

Psicología fisiológica

Capítulo 13: Drogadicción

Resumen realizado por Javier Ricart Ballester

J. comenzaba a sentir que quizá sería capaz de rehacer su vida. Parecía como si su hábito de tomar drogas estuviera esfumándose. Había comenzado con ellas hacía ya varios años. Al principio, las había utilizado solo en ocasiones especiales, fundamentalmente los fines de semana, en compañía de sus amigos, pero la heroína pronto acabó con este propósito. Un conocido le enseñó a usar la aguja y la jeringuilla, y J. descubrió que el «subidón» que experimentaba era tan placentero que no podía esperar toda la semana para su próxima cita. En poco tiempo ya se inyectaba todos los días. Poco después perdió su trabajo y, para sufragar los gastos de su adicción, comenzó a obtener dinero robando coches y ejerciendo de pequeño traficante. A medida que el tiempo transcurría, necesitó más y más heroína a intervalos cada vez más cortos, lo que le obligaba a conseguir más dinero para adquirirla. Finalmente, fue arrestado y se le imputó un delito de venta de heroína.

El juez le dio a elegir entre la prisión y un programa de rehabilitación para toxicómanos, y escogió este último. Poco después de comenzar el programa se dió cuenta de lo que le reconfortaba haberse acogido a él. Ahora que estaba limpio y podía reflexionar sobre su vida, intuía cuál habría sido su destino si hubiera continuado tomando drogas. Aunque la abstinencia de heroína era algo que no quería experimentar de nuevo, no le resultó tan duro como había temido. Los asesores del programa le dijeron que evitase ir a su antiguo barrio y que terminara su relación con sus colegas de antes. J. siguió su consejo. Permaneció limpio durante ocho semanas, consiguió un trabajo y encontró una mujer que le comprendía. Sabía que no había logrado librarse de su hábito porque de vez en cuando, a pesar de sus mejores intenciones, se descubría a sí mismo pensando en la maravillosa paz que la heroína le proporcionaba. Aun así, las cosas parecían ir mejor.

Entonces, un día, mientras caminaba de casa al trabajo, al girar en una esquina vio un cartel pegado en la pared de un edificio. El cartel, de una agencia antidroga, mostraba toda la parafernalia de objetos relacionados con la droga, a todo color: papelinas con polvo blanco derramándose, jeringuillas, agujas, una cuchara y una vela para calentar y disolver la droga... J. experimentó una necesidad súbita e intensa de tomar un poco de heroína. Cerró los ojos, tratando de luchar contra esa sensación, pero todo lo que consiguió fue sentir un vacío en el estómago y un temblor en sus piernas. Solo pensaba en conseguir una dosis. Se montó ágilmente en un autobús y se encaminó a su antiguo barrio.

La drogadicción plantea un serio problema a nuestra especie. Las diversas drogas tienen efectos desastrosos como las que causa el consumo excesivo de una de las drogas más antiguas, el alcohol: accidentes de automóvil, síndrome alcohólico fetal, cirrosis hepática, síndrome de Korsakoff y aumento del índice de enfermedad cardíaca y del de hemorragia cerebral. El tabaquismo aumenta notablemente las posibilidades de morir a causa de cáncer de pulmón, crisis cardíaca y apoplejía. Las mujeres que fuman dan a luz niños más pequeños y menos sanos. La adicción a la cocaína puede producir comportamientos psicóticos, lesión cerebral y muerte por sobredosis. La feroz competición por el lucrativo mercado ilegal aterroriza a las comunidades, corrompe el sistema jurídico y el policial y causa muchas muertes violentas. El consumo de «drogas de diseño» expone a sus consumidores a peligros desconocidos de sustancias que no se han analizado previamente y a menudo están contaminadas. Los adictos que toman la droga por vía intravenosa corren un grave riesgo de contraer sida, hepatitis u otras enfermedades infecciosas. ¿Qué hace a estas drogas tan deseables para tanta gente?

La respuesta es que todas estas sustancias estimulan los mecanismos cerebrales del refuerzo positivo. Además, la mayoría de ellas también reducen o eliminan las sensaciones desagradables, algunas de las cuales se deben a la acción de los fármacos. Los efectos inmediatos de estas drogas tienen más fuerza que la consciencia de que a largo plazo las cosas pueden ir mal.

CARACTERÍSTICAS COMUNES DE LA ADICCIÓN

El término adicción deriva del vocablo latino *addicere*, «condenar».

Breve perspectiva histórica

Hace tiempo se descubrió que muchas sustancias que se encuentran en la naturaleza tenían cualidades medicinales. También se descubrieron «drogas recreativas» —drogas que producían efectos placenteros al ingerirlas, beberlas o fumarlas—. La droga recreativa más universal, y quizás la primera que descubrieron nuestros ancestros, es el alcohol etílico. Personas de muchas partes descubrieron los efectos placenteros de ingerir líquidos que se habían dejado reposar cierto tiempo, como el zumo acumulado en el fondo de un contenedor de fruta. El zumo podía haberse agriado y tener mal sabor debido a la acción de las bacterias, pero los efectos del alcohol animaron a las personas a experimentar, lo que llevó a la elaboración de una gran variedad de bebidas fermentadas.

Nuestros antepasados también descubrieron otras drogas sociales. Por ejemplo, los asiáticos descubrieron los efectos de la savia de la amapola del opio y la infusión hecha con hojas de la planta del té, los indios descubrieron los efectos de fumar marihuana (cannabis), los suramericanos descubrieron los efectos de masticar hojas de coca y elaboraron una bebida con granos de café, y los norteamericanos descubrieron los efectos de fumar la planta del tabaco. Aunque las drogas resultaban tóxicas si se tomaba bastante cantidad, nuestros antepasados aprendieron a consumirlas en cantidades que no les hicieran enfermar —al menos, no enseguida—. Los efectos de tales drogas en su cerebro les hacían repetir.

Drogas que causan adicción	
Alcohol etílico	Receptor NMDA (antagonista indirecto) Receptor GABA A (agonista indirecto)
Barbitúricos	Receptor GABA A (agonista indirecto)
Benzodiacepinas	Receptor GABA A (agonista indirecto)
Marihuana	Receptor cannabinoide CB1 (agonista)
Nicotina	Receptor Ach nicotínico (agonista)
Opiáceos (heroína, morfina, etc.)	Agonista de receptores opioideos mu y delta
Fenciclidina (PCP) y ketamina	Receptor NMDA (antagonista indirecto)
Cocaína	Bloque de recaptación de dopamina (y serotonina y noradrenalina)
Anfetamina	Causa la liberación de dopamina, haciendo que los transportadores funcionen a la inversa

Refuerzo positivo

Para que una droga provoque dependencia, primero ha de reforzar la conducta. Las drogas adictivas tienen efectos reforzantes, es decir, sus efectos incluyen la activación del mecanismo de refuerzo. Esta activación fortalece la respuesta a la que se asocia. Si la droga se tomó por una vía de acción rápida como inyección o inhalación, la última respuesta será el acto de tomar la droga, de manera que la respuesta se reforzará. Este tipo de refuerzo es potente e inmediato y actúa en una amplia serie de especies. Por ejemplo, una rata o un mono aprenderán rápidamente a presionar una palanca que controla el dispositivo que le inyecta cocaína a través de un tubo de plástico insertado en una vena.

Papel en la drogadicción

Cuando ocurre un estímulo apetitivo, generalmente es porque se acaba de hacer algo que hace que suceda. La eficacia de un estímulo reforzante es mayor si ocurre inmediatamente después de que se dé la respuesta. Si el estímulo reforzante se retrasa, se vuelve considerablemente menos eficaz; los acontecimientos que suceden a una respuesta después de más de unos pocos segundos probablemente no fueron causados por esa respuesta. Las ratas eligen tomar la pequeña ración que se suministra enseguida antes que una ración más grande que se demora en el tiempo.

Este fenómeno explica por qué las drogas más adictivas son las que tienen efectos inmediatos. Los drogadictos prefieren la heroína a la morfina no porque la heroína tenga un efecto diferente, sino porque tiene un efecto más rápido. De hecho, la heroína se convierte en morfina tan pronto como llega al cerebro. Pero debido a que la heroína es un lípido más soluble, atraviesa la barrera hematoencefálica más rápidamente y sus efectos sobre el cerebro se sienten antes que los de la morfina. El refuerzo más potente tiene lugar cuando las drogas producen cambios repentinos en la actividad de los mecanismos cerebrales de refuerzo, mientras que los cambios lentos son mucho menos reforzantes.

Antes se cuestionó por qué las personas se exponen a los riesgos asociados a las peligrosas drogas adictivas. La respuesta es que nuestros mecanismos de refuerzo evolucionaron para ocuparse de los efectos inmediatos de nuestra conducta. Los efectos reforzantes inmediatos de una droga adictiva pueden, en algunos individuos, prevalecer sobre la consciencia de sus efectos aversivos a largo plazo. Afortunadamente, la mayoría de las personas pueden resistirse a los efectos a corto plazo y solo una minoría de las personas que prueban las drogas adictivas continúa consumiéndolas hasta llegar a depender de ellas. Aunque la cocaína es una de las drogas más adictivas de entre las disponibles actualmente, solo un 15 por ciento de las personas que la consumen llegan a ser adictas.

Si una droga adictiva se toma por una vía de acción lenta, el refuerzo también puede ocurrir, pero el proceso es algo más complicado. La capacidad de recordar haber realizado una conducta hace posible que se refuerce esa conducta vicaria o indirectamente. La contigüidad se da entre un acto imaginado y un estímulo reforzante. Otros procesos cognitivos también contribuyen al refuerzo; por ejemplo, la expectativa de que se den efectos euforizantes. Quizás alguien diga: «¡tómame una de estas pastillas; tendrás un gran subidón!». Pero si un animal ingiere una de esas pastillas, no es probable que su conducta se refuerce» ya que en el momento en que sucedan los efectos eufóricos el animal estará haciendo otra cosa distinta que ingerir la droga sin la capacidad de recordar una conducta anterior y activar así los circuitos involucrados en la ejecución de esa conducta. Los investigadores han ideado maneras de enseñar a los animales a convertirse en adictos a drogas que tienen efectos diferidos tales como el alcohol.

Mecanismos neurales

Todos los refuerzos naturales que se han estudiado hasta ahora tienen un efecto fisiológico común: causan la liberación de dopamina en el núcleo accumbens. Este efecto no es el único de los estímulos reforzantes e incluso los estímulos aversivos pueden desencadenar la liberación de dopamina. Pero aunque todavía queda mucho por saber sobre las bases neurales del refuerzo, la liberación de dopamina parece ser una condición necesaria (aunque no suficiente) para que tenga lugar el refuerzo positivo.

Las drogas adictivas desencadenan la liberación de dopamina en el núcleo accumbens (NAC), comprobado mediante microdiálisis. Diferentes drogas estimulan la liberación de la dopamina de diferentes modos.

El hecho de que las propiedades reforzantes de las drogas adictivas involucren a los mismos mecanismos cerebrales que los refuerzos naturales indican que estas drogas se apropian de los mecanismos cerebrales que normalmente nos ayudan a adaptarnos a nuestro entorno. Parece ser que el proceso de adicción comienza en el sistema dopaminérgico mesolímbico y después produce cambios a largo plazo en otras regiones cerebrales que reciben aferencias procedentes de esas neuronas. Los primeros cambios parecen darse en el área tegmental ventral (ATV). Saal y cols, encontraron que una única administración de diversas drogas adictivas (incluidas la cocaína, la Anfetamina, la morfina, el alcohol y la nicotina) aumentaba la fuerza de las sinapsis excitadoras en las neuronas dopaminérgicas del ATV en ratones. Como resultado de estos cambios, se observa un aumento de la activación en un conjunto de regiones que reciben aferencias dopaminérgicas procedentes del ATV, incluido el NAC, que se localiza en el cuerpo estriado ventral. Los cambios posteriores que originan las conductas compulsivas características de la adicción solo ocurren cuando ha habido un consumo continuado de la droga adictiva. El principal de estos cambios parece ocurrir en el cuerpo estriado dorsal, formado por el núcleo caudado y el putamen. Los núcleos basales (que incluyen al cuerpo estriado dorsal) juegan un papel crítico en el condicionamiento instrumental, y los procesos de adicción implican precisamente eso.

En primer lugar, el adicto potencial experimenta los efectos placenteros de la droga, lo que refuerza las conductas que hacen que el cerebro reciba droga (buscar la droga, dar los pasos necesarios para prepararla, etc.). Finalmente, estas conductas se vuelven habituales y se hace difícil de resistir el impulso de realizarlas. Los efectos reforzantes iniciales que ocurren en el cuerpo estriado ventral (es decir, en el NAC) fomentan el consumo de drogas, pero los cambios que hacen que la conducta se vuelva habitual implican al cuerpo estriado dorsal. Estudios realizados con monos mientras realizaban una respuesta reforzada por una inyección de cocaína durante un largo período de tiempo han puesto de manifiesto que se da una progresión de los cambios neurales, que comienzan en el cuerpo estriado ventral (en el NAC) y continúan en sentido ascendente, hacia el cuerpo estriado dorsal. Un estudio que utilizó microdiálisis en ratas encontró que al presentar una luz que se había emparejado previamente con inyecciones intravenosas de cocaína se producía un aumento de la liberación de dopamina en el cuerpo estriado dorsal, pero no en el ventral. También hallaron que la inyección de un antagonista de la dopamina en el cuerpo estriado dorsal suprimía la respuesta de presionar una palanca que se había reforzado encendiendo una luz que se había emparejado con inyecciones intravenosas de cocaína.

En un estudio de neuroimagen funcional los investigadores encontraron que cuando los adictos a la cocaína veían un vídeo en el que aparecía alguien fumando cocaína se daba un aumento de la liberación de dopamina en el cuerpo estriado dorsal, pero no en el cuerpo estriado ventral.

Un experimento de Belin y Everitt sugiere que los cambios neurales que acompañan a la adicción siguen un conjunto en cascada en dirección dorsal de conexiones recíprocas entre el cuerpo estriado y el área tegmental ventral. Los estudios anatómicos indican que las neuronas del NAC ventral proyectan al ATV, el cual envía de vuelta proyecciones dopaminérgicas a una región más dorsal del

NAC, y así sucesivamente. Esta comunicación de una estructura a otra continúa, interconectando cada vez más regiones dorsales del cuerpo estriado dorsal, a lo largo del trayecto ascendente hacia el núcleo caudado y el putamen. Belin y Everitt hallaron que las infusiones bilaterales de un antagonista dopaminérgico en el cuerpo estriado dorsal de ratas suprimía la respuesta a una luz que se había asociado con infusiones de cocaína, pero que las infusiones unilaterales no tenían efecto alguno. También encontraron que una lesión unilateral del NAC no repercutía en la respuesta. Sin embargo, observaron que la lesión del NAC en un hemisferio del cerebro, combinada con la infusión de un antagonista dopaminérgico en el cuerpo estriado dorsal del otro hemisferio eliminaba la respuesta a la luz. Estos resultados sugieren que el control de la conducta de adicción compulsiva se establece mediante interacciones entre el cuerpo estriado ventral y el dorsal que están mediadas por conexiones dopaminérgicas entre estas regiones y el ATV

Una conducta que pone fin a un estímulo aversivo (o lo reduce) se verá reforzada. Este fenómeno se conoce como refuerzo negativo. El refuerzo negativo no ha de confundirse con el castigo. Ambos fenómenos implican estímulos aversivos, pero uno hace que una determinada respuesta sea más probable, mientras que otro hace que sea menos probable. Para que se produzca el refuerzo negativo, la respuesta ha de hacer que el estímulo desagradable cese (o al menos disminuya). Para que se produzca castigo, la respuesta ha de hacer que ocurra el estímulo desagradable.

Quienes abusan de las drogas llegan a tener dependencia física de ellas, esto es, muestran síntomas de tolerancia y de abstinencia. La tolerancia consiste en disminución de la sensibilidad a una droga debido a su consumo continuado: quien la consume tiene que tomar una dosis cada vez mayor para que la droga resulte efectiva. Una vez que se han consumido opiáceos con la suficiente regularidad para desarrollar tolerancia, se manifestarán síntomas de abstinencia si se deja de consumir la droga. Los síntomas de abstinencia son básicamente los opuestos a los efectos que causa la droga en sí. Los efectos de la heroína —euforia, estreñimiento y relajación— conducen a los efectos de disforia, calambres, diarrea y agitación que produce su abstinencia.

La mayoría de los investigadores sostienen que la tolerancia se debe a los intentos del cuerpo de compensar el estado desacostumbrado que produce la intoxicación de heroína. La droga altera los mecanismos homeostáticos normales del cerebro, y como reacción a dichos mecanismos comienza a producir los efectos contrarios a los de la droga, compensando en parte la alteración. Debido a estos mecanismos compensadores, el consumidor ha de tomar una cantidad cada vez mayor de heroína para conseguir los efectos que experimentaba cuando comenzó a consumir la droga. Estos mecanismos también explican los síntomas de abstinencia: cuando se deja de tomar la droga, los mecanismos compensadores se dejan sentir, sin ser compensados por la acción de la droga.

Aunque al parecer es el refuerzo positivo lo que en primer lugar provoca el consumo de droga, la reducción de los efectos de abstinencia podría, sin duda, contribuir a que en algunas personas se mantenga la drogadicción. Los efectos de abstinencia son desagradables, pero desaparecen tan pronto como se toma algo de la droga, lo que produce un refuerzo negativo.

El refuerzo negativo podría explicar asimismo que se adquiera una adicción a las drogas en ciertas circunstancias. Si una persona está sintiendo sensaciones desagradables y toma una droga que las suprime, es probable que su conducta de tomar drogas se vea reforzada. Por ejemplo, el alcohol puede aliviar la sensación de ansiedad. De hecho, las personas a menudo anticipan este efecto y empiezan a beber antes de que la situación realmente ocurra.

Ansia y recaída

¿Por qué los drogadictos desean drogas?, ¿por qué esta ansia (craving) se da incluso tras un largo período de abstinencia? Incluso después de estar meses o años sin tomar una droga adictiva, un antiguo adicto a la droga puede experimentar a veces un ansia intensa que le lleva a recaer. Es

evidente que tomar una droga durante un período de tiempo prolongado tiene que producir ciertos cambios duraderos en el cerebro que aumentan la probabilidad de recaída en la droga.

Robinson y Berridge sugieren que cuando una droga adictiva activa el sistema dopaminérgico mesolímbico, los estímulos presentes en ese momento adquieren una relevancia de incentivo. Esto significa que los estímulos asociados con el consumo de la droga se vuelven emocionantes y motivan —incitan a actuar—. Cuando una persona con una historia de drogadicción ve estos estímulos o piensa en ellos, experimenta ansia de la droga —un deseo intenso de tomarla—. Esta hipótesis no implica que el ansia se deba únicamente a una sensación desagradable, como se describió en el apartado previo. Koob y Le Moal proponen que la drogadicción implica «un ciclo en espiral de pérdida de regulación de los sistemas cerebrales de refuerzo que aumenta progresivamente, llevando a un consumo compulsivo y pérdida de control sobre el consumo de la droga».

El sabor de una comida puede provocar hambre, que es por lo que las cosas apetitosas que se toman antes de una comida se llaman aperitivos. Para alguien con historia clínica de drogadicción, una pequeña dosis de la droga tiene efectos similares: aumenta el ansia, o el apetito por la droga. Mediante un proceso de condicionamiento clásico, los estímulos que se han asociado a las drogas en el pasado pueden también inducir el ansia. Por ejemplo, es probable que un sujeto con alcoholismo al ver una botella de licor sienta la urgencia de tomar una copa. En el pasado, las agencias que patrocinaban los programas en contra de la adicción a veces preparaban carteles ilustrando los peligros de la toxicomanía en los que se mostraba la parafernalia de la droga: jeringuillas, agujas, etcétera. Posiblemente, estos carteles lograban recordar a las personas que no consumían drogas que debían evitarlas, pero se sabe que su efecto en quienes estaban intentando superar el hábito de drogadicción era exactamente el opuesto al que pretendían.

Una de las maneras en que se ha investigado el ansia de droga en animales de laboratorio es mediante el modelo de restablecimiento de la búsqueda de la droga. Primero se entrena a los animales para que ejecuten una respuesta (por ejemplo, presionar una palanca), la cual se refuerza con inyecciones intravenosas de una droga, por ejemplo, cocaína. Después, se extingue la respuesta suministrando inyecciones de una solución salina en lugar de la droga. Una vez que el animal ha dejado de responder, el experimentador le administra una inyección «libre» de la droga o le presenta un estímulo que se ha asociado con ella. En respuesta a estos estímulos, el animal empieza de nuevo a dar la respuesta de apretar la palanca. Posiblemente, este tipo de recaída (restablecimiento de una respuesta previamente extinguida) es un buen modelo del ansia que motiva la conducta de búsqueda de la droga en un antiguo adicto (Figura 13.2).

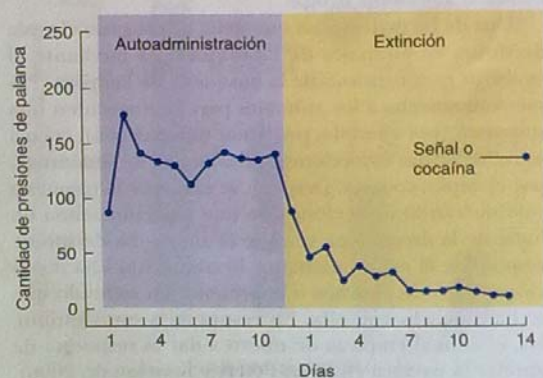
No es de sorprender que las recaídas producidas por una dosis inesperada de una droga adictiva impliquen la activación del sistema mesolímbico de neuronas dopaminérgicas. Si bien el NAC o el ATV de la rata se han desactivado temporalmente mediante la infusión de una droga inhibidora, una administración «libre» (al arbitrio del experimentador) de cocaína no logra restablecer la respuesta.

Para entender el proceso de restablecimiento (y el ansia en que se basa), analicemos en primer lugar lo que ocurre durante el proceso de extinción. La extinción es un tipo de aprendizaje; un animal no

Figura 13.2 » El procedimiento de reinstauración, una medida del ansia de la droga

Adquisición de la respuesta de presionar una palanca para conseguir inyecciones de una droga adictiva durante la fase de autoadministración, y extinción de esta respuesta cuando se dejó de administrar la droga. Una administración «libre» de la droga o la presentación de una señal asociada con la droga durante la adquisición logra reinstaurar la respuesta.

(Modificado de Salivas, P. W., Peters, J. y Knackstedt, L. *Molecular Interventions*, 2006, 6, 339-344.)



olvida dar una determinada respuesta, aprende a no darla. La corteza prefrontal ventromedial (CPFvm) juega un papel decisivo en este proceso. Las lesiones de la CPFvm alteran la extinción de una respuesta emocional condicionada, la estimulación de esta región inhibe las respuestas emocionales condicionadas y el adiestramiento en la extinción activa las neuronas allí localizadas.

Estudios realizados con ratas indican que diferentes regiones de la corteza prefrontal ejercen efectos excitadores e inhibidores sobre las respuestas relacionadas con las drogas mediante conexiones excitadoras e inhibidoras con el sistema de recompensa cerebral. Estos efectos, al parecer, son los que explican la extinción y el restablecimiento. Al estimular la CPFvm con una infusión de AMPA, un agonista del glutamato, se bloqueaba el restablecimiento de la respuesta producida normalmente por una administración libre de cocaína o por la presentación de un estímulo asociado con el refuerzo de cocaína; la activación de la CPFvm inhibía las respuestas. McFarland, Lapish y Kalivas hallaron que el restablecimiento de la conducta de presionar una palanca para conseguir infusiones de cocaína se abolía al inyectar un agonista del GABA en la corteza cingulada anterior dorsal (CCAd), una región que tiene conexiones excitadoras con el NAC. Es decir, la inhibición de la CCAd impedía el restablecimiento de la respuesta. Estos resultados indican que la CCAd interviene en el ansia y que la CPFvm desempeña un papel en su supresión.

Estudios de neuroimagen funcional realizados con seres humanos han demostrado que las drogas (incluidas la cocaína, la heroína y la nicotina) o las señales asociadas con ellas activan varias regiones del cerebro. Entre las regiones corticales que se activan con mayor frecuencia figuran la CCA y la corteza orbitofrontal (COF), y entre las que menos, la ínsula y la corteza prefrontal dorsolateral. Por ejemplo, Myrick y cols. encontraron que un sorbo de alcohol y ver imágenes relacionadas con el alcohol aumentaba el ansia en sujetos con alcoholismo, pero no en los sujetos del grupo de referencia (bebedores sociales). El NAC, la CCA, el ATV y la ínsula se activaron en los sujetos con alcoholismo, mientras que en los sujetos de referencia tan solo se activó la CCA. Brody cols. observaron que el ansia de nicotina aumentaba la actividad de la CCA y que los fumadores bajo tratamiento con anfebutamona (bupropión) se daba un menor grado de activación de esta región y decían sentir un ansia menos intensa cuando se les presentaban señales relacionadas con los cigarrillos. La activación de la corteza prefrontal parece estar relacionada con el ansia por los refuerzos normales así como por las drogas adictivas.

La corteza desempeña una función importante en las funciones ejecutivas, incluyendo la planificación de la conducta, la evaluación de las consecuencias de las acciones y la inhibición de la respuesta cuando las condiciones indican que podría ser inadecuada. La conducta de las personas adictas a las drogas no está inhibida por los efectos a largo plazo de determinadas acciones sino que está dominada por la gratificación inmediata, como la que proporciona una droga.

El grado de actividad de la corteza prefrontal medial de los adictos a la cocaína durante la abstinencia es menor que el de los sujetos normales. Además, cuando los adictos están realizando tareas que normalmente activan la corteza prefrontal su corteza prefrontal medial se activa en menor medida que la de los sujetos sanos del grupo de referencia y su rendimiento en la tarea es peor. Bolla y sus colaboradores encontraron que la cantidad de activación de la corteza prefrontal medial estaba inversamente relacionada con la cantidad de cocaína que los cocainómanos tomaban habitualmente cada semana.

Las personas con una larga historia clínica de drogadicción no solo presentan las mismas alteraciones en tareas que implican a la corteza prefrontal que las personas con lesiones en esa región, sino que también presentan anomalías estructurales en ella. Por ejemplo, una disminución media del 5 al 11 por ciento de la cantidad de sustancia gris en la corteza temporal superior y en varias regiones de la corteza prefrontal de los cocainómanos crónicos; una disminución del 11 por ciento en la cantidad de sustancia gris de la corteza cingulada y la corteza límbica de los consumidores de metanfetamina. Por supuesto, estos resultados no permiten determinar si las anomalías en la corteza prefrontal

predisponen a las personas a convertirse en adictos o si el consumo de drogas es lo que causa estas anomalías.

Los síntomas negativos y cognitivos de la esquizofrenia al parecer son una consecuencia de la hipofrontalidad-disminución de la actividad de la corteza prefrontal. Estos síntomas son muy similares a los que acompañan a la drogadicción durante un largo período. De hecho, hay estudios que han encontrado un alto grado de comorbilidad entre la esquizofrenia y la drogadicción. Por ejemplo, más de la mitad de los pacientes con esquizofrenia tienen un trastorno de drogadicción (alcohol o drogas ilícitas), y entre el 70 y el 90 por ciento tienen dependencia de la nicotina. En EE UU los fumadores con trastornos psiquiátricos, que constituyen aproximadamente el siete por ciento de la población, consumen el 34 por ciento del total de cigarrillos. Mathalon y cols. hallaron que la cantidad de sustancia gris prefrontal era un 10,1 por ciento menor en pacientes con alcoholismo, un nueve por ciento menor en pacientes con esquizofrenia y un 15,6 por ciento menor en pacientes con ambos trastornos.

Weiser y cols. aplicaron un cuestionario sobre tabaquismo a una muestra aleatoria de reclutas militares adolescentes. A lo largo de un período de seguimiento de 4 a 16 años hallaron que, en comparación con los no fumadores, la prevalencia de hospitalización por esquizofrenia era 2,3 veces mayor en los reclutas que fumaban por lo menos 10 cigarrillos diarios. Estos resultados sugieren que las anomalías de la corteza prefrontal pueden ser un factor común en la esquizofrenia y en los trastornos de drogadicción. De nuevo, debemos señalar que las investigaciones aún no han determinado si anomalías preexistentes elevan el riesgo de padecer esos trastornos o si los trastornos causan las anomalías.

El papel de la corteza prefrontal en el establecimiento de juicios, la asunción de riesgos y el control de conductas inadecuadas puede explicar por qué los adolescentes son mucho más vulnerables a la drogadicción que los adultos. La adolescencia es una época de cambios madurativos profundos y rápidos en el cerebro —particularmente en la corteza prefrontal—. Antes de que esos circuitos alcancen su forma adulta, los adolescentes son más proclives a presentar conductas impulsivas, guiadas por la novedad y de posible riesgo, entre las que se incluyen probar el alcohol, la nicotina y drogas ilícitas. La adicción en la mayoría de los adultos suele comenzar durante la adolescencia o al principio de la vida adulta. Aproximadamente un 50 por ciento de los casos de adicción empiezan en edades comprendidas entre los 15 y los 18 años, y muy pocos después de los veinte. Además, un comienzo temprano de consumo de drogas se asocia con mayor gravedad de la adicción y mayor probabilidad de abuso de múltiples sustancias. Posiblemente, el desarrollo final de los circuitos neurales que participan en el control comportamental y el juicio junto con la madurez que procede de un aumento de la experiencia, ayude a las personas que superan la adolescencia a resistir la tentación del consumo de drogas. Tarter y cols. encontraron que los niños de entre 10 y 12 años que obtenían las puntuaciones más bajas en las pruebas de inhibición comportamental tenían más probabilidad de presentar un trastorno por abuso de sustancias a los 19 años de edad.

Los clínicos han observado desde hace tiempo que las situaciones estresantes pueden hacer recaer en la droga a antiguos adictos. Covington y Mizeck emparejaron ratas que no habían sido sometidas a entrenamiento con otras a las que se había adiestrado para ser dominantes. Tras ser derrotadas por las ratas dominantes, las ratas estresadas socialmente se hicieron más sensibles a los efectos de la cocaína y se administraron mayores cantidades de esta. También se observó que el estrés que ocurre en etapas tempranas de la vida puede tener efectos duraderos. Estos investigadores sometieron a estrés a crías de rata separándolas de su madre y el resto de la camada una hora diaria durante ocho días. Cuando se les dio a estas ratas la oportunidad de inyectarse cocaína, adquirieron fácilmente el hábito y tomaron más droga que las ratas del grupo de referencia que no habían sido sometidas a estrés.

DROGAS DE CONSUMO FRECUENTE

Los seres humanos pueden abusar de una enorme variedad de drogas, entre ellas alcohol, barbitúricos, opiáceos, tabaco, anfetamina, cocaína, marihuana, alucinógenos como LSD, PCP, solventes volátiles tales como pegamento o incluso gasolina, éter y monóxido de dinitrógeno (N₂O) o «gas hilarante». El placer que a menudo obtienen los niños girando como una peonza hasta que se marean podría relacionarse con los efectos de algunas de estas drogas. Algunas drogas como la cafeína son tan conocidas como adictivas, pero ya que normalmente ni causan intoxicación ni alteran la salud ni interfieren en la productividad, no se examinarán aquí. Tampoco se revisará la amplia gama de drogas alucinógenas, como la LSD o la PCP. Aunque algunas personas disfrutan de los efectos de la alteración mental que produce la LSD, a muchas otras simplemente les asustan. En cualquier caso, el consumo de LSD no conduce por lo general a la adicción. La PCP actúa como antagonista indirecto del receptor NMDA, lo que significa que sus efectos son similares a los del alcohol.

Opiáceos

El opio, derivado de una resina pegajosa producida por la adormidera del opio, se ha ingerido y fumado durante siglos. La adicción a los opiáceos tiene un alto coste, tanto personal como social.

- 1- Ya que la heroína —el opiáceo que se consume más frecuentemente— es una droga ilegal en la mayoría de los países, un adicto se convierte en un delincuente.
- 2- Debido a la tolerancia, la persona tiene que ir aumentando su dosis de droga para conseguir un «subidón». El hábito se hace así cada vez más caro y el adicto a menudo se ve obligado a delinquir para obtener el dinero que necesita para costearlo.
- 3- Un adicto a los opiáceos utiliza a menudo jeringuillas en malas condiciones higiénicas: en la actualidad, un porcentaje significativo de quienes se inyectan drogas ilícitas se han expuesto así a contraer hepatitis o el virus del sida.
- 4- Si la persona adicta es una mujer embarazada, su bebé también se hará dependiente de la droga, ya que esta atraviesa muy fácilmente la barrera placentaria. Al niño se le tendrán que administrar opiáceos justo después del nacimiento (en el período postnatal), para luego ir disminuyendo gradualmente la dosis.
- 5- La incertidumbre acerca de la calidad de una determinada partida de heroína hace posible que un consumidor reciba una dosis demasiado alta de la droga, con consecuencias posiblemente letales.

Bases neurales de los efectos reforzantes

Cuando se administra un opiáceo por vía sistémica, este estimula los receptores opioideos situados en neuronas localizadas en diferentes partes del cerebro y produce una serie de efectos tales como analgesia, hipotermia (descenso de la temperatura corporal) sedación y refuerzo. Los receptores opioideos de la sustancia gris periacueductal son, principalmente, los responsables del efecto analgésico, los del área preóptica de la hipotermia y los de la formación reticular mesencefálica, de la sedación. Los receptores opioideos del área tegmental ventral y del NAC pueden jugar un papel en los efectos reforzantes de los opiáceos.

Existen tres tipos principales de receptores opioideos: mu, delta y kappa. Los datos sugieren que los receptores mu y los delta son responsables del refuerzo y la analgesia y que la estimulación de los receptores kappa produce efectos aversivos. Matthes y cols., realizaron una mutación dirigida (knockout o desactivación de un gen) contra el gen responsable de la producción del receptor opioideo mu en ratones. En la edad adulta, estos animales eran completamente insensibles a los

efectos reforzantes o analgésicos de la morfina y no mostraban síntomas de abstinencia tras administrárseles dosis crecientes de morfina durante seis días.

La inyección de opiáceos aumentaba el nivel de dopamina en el NAC de un 150 a un 300 por ciento mientras las ratas presionaban una palanca que les suministraba inyecciones intravenosas de heroína. Las ratas también llegan a presionar una palanca que les suministre inyecciones de un opiáceo directamente en el área tegmental ventral o en el NAC; la inyección de opiáceos en ambos extremos del sistema dopaminérgico mesolímbico ejercen un efecto reforzante.

Numerosas pruebas sugieren que los opioides endógenos intervienen en los efectos comportamentales de los reforzadores naturales. Agmo y cols., utilizaron una tarea de preferencia de lugar condicionada para determinar los efectos reforzantes que producía en ratas sedientas beber agua. Las ratas del grupo de referencia, que recibieron previamente una inyección de sustancia placebo, mostraron una clara preferencia por el compartimiento en el que se las colocó tras beber agua. Las ratas que recibieron una inyección de naloxona (una sustancia que bloquea los receptores opioideos) o pimocida (una sustancia que bloquea los receptores dopaminérgicos) no mostraron preferencia. Así pues, la liberación tanto de dopamina como de opioides endógenos juega un papel esencial en los efectos reforzantes del hecho de beber agua.

La liberación de opioides endógenos puede incluso intervenir en los efectos reforzantes de algunas drogas adictivas. La naloxona y otros fármacos que bloquean los receptores opioideos reducen los efectos reforzantes del alcohol, tanto en seres humanos como en animales de laboratorio.

Bases neurales de la tolerancia y la abstinencia

Maldonado y cols. hicieron a ratas físicamente dependientes de la morfina y posteriormente les inyectaron naloxona en varias regiones del cerebro con el fin de averiguar si el bloqueo repentino de los receptores inducía síntomas de abstinencia. Esta técnica —administrar un opiáceo durante un tiempo prolongado y luego bloquear sus efectos mediante un antagonista— se denomina abstinencia precipitada por antagonista. Los investigadores encontraron que la región más sensible era el locus coeruleus, seguido por la sustancia gris periacueductal. La inyección de naloxona en la amígdala produjo un leve síndrome de abstinencia.

Estos estudios sugieren que los receptores opioideos del locus coeruleus y de la sustancia gris periacueductal intervienen en los síntomas de abstinencia. Una sola dosis de un opiáceo disminuye la frecuencia de descarga de estas neuronas, pero si la droga se administra crónicamente, la frecuencia de descarga recobra los niveles normales. Luego si se administra un antagonista opioideo (para provocar síntomas de abstinencia), la frecuencia de descarga de estas neuronas aumenta marcadamente, lo cual aumenta la liberación de noradrenalina en las regiones que reciben proyecciones de este núcleo. Además, las lesiones del locus coeruleus reducen la gravedad de los síntomas de abstinencia inducidos por el antagonista. En un estudio con microdiálisis se encontró que la abstinencia provocada por antagonista causaba un aumento del nivel de glutamato y de aspartato, dos aminoácidos neurotransmisores excitadores, en el locus coeruleus.

Drogas estimulantes: cocaína y anfetamina

La cocaína y la anfetamina tienen efectos comportamentales similares, ya que ambas actúan como potentes agonistas dopaminérgicos. Sin embargo, sus lugares de acción son distintos. La cocaína se liga y desactiva las proteínas del transportador de dopamina, bloqueando así la recaptación de dopamina tras ser liberada por los botones terminales. La anfetamina también inhibe la recaptación de dopamina, pero su efecto más importante es estimular directamente la liberación de dopamina desde los botones terminales. La metanfetamina tiene una estructura química similar a la de la anfetamina, pero es mucho menos potente. La cocaína en forma de base libre (crack), una forma particularmente potente de la droga, se fuma y así penetra en el riego sanguíneo de los pulmones y

llega al cerebro rápidamente. Debido a que sus efectos son tan potentes y tan rápidos, es probablemente el reforzador más eficaz de todas las drogas disponibles.

Cuando las personas toman cocaína se tornan eufóricas, activas y locuaces. Dicen que se sienten enérgicas y en alerta. Algunas de ellas se hacen adictas a la droga, y obtenerla se convierte en una obsesión a la cual dedican cada vez más tiempo y dinero. Los animales de laboratorio, que aprenden rápidamente a administrarse cocaína por vía intravenosa, también presentan una conducta de excitación y una intensa actividad de exploración. Tras recibir la droga uno o dos días, las ratas comienzan a tener movimientos estereotipados, tales como acicalamiento, balanceo de la cabeza y locomoción incesante. Si una rata o un mono pueden acceder continuamente a una palanca que les permite administrarse cocaína, a menudo se inyectan tanta que mueren; las ratas que se administraban cocaína tenían una probabilidad casi tres veces más alta de morir que las ratas que se administraban heroína.

El sistema dopaminérgico mesolímbico juega un importante papel en todos los tipos de refuerzo, excepto quizás en el refuerzo mediado por receptores opioideos. Muchos estudios han demostrado que la inyección intravenosa de cocaína y anfetamina aumenta la concentración de dopamina en el NAC, medido con microdiálisis.

Uno de los efectos alarmantes de la cocaína y la anfetamina observado en personas que abusan con regularidad de estas drogas es un comportamiento psicótico: alucinaciones, delirios de persecución, cambios de estado de ánimo y conductas repetitivas. Estos síntomas se asemejan tanto a los de la esquizofrenia paranoide que incluso un profesional de la salud mental con experiencia no puede distinguirlos, a no ser que conozca el historial de consumo de droga de la persona. Sin embargo, estos efectos parecen desaparecer una vez que se deja de tomar la droga. El hecho de que estos síntomas estén provocados por agonistas dopaminérgicos y disminuyan cuando se administran fármacos que bloquean los receptores dopaminérgicos sugiere que una de las causas de los síntomas positivos de la esquizofrenia es el exceso de actividad de las sinapsis dopaminérgicos.

Algunos datos sugieren que el consumo de drogas estimulantes puede tener efectos adversos a largo plazo en el cerebro. En un estudio con TEP se descubrió que sujetos que previamente habían abusado de metanfetamina mostraban una disminución de la cantidad de transportadores de dopamina en el núcleo caudado y en el putamen, pese a que se habían abstenido de tomar la droga durante unos tres años, lo cual sugiere que la cantidad de terminales dopaminérgicos en estas regiones cerebrales está reducida; estas personas podrían tener un mayor riesgo de padecer la enfermedad de Parkinson a medida que envejecen. En estudios realizados con animales de laboratorio también se ha encontrado que la metanfetamina puede dañar los terminales de los axones serotoninérgicos y provocar la muerte por apoptosis en la corteza cerebral, el cuerpo estriado y el hipocampo.

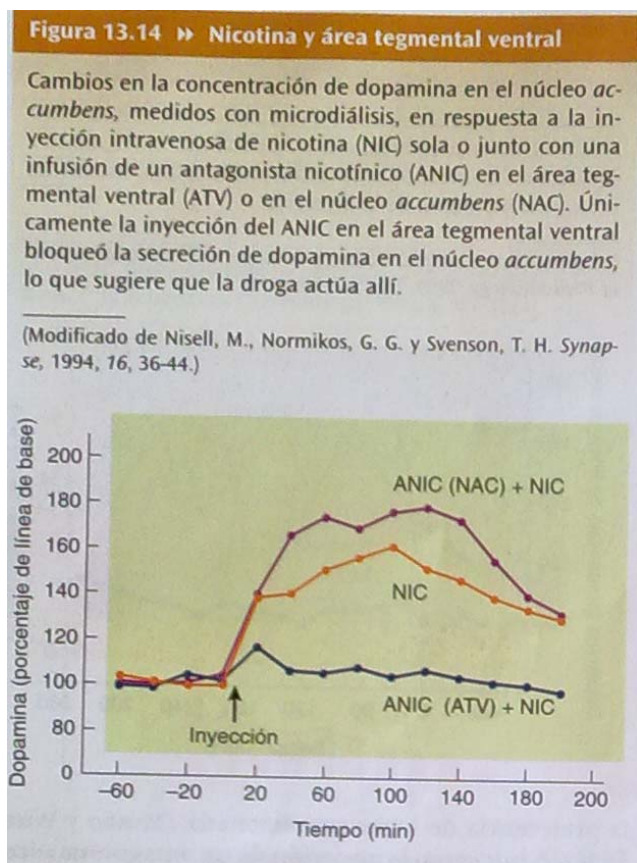
Nicotina

Es una droga adictiva y es responsable de más muertes que las llamadas drogas «duras». La combinación de nicotina y otras sustancias en el humo del tabaco es cancerígena y conduce al cáncer de pulmón, boca, garganta y esófago. La Organización Mundial de la Salud notificó que un tercio de la población mundial adulta fuma y que fumar es una de las pocas causas de muerte que está aumentando en los países desarrollados. La OMS estima que el 50 por ciento de las personas que empiezan a fumar en la adolescencia y continúan fumando durante sus vidas morirán de enfermedades relacionadas con el tabaquismo. Se estima que para el año 2015, el tabaco será el mayor problema mundial de salud, con 6,4 millones de muertes al año. El consumo de tabaco es la causa principal de fallecimiento evitable en los países desarrollados. Tan solo en EE UU la adicción al tabaco mata a más de 430.000 personas cada año. En las mujeres embarazadas, fumar también tiene efectos negativos en la salud del feto, al parecer, peores que los de la cocaína.

No debería desestimarse el potencial adictivo de la nicotina: muchas personas continúan fumando incluso cuando hacerlo causa serios problemas de salud. Sigmund Freud fue incapaz de dejar de fumar incluso después de que se le hubiera extirpado la mayor parte de la mandíbula debido a un cáncer causado por su hábito. El cáncer finalmente le mató.

Aunque los ejecutivos de las compañías tabaqueras, y otras personas cuyo bienestar económico está ligado a la producción y venta de productos del tabaco, han argumentado que fumar es un «hábito» más que una «adicción», los datos sugieren que la conducta de quienes fuman habitualmente es la de los consumidores compulsivos de drogas. Los fumadores tienden a fumar regularmente o a no hacerlo en absoluto: pocos pueden fumar solo un poco. Por término medio, los hombres fuman 17 cigarrillos al día, mientras que las mujeres fuman 14 cigarrillos: 19 de cada 20 fumadores fuman a diario, y solo 60 de 3.500 fumadores consultados fuman menos de cinco cigarrillos por día. El 40 por ciento de las personas continúa fumando después de una laringectomía (que usualmente se realiza para tratar el cáncer de garganta); pacientes con un tubo insertado en la tráquea que les permite respirar a veces llegan a colocar un cigarrillo en la apertura del tubo e intentan fumar. Más del 50 por ciento de quienes sobreviven a un infarto de miocardio continúan fumando y alrededor del 50 por ciento de las personas siguen fumando después de una intervención quirúrgica por cáncer de pulmón. De los que intentan dejar de fumar pocos lo consiguen. Es difícil conciliar estas cifras con la afirmación de que fumar es meramente un «hábito» que se sigue por el placer que produce.

La nuestra no es la única especie dispuesta a autoadministrarse nicotina: también lo hacen los animales de laboratorio. La nicotina estimula los receptores de acetilcolina. También aumenta la actividad de las neuronas dopaminérgicas del sistema mesolímbico, que contiene estos receptores y hace que se libere dopamina en el NAC. La inyección de un agonista nicotínico directamente en el área tegmental ventral (ATV) refuerza la preferencia de lugar condicionada. A la inversa, la inyección de un antagonista nicotínico en el ATV reduce el efecto reforzante de una inyección intravenosa de nicotina. Pero aunque existen receptores nicotínicos tanto en el ATV como en el NAC, se encontró que la inyección de un antagonista nicotínico en el NAC no influía en el refuerzo. Otros hallazgos, informaron que la infusión de un antagonista nicotínico en el ATV —no así en el NAC— impedía que una inyección intravenosa de nicotina desencadenara la liberación de dopamina en el NAC (Figura 13.14). Así pues, el efecto reforzante de la nicotina parece deberse a la activación de los receptores nicotínicos en el área tegmental ventral.



Algunos estudios han demostrado que los cannabinoides endógenos participan en los efectos reforzantes de la nicotina. El rimonabant, una sustancia que bloquea los receptores cannabinoides CB1, reduce en ratas la autoadministración de nicotina y la conducta de búsqueda de nicotina, al parecer reduciendo la liberación de dopamina en el NAC.

El receptor colinérgico (ACh) nicotínico presenta tres estados. Cuando un botón terminal colinérgico libera una descarga de ACh, los receptores se abren brevemente, permitiendo la entrada de calcio. (La mayoría de los receptores nicotínicos funcionan como heterorreceptores en los botones terminales que liberan otro neurotransmisor. La entrada de calcio estimula la liberación de ese neurotransmisor). En pocos milisegundos, la enzima acetilcolinesterasa (AChE) ha eliminado la acetilcolina, y los receptores, o bien se cierran de nuevo, o bien pasan a un estado de desensibilización durante el cual se ligan con la ACh, pero no reaccionan a ella. Normalmente, pocos receptores nicotínicos se encuentran en dicho estado. Sin embargo, cuando una persona fuma, el nivel de nicotina en el cerebro aumenta lentamente y permanece estable durante un período prolongado, ya que no es eliminada por la AChE. Al principio, los receptores nicotínicos se activan, pero los niveles bajos constantes de la droga llevan a muchos receptores nicotínicos al estado de desensibilización. Por lo tanto, la nicotina ejerce un doble efecto sobre los receptores nicotínicos: activación y luego desensibilización. Además, probablemente en respuesta a esta última, la cantidad de receptores nicotínicos aumenta.

La mayoría de los fumadores cuentan que su primer cigarro de la mañana les proporciona el mayor placer, supuestamente porque el período nocturno de abstinencia ha permitido que muchos de sus receptores nicotínicos se cierren y vuelvan a sensibilizarse. Después de esto, una gran proporción de receptores nicotínicos del fumador se desensibilizan otra vez. En consecuencia, la mayoría de los fumadores dicen que fuman menos por placer que por relajarse y aliviar el desasosiego y el ansia que sienten. Si dejan de fumar durante unas cuantas semanas, la cantidad de receptores nicotínicos de su cerebro vuelve a ser la normal. Sin embargo, como indica el alto índice de recaída, el ansia continúa, lo que significa que han debido producirse otros cambios en el cerebro.

Dejar de fumar tras un consumo prolongado de tabaco produce síntomas de abstinencia, que incluyen ansiedad, inquietud, insomnio y dificultades de concentración. Al igual que los síntomas de abstinencia de otras drogas, estos síntomas pueden aumentar la probabilidad de recaída pero no explican por qué las personas llegan a hacerse adictas a la droga. Como se mencionó antes, ver imágenes relacionadas con el acto de fumar produce una activación mayor de la corteza prefrontal medial y el NAC en los fumadores que en los no fumadores.

El paciente N. es un hombre de 38 años que comenzó a fumar a los 14 años de edad. Cuando tuvo su primera apoplejía, fumaba diariamente más de 40 cigarrillos sin filtro y le gustaba mucho hacerlo... Solía tener frecuentes deseos de fumar. En ocasiones le costaba no fumar en situaciones en las que era inapropiado, por ejemplo, en el trabajo o cuando estaba enfermo y en cama. Antes de sufrir la apoplejía era consciente de los riesgos para la salud que implica el fumar, pero no le preocupaba demasiado, nunca había intentado dejar de fumar ni había tenido intención de hacerlo. N. fumó su último cigarrillo en la tarde anterior a la apoplejía. Cuando se le preguntó sobre sus motivos para dejar de fumar, simplemente dijo: «Olvidé que era fumador». Al pedirle que se explicara, dijo que no había olvidado el hecho de que era un fumador, sino que más bien «mi cuerpo olvidó el deseo de fumar». No sintió ganas de fumar durante su estancia en el hospital, aunque tuvo la oportunidad de salir al exterior a hacerlo. Su esposa estaba sorprendida por el hecho de que no quisiera fumar en el hospital, dado el grado de su anterior adicción. N. dijo que, aunque por último había empezado a creer que su apoplejía de alguna manera había sido provocada por el tabaco, haberla sufrido no era la razón por la que había dejado de fumar. De hecho, no recordaba haber hecho ningún esfuerzo para dejar de fumar. En vez de ello, le parecía que había perdido espontáneamente todo interés por el tabaco. Cuando se le preguntó si su apoplejía podría haber destruido alguna parte de su cerebro que le hacía desear fumar, reconoció que era probable que así hubiera sido.

El señor N. sufrió una apoplejía que le dañó el lóbulo de la ínsula. De hecho, varios otros pacientes con lesión en la ínsula tenían la misma experiencia. Naqvi y sus colegas registraron a 19 fumadores

de cigarrillos con lesión en la ínsula y a 50 fumadores con daño cerebral que no afectaba a esta región. De los 19 pacientes que tenían lesionada la ínsula, 12 «dejaron de fumar con facilidad, inmediatamente, sin recaídas y sin seguir teniendo deseo de fumar». Un paciente con lesión de la ínsula dejó de fumar pero dijo que aún sentía necesidad de hacerlo.

Uno de los factores que desanima para dejar el tabaco es que con frecuencia cuando se deja de fumar se come en exceso y se gana peso. La ingesta de alimentos y la reducción del metabolismo son estimuladas por la actividad de dos tipos diferentes de neuronas cuyos cuerpos celulares se localizan en el hipotálamo lateral. Uno de estos grupos de neuronas segrega un péptido llamado hormona concentradora de melanina (HCM). En los terminales de las neuronas gabérgicas del hipotálamo lateral que forman sinapsis con neuronas HCM se encuentran receptores nicotínicos. Cuando la nicotina activa estos terminales, aumenta la liberación de GABA, lo cual inhibe a las neuronas HCM y por lo tanto suprime el apetito. Cuando las personas intentan dejar de fumar suelen desanimarse debido a que la falta de nicotina en su cerebro libera a las neuronas HCM de esta inhibición, aumentando así el apetito.

Alcohol

El alcohol tiene un enorme coste social. Un gran porcentaje de muertes y traumatismos causados por accidentes de automóvil se relaciona con el consumo del alcohol, y contribuye a la violencia y la agresión. Los alcohólicos crónicos a menudo pierden su trabajo, su hogar y su familia, y muchos mueren por cirrosis hepática, exposición a la intemperie o enfermedades causadas por las malas condiciones de vida y maltrato de su cuerpo. Las mujeres que beben durante el embarazo corren el riesgo de dar a luz niños con el síndrome alcohólico fetal, el cual incluye malformaciones de la cabeza y el cerebro, acompañadas de retraso mental. De hecho, el consumo de alcohol por mujeres embarazadas es una de las principales causas de retraso mental en el mundo occidental hoy en día. El alcohol ejerce los efectos más graves sobre el desarrollo fetal durante el período de crecimiento acelerado del cerebro, el cual tiene lugar en el último trimestre de embarazo y en los primeros años después del nacimiento. La exposición del cerebro inmaduro de rata al alcohol desencadena una extensa apoptosis, o muerte de células causada por señales químicas que activan un mecanismo genético en su interior. Los investigadores expusieron al alcohol a ratas inmaduras en diferentes momentos del período del desarrollo cerebral, encontrando que distintas regiones eran vulnerables a los efectos del alcohol en períodos diferentes.

El alcohol tiene dos lugares principales de acción: funciona como agonista indirecto de los receptores GABA A y como antagonista indirecto de los receptores NMDA. Al parecer, ambas acciones desencadenan la apoptosis. Unos investigadores encontraron que la administración de un agonista GABA A (fenobarbital, un barbitúrico) o de un antagonista NMDA (MK801) causaba daño cerebral a ratas de siete días de edad por apoptosis.

A bajas dosis, el alcohol produce un grado de euforia moderado y tiene un efecto ansiolítico. A dosis más elevadas, provoca falta de coordinación motora y sedación. En estudios con animales de laboratorio los efectos ansiolíticos se manifiestan como un escape de los efectos de castigo de los estímulos aversivos. Este fenómeno explica por qué cuando se ha bebido demasiado se suelen hacer cosas que normalmente no se harían: el alcohol suprime el efecto inhibitorio que el control social ejerce sobre su conducta.

El alcohol produce refuerzo tanto positivo como negativo. El refuerzo positivo se manifiesta como una euforia moderada. El refuerzo negativo está causado por el cese de un estímulo aversivo. Si una persona se siente ansiosa e inquieta, un fármaco ansiolítico que alivia esa molestia proporciona, cuando menos, un escape temporal de la situación desagradable.

El refuerzo negativo que aporta el efecto ansiolítico del alcohol probablemente no es suficiente para explicar el potencial adictivo de la droga. Otras drogas, como las benzodiazepinas (tranquilizantes como el valium), son ansiolíticos incluso más potentes que el alcohol, pero no se abusa de ellas tan frecuentemente. Probablemente sea la combinación específica de los efectos estimulantes y ansiolíticos —del refuerzo positivo y el negativo— lo que hace que a algunas personas les resulte tan difícil resistirse al alcohol.

El alcohol aumenta la actividad de las neuronas dopaminérgicas del sistema mesolímbico y la liberación de dopamina en el NAC. La liberación de dopamina al parecer se relaciona con el refuerzo positivo que puede producir el alcohol. Una inyección de un antagonista dopaminérgico directamente en el NAC disminuye el consumo de alcohol en ratas, como lo hace la inyección en el área tegmental ventral de un fármaco que disminuya la actividad de sus neuronas dopaminérgicas. En un estudio de doble ciego encontraron que el haloperidol, un fármaco utilizado en el tratamiento de la esquizofrenia que bloquea los receptores dopaminérgicos D2, disminuía la cantidad de alcohol que sujetos no alcohólicos bebían después. Posiblemente la droga reduzca los efectos reforzantes del alcohol. Además, los sujetos que habitualmente se sentían estimulados y eufóricos tras haber tomado una copa dijeron sentir menos estos efectos después de tomar haloperidol.

El alcohol refuerza la acción del GABA en los receptores GABA A e interfiere la transmisión de glutamato en los receptores NMDA, que intervienen en la potenciación a largo plazo, fenómeno que juega un papel importante en el aprendizaje. Por lo tanto, no es de extrañar que el alcohol, el cual antagoniza la acción del glutamato en los receptores NMDA, altere la potenciación a largo plazo e interfiera en los campos receptores de las células de lugar hipocámpicas. Posiblemente este efecto explique, al menos en parte, los efectos nocivos del alcohol sobre la memoria y otras funciones cognitivas.

El cese del consumo prolongado de alcohol (así como de heroína, cocaína, anfetamina y nicotina) disminuye la actividad de neuronas mesolímbicas y su liberación de dopamina en el NAC. Si luego se administra un antagonista indirecto de los receptores NMDA, se restaura la secreción de dopamina en el NAC. Los datos sugieren que los acontecimientos suceden de este modo: algunos de los efectos agudos de una única dosis de alcohol se deben al efecto antagonista de la droga en los receptores NMDA. La supresión a largo plazo de los receptores NMDA causa una «regulación al alza» —un aumento compensador de la sensibilidad de los receptores—. Luego, cuando cesa súbitamente el consumo de alcohol, la elevada actividad de los receptores NMDA inhibe la actividad de las neuronas del área tegmental ventral y la liberación de dopamina en el NAC.

Aunque los efectos de abstinencia de heroína se han exagerado, los producidos por la abstinencia de barbitúricos o alcohol son graves e incluso pueden ser letales. El aumento de sensibilidad de los receptores NMDA cuando se produce el efecto de rebote de los efectos de supresión del alcohol puede desencadenar crisis y convulsiones. Las convulsiones que ocasiona la abstinencia de alcohol se consideran una emergencia médica y habitualmente se tratan con benzodiazepinas. Corroborando la causa de estas reacciones, se encontró que las crisis causadas por abstinencia de alcohol se podían prevenir administrando a los ratones un fármaco que bloquea los receptores NMDA.

El segundo lugar de acción del alcohol es el receptor GABA A. El alcohol se liga a uno de los muchos de los lugares de unión de este receptor y aumenta la eficacia del GABA para abrir los canales de cloro y producir potenciales inhibidores postsinápticos. El efecto ansiolítico de los tranquilizantes benzodiazepínicos se debe a su acción como agonistas indirectos del receptor GABA A. Ya que el alcohol tiene asimismo este efecto, se puede asumir que el efecto ansiolítico del alcohol es el resultado de esta acción de la droga.

Parece ser que el efecto sedante del alcohol se ejerce también a nivel del receptor GABA A. Una sustancia (Ro15-

Figura 13.17 » Efectos del Ro15-4513, un antagonista del alcohol

A ambas ratas se les administró una inyección de alcohol, pero a la que mira de frente también se le inyectó un antagonista del alcohol.

(Fotografía por cortesía de Steven M. Paul, National Institute of Mental Health, Bethesda, MD.)



4513) neutraliza la intoxicación por alcohol, bloqueando el lugar de unión del alcohol en este receptor. En la Figura 13.17 pueden verse dos ratas que recibieron inyecciones de una cantidad suficiente de alcohol como para desvanecerse. La que mira de frente también recibió una inyección del antagonista de alcohol y parece completamente sobria.

No es probable que esta asombrosa sustancia se comercialice pronto, si es que alguna vez se hace. Aunque los efectos comportamentales del alcohol están mediados por su acción sobre receptores GABA A y receptores NMDA, las dosis altas de alcohol tienen otros efectos, potencialmente letales, en todas las células del cuerpo, incluyendo la desestabilización de las membranas celulares. Así pues, las personas que tomen algo del antagonista del alcohol podrían entonces beber hasta morir sin embriagarse.

Antes se mencionó que los receptores opioideos al parecer están implicados en los mecanismos de refuerzo que no involucran directamente a las neuronas dopaminérgicas. Los efectos reforzantes del alcohol se deben, al menos en parte, a su capacidad de desencadenar la liberación de opioideos endógenos. Varios estudios han demostrado que bloqueadores de los receptores opioideos, tales como la naloxona o la naltrexona, bloquean los efectos reforzantes del alcohol en diversas especies. Además, los opioideos endógenos pueden jugar un papel en el ansia en pacientes con alcoholismo en estado de abstinencia. Heinz y cols. encontraron que un período de abstinencia de una a tres semanas aumentaba la cantidad de receptores opiáceos en el NAC. Cuanto mayor era la cantidad de receptores, más intensa era el ansia. Posiblemente, el aumento de receptores aumentaba el efecto de los opioideos endógenos en el cerebro y actuaba como un factor que contribuía al ansia de alcohol.

Marihuana

Otra droga que las personas se administran a sí mismas con regularidad —casi exclusivamente fumándola— es el THC (tetrahidrocannabinol), el principio activo de la marihuana. El lugar de acción del receptor endógeno cannabinoide en el cerebro es el receptor CB1. Los ligandos endógenos para el receptor CB1, anandamida y 2-AG, son lípidos. La administración de una sustancia que bloquea los receptores CB1 elimina el «subidón» que produce fumar marihuana. El chocolate contiene tres sustancias químicas similares a la anandamida, aunque aún no se sabe si estas sustancias químicas se relacionan con la fuerte tentación que tiene el chocolate para muchas personas.

El THC, al igual que otras drogas con potencial adictivo, tiene un efecto estimulante en las neuronas dopaminérgicas. Chen y cols. hallaron que inyecciones locales de pequeñas cantidades de THC en el área tegmental ventral no influían en la liberación de dopamina en el NAC. Sin embargo, la inyección de THC en el NAC sí causó liberación de dopamina en ese núcleo. La droga, por lo tanto, parece ejercer su acción directamente sobre los botones terminales dopaminérgicos —presumiblemente, en los heterorreceptores presinápticos, donde aumenta la liberación de dopamina—.

Una serie de animales de laboratorio, incluyendo ratones, ratas y monos, llegan a administrarse sustancias que estimulan los receptores CB1, incluido el THC. Una mutación dirigida que bloquea la producción de receptores CB1 suprime el efecto reforzante no solo de los cannabinoides, sino también de la morfina y la heroína. Esta mutación también disminuye los efectos reforzantes del alcohol y la adquisición de la autoadministración de cocaína. El rimonabant, un fármaco que bloquea los receptores CB1, disminuye los efectos reforzantes de la nicotina.

En el hipocampo hay una alta concentración de receptores de THC. Se sabe que la marihuana afecta a la memoria: en concreto, afecta la capacidad de seguir el discurrir de un determinado asunto, con frecuencia se pierde el hilo de una conversación si hay una distracción momentánea. Los datos indican que la droga produce este efecto al alterar las funciones normales del hipocampo, el cual desempeña un papel destacado en la memoria. Las células piramidales de la región CA1 del

hipocampo liberan cannabinoides endógenos, los cuales proporcionan una señal retrógrada que inhibe a las neuronas gabérgicas que normalmente las inhiben. De esta forma, la liberación de cannabinoides endógenos facilita la activación de las células piramidales CA1 y facilita la potenciación a largo plazo.

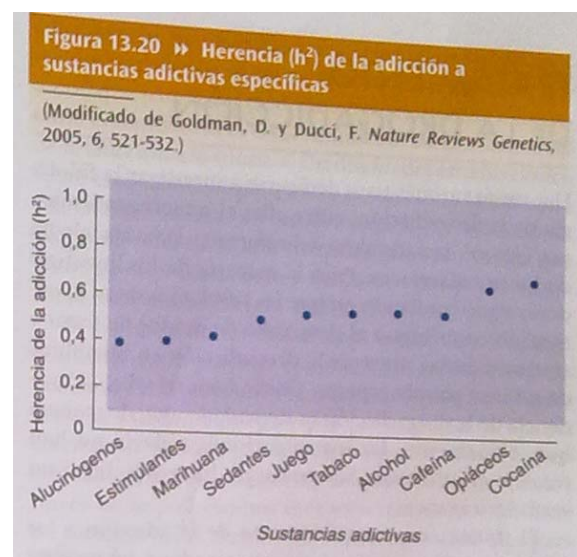
Se podría esperar que facilitar la PLP en el hipocampo reforzara sus funciones referentes a la memoria. Sin embargo, sucede lo contrario. Hampson y Deadwyler encontraron que los efectos de los cannabinoides en el rendimiento en tareas de memoria espacial eran similares a los producidos por lesiones hipocámpicas. Así pues, un exceso de activación de los receptores CB1 en el campo de CA1 parece interferir en el funcionamiento normal de la formación hipocámpica.

Hay un aumento de la Incidencia de trastornos psicóticos tales como la esquizofrenia en los consumidores de marihuana, especialmente en quienes la consumen con frecuencia, aunque puede ser que los sujetos con mayor probabilidad de síntomas psicóticos sean también los que tienen mayor probabilidad de ser consumidores de marihuana. Sin embargo, las correcciones estadísticas realizadas en estos estudios sugieren que no se puede descartar una relación causa-efecto entre consumo de marihuana y psicosis. Moore y cols. concluyen que existen ahora suficientes pruebas para advertir a los jóvenes de que el consumo de marihuana podría aumentar el riesgo de padecer una enfermedad psicótica más adelante en la vida.

HERENCIA Y DROGADICCIÓN

No todas las personas tienen la misma probabilidad de convertirse en adictas a una droga. Muchas se las ingenian para beber alcohol con moderación, e incluso muchos consumidores de drogas potentes, como la cocaína y la heroína, las utilizan con fines «lúdicos» sin llegar a depender de ellas. Los datos indican que tanto los factores genéticos como los ambientales influyen en determinar la probabilidad de que una persona consuma drogas y convertirse en adicto. Además, existen tanto factores generales (probabilidad de tomar y llegar a ser adicto de cualquier droga) como factores específicos (probabilidad de tomar y llegar a ser adicto de una determinada droga).

Tsuang y cols. estudiaron a 3.372 parejas de gemelos varones para estimar la contribución genética a la drogadicción. Encontraron factores generales genéticos y ambientales fuertes: el abuso de un tipo de droga se asociaba con el abuso de todos los demás tipos de drogas, como sedantes, estimulantes, opiáceos, marihuana y alucinógenos. El abuso de marihuana estaba especialmente influido por factores ambientales familiares. El abuso de cada tipo de droga, con excepción de los alucinógenos, estaba influido por factores genéticos particulares relacionados con dicho tipo. El abuso de heroína tenía un factor genético único especialmente fuerte. En otro estudio con parejas de gemelos varones se encontró un fuerte factor genético común para el consumo de todos los tipos de drogas. Se encontró, además, que los factores ambientales compartidos entre los gemelos influían más en el consumo que en el abuso de ella. En otras palabras, el ambiente juega un papel importante en llevar a una persona a probar una droga y quizá para continuar consumiéndola con fines recreativos, pero la genética desempeña un papel más importante en determinar si se convertirá en adicta.



Unos investigadores revisaron los estudios de gemelos que trataron de determinar en qué grado se heredan distintas clases de trastornos adictivos. La heredabilidad (h^2) es el porcentaje de variabilidad en una población particular que se puede atribuir a la variabilidad genética. El valor medio de h oscilaba entre un 0,4 para las drogas alucinógenas hasta más de un 0,7 para la cocaína.

La base genética de adicción al alcohol se ha estudiado más exhaustivamente que la adicción a cualquier otra droga. Por otra parte, su consumo no se distribuye por igual en la población: en EE UU, el 10 por ciento de la población bebe el 50 por ciento del alcohol. Muchos estudios realizados con gemelos y con personas adoptadas confirman que la razón principal de esta desproporción es genética. Pudiera ser que la predisposición al alcoholismo se debiera a diferencias en la capacidad de digerir o metabolizar el alcohol, o a diferencias estructurales o bioquímicas del cerebro. Existen datos a favor de que variaciones en el gen responsable de la producción de la alcohol deshidrogenasa, una enzima implicada en el metabolismo del alcohol, participa en la predisposición al alcoholismo. Una variante particular de este gen, de alta prevalencia en Asia oriental, es la causa de una reacción a la ingesta de alcohol que la mayoría de las personas considera desagradable y que desanima a continuar bebiendo. Sin embargo, la mayoría de los investigadores opinan que es más probable que intervengan diferencias en la fisiología cerebral —por ejemplo, en los mecanismos que controlan la sensibilidad a los efectos reforzantes de las drogas o la sensibilidad a diversos factores estresantes ambientales—. Así, una mayor sensibilidad a factores ambientales estresantes podría incitar el consumo de alcohol a fin de reducir la ansiedad relacionada con el estrés.

Los investigadores han considerado también la posibilidad de que la predisposición a la toxicomanía pueda implicar diferencias en las funciones de sistemas específicos de neurotransmisores. Por ejemplo, se ha comunicado que variaciones en los genes relacionados con el receptor opioideo μ , el receptor GABA A y el receptor colinérgico muscarínico M2 se asocian con la probabilidad de desarrollar dependencia del alcohol.

TRATAMIENTO DE LA DROGADICCIÓN

El tratamiento más frecuente de la adicción a los opiáceos es el mantenimiento con metadona, un potente opiáceo al igual que la morfina o la heroína. Si estuviera disponible en forma apta para inyección, se abusaría de ella (de hecho, los ambulatorios que disponen de metadona deben controlar cuidadosamente sus existencias para evitar que se robe y venda a consumidores de opiáceos). En los programas de mantenimiento con metadona se administra la droga a los pacientes en forma de un líquido, el cual deben beber en presencia del personal que supervisa este procedimiento. Ya que la administración por vía oral aumenta lentamente el nivel de opiáceos en el cerebro, la droga no produce un «subidón», como lo haría una inyección de heroína. Además, como el efecto de la metadona es duradero, los receptores opioideos del paciente están ocupados durante bastante tiempo, lo cual significa que una inyección de heroína tiene poco efecto. Por supuesto, una dosis muy alta de heroína desplazaría la metadona de los receptores opioideos y produciría un «subidón», de manera que el método no es infalible.

Un fármaco más reciente, la buprenorfina, promete ser un medicamento aún mejor que la metadona para tratar la adicción a los opiáceos. La buprenorfina es un agonista parcial del receptor opioideo μ . Esta acción reduce los efectos del ligando de un receptor en regiones de alta concentración y los aumenta en las regiones de baja concentración. La buprenorfina bloquea los efectos de los opiáceos y por sí misma solo produce un débil efecto opiáceo. A diferencia de la metadona, es poco valorado en el mercado ilícito de drogas. Un ensayo clínico comparativo con grupo de referencia aleatorizado comparó la eficacia de la buprenorfina y de la buprenorfina combinada con naloxona en la recuperación de adictos a los opiáceos. Los sujetos de los dos grupos en tratamiento con drogas dijeron que sentían menos ansia de la droga que los del grupo de referencia. La proporción de sujetos que siguieron absteniéndose de la droga fue un 17,8 por ciento.

de los tratados con buprenorfina, un 20,7% de los tratados con la combinación de las dos drogas y solo un 5,8 por ciento de los que recibieron una sustancia placebo. Después de un mes, se les administró a todos los sujetos buprenorfina y naloxona durante 11 meses. El porcentaje de sujetos que se abstuvieron de la droga (determinado por la ausencia de opiáceos en muestras de orina) osciló entre el 35,2 y el 67,4 por ciento en diversos momentos a lo largo del período de 11 meses. Una de las mayores ventajas de la buprenorfina, aparte de su eficacia, es que se puede utilizar en tratamiento ambulatorio. Si se le añade una pequeña dosis de naloxona se asegura que la combinación de drogas no tenga potencial adictivo —y, de hecho, causará síntomas de abstinencia si la toma un adicto que en ese momento está tomando un opiáceo—. Los servicios de emergencia suelen disponer de bloqueantes de los receptores opioideos tales como la naloxona o la naltrexona, para auxiliar a pacientes que han tomado una sobredosis de heroína, y así se han salvado muchas vidas.

Las sustancias que bloquean los receptores de dopamina bloquean los efectos reforzantes de la cocaína y la anfetamina, pero también producen disforia y anhedonia. Las personas no suelen tolerar los sentimientos desagradables que producen estas sustancias, de manera que no son tratamientos útiles para los consumidores de cocaína y anfetamina. Las sustancias que estimulan los receptores de dopamina pueden reducir la dependencia de la cocaína o la anfetamina, pero son tan adictivas como las drogas a las que sustituyen y tienen los mismos efectos perjudiciales sobre la salud.

Carrera y cols., acoplaron cocaína con una proteína extraña para el organismo y lograron estimular el sistema inmunitario de ratas para que desarrollara anticuerpos contra la cocaína. Los anticuerpos se unieron con las moléculas de cocaína e impidieron que cruzaran la barrera hematoencefálica. En consecuencia, estas ratas «inmunizadas contra la cocaína» eran menos sensibles a sus efectos activadores, y los niveles cerebrales de cocaína en dichos animales eran menores tras una inyección de la misma. Los resultados de estos estudios con animales y de ensayos clínicos con seres humanos son prometedores y se están realizando ensayos más amplios con seres humanos. Al menos en teoría, el tratamiento de las adicciones mediante inmunoterapia debería interferir solo la acción de la droga que se consume y no el funcionamiento normal de los mecanismos de refuerzo.

Dewey y cols. descubrieron que un agonista del GABA, el GABA gamma-vinílico (GVG), disminuía la cantidad de dopamina liberada en el NAC tras inyectar cocaína a una rata. Este hallazgo sugirió que el GVG podría reducir también los efectos reforzantes de la cocaína, y Dewey y cols encontraron que así era. Trataron previamente con GVG a babuinos y encontraron que los animales dejaban de aprender una respuesta de preferencia de lugar condicionada mediante cocaína. El GVG no es una droga adictiva y se ha utilizado para el tratamiento de trastornos convulsivos tanto en adultos como en niños, de modo que parece un medicamento seguro.

Se ha utilizado un tratamiento similar al del mantenimiento con metadona como complemento en el tratamiento de la adicción a la nicotina. Desde hace varios años, se pueden conseguir por prescripción facultativa chicles con nicotina y, más recientemente, se han comercializado parches transdérmicos que liberan nicotina a través de la piel. Ambos métodos mantienen un nivel de nicotina en el cerebro lo suficientemente alto para disminuir el ansia de nicotina. Una vez que el hábito de fumar ha disminuido, se puede disminuir la dosis de nicotina para que la persona deje la droga. No obstante, la terapia de mantenimiento de nicotina es más eficaz si forma parte de un programa de apoyo psicológico.

Una de las limitaciones del tratamiento del tabaquismo mediante mantenimiento con nicotina es que este método no proporciona un importante componente no nicotínico del acto de fumar; las sensaciones que produce el humo del cigarrillo en las vías aéreas. Los estímulos asociados con la administración de drogas adictivas juegan un papel importante en el mantenimiento de un hábito adictivo. Fumadores que evaluaron el grado de placer proporcionado por bocanadas de cigarrillos

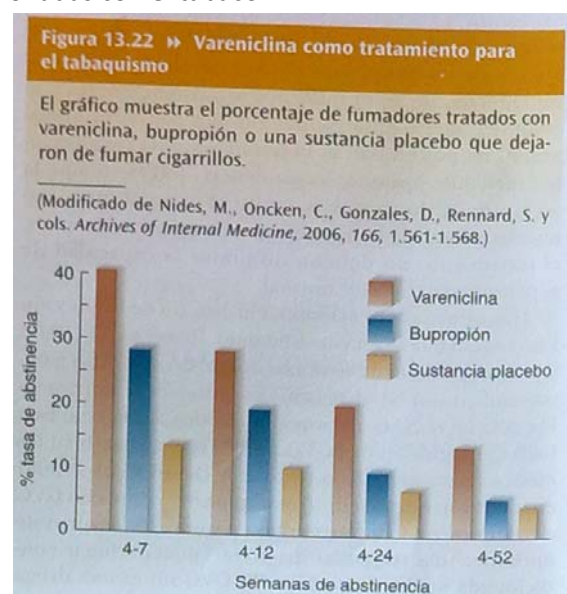
normales y de otros sin nicotina en los siete primeros segundos, que es menos tiempo que el que necesita la nicotina para salir de los pulmones, penetrar en la sangre y llegar al cerebro, dijeron que una bocanada de un cigarrillo sin nicotina les producía sentimientos de euforia y satisfacción así como disminución del deseo de fumar igual de intensos. Por otra parte, si se bloquea la sensación del humo del cigarrillo en las vías aéreas inhalando un anestésico local, disminuye la satisfacción que produce fumar. Los cigarrillos sin nicotina no son un sustituto del todo adecuado de los cigarrillos normales, ya que la nicotina en sí misma —y no los otros componentes del humo— contribuye marcadamente a las sensaciones que se perciben en las vías aéreas. De hecho, el trimetafan, una sustancia que bloquea los receptores nicotínicos pero no atraviesa la barrera hematoencefálica, disminuye los efectos sensitivos al fumar y reduce la satisfacción. Puesto que el trimetafan no interfiere los efectos de la nicotina sobre el cerebro, este hallazgo indica que los efectos centrales de la nicotina no son suficientes por sí mismos para mantener la adicción a la nicotina; la combinación de una señal inmediata de los efectos sensitivos del humo del cigarrillo en las vías respiratorias y un efecto más aplazado y más continuo, de la nicotina sobre el cerebro es lo que hace que el fumar sea tan adictivo.

Los cannabinoides endógenos están implicados en los efectos reforzantes de la nicotina así como en los de la marihuana. Un ensayo clínico ha informado de que el rimonabant, una sustancia que bloquea los receptores CB1, resultó eficaz para ayudar a los fumadores a dejar su hábito. Una de las ventajas significativas de la sustancia fue una disminución de la ganancia de peso que habitualmente se asocia con dejar de fumar lo cual suele desanimar a los fumadores que están intentando dejarlo. Los endocannabinoides estimulan la ingesta de alimentos, al parecer aumentando la liberación de HCM y de orexina. El bloqueo de los receptores CB1 suprime este efecto y ayuda a neutralizar los efectos de la privación de nicotina en dichas neuronas.

Otro fármaco, la anfebutamona (bupropión), es un antidepresivo que actúa como inhibidor de la recaptación de catecolaminas y se ha aprobado en muchos países para utilizarlo en el tratamiento de la adicción a la nicotina. Brody y cols. hallaron que los fumadores tratados con anfebutamona presentaban menor grado de actividad en la corteza prefrontal medial y decían sentir un ansia menos intensa cuando se les mostraban señales relacionadas con el tabaco.

Otro fármaco más, la vareniclina, se ha aprobado para su uso terapéutico en el tratamiento de la adicción a la nicotina. La vareniclina actúa como agonista parcial de los receptores nicotínicos. En tanto que agonista nicotínico parcial, la vareniclina mantiene un nivel de activación de los receptores nicotínicos moderado pero impide que un nivel elevado de nicotina proporcione un nivel excesivo de estimulación. La Figura 13.22 muestra los efectos del tratamiento con vareniclina y anfebutamona sobre los índices de abstinencia continuada de fumadores que participaron en un estudio con grupo de referencia tratado con sustancia placebo, de doble ciego y aleatorizado.

Al final del programa de tratamiento de 52 semanas de duración, el 14.4 por ciento de los fumadores tratados con vareniclina seguían sin fumar, en comparación con el 6,3 por ciento y el 4,9 por ciento de los fumadores tratados con anfebutamona y con sustancia placebo, respectivamente.



Varios estudios han demostrado que los antagonistas opioideos reducen el valor reforzante del alcohol en una serie de especies, incluyendo la nuestra. Este hallazgo sugiere que el efecto reforzante del alcohol —al menos en parte— se produce por la secreción de opioideos endógenos y la activación de los receptores opioideos en el cerebro. En un estudio los investigadores prepararon un estudio de doble anonimato con un grupo tratado con sustancia placebo y un grupo de referencia en el que participaron 16 hombres y mujeres universitarios, para investigar los efectos de la naltrexona en bebedores sociales. Ninguno de los participantes abusaba del alcohol y se confirmó mediante pruebas de embarazo que las mujeres no estaban embarazadas. Se reunieron alrededor de una mesa en un bar-restaurant de la localidad para beber durante tres sesiones de dos horas con un intervalo de dos semanas. Durante varios días antes del encuentro, ingirieron cápsulas que contenían o bien naltrexona o bien una sustancia placebo inerte. Los resultados demostraron que la naltrexona aumentaba el tiempo que se tardaba en tomar el primer sorbo y en tomar una segunda copa, y que el nivel de alcohol en sangre de los participantes tratados con naltrexona eran más bajos al final de la sesión. En general, a quienes habían tomado naltrexona les pareció que sus bebidas no sabían muy bien —de hecho, algunos de ellos pidieron una bebida diferente tras tomar el primer trago—.

En la actualidad, muchos programas de tratamiento están utilizando la administración de liberación mantenida de naltrexona para ayudar a tratar el alcoholismo, y los resultados obtenidos con dicha sustancia han sido alentadores. La naltrexona puede incluso reducir el ansia de fumar.

Se ha estudiado la capacidad del acamprosato, un antagonista del receptor NMDA que se ha utilizado para tratar los trastornos convulsivos, para controlar las crisis inducidas por abstinencia de alcohol. Los investigadores descubrieron que la sustancia tenía una ventaja inesperada: los pacientes con alcoholismo a quienes se les administró tendían menos a comenzar a beber de nuevo. En un estudio de doble anonimato realizado en Europa se encontró que la combinación de acamprosato y naltrexona era más eficaz que cualquiera de estos fármacos por separado en el tratamiento de recuperación del alcoholismo.