de ésta, sin discriminación, al estipular que toda persona acusada de un delito penal debe ser considerada inocente hasta que se demuestre su culpabilidad (DUDH, 1948, artículo 11).

Los principios éticos médicos y los derechos humanos representan mandatos para comportarse de formas específicas, aunque difieren según la persona a la que se apliquen (Mann, 1999). Usualmente, los principios éticos se aplican a individuos, en general investigadores y personal médico, en tanto que los derechos humanos imponen obligaciones sobre los Estados y gobiernos para promover y proteger los derechos de sus ciudadanos de infracciones del propio Estado o de otros (Mann, 1999). Los derechos humanos son relevantes por la forma en que se utilizan los tratamientos e intervenciones derivados de las investigaciones neu-

rocientíficas para tratar y prevenir las farmacodependencias. Esto se debe a que los tratamientos y la prevención pueden conllevar el uso de los poderes coercitivos del Estado para amenazar los derechos humanos de personas dependientes de sustancias psicoactivas (Gostin y Mann, 1999).

Ética de la experimentación en animales en la investigación neurocientífica

Tradicionalmente, se ha justificado el uso de animales en la investigación biomédica mediante el argumento de que el daño inflingido a aquellos en el transcurso de la investigación es menor que las ganancias en conocimientos científicos de los humanos (y animales) (Resnik, 1998). La comunidad científica ha aceptado en general esta defensa, aunque no ha recibido un apoyo similar por parte del público, como resultado de informes sobre ejemplos polémicos de experimentación en animales en los medios de información (Brody, 1998).

La investigación en animales ha proporcionado algunos beneficios invaluable para los humanos, por ejemplo, la identificación de los mecanismos que causan las enfermedades y el perfeccionamiento de los tratamientos (Naquet, 1993).

Aunque en algunas situaciones existen alternativas a los modelos animales, como los cultivos de tejidos y la simulación computarizada (Resnik, 1998), estos modelos no pueden sustituir el uso de animales en las investigaciones porque no permiten modelar el rico entorno conductual y fisiológico de los animales vivos (Directorado de Ciencias de la Asociación de Psicología de Estados Unidos, 2001).

Una crítica a la experimentación en animales es que éstos no son buenos modelos de la biología, fisiología y psicología humana (Resnik, 1998). Por ejemplo, las investigaciones han demostrado que la organización cortical del cerebro varía de una especie a otra, y que algunos primates carecen de características que hay en los humanos (Preuss, 2000). También se ha argumentado que la psicología y la neurobiología de las farmacodependencias no están bien modeladas en animales de uso común, como ratones y ratas (Resnik, 1998), y que los modelos de primates no humanos son más deseables porque la anatomía cortical y el repertorio conductual de los primates son más semejantes a los de los humanos (Academia Nacional de las Ciencias de EE.UU., 1996). Sin embargo, gran parte de los conocimientos actuales relacionados con las neurociencias de las farmacodependencias proviene de experimentos en animales, utilizando varias especies distintas. Por ejemplo, en ingeniería genética se han usado ratones para identificar los blancos iniciales de drogas, como el receptor canabinoide CB1, y se han investigado las rutas bioquímicas implicadas en el metabolismo de la cocaína (Nestler, 2000). Las ratas y otras especies no primates han proporcionado buenos modelos para ciertos aspectos de la psicología y la neurobiología de las farmacodependencias, reduciendo de esta manera la cantidad de primates necesarios para una investigación.

Al parecer, existe un compromiso social entre quienes se oponen a la experimentación en animales y quienes la consideran necesaria (Varner, 1994). Las objeciones morales a la experimentación animal han incrementado la cantidad de pruebas que deben presentar los defensores de las investigaciones (Varner, 1994).

Éste es un resultado razonable, siempre que la cantidad de pruebas a presentar no sea intolerable.

En la mayor parte de los países, la legislación adopta una de dos perspectivas que reconocen la necesidad de la experimentación animal, aunque imponen restricciones a esta práctica (Brody, 1998). Las legislaciones europea y estadounidense toman una posición de “prioridad humana”, en la cual se reduce al mínimo el sufrimiento y la pérdida de animales, aunque los intereses humanos tienen preferencia sobre los animales en caso de entrar en conflicto (Brody, 1998). En contraste, las legislaciones Australiana y del Reino Unido se basan en una posición de “equilibrio”, en la que los intereses humanos generalmente se consideran más importantes que los de los animales, aunque por lo común pueden sobrepasarlos para proteger a los animales (Brody, 1998). A diferencia de las legislaciones Europea y Estadounidense, las de Australia y del Reino Unido exigen que durante el proceso de revisión ética, se sopesen los beneficios de los experimentos propuestos frente al daño que se inflingirá a los animales (Brody, 1998).

Principios éticos en la investigación neurocientífica en humanos

Desde los procesos de Nuremberg de los investigadores alemanes tras la Segunda Guerra Mundial, se desarrolló un consenso sobre los requisitos éticos básicos para las investigaciones biomédicas en humanos (Brody, 1998; Jonsen, 1998). En la mayoría de los países desarrollados, los códigos éticos nacionales estipulan obligaciones a las que se deben adherir los investigadores si su investigación es ética y científicamente legítima. Aunque las condiciones específicas para la aprobación ética pueden diferir de un país a otro, casi todos los criterios nacionales contienen la misma serie de principios éticos (Brody, 1998). Éstos incluyen la revisión ética independiente de los proyectos de investigación, el respeto a la privacidad del paciente, el consentimiento informado para participar en las investigaciones, y la protección de la privacidad y confidencialidad de la información (Brody, 1998).

Revisión ética independiente de riesgos y beneficios

Para autorizar cualquier investigación en humanos, los investigadores deben contar con la aprobación de un comité independiente de revisión ética, generalmente un comité institucional de revisiones. La revisión externa del protocolo de un estudio proporciona una evaluación independiente de los beneficios del estudio propuesto, en el sentido de que éstos sean mayores que los riesgos asociados para los participantes (Brody, 1998).

Consentimiento informado

El consentimiento informado para participar en una investigación generalmente consiste en solicitar al participante que acepte participar, tras una explicación detallada de lo que ocurrirá y una descripción de los efectos adversos que pudieran ocurrir (Brody, 1998). La participación de personas menores de 18 años normalmente requiere el consentimiento de un padre o tutor, junto con el asentimiento del par-

participante. Toda incertidumbre sobre los riesgos de la participación debe comunicarse detalladamente, y ha de llevarse a cabo un seguimiento estrecho de cualquier suceso adverso, además de proporcionar atención médica a la brevedad en caso de resultados adversos. La inclusión de individuos con problemas cognitivos en un estudio puede requerir de consideraciones especiales (véase a continuación). Es posible que se necesite tener el consentimiento de un sustituto, que tome la decisión a nombre del participante con problemas de cognición (Brody, 1998). Esto tiene consecuencias para las investigaciones en personas farmacodependientes, cuando éstas sufren disfunciones cognitivas, psiquiátricas o neurológicas a largo plazo como resultado del uso de sustancias (véase Capítulo 4), o cuando padecen enfermedades psiquiátricas concurrentes (véase Capítulo 6).

Se deben proporcionar todas las formas de consentimiento, luego de que los participantes sean informados de lo que exigirá de ellos su participación en las investigaciones. Los participantes deben disponer de tiempo suficiente para reflexionar y considerar sus obligaciones en cada etapa del procedimiento de autorización. Idealmente, el proceso de autorización debe incluir a un tercero, en general un clínico no relacionado con el estudio, para asegurar la integridad del proceso. Se debe permitir a los participantes retirarse del estudio en cualquier momento. Si deciden abandonarlo, se ha de respetar su decisión y se les debe informar que no sufrirán consecuencias, como negarles la asesoría de rutina o atención médica (Brody, 1998). Cuando un paciente se retira del estudio, se deben omitir los datos recabados sobre él de los resultados finales.

Inclusión de sujetos

Las condiciones bajo las que se incluye en un estudio a una persona no deben implicar forma alguna de coerción ni el uso de incentivos excesivos para participar (Brody, 1998). En años recientes, se ha hecho práctica común otorgar un pago a los participantes por su participación en algunas investigaciones. La justificación más común es que los pagos aumentan al máximo la inclusión inicial y la retención de los participantes en un estudio. Se ofrecen pagos reducidos para compensar a los participantes por el tiempo empleado en participar en un estudio, o por sus viáticos. Algunos sujetos potenciales pueden interpretar estos pagos como recompensas por haber participado; para los investigadores, es una forma de aumentar la cantidad de participantes en el estudio. Ashcroft comenta que los pagos son éticamente aceptables si funcionan para recompensar a un participante por los inconvenientes, siempre y cuando no sean considerados como una indemnización por los daños causados (Ashcroft, 2001). Por ejemplo, desde los años ochenta del siglo pasado en Australia se ha hecho práctica común que los investigadores de drogas paguen 20 dólares australianos a quienes participan en entrevistas de investigación. Este monto es para compensar a los participantes por su tiempo, viáticos e inconvenientes. El pago a los participantes en investigaciones también es práctica común en los estudios sobre drogas en Canadá y Estados Unidos.

En Australia esta estrategia ha demostrado ser una forma efectiva para incluir usuarios de drogas ilícitas en estudios de investigación sobre factores de riesgo de

transmisión de VIH, hepatitis C y otras enfermedades infecciosas transmitidas por la sangre; sobre patrones de usos ilícitos de anfetaminas (incluyendo el uso inyectado, las razones para hacer la transición al uso inyectado, y la prevalencia de problemas psicológicos y sanitarios causados por este uso); sobre la prevalencia y las correlaciones de las sobredosis de drogas entre usuarios de heroína, y sobre el seguimiento nacional de las tendencias en el uso de drogas ilícitas desde 1996. La información recabada por estos estudios no podría obtenerse fácilmente de otra forma. Entrevistar a usuarios de drogas en tratamiento, por ejemplo, sería de uso limitado porque muchos de ellos no buscan tratamiento, y quienes sí lo buscan generalmente lo hacen luego de varios años de problemas de farmacodependencia. Obtener información de esta manera ofrece una advertencia sobre las nuevas tendencias del consumo de drogas ilícitas. También brinda la oportunidad de proporcionar a los usuarios de drogas información sobre los riesgos de sus hábitos, y todos estos datos también pueden ser útiles para diseñar campañas educativas orientadas a los consumidores de drogas ilícitas. Asimismo, los hallazgos de tales estudios se exponen regularmente al personal de centros de tratamiento, para mostrarle los problemas que se están presentando entre personas que buscan ayuda.

Los opositores de esta práctica expresan la preocupación de que pagar a los participantes funcione como un incentivo, porque representa la posibilidad de comprar drogas. La primera pregunta es si los usuarios de drogas tienen los mismos derechos que los demás a ser compensados por el tiempo e inconvenientes de ser entrevistados. El dinero, efectivamente, es probable que se emplee para comprar tabaco, alcohol o drogas ilícitas, pero también puede serlo cualquier ingreso que obtenga el consumidor de drogas mediante su empleo, la seguridad social o el delito. En términos del patrón diario de uso de drogas entre la mayoría de los usuarios de drogas inyectadas, 20 dólares representan sólo una cantidad pequeña de lo que normalmente se puede comprar en las calles por día. Esta cuestión sigue siendo controvertida y aún no tiene solución.

Privacidad y confidencialidad

Los investigadores están obligados a proteger la privacidad de los participantes en el estudio. No se debe divulgar información personal sobre los participantes a ningún individuo o grupo de individuos sin la autorización directa de aquellos, y no deben ser identificables en los resultados publicados del estudio (Brody, 1998). Estas normas son especialmente relevantes si los participantes en el estudio tienen una condición estigmatizada, como enfermedad mental o farmacodependencia.

Proteger la privacidad de los participantes y la confidencialidad de la información que proporcionan es de importancia crucial en investigaciones donde se recaban datos sobre el uso de sustancias. El consumo de algunas sustancias psicoactivas (cannabis, cocaína y heroína, por ejemplo) es ilegal, al igual que el uso de alcohol en quienes aún no cumplen la edad mínima legal para beber. Los estudios sobre usos de drogas pueden incluir preguntas sobre el consumo de drogas ilícitas y la comisión de otros actos ilegales, como manejar en estado de intoxicación, vender drogas ilícitas o realizar hurtos, fraudes o emplear violencia para financiar el uso de drogas.

Si estos datos estuvieran vinculados con algún individuo identificado y se proporcionaran a la policía, entonces el participante afrontaría cargos penales. En Estados Unidos los investigadores obtienen certificados de confidencialidad para asegurar a los sujetos que aquello no sucederá. Sin embargo, la situación legal de tales certificados no es clara, puesto que el certificado es emitido a escala federal; no está bien definido si tendría estatus legal en los tribunales estatales, y tampoco si habría acceso a este documento durante demandas de derecho civil. La situación legal en muchos otros países tampoco es clara.

La confidencialidad no es tan problemática cuando se recaban datos en una sola entrevista transversal. La información que se proporciona generalmente no contiene el nombre del participante u otros identificadores, porque no es necesario recabar estos datos. La confidencialidad se hace más problemática cuando se graban las entrevistas (en cintas, por ejemplo), porque esto podría utilizarse en procesos legales. La confidencialidad se convierte en una cuestión potencialmente grave en estudios longitudinales donde se recaban datos que permiten la identificación de sujetos (es decir, el nombre y domicilio del participante, además de los nombres y domicilios de sus familiares y amigos), para poderse comunicar con ellos en otras entrevistas posteriores. Una precaución convencional es guardar los nombres e identificadores para que éstos queden seguros, y mantenerlos separados de los datos del estudio. La confidencialidad puede tornarse en un asunto aún más importante si se toman muestras de ADN (o de tejidos biológicos de los que sea factible obtenerse ADN), porque éste ofrece una forma única en su tipo para identificar a cualquier individuo (excepto gemelos idénticos). Si se relaciona con datos de cuestionarios o entrevistas, el ADN permite que la información sobre actos ilegales revelados por voluntad propia sea vinculada con una persona de manera confiable. Por consiguiente, pueden requerirse precauciones para proteger la privacidad en los estudios epidemiológicos sobre usuarios de drogas ilícitas en los que también se tomen muestras biológicas. Esto podría exigir una legislación similar a la que se aplica en Estados Unidos.

Cuestiones éticas emergentes en la investigación neurocientífica

Investigación en personas vulnerables

La investigación que incluye a personas con problemas cognitivos o físicos requiere de una consideración ética especial (Brody, 1998). Una de las cuestiones éticas principales consiste en definir si las personas vulnerables son capaces de otorgar su consentimiento informado; específicamente, si son capaces de comprender los argumentos que hay detrás de un estudio clínico (Mora, 2000), de entender exactamente qué se pide de ellas y por qué (Stahl, 1996), y de otorgar su consentimiento libre e informado para participar en el estudio (Anthony y Helzer, 1991).

Una persona se considera vulnerable por una o más de las siguientes tres razones: limitaciones personales en su libertad (intrínsecas), factores del entorno que limitan su libertad (extrínsecas) y limitaciones sobre su libertad en virtud de la relación con otra persona o grupo (relacionales) (Roberts y Roberts, 1999).

¿Las personas farmacodependientes son vulnerables?

Se han realizado pocos estudios para determinar si las personas farmacodependientes tienen una capacidad limitada para dar su consentimiento a la participación en investigaciones (Adler, 1995; Gorelick y colab., 1999). La mayoría de las recientes controversias sobre investigaciones neurocientíficas en poblaciones vulnerables ha sido provocada por los estudios en esquizofrénicos (Shamoo, 1998) y en sujetos con embolias (Alves y Macciocchi, 1996). En estos casos, existen serias dudas sobre la capacidad de algunos pacientes para otorgar su consentimiento libre e informado, porque están cognitivamente limitados, ya sea intermitente o crónicamente. Existen algunas analogías entre estos casos y las cuestiones relacionadas con investigaciones experimentales en farmacodependientes. Hay consecuencias neurológicas, cognitivas y psiquiátricas a largo plazo de ciertos usos de sustancias (véase Capítulo 4) que podrían afectar la capacidad de algunos individuos a otorgar su consentimiento informado.

Las personas farmacodependientes pueden ser vulnerables a la coerción y a ser inducidas a participar en investigaciones cuando están intoxicadas o cuando experimentan síntomas agudos de abstinencia (Adler, 1995; Gorelick y colab., 1999). Los sujetos severamente intoxicados con alcohol y cocaína, por ejemplo, padecen problemas similares a los de un psicótico agudo. De modo análogo, los individuos que padecen síntomas agudos de abstinencia puede ser inducidos a dar su consentimiento a participar en estudios de investigación ofreciéndoles la sustancia a la que son dependientes, o medicación para aliviar sus síntomas de abstinencia (Adler, 1995; Gorelick y colab., 1999). Las personas intoxicadas normalmente deben ser excluidas de estudios experimentales, con base en un buen diseño de investigación, además de los problemas éticos asociados con su inclusión. Asimismo, se plantean cuestiones del consentimiento informado al realizar estudios controlados sobre fármacos que se utilizan para tratar síntomas de toxicidad o sobredosis de drogas. En los casos en que una persona es incapaz de otorgar su consentimiento, puede requerirse el consentimiento de un allegado.

Estudios de provocación

Los estudios de provocación en la investigación neurocientífica sobre las dependencias con frecuencia emplean técnicas de imagenología para estudiar los efectos de una sustancia psicoactiva en la función cerebral de los usuarios de sustancias y farmacodependientes. Por ejemplo, a las personas dependientes de la heroína se les puede inyectar una sustancia con marcador radiactivo, practicárseles una tomografía TEP o SPECT (Fu y McGuire, 1999), y luego proporcionarles una droga opioide o ser expuestos a estímulos relacionados con drogas, con el objetivo de identificar los sitios del cerebro en los que actúa la droga (Sell y colab., 1999; Kling y colab., 2000; Martin-Soelch y colab., 2001). Dichos estudios de provocación representan pocas posibilidades o ninguna de beneficios terapéuticos para el participante. Sus beneficios más loables son conocer mejor una farmacodependencia, lo que podría beneficiar a futuros pacientes al mejorar los resultados de un tratamiento.

Los procedimientos del consentimiento informado para estudios de provocación de farmacodependencias deben dejar en claro a los participantes potenciales la ausencia de beneficios terapéuticos, además de los riesgos de su participación. Los participantes que buscan tratamiento deben ser referidos activamente a un servicio de atención médica (Gorelick y colab., 1999). También necesitan tomarse medidas para asegurar que la capacidad de dar el consentimiento voluntario no se vea reducida porque los participantes estén intoxicados o experimenten síntomas de abstinencia. Esto podría requerir que se efectuara un análisis de los síntomas de intoxicación y abstinencia al momento de la inclusión (Adler, 1995).

La administración de drogas en tales estudios es considerablemente menos arriesgada que el uso de drogas fuera de los laboratorios. En estos estudios se emplean drogas farmacéuticamente puras en dosis significativamente menores, en ausencia del uso concurrente de drogas que muchas veces ocurre en la comunidad. Además, la droga se administra bajo supervisión médica, con protocolos, para tratar cualquier suceso adverso (Adler, 1995). Los riesgos de la administración de sustancias pueden reducirse aún más al descartar a quienes han experimentado efectos adversos de drogas como los psicoestimulantes. El empleo de estímulos asociados con el uso de sustancias es mucho menos invasivo, e implica menos riesgos que la exposición a drogas. Las sustancias con marcadores radiactivos que se manejan en algunas formas de neuroimagenología representan muy pocos riesgos para los participantes, y los métodos imagenológicos más recientes, como la IRMf, no implican la exposición a radiaciones o sustancias radiactivas (Gilman, 1998).

Cuestiones éticas de la investigación epidemiológica de las farmacodependencias

Las principales cuestiones éticas de la investigación epidemiológica son: asegurar que los participantes otorguen su consentimiento libre e informado, y proteger su privacidad y la confidencialidad de cualquier información que se recabe. También existen consideraciones específicas a los estudios epidemiológicos. Puesto que no está involucrado ningún procedimiento experimental, los riesgos principales que afrontan los participantes en estas investigaciones surgen del posible mal uso que se dé a la información que proporcionen. Tales riesgos incluyen potencialmente el ostracismo y la estigmatización social, si el uso de drogas se da a conocer a familiares, amigos o vecinos; y la persecución penal, si cualquier información que se proporcione sobre usos de drogas ilegales u otros comportamientos criminales se hace del conocimiento de la policía, de forma que los vincule con el individuo.

Tanto la justicia como los criterios de una buena investigación epidemiológica requieren la inclusión de una muestra representativa de la población en riesgo, para estudios de patrones de uso y dependencia de sustancias en la población. Es posible que se planteen cuestiones relacionadas con una retención deficiente en estudios longitudinales entre los indigentes y en mendicidad, quienes pueden tener un mayor riesgo de desarrollar farmacodependencias. La equidad puede ser también una cuestión importante en los estudios cuando existe una preponderancia de personas que ingresan a tratamientos para las farmacodependencias con

financiamiento público, y faltan representantes de los que son tratados por servicios privados o médicos y psiquiatras especialistas privados. También es posible que los resultados de un estudio produzcan la estigmatización de un grupo si, por ejemplo, concluye que hay una gran incidencia de farmacodependencia en un grupo social, cultural o étnico en particular.

Cuestiones éticas de los estudios clínicos sobre el tratamiento farmacológico de las farmacodependencias

Se requieren estudios clínicos sobre nuevos fármacos terapéuticos para su registro legal en la mayoría de los países desarrollados, lo cual es ahora una parte aceptada de la práctica médica. Existe un acuerdo internacional sobre los criterios de la conducción ética de tales estudios. Además de las cuestiones antes examinadas acerca de las revisiones éticas independientes —es decir, el consentimiento libre e informado de los participantes en el estudio, una aceptable proporción de riesgos respecto de los beneficios para los participantes y la protección de la confidencialidad y privacidad de los pacientes (Brody, 1998)—, también existen aspectos de diseño de estudios, conflicto de intereses y equidad distributiva.

Diseño de estudios

Los estudios controlados aleatorios son ampliamente aceptados como la “norma de oro” para la evaluación de tratamientos en la medicina, porque reducen al mínimo los sesgos para determinar cuáles son los pacientes que reciben un tratamiento (Cochrane, 1972). La asignación aleatoria a un tratamiento es aceptable, desde el punto de vista ético, si existe una incertidumbre genuina respecto al valor comparativo de dos tratamientos; si en el transcurso de obtener el consentimiento informado de los participantes para ingresar en el estudio, éstos están conscientes de que se les asignará de forma aleatoria, y si se les informa sobre el tipo de tratamiento al que se les someterá (activo o placebo) y el riesgo de dicho tratamiento.

La opción de un parámetro de comparación para un estudio controlado y aleatorio plantea la cuestión de determinar cuándo es éticamente aceptable comparar la efectividad de un nuevo tratamiento para farmacodependencias con un placebo. Algunos autores han argumentado que no es ético proporcionar únicamente un tratamiento de placebo, si existe algún tratamiento efectivo para la condición (Brody, 1998). Este argumento es relevante en el caso de la dependencia de sustancias, puesto que algunas formas de dependencia pueden ser fatales en ausencia de un tratamiento. Sin embargo, sería éticamente aceptable utilizar como parámetro de comparación un placebo si no existe una farmacoterapia efectiva para la condición, y si ambos grupos bajo estudio reciben el mejor tratamiento psicosocial existente (Gorelick y colab., 1999). En este caso, el estudio clínico podría responder a la pregunta siguiente: ¿añadir farmacoterapias a una buena atención psicosocial puede mejorar el resultado, si se le compara con el añadir un placebo? Puesto que es probable que cualquier farmacoterapia se utilizará en última instancia en combinación con un buen tratamiento psicosocial (Fox, 1997), ésta es la pregunta más relevante

que puede formularse en un estudio controlado y aleatorio de una nueva farmacoterapia para farmacodependencias.

Equidad distributiva

La equidad y los criterios para una sólida investigación clínica requieren que se elija una muestra representativa de la población en riesgo en tales estudios (Brody, 1998). Es posible que sea necesario realizar de actividades especiales para asegurar que se incluyan a mujeres, niños y minorías en los estudios clínicos, para asegurar que tengan acceso a los beneficios de participar en la investigación y que los resultados de los estudios se apliquen a estos grupos si los fármacos estudiados finalmente se aprueban y registran para su uso clínico (Brody, 1998).

Conflictos de interés

Una cuestión ética que ha adquirido cada vez mayor significado, dada la cuantía del financiamiento de estudios clínicos que otorgan las empresas farmacéuticas, consiste en asegurar la confianza del público en los resultados (Davidoff y colab., 2001; DeAngelis, Fontanarosa y Flanagan, 2001). La confianza del público se ha visto minada en años recientes, porque los investigadores no han revelado sus intereses económicos personales en los resultados de los estudios clínicos (como resultado de haberles pagado cuantiosos montos de consultoría para promover farmacéuticos o acciones de una compañía). Esto se ha convertido en un problema cada vez mayor, puesto que ha declinado el financiamiento público para la investigación médica y las universidades, y las compañías farmacéuticas se han convertido en una fuente principal de financiamiento de investigaciones. Además, las investigaciones financiadas por estas compañías han sido realizadas por organizaciones de investigación bajo contrato, y las condiciones bajo las cuales se pueden publicar los datos son controladas por los patrocinadores farmacéuticos (DeAngelis, Fontanarosa y Flanagan, 2001; Anon, 2001).

Sin importar el rigor científico y ético con el que se realice un estudio, sus hallazgos son de uso limitado si el público no confía en su validez (Davidoff y colab., 2001; DeAngelis, Fontanarosa y Flanagan, 2001). Los editores de las principales publicaciones médicas han puesto en práctica varias políticas para restaurar la confianza en la investigación clínica. Una de ellas es que estos editores decidieron exigir a los autores que revelen sus fuentes de financiamiento y los posibles conflictos de interés, y que aseguren que los datos del estudio y su análisis estuvieron totalmente bajo su control (Davidoff y colab., 2001; DeAngelis, Fontanarosa y Flanagan, 2001). Otra política ha sido la creación de un registro de protocolos de investigaciones clínicas antes de iniciar el estudio, para reducir al mínimo la eliminación de resultados desfavorables o la selección de resultados y métodos de análisis *ex post facto*, para dar el mejor aspecto posible al fármaco (Horton, 1997).

Se han hecho otras recomendaciones para las políticas, pero hasta ahora no se aplican; entre ellas se encuentran: dar seguimiento independiente al cumplimiento del protocolo del estudio, especialmente en lo que se refiere a informar sobre eventos adversos que hayan experimentado los participantes; y establecer

que los investigadores y los patrocinadores de un estudio se comprometan a publicar sus resultados dentro de un plazo de dos años a partir de haber terminado de recabar los datos, como condición para que el protocolo del estudio sea aprobado por un comité de ética (Reidenberg, 2001). Esto último parece bien fundamentado, dado que la principal justificación ética para realizar investigaciones es aportar al conocimiento científico (Brody, 1998), y esto no puede suceder si no se publican los resultados del estudio (Reidenberg, 2001).

Estudios de intervenciones farmacológicas preventivas para las farmacodependencias

Se han aplicado ampliamente intervenciones psicosociales y educativas, con el objetivo de prevenir que los jóvenes usen drogas (Spooner y Hall, 2002). Las intervenciones universales se dirigen a todos los jóvenes, cuando ello esté indicado, en tanto que las intervenciones selectivas o con orientación se orientan hacia todos los jóvenes identificados como en estado de mayor riesgo de iniciarse en el uso de drogas. El impacto de las intervenciones educativas universales y selectivas sobre la incidencia del uso de drogas ha sido con frecuencia modesto (Consejo Nacional de Investigaciones de EE.UU., 2001).

Las intervenciones preventivas psicosociales plantean cuestiones éticas. Las intervenciones universales (las que se dirigen a todos los jóvenes) plantean preocupaciones sobre consecuencias adversas no previstas, como alentar la experimentación de drogas en los jóvenes. Las intervenciones indicadas u orientadas encierran cuestiones éticas adicionales, porque requieren la identificación de los jóvenes que están en mayor riesgo de usar drogas. Se necesita de su consentimiento y del de sus padres para participar en intervenciones preventivas. En el proceso de obtener tal consentimiento, los padres y sus hijos pueden tener conocimiento de su estado de riesgo. Es posible que la participación en estudios de intervenciones preventivas también exponga a los niños a la estigmatización y discriminación sociales, si esto se da a conocer a sus maestros, compañeros y padres de éstos. Por ejemplo, los padres cuyos hijos son considerados como de “bajo riesgo” pueden alentar activamente a éstos a no asociarse con niños de “alto riesgo”, o insistir en que los niños de alto riesgo sean excluidos o eliminados de las escuelas.

Las mismas cuestiones éticas de estigmatización y discriminación son planteadas también por las intervenciones farmacológicas o inmunológicas orientadas a prevenir la dependencia de sustancias. A continuación se abordan dos de estas intervenciones: las intervenciones farmacológicas tempranas en personas en riesgo de farmacodependencia, las cuales pueden haberse inspirado en actividades similares para prevenir psicosis (McGorry, Yung y Phillips, 2001), y el uso preventivo de inmunoterapias contra los efectos de drogas, para reducir el riesgo de farmacodependencias (Cohen, 1997).

Estudios de intervención temprana

Se han examinado intervenciones tempranas para las farmacodependencias que podrían ser análogas a los estudios sobre esquizofrenia que identifican a personas

con mayor riesgo de desarrollar el trastorno, por tener un historial familiar de esquizofrenia o por mostrar síntomas psicológicos que podrían ser síntomas tempranos o “prodromales” del trastorno. El objetivo de este enfoque es prevenir el desarrollo de la esquizofrenia mediante una combinación de buena atención psicosocial y bajas dosis de fármacos neurolépticos, que se emplean para tratar la esquizofrenia (McGorry, Yung y Phillips, 2001). Los estudios en Australia y Estados Unidos han demostrado que es posible, por medio de criterios normalizados, identificar grupos de jóvenes con alto riesgo (30–40%) de desarrollar esquizofrenia en los siguientes 6 a 12 meses (McGlashan, 2001; McGorry, Yung y Phillips, 2001). Varios cuasi-experimentos y estudios controlados aleatorios indican que la intervención combinada reduce la incidencia de la esquizofrenia, y también su severidad (McGorry, Yung y Phillips, 2001). Pueden preverse estudios similares para las farmacodependencias, una vez que las investigaciones esclarezcan los riesgos y factores protectores, la predisposición genética y las opciones para el tratamiento.

Los opositores de estos estudios han planteado varias cuestiones éticas (Cornblatt, Lencz y Kane, 2001; DeGrazia, 2001). Entre ellas se encuentra el hecho de que hay una gran incidencia de falsos positivos: 60% de los identificados en riesgo de padecer esquizofrenia no desarrollan el trastorno. Esto también parece aplicarse al desarrollo de la farmacodependencia. También existe la posibilidad de estigmatización y discriminación contra las personas a quienes se identifica como en riesgo. Aun si no hay discriminación, existe la posibilidad de que haya efectos adversos en los individuos, por haber quedado marcados como en riesgo. También hay preocupación por la capacidad de los niños y adolescentes a consentir a participar en tales estudios, además de dudas sobre la aceptabilidad de utilizar el consentimiento de los padres. Los tratamientos con fármacos preventivos a largo plazo también pueden tener consecuencias sobre la salud. En lo que se refiere a la esquizofrenia, McGorry, Yung y Phillips (2001) han respondido que los beneficios potenciales (la prevención de la esquizofrenia y el tratamiento temprano de los casos que sí ocurren) son mucho mayores que los riesgos potenciales de la medicación neuroléptica y de la estigmatización, y (sobre la base de estudios controlados) dan a entender que tales riesgos han sido exagerados.

Podrían emprenderse enfoques análogos para la intervención temprana de la farmacodependencia, aunque hasta la fecha no se han realizado explícitamente estudios con el objetivo de utilizar farmacoterapias como intervenciones preventivas para las farmacodependencias. Es probable que surjan muchas de las cuestiones éticas tratadas. Se han empleado fármacos psicoestimulantes, como metilfenidato y dexanfetamina, para tratar niños y adolescentes con trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH), intervención que ha sido muy controvertida (Levy, 1997). Puesto que, en combinación con trastornos de la conducta, el TDAH incrementa el riesgo de desarrollar trastornos de farmacodependencia (Lynskey y Hall, 2001), y como los fármacos psicoestimulantes reducen los síntomas del TDAH (Swanson y colab., 1998), un producto secundario no previsto de la medicación psicoestimulante puede ser la prevención de trastornos de la farmacodependencia. Sin embargo, hasta ahora nadie ha argu-

mentado a favor del empleo de medicación psicoestimulante para prevenir la farmacodependencia, y es poco probable que alguien lo haga. La preocupación del público por la aplicación a largo plazo de fármacos estimulantes para tratar el TDAH indica que surgirá oposición a tal propuesta, y parece aún menos probable que se apoye el uso crónico de fármacos en la infancia tardía o la adolescencia para prevenir el desarrollo de farmacodependencias.

Usos preventivos de inmunoterapias para drogas

Los estudios en animales han demostrado que es posible inducir la formación de anticuerpos para sustancias como la cocaína (Fox y colab., 1996; Carrera y colab., 2000). Estos anticuerpos en la sangre se combinan con la sustancia para impedir que llegue hasta el cerebro y produzca sus efectos (Fox y colab., 1996) (véase Capítulo 4). Los estudios en animales han comprobado que los anticuerpos contra la cocaína atenúan marcadamente sus efectos estimulantes y bloquean la autoadministración en ratas (Carrera y colab., 1995; Johnson y Ettinger, 2000). Si las inmunoterapias para la cocaína demuestran ser seguras y efectivas para tratar a personas con dependencia de esta sustancia, podrían utilizarse para impedir la dependencia en adolescentes y adultos jóvenes, así como en adultos y en casos de tratamiento coercitivo legal. Estas posibilidades parecen haber sido planteadas y examinadas de forma breve (Cohen, 1997, 2000). Es indudable que surgirán argumentos similares para la propuesta del uso preventivo de inmunoterapias para la nicotina.

Si un estudio clínico controlado demuestra que las inmunoterapias para la nicotina y la cocaína son seguras, y que son tratamientos efectivos contra este tipo de farmacodependencias, entonces será necesario examinar varias cuestiones éticas relacionadas con su empleo en el tratamiento voluntario de los adultos farmacodependientes (Cohen, 1997; Hall y Carter, 2002). El uso preventivo de inmunoterapias contra la cocaína y la nicotina sería ético en el caso de adultos que decidan usarlas voluntariamente, luego de informárseles sobre los riesgos. Las inmunoterapias deben probar ser seguras y efectivas para este propósito, y en general se requerirían de normas más altas de demostración respecto a la seguridad y eficacia de las medidas preventivas (Hall y Carter, 2002). Se deberían comunicar los riesgos previsibles del empleo de la inmunoterapia, especificar quiénes tendrían que dar un consentimiento informado para su uso y poner en práctica medidas para proteger la privacidad de la persona. Bajo estas condiciones, la administración voluntaria de una inmunoterapia para la cocaína en adultos que dieran su consentimiento, y que se consideraran como susceptibles a la dependencia de esta droga, sería éticamente aceptable (Hall y Carter, 2002). Sin embargo, es poco probable que se dé este uso.

Una característica potencialmente única en su tipo de la inmunización activa contra la cocaína es que, en principio, podría tener efectos duraderos, específicamente la creación de anticuerpos que podrían detectarse durante meses o incluso años en la sangre de los pacientes tratados. Estos niveles de los anticuerpos pudieran no ser lo suficientemente altos para ser terapéuticos, pero la posibilidad

de que fueran detectados plantea cuestiones éticas de privacidad y discriminación (Cohen, 1997).

De especial interés es la probable pérdida de privacidad de los individuos que se recuperaran de la dependencia de la cocaína, si sus fuentes de trabajo y las aseguradoras tuvieran acceso a esta información. Las fuentes de empleo y las aseguradoras muchas veces obtienen información médica personal detallada y, ocasionalmente, muestras de sangre de los empleados o clientes potenciales. Dado que con frecuencia la comunidad desapruueba la dependencia de la cocaína, la pérdida de privacidad de un individuo dependiente de la cocaína que esté en recuperación podría producirle bochorno, en el mejor de los casos, y estigmatización y ostracismos sociales en su entorno social y en la comunidad en general. En el futuro, la creciente estigmatización de los fumadores y la posibilidad de que sean discriminados por las fuentes de trabajo y las aseguradoras, podrían plantear cuestiones similares para los fumadores que se inmunicen contra la nicotina para dejar de fumar.

Pudiera producirse discriminación en el caso de que en los lugares de trabajo las pruebas sobre drogas se utilizaran para buscar anticuerpos a la cocaína antes y durante el proceso de dar empleo. Una persona en recuperación de la dependencia de la cocaína estaría en riesgo de perder una oportunidad laboral, o incluso su empleo, si se detectaran anticuerpos a la cocaína en una muestra de sangre. Si esta información se difundiera a otros compañeros de trabajo, esto podría generar un efecto devastador sobre las oportunidades laborales y la recuperación del individuo (Cohen, 1997).

Una forma de evitar esto es aceptar la propuesta de Cohen respecto a que una sociedad que desee recibir los beneficios de una inmunoterapia para la cocaína “debe instituir cambios legales y conductuales que preserven la privacidad y confidencialidad” (Cohen, 1997). Esto requiere una cultura que estimule y apoye la recuperación de las personas farmacodependientes. Ya se han adoptado normas legales que castigan la discriminación contra las personas en recuperación, en el caso de individuos infectados con el VIH. La adopción de un enfoque similar para sujetos que han sido tratados por dependencia de la cocaína representaría un paso importante para reducir la discriminación y proteger la privacidad.

Los riesgos de discriminación y pérdida de privacidad también podrían reducirse al mínimo por medio de una inmunización “pasiva”, en vez de “activa”, para prevenir recaídas (por ejemplo, administrando anticuerpos para la cocaína, en lugar de una inmunización). Este enfoque no produciría un cambio duradero en el sistema inmunológico de la persona, y los anticuerpos desaparecerían en el curso de semanas. Sería factible obtener estas ventajas a expensas de un periodo más breve de protección (sin una inyección de refuerzo), lo que podría reducir la efectividad del tratamiento. Esta sería una concesión que quizás estaría dispuesto a hacer un paciente preocupado por su privacidad, aunque es una opción que debe ofrecerse (Hall y Carter, 2002).

La “inmunización” preventiva de niños y adolescentes contra la dependencia de la cocaína es una cuestión ética mucho más compleja. Posiblemente, los niños serían inmunizados contra la dependencia de la cocaína a solicitud de sus padres. Éstos darían su consentimiento a nombre del niño que, como menor, no tendría capacidad legal de dar su consentimiento informado. De todas formas, los padres

toman decisiones a nombre de sus hijos que afectarán su futuro (por ejemplo, en lo que se refiere a la dieta y a la educación). Por consiguiente, hay quienes argumentan que la inmunización contra la dependencia de cocaína sería simplemente otra decisión que los padres tomaran por sus hijos (Cohen, 1997). Con base en este argumento, un padre tendría el derecho de inmunizar a sus hijos contra la dependencia de la cocaína, de la misma forma en que tiene derecho a vacunarlos contra el sarampión y otras enfermedades infecciosas (Kaebnick, 2000).

El uso de la cocaína puede iniciarse en la adolescencia. Los adolescentes, aunque no tienen la mayoría de edad, tienen capacidad suficiente para involucrarse en la toma de decisiones sobre su futuro, como el hecho de inmunizarse contra la dependencia de la cocaína. Aun si fuera éticamente aceptable que los padres den su consentimiento a nombre de sus hijos, debe buscarse el asentimiento de un adolescente o niño mayor, y si no lo dan, sólo en contadas ocasiones se descartaría su decisión y únicamente si hubiera una razón lo suficientemente sólida para hacerlo (Brody, 1998). Debe recordarse que no todos los que consumen cocaína por primera vez se hacen dependientes.

Implicaciones de la investigación neurocientífica en los modelos de las farmacodependencias

Existe un ya añejo conflicto entre los modelos morales y médicos de las farmacodependencias (Gerstein y Harwood, 1990; Leshner, 1997). El modelo moral para la dependencia de sustancias concibe a ésta como un comportamiento principalmente voluntario que las personas adoptan de manera libre. Los usuarios de drogas que van en contra del código penal deben ser, por consiguiente, perseguidos y apresados si se les declara culpables (Szasz, 1985). En contraste, el modelo médico de las farmacodependencias reconoce que, aunque muchas personas consumen drogas psicoactivas sin desarrollar dependencia de las sustancias, una reducida proporción de los usuarios desarrolla las farmacodependencias y requiere de tratamiento específico (Leshner, 1997).

Los modelos médicos de las farmacodependencias pueden no ser un avance del todo positivo si dan lugar a políticas sociales simplistas. Por ejemplo, la idea de que las farmacodependencias sean una entidad categórica de enfermedad se presta a la simplificación en el caso de alcohol pues, específicamente, si se identifican personas genéticamente vulnerables a la dependencia del alcohol, entonces cabría suponer que el resto de la población puede usar alcohol sin desarrollar la dependencia (Hall y Sannibale, 1996). Este punto de vista no toma en cuenta los efectos adversos sobre la salud pública de la intoxicación con alcohol. También se contrapone a la naturaleza multidimensional del uso del alcohol y las drogas ilícitas, así como de los síntomas de las farmacodependencias, y a la evidencia genética de que hay varios genes implicados en la vulnerabilidad a la dependencia de una sustancia (véase Capítulo 5). Igualmente, puede provocar que los usuarios no asuman la responsabilidad de su conducta (Nelkin y Lindee, 1996) y despertar inquietudes acerca de las explicaciones individuales de la conducta, con la correspondiente falta de atención a las causas sociales remediables

y a las opciones que ofrecen las políticas sociales para reducir la prevalencia de la dependencia de sustancias, incluyendo las dirigidas a controlar las drogas.

Las implicaciones de una concepción neurocientífica de las farmacodependencias en las políticas de control de drogas (que se abordan posteriormente) no son tan simples como parecen. La exposición al uso de drogas sigue representando una condición necesaria para desarrollar las farmacodependencias. Por consiguiente, continúan siendo necesarias las iniciativas sociales (ya sea mediante el derecho penal o a través de medidas de salud pública) para limitar el acceso de los jóvenes a las drogas (Leshner, 1997). La desaprobación social sigue funcionando como un potente medio para desalentar el consumo de droga. Se espera que las explicaciones neurocientíficas de las farmacodependencias suavicen la estigmatización y el ostracismo sociales de las personas farmacodependientes. Las demostraciones de la mayor efectividad respecto de los tratamientos, en comparación con la prisión, también pueden servir como una justificación económica para una reacción social más humana, así como más efectiva y eficaz para las farmacodependencias.

El desafío de la comunidad neurocientífica en el campo de las farmacodependencias consiste en explicar la dependencia de sustancias en términos biológicos, sin describir a las personas farmacodependientes como autómatas bajo el control de receptores en sus cerebros (Valenstein, 1998). Esto significa concebir a las farmacodependencias como el resultado, en parte, de decisiones tomadas por individuos, no siempre de manera independiente. En el caso de los jóvenes, muchos de ellos operan a corto plazo con un sentido de invulnerabilidad personal, y reaccionan con escepticismo ante las advertencias de sus mayores sobre los riesgos del uso de sustancias. Los adolescentes son particularmente vulnerables a las presiones mercadotécnicas, en especial las referentes al uso de tabaco y alcohol. También puede significar considerar las farmacodependencias como una cuestión de grado, en la cual los usuarios dependientes de drogas tienen la capacidad de abstenerse y buscar ayuda para hacerlo. Asimismo, significa reconocer que el tratamiento farmacológico es tan sólo el principio del proceso de recuperación y reintegración del farmacodependiente a la comunidad. Además, se requerirá la atención de una gama más amplia de políticas sociales para prevenir el consumo de drogas entre los jóvenes (Spooner y Hall, 2002).

Implicaciones de la investigación neurocientífica en los tratamientos de las farmacodependencias

Acceso a tratamientos

Si un tratamiento farmacológico derivado de la investigación neurocientífica demuestra ser efectivo, es necesario examinar la cuestión ética de asegurar un acceso equitativo al tratamiento para todos los que lo necesiten. Si una proporción significativa de personas farmacodependientes no tiene acceso al tratamiento porque no carece de capacidad para financiarlo, podría necesitarse financiamiento público (Gerstein y Harwood, 1990). Proporcionar estos tratamientos

en instituciones públicas requerirá de una justificación económica, especialmente en el caso de individuos dependientes de drogas ilícitas, muchos de ellos indigentes e incapaces de pagar su tratamiento. Los defensores de los tratamientos con fármacos públicamente subsidiados deberán dejar en claro los costos económicos y sociales comparativos que tiene el tratar a los farmacodependientes, en contraposición a la actual política en muchos países de lidiar con las farmacodependencias únicamente a través del sistema jurídico penal (Gerstein y Harwood, 1990; Consejo Nacional de Investigaciones de EE.UU., 2001).

Tratamiento legal coercitivo

Es necesario considerar el uso potencial de un tratamiento farmacológico de la dependencia de sustancias o de una inmunoterapia para drogas bajo coerción legal (Cohen, 1997). Con frecuencia se considera el primer uso cuando se menciona el concepto de inmunoterapia para drogas; las preocupaciones de la comunidad sobre esta forma de emplear inmunoterapias para drogas también pueden afectar adversamente las actitudes hacia otros usos terapéuticos. Por consiguiente, es necesario examinar la cuestión, aunque falte mucho para llevarla a cabo. Existen buenas razones para tener cautela ante el uso coercitivo de un tratamiento farmacológico o de una inmunoterapia contra drogas. La comunidad tiene poca simpatía por los delincuentes farmacodependientes que se ven involucrados en delitos, por lo que debe ponerse especial atención en proteger los derechos legales y humanos de los delincuentes usuarios de drogas.

Argumentos para el tratamiento bajo coerción legal

Quienes ingresan a un tratamiento contra drogas de coerción legal son personas acusadas o condenadas por un delito en el que contribuyó su farmacodependencia. Con frecuencia se ofrece como alternativa a una pena en prisión, y generalmente existe la amenaza de la cárcel si el individuo no cumple el tratamiento (Hall, 1997; Spooner y colab., 2001).

Una de las principales justificaciones para el tratamiento coercitivo es que se trata de una forma efectiva para tratar la farmacodependencia de los delincuentes, y que reduce la posibilidad de que reincidan (Gerstein y Harwood, 1990; Inciardi y McBride, 1991). Históricamente, es el enfoque que se ha utilizado con mayor frecuencia en el tratamiento de delincuentes que dependen de la heroína (Leukefeld y Tims, 1988), aunque recientemente se ha aplicado a delincuentes dependientes de la cocaína en “tribunales de drogas” en Estados Unidos (Consejo Nacional de Investigaciones de EE.UU., 2001). Una cuestión por dilucidar es si debería haber una norma más elevada de efectividad comprobada para los tratamientos coercitivos, más que para los voluntarios. Otro asunto consiste en que si el tratamiento es ordenado por un tribunal, podría haber una tendencia para que la duración del tratamiento fuera cuando menos la de una condena en prisión. Por consiguiente, la forma y duración del tratamiento se fijarían con base en criterios relacionados con el sistema judicial, y no necesariamente con la mejor práctica terapéutica.

El advenimiento del VIH/SIDA ha proporcionado un argumento adicional para tratar a los delincuentes farmacodependientes, en vez de encarcelarlos. Los presos que se inyectan droga tienen un mayor riesgo de haber contraído el VIH y el virus de la hepatitis C, al compartir agujas antes de ser aprehendidos (Dolan, 1996). Están en riesgo de transmitir estas enfermedades infecciosas a otros reclusos, al compartir agujas y mediante actos sexuales de penetración mientras están en prisión (Vlahov y Polk, 1988), así como también a sus parejas sexuales antes o después de ser reclusos. Proporcionar tratamiento bajo coerción en la comunidad es una forma de reducir la transmisión del VIH. Los argumentos correccionales y de salud pública para el tratamiento contra drogas bajo coerción son reforzados por el argumento económico de que es menos costoso tratar a los delincuentes farmacodependientes en la comunidad, que recluirllos (Gerstein y Harwood, 1990).

Formas de coerción legal

Existen varias maneras de obligar a los delincuentes a someterse al tratamiento contra las drogas (Gostin, 1991; Spooner y colab., 2001). Luego de identificar un delito, la policía puede decidir no acusar al delincuente si éste acepta ingresar en un tratamiento contra la farmacodependencia. En general, esta forma de coerción no se favorece porque carece de supervisión judicial y, por ende, pueden ocurrir abusos. La coerción para un tratamiento puede ocurrir también cuando un delincuente ya ha sido acusado, antes de ser procesado por un tribunal. Éste es el caso en los tribunales de drogas de Estados Unidos, donde es posible posponer la adjudicación hasta completar el tratamiento (Oficina de la Contraloría General de Estados Unidos, 1995).

Se puede obligar a un delincuente a ingresar en un tratamiento después de su convicción. Si ello se hace antes de la sentencia, el tribunal puede decidir que terminar el tratamiento es la condición para suspender la sentencia. Una alternativa consiste en alentar a un delincuente a iniciar el tratamiento contra las drogas para ayudarlo a permanecer abstinentemente mientras la sentencia está suspendida. El tratamiento contra las drogas también puede ser un requisito luego de haber purgado parte de la condena: ingresar en un tratamiento contra sustancias puede ser una condición para obtener la libertad condicional. Por otra parte, someterse a un tratamiento contra drogas puede ser una forma de no consumir sustancias ilícitas al estar en libertad condicional.

Cuestiones éticas en el tratamiento coercitivo

El tratamiento coercitivo implica el uso del poder del Estado para obligar a una persona a recibir tratamiento, y en consecuencia es inevitable que plantee cuestiones éticas y de derechos humanos (Mann, 1999). Las evidencias en Estados Unidos indican que el tratamiento contra la dependencia de heroína, como mantenimiento con metadona, comunidades terapéuticas y asesoría contra drogas, es beneficioso para quienes lo reciben (Gerstein y Harwood, 1990). Sin embargo, hay cierta incertidumbre respecto a los beneficios para cualquier persona, puesto que el tratamiento ayuda a sólo 50% de quienes lo reciben (Gerstein y Harwood, 1990), y dado que hay una gran incidencia de recaída en el uso de heroína luego del tratamiento. El

tratamiento contra la dependencia de cocaína es mucho menos efectivo que el empleado contra la dependencia de los opioides (Platt, 1997). Esto debilita la justificación ética de un “compromiso civil” con relación a la dependencia de cocaína, aunque no descarta formas de tratamiento menos coercitivas.

Un consenso sobre el tratamiento bajo coerción contra las drogas, preparado para la OMS (Porter, Arif y Curran, 1986), concluyó que este tratamiento está legal y éticamente justificado, pero únicamente si los derechos de los individuos quedan protegidos por el “debido proceso” (de conformidad con los principios de los derechos humanos) (Mora, 2000), y si se proporciona tratamiento efectivo y humano (Stahl, 1996).

Los beneficios inciertos del tratamiento coercitivo han hecho que algunos proponentes argumenten que se deben dar a los delincuentes dos “opciones limitadas” (Fox, 1992). La primera de ellas es si participan o no en el tratamiento contra drogas. Si no aceptan ser tratados, pasarían al sistema de justicia penal como cualquier otra persona acusada del mismo delito. La segunda opción limitada se daría a quienes aceptaran participar en el tratamiento contra drogas: se les permitiría decidir el tipo de tratamiento que quisieran recibir. Existe cierto apoyo empírico para estas recomendaciones, en el sentido que hay mejores evidencias respecto a la efectividad del tratamiento coercitivo que requiere de cierto “interés voluntario” del delincuente (Gerstein y Harwood, 1990).

Desde la perspectiva ética, la forma más defendible de tratamiento legalmente coercitivo para los delincuentes farmacodependientes consiste en utilizar el encarcelamiento como un incentivo para que ingresen al tratamiento, y el temor de volver a la prisión para que cumplan con el tratamiento. Los delincuentes deben tener la opción limitada de ingresar o no en el tratamiento y, si deciden hacerlo, han de poder elegir de entre una gama de opciones. Además, el proceso quedaría sujeto a supervisión jurídica.

Si se utilizan las inmunoterapias contra las drogas y tratamientos farmacológicos bajo coerción legal, es necesario evaluar rigurosamente su seguridad, eficacia y efectividad respecto al costo (Consejo Nacional de Investigaciones de EE.UU., 2001). Cualquier uso que se les dé debe estudiarse y evaluarse cuidadosamente, y sólo hacerse después de adquirir suficientes conocimientos sobre sus usos terapéuticos en pacientes voluntarios.

Sumario y conclusiones

Las farmacodependencias son una grave cuestión personal y de salud pública en todo el mundo. Muchas formas de farmacodependencia son difíciles de tratar por carecer de un tratamiento psicosocial o farmacológico efectivo.

Los estudios experimentales en humanos sobre la base neurobiológica de la farmacodependencia plantean varias cuestiones éticas, una de las cuales es la capacidad del farmacodependiente de otorgar su consentimiento a participar en tales estudios. En tanto que los participantes no estén intoxicados o padezcan de síntomas agudos de abstinencia al dar su anuencia, no hay ninguna razón sólida para pensar en que las personas farmacodependientes no puedan otorgar su con-

sentimiento libre e informado. La administración de fármacos y el uso de métodos de neuroimagenología en estos experimentos, en general no implican un riesgo grave para los participantes.

Las cuestiones éticas planteadas por los estudios clínicos de las nuevas farmacoterapias se han examinado ampliamente, y se ha llegado a un consenso sobre las condiciones que deben cumplir. Éstas incluyen el consentimiento libre e informado, una aceptable proporción de riesgos y beneficios, y la protección de la privacidad y confidencialidad del participante. Las investigaciones en personas farmacodependientes necesitan conceder atención especial al consentimiento informado, para asegurar que los sujetos no estén intoxicados o con síntomas de abstinencia al decidir su participación en los estudios. Las comparaciones con placebo pueden ser éticamente aceptables en tales investigaciones, siempre y cuando no haya una farmacoterapia efectiva y también se ofrezca a los participantes una atención psicosocial de buena calidad.

Actualmente no existen intervenciones farmacológicas preventivas para las farmacodependencias, y si se desarrollaran es muy probable que resulten bastante polémicas. Es posible que estas discusiones sean mayores en el futuro, ante el advenimiento de intervenciones con el potencial para realizar usos preventivos, entre ellas las inmunoterapias contra drogas. Ahora es necesario debatir sobre las cuestiones éticas planteadas por estos enfoques, y lidiar con los riesgos de la estigmatización y la discriminación que representa cualquier intervención preventiva que identifique a sujetos de alto riesgo. También es necesario hacerlo con el asunto del consentimiento en menores, y con los posibles riesgos para los participantes en intervenciones inmunológicas.

Es muy probable que el uso de farmacoterapias e inmunoterapias contra drogas bajo coerción legal sea sumamente polémico. Una política más o menos ética consiste en que el proceso quede bajo supervisión jurídica, y en ofrecer a los delincuentes opciones limitadas respecto a aceptar o no el tratamiento, así como el tipo de tratamiento que quisieran. Cualquier uso coercitivo de una inmunoterapia contra la cocaína deberá realizarse con cautela, y sólo tras una considerable experiencia clínica sobre sus usos en pacientes voluntarios. Deberá estudiarse y evaluarse rigurosamente su seguridad, eficacia y efectividad respecto al costo. Esta evaluación deberá examinar también cualquier consecuencia social o ética adversa.

Referencias

- Adler MW (1995) Human subject issues in drug abuse research: college on problems of drug dependence. *Drug and Alcohol Dependence*, **37**:167–175.
- Alves WA, Macciocchi SN (1996) Ethical considerations in clinical neuroscience: current concepts in neuroclinical trials. *Stroke*, **27**:1903–1909.
- American Psychological Association Science Directorate (2001) *Research with animals in psychology*. Washington, DC, EE.UU. American Psychological Association.
- Andrews G, Henderson S, Hall W (2001) Prevalence, comorbidity, disability and service utilisation: overview of the Australian national mental health survey. *British Journal of Psychiatry*, **178**:145–153.

- Anon (2001) The tightening grip of big pharma. *Lancet*, **357**:1141.
- Anthony JC, Helzer J (1991) Syndromes of drug abuse and dependence. In: Robins LN, Regier DA, eds. *Psychiatric disorders in America*. Nueva York, NY, EE.UU. Academic Press: 116–154.
- Ashcroft R (2001) Selection of human research subjects. En: Chadwick R, Ed. *The concise encyclopedia of the ethics of new technologies*. Nueva York, NY, EE.UU. Academic Press: 255–266.
- Beauchamp TL, Childress JF (2001) *Principles of biomedical ethics*. Oxford, Inglaterra, Oxford University Press.
- Brody BA (1998) *The ethics of biomedical research: an international perspective*. Oxford, Inglaterra, Oxford University Press.
- Carrera MR y colab. (1995) Suppression of psychoactive effects of cocaine by active immunization. *Nature*, **378**:727–730.
- Carrera MR y colab. (2000) Cocaine vaccines: antibody protection against relapse in a rat model. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **97**:6202–6206.
- Cochrane AL (1972) *Effectiveness and efficiency: random reflections on health services*. Abingdon, Berkshire, Inglaterra, Nuffield Provincial Hospitals Trust.
- Cohen PJ (1997) Immunization for prevention and treatment of cocaine abuse: legal and ethical implications. *Drug and Alcohol Dependence*, **48**:167–174.
- Cohen PJ (2000) No more kicks. *New Scientist*, **166**:23–36.
- Cornblatt BA, Lencz T, Kane JM (2001) Treatment of the schizophrenia prodrome: is it presently ethical? *Schizophrenia Research*, **51**:31–38.
- Davidoff F y colab. (2001) Sponsorship, authorship, and accountability. *New England Journal of Medicine*, **345**:825–827.
- de Angelis CD, Fontanarosa PB, Flanagan A (2001) Reporting financial conflicts of interest and relationships between investigators and research sponsors. *Journal of the American Medical Association*, **286**:89–91.
- de Grazia D (2001) Ethical issues in early-intervention clinical trials involving minors at risk for schizophrenia. *Schizophrenia Research*, **51**:77–86.
- Dolan K (1996) HIV risk behaviour of IDUs before, during and after imprisonment in New South Wales. *Addiction Research*, **4**:151–160.
- Fergusson DM, Horwood LJ (2000) Cannabis use and dependence in a New Zealand birth cohort. *New Zealand Medical Journal*, **113**:156–158.
- Fox BS (1997) Development of a therapeutic vaccine for the treatment of cocaine addiction. *Drug and Alcohol Dependence*, **48**:153–158.
- Fox BS y colab. (1996) Efficacy of a therapeutic cocaine vaccine in rodent models. *Nature Medicine*, **2**:1129–1132.
- Fox RG (1992) The compulsion of voluntary treatment in sentencing. *Criminal Law Journal*, **16**:37–54.
- Fu CH, McGuire PK (1999) Functional neuroimaging in psychiatry. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London* (Series B: Biological Sciences), **354**:1359–1370.

General Accounting Office (1995) *Drug courts: information on a new approach to address drug-related crime*. Washington, DC, EE.UU. Oficina de Contraloría General de Estados Unidos.

Gerstein DR, Harwood HJ (1990) *Treating drug problems. Vol. 1. A study of effectiveness and financing of public and private drug treatment systems*. Washington, DC, National Academy Press.

Gilman S (1998) Imaging the brain: first of two parts. *New England Journal of Medicine*, **338**:812–820.

Gorelick D y colab. (1999) Clinical research in substance abuse: human subjects issues. In: Pincus HA y colab., eds. *Ethics in psychiatric research: a resource manual for human subjects protection*. Washington, DC, American Psychiatric Association: 177–218.

Gostin LO (1991) Compulsory treatment for drug-dependent persons: justifications for a public health approach to drug dependency. *Milbank Quarterly*, **69**:561–593.

Gostin LO, Mann JM (1999) Toward the development of a human rights impact assessment for the formulation and evaluation of public health policies. En: Mann JM y colab., eds. *Health and human rights: a reader*. Londres, Inglaterra, Routledge: 54–71.

Hall W (1997) The role of legal coercion in the treatment of offenders with alcohol and heroin problems. *Australian and New Zealand Journal of Criminology*, **30**:103–120.

Hall W, Sannibale C (1996) Are there two types of alcoholism? *Lancet*, **348**:1258.

Hall W, Carter L (2002) Ethical and policy issues in trialing and using a cocaine vaccine to treat and prevent cocaine dependence. *Boletín de la Organización Mundial de la Salud*, (en impresión).

Heath AC (1995) Genetic influences on alcoholism risk: a review of adoption and twin studies. *Alcohol Health and Research World*, **19**:166–171.

Hjern A, Lindblad F, Vinnerljung B (2002) Suicide, psychiatric illness, and social maladjustment in intercountry adoptees in Sweden: a cohort study. *Lancet*, **360**:443–448.

Horton R (1997) Medical editors trial amnesty. *Lancet*, **350**:756.

Hser YI y colab. (2001) A 33-year follow up of narcotic addicts. *Archives of General Psychiatry*, **58**:503–508.

Inciardi JA, McBride DC (1991) *Treatment alternatives to street crime: history, experiences and issues*. Rockville, MD, Instituto Nacional de Abuso de Drogas de EE.UU.

Federación Internacional de la Cruz Roja, Sociedades de la Luna Roja y Centro François-Xavier Bagnoud para la Salud y Derechos Humanos (1999) Introducción a los Derechos Humanos. En: Mann JM y colab., eds. *Health and human rights: a reader*. Londres, Inglaterra, Routledge: 21–28.

Johnson MW, Ettinger RH (2000) Active cocaine immunization attenuates the discriminative properties of cocaine. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, **8**:163–167.

Jonsen AR (1998) *The birth of bioethics*. Oxford, Inglaterra, Oxford University Press.

- Kaebnick GE (2000) Vaccinations against bad habits. *Hastings Center Report*, **30**:48.
- Kandel DB, Chen K (2000) Types of marijuana users by longitudinal course. *Journal of Studies on Alcohol*, **61**:367–378.
- Kessler RC y colab. (1994) Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States: results from the National Comorbidity Survey. *Archives of General Psychiatry*, **51**:8–19.
- Kling MA y colab. (2000) Opioid receptor imaging with positron emission tomography and [(18F)cyclofoxy in long-term, methadone-treated former heroin addicts. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **295**:1070–1076.
- Leshner AI (1997) Addiction is a brain disease, and it matters. *Science*, **278**:45–47.
- Leukefeld CG, Tims FM (1988) Compulsory treatment: a review of the findings. In: Leukefeld CG, Tims FM, eds. *Compulsory treatment of drug abuse*. Rockville, MD, Instituto Nacional de Abuso de Drogas de EE.UU.: 236–251.
- Levy F (1997) Attention deficit hyperactivity disorder. *British Medical Journal*, **315**:894–895.
- Lynskey MT, Hall W (2001) Attention deficit hyperactivity disorder and substance use disorders: is there a causal link? *Addiction*, **96**:815–822.
- McGlashan TH (2001) Psychosis treatment prior to psychosis onset: ethical issues. *Schizophrenia Research*, **51**:47–54.
- McGorry PD, Yung A, Phillips L (2001) Ethics and early intervention in psychosis: keeping up the pace and staying in step. *Schizophrenia Research*, **51**:17–29.
- Mann JM (1999) Medicine and public health, ethics and human rights. En: Mann JM y colab., eds. *Health and human rights: a reader*. Londres, Inglaterra, Routledge: 439–452.
- Mann JM y colab. (1999) Health and human rights. En: Mann JM y colab., eds. *Health and human rights: a reader*. Londres, Inglaterra, Routledge: 7–20.
- Martin-Soelch C y colab. (2001) Reward mechanisms in the brain and their role in dependence: evidence from neurophysiological and neuroimaging studies. *Brain Research Reviews*, **36**:139–149.
- Mora F (2000) The brain and the mind. En: Gelder MG, López-Ibor JJ, eds. *The new Oxford textbook of psychiatry*. Oxford, Inglaterra, Oxford University Press: 153–157.
- Naquet R (1993) Ethical and moral considerations in the design of experiments. *Neuroscience*, **57**:183–189.
- National Academy of Science (1996) *Pathways of addiction: opportunities in drug abuse research*. Washington, DC, EE.UU. National Academy Press.
- National Bioethics Advisory Commission (1999) *Research involving persons with mental disorders that may affect decision-making capacity*. Rockville, MD, Comisión Nacional Asesora sobre Bioética.
- National Research Council (2001) *Informing America's policy on illegal drugs: what we don't know keeps hurting us*. Washington, DC, EE.UU. National Academy Press.

- Nelkin D, Lindee MS (1996) "Genes made me do it": the appeal of biological explanations. *Politics and Life Sciences*, **15**:95–97.
- Nestler EJ (2000) Genes and addiction. *Nature Genetics*, **26**:277–281.
- Platt JJ (1997) *Cocaine addiction: theory, research, and treatment*. Cambridge, MA, EE.UU. Harvard University Press.
- Porter L, Arif AE, Curran WJ (1986) *The law and the treatment of drug- and alcohol-dependent persons: a comparative study of existing legislation*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud.
- Preuss TM (2000) Taking the measure of diversity: comparative alternatives to the model-animal paradigm in cortical neuroscience. *Brain Behavior and Evolution*, **55**:287–299.
- Reidenberg MM (2001) Releasing the grip of big pharma. *Lancet*, **358**:664.
- Resnik DB (1998) *The ethics of science: an introduction*. Londres, Inglaterra, Routledge.
- Roberts LW, Roberts B (1999) Psychiatric research ethics: an overview of evolving guidelines and current ethical dilemmas in the study of mental illness. *Biological Psychiatry*, **46**:1025–1038.
- Sell LA y colab. (1999) Activation of reward circuitry in human opiate addicts. *European Journal of Neuroscience*, **11**:1042–1048.
- Shamoo AE (1998) *Ethics in neurobiological research with human subjects: the Baltimore Conference on Ethics*. Amsterdam, Gordon y Breach.
- Spooner C, Hall W (2002) Preventing substance misuse among young people: we need to do more than "just say no". *Addiction*, **97**:478–481.
- Spooner C y colab. (2001) An overview of diversion strategies for drug-related offenders. *Drug and Alcohol Review*, **20**:281–294.
- Stahl SM (1996) *Essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications*. Cambridge, Cambridge, EE.UU. University Press.
- Swanson JM y colab. (1998) Attention-deficit hyperactivity disorder and hyperkinetic disorder. *Lancet*, **351**:429–433.
- Swendsen JD y colab. (2002) Are personality traits familial risk factors for substance use disorders: results of a controlled family study. *American Journal of Psychiatry*, **159**:1760–1766.
- Szasz TS (1985) *Ceremonial chemistry*. Holmes Beach, FL, Holmes Learning Publications.
- Valenstein ES (1998) *Blaming the brain: the truth about drugs and mental health*. Nueva York, NY, EE.UU. The Free Press.
- Varner GE (1994) The prospects for consensus and convergence in the animal rights debate. *Hastings Center Report*, **24**:24–28.
- Vlahov D, Polk BF (1988) Intravenous drug use and human immunodeficiency virus (HIV) infection in prison. *AIDS Public Policy Journal*, **3**:42–46.
- Asociación Médica Mundial (1996) Declaración de Helsinki. *British Medical Journal*, **313**:1448–1449.

Conclusiones e Implicaciones en las Políticas de Salud Pública

Introducción

Actualmente conocemos mucho mejor los mecanismos de acción de las distintas sustancias psicoactivas en el cerebro, así como el porqué se experimenta placer o alivio del dolor al utilizarlas. Las sustancias difieren respecto a la clase en particular de receptores que afectan en el cerebro, aunque también existen considerables puntos en común entre éstas. Las rutas neuronales que afectan las sustancias psicoactivas son las mismas que se ven alteradas por muchos otros tipos del comportamiento humano, incluyendo comer, tener relaciones sexuales y participar en juegos de azar. En este sentido, el uso de sustancias psicoactivas, cuando menos inicialmente, es una parte del espectro del comportamiento humano que potencialmente puede producir placer o evitar el dolor. Dependiendo de la vía de administración, las sustancias pueden tener un efecto especialmente intenso, aunque en altas concentraciones algunas de ellas son letales.

Avances en la neurociencia del uso y dependencia de sustancias psicoactivas y sus implicaciones

Las sustancias psicoactivas también difieren en sus efectos biológicos no neuronales. Las formas y medios de administración de la sustancia son importantes en esta dimensión. Por consiguiente, el potencial de efectos adversos sobre la salud producidos por la nicotina en forma de humo de cigarrillos es alto, en comparación a los chicles de nicotina. Por ende, existe un fuerte interés de la salud pública para diferenciar la disponibilidad de las distintas formas de la sustancia, según sus efectos adversos sobre la salud.

Aparte de sus efectos biológicos, existen otros dos mecanismos mediante los cuales las sustancias psicoactivas pueden producir efectos adversos en la sociedad y en la salud, como se describió en el Capítulo 1 (véase Figura 1.2). Uno es a través de sus efectos psicoactivos, particularmente a través de la intoxicación. Las diferentes sustancias psicoactivas difieren según la naturaleza y severidad de sus efectos intoxicantes. Los del alcohol, por ejemplo, son considerables, de manera que el potencial de consecuencias adversas es, por lo mismo, también considerable; en tanto que los efectos de la nicotina, en la forma en que se acostumbra consumir, son reducidos. Limitar el daño por las intoxicaciones, no sólo para el usuario de las sustancias sino también para los demás, es un importante objetivo para los controles del uso de sustancias psicoactivas orientados a la salud pública.

El tercer mecanismo relevante a través del cual las sustancias psicoactivas pueden producir efectos adversos, es mediante la dependencia. En su definición técnica, el concepto de dependencia incluye elementos que son biológicamente medidos de forma directa, como la tolerancia y la abstinencia, al igual que aquellos que son cognitivos y de experiencia, como la avidez y la limitación o la pérdida del control. Estos últimos elementos pueden modelarse o inferirse de mediciones biológicas, aunque no pueden medirse directamente. En consecuencia, aunque la investigación neurocientífica puede medir directamente estados y efectos relevantes a los conceptos de la dependencia, no puede dimensionar la dependencia misma. La dependencia está considerada como el principal factor de contribución al daño social y de la salud producido por el uso de sustancias psicoactivas, según su definición como el motor para continuar el uso. De hecho, un elemento de la definición de la dependencia la imputa a la ocurrencia del daño: el uso continúa a pesar de conocer el daño (véanse Capítulo 1, Recuadro 1.2, Criterio 3). La intensidad del efecto de los diversos componentes de la dependencia difiere de una sustancia psicoactiva a la otra, según la dosis y la programación en que se administra. El potencial de una sustancia dada para producir varios aspectos de dependencia es también afectado por las circunstancias socioculturales en las que se utiliza y por la herencia genética de cada individuo.

La dependencia es un trastorno complejo; la manera en que un individuo se hace dependiente de las drogas es probablemente tan compleja como el cerebro mismo. Son claros algunos aspectos del síndrome, aunque queda mucho por conocerse, por ejemplo en lo que se refiere a la avidez y la pérdida de control. No existe una relación lineal entre la cantidad de sustancia empleada y la severidad de la dependencia; no hay una relación única entre el patrón de uso y el inicio de la dependencia y no existe una relación fija entre la dependencia y la experimentación. En consecuencia, a pesar de nuestros conocimientos sobre cuestiones como la vulnerabilidad, los mecanismos de tolerancia, la abstinencia y la avidez, en la actualidad no podemos predecir quién perderá el control por el uso para luego hacerse dependiente. Por consiguiente, queda mucho por conocer de estos procedimientos al estudiar la neurociencia y las ciencias sociales de las conductas relacionadas con la dependencia.

Hasta ahora, se ha puesto el énfasis en un aspecto de los descubrimientos de la neurociencia: cómo actúan las sustancias psicoactivas en términos de la herencia biológica común que tenemos todos los humanos. El otro aspecto de la investigación neurocientífica, que se refleja en el Capítulo 5 y en parte del 6, es en cierta medida un contrapunto para esto. La investigación genética se centra en las diferencias de acción de las sustancias de un humano al otro, que pueden ser atribuibles a las diferencias genéticas. Tales descubrimientos en esta literatura indican que la genética modula múltiples aspectos de la acción de las sustancias psicoactivas en los humanos. Por ende, las diferencias genéticas pueden hacer que el uso de una sustancia sea más o menos placentero o adverso para un individuo en particular, y pueden afectar la toxicidad de la misma, tanto en términos de sobredosis como de efectos crónicos en la salud. Es posible que la genética también incida en la intensidad de los efectos psicoactivos de una formulación dada

y en la dosis de una sustancia, así como en la probabilidad de que se presenten distintos aspectos de la dependencia; es decir, la tolerancia y la abstinencia, así como en aquellos aspectos que no son directamente mensurables.

Al igual que respecto a nuestro conocimiento sobre los mecanismos de la dependencia, queda mucho por conocer sobre la genética de la dependencia. Estamos muy lejos de identificar genéticamente a las personas que se harán dependientes de las drogas o que experimentarán con éstas. La vulnerabilidad genética nos dice muy poco sobre la probabilidad de que un individuo consuma sustancias psicoactivas y sobre sus problemas relacionados.

Existe la necesidad de que los gobiernos apoyen, en la medida de lo posible, la investigación neurocientífica para desarrollar un grupo de expertos y para contribuir a que la neurociencia se relacione con las ciencias sociales. Los gobiernos de los países desarrollados deberían fomentar la colaboración internacional y ayudar a los países en vías de desarrollo a formar capacidades locales.

Avances potenciales en políticas, prevención y tratamientos a partir de los descubrimientos neurocientíficos

Los descubrimientos neurocientíficos en años recientes han transformado nuestros conocimientos sobre los mecanismos de acción de las sustancias psicoactivas. Estos conocimientos deberán utilizarse no sólo para la prevención y el tratamiento de trastornos y problemas que surjan por el uso agudo y a largo plazo de estas sustancias, sino para actualizar las formas en que son controladas, de conformidad con las convenciones internacionales de drogas, así como en apego a las leyes y políticas nacionales y locales.

A la luz de los descubrimientos neurocientíficos, se sabe cada vez más que los trastornos del uso de sustancias son similares a muchos otros trastornos, en el sentido de que poseen determinantes biológicos, psicológicos y sociales. Sin embargo, una diferencia principal en el caso de la dependencia de sustancias es el estigma extremo que numerosas sociedades aplican al trastorno. Un estudio de la OMS sobre las actitudes hacia 18 discapacidades en 14 países descubrió que la “drogadicción” es una de las primeras en términos de desaprobación o estigma sociales, y que el “alcoholismo” le sigue muy de cerca en la mayoría de las sociedades (Room y colab., 2001). Reintegrar en la sociedad a personas tratadas por problemas asociados al consumo de sustancias psicoactivas, implicará desarrollar y difundir enfoques efectivos para reducir este estigma.

En lo que se refiere a las estrategias de prevención, la principal aplicación potencial de los descubrimientos neurocientíficos podría provenir de los estudios genéticos. El muestreo genético, con base en los descubrimientos de la investigación, tiene el potencial de identificar subgrupos de la población con una mayor susceptibilidad a la dependencia o daño producidos por una sustancia psicoactiva en particular. En la actualidad, tal identificación se da más en términos de probabilidades que de certidumbres. Las acciones que podrían emprenderse a partir de un resultado positivo del muestreo, incluirían la notificación a la persona afectada (o a sus padres o tutores, si se trata de un menor), intervenciones

preventivas como la educación terapéutica, o acciones orientadas a reducir la vulnerabilidad al uso y dependencia de sustancias. Las posibles medidas preventivas producidas por otras investigaciones neurocientíficas abarcan inmunoterapias preventivas contra la cocaína o la nicotina, llevadas a cabo en la población general o entre aquellos a los que se identifique genéticamente o de otra forma como de alto riesgo. Como se trató en el Capítulo 7, y como veremos a continuación, existen importantes consideraciones éticas en cualquiera de estos muestreos genéticos o inmunoterapias preventivas.

En lo que se refiere a las estrategias de tratamiento derivadas de la investigación neurocientífica, las inmunoterapias también podrían aplicarse a todo aquél que acudiera a tratamiento. Es posible que los futuros avances en la neurociencia produzcan modificaciones genéticas que alteren la susceptibilidad al uso o la dependencia de clases particulares de sustancias, aunque estos avances parecen en la actualidad muy distantes.

Aparte de lo anterior, al parecer hay dos opciones principales en términos de intervenciones biológicas. Ambas ya existen, y es muy probable que el principal beneficio de la investigación neurocientífica sea perfeccionar las medicaciones o formulaciones que se utilicen. La primera opción es el empleo de medicaciones o procedimientos que interferirían, de una u otra forma, con la acción de la sustancia en el cuerpo, al eliminar las recompensas positivas derivadas de su consumo o al hacer que su uso resulte aversivo. Estas medicaciones se han empleado durante más de medio siglo. La amplia experiencia indica que el problema principal de estas intervenciones radica en la falta de cumplimiento del paciente, sobre todo en aquellos con un historial de uso extensivo de una sustancia, quienes muchas ocasiones son incapaces de mantener un compromiso con el uso continuo del antagonista o sustancia aversiva.

La otra opción es el empleo de sustancias que son agonistas totales o parciales, que sustituyen la sustancia problemática o el modo de administración por otro que produce cuando menos algunos de los mismos efectos biológicos y de experiencia. Esta opción se ha explorado ampliamente, utilizando para los opioides sustancias como codeína, metadona, buprenorfina y otras que sustituyen a la heroína u otros opiáceos. La terapia de sustitución de nicotina, en la cual se reemplazan los cigarrillos, se emplea ahora de manera amplia, eliminando la mayoría de los daños para la salud pública.

Cuestiones éticas en la aplicación de los descubrimientos neurocientíficos

En su sentido más amplio, las cuestiones éticas han sido siempre importantes en el consumo de las sustancias psicoactivas y en la respuesta social a su uso. Aún se sigue debatiendo si deberían usarse. Así, por ejemplo, el islam y otras religiones importantes del mundo prohíben a sus devotos el uso del alcohol. En las principales convenciones internacionales de control de drogas están inscritos juicios éticos (véase Recuadro 1.1). Por otra parte, los argumentos contra la penalización

del uso de sustancias con frecuencia se apoyan en términos éticos (por ejemplo, Husak, 2002).

Dentro del contexto ligeramente más limitado de la ética de los servicios, investigaciones e intervenciones en humanos y la salud, el Capítulo 7 ha considerado detalladamente muchas de las cuestiones éticas relevantes para la investigación neurocientífica y la aplicación de sus descubrimientos. En el presente se pone énfasis en sólo unas cuantas, haciendo particular referencia a las aplicaciones potenciales anteriormente mencionadas.

Las consideraciones éticas que tal vez sean más prioritarias surgen alrededor de la cuestión del análisis genético, que ya se vislumbra en el horizonte. Una persona identificada por un análisis genético como vulnerable o en riesgo, por lo mismo tiene en varios sentidos una desventaja potencial. En primer lugar, su autoestima podría quedar reducida; entonces, como requisito mínimo, sería pertinente un beneficio tangible significativo por esta identificación para equilibrar el riesgo. Cabe la posibilidad de que los intereses sociales y económicos de esta persona se viesan afectados adversamente si alguien conociera esta identificación; por ejemplo, una compañía aseguradora podría rehusarse a asegurarla, quizá las fuentes de trabajo le negarían el empleo o incluso su pareja podría rehusarse a casarse con ella. Actualmente, en muchos países, los efectos adversos de tal identificación no son en modo alguno teóricos; por ejemplo, las compañías aseguradoras tienen acceso rutinario a los expedientes de salud o pueden requerirlos como condición para asegurar a una persona (y de este modo obligar el consentimiento).

Existe la necesidad urgente de considerar las cuestiones éticas planteadas por tales identificaciones genéticas, a fin de proporcionar servicios de salud en un contexto internacional, así como en los niveles nacional y local. Esto no se limita al campo del uso y la dependencia de sustancias psicoactivas, pues la OMS ha dado una consideración general a estas cuestiones en el contexto de la asesoría genética. Por ejemplo, las “propuestas de criterios éticos para análisis y muestreos genéticos” (OMS, 1998) estipulan que “los resultados no deben revelarse a las fuentes de trabajo, aseguradoras, escuelas u otros sin el consentimiento del individuo, con el fin de evitar una posible discriminación”. No obstante, a medida que la investigación genética avance en su poder predictivo, la estigmatización y discriminación, muchas veces asociadas con el uso de sustancias psicoactivas, convertirán este asunto en algo particularmente urgente, para lo cual se requerirán medidas mucho más allá de los criterios generales.

Como se abordó en el Capítulo 5, el uso de inmunoterapias y otras intervenciones neurológicas, especialmente en la medida en que son irreversibles, plantearía cuestiones éticas difíciles. El descubrimiento neurocientífico de que el consumo de sustancias psicoactivas comparte múltiples rutas cerebrales con otras actividades humanas, traza la disyuntiva de que los otros placeres o actividades podrían ser afectados por tales intervenciones. La aplicación de modificaciones genéticas, particularmente si son heredables, suscitaría muchas de las mismas cuestiones éticas que actualmente se discuten en el contexto de la clonación de humanos.

Las principales cuestiones éticas relacionadas con las terapias que interfieren con los efectos psicoactivos del uso de sustancias o que resultan aversivos, son el requisito de que el paciente consienta al tratamiento, su capacidad para dar el consentimiento y la ética del tratamiento coercitivo (véase Capítulo 7). Las medicaciones y otras intervenciones biológicas son sólo un aspecto de la manera en que las sociedades o los grupos pueden obligar a los individuos en lo que se refiere a comportamientos indeseables, y que estas formas estén sujetas a consideraciones éticas similares. Una consideración adicional para recetar medicaciones y procedimientos médicos son los mandatos y las limitaciones éticos especiales con los que se guía la profesión médica y otras profesiones de la salud (por ejemplo, la Declaración de Helsinki, véase Recuadro 7.1). Además, toda modalidad de tratamiento coercitivo debe haber quedado demostrada como efectiva.

La terapia de sustitución (emplear una medicina farmacológicamente relacionada con la sustancia que produce dependencia) se ha visto muchas veces debatida, y el argumento se formula en términos éticos. Por una parte, no se considera ético que el Estado o un profesionista de la salud contribuyan a que continúe la dependencia, aun con un régimen de sustitutos. Por la otra, los contraargumentos de las reducciones de las terapias de sustitución, ya demostradas en los daños a la sociedad (por ejemplo, la actividad criminal) o para el individuo (por ejemplo, la infección de VIH), son también éticas en su esencia misma. La aceptación general de la terapia de sustitución de la nicotina puede tomarse como un indicador de un cambio gradual, en el que la dependencia misma se considera como un daño, hacia un enfoque de salud pública de los daños sociales y sobre la salud producidos por el uso, sea por dependencia o no.

Cabe hacer notar que los aspectos abordados aquí y en el Capítulo 7 no agotan la gama de cuestiones éticas en torno de las sustancias psicoactivas, en el contexto de la práctica e investigación de la salud. Por ejemplo, surgen incertidumbres éticas especiales cuando se utilizan las medicaciones psicoactivas para tratar trastornos de comportamiento en niños, pues pueden generar problemas para toda la vida (como predisponerlos a posteriores usos problemáticos de drogas) y reflejar una sobreprescripción de estas sustancias. Otro ejemplo es la ética de los estudios de “limpieza” para estudiar medicaciones psicoactivas, los cuales consisten en que a los pacientes de centros de tratamiento que ingresan a estudios, primero se les suspende toda medicación psicoactiva que hayan tomado (ya sea por receta o como automedicación) para evaluar su condición “basal”.

Las organizaciones científicas y agencias intergubernamentales pueden examinar varias cuestiones conceptuales y políticas a la luz de los avances de las investigaciones neurocientíficas y de otros campos. Tales cuestiones incluyen la base conceptual y los descubrimientos empíricos relevantes a las definiciones de dependencia y otros trastornos del uso de sustancias en la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) y en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV); la efectividad de los tratamientos contra los trastornos del uso de sustancias y su lugar en los sistemas de salud y servicios sociales; y en particular la efectividad, disponibilidad y ética del uso de medicaciones y otras intervenciones biomédicas en el tratamiento.

Como se trató anteriormente en este capítulo, cada una de estas terapias, que ya se aplican o están por aplicarse, conlleva su propia serie de cuestiones éticas, mismas que deberán considerarse en el contexto de desarrollar normas internacionales para los derechos humanos en los servicios de salud.

El papel de la Organización Mundial de la Salud

La OMS ya cumple el papel de árbitro científico en aspectos “científicos y médicos” en la clasificación de sustancias controladas, de conformidad con los tratados internacionales de control de drogas (Bruun, Pan y Rexed, 1975; Bayer y Ghodse, 1999). Esta función inicial, la desempeña primariamente a través de un comité de expertos de farmacodependencias, que se reúne cada 2 años. Como agencia intergubernamental con responsabilidad primaria en la salud pública global, la OMS tiene atribuciones e intereses relacionados con las sustancias psicoactivas que se extienden mucho más allá del alcance de los tratados internacionales. Una forma de examinar la amplitud de sus obligaciones ha sido expandir el alcance del comité de expertos, cuando menos en algunos años (OMS, 1993), con el fin de cubrir la gama completa de sustancias psicoactivas, y considerar un enfoque de salud más amplio. No obstante, alcanzar un juicio de expertos y generar una reacción global en lo que se refiere a estas cuestiones requerirá de otros recursos y expertos, junto con los mecanismos ya existentes del comité de expertos de la OMS.

Implicaciones en las políticas de salud pública

Una porción significativa de la carga global de enfermedades y discapacidades es atribuible al uso de sustancias psicoactivas, que, a su vez corresponde al uso de sustancias asociado con la dependencia. El consumo de tabaco y alcohol es un factor particularmente destacado de la carga total. Por consiguiente, las medidas para reducir el daño producido por el tabaco, el alcohol y otras sustancias psicoactivas son una parte importante de las políticas de salud.

La neurociencia es un campo de investigación científica en rápido desarrollo. Aunque su base de conocimientos dista de ser completa, existe una considerable cantidad de datos útiles, con un enorme potencial para influir sobre las políticas dirigidas a reducir la carga de enfermedad y discapacidad asociada con el uso de sustancias. Se describen las recomendaciones siguientes para contribuir a una mayor apertura, así como para apoyar a todos los interesados en instrumentar medidas:

- Todas las sustancias psicoactivas pueden ser nocivas para la salud, dependiendo de cómo se tomen, en qué cantidades y con cuánta frecuencia. El daño difiere de una sustancia a otra, y la reacción de la salud pública al uso de sustancias debe ser proporcional al daño que causan sobre la salud.
- Es de esperarse que exista el uso de sustancias psicoactivas, ya sea por sus efectos placenteros, como por el contexto y las presiones sociales para su

consumo. La experimentación no necesariamente produce dependencia, aunque mientras mayor sea la frecuencia y cantidad de sustancia utilizada, mayor será el riesgo de dependencia.

- El daño a la sociedad no sólo es causado por individuos farmacodependientes. Un daño significativo también proviene de individuos no dependientes, y se produce por la intoxicación aguda y las sobredosis, así como por la forma de administración (por ejemplo, mediante inyecciones contaminadas). Sin embargo, existen programas efectivos y políticas de salud pública que pueden aplicarse y provocar una reducción considerable en la carga general relacionada con el uso de sustancias.
- Las toxicomanías son trastornos complejos, con mecanismos biológicos que afectan el cerebro y su capacidad de controlar el uso de sustancias. Están determinadas no sólo por factores biológicos y genéticos, sino también psicológicos, sociales, culturales y del entorno. En la actualidad, no hay forma de identificar quiénes se harán dependientes, ya sea antes o después de comenzar a consumir drogas.
- Una toxicomanía no es una falla en la voluntad o en la fortaleza del carácter, sino un trastorno de la salud que puede afectar a cualquier ser humano. La dependencia es un trastorno crónico y con recaídas, con frecuencia concurrente con otras condiciones físicas y mentales.
- Existe una significativa comorbilidad de las toxicomanías y enfermedades mentales; su evaluación, tratamiento e investigación podrían ser más efectivas si se adoptara un enfoque integrado. Se pueden utilizar los conocimientos sobre el tratamiento y prevención de otras enfermedades mentales o farmacodependencias para aportar información a las estrategias de tratamiento y prevención de ambos trastornos. La atención a la comorbilidad de trastornos de uso de sustancias y a otros trastornos mentales es, por consiguiente, necesaria como un elemento de la buena práctica para tratar o intervenir en las enfermedades mentales o en las farmacodependencias.
- El tratamiento de las farmacodependencias no sólo está orientado a suspender el consumo de drogas, sino que es un proceso terapéutico que implica cambios en el comportamiento, intervenciones psicosociales y, con frecuencia, el uso de drogas psicotrópicas sustitutas. La dependencia puede ser tratada y manejada de manera económica, salvando vidas, mejorando la salud de los individuos afectados y la de sus familias, y reduciendo los costos sociales.
- El tratamiento debe ser accesible para todos los que lo necesiten. Existen intervenciones efectivas que pueden integrarse a los sistemas de salud, incluyendo la atención médica primaria. El sector de la atención médica debe proporcionar los tratamientos más económicos.
- Las principales barreras para el tratamiento y la atención de toxicomanías, así como de los problemas relacionados, son el estigma y la discriminación

contra los toxicómanos. Sin importar el nivel de uso de la sustancia ni cuál sea la que se consume, todos los individuos tienen los mismos derechos a la salud, la educación, las oportunidades de empleo y la reintegración a la sociedad, como cualquier otra persona.

- Debe continuar la inversión en la investigación neurocientífica, e incluso ampliarse, para invertir en ciencias sociales e investigaciones de prevención, tratamiento y políticas. La reducción en la carga del uso de sustancias y los trastornos asociados debe basarse en políticas y programas fundamentados en evidencias, que sean resultado de investigaciones y sus aplicaciones.

Conclusión

El presente informe ha resumido los avances de los conocimientos sobre la neurociencia del uso y dependencia de sustancias psicoactivas que hemos obtenido en las décadas recientes, y ha examinado algunas de las cuestiones éticas relacionadas con estos avances. El desarrollo de la neurociencia ha incrementado en gran medida nuestros conocimientos sobre el uso y dependencia de sustancias, y a su vez estos conocimientos plantean importantes desafíos para decidir de qué modo aplicarlos de forma ética, a escala tanto global como local. Las organizaciones e instituciones profesionales deberán cumplir un papel fundamental para afrontar tales retos a nivel global y regional.

Referencias

- Bayer I, Ghodse H (1999) Evolution of international drug control, 1945–1995. *Bulletin on Narcotics*, **51**:1–17.
- Bruun K, Pan L, Rexed I (1975) *The Gentlemen's Club: international control of drugs and alcohol*. Chicago, EE.UU. University of Chicago Press.
- Husak D (2002) *Legalize this! The case for decriminalizing drugs*. Londres, Inglaterra, Verso.
- Room R y colab. (2001) Cross-cultural views on stigma, valuation, parity and societal values towards disability. En: Üstün TB y colab., eds. *Disability and culture: universalism and diversity*. Seattle, WA, EE.UU. Hogrefe y Huber: 247–291.
- OMS (1993) *WHO Expert Committee on Drug Dependence. Twenty-eighth report*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud (Serie de Reportes Técnicos OMS, No. 836).
- OMS (1998) *Proposed international guidelines on ethical issues in medical genetics and genetic services: report of a WHO Meeting on Ethical Issues in Medical Genetics, Geneva, 15–16 December 1997*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud (documento WHO/HGN/GL/ETH/98.1; disponible en la página de Internet www.who.int/ncd/hgn/hgnethic.htm).

Índice Analítico

Nota: los números en negritas denotan material que aparece en figuras, tablas o recuadros.

Abstinencia de drogas (ver también Sustancias específicas)
con/sin dependencia 50
definición 56
y depresión 184-185

Acamprosato, y abuso del alcohol 72

Acetilcolina 33

Ácido gamma-aminobutírico (GABA) 33

receptores GABA-A 31-33, 140-141

sistemas GABA-érgicos 140-141

y abuso del alcohol 70-71

y benzodiazepinas 74

Acoplamiento, estudios de 126, 131-133, 136

dependencia 139

Adopción, estudios de 127

Aferentes glutamatérgicos

área tegmental ventral (ATV) 179

en esquizofrenia 177-179

Agonista del autorreceptor de serotonina, LSA **107**

Agonistas del receptor delta 79

Agonistas del receptor mu 137

Alcohol deshidrogenasa 135

Alcohol, uso de 69-72, **105**

adaptaciones al uso prolongado 71

efectos sobre la conducta 69-70

esquizofrenia 176

estudios genéticos 132-136

acoplamiento 133-134

ALDH2 134-135

CYP2E1 135-136, 139

mellizos 132-133

- riesgo combinado con otras sustancias psicoactivas 138-147
- mecanismo de acción 70
- prevalencia del abuso 169
 - índices de abstinencia y consumo **8**
 - mortalidad **17**
 - países selectos 5-8, **6**
 - reacción de rubor y sensibilidad **134**
 - tolerancia y abstinencia 70-72
 - tratamiento de la dependencia 72
 - y tabaquismo, estudios de acoplamiento 139-140
 - y depresión 183-184
- Aldehído deshidrogenasa 134
- Alucinógenos (ver también Canabinoides; Ecstasy) 103-104, **107**, 108-**109**
 - adaptaciones al uso prolongado 108
 - efectos sobre la conducta 104, **109**
 - mecanismo de acción 104
 - tolerancia y abstinencia 104-105
- Amina de ácido d-lisérgico (LSA) 103
 - agonista del autorreceptor de serotonina **104**
- Anandamidas 86
- Anfetaminas 94-97, 108
 - adaptaciones al uso prolongado 96-97
 - dependencia, y esquizofrenia 174-175
 - desarrollo de tolerancia 54-55
 - epidemia del uso de estimulantes anfetamínicos **95**
 - mecanismo de acción 96
 - niveles de dopamina en la corteza frontal 178
 - sintéticas, ver Ecstasy
 - tolerancia y abstinencia 54, 96
 - uso agudo vs. crónico 174-175
- Animales transgénicos 128-129
- Antagonista del receptor de glutamato NMDA, fenciclidina (PCP) **109**, 178-179
- Antidepresivos
 - placebo en estudios de tabaquismo 180
 - reducción en el uso de cocaína 182
 - SSRI 185-186
- Antipsicóticos, fármacos
 - típicos y atípicos, y esquizofrenia 173
 - y receptor de dopamina D2 174
- Aprendizaje por incentivo pavloviano 44-45, 51
- Área tegmental ventral (ATV) 21
 - aferentes glutamatérgicos 179
 - y sistema mesolímbico 174-175

- Atropina 103
- ATV, ver Área tegmental ventral 21
- Autonomía, cuestiones éticas 216
- Axón 28
- Barbitúricos, ver Sedantes e hipnóticos
- Beneficencia, ética biomédica 216
- Benzodiazepinas, ver Sedantes e hipnóticos
- Botones terminales 28-29
- Buprenorfina, tratamiento de la dependencia de opioides **83-83**
- Bupropion, placebo en estudios de tabaquismo 181
- Canabinoides 85-89, **106**
- adaptaciones al uso prolongado 88
 - efectos sobre la conducta 86
 - mecanismo de acción 86-87
 - potencial terapéutico **85**
 - receptor CB1 86-87
 - tolerancia y abstinencia 88-89
- Canales de cloro (ver también Canales de iones) 73-74
- Canales de iones 30, 31
- Catecol-O-metiltransferasa, polimorfismos 144-145
- Catinona, khat (*Catha edulis*) **94**
- Caudado 23, **24**
- Cerebro, anatomía y organización 19-25
- CIE-10, criterios para la dependencia de sustancias **13**
- Clozapina, esquizofrenia 175-176
- Cocaína 89-93, **106**
- adaptaciones al uso prolongado 90
 - dependencia y esquizofrenia 174-175
 - efectos sobre la conducta 89
 - estudios sobre la prevención, inmunoterapias 229-231
 - mecanismo de acción 89-90
 - niveles de dopamina en la corteza frontal 178
 - reducción del uso con antidepresivos 182
 - tolerancia y abstinencia 90
 - desarrollo de tolerancia 54
 - tratamiento de la dependencia 91-93
 - vacunas 92-93
- Coerción legal, estudios de tratamiento, cuestiones éticas 233-235
- Coerción legal, tratamientos por 233-235

- Cognición, definición 56
- Colecistoquinina, interacciones con dopamina 147
- Co-morbilidad 169-207
 - hipótesis 170-176
- Condicionamiento
 - clásico y pavloviano **44-45**
 - definiciones **56**
 - instrumental y operativo **46-47**
- Confidencialidad, cuestiones éticas 221-222, 230
- Consentimiento informado 219-220
 - estudios de provocación 223-224
 - ética biomédica 219
- Corteza cerebral 22
- Corteza frontal, niveles de dopamina inducidos por psicoestimulantes 178
- CREB, ver Proteína de unión al elemento de respuesta al AMP cíclico
- Cuestiones de salud 16-17
- Cuestiones éticas 209-240, 244-247
 - conflictos de interés 226-227
 - Declaración de Helsinki **212-216**
 - estudios animales 209, 218-219
 - estudios clínicos 210-211, 225-227
 - estudios de análisis ético 211-218
 - estudios de provocación 223-224
 - estudios de tratamientos 232-235
 - acceso a tratamientos 232
 - tratamientos por coerción legal 233-235
 - estudios sobre la prevención 227-231
 - investigaciones biomédicas con sujetos humanos beneficencia 210, 216-217, 219-222
 - beneficencia 216
 - consentimiento informado 219
 - inclusión de sujetos 220-221
 - justicia distributiva 217-226
 - no maleficencia 216
 - privacidad y confidencialidad 221-222, 230
 - respeto a la autonomía 216
 - revisión ética independiente de riesgos y beneficios 219
 - investigaciones epidemiológicas 209-210, 224-225
 - modelos de dependencia 231-232
 - personas vulnerables 222-223
 - identificación y definición 222-223

- políticas de salud pública 224-247
- tipos de investigaciones 209-211
- CYP2A6 140
 - Frecuencia de genes 75
- CYP2D6 138
- CYP2E1 135-136, 139
- CYP2E1, enzima metabolizadora del alcohol 135-136, 139
- Declaración de Helsinki **212-216**
- Declaración Universal de los Derechos Humanos 217-218
- Dendritas 26-28
- Dependencia (ver también Procesos conductuales subyacentes a las dependencias) 43-65, 242
 - con/sin abstinencia 50
 - criterios (CIE-10) **13**
 - criterios (DSM-IV) **14**
 - cuestiones de recompensa y dependencia 47
 - definición **15**, 56-57
 - diferencias individuales 55
 - estudios de acoplamiento 139
 - estudios de genes candidatos 128, 140-147
 - estudios de prevención, cuestiones éticas 227-231
 - modelos, cuestiones éticas 231-232
 - y depresión 182-183
- Depresión 180-191
 - dependencia de psicoestimulantes 182
 - efectos de sustancias psicoactivas 184
 - estructuras límbicas y dependencia de sustancias 187-188
 - serotonina 185-186
 - sistemas péptidos 186-187
 - uso de alcohol 183-184
 - y tabaco 180-181
- Depresivos (ver también Antidepresivos)
 - efectos sobre la conducta 109
- Derechos humanos, cuestiones éticas 217-218
- Desmetilimipramina, reducción en el uso de cocaína 182
- Diencefalo 21
- Dietilamida de ácido lisérgico (LSD) 97, 103, 104, 107, 108
- Dimetilriptamina (DMT) 103
- Dimetoxi-4-metilanfetamina (DOM) 103
- Disquinesia tardía, efecto secundario de la esquizofrenia 172
- Disulfiram, y abuso del alcohol 72-73

- DMT, ver Dimetiltriptamina 103
- DOM, ver Dimetoxi-4-metilanfetamina
- Dopamina (ver también Núcleo accumbens) 34
 interacciones con colecistoquinina 147
 niveles inducidos por psicoestimulantes en la corteza frontal 178
 sitios de enlace de cannabinoides 87
 uso de solventes volátiles 101
 y aprendizaje por reforzamiento 50-52
 y sensibilización incentiva 52-55
- Dopamina beta-hidroxilasa (DBH), genotipo 144
- Dopaminérgico, sistema 141-145
 genes candidatos genes para la dependencia 140-145
 ruta de dopamina (límbica) 44, 106
- Doxepina, placebo en estudios de tabaquismo 181
- Drogas formadoras de dependencia, ver Sustancias psicoactivas
- Drogas ilícitas, ver Drogas psicoactivas, clasificación de uso
- DSM-IV, criterios de dependencia de sustancias 14
- Ecstasy (MDMA) 97-99, **107**
 adaptaciones al uso prolongado 99
 efectos sobre la conducta 98
 mecanismo de acción 98
 tolerancia y abstinencia 98-99
 vida media en plasma 98
- Efedrina, ver Anfetaminas
- Electroencefalografía (EEG) 40
- Encefalinas 79
- Endocanabinoide, sistema 86
- Enfermedad mental y uso de sustancias psicoactivas 169-207
- Entactógeno, definición 97
- Enzimas metabolizadoras de opioides 138
- Escopolamina 104-105
- Esquizofrenia 171-180
 alta incidencia de tabaquismo 172-174
 clozapina 173-175
 efectos inducidos por neurolépticos 172
 síntomas positivos y negativos 173
 uso de alcohol 175
 uso de psicoestimulantes 175
 dependencia 174-175
 interacciones neurobiológicas 176-180

- uso de tabaco 171-174
- Estado sociolegal de las sustancias psicoactivas 1-4
- Estimulantes, efectos sobre la conducta **109**
- Estímulo de recompensa 47
 - recompensa de drogas, y dependencia 48-49
 - sensibilización incentiva y dopamina 53-54
- Estructura sináptica, alteraciones, uso de sustancias 38-39
- Estudios clínicos, cuestiones éticas 210-211, 225-227
 - tratamientos farmacológicos 225-227
 - conflictos de interés 226-227
 - diseño de estudios 225
 - justicia distributiva 217, 226
 - farmacoterapia preventiva 211
- Estudios de provocación, cuestiones éticas 223-224
- Estudios de tratamientos, cuestiones éticas 232-235
 - acceso a tratamientos 232
 - tratamientos por coerción legal 232
- Estudios sobre la prevención
 - cuestiones éticas 227-231
 - estudios sobre intervención temprana 227-228
 - farmacoterapia, estudios clínicos 211
 - inmunoterapias para drogas 229-231
 - genética 243-244
- Factores socioculturales, genética 150-151
- Fenciclidina (PCP) 104
 - antagonista del receptor de glutamato NMDA **107**, 178-179
- Feniletilamina, fármacos 103
- Fluoxetina, placebo en estudios de tabaquismo 181
- Fos, regulador transcripcional 37-38
- Fumar, ver Tabaco
- Ganglios basales **24**
- GBR-12909 91
- Genes candidatos, estudios 128, 140-147
 - resultados contradictorios 148
 - factores de confusión 147-151
 - sistema dopaminérgico 141-145
- Genes/genética 35-36, 125-152
 - aspectos sociales y culturales 150-151
 - dependencia del tabaco 130-132
 - dependencia de opioides 136-138

- direcciones futuras 149-150
- estudios de acoplamiento 126-128, 139-140
- factores de confusión 147-148
- estudios de genes candidatos 128, 140-147
 - factores de confusión 147-148
- estudios sobre la prevención 243-244
- heredabilidad
 - definición 126
 - estimaciones 127
 - sustancias selectas **152**
- lugares de rasgos cuantitativos (QTL) 129-130
- modelos animales 128-130
 - animales transgénicos 128-129
- riesgo combinado, sustancias psicoactivas 138-147
- uso de alcohol 132-136
- Globo pálido **24**
- Glutamato 33
- Hábito, definición 56-57
- Hemisferios cerebrales 22-25
- Heredabilidad
 - definición 126
 - dependencias 138-139
 - estimaciones de 127
- Heroína, tratamiento de la dependencia **84**
- Hiosciamina 103
- Hipnóticos, ver Sedantes e hipnóticos
- Hipotálamo 21-22
- Hipótesis neurobiológicas compartidas, uso de sustancias psicoactivas 170-171, 180-191
- Imágenes por resonancia magnética (IRM) 39
- IMAO, ver Inhibidor de monoamina oxidasa
- Imipramina, reducción en el uso de cocaína 182
- Incentivo 47-48
- Incentivo–motivación 48, 57
- Inclusión de sujetos para investigaciones, cuestiones éticas 220-221
- Indolealquilaminas 103
- Inhibidor de monoamina oxidasa (IMAO), placebo en estudios de tabaquismo 181
- Inmunoterapia, prevención del uso de cocaína 229-231

- Inmunoterapias para drogas, estudios sobre la prevención 229-231
- Investigaciones epidemiológicas, cuestiones éticas 209-210, 224-225
- Investigaciones, ver Cuestiones éticas
- IPC-1010, vacuna contra cocaína 92
- IRM, ver Imágenes por resonancia magnética
- Justicia distributiva 217-226
- Justicia, distributiva, ética biomédica 217, 226
- Ketamina 104, 178-179
- Khat (*Catha edulis*), catinona 92
- Lugares de rasgos cuantitativos (QTL) 129-130
- Manejo de contingencias **60**
- MDMA, ver 3,4-Metilenodioximetanfetamina
- Mellizos y adopción, estudios de 127, 132-133
- Mescalina 103
- Mesencéfalo 21
- Metadona
 - tratamiento de la dependencia de opioides 81-84
 - terapia de sustitución **82**
- Metanfetamina (ver también Anfetaminas)
 - desarrollo de tolerancia 54
- Metilenodioxianfetamina (MDA) 103
- 3,4-Metilenodioxianfetamina (MDMA) (ver también Ecstasy) 97-99
 - efectos sobre la conducta 98
- Metilfenidato, ver Anfetaminas
- Modelos animales
 - cuestiones éticas 209, 218-219
 - genética 128-130
- Modelos de dependencia 231-232
 - estudios animales 218
 - cuestiones éticas 209, 218-219
- Monoamina oxidasa A 144
- Motivación **48**
- Naciones Unidas, convenciones para el control de drogas 3
- Naloxona, tratamiento de la dependencia de opioides 83-84
- Naltrexona
 - tratamiento de la dependencia de opioides 83-84
 - y abuso de alcohol 72
- Narcolepsia, tratamiento con anfetaminas 94-96

- Neurobiología, hipótesis compartida del uso de sustancias 170-171, 188-191
- Neuroimagenología **39-40**
- Neurolépticos
 - antagonistas del receptor de dopamina 177
 - esquizofrenia
 - clozapina 173-175
 - efectos secundarios 172
 - y función de la dopamina 175
- Neurona, anatomía y organización 25-29
- Neuropéptido Y, neurotransmisión en la depresión 186
- Neurotransmisión 29-31
- Neurotransmisores 32-35
 - definición 35
 - ejemplos 33-35
 - liberación 30
- Neurotransmisores péptidos 35
- Nicotina (ver también Tabaco) 105
 - mecanismo de acción 76
 - metabolismo 131-132
 - niveles de dopamina en la corteza frontal 178
 - vida media 75
- NMDA, ver N-metil-D-aspartato
- N-metil-D-aspartato (NMDA), antagonista del receptor de glutamato, fenciclidina (PCP) **107**, 178-179
- Norepinefrina 34
- Núcleo accumbens (ver también Dopamina) 24-177
 - receptores de dopamina, DRD3 142-143
 - región de “envoltura” 51
- OMS, Comité de Expertos 246-247
- Opioides 79-84, **106**
 - adaptaciones al uso prolongado 81
 - efectos sobre la conducta 79-80, **109**
 - estudios genéticos 136-138
 - riesgo combinado con otras sustancias psicoactivas 138-147
 - susceptibilidad 138
 - mecanismo de acción 80
 - péptidos opioides 79
 - tolerancia y abstinencia 80-81
 - tratamiento de dependencia 81-84
 - terapia de sustitución **82**
- Parametoxianfetamina (PMA) 103

- Parkinson, efecto secundario de la esquizofrenia 172
- PCP, ver Fenciclidina
- Pemolina, ver Anfetaminas
- Personas vulnerables, identificación y definición 222-223
- Plasticidad sináptica 38
- PMA, ver Parametoxianfetamina
- Políticas de salud pública 241-249
 - avances en las neurociencias 241-244
 - cuestiones éticas 244-247
 - recomendaciones 247-248
- Potencial de acción **29**, 30
- Privacidad y confidencialidad, cuestiones éticas 221-222, 230
- Procesos conductuales subyacentes a las dependencias 43-65
 - condicionamiento
 - clásico y pavloviano 44-45
 - instrumental y operante 46-47
 - definición **56-57**
 - diferencias individuales 55
 - incentivo 47
 - motivación 48
 - recompensa 47
 - reforzamiento 47
 - respuesta de incentivo–motivación 48
- Prodinorfina 137
- Prosencéfalo 20
- Proteína de unión al elemento de respuesta al AMP cíclico (CREB) 37
- Pseudoefedrina, ver Anfetaminas
- Psicoterapias **60**
- Psilocibina 103
- Puente de Varolio 20
- Recaídas, prevención de **60**
- Receptor opioide mu 137
- Receptores 31-32
 - localización mediante fármacos 38
- Receptores de dopamina
 - antagonistas 176
 - DRD1 142
 - DRD2 142, 143
 - DRD3 143
 - DRD4 134, 137, 143

- DRD5 143
- Receptores kappa 80, 137
- Receptores nicotínicos
 - acetilcolina alfa-7 179-180
 - beta-2 131
- Receptores opioides 147
 - receptor kappa 80, 137
 - receptor mu 137
- Reforzamiento 47, 57
 - drogas como sustitutos de reforzadores convencionales 51-52
 - y dopamina 50-52
- Regulador transcripcional Fos 37
- Romboencéfalo 20
- Rutas reguladas por CREB 36
- Sedantes e hipnóticos 73-75, 105
 - adaptaciones al uso prolongado 74
 - efectos sobre la conducta 73
 - mecanismo de acción 73-74
 - tolerancia y abstinencia 74
- Sensibilización (ver también Sensibilización incentiva y dopamina; Tolerancia)
 - definición 57
 - neuronal, persistencia 58
- Sensibilización incentiva y dopamina 52-55
 - adquisición del uso de drogas 55
 - sensibilización psicomotora 53
 - y recompensa de drogas 53-54
 - y tolerancia 54-55
- Serotonina 34-35
 - y depresión 185-186
- Serotonina, receptores de 145-146
 - variante 5HT1B 145-146
- Serotonina, transportador de 146
- Sinapsis
 - estructura y organización **28-29**
 - química **31**
- Síntesis proteínica 27
- Sistema límbico **25**
 - ruta de dopamina **44**, 106
 - sistema mesolímbico y ATV 176
 - y dependencia de sustancias 187-188
- Sistemas péptidos, depresión 186-187
- Sistemas serotoninérgicos 145-146

- Solventes volátiles 99-103, **107**
 efectos sobre la conducta 100
 exposición ambiental 103
 mecanismo de acción 100-101
 tolerancia y abstinencia 102
 uso **101**
- Solventes, ver Solventes volátiles
- Somatostatina, neurotransmisión en la depresión 187
- SPECT, ver Tomografía computarizada de emisión de fotón simple
- Sustancias controladas, uso ilícito 9-10
- Sustancias psicoactivas (ver también Dependencia; sustancias específicas)
 abstinencia, con/sin dependencia 50
 avidez, definición 56
 clasificación de uso 2
 como sustitutos de reforzadores convencionales 51-52
 definiciones **15**
 dependencia
 criterios 13
 cuestiones de recompensa y dependencia 47-49, 53-54
 y depresión 182-183
 desarrollo de trastorno antisocial de la personalidad (TAP) **189**
 efectos adversos 10-12
 efectos celulares 36-38
 efectos neuronales 38-39
 efectos sobre la conducta **109**
 estado sociolegal 1-4
 heredabilidad **152**
 hipótesis neurobiológica compartida 170-171, 188-191
 mortalidad global total **17**
 prevalencia de uso **9**
 psicofarmacología 67-69
 tratamiento, cuestiones éticas 232-235
 uso global 4-10
 y depresión 184-185
 y neurociencias 12-15
- Tabaco (ver también Nicotina) 4-5, 75-78, **105**
 efectos sobre la conducta 75-76
 estudios genéticos 130-132
 riesgo combinado con otras sustancias psicoactivas 138-147
 mecanismo de acción 76
 PAH en, inducción de enzimas hepáticas 172
 placebo, bupropion 181
 prevalencia del tabaquismo

- mortalidad **17**
- países selectos **5**
 - y esquizofrenia 171-175
- tolerancia y abstinencia 77-78
- tratamiento de dependencia 78
- y depresión 180-182
- y uso de alcohol, estudios de acoplamiento 139-140
- TA-CD, vacuna contra la cocaína 92-93
- Tálamo 24
- TDAH, ver Trastorno de déficit de la atención con hiperactividad
- Telencéfalo 22
- TEP, ver Tomografía de emisión de positrones
- Terapia de sustitución 246
 - tratamiento de la dependencia de opioides **82**
- Terapia motivacional **60**
- Terapias cognitivas de la conducta **60**
- Tirosina hidroxilasa 145
- TMA, ver Trimetoxianfetamina
- Tolerancia (ver también Sustancias específicas)
 - definición 54-55, 57
 - desarrollo 54-55
 - y sensibilización incentiva 54-55
- Tomografía computarizada de emisión de fotón simple (SPECT) 40
- Tomografía de emisión de positrones (TEP) 39-40
- Tranquilizantes, ver Sedantes e hipnóticos
- Transducción de señales 31-32
- Transportador de dopamina 143
- Transportador de glutamato EAAT2 147
- Trastorno antisocial de la personalidad (TAP) **189**
- Trastorno de déficit de la atención con hiperactividad (TDAH), tratamiento con anfetaminas 93, **94**, 95
- Trastornos concurrentes 169-207
- Trimetoxianfetamina (TMA) 103
- Triptofano hidroxilasa 146
- Uso de sustancias, ver Sustancias psicoactivas
- Uso global de drogas psicoactivas 4-10
- Vacunas, tratamiento de dependencias, cocaína 92-93

Neurociencia del consumo y dependencia de sustancias psicoactivas proporciona un resumen autorizado del conocimiento actual de la base biológica del uso de sustancias y la dependencia, y trata la relación de estos comportamientos con los factores ambientales.

El libro se centra en mecanismos cerebrales específicos que rigen el ansia o avidez, la tolerancia, la abstinencia y la dependencia en una amplia gama de sustancias psicoactivas, incluidos el tabaco, el alcohol y las drogas ilícitas. También se trata las implicaciones éticas de nuevos acontecimientos para la prevención y el tratamiento, y las implicaciones de salud pública de este conocimiento se traducen en recomendaciones para la política y programas a nivel nacional e internacional.

Dependiendo de las contribuciones de muchos expertos internacionales, los mejores datos disponibles se presentan desde las diversas escuelas de pensamiento y de las áreas de investigación de este campo en rápido crecimiento.

Neurociencia del consumo y dependencia de sustancias psicoactivas esta escrito para los individuos con más que un conocimiento básico en el campo, incluidos los científicos de una variedad de disciplinas. El libro debe ser de interés para los trabajadores de salud, los clínicos, los asistentes sociales, los estudiantes universitarios, los profesores de ciencia e instancias gubernamentales.

ISBN 92 75 32579 0



Organización
Panamericana
de la Salud



Organización
Mundial de la
Salud



Organización
de los
Estados
Americanos

Comisión
Interamericana para
el Control del Abuso
de Drogas CICAD