

# TEMA 13. DROGADICCIÓN

## 1.-CARACTERÍSTICAS COMUNES DE LA ADICCIÓN

El término adicción deriva del vocablo latino *addicere*, "condenar". Alguien que es adicto a una droga se encuentra, de alguna manera, sometido a una servidumbre involuntaria: está obligado a cumplir las exigencias de su dependencia a las drogas.

Drogas recreativas: drogas que producen efectos placenteros al ingerirlas, beberlas o fumarlas. La droga recreativa más universal, es el alcohol etílico. Las drogas que causan adicción son: Alcohol etílico, barbitúricos, benzodiazepinas, marihuana, nicotina, opiáceos (heroína, morfina, etc), fenciclidina (polvo de ángel) y ketamina, cocaína y anfetamina.

### 1.1-REFUERZO POSITIVO

Para que una droga provoque dependencia, primero ha de reforzar la conducta. Si, en una situación particular, a una conducta le sigue regularmente un estímulo apetitivo, esa conducta se hará más frecuente en dicha situación. El acontecimiento de un estímulo apetitivo activa un mecanismo de refuerzo en el cerebro que aumenta la probabilidad de que se repita la respuesta más reciente en la situación presente.

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. Por ejemplo, una rata o un mono aprenderán rápidamente a presionar la palanca que controla el dispositivo que le inyecta cocaína a través de un tubo de plástico insertado en una vena.

#### 1.1.1- PAPEL EN LA DROGADICCIÓN

**La eficacia de un estímulo reforzante es mayor si ocurre inmediatamente después de que se dé la respuesta. La contigüidad temporal del refuerzo tuvo preferencia sobre la cantidad.**

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.

Nuestros mecanismos de refuerzo evolucionaron para ocuparse de los efectos inmediatos de nuestra conducta. Los efectos reforzantes inmediatos de una droga adictiva puede, en algunos individuos, prevalecer sobre la consciencia de sus efectos aversivos a largo plazo.

Si una droga adictiva se toma por una vía de acción lenta, el refuerzo también puede ocurrir, pero el proceso es algo más complicado. Si una persona toma una píldora y varios minutos después experimenta una sensación de euforia, sin duda recordará el hecho de tragar la pastilla. 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 (la euforia producida por la droga).

Otros procesos cognitivos también contribuyen al refuerzo, por ejemplo, la expectativa de que se den efectos euforizantes.

### 1.1.2-MECANISMOS NEURALES

Todos los refuerzos naturales tienen un efecto fisiológico común: causan la liberación de DOPAMINA en el NÚCLEO ACCUBENS. Este efecto no es el único de los estímulos reforzantes, incluso los estímulos aversivos pueden desencadenar la liberación de dopamina. **La liberación de dopamina parece ser una condición necesaria (aunque no suficiente) para que tenga lugar el refuerzo positivo.**

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). Como resultado de estos cambios, se observa un aumento de la activación del NAC, que se localiza en el cuerpo estriado ventral. Los cambios posteriores que origina 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.

**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.** Las investigaciones encontraron que cuando los adictos a la cocaína veían un vídeo en el que aparecía alguien fumando cocaína se daba un aumento en el cuerpo estriado dorsal, pero no en el cuerpo estriado ventral.

## 1.2-REFUERZO NEGATIVO

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. La tolerancia se debe a los intentos del cuerpo de compensar el estado desacostumbrado que produce la intoxicación de heroína. 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.
- Los **síntomas de abstinencia** son básicamente los opuestos a los efectos que causa la droga en sí. Cuando se deja de tomar la droga, los mecanismos compensadores se dejan sentir, sin ser compensados por la acción de la droga. Los efectos de la abstinencia son desagradables, pero desaparecen tan pronto como se toma algo de la droga, lo que produce un refuerzo negativo.

## 1.3-ANSIA Y RECAÍDA

Un antiguo adicto a la droga puede experimentar a veces un ansia intensa que le lleva a recaer. 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 motivados (incitan a actuar).

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.

**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.**

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

La administración libre de cocaína o la presentación de un estímulo asociado previamente con la cocaína restablece la conducta de búsqueda de la droga. La CPFvm juega un papel inhibitorio o de supresión en este restablecimiento., mientras que la CCA<sub>d</sub> (corteza cingulada anterior dorsal) juega uno facilitador, interviene en el ansia. En estudios de neuroimagen funcional se ha hallado que el ansia de drogas adictivas y de refuerzos naturales, tales como una comida apetecible, aumenta la actividad de la CCA, la COF, la ínsula y la corteza prefrontal dorsolateral. La drogadicción a largo plazo se asocia con disminución de actividad en la corteza prefrontal e incluso con disminución de la cantidad de sustancia gris prefrontal, lo cual puede perjudicar la capacidad de juicio y de inhibición de respuestas inadecuadas, tales como consumo de drogas posterior. La cantidad de activación de la corteza prefrontal medial estaba inversamente relacionada con la cantidad de cocaína que los cocainómanos tomaban habitualmente cada semana: cuanto menor era la actividad cerebral, mayor era la cantidad de cocaína que la persona consumía.

La prevalencia de esquizofrenia es más alta en los drogadictos que en la población general. La vulnerabilidad de los adolescentes al potencial adictivo de las drogas puede estar asociada con la inmadurez relativa de la corteza prefrontal. Los estímulos estresantes (incluso los que ocurren en una etapa temprana de la vida) aumentan la vulnerabilidad a la drogadicción.

## **2.- DROGAS DE CONSUMO FRECUENTE**

### **2.1- OPIÁCEOS**

La adicción a los opiáceos tiene un alto coste, tanto personal como social, porque:

-ya que la heroína es una droga ilegal en la mayoría de los países, un adicto se convierte, en un delincuente.

- debido a la tolerancia, la persona tiene que ir aumentando su dosis de droga para conseguir un subidón.

-un adicto a los opiáceos utiliza a menudo jeringuillas en malas condiciones higiénicas, se han expuesto así a contraer hepatitis o el virus del sida.

-si la mujer adicta está embarazada, su bebé también ser hará dependiente de la droga, ya que esta atraviesa muy fácilmente la barrera placentaria.

-consecuencias letales.

### 2.1.1- BASES NEURALES DE LOS EFECTOS REFORZANTES

Los opiáceos producen:

- Analgesia: los receptores responsables son los de la sustancia gris periacueductal.
- Hipotermia: los receptores responsables son los del área preóptica.
- Sedación: responsables los receptores de la formación reticular mesencefálica.
- Refuerzo: responsables los receptores del área tegmental ventral y el NAC.

Existen tres tipos principales de receptores opioides: mu, delta y kappa. **Los mu y los delta son responsables de la analgesia, del refuerzo y de los síntomas de abstinencia, mientras que la estimulación de los receptores kappa produce efectos aversivos.**

La liberación de opioides endógenos puede jugar un papel en los efectos reforzantes de estímulos naturales, tales como el agua, e incluso de otras drogas adictivas, tales como el alcohol.

### 2.1.2- 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 se denomina **abstinencia precipitada por antagonista** consiste en administrar un opiáceo durante un tiempo prolongado y luego bloquear sus efectos mediante un antagonista. 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. Estudios sugieren que los receptores opioides 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. Las lesiones en el locus coeruleus reducen la gravedad de los síntomas de abstinencia inducidos por el antagonista.

## 2.2- DROGAS ESTIMULANTES: COCAÍNA Y ANFETAMINA

La cocaína inhibe la recaptación de dopamina a nivel de los botones terminales, y la anfetamina hace que los transportadores de dopamina presentes en los botones terminales funcionen a la inversa, liberando dopamina desde los botones terminales.

Además de producir un estado de alerta, activación y refuerzo positivo, la cocaína y la anfetamina pueden provocar síntomas psicóticos que recuerda a los de la esquizofrenia paranoide.

Los efectos reforzantes de la cocaína y de la anfetamina están mediados por un aumento de dopamina en el NAC.

El consumo crónico de metanfetamina se asocia con una cantidad reducida de axones y terminales dopaminérgicos en el cuerpo estriado ( como indica la disminución de la cantidad de transportadores de dopamina que se entran allí), lo cual puede intervenir en el desarrollo de ala hipofrontalidad.

### **2.3- NICOTINA**

Durante mucho tiempo no se ha reconocido que la nicotina es una potente droga adictiva debido principalmente a que no causa intoxicación y a que la facilidad con que se pueden conseguir cigarrillos y otros productos de tabaco no hace necesario que los adictos se comprometan en actividades ilegales.

Sin embargo, el ansia de nicotina tiene un alto poder de motivación. La nicotina estimula la liberación de neurotransmisor en neuronas dopaminérgicas mesolímbicas, y la inyección de nicotina en el área tegmental ventral tiene efectos reforzantes.

Los receptores canabinoideos CB1 también participan en los efectos reforzantes de la nicotina.

La nicotina del cigarro activa los receptores colinérgicos nicotínicos, pero también los desensibiliza, lo que provoca desagradables síntomas de abstinencia.

La activación de los receptores nicotínicos en los botones terminales presinápticos del área tegmental ventral produce asimismo potenciación a largo plazo (PLP).

La lesión de la ínsula se relaciona con dejar de fumar, lo cual sugiere que esta región interviene en el mantenimiento de la adicción al tabaco.

La estimulación mediante nicotina de la liberación GABA en el hipotálamo lateral disminuye la actividad de las neuronas HCM y reduce la ingesta de alimentos, lo que explica por qué al dejar de fumar a menudo se engorda.

### **2.4- ALCOHOL**

La exposición al alcohol durante el período de rápido desarrollo cerebral (que tiene lugar en el último trimestre de embarazo y en los primeros años después del nacimiento) tiene efectos devastadores y es una de las principales causas de retraso mental. Esta exposición origina pérdida neural debida a apoptosis (es una forma de muerte celular, que está regulada genéticamente). En ratas, la ingesta de alcohol durante la etapa correspondiente a la adolescencia puede predisponer a un consumo elevado de alcohol en una etapa posterior de la vida. El alcohol y los barbitúricos tienen efectos similares.

Ejerce efectos reforzantes positivos y, a través de su acción ansiolítica, tiene asimismo efectos de refuerzo negativo. Actúa como antagonista indirectos en los receptores NMDA y como agonista directo en los receptores GABAA, y estimula la liberación de dopamina en el NAC.

La abstinencia tras un consumo excesivo de alcohol prolongado puede producir convulsiones, efecto que parece deberse a una regulación al alza compensadora de los receptores NMDA.

La liberación de opioides endógenos también desempeña un papel en los efectos reforzantes del alcohol: **el aumento de cantidad de receptores opioides "mu" durante la abstinencia de alcohol puede intensificar el ansia.**

## **2.5- MARIHUANA**

El principio activo de la marihuana, el THC, estimula los receptores cuyo ligando natural es la anandamida. El THC, al igual que otras drogas adictivas, estimula la liberación de dopamina en el NAC. El receptor CB1 es responsable de los efectos fisiológicos y Comportamentales del THC y los cannabinoides endógenos.

Una mutación dirigida contra los receptores CB1 reduce los efectos reforzantes del alcohol, la cocaína y los opiáceos, así como los de los cannabinoides.

El bloqueo de los receptores CB1 disminuye asimismo los efectos reforzantes de la nicotina.

Los cannabinoides producen alteraciones de la memoria al actuar sobre las neuronas gabérgicas inhibitoras del campo CA1 de la formación hipocámpica. Dos informes inquietantes indican que el consumo de marihuana se relaciona con la incidencia de la esquizofrenia.

## **3.- HERENCIA Y DROGADICCIÓN**

No todas las personas tienen la misma probabilidad de convertirse en adictas a una droga. 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.

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. Los factores ambientales compartidos entre los gemelos influían más en el consumo que en el abuso de ella.

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  $h^2$  oscila 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.

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 responsables de la producción de la alcohol deshidrogenasa, participa en la predisposición al alcoholismo.

Variaciones en los genes relacionados con el receptor opioideo "MU", el receptor GABAA y el receptor colinérgico muscarínico M2 se asocian con la probabilidad de desarrollar dependencia del alcohol.

#### 4.- TRATAMIENTO DE LA DROGADICCIÓN

El tratamiento más frecuente de la adicción a los opiáceos es el mantenimiento con **metadona**. Además como su efecto es duradero, los receptores opioideos del paciente están ocupados durante bastante tiempo. Lo cual significa que una inyección de heroína tiene poco efecto.

Un fármaco más reciente, la **buprenorfina**, promete ser un medicamento aún mejor que la metadona. La buprenorfina es un agonista parcial del receptor opioideo mu. Bloquea los efectos de los opiáceos y por sí misma solo produce un débil efecto opiáceo. Es poco valorado en el mercado ilícito de drogas. **Una de las mayores ventajas de la buprenorfina, aparte de su eficacia, es que se puede utilizar en tratamiento ambulatorio.**

El **GVG** (GABA gamma-vinílico) parece prometedor para tratar la adicción a la cocaína.

El **rimonabant**, un antagonista de los receptores CB1 ayuda a dejar de fumar y reduce la probabilidad e engordar. La **vareniclina**, un agonista parcial del receptor nicotínico, puede ser incluso más eficaz.

Para el tratamiento del alcoholismo está la **naltrexona**, un bloqueante de los receptores opioideos que reduce los efectos reforzantes de la droga.