

# El cerebro y las drogas, sus mecanismos neurobiológicos

Mónica Méndez Díaz,<sup>1</sup> Alejandra E. Ruiz Contreras,<sup>1,2</sup> Berta Prieto Gómez,<sup>3</sup> Antonio Romano,<sup>1</sup>  
Seraid Caynas,<sup>1</sup> Oscar Prospéro García<sup>1</sup>

Actualización por temas

## SUMMARY

The pleasant sensation experienced when, for example eating or having sex is regulated by the motivation-rewarding system. This rewarding sensation makes the subject to repeat the behavior in order to obtain the reinforcer once more. This system can be corrupted by drugs of abuse by triggering an «intense feeling of pleasure» and inducing plastic changes. In normal conditions, a natural reinforcer is a stimulus generating a benefit to the organism. For example, food will provide energy and structure among many other benefits. Sex, in turn, accomplishes the function of giving new beings to the species and to create boundaries between subjects to generate groups and culture. Due to these facts, it is crucial to reinforce this kind of behaviors. They are crucial for the subject's life. In contrast, drugs do not produce any benefit to the subject or group. Although in ancient times human beings used drugs as a means to develop and practice their mysticism, such practice is no longer associated with the use of drugs. With the exception of present time aboriginal communities, none of the regular users in our countries consume drugs with ritual-mystical purposes. Hence, we have to accept that drugs are of no use for human beings. They do not help us as species to have more adapted, intelligent or developed subjects in our communities. However, their ability to stimulate the rewarding system makes them popular and dangerous to the individual's health and life.

The *motivation-rewarding system* is regulated by numerous neurotransmitters, among them dopamine, that is released in the nucleus accumbens (NAc) and synthesized by the neurons located in the ventral tegmental area (VTA). There are other substances that modulate the activity of the dopaminergic neurons in the VTA, such as serotonin, acetylcholine, gamma-aminobutyric acid (GABA) and glutamate. The activation of the VTA and its consequent activation of the NAc enhance the release of neuromodulators such as endorphins and endocannabinoids, thus generating the subjective sensation of pleasure. All these interactions trigger the activity of memory systems generating a memory trace encoding the characteristics of the substance or behavior causing pleasure. This occurs in the context that the brain accepts these substances or behaviors as beneficial to the organism.

The *punishment system* is also a very important system working in tight communication with the pleasure system. Fear is one of the most critical adapting behaviors for any subject in the animal kingdom. Fear helps us to avoid dangerous stimulus and behaviors.

There is also pleasure involved in escaping this kind of situations. It seems like there is an interaction between the motivation-rewarding and the punishment systems. As a result, there is a balance at times in favor of pleasure, at times in favor of punishment depending on the quality of the stimulus. This balance gives the valence to the emotion triggered by the stimulus. A stimulus with a positive valence will increase the probability of exhibiting the behavior displayed to obtain it, while a stimulus with a negative valence will increase the probability of exhibiting the behavior displayed to avoid it.

In this context, the so-called non-natural reinforcers such as drugs of abuse act directly on the pleasure system. For example, nicotine acts on the nicotinic receptor of ACh, alcohol, on the receptor of GABA<sub>A</sub> and glutamate (NMDA), marihuana on the endocannabinoid receptor (CB1R), located in the motivation-rewarding system triggering an «intense sensation of pleasure». However, two main shortcomings make drugs of abuse dangerous: first, their effect is short and second, they do not convey any beneficial effect to the organism whatsoever. Brain mechanisms not very well defined detect this lack of benefit; hence, the motivation-rewarding system reduces its response by means of at least two plastic changes, reducing the availability of receptors (epigenetic changes induced by the drug) and by increasing the activity of the punishment system to maintain the balance. As a result, the subject does not experience the same pleasure with the same dose of the drug. In the clinic we call this phenomenon tolerance. If the individual insists in pursuing the same intensity of pleasure, he/she has to consume more of the drug, forcing the brain to strengthen its plastic changes. In this context, we can say that these systems are defending themselves against the action of the drug. Then, why do subjects insist in pursuing the effect of drugs? Very likely because the substrate of the subject's disorder resides anywhere in the brain but in the pleasure system. If so, this indicates that drug addiction is a disorder caused by another disease, very likely a psychiatric one.

Several factors contribute to generate drug addiction, i. e. social, psychological and genetic. Genes contribute in different ways to generate the subject's vulnerability to suffer an addiction. A gene mutation (alteration in genetic information) or a given polymorphism (the existence of multiple alleles of a gene in a population) can produce a dysfunctional protein or alter its normal levels. Such changes may make some individuals vulnerable to the initial use of drugs of abuse. However, those genes facilitating adjustments in the motivation-rewarding system that occur after the repeated

<sup>1</sup> Laboratorio de Canabinoides, Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, UNAM.

<sup>2</sup> Laboratorio de Genómica Cognitiva, Departamento de Psicología Experimental, Fac. de Psicología, UNAM.

<sup>3</sup> Laboratorio de Procesos Integrativos. Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, UNAM.

Correspondencia: Dr. Oscar Prospéro García. Laboratorio de Canabinoides. Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México. Apdo. Postal 70-250, 04510 México, D.F. Tel: (52-55) 5623 2509, Fax: (52-55) 5623 2241. E-mail: opg@unam.mx

Recibido: 26 de mayo de 2010. Aceptado: 5 de agosto de 2010.

consumption of drugs of abuse seem to be functioning normally, as we can infer from the development of tolerance.

The heritability of these genes, making subjects vulnerable to addiction, has been studied in many ways, including studies of families, adoptees, and twins (monozygotic and dizygotic). From these studies it has been possible to calculate the heritability index, a measure which indicates how much variance of a trait in a specific sample is associated to genetic factors and how much to the environment. The heritability index has a range from 1, meaning the maximum genetic influence, to 0, meaning the maximum environment influence. At present, a significant number of genes have been involved in facilitating addiction to drugs, and also very important, to the response to treatment for rehabilitation.

The expression of the genes is regulated by a series of processes called epigenesis. Epigenetic changes can be a result of the interaction between genes and environment. This interaction results in chemical processes that modify chromatin structure. For example, cytosine nucleotide methylation causes chromatin condensation, which interferes with gene transcription; hence, the protein encoded by this gene will be reduced, and the function in which it participates will be altered. As an example, when the methylation of the gene encoding for the glucocorticoid receptor occurs in rats, it reduces the bioavailability of this receptor and increases the release of corticosterone when rats are stressed. At the behavioral level, rats seem to be more stressed most of the time as compared with rats without methylation of this gene.

Almost every stimulus in the environment is a potential promoter of epigenesis. Epigenesis is important to occur, since it is an adaptive response of the organism to the environment. It seems like the switches of the genes are turned on or off according to environment circumstances. These genetic changes will be ultimately expressed as plastic changes pursuing the right adaptation of the subject to the environment. Parental care seems to be one crucial contributor to these epigenetic modifications. For example, when a mother-rat provides poor care (feeding, grooming, and physical contact) to its litter during the neonate period, facilitates the methylation of genes, as it has been proved for the glucocorticoid receptor. These changes generate subjects with poor stress management and less capability for learning. Likewise, it makes them susceptible to drug addiction. These results highlight the importance of parental care as provider of a healthy environment, which is modeling the expression of their genes, hence their behavior.

In this review we are discussing the interaction between genes and environment and the function of the brain to generate drug addiction. Although not exhaustive, this review pursues to discuss relevant and state-of-the-art information to help the reader to understand those mechanisms subserving this debilitating disease.

**Key words:** Drugs, rewarding system, punishment system, genes, epigenesis, environment, addictions comorbidity.

## RESUMEN

La definición de adicción propuesta por la Organización Mundial de la Salud, dicha de manera sucinta, indica que es una enfermedad cerebral que provoca una búsqueda compulsiva de la droga y su uso, a pesar de las consecuencias adversas que ésta provoque. La fisiopatología de la enfermedad sugiere una interacción entre mecanismos cerebrales, cambios genéticos y medio ambiente. El objetivo de este artículo es discutir la evidencia que existe sobre los siste-

mas cerebrales que son afectados por las drogas, qué genes participan y cómo el medio ambiente tiene una participación crucial para generar esta enfermedad.

Discutiremos tres secciones: el cerebro, las drogas y los genes. La primera trata sobre cómo el cerebro responde ante estímulos reforzantes y cómo estos sistemas cerebrales promueven que el individuo repita la conducta que lo llevó a adquirir el reforzador originalmente, para obtenerlo de nuevo. A este sistema se le denomina sistema de motivación-recompensa. Este sistema responde muy activamente ante reforzadores naturales (estímulos que buscan preservar la vida del individuo), pero también a reforzadores no naturales. En este grupo de estímulos están las drogas de abuso. El sistema de motivación-recompensa está modulado por diversas estructuras subcorticales y corticales que incluyen un sistema de castigo. Estos sistemas utilizan una gran diversidad de neurotransmisores y neuromoduladores que inducirán una sensación de placer ante la presencia del estímulo reforzante. Todas las drogas de abuso provocan un efecto sobre los receptores y sobre los transportadores de los neurotransmisores, al igual que sobre las enzimas que participan en la síntesis y degradación de estos mediadores químicos. El uso repetido de la droga modifica así estructural y funcionalmente al cerebro. Estos cambios plásticos desarrollados en el sistema de la motivación-recompensa y también en el de castigo, provocan un nuevo balance entre ellos que lleva al individuo a un estado de *alostasis*, en el cual la droga se convierte en una necesidad.

En otro artículo haremos una reseña sobre drogas lícitas e ilícitas; sus efectos, sus sitios de acción y las consecuencias adversas de su uso.

La última sección versará sobre la genética: definiremos los conceptos de gen y alelo, de mutación y polimorfismo, heredabilidad y epigenética, a fin de entender qué hace a un individuo vulnerable a la adicción de una droga de abuso. Si bien para la adicción existe una contribución ambiental, la contribución genética es importante. Esta contribución no es igual para las diferentes drogas. La cocaína y los opiáceos, no solamente son las drogas más adictivas, sino también las que mayor contribución genética tienen en comparación con otras (v. gr. nicotina, alcohol o marihuana). Los polimorfismos en diversos genes hacen vulnerable a un cerebro para convertirse en adicto a alguna droga o, por el contrario, dificultan la eficiencia de los tratamientos en contra de la adicción. Entre los polimorfismos que se han descrito son de interés los genes que codifican para las enzimas hepáticas citocromo P450, ya que estos polimorfismos modifican la vulnerabilidad para la adicción al tabaco, al alcohol y a la heroína. Es menester considerar la influencia genética en la adicción puesto que las variaciones a este nivel harán responder diferencialmente al tratamiento a personas con el mismo tipo de adicción. Por ello, hay que enfatizar el uso individualizado de la terapia. Por último, planteamos que quienes buscarán con mayor probabilidad el uso de una droga son quienes presentan una enfermedad psiquiátrica de fondo, así que la adicción representa sólo una parte de una enfermedad dual o comorbilidad. En este contexto, la hipótesis de la automedicación sugiere que los pacientes buscan la droga con el fin de controlar su patología inicial.

Esta revisión busca integrar la interacción entre el cerebro, las drogas y los genes, pero no pretende ser exhaustiva. Nuestro interés es dar un panorama al lector sobre cómo estos tres mundos convergen, para entender cómo ocurre esta enfermedad y tratarla diferencialmente entre los individuos.

**Palabras clave:** Drogas, sistema de recompensa, sistema de castigo, genes, epigenesis, medio ambiente, adicción, comorbilidad.

## INTRODUCCIÓN

Según la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y otros Problemas de Salud de la Organización Mundial de la Salud (OMS o WHO, por sus siglas en inglés),<sup>1</sup> para que un sujeto sea diagnosticado como dependiente a drogas de abuso debe sentir un fuerte deseo por consumir la droga, tener dificultad para controlar su consumo, presentar síndrome de abstinencia cuando interrumpe o reduce su consumo, presentar tolerancia a sus efectos, abandonar actividades que son ajenas al consumo de la droga, ocupar el mayor tiempo en conseguir y consumir la droga y persistir en su uso a pesar de que nota claramente que le perjudica.

Esta definición es una guía diagnóstica, pero evidentemente no explica la enfermedad, así que en los siguientes apartados trataremos de ofrecer al lector un panorama integral que le de mejor idea de lo que le ocurre a los pacientes que son adictos a alguna droga de abuso.

### 1. EL CEREBRO

*El sistema del placer.* La sensación placentera que experimentamos al llevar a cabo conductas como comer o tener sexo es regulada por el sistema de la motivación-recompensa.<sup>2,3</sup> El sentir placer al llevar a cabo una de estas y otras conductas nos motiva a repetir las. Son estímulos que evocan una sensación de valencia positiva. Dichas conductas activan sistemas que nos ayudan a preservar nuestra integridad anatómico-funcional y nuestra especie. Por ejemplo, comer es importante para la obtención de energía y de moléculas que integramos a la estructura de nuestro cuerpo, entre muchas otras consecuencias beneficiosas. La conducta sexual está por demás decir que es clave para la conservación de la especie en el sentido de la reproducción y de la interacción de grupo. Esto último para la protección de la especie y la generación de la cultura, en el caso del humano. La práctica de la conducta sexual tiene muchas consecuencias beneficiosas más.<sup>4</sup> En otras palabras, cumplen con un objetivo vital para el sujeto y para su especie. Por lo mismo, activan al sistema de la motivación-recompensa para producir la sensación de placer y asegurar que el sujeto repita la conducta.<sup>3</sup> Este sistema es blanco de las drogas de abuso.<sup>5</sup> Algunas drogas de abuso pueden activarlo de dos a 10 veces más que un reforzador natural y sus efectos pueden ser más duraderos;<sup>6</sup> lo que se interpreta subjetivamente como una «sensación intensa de placer». Sin embargo, las drogas no cumplen con ninguna otra función de importancia para el sujeto y la especie. No nos ayudan a ser más fuertes ni más adaptados, ni tampoco nos ayudan a procrear sujetos más aptos para lidiar con el medio.

La historia refiere que en la antigüedad pudieron haber cumplido una función social y de generación de cultu-

ra.<sup>7</sup> Muchas comunidades indígenas contemporáneas aún lo constatan.<sup>8</sup> Actualmente, el usuario consume la droga sin un fin social. Sin tratar de complementar su necesidad mística-religiosa, como en el caso de los antiguos y de nuestras comunidades indígenas actuales. En consecuencia, el sujeto insiste en *engañar* a su cerebro con este tipo de reforzador. Pero no parece conseguirlo. Los sistemas homeostáticos se activan y el sujeto necesita más droga cada vez para producir el mismo efecto.<sup>5</sup> La consecuencia es que su cerebro se deforma funcionalmente. Algunos genes empiezan a modificar su expresión y las proteínas que codifican se expresan más o menos, de acuerdo a las necesidades plásticas que la droga obliga al cerebro a exhibir.<sup>9</sup> Los cambios plásticos también incluyen al sistema del castigo.<sup>5</sup>

*El sistema de castigo.* Una de las respuestas adaptativas que cualquier ser del reino animal exhibe es la de miedo.<sup>10</sup> El miedo cumple la función de hacer huir al sujeto de estímulos que ponen en riesgo su vida o al menos su integridad física. La amplia comunicación anatómica que existe entre ambos sistemas –del placer y del castigo– constata su intenso diálogo y, aparentemente, el predominio de la actividad de uno de los dos determina la decisión que tomen los sistemas frontales para llevar a cabo una conducta orientada a un objetivo.<sup>11,12</sup> El sistema de castigo también sufre cambios plásticos por el uso de drogas de abuso.<sup>5</sup> Parece que conforme el sistema de la motivación recompensa está más activo a consecuencia de la droga, el sistema del castigo tiene que activarse él mismo para contrarrestar más la actividad del primero, para mantener el balance que parece que se desarrolla entre los dos. Es necesario un equilibrio entre los sistemas cerebrales que producen placer y los que producen miedo para el buen desempeño del sujeto frente a su medio.

Uno de los resultados de la utilización de drogas de abuso es que el sistema que regula el placer y que jerarquiza a los reforzadores de acuerdo a la intensidad de la sensación subjetiva de recompensa que producen, minimiza la sensación agradable que produce un reforzador natural, como el alimento o el sexo, y ahora sólo es activado por la poderosa droga. Conforme el sujeto continúa utilizando drogas la respuesta es más pobre, por lo que tiene que aumentar la dosis. Esto es la tolerancia.<sup>13</sup> En esta condición, es como si el *set-point* del sistema de la motivación recompensa estuviera desplazado a un nivel en el que el umbral para activarlo estuviera muy alto para alcanzarlo con reforzadores naturales. Así, las drogas de abuso compiten con gran ventaja sobre el alimento, el agua, el sexo y varios otros reforzadores naturales. En el cerebro adicto a las drogas, en el que su sistema de la motivación-recompensa tiene el umbral alto, sólo alcanzado por las drogas de abuso, parece que el sistema del castigo aumenta su actividad.<sup>14</sup> Con esto queremos decir que si bien es cierto que hay una interacción recíproca entre los dos sistemas y las drogas han activado uno, el otro, en consecuencia, aumenta su

actividad también.<sup>14</sup> Así que, cuando después de un largo período de consumir drogas se evita consumirlas, como durante un proceso de rehabilitación, el sistema del castigo, que está en una actividad alta, se dejará sentir con intensidad haciendo sufrir al usuario durante el síndrome de abstinencia. Al usuario no le queda más que seguirse administrando la droga para mantener, o al menos tratar de mantener, este balance artificial, esta *alostasis*<sup>15</sup> y con ello combatir el malestar que le produce la ausencia de droga.

¿Por qué los reforzadores naturales producen placer y por qué los reforzadores no naturales producen aún más placer?

La selección natural ha permitido que el cerebro agrupe neuronas que reconozcan placer. El sistema de motivación-recompensa está integrado por el área tegmental ventral (ATV) y el núcleo *accumbens* (NAc), quienes reciben intensa modulación de la amígdala (sistema de castigo), la corteza cerebral, el hipocampo, el hipotálamo lateral y los núcleos pedúnculo-pontino-tegmental y laterodorsal tegmental.<sup>5,12</sup> Como hemos dicho arriba, este sistema nos ayuda a conocer y a frecuentar reforzadores que son benéficos para el organismo. Pero las neuronas se comunican entre sí, como está ampliamente demostrado, por neurotransmisores y neuromoduladores (dejaremos de lado las sinapsis eléctricas, otro modo de comunicación). Dentro de los neurotransmisores están la dopamina, la acetilcolina (ACh), el glutamato, el ácido  $\gamma$ -amino butírico (GABA) y dentro de los moduladores están los endocannabinoides (eCBs) y las endorfinas (EDFs).<sup>5</sup> Todos ellos juegan una función crucial en el sistema de la motivación-recompensa. Sentimos placer porque la dopamina aumenta en el NAc, liberada por el ATV. Las neuronas del ATV aumentan su actividad a consecuencia de la activación inducida por el reforzador. También porque los sistemas que la modulan, como el serotoninérgico, el colinérgico, el gabaérgico y el glutamatérgico lo permiten. Una vez que el sistema está activo, puede permanecer activo y así prolongar el placer por la liberación de los eCBs<sup>16</sup> y las EDFs.<sup>17</sup> La interacción de todos estos neurotransmisores y neuromoduladores, que tenemos que admitir que aún no entendemos bien, terminan generando en el sujeto la sensación subjetiva de recompensa, de placer, de felicidad. Cuando esta sensación de placer nos invade, se forma un trazo de recuerdo en nuestra memoria que nos indica que el estímulo reforzador,<sup>18</sup> por ejemplo, el alimento o una determinada conducta como el sexo, producen placer, por lo que el cerebro las interpreta como benéfico para el organismo, lo recuerda y busca volver a experimentarlo.

Por su parte, el sistema del castigo está integrado por los núcleos de la amígdala y por el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales.<sup>15</sup> Utiliza prácticamente los mismos neurotransmisores, el GABA, el glutamato, la ACh, los eCBs y la DA. Así que no parece aventurado decir que una droga que induce cambios plásticos en el sistema del placer,

también lo hará en el sistema del castigo.<sup>19</sup> Además, como señalamos arriba, la sobre-activación del sistema de placer hace que el del castigo aumente su actividad también,<sup>14</sup> produciendo un estado de *alostasis*.<sup>15</sup> Los cambios en el sistema de castigo contribuirán importantemente a desarrollar ese síndrome de abstinencia que hará sufrir al paciente y lo llevará irremediablemente a la recaída.

### 1.1. ¿Y las drogas?

Los reforzadores llamados no naturales, como las drogas, se ahorran muchos pasos que utilizan los reforzadores naturales. Van directamente a actuar sobre los receptores de los neurotransmisores y neuromoduladores que hemos mencionado. Así, la nicotina actúa sobre los receptores nicotínicos de la ACh; el alcohol, sobre los receptores a GABA (GABA<sub>A</sub>) y a glutamato (NMDA); la marihuana, sobre los receptores a eCBs (CB1R); la morfina y la heroína, sobre los receptores a EDFs (MOR, DOR, KOR); las anfetaminas, el metilfenidato y la cocaína, sobre el transportador de dopamina (DAT); la «tacha», «éxtasis» o MDMA, sobre el transportador de serotonina (SERT).<sup>20</sup> De esta forma, las drogas activan directamente al sistema de la motivación-recompensa y lo hacen con más potencia que los reforzadores naturales.<sup>6</sup> Sin embargo, tienen al menos dos inconvenientes: su efecto dura poco y obviamente no producen ningún efecto benéfico al sujeto. El cerebro (gran protector de nuestro organismo) aparentemente *se da cuenta* que las drogas son un engaño, en el sentido de que no disparan mecanismos que beneficien al usuario como lo hace el alimento o el sexo. Es decir, son sabrosas pero vacías, sin ningún beneficio para el organismo. No sabemos cómo el cerebro *se entera* que las drogas no producen beneficio. Es posible que el sistema de la motivación-recompensa se comunique con el hipotálamo y éste sea el detector de la ausencia de beneficio para el organismo.<sup>21</sup> Consecuentemente, el sistema de la motivación-recompensa reduce la disponibilidad de receptores y el sistema del castigo trata de reducir la actividad del sistema de la motivación-recompensa.<sup>19</sup> Es posible que así se presente la tolerancia; es decir, la reducción de la respuesta ante una misma dosis de droga. Pero el individuo insiste, por medio de mecanismos no bien estudiados y que pueden involucrar una patología psiquiátrica de fondo (a lo que llamamos enfermedad dual),<sup>22</sup> y se administra una dosis más alta, forzando al sistema de la motivación-recompensa a responder a la droga y al del castigo a aumentar su actividad para restablecer el balance.

Como podemos inferir, pareciera que hay dos mecanismos fisiopatogénicos en la enfermedad adictiva: los que llevan al sujeto a buscar e ingerir la droga por primera vez y los que producen la tolerancia que finalmente llevarán al sujeto al síndrome de abstinencia y a la recaída.<sup>23</sup> El primero puede ser consecuencia de cambios estructurales de los

genes: mutaciones o polimorfismos heredados<sup>24</sup> y cambios epigenéticos permanentes; mientras que la segunda son cambios plásticos, resultado de cambios epigenéticos dinámicos que son reversibles si el sujeto se somete a tratamiento.<sup>9</sup>

## 2. LAS DROGAS

Algunas de ellas han sido utilizadas por el hombre desde las primeras civilizaciones por motivos religiosos o medicinales, como el tabaco, la marihuana, el alcohol, que el humano ha aprendido a extraer de la fermentación de frutas; el opio y la cocaína. En esta ocasión sólo veremos las drogas lícitas que más problemas de salud producen, como son el alcohol y el tabaco.<sup>7</sup>

### 2.1. Las drogas lícitas

El alcohol y el tabaco no tienen el estigma ni el tabú de ser drogas. Su uso es legal y socialmente aceptado. Desde tiempos remotos (3000 años antes de Cristo) el hombre aprendió a fermentar granos, frutos y plantas para obtener una sustancia que le provocaba un estado «especial», que en la mayoría de los casos se utilizaba para comunicarse con sus dioses.<sup>7</sup> El alcohol es una bebida embriagante que cuando es consumida con moderación, reduce la tensión, desinhibe y provoca sensación de bienestar. Estos efectos son provocados por un aumento en la inhibición neuronal, mediada por el GABA. Sin embargo, sus efectos placenteros son mediados por la dopamina en el sistema de la motivación-recompensa y por los eCBs y las EDFs.<sup>25</sup> Por su fácil acceso, el abuso del alcohol se ha convertido en un problema social en casi todos los países. Es la droga más ampliamente empleada por los adolescentes en EU (OMS, 2004) y México (2008). El National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA, 2005) de Estados Unidos de Norteamérica, considera que aquellos hombres que consumen más de cuatro bebidas estándares al día o más de 14 a la semana, y una mujer que consume más de tres al día o siete a la semana están en riesgo de padecer alcoholismo. Una bebida estándar en México es equivalente a 13gr. de alcohol, por lo que significa que un hombre que bebe más de 50gr. y una mujer que bebe más de 40gr. diarios de alcohol, puede tener problemas en su manera de beber. Para calcular cuántos gramos de alcohol bebe una persona, usamos la siguiente fórmula:  $g = \text{porcentaje de alcohol (normalmente viene marcado en la etiqueta de la bebida)} \times \text{la cantidad que se beba} \times 0.8$  y el resultado dividido entre 100. Por ejemplo, 350ml de cerveza que tiene 5% de alcohol  $\times 0.8 / 100 = 14g$ . Una cerveza como ésta tiene un poco más de una bebida estándar. Así que una persona puede tomarse de 2-3 cervezas diarias. Pero no olvidemos que el consumo crónico de alcohol puede provocar cirrosis, demencia y enfermedad cardíaca congestiva. Todo esto llevará a la muerte al sujeto.

La nicotina es el componente principal del tabaco, reconocida como una de las drogas adictivas más utilizadas en el mundo. La OMS (2008)<sup>1</sup> indica que el tabaco mata 5.4 millones de sujetos en el mundo. Fumar cigarrillos es la principal forma de adicción a la nicotina. Al inhalar el humo de un cigarrillo el fumador ingiere entre 1 a 2 mg de nicotina. La nicotina también se absorbe por la piel y por la mucosa de la boca y la nariz. Actúa como estimulante, causa un aumento en la presión arterial, en la frecuencia respiratoria y cardíaca, e hiperglucemia. Sin embargo, la nicotina también puede ejercer un efecto sedante, dependiendo del nivel de excitación del Sistema Nervioso del fumador y de la dosis de nicotina tomada. La nicotina ejerce su efecto a través de sus receptores colinérgicos, induciendo la liberación de los neurotransmisores noradrenalina, serotonina y dopamina. Asimismo, aumenta la liberación de eCBs. El hábito de fumar está asociado al cáncer de pulmón, bronquitis crónica y enfisema. También está asociado con el cáncer de boca, faringe, laringe, esófago, estómago, páncreas, cervix, riñones, ureteros y vejiga.<sup>1</sup> El tabaquismo cobra cerca de medio millón de muertes al año en países desarrollados.<sup>1</sup> La OMS lo considera la primera causa de muerte evitable.<sup>1,26</sup>

**Metilfenidato** (ritalin). El tratamiento farmacológico de primera elección en el tratamiento del Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) son los psicoestimulantes. Dentro de ellos, el más utilizado es el metilfenidato.<sup>27</sup> Se trata de un derivado de la piperidina, la cual tiene una estructura química muy semejante a las anfetaminas.

En los niños con TDAH se ha observado que la neurotransmisión que se ve alterada es la dopaminérgica y la adrenérgica. En estudios de neuroimagen se ha mostrado que el metilfenidato favorece la liberación de dopamina de la terminal presináptica y bloquea la recaptura de la misma,<sup>28</sup> lo que resulta en la acumulación de dopamina extracelular en los núcleos de la base y de la corteza cerebral. Además el metilfenidato disminuye la recaptura de noradrenalina manteniendo así estas monoaminas en el espacio extracelular y prolongando la activación de los receptores dopaminérgicos y noradrenérgicos.<sup>29</sup>

Se ha sugerido que el uso de psicoestimulantes incrementaba el riesgo de consumo de tabaco y cocaína en la vida adulta.<sup>30,31</sup> Sin embargo, aun cuando el metilfenidato estructuralmente se asemeja a la cocaína aún es controversial si es capaz de generar adicción. En la mayoría de los casos se concuerda que los efectos reforzantes del metilfenidato se observan con claridad cuando la administración del fármaco provoca una rápida subida en su concentración sérica y mucho menos cuando aumenta lentamente.

Como podemos ver, todos tenemos los sistemas que se alteran con el uso de drogas de abuso, por lo que en teoría todos podríamos volvernos drogadictos. Así ocurriría si nos obligaran a ingerir alguna droga de abuso. Pero el uso voluntario de estas drogas es un tema de preocupación, porque implica que el cerebro las requiere y, por lo

mismo, las busca. Observando que las drogas de abuso emplean mecanismos de acción que ya utilizan nuestros neurotransmisores, tenemos que suponer que algo de este mecanismo interno está funcionando mal en los pacientes y que quizá esto los lleve al consumo inicial de la droga. Los cambios inducidos por la droga misma los llevará a la dependencia, al síndrome de abstinencia cuando buscan abandonar el uso de la droga y a la recaída como consecuencia del malestar sufrido en el síndrome de abstinencia. Las drogas de abuso difieren en su farmacocinética y farmacodinamia. De ello depende su diferente potencia y su capacidad adictiva. Las drogas lícitas son tan graves como las ilícitas, pero como producen sus estragos más lentamente se aceptan socialmente. Veremos las drogas duras o más potentes en un próximo artículo.

### RECONOCIMIENTOS

Este trabajo se hizo con el apoyo de los Donativos IN208010 de DGAPA-UNAM a OPG, el Donativo 80148 del CONACyT a MMD y el Donativo IN209808 de DGAPA-UNAM a AERC.

### REFERENCIAS

- World Health Organization. (2007, 2008). <http://apps.who.int/classifications/apps/icd/icd10online/>. Recuperado el 5 de febrero de 2010.
- Martel P, Fantino M. Mesolimbic Dopaminergic System Activity as a function of food reward: A microdialysis study. *Pharmacol Biochem Behav* 1996;53:221-226.
- Fiorino DF, Coury A, Phillips AG. Dynamic changes in nucleus accumbens dopamine efflux during the Coolidge effect in male rats. *J Neurosci* 1997;17:4849-4855.
- Rosen RC, Bachmann GA. Sexual well-being, happiness, and satisfaction in women: The case for a new conceptual paradigm. *J Sex Marital Ther* 2008;34:291-297.
- Koob GF, Volkow ND. Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology* 2010;35:217-238.
- Zombeck JA, Chen GT, Johnson ZV, Rosenberg DM, Craig AB et al. Neuroanatomical specificity of conditioned responses to cocaine versus food in mice. *Physiol Behav* 2008;93:637-50.
- Escotado A. Historia de las drogas 1 y 2. Madrid: Alianza Editorial; 1996.
- Benítez F. En la tierra mágica del peyote. México: Editorial Era; 2006.
- Feder A, Nestler EJ, Charney DS. Psychobiology and molecular genetics of resilience. *Nat Rev Neurosci* 2009;10:446-457.
- Delgado MR, Jou RL, LeDoux JE, Phelps EA. Avoiding negative outcomes: Tracking the mechanisms of avoidance learning in humans during fear conditioning. *Front Behav Neurosci* 2009;3:1-9.
- Ambroggi F, Ishikawa A, Fields HL, Nicola SM. Basolateral amygdala neurons facilitate reward-seeking behavior by exciting nucleus accumbens neurons. *Neuron* 2008;59:648-661.
- Floresco SB, St Onge JR, Ghods-Sharifi S, Winstanley CA. Cortico-limbic-striatal circuits subserving different forms of cost-benefit decision making. *Cog Aff Cogn Affect Behav Neurosci* 2008;8:375-89.
- Kosten TR, George TP. The neurobiology of opioid dependence: Implications for treatment. *Sci Pract Perspect* 2002;1:13-20.
- Solomon RL, Corbit JD. An opponent-process theory of motivation. *Am Econ Rev* 1978;68:12-24.
- McEwen BS. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiol Rev* 2007;87:873-904.
- Maldonado R, Valverde O, Barrendero F. Involvement of the endocannabinoid system in drug addiction. *Trends Neurosci* 2006;29:225-232.
- Leknes S, Tracey I. A common neurobiology for pain and pleasure. *Nat Rev Neurosci* 2008;9:314-320.
- Russo SJ, Mazeri-Robinson MS, Ables JL, Nestler EJ. Neurotrophic factors and structural plasticity in addiction. *Neuropharmacol* 2009;56:73-82.
- Koob GF, Le Moal M. Neurobiological mechanisms for opponent motivational processes in addiction. *Phil Trans R Soc B* 2008;363:3113-3123.
- Julien RM, Advokat CL, Comaty JE. A primer of drug action. Onceava edición. Nueva York: Worth Publishers; 2008.
- Soria EJ, Matías I, Cisneros M, Petrosinio S, Navarro L et al. Pharmacological enhancement of the cannabinoid system in the nucleus accumbens shell stimulates food intake and increases c-FOS expression in the hypothalamus. *Brit J Pharmacol* 2007;151:1109-1116.
- Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Merikangas KR, Walters EE. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psych* 2005;62:617-627.
- Nair SG, Adams-Deutsch T, Epstein DH, Shaham Y. The neuropharmacology of relapse to food seeking: Methodology, main findings, and comparison with relapse to drug seeking. *Prog Neurobiol* 2009;89:18-45.
- Swan GE, Lessov-Schlaggar CN, Bierut LJ, Shields AE, Bergen AW et al. Status of genetic studies of nicotine dependence. En: National Cancer Institute. Phenotypes and endophenotypes: Foundations for genetic studies of nicotine use and dependence. Tobacco Control Monograph No. 20. Bethesda, MD: US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. NIH Publication No. 09-6366; 2009.
- Ward RJ, Lallemand F, De Witte P. Biochemical and neurotransmitter changes implicated in alcohol-induced brain damage in chronic or 'binge drinking' alcohol abuse. *Alcohol* 2009;44:128-135.
- Jha P. Avoidable global cancer deaths and total deaths from smoking. *Nat Rev Cancer* 2009;9:655-664.
- Dopheide JA, Pliszka SR. Attention-deficit-hyperactivity disorder: an update. *Pharmacotherapy* 2009;29:656-679.
- Quinn D. Does chirality matter? pharmacodynamics of enantiomers of methylphenidate in patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28(3 Supl 2):S62-66.
- Heal DJ, Cheetham SC, Smith SL. The neuropharmacology of ADHD drugs in vivo: Insights on efficacy and safety. *Neuropharmacol* 2009;57:608-618.
- Vansickel AR, Stoops WW, Glaser PE, Rush CR. A pharmacological analysis of stimulant-induced increases in smoking. *Psychopharmacol* 2007;193:305-313.
- Yano M, Steiner H. Methylphenidate and cocaine: the same effects on gene regulation? *Trends Pharmacol Sci* 2007;28:588-596.

Artículo sin conflicto de intereses