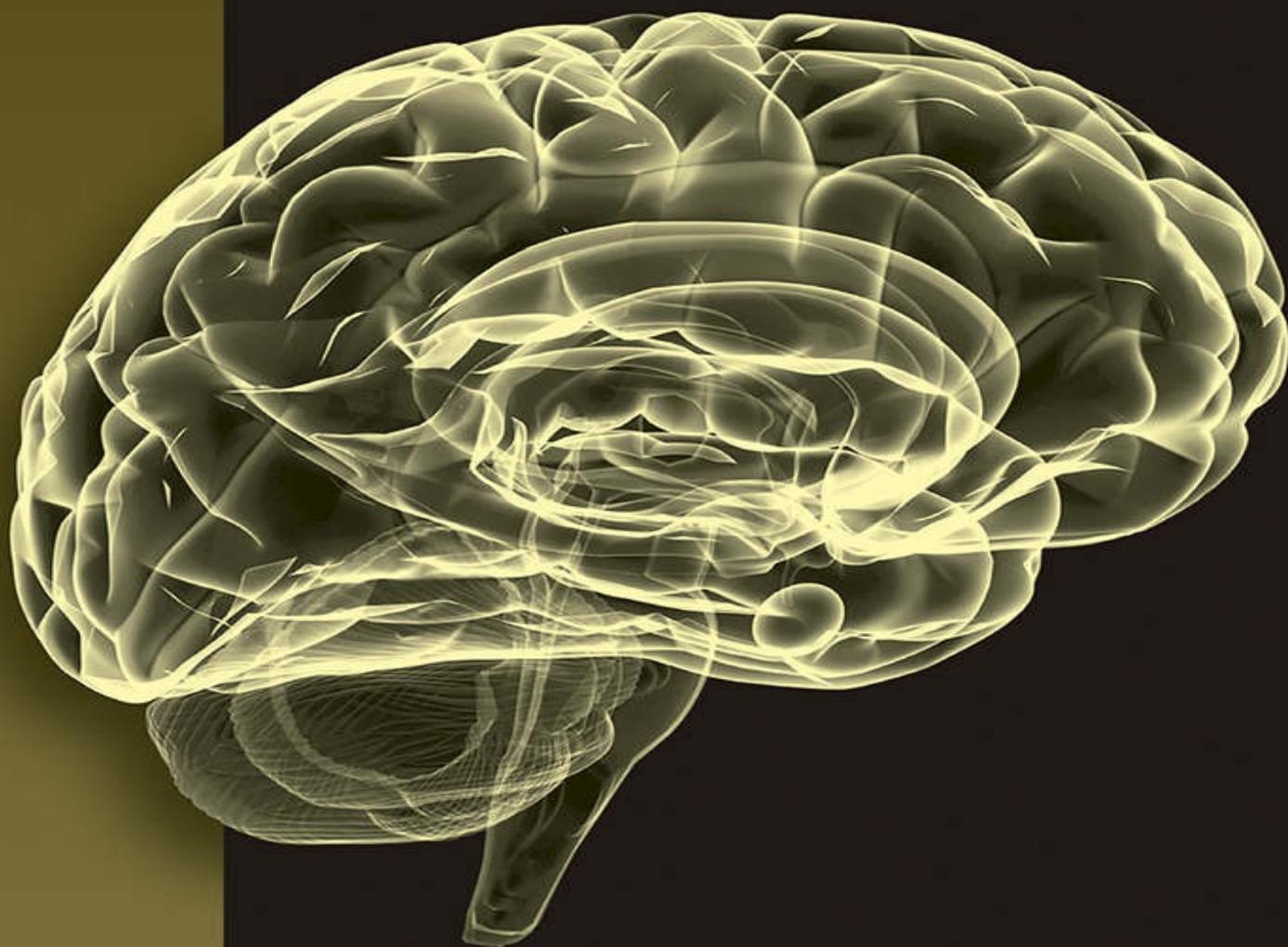


EL CEREBRO ADICTO

Por qué abusamos de las drogas,
el alcohol, la nicotina
y muchas cosas más



MICHAEL KUJAR, PH.D.



EDICIONES UC

El Cerebro Adicto

Por qué abusamos de las drogas,
el alcohol, la nicotina
y muchas cosas más

Michael Kuhar

Traductores

Liliana Corvalán Droby
José Antonio Fuentealba Evans
Katia Gysling Caselli



EDICIONES UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE
Vicerrectoría de Comunicaciones
Alameda 390, Santiago, Chile

editorialedicionesuc@uc.cl
www.ediciones.uc.cl

EL CEREBRO ADICTO
Por qué abusamos de las drogas, el alcohol, la nicotina y muchas cosas más
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

© Inscripción N° 264.231
Derechos reservados
Abril 2016
ISBN N° 978-956-14-1804-2
ISBN Digital N° 978-956-14-1841-7
Diseño:
versión impresa | producciones gráficas ltda.

CIP-Pontificia Universidad Católica de Chile

Kuhar, Michael J.

El cerebro adicto: por qué abusamos de las drogas, el alcohol, la nicotina y muchas cosas más / Michael Kuhar.
Incluye notas bibliográficas.

1. Adicción narcóticos.
2. Trastornos relacionados con sustancias.
3. Abuso de drogas.

I. t.

2016 616.86 + dc 23 RCAA2

Diagramación digital: ebooks Patagonia

www.ebookspatagonia.com
info@ebookspatagonia.com

Authorized translation from the English language edition, entitled ADDICTED BRAIN, THE: WHY WE ABUSE DRUGS, ALCOHOL, AND NICOTINE, 1st Edition by MICHAEL KUHAR, published by Pearson Education, Inc, publishing as FT Press, Copyright © 2012.

All rights reserved. No part of this book may be reproduced or transmitted in any form or by any means, electronic or mechanical, including photocopying, recording or by any information storage retrieval system, without permission from Pearson Education, Inc.

SPANISH language edition published by PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE, A TRAVÉS DE EDICIONES UC, Copyright © 2016.

Índice

[Agradecimientos](#)

[Presentación](#)

[Introducción](#)

[Capítulo 1 • ¿Qué hay en este libro y por qué debiera leerlo?](#)

[Capítulo 2 • Grabado a fuego: qué nos dicen los animales sobre el deseo del humano por las drogas](#)

[Capítulo 3 • Sintándose bien: el sistema de gratificación propio del cerebro](#)

[Capítulo 4 • El ABC de la acción de las drogas en el cerebro](#)

[Capítulo 5 • ¡El desarrollo del lado oscuro!](#)

[Capítulo 6 • ¿Por qué las drogas son tan potentes?](#)

[Capítulo 7 • El cerebro está cambiando, ¡por un largo tiempo!](#)

[Capítulo 8 • ¿Puedo volverme un adicto?](#)

[Capítulo 9 • Estrés, estatus social y drogas](#)

[Capítulo 10 • Juego, sexo y comida](#)

[Capítulo 11 • ¿Qué más me hacen las drogas?](#)

[Capítulo 12 • Mujeres y adolescentes](#)

[Capítulo 13 • Tratamiento: ¿cómo puedo mejorar?](#)

[Capítulo 14 • ¿Qué nos depara el futuro?](#)

[Glosario](#)

*Este libro está dedicado a los afectados por una enfermedad del cerebro,
a sus cuidadores y cercanos, así como a los investigadores
y su esperanza por un futuro mejor.*

Agradecimientos

Varias personas hicieron importantes contribuciones a este libro. Agradezco a la Dra. Joanna Perry, quien editó, contribuyó en varios capítulos y obtuvo los permisos para reproducir datos publicados; Sylvia Wrobel, quien contribuyó en los tres primeros capítulos; Jordan Licata, quien compiló el glosario; y Janie Langford, quien ayudó a obtener permisos.

También deseo agradecer a otras personas que contribuyeron al libro de diversas maneras:

Jo Tunstall, Pat Harris, Brenda Lloyd, Susan Marshall, Dr. David Gorelick, Dr. Eliot Gardner, Dr. Roy Wise, Dr. Leonard Howell, Dr. Heather Kimmel y Dr. Darryl Neill.

A los editores, Russ Hall y Kirk Jensen, quienes proveyeron el asesoramiento necesario y la asistencia en cada paso del camino.

Estoy muy agradecido por mis mentores, colegas y alumnos, quienes, durante más de cuatro décadas, me han ayudado a desarrollar mis habilidades y conocimientos que hicieron que este libro fuera posible. El apoyo de los Institutos Nacionales de la Salud (NIH, EE.UU.) fue esencial.

Finalmente, agradezco al programa Fulbright y a los colegas de la Pontificia Universidad Católica en Santiago, Chile, en especial a la Dra. Katia Gysling, que ayudaron a dar forma a este libro en mi mente.

Presentación

Resulta muy grato presentar este libro, fruto de la colaboración entre el Prof. Michael Kuhar y el equipo del CEDA-UC. Ambos avocados a la importantísima tarea de generar y difundir un conocimiento científico actualizado y de primer nivel, respecto al consumo de drogas. Esta iniciativa se propone con total éxito, traducir a un lenguaje sencillo y accesible a cualquier lector interesado, toda la biología que sustenta el desarrollo de una dependencia a una droga, sin descuidar la importancia del ambiente social y sus influencias.

Me parece necesario destacar, que la explicación de lo que ocurre en nuestro cerebro con el uso repetido de drogas y cómo se va produciendo el tránsito hacia la pérdida de libertad de una persona que termina dependiendo de una droga, no son cuestiones meramente académicas. Si no que tienen implicancias fundamentales en la forma de abordar el problema del consumo de alcohol y otras drogas a nivel político, sanitario y ético.

Este libro refuerza la convicción de que el consumo de drogas es un problema de salud pública y que debe abordarse con la misma mirada que otros problemas de salud crónicos. Esto significa en primer lugar fortalecer la prevención para que consuma la menor población posible y retrasar el inicio del consumo de aquellos que consuman cualquier droga y en segundo lugar entregar un tratamiento oportuno y de calidad a las personas que requieren ayuda producto de su trastorno por consumo de drogas. Además la información contenida en los distintos capítulos de este libro, nos permite acercar a toda la población hispanoparlante, argumentos consistentes para desterrar definitivamente el Estigma que aún recae sobre los consumidores de drogas y especialmente sobre aquellos que se han visto más dañados por el consumo.

Contar con publicaciones como esta, se hace especialmente valioso cuando la opinión pública se ve muchas veces confundida por información de mala calidad o sesgada y resulta complejo para el público general, acceder a las fuentes primarias del conocimiento tanto por dificultades idiomáticas como por la aridez de las publicaciones científicas. Es

notable su claridad al exponer que las grandes diferencias de prevalencia de consumo entre drogas lícitas e ilícitas, se explican por la mayor facilidad de acceso a estas sustancias y no por que las primeras sean más adictivas. Por lo tanto agradezco a la Dra. Gysling y a su equipo del CEDA-UC por este nuevo aporte al campo del uso problemático de sustancias en nuestro país. Confío en que este texto resultará en una herramienta para fortalecer el mensaje de protección de la salud frente al riesgo que significa el consumo de drogas y para continuar con el trabajo de desestigmatizar a las personas que sufren problemas por el consumo de drogas.

Dr. Mariano Montenegro Corona

Director
Servicio Nacional para la Prevención y Rehabilitación
del consumo de Drogas y Alcohol

Introducción

Unos amigos de Robert lo convencieron de que probara crack de cocaína en una fiesta cuando tenía 17 años. Esta experiencia ocupó un lugar en su cabeza que solo él podía imaginar, y quería más, más, más. Tres años más tarde, ya no pudo mantener su trabajo. Sus dientes estaban sueltos y dos se habían caído. Robó. Vendió su cuerpo. ¡Hizo todo por conseguir más! Ha estado en rehabilitación dos veces y ha vuelto a la calle, y todo lo que quería era más.

Este es un libro sobre seducción, increíble placer y un mundo dentro de su cabeza que es a la vez fantasía y realidad. No es fácil dejar este mundo de fantasía y, como todas las fantasías, puede ser un problema si usted no puede volver al mundo real donde usted necesita vivir, trabajar, pagar cuentas y cuidar de sus seres queridos. Las drogas, el cerebro y la adicción crean esta tierra de los sueños de ilusión, pero puede convertirse rápidamente en un infierno, y a menudo ocurre.

La investigación nos ha enseñado cómo las drogas y otros placeres afectan el cerebro. Resulta que todas las drogas, el juego, el uso de Internet y el chocolate afectan el cerebro de manera similar. La importancia de este descubrimiento se extiende mucho más allá de saber sobre el abuso de drogas y el placer; impacta en la ética y la moral, la naturaleza del cerebro como un órgano para la sobrevivencia, la evolución del cerebro, y lo bueno, lo malo y lo feo de la naturaleza humana. Cualquier cosa que revele los caprichos y las limitaciones del cerebro humano es útil y un apoyo para todos nosotros. Comprender el cerebro y el comportamiento humano es un requisito básico para establecer metas objetivas para el mejoramiento personal y social.

Aparte de los descubrimientos asombrosos, una gracia especial de este libro es la inclusión de técnicas maravillosas que nos ayudan a examinar los cerebros de los consumidores de drogas. Por ejemplo, el desarrollo de sistemas de imágenes del cerebro nos permite estudiar cómo las drogas afectan el cerebro sin invadir físicamente la cabeza. Esto es algo que no nos imaginábamos hace unas décadas.

Hay muchas otras excelentes técnicas, tales como la autoadministración de drogas y el

análisis bioquímico de los tejidos. Cuando digo esto, para mí es una gloria y me doy cuenta de que revela algo acerca de mí y de mis gustos, y lo invito a usted a compartir esto. Tengo la suerte de que he estado más de cuatro décadas haciendo ciencia, observando su progreso y su impacto en la salud pública. Dentro de estas páginas hay una historia fascinante sobre la ciencia al servicio de los hombres.

Diferentes drogas, algunas legales y otras ilegales, liberan poderosos demonios en nuestro cerebro. Sorprendentemente, los demonios –los productos químicos y las células nerviosas en nuestros cerebros– ya están allí, trabajando en forma importante, pero mucho más pequeña, que es esencial para nuestro funcionamiento. Las drogas crean demonios distorsionando los productos químicos y las células nerviosas para que se salgan de control y causen estragos en muchas personas. Décadas de investigación científica han revelado cómo sucede esto.

Los demonios se comportan como se espera. Una vez desatados y con poder, ellos no se retiran fácilmente. Incluso después de que dejamos de tomar drogas, influyen en nuestras acciones durante mucho tiempo, por muchos meses o incluso años. Ellos desean que usted continúe alimentándolos, tomando más y más drogas. Parte del poder de los demonios es que ellos residen en sistemas muy poderosos del cerebro. Estos sistemas cerebrales tienen que ser poderosos porque su trabajo es grande, como mantenernos en forma y sobrevivir. La larga vida y el poder de los demonios los hacen enemigos terribles, pero no estamos solos ni desamparados. Los centros de tratamiento y rehabilitación nos ayudan a recuperar el control de nuestras vidas. Los mismos demonios parecen aplicarse a otras adicciones: los juegos de azar, los hidratos de carbono, el sexo y el Internet. Estudiar una adicción –las drogas– nos ayuda a entender otras adicciones.

Conocer los demonios es útil. Porque podemos entenderlos a ellos y lo que hacen, podemos desarrollar medicamentos y otros tratamientos para derrotarlos y ayudar a los usuarios de drogas. De hecho, la búsqueda de medicamentos, aunque aún no es completa, ha tenido bastante éxito.

Ganamos terreno cada día. Además, cambiar nuestros comportamientos y hábitos en forma constructiva ayuda a derrotar a los demonios.

Algunos somos afortunados porque no tenemos interés en las drogas o podemos caminar fuera de ellas en cualquier momento. Los cerebros de cada uno son diferentes, al menos en cierto grado, y tienen diferentes vulnerabilidades al uso de drogas. Sorprendentemente, las mujeres y los hombres responden de manera distinta a las drogas, y lo mismo ocurre con los adolescentes y los adultos. Los adolescentes son una preocupación especial debido a su juventud y la mayor sensibilidad a las drogas. Muchos estudios han revelado las causas de que esto sea así y por qué algunos de nosotros somos más propensos a meternos en problemas con las drogas que otros. El estrés, involucrado en tantos problemas de salud, también alimenta a los demonios de la drogadicción.

Nuestra genética también desempeña un papel, pero no uno abrumador; todavía podemos luchar.

El abuso de drogas y la adicción son costosos, no menos importante, debido a la miseria que traen. Debido a este costo, la sociedad ha invertido en ciencia para combatir el consumo de drogas. Está dando sus frutos. Hemos encontrado los demonios y podemos luchar. Pero si usted es nuevo en esta guerra, debido a la adicción de un ser querido, un paciente o usted mismo, entonces prepárese para luchar.

Capítulo 1

¿Qué hay en este libro y por qué debiera leerlo?

“Tengo solo 14 años y estoy en la oficina de un consejero de drogas. He estado robando, faltando a la escuela y fallando en la mayor parte de mis acciones. Mi vida parecía empezar cuando me involucré con las drogas. Nos dopamos con hermanos mayores y hermanas, de los botiquines de los padres, y en las calles. Nunca pensamos en esto como ‘consumir drogas’. Solo estábamos divirtiéndonos y saliendo, y pensamos que podríamos parar en cualquier momento. Pero nos engañamos a nosotros mismos. Nos atrapó a lo grande. Ahora tengo que averiguar qué pasó y qué puedo hacer para dar vuelta mi vida nuevamente. ¡Necesito saber todo!”

Quedar enganchado en las drogas es una secuencia de atracción, seducción, compulsión y dolor. Las drogas son peligrosas y muy generalizadas, y tratar con ellas requiere conocimiento y ayuda. Este libro trata del alcohol, la nicotina y de las drogas ilegales: cómo trabajan, qué hacen al cerebro y qué se puede hacer para dejar de consumirlas. El libro trata especialmente sobre lo que ocurre dentro del cerebro y cómo el cerebro está creado para las drogas. Sí, el cerebro está creado para las drogas; el cerebro es un coconspirador, ¡aunque uno involuntario!

¿Cuándo una persona es un abusador de drogas o un adicto?¹ Si una persona utiliza drogas casualmente y con poca frecuencia, sin problemas significativos y puede tomarlas o dejarlas, esa persona debiera llamarse un usuario, aunque está en una situación de riesgo. Si el consumo de drogas causa angustia significativa y problemas en la vida de la persona, entonces la descripción de abusador de drogas sería la mejor. Si las drogas toman control de la vida de una persona o si no puede parar de consumir a pesar de la angustia personal y las consecuencias negativas, entonces podemos decir que es dependiente a las drogas o adicto. Incluso personas que no son usuarios, abusadores o

adictos podrían ganar con la lectura de este libro.

En el cuadro de texto que sigue a continuación se proveen definiciones de niveles específicos de consumo de drogas. La adicción es la forma más grave del desorden² y puede desarrollarse cuando las drogas se toman repetidamente durante un período largo. El consumo frecuente de grandes cantidades de drogas probablemente resulte en una adicción más rápidamente. Sin embargo, no hay una ecuación matemática que describa este proceso. No es exacto. Más aun, el proceso varía dependiendo del individuo y de sus circunstancias.

Definiciones

- **DSM IV TR y DSM V** es la última versión del *Manual de Diagnóstico y Estadística de los Trastornos Mentales* que publica la Asociación Americana de Psiquiatría. Es el manual oficial para definir y diagnosticar el espectro de trastornos que involucra el consumo de drogas. Es utilizado por los profesionales para definir con mayor precisión el grado de consumo. Por favor, consulte este manual para las definiciones oficiales³.
- **Uso de drogas** puede referirse a cualquier uso de una droga, pero, más a menudo, se refiere a un uso ocasional o recreativo. En este caso, los efectos agudos o inmediatos y los efectos tóxicos pueden ser significativos. Si la droga que se usa es ilegal, hay que preocuparse también de la transgresión legal. Además, existe el peligro del uso continuado de drogas, lo que se convierte en un problema más grave.

- **Abuso de drogas** es un problema más serio en que hay un mayor uso de droga y una angustia o impacto negativo en la vida del usuario. Puede llegar a perderse el control.
- **Adicción o dependencia** es aun más grave e incluye más que una pérdida del control sobre la búsqueda y consumo de una droga, a pesar de la angustia y/o las consecuencias negativas.

Tenga en cuenta que tanto la pérdida del control sobre el comportamiento como la angustia o consecuencias negativas se enfatizan. Sin embargo, hay características adicionales de la adicción a las drogas que son bien conocidas. Se puede gastar un tiempo considerable para conseguir y usar la droga. Se toma más droga de lo previsto. Los esfuerzos para dejar de usar la droga a menudo fallan. Se desarrolla tolerancia, que es la necesidad de tomar mayores cantidades para obtener el mismo efecto. También, se pueden presentar síntomas de la abstinencia o retirada cuando el efecto de la droga desaparece. Por lo tanto, un individuo podría tener un problema con las drogas a pesar de que no haya sentimientos de angustia o consecuencias negativas evidentes. Las palabras adicción o dependencia se usan para referirse a los casos más graves de búsqueda y consumo de drogas.

El consumo de drogas no es simplemente una moda pasajera. Las drogas de un tipo u otro han estado con nosotros durante mucho tiempo, literalmente miles de años. El opio se ha utilizado en China durante siglos, y el consumo de cocaína en las culturas indias tempranas se remonta siglos atrás. Incluso hay una referencia en la Biblia acerca de emborracharse con vino. Hay aspectos tanto de la naturaleza de las drogas y del cerebro humano que han hecho que las drogas perduren a través del tiempo, y esto revela la especial vulnerabilidad de los seres humanos. Por ejemplo, en 2006-2007 en los Estados Unidos, había más de 22 millones de personas, de 12 años de edad o mayores, que fueron clasificadas como abusadores o dependientes de drogas ilícitas⁴ o de alcohol.

¿Qué tiene la adicción que se apodera de ciertos individuos tan firmemente que los hace perder el control sobre su consumo, a veces sobre sus vidas? Este libro intenta responder esta pregunta revisando los descubrimientos de la investigación realizada en los dos últimos decenios.

Se han hecho progresos extraordinarios en la investigación sobre el abuso de drogas.

¿Qué es una droga?

Cuando hablamos de drogas que pueden ser abusadas, hay alrededor de siete grupos diferentes de sustancias. Estos son nicotina; sedantes como alcohol, barbituratos,

benzodiazepinas, e inhalantes como vapor de pegamentos; opiáceos como heroína y morfina; psicoestimulantes como cocaína, anfetamina y metanfetamina; marihuana; alucinógenos y cafeína.

En la siguiente lista se encuentran drogas que son abusadas y que corresponden a los grupos antes mencionados:

Drogas de club, que incluyen:

- GHB (también conocido como “Goop”)
- Ketamina (también conocida como K)
- MDMA (también conocido como E)
- Rohypnol (también conocida como “Roofies”)
- Cocaína, que también se conoce como dulce de nariz, C y “blow”
- Crack (una forma de cocaína, también conocida como “Base libre”, “Rooster” y “Tornado”)

Alucinógenos, que incluyen:

- LSD
- Mescalina (cactus)
- Psilocibina (hongos mexicanos)
- Heroína (también conocida como “Big H”, “China White” y “Smack”)

Inhalantes que incluyen:

- Air blast
- Huffing
- Moon gas
- Marihuana
- Metanfetamina (también conocida como “Crank”, “Ice” y “Stove top”)

Drogas de prescripción médica, que incluyen:

- Metacualona (también conocida como “Ludes”)
- Oxicontina (también conocida como “Hillbilly heroin”)
- Ritalin (también conocido como Vitamina R)
- Esteroides (también conocidos como “Juice”, “Pumpers” y “Weight trainers”)

Esta lista está compuesta por drogas ilícitas y no incluye alcohol o nicotina. Una lista de drogas de abuso más detallada se puede obtener en la ONDCP (Oficina para la Política Nacional de Control de Drogas) en el sitio web <http://www.whitehousedrugpolicy.gov/drugfact/crack/index.html>.

¿Por qué son adictivos estos grupos de compuestos químicos? Es sorprendente cómo pueden tener tan distintos efectos y usos; por ejemplo, los opiáceos disminuyen el dolor y los sedantes producen sueño; sin embargo ambos tienen el riesgo de adicción. ¿Qué hay en estos compuestos químicos, y no en otros, que les da tal poder? Una respuesta razonable sería que es un **accidente** (coincidencia) que estos compuestos en particular sean adictivos. Hay, a lo mejor, millones de compuestos químicos en la tierra, y es, a lo mejor, simplemente desafortunado que algunos de estos compuestos puedan atrapar el

cerebro para que se haga adicto. Claro, algunos de estos compuestos se usan más que otros (ver Figura 1-1).

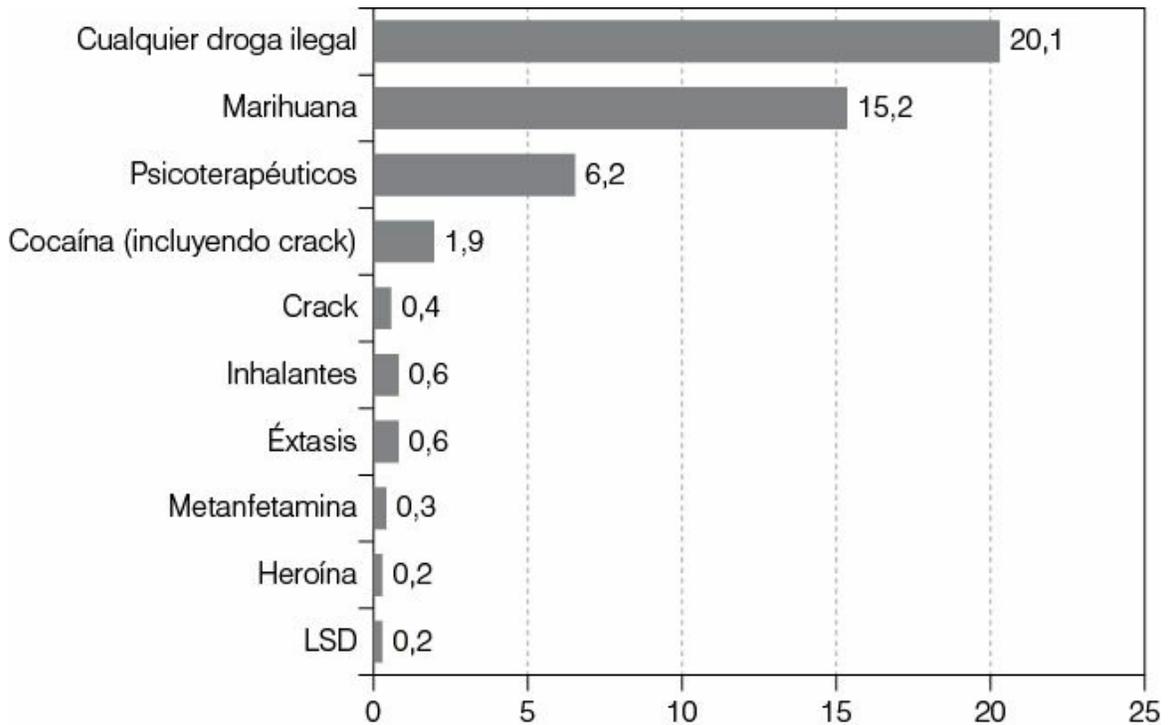


Figura 1-1 • Número de individuos, de 12 años o mayores, que han usado la droga indicada durante los últimos 12 meses (en millones). Psicoterapéuticos se refiere a drogas de prescripción que fueron abusadas; incluye Oxicontina, Vicodina, anfetaminas, Ritalin y sedantes. El número de usuarios, que va desde 200.000 a sobre 15 millones, es pequeño comparado con el número de individuos que usan drogas legales, como alcohol y nicotina. En Estados Unidos, más de 50 millones de personas fuman y un número aun mayor toma alcohol en forma regular. El alto consumo de alcohol y nicotina se debe probablemente a que son legales y a su gran disponibilidad. Las drogas legales se usan probablemente 10 veces más que las ilícitas (Fuente: SAMSHA, 2008, Encuesta Nacional de Uso de Drogas y Salud, Estados Unidos, septiembre de 2009).

Es útil hacer una distinción entre las palabras **drogas** y **medicamentos** para evitar y eliminar confusiones. La palabra droga se usa en este libro para referirse a una sustancia con potencial para causar daño, abuso y adicción. También hay otros compuestos que son terapéuticos, curan enfermedades y son empleados por los doctores para tratar males específicos. Estos compuestos se llaman medicamentos. Las drogas de abuso también pueden tener usos legítimos en medicina como medicamentos. La cocaína es un potente vasoconstrictor y puede usarse para detener una hemorragia en cirugía. La anfetamina es estimulante y se usa para tratar el déficit atencional con hiperactividad. Los opiáceos son indispensables para tratar el dolor, pero pueden causar adicción. De acuerdo a cómo y dónde se usen, muchas sustancias pueden ser tanto drogas como medicamentos. Las drogas de prescripción son otro ejemplo de esto; son medicamentos que pueden ser abusados y, por lo tanto, también son drogas.

¿Por qué las personas usan drogas?

Las personas usan drogas por muchas razones. Pueden producir un torrente de sensaciones placenteras, que es una experiencia espectacular y memorable. A veces los medicamentos se toman debido a la presión de nuestros pares o por estrés. En relación con esto último, los fármacos se utilizan a veces para automedicarse por problemas de dolor, ansiedad o depresión.

Como adictos, los usuarios pueden tomar medicamentos para evitar los síntomas negativos de la abstinencia. La abstinencia es una serie de sentimientos angustiantes y respuestas fisiológicas que se producen cuando se interrumpe el consumo de una droga.

La experiencia con la droga

La experiencia con la droga usualmente se ajusta a un patrón entre los usuarios. El primer uso de una droga, una ocurrencia crítica, está a menudo influenciado por varios factores que incluyen curiosidad, amigos que hacen presión para que uno pruebe la droga, disponibilidad de una droga e, incluso, un hogar permisivo donde los padres o hermanos son usuarios. Las reacciones a una droga pueden variar entre individuos. Algunas personas pueden gozarla y otras no. A lo mejor alguien empieza tomando un medicamento para un problema médico, como dolor, y luego continúa usándolo.

La siguiente fase es el uso persistente de una droga, en donde hay una iniciativa e interés más personal para encontrar y tomar drogas. Esto puede resultar en problemas como intoxicación crónica, ausencia laboral o escolar, y quizá robar. Puede haber otras obligaciones perdidas, detenciones o comportamientos irresponsables como sexo sin protección. Si el consumo de drogas continúa puede dar lugar a un estado de adicción. Consumir más y más puede conducir al mismo efecto, y los esfuerzos para detener el consumo de la droga pueden fallar. Otros problemas relacionados con las drogas pueden ocurrir en la vida y la buena salud puede verse en riesgo. Algunas personas pueden dejar de consumir drogas, otros entrar y salir de su consumo durante décadas o para toda la vida. Sin embargo, alguien podría darse cuenta algún día de que su vida se ha perdido, debido a un trastorno cerebral que él o ella no fue capaz de entender y manejar.

Algunos consumidores de drogas tienen suerte; porque pueden dejar de fumar por sí mismos o encontrar un familiar, un amigo o consejero que puede ayudarles a dejar de consumir. Ellos podrían acceder a tratamiento por su propia decisión o podrían estar obligados por un juez a seguir tratamiento. Como sea que suceda, el tratamiento es efectivo, incluso para las personas obligadas a ello. Lamentablemente, debido a la ignorancia, la pobreza, la negación o el miedo al estigma de ser etiquetado como un

adicto, algunos nunca acceden a tratamiento.

El uso de drogas es costoso en muchas formas

Muchas personas y familias saben por experiencia de primera mano cuán dañina puede ser la adicción, no solo para los usuarios de drogas, sino también para las personas que los rodean. Las consecuencias del consumo de drogas son perjudiciales para las familias, las relaciones o comunidades, y tal vez aumenta los riesgos de enfermedad o delito grave. A menudo, el usuario de drogas se ha comprometido a parar y ha tratado de detener el consumo muchas veces solo para caer de nuevo en el uso persistente de la droga o la dependencia. Los sentimientos de vulnerabilidad, impotencia y fracaso resultantes en el individuo afectado lo llevan a percibir que su mundo se destruye completamente.

El costo personal y para la sociedad de las drogas puede verse alrededor nuestro y en los medios de comunicación. Robert Downey Jr., conocido actor, productor y cantante, tiene un serio problema con drogas. Él describió a un juez cómo no podía detener su consumo a pesar de que sabía que estaba en problemas. También dijo que mientras estaba actuando en la serie de televisión “Ally McBeal”, estuvo en un punto tan bajo que no le importaba si su carrera como actor se terminaba. Después de cinco años de abuso de droga, arrestos, temporadas en rehabilitación y muchas recaídas, se decidió a trabajar en su problema. Ray Charles, el legendario artista, era adicto a la heroína. Pero luego de su tercer arresto por droga, entró a rehabilitación y la dejó. Afortunadamente, hay individuos que, generosamente, cuentan sus historias y nos advierten sobre las drogas. Pero no todos los usuarios de drogas aceptan tratarse o dejarla, y ese grupo genera una gran preocupación. Hay incluso mayor preocupación cuando los medios de comunicación exaltan positivamente el uso de drogas, lo que es muy peligroso.

El uso de drogas es caro. Si uno incluye los costos adicionales que genera en salud, pérdida de productividad, costo de delito y otros, la cantidad en dólares es grande⁵. En 2002, por ejemplo, los costos totales excedieron los 180 mil millones de dólares, y una gran parte se debió a la pérdida de productividad (**ver Figura 1-2**). Los costos han aumentado en más del 5 por ciento anualmente desde 1992, con el aumento más rápido en los costos relacionados con el sistema de justicia. Estos montos en dólares son comparables a los costos asociados a enfermedades cardíacas, cáncer y salud mental. Esto se traduce en una significativa merma en los recursos de la sociedad. Por supuesto, estas cantidades de dólares no reflejan la miseria que el uso de drogas puede generar en un individuo, sus amigos y amigas, a la familia.

Si bien los problemas son grandes, no son insolubles. Tal vez determinación es deseo. La Dra. Bertha Madras, investigadora en adicción de Harvard y ex-oficial de la Casa

Blanca, dice: “Cuando se mira desde una perspectiva nacional, el problema de abuso de drogas es este país está aumentando. Sin embargo, estoy segura de que podemos desarrollar soluciones efectivas si somos capaces de superar el desafío más grande: encontrar cómo resolverlo”.

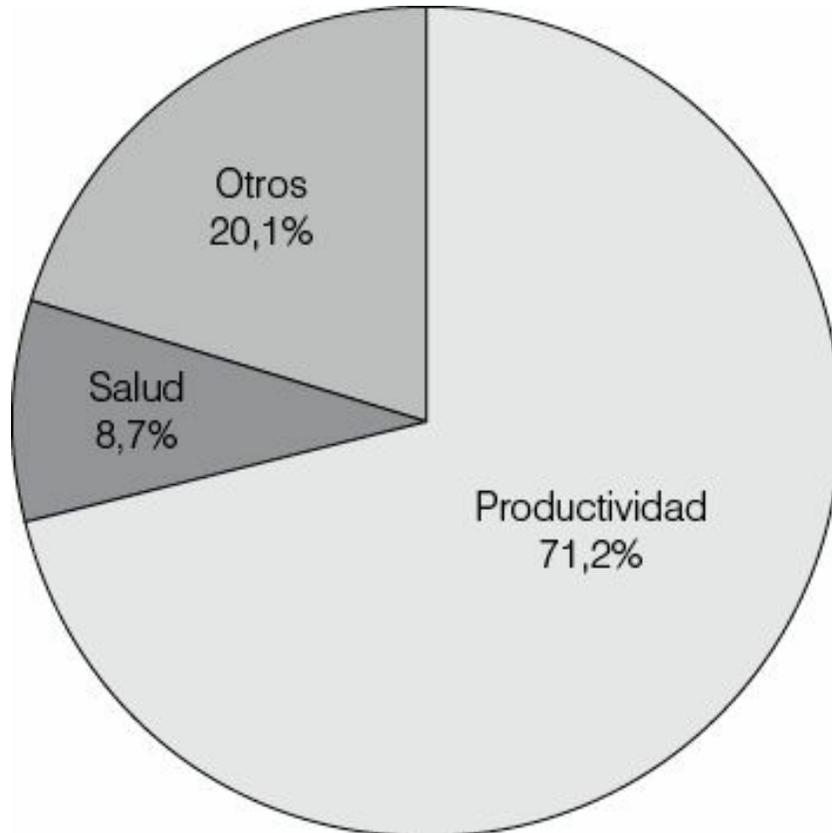


Figura 1-2 • Distribución del costo de drogas ilícitas en 2002 por los componentes mayores. La fracción más grande del costo del abuso de drogas es debido a la pérdida de productividad. “Otros” costos reflejan principalmente los costos del sistema de justicia (encarcelamiento, costos de la corte y otros), costos de las víctimas de delitos relacionados y costos de beneficencia social. De la fuente citada en la nota 5.

Otras adicciones

Si bien este libro es sobre drogas y cómo las personas pueden quedar atrapadas en ella, es también sobre **todos** nuestros apetitos, por lo tanto, puede ayudarnos a entender otras adicciones potenciales como la comida y los juegos de azar. Por ejemplo, si alguien come en exceso, busca carbohidratos cada día y tiene síntomas de abstinencia como piel de gallina cuando para, entonces podría estar en problemas con los carbohidratos. Si esa persona pide apoyo, este libro puede ayudarle a entender el problema para el cual

necesita tratamiento. Más adelante se hablará más de comida, juego de azar y deseos sexuales.

Otros medicamentos

Otro tema es que algunos medicamentos terapéuticamente útiles (no sustancias adictivas), como los antidepresivos, necesitan ser usados por largo tiempo y no deben ser discontinuados de manera abrupta por el peligro de una enfermedad recurrente. Estudios sobre drogas de abuso, que también involucra tomar drogas por un período extenso, pueden informarnos no solo cómo los medicamentos producen sus efectos beneficiosos en el cerebro, sino que también nos informan acerca de los problemas con el cese repentino de ellos.

Estructura y funciones del cerebro

Antes de embarcarse en el estudio del cerebro adicto, es necesario conocer la organización del cerebro. Diferentes partes del cerebro tienen distintas funciones. Setenta y cinco por ciento del cerebro humano está hecho de la cubierta arrugada que lo cubre y que se llama corteza cerebral, la que tiene diferentes áreas funcionales. Infartos o lesiones de la corteza motora resultan en parálisis, cuya extensión depende de la extensión del área motora involucrada. Los pacientes con infartos en la corteza asociativa tienen déficits en percepción y atención. Cuando se daña el lóbulo temporal se deteriora la capacidad de reconocer o nombrar objetos. Lesiones o infartos en el lóbulo temporal resultan en cambios de personalidad, déficits en planeamiento y dificultad para llevar a cabo conductas complejas. Infartos o tumores en otras partes del cerebro tienen muchos otros efectos (**ver Figura 1-3**).

El cerebro es también el órgano de la conciencia. Cuando se administran anestésicos, la actividad del cerebro disminuye y perdemos conciencia o nos quedamos dormidos. Si estimulamos la corteza visual, podríamos tener imágenes haciéndose presentes en nuestra conciencia. Si se estimula la corteza olfatoria, podríamos percibir olores. Si se estimulan otras partes del cerebro, otros eventos y sensaciones se hacen presentes en nuestra conciencia. Un grupo de regiones cerebrales que se conoce como el sistema límbico controla nuestra conducta emocional y es en parte responsable de que nos sintamos bien. Los capítulos siguientes conectan ciertas regiones del cerebro con el sentirse bien y con las drogas.

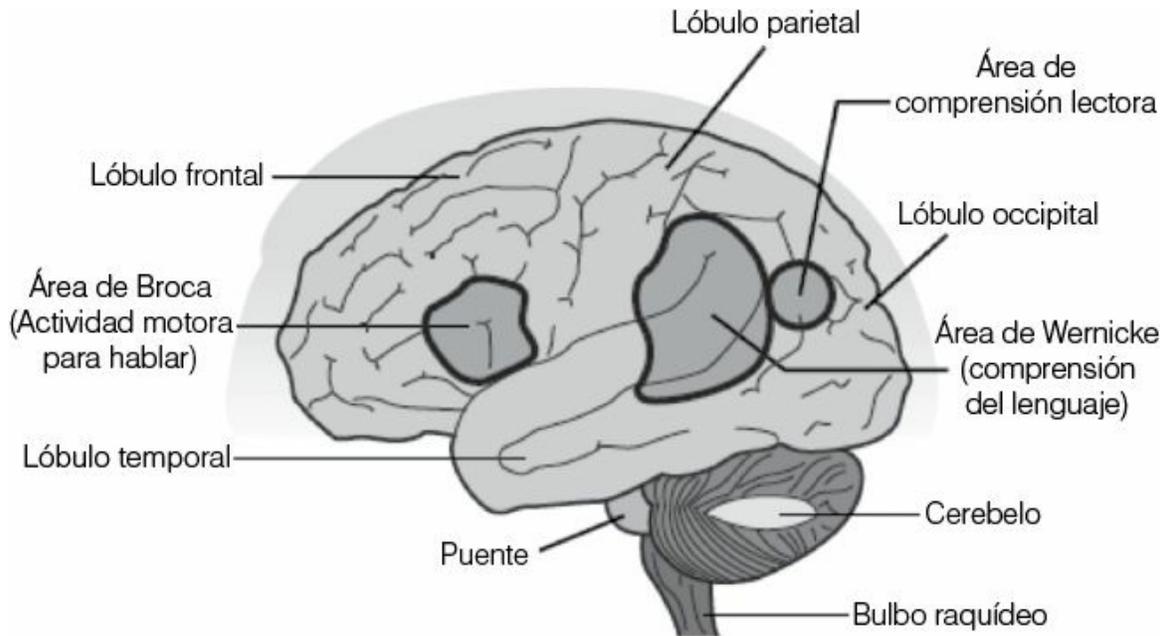


Figura 1-3 • Una vista lateral (de lado) de la superficie del cerebro muestra algunas de las regiones más evidentes y sus funciones. Las funciones específicas de varias áreas del cerebro se han conocido a través del estudio, durante siglos, de pacientes con infartos, daños y tumores en el cerebro. La adicción a drogas también involucra algunas de estas regiones (adaptado de <http://medicalimages.allrefer.com/large/brain.jpg>, consultado el 20 de diciembre de 2010).

La caja de herramientas

La ciencia, como todas las cosas en nuestra vida, ha llegado a ser conducida por la tecnología, y actualmente hay enfoques e instrumentos maravillosos que nos permiten examinar las partes más pequeñas de nuestros cromosomas o mirar en las profundidades del cerebro sin invadir quirúrgicamente el cráneo. Estas herramientas son poderosas e interesantes por sí mismas. La ciencia de la genética ha avanzado y ahora es posible, con una pequeña muestra de sangre, examinar nuestros genes. Debido a que los genes son la base de la herencia y algunos aspectos de la adicción son heredables, los estudios de los genes pueden ser reveladores. El blanco de dichos estudios es el ADN, que está hecho por cuatro compuestos químicos llamados bases, y **el orden en nuestro ADN de dichas bases** es lo que determina nuestros genes. Estos compuestos químicos –abreviados con las letras A, T, G y C– se alinean en dos hebras paralelas que componen la estructura del ADN. Nuevamente, es la secuencia de dichas bases, en grupos de a tres, lo que constituye el código genético, y ciertas partes del código genético contribuyen a la posibilidad de que lleguemos a ser usuarios de drogas. Para mirar adentro de nuestro cerebro, las técnicas de imágenes no-invasivas son sorprendentes. Las imágenes de resonancia magnética (o RM) muestran la estructura de nuestro cerebro, de forma tal que

se pueden medir cambios en el tamaño de partes de nuestro cerebro. Las imágenes de resonancia magnética funcional (RMf) nos informan sobre la actividad funcional de varias regiones del cerebro. La tomografía de emisión de positrones (PET) es versátil. Se puede usar para revelar la actividad de diferentes regiones del cerebro o incluso los niveles de ciertos compuestos químicos y proteínas. En conjunto, los estudios genéticos y de imágenes son dos de las nuevas herramientas que se han desarrollado en los últimos 25 a 35 años. Estas herramientas están disponibles para combatir a las drogas.

Preguntas por contestar

Este libro se dedica a muchas preguntas sobre las drogas y el cerebro incluyendo:

- ¿Por qué se dice que la adicción es un trastorno del cerebro y no una falla moral?
- ¿Qué ocurre en el cerebro de un individuo que usa drogas repetidamente?
- ¿Se puede esperar que se cuente en el futuro con mejores medicamentos para los sujetos?
- ¿Por qué el abuso de drogas es crónico y con alta recaída, características esenciales de este trastorno?
- ¿Por qué las drogas son tan poderosas que pueden tomar control de nuestras conductas, sin que nosotros podamos abandonar nuestra responsabilidad sobre nuestras acciones?
- **¿Llegaré a ser un dependiente de la droga?**
- ¿Hay diferencias entre hombres, mujeres, adolescentes y adultos mayores en cómo responden a la experiencia con drogas?
- ¿Puede uno recuperarse de la adicción a drogas y curarse?
- El estigma de ser abusador de droga es un problema que a menudo previene la búsqueda de tratamiento o tratar el problema abiertamente.

Notas finales

¹ A través del texto, nos referimos a la adicción como un trastorno, pero a menudo también se llama una enfermedad. La definición de adicción que se usa en el libro se enfoca en el uso continuado de droga a pesar del malestar y consecuencias negativas que implica. Sin embargo, la descripción oficial está dada en el Manual de Diagnóstico y Estadística de los Trastornos Mentales de la Asociación Americana de Psiquiatría que incluye más elementos. El DSM IV TR dio paso a la versión DSM V. Actualmente, el diagnóstico de dependencia a drogas requiere la presencia de tres o más de una serie de síntomas, y es posible diagnosticar dependencia a sustancias sin la presencia de malestar o consecuencias negativas. La lista oficial de síntomas puede encontrarse en la versión en línea <http://www.psychiatryonline.com/content.aspx?aID=629>. Solamente un profesional calificado puede hacer el diagnóstico.

² Ibid.

³ Ibid.

⁴ Una droga ilícita es una droga que no es legal producir, usar o poseer, o un medicamento que es útil como medicamento, pero que es usado para fines no-médicos.

⁵ Office of National Drug Control Policy (2004). “The Economic Costs of Drug Abuse in the United States”, 1992-2002. Washington, DC: Executive Office of the President (Publicación No. 207303).

Grabado a fuego: qué nos dicen los animales sobre el deseo del humano por las drogas

“Tengo que conseguir un éxito. Robo dinero, dejo el trabajo a mediodía para drogarme y no puedo parar. ¿Qué me está pasando?”

Durante muchos años, los médicos y los científicos han estado tratando de entender cómo se produce la adicción y cómo debe tratarse a los adictos. La investigación se ha sofisticado en los mejores centros médicos con laboratorios muy elaborados que estudian el problema en humanos. Cada año, cientos y cientos de publicaciones describen nuevos hallazgos que prometen una mejor comprensión y mejores tratamientos para los abusadores de drogas.

Los estudios con animales, además de en seres humanos, han sido muy útiles. De hecho, el uso de animales en investigación tiene una serie de ventajas con respecto a estudiar humanos¹. Es importante destacar que en los animales se puede controlar muy estrictamente desde el nacimiento el medioambiente en que viven, su alimentación, las condiciones generales de salud y el consumo de drogas, lo que no es posible en humanos.

Debido a esto, los experimentos en animales pueden ser más cuidadosamente definidos y es más fácil interpretarlos. Además, los animales no pueden rechazar una buena atención médica durante los períodos de experimentación, mientras que los seres humanos no se sienten obligados a seguir las indicaciones médicas. Los animales están en ambientes controlados y protegidos, mientras que tenemos poco control sobre las opciones que los humanos toman con su entorno. Los animales pueden recibir nuevos tratamientos y medicamentos y, de hecho, la Administración Federal de Drogas (FDA, EE.UU.) requiere que se utilicen animales para las pruebas de seguridad de nuevos

medicamentos. A pesar de estas ventajas, el uso de animales en investigación no se hace sin cuidados o precauciones. Cada procedimiento experimental debe ser descrito con detalle y aprobado por un comité de expertos antes que los experimentos se realicen². Los problemas inesperados son estudiados para conocer cómo podemos cuidar mejor a nuestros sujetos animales. Los científicos son sensibles a este hecho y a menudo tiene animales regalones en casa.

Buscando hacia atrás por más

A pesar de que los animales formaron parte de la investigación en adicción durante la década de 1920, esa investigación temprana se enfocó principalmente en entender cómo las drogas afectaban la fisiología de los animales. Típicamente, las drogas se inyectaban a un animal que se sostenía o se inmovilizaba; los animales eran receptores pasivos. Luego se realizaba una serie de pruebas y medidas, con lo que se aprendió mucho, y que sirve de base de mucho del trabajo que se hace actualmente. Sin embargo, un nuevo procedimiento se desarrolló en los años 60 y 70: se les dio a los animales el control de sus inyecciones de drogas. Ellos activa y libremente apretaban una palanca para inyectarse droga. La tasa de activación de la palanca reflejaba su deseo por más droga y sus efectos. Este control sobre la ingesta de droga es más parecido a la situación con los humanos que tienen el control sobre la ingesta de la droga y provee un mejor modelo animal sobre la ingesta en humanos.

Este procedimiento o modelo fue desarrollado por varios científicos incluyendo los doctores James Weeks, C.R. Schuster y Tomoji Yanagita. Cuando se les permitía a los animales administrarse la droga ellos mismos al apretar una palanca, lo hacían, ¡y con gusto sorprendente! En este modelo de autoadministración, se inserta, bajo anestesia, un catéter en la vena yugular del animal de modo que se puede medir lo que se administra (en cada activación de palanca) directamente al torrente sanguíneo del animal desde donde rápidamente circulará al cerebro. El animal parece acostumbrarse pronto a la presencia del catéter, haciendo sus actividades probablemente sin mayor diferencia que un perro que va con su correa a dar un paseo.

Hay pequeñas variaciones para hacer esto, pero la idea es que el animal es ubicado en una cámara aislada de ruidos para evitar distracción y se le presentan dos palancas. Una palanca entrega una solución salina; la otra palanca una solución salina que contiene una droga como cocaína. Por supuesto, el animal no sabe que está recibiendo una inyección, pero obviamente aprende que el activar la palanca relacionada con la droga le genera una sensación diferente que cuando aprieta la palanca relacionada con la solución salina. Cuál palanca aprieta y qué tan a menudo es una medida claramente cuantificable de qué

sensación prefiere (ver Figura 2-1).

Cuando se le ofrece cada una de las drogas que los humanos abusan (a excepción de las drogas que distorsionan las sensaciones y percepciones, tales como los alucinógenos, LSD), el animal casi siempre elige la palanca que resulta en la administración de la droga. La sensación que provoca la infusión de droga es positiva y actúa como una gratificación que refuerza positivamente el acto de apretar la palanca. Cada activación de palanca, seguida por la sensación que produce la droga, refuerza la conducta de apretar el mando. El animal parece enganchado, apretando repetidamente la palanca. En el caso de una droga gratificante, como la cocaína, el animal podría ignorar el alimento, el agua e, incluso, un compañero sexual disponible, y seguirá apretando la palanca hasta que esté exhausto para continuar. A pesar de que el animal controla el acto de presionar el mando, el investigador controla el total de droga que se administra para evitar que el animal reciba una cantidad que lo hiera o mate de manera accidental, como tristemente puede ocurrir con los humanos.

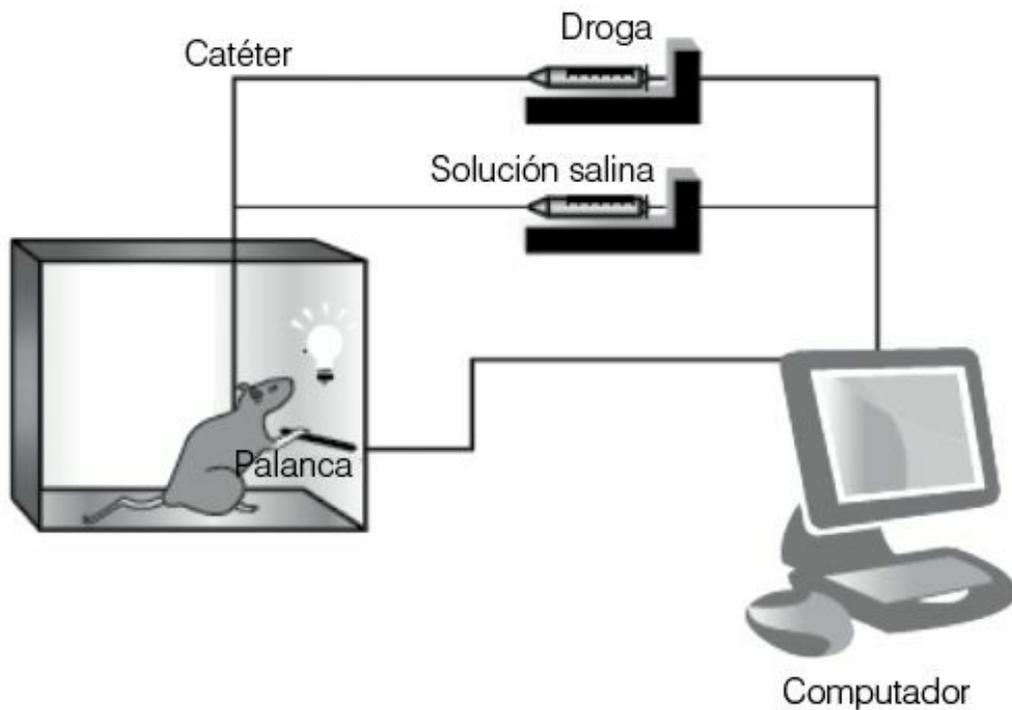


Figura 2-1 • Los animales se autoadministran drogas. La figura muestra a una ratona que tiene acceso a las palancas (una sola está visible), y cada palanca está conectada ya sea a salino (una solución de sal en agua) o a una solución con una droga como cocaína. La ratona también tiene un catéter o tubo que administra la droga en sus vasos sanguíneos. El computador controla cuán frecuente y cuánta droga se administra cuando se aprieta la palanca. Cuando la ratona presiona la palanca asociada a la droga no sabe que está recibiendo una inyección, pero tiene una sensación, y si le gusta la sensación, apretará la palanca una y otra vez. Más aun, la ratona aprende a ignorar la palanca asociada a la solución sin droga. Este modelo animal de autoadministración es de vital importancia para investigar y entender el cómo y el porqué de la adicción.

Si el investigador sorpresivamente revierte las palancas de modo que la que entregaba cocaína ahora libere solución salina, el animal rápidamente descubre la palanca que queda asociada a la droga y comienza apretarla. Si se remueve la droga por completo, el animal se mantiene apretando la palanca por algún tiempo, aparentemente con la esperanza de que reaparezca. Puede tomar un gran número de activaciones no exitosas para “extinguir” esta conducta, implicando que el animal ya no asocia la apretada con la sensación y por lo tanto deja de presionar.

En los experimentos controlados descritos previamente, los animales tienen acceso a una cantidad restringida de la droga en un período de tiempo dado. Pero la situación en los humanos no siempre funciona de esa forma. A veces los usuarios de droga tienen acceso a la droga por un tiempo largo, extendido. George Koob, sus colegas y otros³ han estudiado esto en animales. Ellos permitieron a algunos animales tener un acceso extendido a la droga. Por ejemplo, se permitía que las ratas pudieran autoadministrarse por una o seis horas por día. En el grupo que tenía acceso por una hora, la ingesta de cocaína se mantuvo baja y estable durante días. En cambio, el grupo que tenía seis horas de acceso diario gradualmente aumentó su ingesta a lo largo del tiempo. El acceso y la disponibilidad a una droga pueden hacer una diferencia en la cantidad de droga que se use. Esto es consistente con la conducta de usuarios de drogas que consumen altas dosis.

Debido a que el paradigma de autoadministración ha sido tan exitoso, es un modelo confiable de adicción en humanos. Se usa para determinar si nuevas drogas o medicamentos son potencialmente adictivos. Por ejemplo, si algún compuesto X afecta al cerebro, es razonable ver si es autoadministrado. Si es así, se debe considerar como una sustancia potencialmente peligrosa y adictiva.

Debido a la robusta autoadministración de drogas tanto en animales como humanos, parece no haber otra explicación del hecho que animales y humanos comparten alguna propiedad del cerebro que hace que la sensación provocada por las drogas sea deseable. En otras palabras, parece haber un programa grabado a fuego en el cerebro que es compartido por humanos y animales que facilita la adicción a las drogas. El peligro de adicción es una vulnerabilidad biológica que ambos comparten. Algunos ven esto como una evidencia de que la conducta generalizada de consumo de drogas en humanos no puede tomarse como una debilidad moral porque existen bases biológicas para ello.

Darwin lo vio

Mirando hacia atrás, no debiera sorprender que al menos algunos animales compartan con los humanos un interés por las drogas. En 1871, Darwin hizo unas observaciones interesantes que son cómicas y esclarecedoras.

Sobre licores, humanos y monos

“Muchas clases de monos tiene un fuerte interés por el té, el café, los licores espirituosos: ellos también, como yo he visto, fuman tabaco con placer. Bhrem afirma que los indígenas del noreste de África capturan a los babuinos salvajes exponiéndolos a recipientes con cerveza fuerte, con la cual ellos se embriagan. Él ha visto algunos de esos animales, que ha mantenido confinados en ese estado, y da cuenta irrisoria de sus conductas y gestos extraños. A la mañana siguiente, estaban irritables y tristes; se tomaban sus cabezas adoloridas con ambas manos y tenían una expresión lastimosa. Cuando se les ofrecía cerveza o vino, se daban vuelta con disgusto pero disfrutaban el jugo de los limones. Un mono americano, un Ateles, después de embriagarse con brandy, no lo tocaría nunca más, y por tanto era más sabio que muchos hombres” (*On The Descent of Man* de Charles Darwin, Penguin Classics, pp. 23–24).

Hoy en día, Google, YouTube y otros sitios web nos permiten a todos ver lo que nuestros antepasados deben haber notado en la naturaleza: ualabíes comiendo amapolas maduras con opio, musarañas arborícolas buscando néctar de palma fermentado, y otros ejemplos de animales aprovechándose de destilados dejados descuidadamente alrededor. Por desgracia para los hombres modernos, la atracción por el alcohol, así como la atracción por comida, puede ir mal en un mundo donde ambos son fáciles de conseguir.

Las gratificaciones inciertas o no regulares son más adictivas

¿Qué sucede si cada activación de palanca no resulta en un acierto con la droga, sino cada tres apretadas? Como los psicólogos han descubierto, y como cualquier apostador sabe, un pago ocasional sirve de refuerzo para una conducta dada tanto como un pago enteramente predecible. Esto se observó muy bien en experimentos en los años 1950 en conductas reforzadas por alimentos. Las ratas atravesaban una pista para obtener alimento como gratificación. Un grupo recibió comida como gratificación cada vez que se movían por la pista. El otro grupo recibía comida como premio solo en aproximadamente el 30 por ciento de las veces. Ambos grupos aprendieron a correr por la pista ante la expectación de una gratificación. Luego, se eliminó la comida de premio para ambos grupos, pero aún se les permitía correr por la pista para buscar la recompensa. Usted

esperaría que las ratas no se rindan inmediatamente. Y que ellas continúen corriendo por la pista incluso si no logran la gratificación en el intento previo, y es justamente lo que hicieron. Ahora aquí está lo interesante. Los animales que recibieron solo un 30 por ciento de las veces una gratificación persistieron mucho más en la conducta de correr por la pista para buscarla, que los animales que recibieron una recompensa todas las veces (ver Figura 2-2). Ellos trataron por más largo tiempo. Una gratificación no regular fue más reforzante y moldeó la conducta de búsqueda más fuertemente que la gratificación regular, mientras que, en realidad, podría haberse esperado lo opuesto. Nosotros parecemos querer más los incentivos que han sido inciertos o no regulares, que las regulares.

Esto tiene importantes implicancias en nuestra vida diaria, en la cual, por ejemplo, nosotros podemos querer moldear la conducta de un perro regalón. Supongamos que el perro ruega por comida de la mesa y usted se restringe, pero a veces y de vez en cuando le da. A pesar de que usted se dice que no lo hará todo el tiempo y piensa que lo está haciendo bien, usted está haciéndolo más difícil para que el perro deje de rogar por comida. Uno puede fácilmente pensar en escenarios similares con los niños, estudiantes y otros. Esto debiera darnos luces a nuestras propias conductas. ¿Será por esto que algunos de nosotros encontramos que apostar es una urgencia persistente?

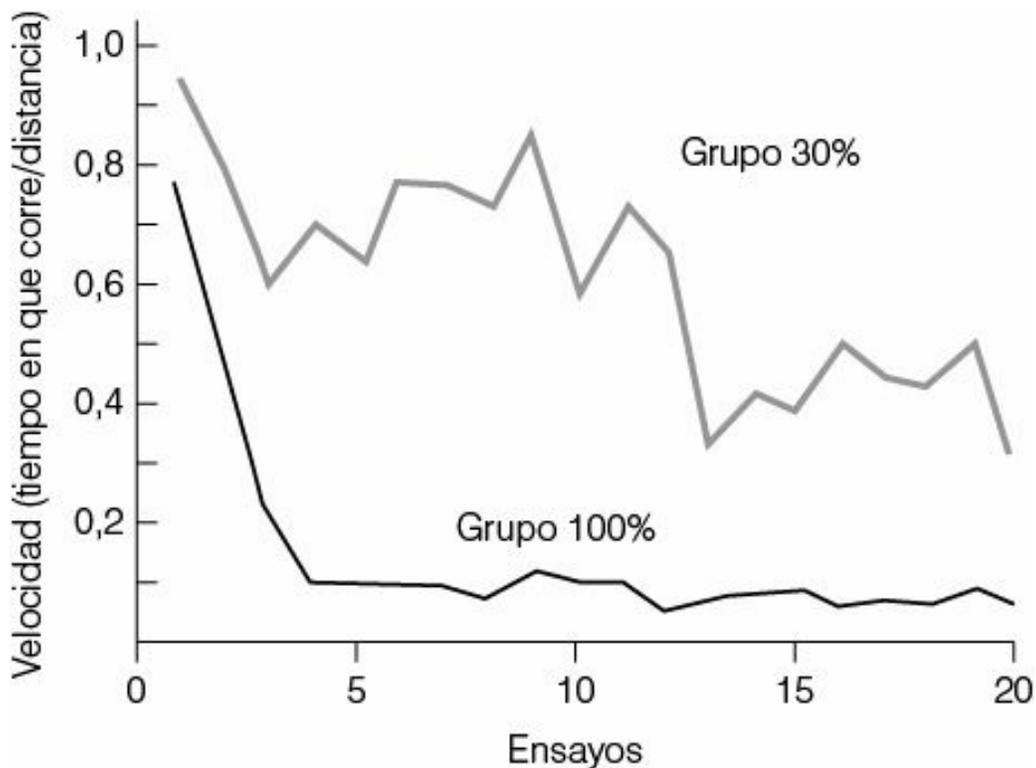


Figura 2-2 • Las gratificaciones no regulares o inciertas son más adictivas o reforzantes. Las ratas se entrenaron para correr por una pista para obtener comida. A un grupo se le premió con comida cada vez, y al otro grupo solamente el 30 por ciento de los intentos. Luego la gratificación con comida se removió. El grupo de ratas que

habían sido premiadas cada una de las veces (grupo 100 por ciento) se rindió o dejó de intentarlo más rápidamente que las ratas que habían recibido una gratificación solo el 30 por ciento de los intentos. El grupo 30 por ciento persistió corriendo en la pista por más tiempo y con más intentos, a pesar de que ya no había gratificación (adaptado de Figura 4.25, de *Psychology*, primera edición, por Henry Gleitman. Copyright © 1981 by W.W. Norton & Company, Inc. Usado con permiso de W. W. Norton & Company, Inc.).

Modelo animal extendido

El modelo animal de autoadministración de drogas (**ver Figura 2-1**) ha tenido una importancia vital para la investigación en drogodependencias. Curiosamente, nuestra apreciación del modelo ha seguido evolucionando. Extendiendo y examinando el modelo más de cerca, se puede estudiar aspectos o fases adicionales de la adicción a las drogas. Estos incluyen: la iniciación del consumo de drogas o la velocidad con que un animal aprende a autoadministrarse la droga; la mantención del consumo, que corresponde a la fase en que el animal ha aprendido a apretar la palanca en forma estable o relativamente sin cambio; la extinción del consumo de drogas, que se produce cuando se presiona la palanca sin que se obtenga la gratificación y la apretada de palanca poco a poco se detiene; y la recaída al consumo de drogas, que puede ser por estrés, una clave asociada al consumo previo (ver el siguiente recuadro) o por una nueva dosis de la droga, que llevan a que un individuo con la conducta extinguida vuelva a buscar la droga. Estas cuatro fases son diferentes y puede depender de diferentes procesos en el cerebro. Por otra parte, ciertos medicamentos pueden ser más eficaces en el tratamiento de una fase en comparación con las otras fases. Por lo tanto, las herramientas para la búsqueda de medicamentos y tratamientos son cada vez más sofisticadas.

Una “señal”, en este contexto, es cualquier cosa que le recuerde a usted las drogas o usar drogas. Puede ser ver a un amigo con el cual ha tomado droga, el lugar donde usted ha tomado droga o cualquier cosa parecida a un polvo blanco sea o no sea droga. La importancia de una señal es que puede precipitar una recaída. Puede desencadenar una respuesta en su cerebro que lo hace desear la droga. Alguien que quiere dejar la droga debe reconocer cuáles son sus señales, o signos de peligro, que lo pueden llevar a desear y a consumir droga nuevamente, y él o ella deben evitar o neutralizar esas señales en su mente.

Un ejemplo de una nueva idea

Un ejemplo de cómo este modelo puede usarse para explorar nuevas ideas es un experimento con el péptido CART que se hizo en el laboratorio del autor del libro. CART es un compuesto químico que se encuentra en regiones del cerebro que están involucradas en el abuso de drogas, y el efecto del péptido CART en la ingesta de droga puede explorarse en este modelo animal. Si a un animal se le permite aprender a autoadministrarse cocaína, puede luego ser forzado a dejar de activar la palanca exigiéndole una gran cantidad de apretadas de palanca para obtener la droga. En vez de obtener una inyección de la droga con cada presión de palanca o una por medio, el número de apretadas que se requieran para recibir una inyección de cocaína puede ser tan grande que el animal no insista en apretar la palanca. Ahora, aquí está la parte clave. Las drogas que los animales prefieren inducen más intentos para obtener la droga que las drogas no tan deseadas. El número de apretadas que el animal hace para una droga antes de darse por vencido es una medida de cuanto desea la droga. Suponga que a los animales se les permite presionar la palanca para obtener cocaína y ellos aprenden a esperar esto cada vez que aprietan la palanca. Al retener la inyección de la droga, se puede medir el número de apretadas que realizan antes de darse por vencidos. Un resultado experimental interesante es que si se inyecta el péptido CART en regiones críticas del cerebro, el animal deja de apretar la palanca más luego (**Figura 2-3**). Parece que el animal está menos interesado en tener la gratificación inducida por cocaína cuando se les da el péptido CART.

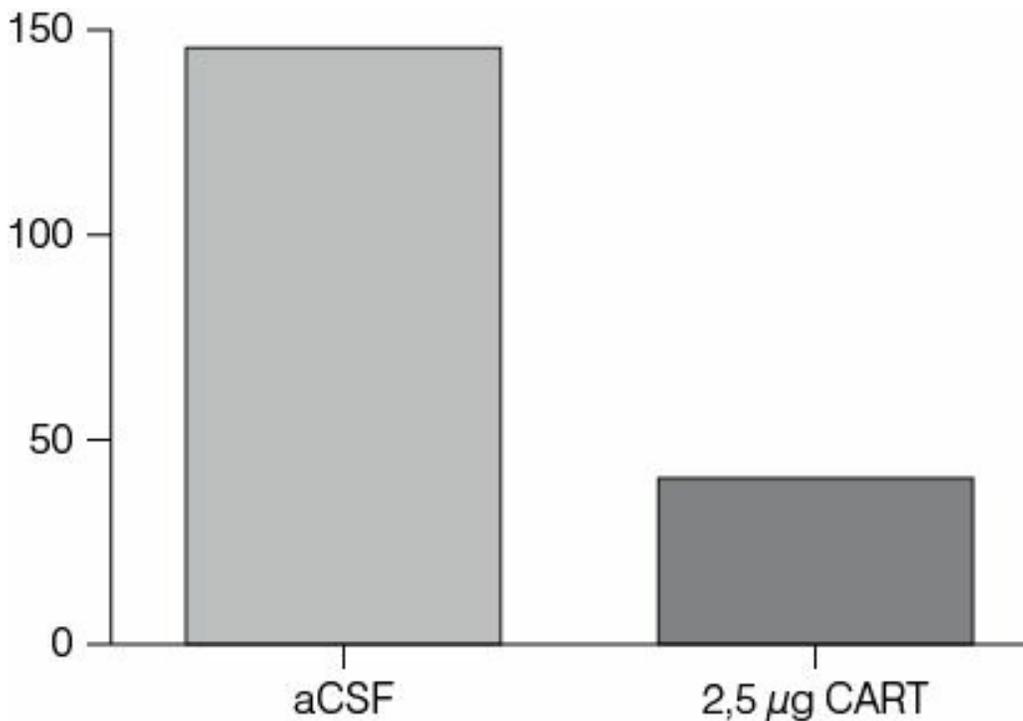


Figura 2-3 • Las inyecciones del péptido CART reducen la gratificación por cocaína y su ingesta. Los animales

trabajan para recibir las inyecciones de cocaína apretando la palanca debido a que encuentran gratificante la cocaína y la desean. De hecho, ellos aprietan la palanca muchas veces para obtener una sola inyección de la droga. Ahora agreguemos otra parte al experimento. Si se inyecta una solución sin droga (aCSF) en el cerebro, los animales seguirán presionando la palanca en la espera de obtener algo de droga (el número de veces que aprietan la palanca corresponde a la altura de las barras en la figura). Pero si se inyecta el péptido CART (2.5 microgramos) en una parte del cerebro asociada al uso de cocaína (el núcleo accumbens), entonces el animal trabaja menos para obtener cocaína como lo indica la barra más corta a la derecha de la figura. Se puede pensar en la altura de la barra como una medida del deseo del animal por cocaína, y una inyección del péptido CART reduce el deseo por cocaína y por lo tanto disminuye el tamaño de la barra. En los siguientes capítulos se dan más detalles sobre este tipo de experimentos (resumido de Jaworski et al. "Injections of CART Peptide into Nucleus Accumbens Reduces Cocaine Self-Administration in rats". *Behavioral Brain Res* 191: 266-271, 2008).

El resultado final de la historia es que el péptido CART inyectado en el cerebro puede funcionar para hacer menos atractiva la cocaína. Quizás el péptido CART es parte de un reflejo químico que trata de controlar el exceso de actividad cerebral producido por la cocaína, y más de esto se verá en capítulos siguientes. Pero, ¿no sería interesante si se pudieran desarrollar medicamentos basados en el péptido CART para que la cocaína sea menos atractiva para los adictos? Esta última pregunta es especulativa porque tenemos que aprender mucho más acerca de péptido CART antes de pensar en el tratamiento de los seres humanos, pero usted entiende la idea. Hay muchos experimentos como este que utilizan la autoadministración de drogas que generan nuevas ideas para tratamientos adicionales.

Usted puede visualizar cuán importante es el modelo de autoadministración de droga (y otros modelos, también). Al mostrar que la adicción a drogas es un proceso fisiológico que ocurre en el cerebro, nosotros podemos buscar nuevos medicamentos y tratamientos para la adicción que bloqueen o reviertan los procesos que inducen las drogas en el cerebro. Provee una búsqueda de nuevos tratamientos racional y basada en la fisiología. Nosotros podemos inyectar drogas directamente en varias regiones del cerebro o alterar quirúrgicamente aquellas regiones para definir qué partes del cerebro median la adicción. Por supuesto, está demás decir que experimentos de este tipo en humanos no son éticamente posibles⁴. Por lo tanto, los modelos animales hacen posible progresos significativos.

Recaída, ansia y recaída

El abuso de drogas es un trastorno con recaídas. De hecho, muchos abusadores de drogas y adictos paran o intentan dejar su consumo, solamente para recaer luego. Por lo tanto, en cualquier tiempo dado, la mayor parte de los abusadores de drogas son personas que han recaído en el consumo. Por tal motivo, es importante estudiar la recaída por sí misma, y esto es muy bien logrado en una variante del modelo de autoadministración, como se mencionó previamente. Funciona permitiendo que el animal

aprenda a autoadministrarse cocaína hasta que la apretada de palanca sea estable. Entonces, se retira la droga, y como es esperable, el animal gradualmente deja de intentar obtener la droga, ya que no obtiene una gratificación al apretar la palanca, extinguiéndose la conducta de presionar el mando. Ahora este animal es un usador de droga experimentado, como la mayoría de los humanos que usan drogas y que han dejado de consumir. Un humano en esa condición probablemente piensa en la droga, y cuando se estresa o recuerda la droga, a lo mejor por una señal tiene ansia de droga y comienza a buscarla. La señal puede ser ver a sus amigos que usan drogas, la casa del crack o algún polvo blanco que le recuerde la droga. Las claves y sus efectos son muy interesantes y están actualmente en estudio. Por ejemplo, los doctores Leslie Lundahl y Chris-Ellyn Johanson recientemente encontraron que las señales asociadas a la droga generan ansias en sujetos dependientes de marihuana⁵. La administración de una pequeña cantidad de la droga (que es una señal) podría llevar a una ingesta alta de la droga. Por lo tanto, como usted puede ver, ciertos eventos pueden generar ansia, búsqueda de la droga y recaída.

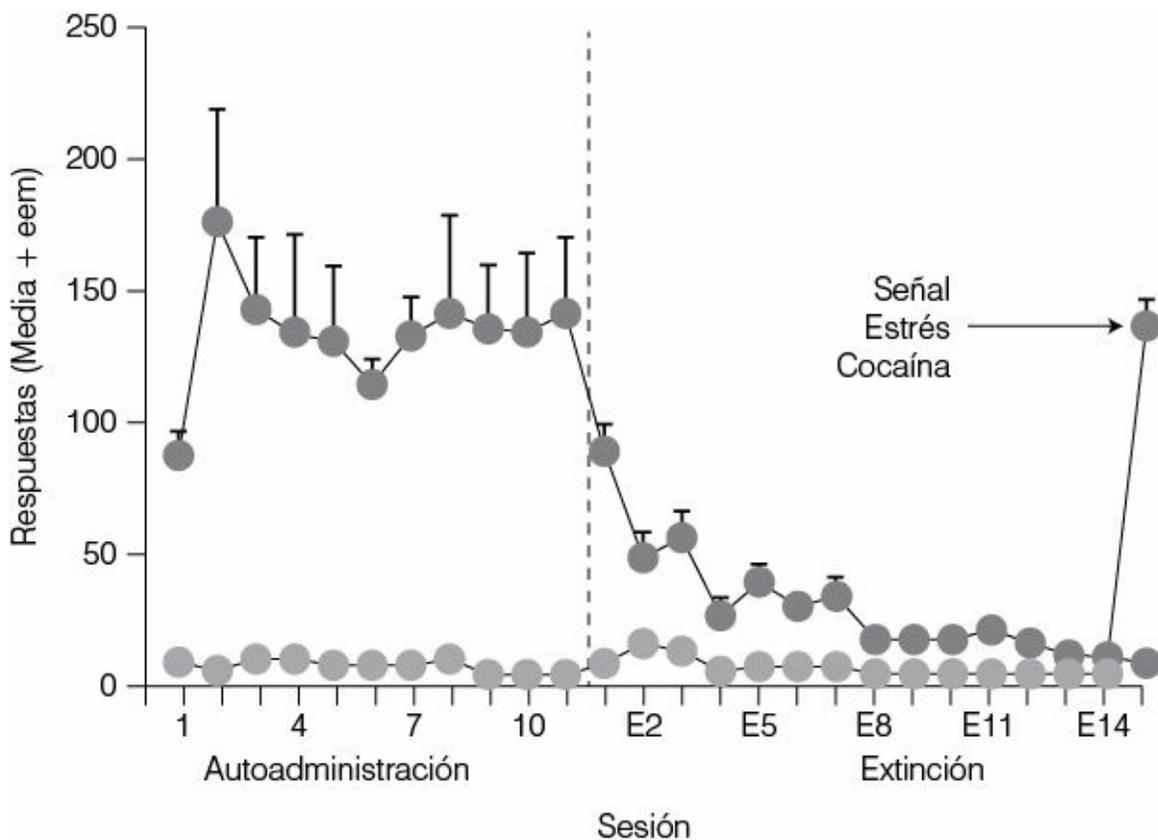


Figura 2-4 • La autoadministración de drogas en animales provee un modelo de recaída en humanos. A los animales se les presentan ambas, una palanca asociada a la droga (puntos oscuros) y una palanca sin droga (puntos claros). Como se espera, la palanca sin droga fue presionada escasas veces (la apretada de palanca se muestra en el eje vertical como “respuestas”). Los animales se entrenaron durante 12 días para autoadministrarse cocaína (parte izquierda de la figura), y la administración de la droga se asoció a una señal, típicamente una luz y/o sonido. La autoadministración fue estable en un nivel de aproximadamente 140 respuestas (en eje vertical),

excepto durante el primer día cuando los animales estaban aprendiendo. En la segunda fase del experimento (parte derecha de la figura), se sometió a los animales a un “proceso de extinción” durante el cual la apretada de palanca no resultaba en una administración de droga (E1-E14), y la tasa de apretar palanca bajó casi a cero. Al final de esta segunda fase, se presentó la señal que había acompañado la autoadministración de droga previamente, un estímulo estresante suave (típicamente golpes eléctricos en las patas), o una dosis de la droga misma. Cada uno de estos estímulos se sobrepuso al proceso de extinción e indujeron al animal a apretar la palanca aunque no se obtuviera droga. Este restablecimiento o reposición de la apretada de palanca se considera como una recaída a la búsqueda de la droga. Aunque este es un experimento complicado, es una clara evidencia que el estrés o una sola inyección de la droga pueden estimular la búsqueda de la droga en un animal con experiencia previa de consumo. Este modelo animal se puede utilizar para estudiar la recaída (adaptado de PW Kalivas, Jamie Peters, y Lori Knackstedt. “Animal Models and Brain Circuits in Drug Addiction”. *Mol Interv.* 2006: 6: 339-344).

Volvamos al animal que ha experimentado una droga pero que actualmente está sin ella. Si se expone a estrés, como golpes eléctricos en las patas, el animal vuelve a apretar la palanca que previamente resultaba en una inyección de la droga. El animal aprieta la palanca incluso si no recibe droga (**ver Figura 2-4**). El uso previo ha condicionado al animal para buscar la droga en situaciones que provocan ansias en humanos.

En este modelo animal, es posible estudiar una serie de interrogantes sobre la recaída, y nosotros estamos empezando a considerar que medicamentos podrían ser útiles para prevenir la recaída.

Otros modelos animales

Otros modelos nos permiten estudiar propiedades adicionales del cerebro y las drogas. Estos modelos, como la “preferencia de lugar condicionada” y la “discriminación de droga” son a veces técnicamente complejos pero muy útiles. Estos modelos se mencionan solamente para informarle a usted que el repertorio experimental en investigación en adicción a drogas es muy rico. En el próximo capítulo, veremos la “autoestimulación eléctrica” y por qué es importante para esta discusión.

Una transformación en el pensamiento

El darse cuenta de que la adicción no es solamente una vulnerabilidad humana, sino que es compartida por los animales es importante. Los abusadores de drogas eran y aun ahora a veces son considerados repugnantes, moralmente equivocados, apenas dignos de ayuda, mucho menos los programas de investigación. Su búsqueda de droga fuera de control con su asociación a delitos y degradaciones los ha estigmatizado y, a veces, abandonado. Los abusadores de drogas se sienten indefensos y sin esperanza. Pero es transformador darse cuenta de que la adicción es un trastorno cerebral, tal vez como un dolor de cabeza por migraña o una convulsión. Ahora pensamos que si podemos aprender lo suficiente sobre el cerebro, podríamos tratar en forma más efectiva a los

adictos, y esto está convirtiéndose en verdad. Los mismos usuarios de drogas se dan cuenta de las nuevas posibilidades de tratamiento que se han abierto para ellos. Esto incluye medicamentos y terapias conductuales dirigidas al cerebro y a cómo este funciona. Esto no significa que los programas existentes y más antiguos no sean efectivos. Por el contrario, muchos lo son. Sin embargo, ahora estamos agregando opciones de tratamiento. Una de las funciones más importantes de la investigación no solo es hacer descubrimientos, sino proveer esperanzas para el futuro y por tratamientos que hoy todavía no están disponibles.

Resumen

Los animales toman drogas en la misma forma que los humanos lo hacen y son considerados como modelos para el estudio del uso de drogas en humanos. Debido a que los estudios de drogas y el cerebro son esenciales y a que muchos tipos de estudios en humanos no son posibles, los modelos animales han sido usados y han resultado muy exitosos.

Notas finales

- ¹ Bajo ciertas y estrictas condiciones es posible realizar investigación en humanos abusadores de drogas. Las condiciones de los experimentos deben minimizar cualquier riesgo para el sujeto humano. Los sujetos deben estar en buena forma físicamente y se les debe ofrecer tratamiento incluso si lo rechazan. Por supuesto, ellos deben ser supervisados médicamente para evitar efectos no esperados y perjudiciales. Por ejemplo, algunas dosis de drogas que puedan ser tóxicas a veces deben evitarse. Finalmente, cada experimento en humanos debe ser descrito en detalle con anticipación, y la descripción debe ser estudiada por un comité de expertos que pueda aprobar el experimento. La seguridad de los sujetos humanos es de suma importancia, y los beneficios de la investigación deben superar cualquier riesgo para los sujetos. Hay regulaciones federales para la protección de la investigación en sujetos humanos (45 CFR 46, 42 CFR 52h, Public Law 103-43, EE.UU.) que son estrictamente requeridas. En el sitio web: <http://www.drugabuse.gov/Funding/HSGuide.html>, se encuentra una guía para la administración de drogas a sujetos humanos.
- ² El Consejo Nacional de Investigación, EE.UU., ha publicado la *Guía para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio*, octava edición (Washington DC: The National Academies Press, 2011), que especifica los niveles de exigencia requeridos a nivel nacional. Todo investigador que use animales debe justificar la especie y número a utilizar, proveer cuidado veterinario adecuado, describir las medidas para disminuir el malestar y la angustia, y proveer eutanasia si es necesario.
- ³ Por ejemplo, dos publicaciones que muestran esto son: Ahmed, SH y George Koob. "Long-Lasting Increase in the Set Point for Cocaine Self-Administration after Escalation in Rats". *Psychopharmacology* 146: 303-312, 1999. Paterson, NE y A Markou. "Increased Motivation for Self-Administered Cocaine after Escalated Cocaine Intake". *Neuroreport* 14: 2229-2232, 2003.
- ⁴ Ver nota 1.
- ⁵ Lundahl LH y CE Johanson. "Cue-Induced Craving for Marijuana in Cannabis-Dependent Adults". *Exp Clin Psychopharmacol* 19: 224-230, 2011.

Sintiéndose bien: el sistema de gratificación propio del cerebro

¿Qué hacen las drogas para nosotros? Se consultó a una adicta por qué se inyectaba heroína. ¡Ella contestó que era como una docena de orgasmos! A pesar de que los efectos pueden variar de una droga a otra, es seguro decir que las drogas pueden hacernos sentir bien, incluso maravillosamente bien. Los conceptos de placer, gratificación y refuerzo son tan importantes para el abuso de drogas que no podemos dejar este tópico sin describir los descubrimientos sobre los sistemas del placer y la gratificación propios del cerebro. Las drogas no podrían producir gratificación si estas capacidades no estuvieran ya instaladas en el cerebro.

Previo a los experimentos descritos en el capítulo anterior que muestran una recompensa relacionada con las drogas, hay experimentos que revelaron la existencia natural de un sistema de gratificación y refuerzo en el cerebro. Dado que el cerebro trabaja en parte por actividad eléctrica, no es sorprendente que estos descubrimientos se basen en la estimulación eléctrica de regiones del cerebro. Si usted realiza una acción que resulta en una gratificación inmediata o en un sentirse bien, usted desea llevar cabo la acción una y otra vez, y todos hacemos eso cada día. Los buenos sentimientos refuerzan (y de ahí, la idea de “refuerzo”) la realización de las acciones que los producen. Por ejemplo, llegar a tiempo al comedor para las comidas. Aprendemos, desarrollamos hábitos y así sucesivamente, en respuesta a las gratificaciones. Dado que el cerebro es el órgano de la conducta, ¿cómo averiguamos dónde residen estas acciones gratificantes y reforzantes en el cerebro y qué sucede exactamente en el cerebro?

Para responder estas preguntas, se puede implantar electrodos en el cerebro, estimularlos, y registrar y medir las conductas que se provocan. Sin embargo, también hay un procedimiento llamado autoestimulación eléctrica, que es el proceso por el cual

las ratas (y los humanos) aprietan una palanca que entrega una estimulación eléctrica en alguna parte del cerebro. ¡Sí, activación de palanca nuevamente! Solo que esta vez no hay inyección de droga, pero el resultado es una estimulación eléctrica directa del cerebro. El hecho de que los animales aprieten la palanca una y otra vez significa que hay algo positivo o bueno como resultado de la estimulación eléctrica. Pero la autoestimulación eléctrica ocurre solo cuando los electrodos están en ciertas partes del cerebro, revelándonos que esas partes del cerebro están involucradas en darnos gratificación o placer. Este importante descubrimiento fue hecho en la década de 1950.

Súper observadores y un gran descubrimiento

Así es como todo esto empezó. En 1954, dos jóvenes científicos, los doctores James Olds y Peter Milner, estaban tratando de saber si la estimulación eléctrica de una región del cerebro llamada formación reticular haría que las ratas aprendieran más rápido. Durante el desarrollo de los experimentos ellos notaron que algunas ratas que se estimulaban por un corto tiempo rápidamente regresaban al lugar de la caja donde experimentaban la estimulación. Las ratas volvían una y otra vez al lugar donde eran estimuladas, como si desearan más. Esto sugirió que había algo positivo, gratificante y reforzante sobre la estimulación de la parte del cerebro que contenía los electrodos.

Fue una gran sorpresa que en los animales que se comportaban de esa forma, los electrodos no estaban en la formación reticular, sino en otra área llamada septum. Se había hecho un error al calcular dónde colocar los electrodos. ¡Wow! Fue un descubrimiento accidental en más de una forma. En los experimentos siguientes, cuando a las ratas se le dio control sobre su propia estimulación, permitiéndoles apretar una palanca para autoestimularse sus cerebros, ellas se autoestimularon. Esto fue tan sorprendente para Olds y Milner, al darse cuenta de que estaban al borde de un descubrimiento, que dejaron su plan original de experimentos y decidieron estudiar las propiedades gratificantes y reforzantes de la estimulación eléctrica. Ellos implantaron electrodos en varias regiones del cerebro para ver si las diferentes regiones sostendrían la apretada de palanca para la estimulación eléctrica (**ver Figura 3-1**).

Las propias palabras de James Olds

“Aplicué un breve tren de corriente eléctrica de 60 ciclos de onda sinusoidal cada vez que el animal entraba a un rincón de la caja. El animal no se quedaba fuera del rincón, sino que volvía rápidamente después de una breve incursión, luego de la primera estimulación, y regresaba aun más rápido después de una incursión incluso más corta, que seguía a la segunda estimulación. Para el momento en que se aplicaba la tercera estimulación, el animal parecía ‘regresar por más’”. (Valenstein, E. S., *Brain Stimulation and Motivation*, primera edición, © 1973. Autorizado por Pearson Education, Inc., Upper Saddle River, NJ).

Estos investigadores mapearon cuidadosamente los sitios del cerebro con los electrodos¹, encontraron que había varias regiones del cerebro que producían la conducta repetitiva de autoestimulación; ellos se refirieron a esas regiones como el centro del placer(es). En regiones como el hipotálamo lateral, el haz medial del cerebro medio y otras se obtuvieron altas tasas de autoestimulación eléctrica. Este mapeo anatómico ha revelado mucho sobre las regiones involucradas, pero para nuestros propósitos no es necesario ir a ese nivel de detalle anatómico. Estas regiones del cerebro contienen muchos componentes que probablemente se estimulan al mismo tiempo y cualquiera de ellos puede ser la que contribuye a la autoestimulación eléctrica. Experimentos posteriores mostraron que uno de los mayores componentes del haz medial del cerebro anterior que sostienen la autoestimulación eléctrica son las células nerviosas o neuronas que contienen el neurotransmisor dopamina. La autoestimulación eléctrica del haz medial causa liberación de dopamina, y los compuestos químicos que bloquean la acción de dopamina bloquean también la autoestimulación eléctrica. Drogas como cocaína también causan un aumento en la dopamina, de modo que las drogas y la autoestimulación eléctrica tienen muchos de los mismos efectos. En los próximos capítulos se discutirá con mayor detalle el rol de algunos neurotransmisores en el cerebro, incluyendo la dopamina.

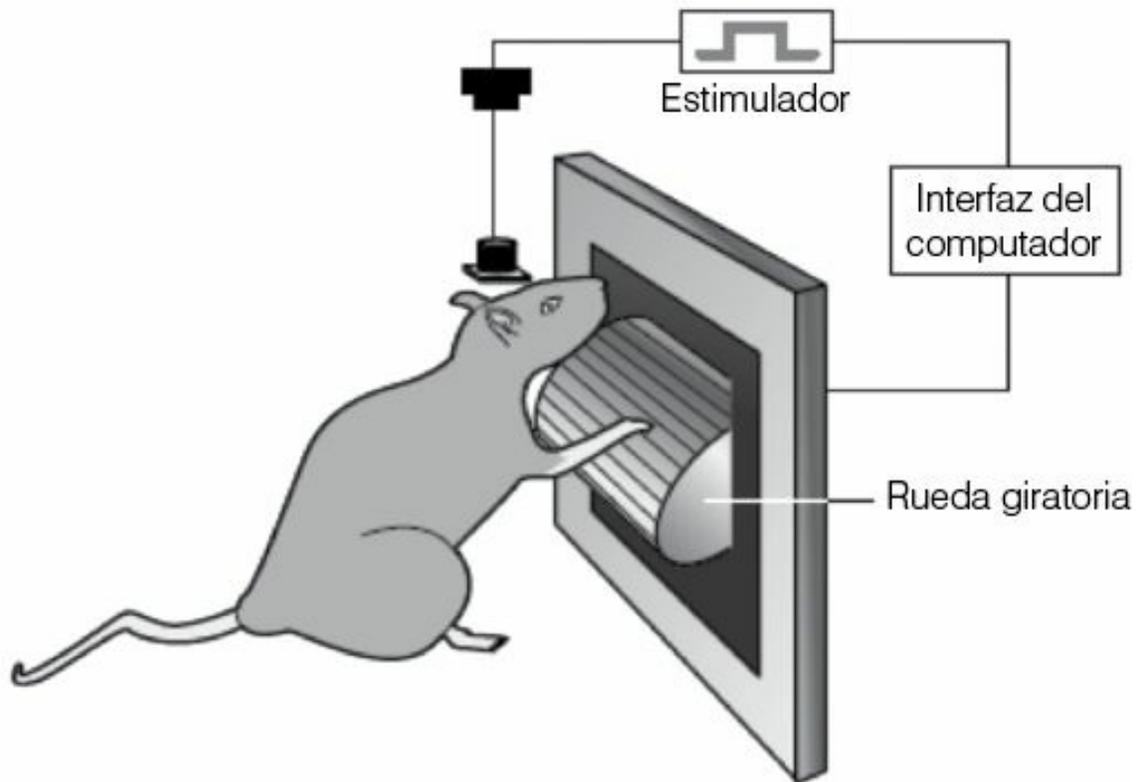


Figura 3-1 • Esta figura representa una rata rotando una rueda que resulta en una estimulación eléctrica de una parte específica del cerebro. La rueda que rota produce la misma estimulación que la apretada de palanca, y puede usarse cualquiera de las dos. La parte del cerebro que es estimulada es seleccionada colocando un electrodo durante una cirugía estéril bajo anestesia. En la práctica, el estimulador eléctrico se une al electrodo que está en el cerebro con una unión flexible que permita al animal moverse libremente por la caja. Explorando las diferentes regiones del cerebro en forma sistemática, se construyó un mapa de los centros del “placer”, por ejemplo, sitios donde los animales se autoestimulaban (de Roberts, A. J. y G. F. Koob. “The Neurobiology of Addiction: An Overview”. *Alcohol Health & Research World*, 21(2): 101-106, 1997).

Trabaja en humanos, también

Por razones éticas no se hacen experimentos de este tipo en humanos, a menos que el paciente con alguna patología severa y debilitante no responda a otros tratamientos. El Dr. Robert Heath y sus colegas en Tulane, Nueva Orleans, insertaron electrodos en los cerebros de pacientes en los años 1950; tenían varios objetivos relevantes. Ellos querían curar o aliviar enfermedades mentales estimulando eléctrica y directamente los llamados centros del placer. En un caso interesante, uno de los pacientes del Dr. Heath se autoestimuló la región del septum de su cerebro por aproximadamente 1.500 veces por hora, mostrando que esto puede ser un efecto poderoso y consumidor de energía; esto trae a la mente a la adicta a heroína mencionada en el primer párrafo de este capítulo. El

paciente recordaba y discutía sobre sexo durante las estimulaciones. Cuando las estimulaciones se hacían en otra región del cerebro, el cerebro medio, el paciente tenía pensamientos felices que no eran de tipo sexual. En otros estudios los pacientes describían muchas sensaciones y sentimientos, como placer general, una sensación de bienestar, un cambio positivo en el estado de ánimo, sensaciones placenteras en varias partes del cuerpo, alivio de la ansiedad y euforia. ¡Qué resultado tan sorprendente!

En su conjunto, el trabajo de Heath y otros indicó que había centros del placer o de la gratificación en los cerebros de los humanos como en los de animales, como habían mostrado Olds y Milner. La noción de que el cerebro es el órgano del placer y el dolor estaba aquí para quedarse.

Estimulación cerebral hoy día

La estimulación cerebral profunda (ECP) se usa hoy en día en humanos, no necesariamente asociada a drogas y placer. En este procedimiento, los neurocirujanos implantan electrodos en los cerebros de pacientes con un generador alimentado por batería que produce pulsos eléctricos (**ver Figura 3-2**). Se ha encontrado que la estimulación con los electrodos alivia los síntomas de dolor, depresión mayor, enfermedad de Parkinson y otros trastornos. Por supuesto, el efecto depende de dónde se implantan los electrodos, y se usan diferentes sitios para diferentes trastornos. Este tratamiento es relativamente nuevo, ya que la FDA aprobó el primer uso de EPS solo en 1997. Es interesante que el mecanismo de la ECP aún no se conozca bien. No debería sorprenderle a usted que la ECP se esté discutiendo como un tratamiento para trastornos adictivos. Se han obtenido resultados promisorios con estudios en animales que muestran que la ECP parece reducir el interés de un animal por autoadministrarse drogas.

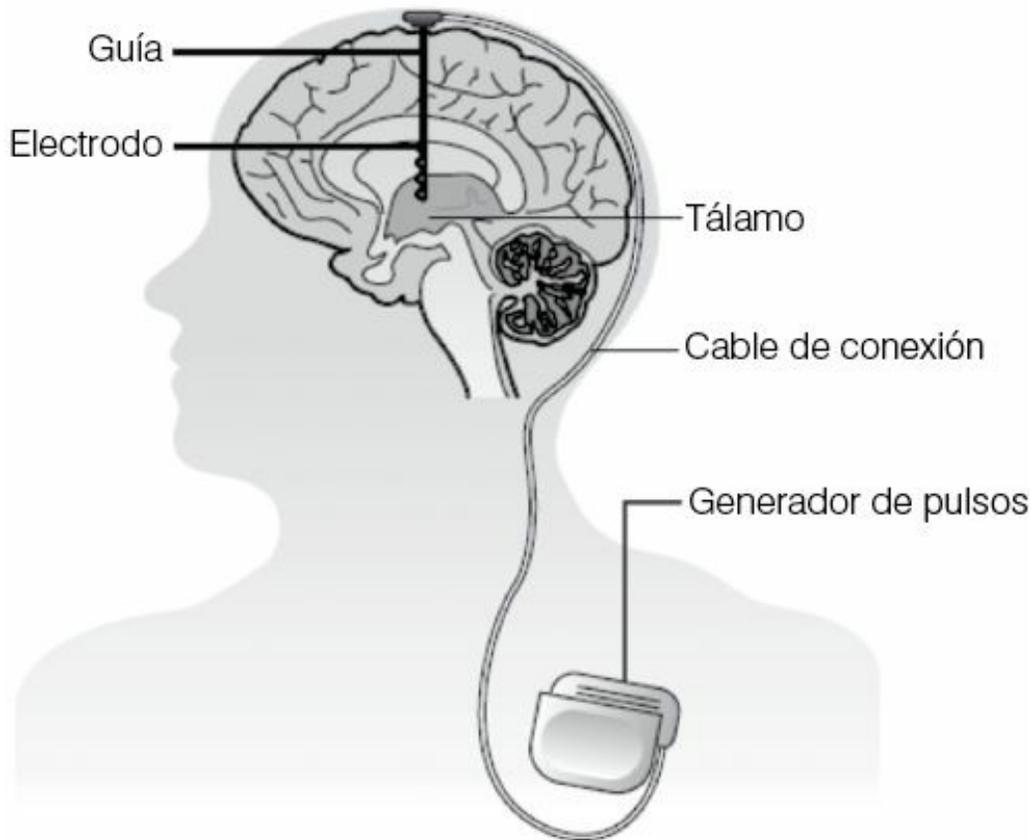


Figura 3-2 • La estimulación cerebral profunda es una técnica terapéutica importante, usada hoy en día, que puede servir para tratar trastornos neurológicos serios. Se coloca un electrodo en la región del cerebro (aquí se muestra el tálamo) que se ha encontrado que alivia ciertos síntomas. El electrodo se conecta a través de una guía y cable de conexión a un generador de pulsos que se inserta bajo la piel y que provee la estimulación. El generador se ubica bajo la piel en una región donde se pueda calibrar y mantener adecuadamente. El estimulador se enciende para aliviar varios síntomas (de <http://www.medicinenet.com/script/main/art.asp?articlekey=56945>, con permiso).

Implicancias impresionantes

Luego del descubrimiento de Olds y Milner, se han publicado miles de trabajos sobre el tema. El refuerzo por estimulación eléctrica, como se le ha llamado, se ha reportado en muchas especies examinadas, incluyendo no solo mamíferos, sino también algunos peces e, incluso, caracoles. A menudo es un efecto muy robusto y poderoso. En un reporte, se informó que las ratas apretaron palancas para estimularse por casi 20 días corridos, produciendo aproximadamente ¡29 activaciones de palanca por minuto! La autoestimulación también se ha conectado a la ingesta de agua y comida. En algunos

sitios del cerebro, la tasa de autoestimulación aumentaba con la carencia de alimento y disminuía después de una comida. Se encontró que otros sitios producían niveles variables de estimulación en función de la carencia de agua. Estos resultados apoyan la idea de que en el cerebro hay sistemas poderosos que refuerzan conductas tales como alimentarse y tomar agua. Estas gratificaciones, así como las de apareamiento, son críticas para nuestra sobrevivencia como individuos y para la sobrevivencia de las especies². Hace sentido que el cerebro haya evolucionado para tener una influencia relevante en nuestra sobrevivencia.

¡La conexión con la droga!

¡Ahora la pieza final! Del capítulo anterior sabemos que las drogas son autoadministradas, y ahora sabemos que ciertas partes del cerebro sostienen la autoestimulación eléctrica. Una pregunta lógica es esta: ¿son dos entidades aparte o están conectadas? En otras palabras, ¿acceden a lo mismo en nuestros cerebros? ¿Son las mismas regiones del cerebro que median ambos procesos?

Resulta que las dos actividades diferentes **están** relacionadas y un experimento relativamente simple lo muestra. Se permitió que unas ratas aprendieran a autoestimular eléctricamente sus cerebros hasta que sus apretadas de palanca fueran estables. Luego se varió la corriente eléctrica hasta establecer el **umbral**. La clave para entender este experimento es comprender los umbrales. El umbral es el nivel más bajo de corriente eléctrica que inducirá autoestimulación. Si se usa una corriente menor, las ratas no se darán cuenta de que ha ocurrido una estimulación. Si se usa la corriente umbral o mayor, las ratas la reconocerán como estimulantes. Hay procedimientos estables para medir los umbrales en forma precisa.

En este punto las ratas que se autoestimulaban se inyectaron con varias dosis de cocaína³, y se determinó el umbral de autoestimulación eléctrica para cada dosis. Resultó que el umbral para autoestimularse varió de acuerdo con la dosis de cocaína que recibía la rata. A mayor dosis de cocaína menor era el umbral para autoestimularse. El umbral bajó significativamente alrededor de la dosis que causaba efectos conductuales (**ver Figura 3-3**), y el mismo resultado se encontró cuando en el experimento se usaron otras drogas adictivas.

La interacción entre drogas y autoestimulación eléctrica en regiones específicas del cerebro muestra que ambas usan las mismas vías neuronales en el cerebro. Las drogas aumentan la actividad de las vías de modo que se necesita menos corriente eléctrica para alcanzar el umbral para la autoestimulación eléctrica, ¡definitivamente un hallazgo informativo acerca de cómo trabajan las drogas!

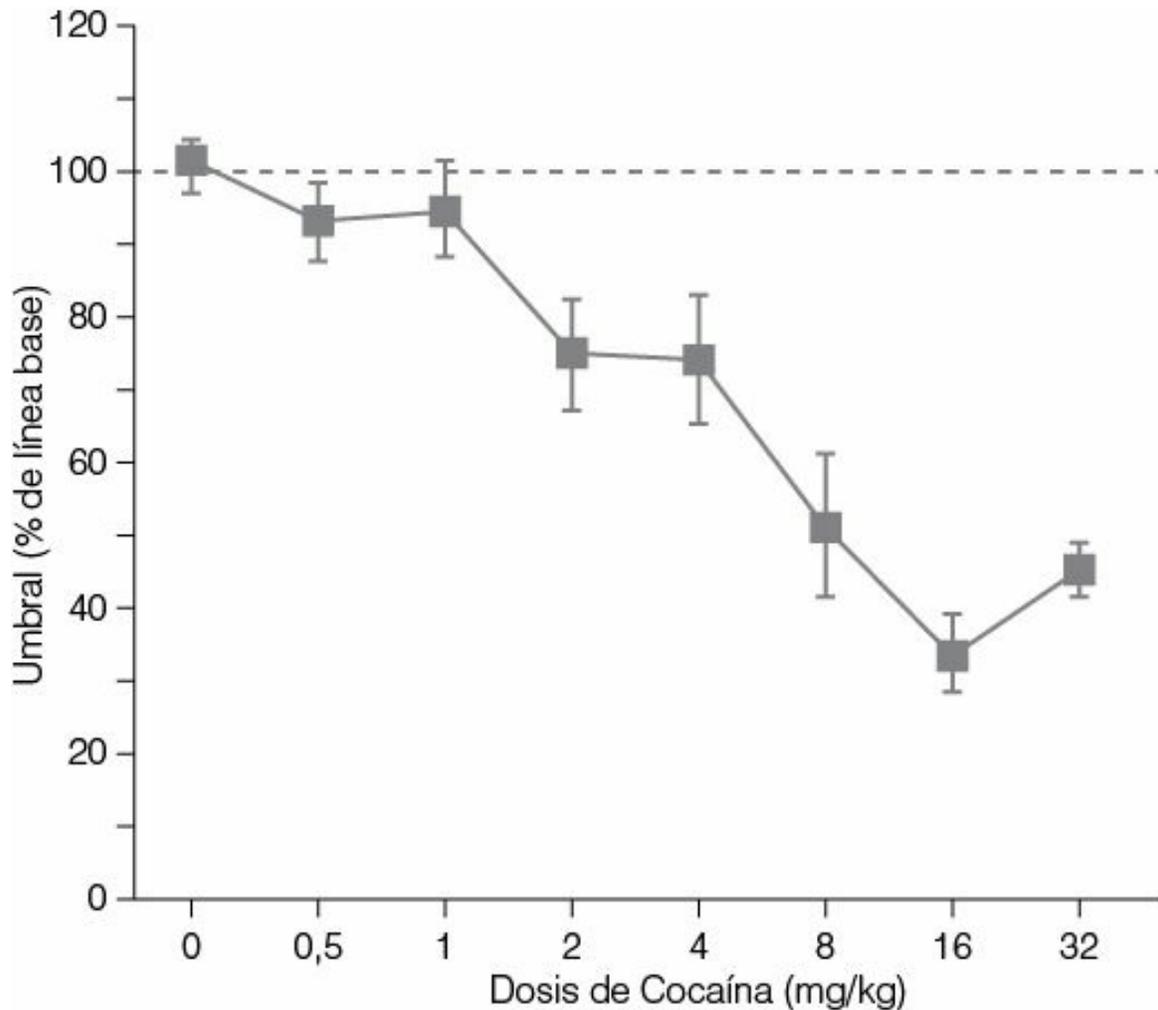


Figura 3-3 • La autoestimulación eléctrica puede estudiarse variando la cantidad de corriente que pasa a través del electrodo. Obviamente, si la corriente se reduce a un muy bajo nivel no habrá autoestimulación porque el animal no la reconocerá. El umbral es el menor nivel de corriente que resultará en autoestimulación (refiérase a Figura 3-1). ¡Una inyección de cocaína disminuirá el umbral! Es como si la droga, por sí misma, proporcionara una cierta estimulación a la región del cerebro y entonces no se requiere tanta corriente eléctrica. Por lo tanto, las drogas afectan los mismos sistemas de gratificación endógenos, que han sido identificados por autoestimulación eléctrica (tomado de Elsevier Books, George F. Koob, Michel Le Moal, *Neurobiology of Addiction*, 23-67, Copyright [2006], con permiso de Elsevier).

Para completar el cuadro, se encontró que también hay sitios en el cerebro relacionados con la aversión o evitación⁴. Las drogas de abuso también tiene propiedades aversivas, y uno puede adivinar que el grado de autoadministración está influenciado por la razón entre las propiedades gratificantes y aversivas de la droga. En experimentos cuidadosos, se ha mostrado que muchas drogas como cannabis, cocaína, alcohol, morfina y otras tienen propiedades aversivas. Muchos encuentran que el sabor del alcohol es muy amargo y desagradable, o el humo del cigarro es nauseabundo y

asfixiante. Es posible que haya tolerancia tanto a los efectos aversivos como a los gratificantes, de al menos algunas drogas. Desafortunadamente, las propiedades gratificantes de la drogas ganan muy a menudo.

Resumen

Entre las muchas partes del cerebro, hay varias que sustentan la autoestimulación eléctrica. En otras palabras, los animales trabajan persistentemente para obtener una estimulación eléctrica de esas regiones. Al menos parte de esas áreas también se activan por las drogas adictivas. Por lo tanto, hay vías neuronales en el cerebro que, naturalmente, median las sensaciones positivas y las drogas activan esas mismas vías. Las drogas actúan sobre un programa grabado a fuego que ya está instalado para hacernos sentir bien.

Notas finales

- ¹ En la siguiente referencia se encuentra un esquema de las regiones del cerebro que sustentan la autoestimulación: Gardner E. L., "Brain Reward Mechanisms". En Lowinson J. H., Ruiz P, Millman R. B., Langrod J. G. (Eds.), *Substance Abuse: A Comprehensive Textbook*, 4ª Edición. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins, pp. 48-97, 2005.
- ² De http://www.hackcanada.com/ice3/wetware/electrical_brain_stimulation.html.
- ³ El uso sistemático de diferentes dosis de drogas en experimentos científicos es importante. En la Figura 3-3, se usaron distintas dosis de cocaína para mostrar que el umbral depende de la dosis. Si el efecto no hubiera cambiado con la dosis, entonces el efecto no se debería a la droga, sino a algún otro estímulo, por ejemplo a simplemente tomar e inyectar a los animales. Para reclamar causa y efecto, se deben usar diferentes cantidades de la droga y mostrar que a dosis bajas no hay efecto y que con el aumento progresivo de la dosis aumenta gradualmente la respuesta. Los estudios de dosis-respuesta son una herramienta fundamental en el estudio de drogas.
- ⁴ Spear L. P., Várlinskaya E. I. "Sensitivity to Ethanol and Other Hedonic Stimuli in an Animal Model of Adolescence: Implications for Prevention Science?" *Dev Psychobiol.* Apr; 52(3): 236-43, 2010. Davis C. M., Riley A. L. "Conditioned Taste Aversion Learning: Implications for Animal Models of Drug Abuse". *Ann N Y Acad Sci.* Feb; 1187(2010): 247-75. Carlezon W. A. Jr, Thomas M. J. 2009. "Biological Substrates of reward and aversion: a nucleus accumbens activity hypothesis". *Neuropharmacology*, 56 Suppl 1: 122-132.

El ABC de la acción de las drogas en el cerebro

El paciente le dijo a su consejero que había caído en la adicción al tomar más y más drogas durante varios meses. “Yo podía detenerme, pero ahora, si no la tengo, me vuelvo loco. Ellos dicen que está en mi cabeza, mi cerebro. De algún modo ha cambiado...”. El paciente está en lo correcto. Su cerebro ha cambiado, y para entender esto necesitamos saber cómo trabaja el cerebro a nivel básico.

La célula nerviosa

El cerebro dirige nuestro cuerpo y su conducta usando una unidad básica: la célula nerviosa. La célula nerviosa, o neurona, tiene un cuerpo celular con ramas llamadas dendritas, una parte más larga parecida a un hilo conocida como un axón y los terminales nerviosos que se encuentran en las puntas de los axones (**ver Figura 4-1, izquierda**). El terminal nervioso típicamente colinda con otra neurona a la que influirá liberando una sustancia química estimulante. El borde de la célula es la membrana celular, que mantiene la neurona intacta.

Las neuronas se arreglan secuencialmente en cadenas o circuitos, pero ellas no se conectan ni se tocan físicamente entre ellas. Más bien, ellas se separan por un espacio diminuto llamado espacio sináptico o hendidura sináptica (**ver Figura 4-1, derecha**). El término sinapsis se refiere a la unión, que incluye el terminal nervioso, el espacio sináptico, y la membrana celular de la siguiente neurona en el circuito. Cuando una dendrita o cuerpo celular es excitado eléctricamente, y si la excitación alcanza el umbral,

un impulso eléctrico que se conoce como “potencial de acción” se propaga por el axón. Cuando el potencial de acción llega al final del axón e invade el terminal nervioso, un proceso diferente ocurre, conocido como transmisión química.

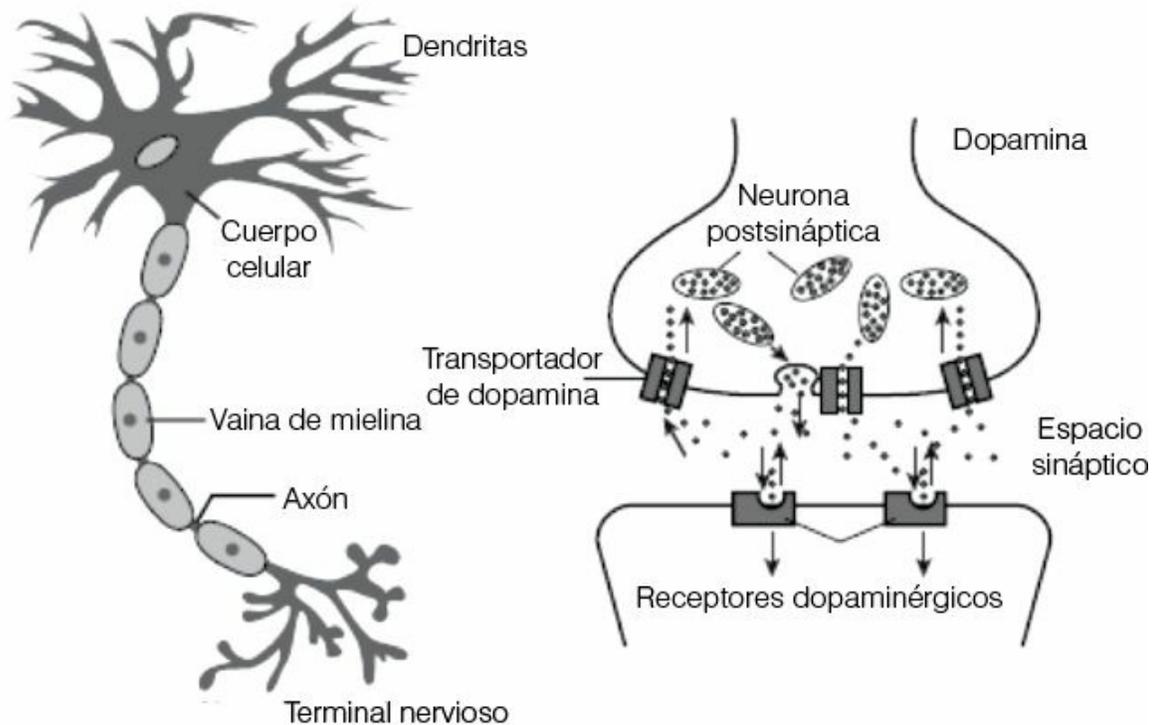


Figura 4-1 • Estructura y función de la neurona. El esquema de la izquierda muestra la estructura de una neurona o célula nerviosa. Tiene un cuerpo celular con dendritas y un axón que finaliza en el terminal nervioso. En esta representación, el axón está cubierto por láminas de mielina que facilitan el avance del potencial de acción (impulso eléctrico), pero las neuronas que estamos discutiendo no siempre tienen esa lámina. Los terminales nerviosos se encuentran cerca de la siguiente neurona en el circuito y colindan con las dendritas de la célula siguiente. Esta aposición cercana de los terminales nerviosos y la neurona siguiente (ver lado derecho) es fundamental para la forma en que el cerebro trabaja.

A la derecha hay un esquema de un terminal nervioso conteniendo el neurotransmisor dopamina, que colinda con la siguiente célula (dendrita postsináptica). La dopamina se almacena en vesículas, y luego de que un potencial de acción invade el terminal, las vesículas se unen con la membrana para liberar la dopamina al espacio o hendidura sináptica. El neurotransmisor difunde a través de la sinapsis y luego interactúa con los receptores y produce una estimulación (indicada por flechas). Finalmente la dopamina es removida desde la hendidura por el transportador, que la lleva de regreso al terminal nervioso donde se almacena en vesículas nuevamente. La porción izquierda se adaptó de http://en.wikipedia.org/wiki/Nervous_system. La porción derecha se copió de *Trends in Neurosciences*, Vol. 14, M. J. Kuhar, M. C. Ritz y J. W. Boja, “The dopamine hypothesis of the reinforcing properties of cocaine,” pp. 299-302, Copyright [1991], con permiso de Elsevier).

La neurotransmisión química es un proceso de señal química en el cual un compuesto químico se libera desde un terminal nervioso y puede excitar o inhibir la siguiente neurona en el circuito. El compuesto químico se conoce como un neurotransmisor, y en el sistema nervioso se encuentran muchos neurotransmisores diferentes. Por lo tanto, el

cerebro (o neuronas individuales en un circuito) trabaja por un proceso global en que la actividad eléctrica en células y axones se alterna con una señal química en la sinapsis. La señalización es mediada por receptores, que se describen en la próxima sección. Este proceso de neurotransmisión química es el proceso básico clave que uno debe entender para conocer cómo trabaja el cerebro.

El cerebro: un órgano sobreviviente

El proceso global de neurotransmisión trabaja muy bien y, por supuesto, ha sido afinado y perfeccionado a través de la evolución. Nosotros sabemos que el cerebro es un órgano crítico para nuestra sobrevivencia. Las versiones más pobres del cerebro (asumimos que hubo algunas) se perdieron probablemente debido a que durante la evolución no pudieron competir con cerebros “más inteligentes”. Cuando pensamos cuántos tipos diferentes de procesos son críticos para la sobrevivencia, y cómo el cerebro media y los coordina, es verdaderamente increíble, incluso humillante.

Síntesis y almacenamiento de un neurotransmisor

La forma en que los neurotransmisores se sintetizan depende de cuál neurotransmisor se está considerando. Los neurotransmisores que son moléculas pequeñas como la dopamina, que es crítica en el proceso adictivo (discutido más adelante), se sintetizan a partir de aminoácidos por la acción de enzimas. Una enzima no es más que una proteína que sintetiza nuevas moléculas facilitando cambios moleculares. Los cambios que se hacen pueden resultar en construir estructuras agregando átomos o juntando moléculas más pequeñas. Por el contrario, los cambios pueden ser una ruptura de moléculas por remoción de átomos o partes de las moléculas. A menudo varias enzimas actúan secuencialmente para producir el neurotransmisor, que son moléculas únicas. Las sustancias producidas y alteradas en el proceso se llaman intermediarios. Por ejemplo, la dopamina se sintetiza a partir de un aminoácido muy abundante, la tirosina. Un grupo OH (hidrógeno y oxígeno unidos) se agrega a la tirosina por la enzima tirosina hidroxilasa y se produce el intermediario dihidroxifenilalanina (DOPA). Luego la enzima DOPA descarboxilasa actúa sobre DOPA para producir dopamina. Debido a que cada neurotransmisor tiene una estructura única, su síntesis se produce por un set único de enzimas y procesos. Las enzimas y procesos necesarios para la producción de un neurotransmisor usualmente se encuentran en el cuerpo celular de la neurona, que es donde se produce el neurotransmisor.

Los neurotransmisores son poderosos e incluso peligrosos, ya que pueden alterar la función neuronal a través de sus propiedades de señalizar, especialmente si interactúan con receptores en el sitio o en el tiempo equivocado. Debido a que estos neurotransmisores extraviados podrían crear confusión en la señalización, las neuronas usan vesículas de almacenamiento que son pequeños contenedores rodeados de membranas capaces de secuestrar grandes cantidades de neurotransmisores. Usualmente los neurotransmisores se sintetizan en el cuerpo celular y en el terminal nervioso, y se almacenan en las vesículas desde donde se liberan a la sinapsis cuando un potencial de acción invade el terminal.

Muchos neurotransmisores diferentes

Hay una variedad sorprendente de neurotransmisores. Pueden ser moléculas pequeñas como la dopamina o pueden ser megamoléculas como la endorfina, que, en tamaño, es equivalente a múltiples moléculas del tamaño de la dopamina. Incluso pueden ser gases como el óxido nitroso (NO). Algunos neurotransmisores son excitatorios (excitan la siguiente neurona en el circuito) como glutamato, y otros son inhibitorios como el ácido gama-aminobutírico (GABA). El tener señales excitatorias e inhibitorias permite un mayor control sobre la actividad neuronal.

A pesar de que no es sorprendente que haya más de un neurotransmisor, sí es una sorpresa el hecho de que parece haber docenas de ellos. Los científicos especulan que los neurotransmisores, en general, son tan importantes para la función cerebral que la evolución nos ha proporcionado muchos. Ellos pueden proveer un **margen de seguridad** de modo que si una mutación genética elimina un neurotransmisor, no quedemos totalmente deteriorados. Si nuestra meta es entender cómo las diferentes drogas de abuso trabajan en el cerebro, necesitamos saber sobre neurotransmisores porque cada droga de abuso puede relacionarse con alteraciones en neurotransmisores específicos (ver Tabla 4-1).

Tabla 4-1 • Drogas de abuso y los neurotransmisores relacionados

Droga	Neurotransmisor
Nicotina	Acetilcolina
Alcohol	Ácido gama-aminobutírico (GABA)
y glutamato	
Psicoestimulantes (cocaína y anfetamina)	Dopamina
Opiáceos	Encefalinas y endorfinas
Drogas ansiolíticas (alprazolam y diazepam)	Ácido gama-aminobutírico (GABA)
Inhalantes	Ácido gama-aminobutírico (GABA)
Alucinógenos (LSD)	Serotonina
Cafeína	Adenosina
Marihuana	Endocannabinoides y anandamida
PCP	Glutamato

Las drogas que se abusan pueden causar adicción interfiriendo con la acción de algunos neurotransmisores. Cada droga de una clase en particular afecta el mismo neurotransmisor. Ocasionalmente, una misma droga puede afectar más de un neurotransmisor.

Receptores: cómo trabajan los neurotransmisores

El oro al final del arcoíris del neurotransmisor es el receptor, que es una proteína selectiva para un transmisor dado tal como una llave es selectiva para una cierta cerradura. Un receptor para dopamina no se unirá al neurotransmisor glutamato o cualquier otro neurotransmisor. Cuando el neurotransmisor se libera, se difunde a través del espacio sináptico (ver **Figura 4-1**, derecha) y se une a su receptor. Cuando el neurotransmisor se une, y esto es lo importante, cambia la forma del receptor, de modo que el receptor provoca algún cambio en la neurona. Por lo tanto, el receptor (junto al neurotransmisor) es el elemento que induce y media los cambios en la neurona siguiente en el circuito. Es también importante saber que los neurotransmisores se unen **reversiblemente** a los receptores de modo que después de que actúan en el receptor e inducen el cambio postsináptico, se retiran del receptor. La significancia de esto se e discutirá más adelante en este capítulo.

Hay varias clases de receptores categorizados por la forma en que trabajan y por su estructura. Las dos clases más importantes son los receptores ionotrópicos y los receptores acoplados a la proteína G. Los receptores ionotrópicos se llaman así porque cuando el neurotransmisor se une, se abre un canal iónico, que es parte del receptor, y los iones fluyen a través de él cambiando la carga eléctrica de la neurona (**ver Figura 4-2**). Los receptores ionotrópicos actúan rápidamente (en milisegundos) y son responsables, por ejemplo, de la contracción de los músculos y los movimientos.

La otra clase de receptores importantes son los receptores acoplados a proteína G (GPCRs). Se les llama así porque involucran proteínas G en su señalización. El proceso total es más bien lento, ocurriendo a veces en segundos. Cuando el neurotransmisor se une, el cambio de forma subsecuente en el receptor permite que la proteína G –que se encuentra en el interior de la célula y reversiblemente unida al receptor– se active; luego la proteína G activada se difunde en el cuerpo de la célula nerviosa e induce muchas funciones diferentes. Tal como hay numerosos neurotransmisores, también hay muchas proteínas G diferentes. Esto provee a las neuronas con una variedad maravillosa de formas para producir los cambios necesarios. Esta variedad es incluso mayor debido a que un neurotransmisor individual como dopamina puede tener ¡varios subtipos de receptores que utilizan diferentes clases de señales intracelulares!

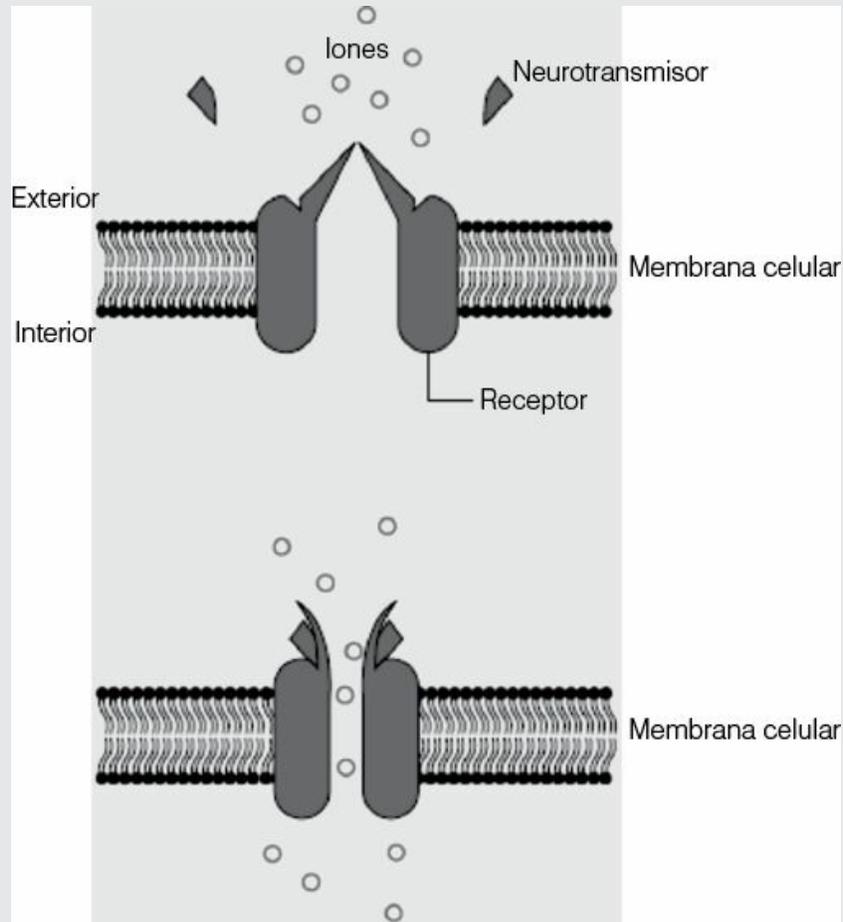


Figura 4-2 • Los receptores a neurotransmisores median la señalización de una neurona a la siguiente. Esta figura muestra uno de los tipos de receptores más importantes en el cerebro, los receptores ionotrópicos, que tiene un canal gatillado por ligandos, que hacen exactamente lo que implica su nombre. Cuando el neurotransmisor se libera desde la neurona anterior se une al receptor, una compuerta se abre y el canal permite el paso de iones que cambian la carga eléctrica de la membrana. Esto, a su vez, puede causar un potencial de acción (impulso eléctrico) en la célula postsináptica. Este es un ejemplo de cómo el neurotransmisor liberado desde una neurona puede modificar las propiedades de la neurona siguiente a través de un receptor (adaptado de http://en.wikipedia.org/wiki/File:Three_conformation_states_of_acetylcholine_receptor.jpg).

En cualquier caso, lo importante para aquellos de nosotros que estamos enfocados en drogas de abuso es que hay muchas clases de señalización y receptores en el cerebro. Son complejos y variados, y uno puede decir que ofrecen muchas posibilidades para que las drogas de abuso influyan en el cerebro. No es crítico conocer todas las clases diferentes de receptores para entender cómo actúan las drogas de abuso, pero sí es importante conocer sobre receptores en general.

Remoción de los neurotransmisores: haciendo que el mensaje sea discreto

Los neurotransmisores se unen a sus receptores en una forma reversible –ellos actúan y cesan su acción.

Debido a que la concentración de los neurotransmisores en el espacio sináptico es tan alta inmediatamente después de su liberación, los receptores se estimulan aunque los neurotransmisores no se queden en el receptor para siempre. Después de que los neurotransmisores se unen a sus receptores, una señal ocurre, pero –y esto es significativo– la señal **debe terminarse** por la remoción del neurotransmisor desde el receptor y de la sinapsis. Si la neurotransmisión no termina, su acción no es discreta, y podría solo parecer un ruido. Las formas en que los neurotransmisores se remueven del receptor incluyen la ruptura del neurotransmisor a productos inactivos, y remoción desde la sinapsis por recaptación para reciclaje, por difusión fuera de los receptores y del espacio sináptico. La ruptura de los neurotransmisores requiere enzimas, y la recaptación, un transportador, que es una proteína en la membrana del terminal nervioso que transporta el neurotransmisor de vuelta al terminal donde se almacena nuevamente en vesículas. Puede ser liberado otra vez por un nuevo potencial de acción.

Cuando pensamos en un neurotransmisor que se inactiva por ruptura, a menudo pensamos en acetilcolina, históricamente la primera sustancia que se pensó que era un neurotransmisor. Como otros neurotransmisores, tiene varios subtipos de receptores en diferentes partes del cuerpo, pero el mecanismo que pone término a su acción es siempre el mismo. La acetilcolina se degrada por la acción de la enzima acetilcolinesterasa (**ver Figura 4-3**) en fragmentos inactivos.

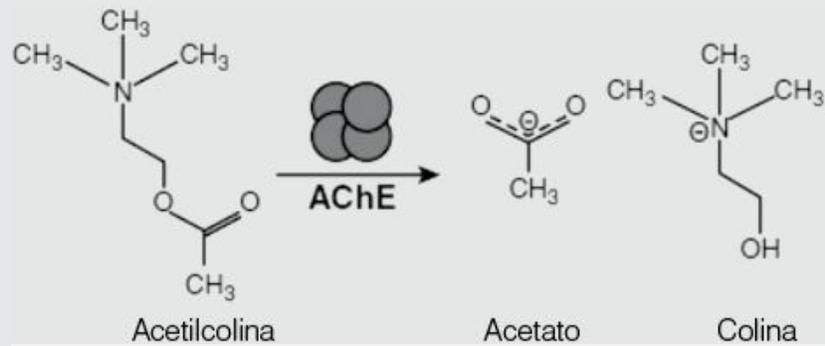


Figura 4-3 • Ruptura enzimática de acetilcolina.

Se muestra la estructura molecular del neurotransmisor acetilcolina. La enzima acetilcolinesterasa (AChE; esquema globular) degrada la acetilcolina en dos moléculas más pequeñas: acetato y colina. Ni el acetato ni la colina son activos en los receptores, de modo que el efecto se termina por la acción de AChE, que está presente en el espacio sináptico.

Otro tipo de neurotransmisor son los llamados péptidos, que son a menudo muy grandes. Los péptidos se degradan por un set específico de enzimas llamadas peptidasas. Ellas básicamente cortan los neurotransmisores peptídicos en pedazos más pequeños, de modo que dejan de ser funcionales.

La recaptación es un proceso de término de la acción para numerosos neurotransmisores. Por ejemplo, la dopamina, un neurotransmisor conectado al abuso de drogas y la adicción, se remueve desde el espacio sináptico por su recaptación a través de un transportador que se llama transportador de dopamina (DAT) (**ver Figura 4-1, derecha**). El transportador es como una bomba que mueve al neurotransmisor desde el exterior de regreso al interior del terminal nervioso. Esto remueve al neurotransmisor desde los receptores y efectivamente termina su acción. Las drogas psicoestimulantes, como cocaína, anfetamina y metanfetamina, bloquean este transportador, lo que resulta en un exceso de dopamina en la sinapsis.

El proceso global de señalización química

Debemos que tener en cuenta que el cerebro requiere los tres procesos: liberación del neurotransmisor, activación del receptor para el neurotransmisor y remoción del neurotransmisor. Cuando alguno de ellos se distorsiona, usted puede intoxicarse o enfermarse de alguna forma. A pesar de esto, es importante recordar que algunos medicamentos también tienen como blanco estos procesos y pueden ser muy beneficiosos. Por ejemplo, algunos antidepresivos bloquean la recaptación de serotonina,

prolongando la acción de serotonina en la sinapsis.

Las drogas de abuso distorsionan la neurotransmisión

Ahora podemos empezar a poner todo junto y ver cómo las drogas de abuso afectan al cerebro. Las drogas de abuso pueden afectar las funciones de los neurotransmisores imitando o bloqueando sus acciones en formas **descontroladas**. Esto afecta nuestras conductas que están reguladas por el cerebro y altera nuestras sensaciones. **Descontrolado** significa que el cerebro mismo no tiene un mecanismo que lo regule. Debido a que las drogas de abuso son señales químicas en el cerebro, se parecen a los neurotransmisores. Sin embargo son diferentes de los neurotransmisores en varias formas importantes. Los neurotransmisores y el cerebro coevolucionaron por millones de millones de años, y ellos coexisten muy pacíficamente. Los neurotransmisores son muy bien regulados por el cerebro. Cuando sus niveles son bajos, hay más síntesis. Luego de que se sintetizan se almacenan en forma segura en vesículas. Cuando se necesitan, se liberan desde neuronas específicas. Después de que se liberan y estimulan los receptores, su acción se termina por su degradación, difusión o recaptación. Las drogas de abuso, por otra parte, llegan al cerebro y afectan la neurotransmisión, ¡pero el cerebro no tiene formas de manejar o terminar sus acciones! Los niveles de drogas en el cerebro están bajo el control del usuario de drogas y, por ende, no son regulados por enzimas, liberación o recaptación. Las drogas no se remueven fácilmente del cerebro como los neurotransmisores, y, por tanto, las acciones de las drogas persisten mucho más tiempo que las de los neurotransmisores. Las señales inducidas por las drogas pueden ser mayores que las producidas por los neurotransmisores y durar mucho más. Por De tal forma, no es sorprendente que las drogas puedan dominar al cerebro. Ellas son como un caballo de Troya. Entran al cerebro por un proceso natural, pero una vez que están en el cerebro ¡crean el caos!

Acciones de cocaína: un ejemplo

Las neuronas que contiene dopamina(o neuronas dopaminérgicas) son críticas para que ocurra la adicción, particularmente a los psicoestimulantes como la cocaína¹. Muchas drogas diferentes, a pesar de que pueden actuar en muchos sitios diferentes y producir muchos efectos diferentes, comparten el mismo efecto de liberar dopamina. Cuando las neuronas dopaminérgicas se activan y se genera un potencial de acción, el impulso eléctrico se mueve a lo largo del axón, y la dopamina se libera desde el terminal nervioso. Luego se difunde a través del espacio sináptico y estimula los receptores dopaminérgicos. La acción de los receptores se termina por la remoción de dopamina desde el espacio sináptico por el transportador de dopamina, que la transporta desde el espacio sináptico

de regreso al terminal nervioso. Esta es la progresión normal de los eventos.

¡Ahora entra la cocaína! La cocaína bloquea el transportador de dopamina y la captación de dopamina². Debido a que bloquea la remoción de dicho neurotransmisor, los niveles de dopamina en la sinapsis suben abruptamente, prolongando y aumentando el proceso de neurotransmisión mediado por la dopamina. El cerebro en sí no tiene un mecanismo para terminar con las acciones de la cocaína. No puede ser removida por captación o degradación en el mismo cerebro y, de hecho, las drogas se remueven del cerebro y de la sangre por su metabolismo en el hígado. Sin embargo, este proceso en el hígado es muy lento (a veces horas) comparado con el tiempo de la neurotransmisión, que ocurre en fracciones de un segundo. Por lo tanto, la estimulación intensa y prolongada de los receptores dopaminérgicos continúa por todo el tiempo que el usuario usa la droga. Este nivel de estimulación probablemente ocurre raramente, si es que alguna vez lo hace, bajo circunstancias normales. De algún modo, esta prolongación e intensificación de la estimulación de los receptores dopaminérgicos es clave para el proceso adictivo (**ver Figuras 4-4 y 4-5**). El exceso de dopamina se ha asociado a un aumento en la gratificación o la motivación.

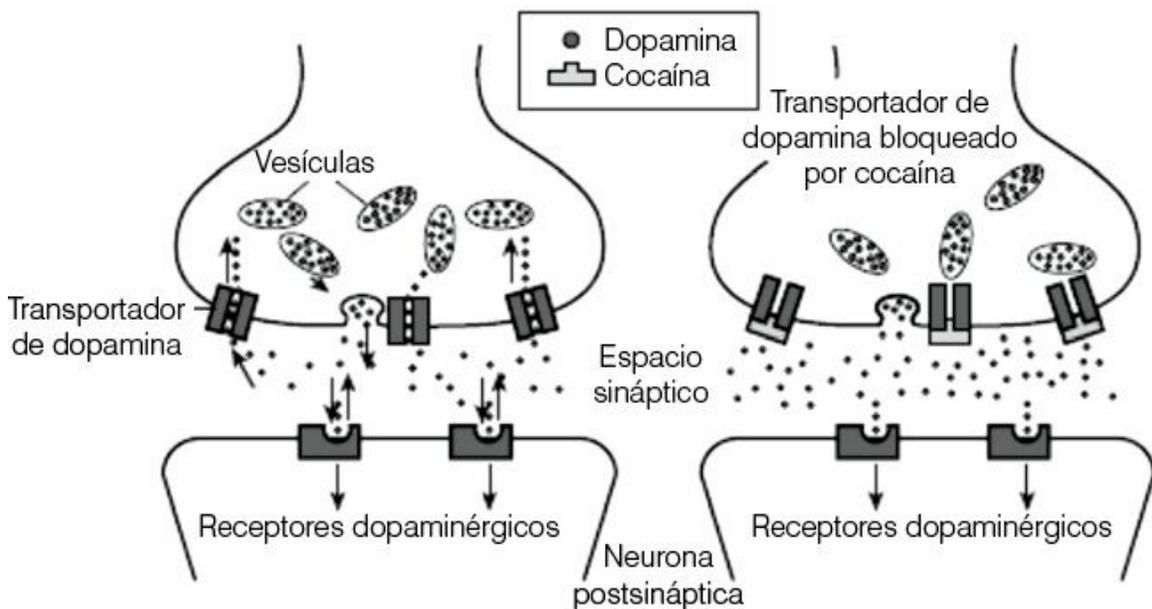


Figura 4-4 • El terminal dopaminérgico y la cocaína. Este diagrama (parcialmente repetido de la Figura 4-1) muestra los tres pasos de la neurotransmisión en la izquierda: (1) liberación de dopamina desde las vesículas al espacio sináptico, (2) interacción con los receptores, y (3) remoción de la dopamina desde la sinapsis por recaptación. A la derecha del diagrama, se observa que la cocaína distorsiona este proceso de tres pasos bloqueando la recaptación por bloqueo del transportador de dopamina. La consecuencia es que aumentan los niveles de dopamina en los receptores, aumentando su señalización. El cerebro no puede controlar este problema, porque no tiene forma de remover la cocaína (reproducido de *Trends in Neurosciences*, Vol. 14, M. J. Kuhar, M. C. Ritz y J. W. Boja, “The dopamine hypothesis of the reinforcing properties of cocaine”, pp. 299-302, Copyright [1991], con permiso de Elsevier).

Otra droga que distorsiona los niveles normales de neurotransmisión es la morfina, que es un opioide o droga opiácea. La morfina estimula receptores que tenemos en el cerebro para los neurotransmisores encefalinas y endorfinas. La morfina no hace nada a la recaptación, difusión o metabolismo de un neurotransmisor. Más bien, estimula los receptores. En realidad, la mayoría de las drogas trabajan haciendo algo a los receptores, ya sea estimulándolos o inhibiéndolos. Cuando el usuario de droga se inyecta o ingiere morfina en forma oral, esta va desde la sangre al cerebro donde estimula los receptores que están ahí para las endorfinas y las encefalinas. Sin embargo, el cerebro no tiene una forma de remover o detener la acción de la morfina como sí la tiene para encefalinas y endorfinas (que se remueven por difusión y degradación por peptidasas). La morfina se metaboliza en el cuerpo, pero el proceso es lento comparado con el tiempo para un evento natural de neurotransmisión, de modo que el curso temporal de la neurotransmisión se distorsiona y ¡prolonga mucho con la droga! De nuevo, la neurotransmisión en sinapsis opioides se aumenta y alarga mucho por causa de la morfina (y otras drogas opiáceas), a un grado que probablemente no ocurra nunca naturalmente. La morfina que toma el usuario comanda la neurotransmisión opioide del cerebro. Debido a que hace que el usuario se siente bien, él o ella controlan los niveles de droga en el cerebro de acuerdo a cómo se sienten y a cuánta droga tienen disponible. Es interesante que la morfina, a través de algún circuito neuronal, también aumente los niveles de dopamina.

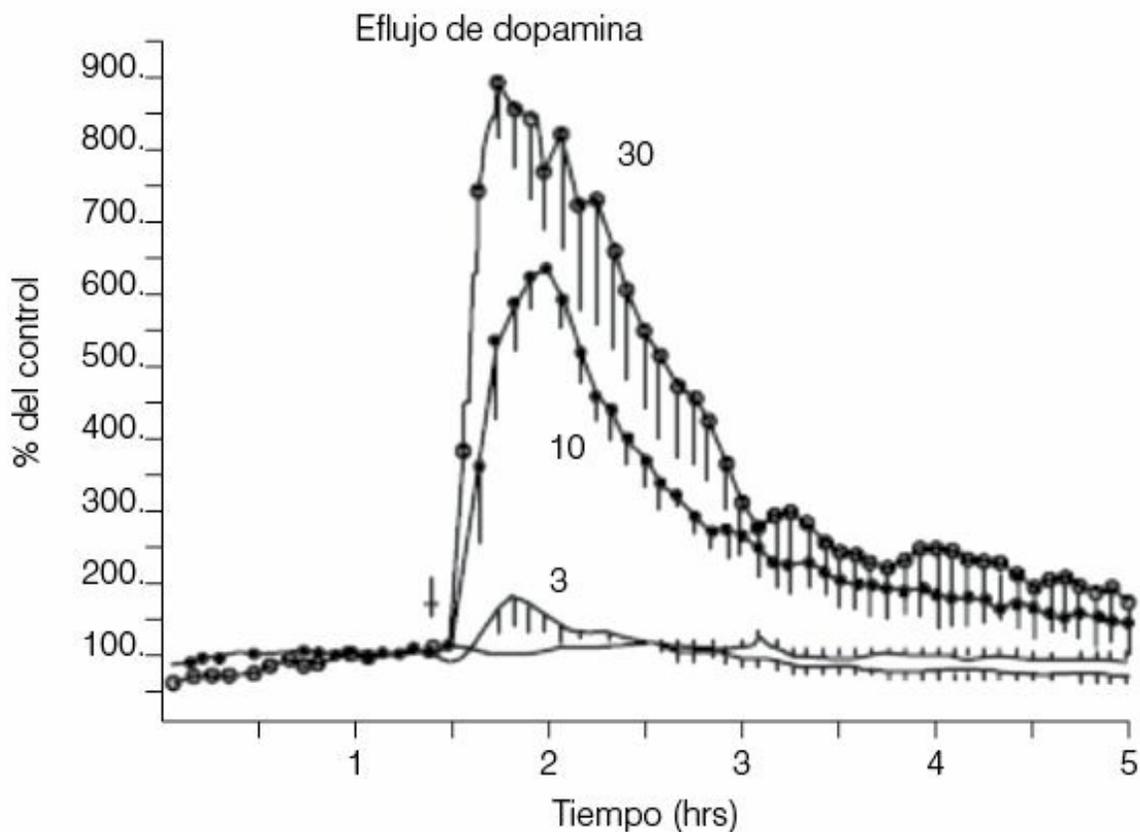


Figura 4-5 • La cocaína bloquea el transportador de dopamina y los niveles extracelulares de dopamina aumentan abruptamente. El eje horizontal muestra el tiempo después de la inyección de cocaína, que se dio a aproximadamente a la hora y media (flecha vertical). El eje vertical muestra los niveles de dopamina respecto al nivel previo a la inyección de cocaína en la región del cerebro llamada estriado. La curva más alta muestra los niveles de dopamina después de una inyección de 20 mg/kg de cocaína; la siguiente curva más baja corresponde a una inyección de 10 mg/kg; y luego a una inyección de 3 mg/kg. La curva más baja muestra los niveles de dopamina que se obtuvieron cuando no se inyectó cocaína y es una continuación de la línea base. Los niveles de dopamina subieron nueve veces (a 900 por ciento del control) después de la inyección de 30 mg/kg. Esto es una confirmación experimental de la idea que se muestra en la Figura 4-4. Esta figura muestra datos de uno de los primeros experimentos de este tipo que hicieron el Dr. Jay Justice y sus colaboradores (reproducido de *European Journal of Pharmacology*, Vol. 139, W. H. Church, J. B. Justice Jr. y L. D. Byrd, “Extracellular dopamine in rat striatum following uptake inhibition by cocaine, nomifensine and bztropine”, pp. 345-348, Copyright [1987], con permiso de Elsevier).

Entonces, ¿qué significa todo esto? Una implicancia interesante es que las drogas de abuso y la adicción tienen una base fisiológica en el cerebro. Involucra un cambio significativo en la función neurotransmisora en regiones específicas del cerebro. Debido a que las drogas de abuso y la adicción tienen bases fisiológicas, en lugar de una mística o espiritual, es improbable que estos trastornos se deban a un defecto fatal de carácter moral o a falta de autocontrol. Es importante enfatizar esto porque los medicamentos generalmente tienen como blancos procesos fisiológicos. Por lo tanto, se pueden desarrollar medicamentos para usuarios de drogas y, de hecho, actualmente hay en uso

muchos medicamentos útiles para combatir el abuso de drogas.

Velocidad de entrada de la droga al cerebro: ¡Más rápido es mejor!

La velocidad con que las drogas llegan al cerebro parece ser sumamente importante. Cuando las drogas entran al torrente sanguíneo, llegan al cerebro por la circulación regular de la sangre. Sin embargo, llegar no es el único factor para producir los efectos en el cerebro. Se ha mostrado que la tasa o velocidad con que las drogas entran al cerebro es importante. Cuando la droga se toma por la boca, debe llegar al estómago para luego entrar a la sangre. Este camino es una ruta lenta para las drogas comparada con otras formas de administración de drogas. La inyección directa de la droga a la sangre (intravenosa) puede producir efectos rápidos, mucho más rápido que por la vía oral. La inhalación de drogas a los pulmones o fumarla también es más rápido debido a que la absorción de la drogas desde los pulmones a la sangre es rápida. Esto es relevante porque las drogas que entran más rápido al cerebro producen **un mayor efecto** que las drogas que entran más lentamente. Los métodos para producir rápidamente **mayores efectos** tienen mayor posibilidad de generar adicción. Esto se ha mostrado en estudios en animales³ y humanos, y está bien establecido. Un estudio⁴ mostró que fumar 50 mg de cocaína producía efecto en menos de un minuto, pero que usar 96 mg intranasalmente no provocaba un efecto equivalente incluso después de cinco minutos. Entender esto ayuda a comprender el proceso global de adicción y también sugiere que las medicinas potenciales para los usuarios de drogas, ¡podrían ser mejores si llegan más lento al cerebro para evitar que sean adictivos también!

¿Por qué la tasa de entrada de una droga al cerebro es tan importante? De nuevo, nosotros pensamos que es por la forma en que el cerebro está construido, funciona y ha evolucionado. Nuestros sentidos, que incluyen, por ejemplo, escuchar, oler, y ver, son obviamente críticos para la sobrevivencia. Pero no solo es crítica la **detección** de sonidos, olores y objetos, sino también la **tasa de cambio** en estas sensaciones que contribuyen a nuestra sobrevivencia⁵. Cuando un sonido cambia repentinamente de volumen o cuando un objeto se mueve, se hace más evidente. En otras palabras, ¡los **cambios** en nuestro medioambiente se detectan más rápido en nuestra conciencia! Todos hemos estado en fiestas ruidosas donde nos adaptamos a la música y al ruido. Pero, si repentinamente hay un cambio en un sonido particular, tal como un nuevo tipo de música o un anuncio fuerte, escuchamos y ponemos atención. Si estamos mirando un paisaje, puede que no notemos a un animal o persona en la escena hasta que se muevan, y sabemos que permanecer sin movernos puede ayudarnos a no ser detectados. Por lo tanto, nuestros sentidos están orientados a detectar cambios en el ambiente más rápido que escenas lentas o inmutables. Fácilmente, se puede imaginar uno que esto tiene

ventajas para la supervivencia debido a que las amenazas o placeres deben tomarse en cuenta para actuar. Los cambios en las sensaciones son más fácilmente percibidos, y los cambios más rápidos ¡se detectan más rápido!

Esto se aplica a las drogas porque tomar drogas que entren más rápido al cerebro produce mayores cambios en nuestras sensaciones que las drogas que entran más lento. En otras palabras, se produce un mayor efecto cuando las drogas entran al cerebro más rápido o a una tasa mayor, y sentir el efecto de la droga es a menudo la razón de consumirlas. Las drogas pueden entrar al cerebro y ser detectadas más rápido por al menos dos razones. Una es que, debido a la estructura química y solubilidad de algunas sustancias, estas puedan penetrar en el cerebro más rápidamente. La segunda es que los humanos pueden controlar la velocidad con que consumen una droga. Fumar crack de cocaína hace que la cocaína llegue más rápido al cerebro que si se traga o se inhala. Por lo tanto, las formas fumables o inyectables de las drogas tienen un mayor riesgo de producir abuso o adicción

La forma en que ha evolucionado y funciona el cerebro juega un papel importante en cómo los usuarios de drogas las seleccionan y los métodos que usan para administrárselas. Esto explica por qué el cerebro pierde el control sobre la señalización química inducida por la droga y que el cerebro tiene una vulnerabilidad natural para la adicción.

Plasticidad: ¡Muy Importante!

Otra cosa que hay que recordar sobre la señalización en el cerebro es los circuitos y vías de señalización no son estáticas. ¡Los niveles de neurotransmisores, receptores, transportadores y otras proteínas pueden cambiar en respuesta a variados estímulos! En otras palabras, el cerebro tiene flexibilidad en su estructura, bioquímica y respuestas. Esta flexibilidad, o la habilidad del cerebro de cambiar en respuesta a los estímulos, se llama **plasticidad**, que es seriamente importante. Es la base del aprendizaje y de las adaptaciones a los cambios en el ambiente y puede ser causada por muchas formas, incluyendo la ingesta repetida de una droga. La plasticidad subyace a la adicción, y un objetivo clave de la investigación en adicción a drogas es descubrir y entender la naturaleza de dichos cambios plásticos. La plasticidad en respuesta a drogas se describe en el capítulo 5, “¡El desarrollo del lado oscuro!”

Resumen

Este capítulo describe la maquinaria básica de la neurotransmisión química y cómo las

drogas interfieren con dicho proceso. Directa o indirectamente, las drogas pueden hacer las mismas cosas que hacen los neurotransmisores, como estimular receptores o bloquear funciones, como la cocaína que bloquea el transportador de dopamina. Cuando las drogas están en el cerebro, este no puede controlar las drogas como sí controla los neurotransmisores. La acción de las drogas en el cerebro está en realidad bajo el control del usuario de la droga. Esta es una parte significativa de por qué las drogas básicamente **toman el control** del cerebro. En el siguiente capítulo, veremos que las drogas, debido a esta conducta aberrante, pueden producir efectos significativos en el cerebro.

Notas finales

¹ Lo siguiente es un breve resumen de la historia de la dopamina. Esto es una comunicación personal del Dr. Roy Wise, un investigador muy productivo en este campo. El trabajo pionero de Olds (a) mostró que drogas no selectivas como clorpromacina y reserpina (cuyos efectos incluyen la disminución de los efectos de dopamina) antagonizan la gratificación por estimulación eléctrica cerebral. Stein generó una teoría de la gratificación que proponía que la norepinefrina era el neurotransmisor clave, pero esto no se sustentó con los datos posteriores (b, c). Cuando se tuvo acceso a antagonistas dopaminérgicos específicos, ellos, y la destrucción selectiva de las neuronas que contienen dopamina mostró sus efectos en la gratificación. Esto implicó a la dopamina y no a la norepinefrina u otros neurotransmisores en la gratificación por estimulación eléctrica cerebral (d, e). Pickens y Harris fueron los primeros en sugerir que los sustratos de la gratificación por estimulación cerebral y por psicoestimulantes eran probablemente los mismos (f).

Yokel y yo (g), y Davis y Smith (h) fuimos los primeros en mostrar que la anfetamina pierde sus propiedades gratificantes si el sistema dopaminérgico es selectivamente bloqueado, y de Wit y yo (i), y Risner y Jones (j) mostramos el mismo resultado con la cocaína. Roberts mostró que lesiones selectivas de dopamina (pero no norepinefrina) eliminaban la gratificación inducida por cocaína (k). Estos fueron los primeros estudios que mostraron que la función de dopamina era necesaria para la gratificación por cocaína y anfetamina. Luego Yokel y yo mostramos que un agonista dopaminérgico, apomorfina (un compuesto que directamente estimula receptores dopaminérgicos) era autoadministrado (g, l) lo que confirmó que la activación dopaminérgica era suficiente para la gratificación asociada a drogas. Ritz *et al.* (m) fueron más allá al mostrar que el sitio inicial de acción de la cocaína y de los psicoestimulantes –específicamente por sus propiedades gratificantes y reforzantes– era el transportador de dopamina y no otro sitio. El trabajo inicial en ratones que no expresaban el transportador de dopamina sugirió que la cocaína podía todavía ser gratificante en los animales que no tenían el transportador (n), pero el trabajo más reciente ha cuestionado este hallazgo y muestra, más bien, lo opuesto (o).

(a) J. Olds, K. F. Killam, P. Bach y Rita, *Science*, 124, 265 (1956). (b) L. Stein, *J Psychiat Res* 8, 345 (1971). (c) S. K. Roll, *Science*, 168, 1370 (1970). (d) A. S. Lippa, S. M. Antelman, A. E. Fisher, D. R. Canfield, *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 1, 23 (1973). (e) G. Fouriez, R. A. Wise, *Brain Research*, 103, 377 (1976). (f) R. Pickens, W. C. Harris, *Psychopharmacologia* 12, 158 (1968). (g) R. A. Yokel, R. A. Wise, *Science* 187, 547 (1975). (h) W. M. Davis, S. G. Smith, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 27, 540 (1975). (i) H. de Wit, R. A. Wise, *Can J Psychol*, 31, 195 (1977). (j) M. E. Risner, B. E. Jones, *Psychopharmacology*, 71, 83 (1980). (k) D. C. S. Roberts, M. E. Corcoran, H. C. Fibiger, *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 6, 615 (1977). (l) R. A. Yokel, R. A. Wise, *Psychopharmacology (Berl)*, 58, 289 (1978). (m) M. C. Ritz *et al.*, 1987. *Science* 237: 1219-1223. (n) B. A. Rocha *et al.*, *Nature Neuroscience*, 1, 132 (1998). (o) M. Thomsen, D. D. Han, H. H. Gu, S. B. Caine, *J Pharmacol Exp Ther* 331, 204 (2009).

² Se sabe que el transportador de dopamina (DAT) es el sitio inicial de acción de la cocaína que determina sus propiedades adictivas. Esto se mostró en forma más o menos definitiva en una publicación en 1987, usando una técnica de “unión a receptores” que revela el sitio inicial de acción de las drogas. El problema antes de esto fue que la cocaína tiene muchas acciones. No solo inhibe la captación de dopamina, sino que también inhibe la

captación de serotonina y norepinefrina, dos neurotransmisores adicionales. Más aun, la cocaína produce analgesia local porque bloquea los canales de sodio en los nervios, y tiene otras acciones más. Por lo tanto, ¿cuál es el sitio que hace que la cocaína sea una droga de abuso? Un equipo del Instituto Nacional de Drogas (NIDA, EE. UU.), liderado por los doctores Mike Kuhar y Mary Ritz, compararon la capacidad de cocaína y varios otros análogos de cocaína para inhibir la captación de neurotransmisores con la capacidad de estos compuestos químicos de ser autoadministrados (AU) por los animales. Las drogas que eran potentes para inhibir el DAT también eran potentes en AU de la droga, y las drogas que eran débiles en el DAT eran las más débiles en AU. Esta correlación fue fuerte y estadísticamente válida. Había otra evidencia existente en esa fecha, pero este experimento de unión confirmó sólidamente la idea. La referencia es Ritz M. *et al.* “Cocaine Receptors on Dopamine Transporters Are Related to the Self-Administration of Cocaine”. *Science*, 237:1219-1223, (1987).

³ Un ejemplo de un estudio en animales que muestra que los compuestos con un efecto más rápido eran mejores reforzantes es Kimmel H *et al.* *Pharmacol Biochem Behav*, 86:45-54, 2007. Un ejemplo de estudio en humanos que muestra que la velocidad de entrada de cocaína al cerebro determina sus efectos reforzantes (adictivos), como se describe en el texto es Volkow N. D. *et al.* *Life Sciences*, 67: 1507-1515, 2000.

⁴ *Ibid.*

⁵ Esta idea proviene de estudios de los sistemas sensoriales en nuestro cuerpo. Muchos experimentos altamente técnicos en visión y tacto muestran que las neuronas individuales en la periferia y en el cerebro responden a **los cambios**, ya sea aumentos o disminución, en los estímulos. Por ejemplo, esto puede verse en las respuestas de las células ganglionares en la retina, en neuronas corticales que responden a mecanorreceptores, y en los mecanorreceptores de adaptación rápida en la piel. Detalles de estos estudios pueden encontrarse en textos como Kandel *et al.*, *Principles of Neural Science*, 3ª edición (Appleton and Lange, 1991). Mientras que el efecto rápido derivado de las drogas no ha sido aún sometido a un escrutinio cuidadoso, parece razonable proponer que un “high o rush” se debe a **cambios** en las sensaciones básicas.

¡El desarrollo del lado oscuro!

Tim es un veterano de Irak que perdió sus dos piernas en una emboscada en que la mayoría de sus compañeros murieron y ha estado consumiendo drogas por años. Se le diagnosticó trastorno por estrés postraumático (*Post-traumatic Stress Disorder*, PTSD) y consume diferentes tipos de drogas, incluyendo alcohol, que le ayudan a dormir y relajarse. Está angustiado porque cada vez está necesitando más y más drogas para poder dormir, aunque sea por poco tiempo. Este hecho aumenta sus problemas, porque el costo es cada vez mayor, y la búsqueda de drogas parece ser el centro de todas sus actividades. Le preocupa que pueda ser un adicto.

Las drogas dominan tu cerebro literalmente, porque el cerebro no tiene un sistema de defensa adecuado contra ellas. Pero el tema de la adicción es más complejo. Si se consume droga por una vez, se distorsiona la forma en la cual el cerebro trabaja, pero ¿es eso adicción? No, el desarrollo de la adicción casi siempre requiere de consumos repetidos de la droga. Esto no quiere decir que una experiencia única con drogas no pueda ser profunda. De hecho, los consumidores de drogas suelen decir cosas como: “La primera vez que consumí heroína sabía que iba a ser especial para mí. Con la heroína, puedo hacer o sobrellevar cualquier cosa”. De hecho, algunas veces los consumidores de drogas tratan de reexperimentar esa primera vez tan especial. Ellos persiguen algo que podrían o no experimentar de nuevo. Pero siguen intentándolo, con efectos desastrosos.

Un relato convincente sobre lo catastrófico de la adicción se da en el libro *Methland* (Bloomsbury, EE. UU.), escrito por Nick Reding. El autor describe cómo una sustancia altamente adictiva como es la metanfetamina, conocida también como cristal o *meth*, literalmente se hizo cargo de la economía y la vida social de varias poblaciones pobres en el Medio Oeste estadounidense. En algunos casos, la droga se les entregaba a las personas solo para que la probaran y ellos regresaban con ganas de comprarla. Hubo las historias esperadas de los consumidores con problemas de salud y que perdieron sus

vínculos sociales y sus trabajos. Algunos decidieron fabricar o “cocinar” metanfetamina por sí mismos, tal vez para abaratar costos o para hacer dinero al comercializar la droga. Desafortunadamente, el proceso es peligroso y los contenedores pueden explotar. Sin embargo, muchos adictos lesionados, personas con cicatrices severas producto de quemaduras o con amputaciones de dedos, siguen intentándolo, prenden y fuman pipa para conseguir la droga. La dependencia a las drogas puede ser increíblemente envolvente.

Es curioso el impulso que lleva al consumo de drogas. Algunas veces es más un impulso por conseguir una droga que drogarse. Los consumidores de droga dicen que las drogas les producen euforia, pero ¡para muchas personas es efecto no dura! La cocaína no siempre droga a las personas, pero siguen consumiéndola¹. Inicialmente, drogarse puede ser mejor que cualquier otra cosa, pero luego de varios meses, la euforia se va y todavía continúan en la consecución de drogas a pesar de que eso les afecta su vida. El grado de adicción puede ser más una compulsión o una motivación que sentirse realmente drogado. Desde la simple elección de consumir una droga por primera vez a llegar a desarrollar un consumo compulsivo, deben ocurrir muchas cosas en el cerebro

George Koob, neurosicofarmacólogo, estudia los cambios en el cerebro ocasionados por las drogas y se refiere a ellos como “el lado oscuro” de la adicción. Él ha observado que el consumo continuo de drogas provoca alteraciones en el sistema de recompensa y que los sistemas de estrés del cerebro se sensibilizan. Esto sugiere que mientras mayor sea el consumo de drogas, menor será la recompensa o sensación de bienestar y mayor la respuesta al estrés. Además, ha descrito la vía neuronal y los neurotransmisores relacionados con estos procesos, los que fomentarán más investigación en el futuro. Muchos investigadores hacen referencia a su trabajo.

Demonios en el cerebro: adicción y abstinencia

Un cerebro adicto es como tener un demonio ansioso de drogas en su interior. Pero tal y como el consumo reiterado de drogas crea un cerebro adicto, existe otro demonio importante en el cerebro llamado abstinencia. La abstinencia se produce cuando una persona deja de consumir drogas y luego desarrolla síntomas que, frecuentemente, son opuestos a los que produce la droga. Por ejemplo, la cocaína estimula la mente y un síntoma de la abstinencia a esa droga es la depresión. Aparte de hacer sentir terrible a los adictos, la abstinencia es un impulso para las recaídas al consumo de drogas dado que alivia los síntomas de la misma. El temor a la abstinencia también es un impedimento cuando se habla de tratamientos. Por lo tanto, la abstinencia es una parte importante de esta situación compleja que estamos examinando. Pero ¿cómo pasa y qué debemos

pensar sobre esto?

Una forma relativamente simple de pensar en la adicción y la abstinencia es imaginar un balancín (ver **Figura 5-1**). Consideremos que una persona funciona normalmente y no consume drogas. Este estado normal se puede representar por un balancín nivelado o en equilibrio, sin que ninguno de los dos lados toque el piso. Pero cuando se consume drogas reiteradamente, ocurren cambios químicos en el cerebro que cambian ciertas señales y lo llevan a un nuevo estado, representado ahora por el balancín inclinado hacia el lado de las drogas: el cerebro puede cambiar, es neuroplástico. Dado que las drogas inclinan el balancín hacia un lado, el cerebro compensa empujando en la dirección opuesta para equilibrar nuevamente el balancín. El consumir una cantidad suficiente de drogas por un periodo prolongado de tiempo resulta en una acumulación de mecanismos compensatorios en el cerebro, denominado adicción. Si el consumo de drogas se suspende, los esfuerzos de contrapeso del cerebro no oponen resistencia y el balancín se mueve hacia arriba o hacia abajo. Aquí es donde el consumidor puede experimentar sensaciones desagradables o síntomas fisiológicos característicos de la abstinencia. Para algunas drogas como el alcohol, la abstinencia puede ser médicamente compleja y amenazante. La abstinencia interfiere con las labores diarias y puede conllevar a que el consumidor haga cosas, incluso crímenes peligrosos y destructivos, solo con el fin de conseguir más droga. Pero si la persona se mantiene lejos de las drogas por un largo tiempo, el cerebro se reajusta y nuestro balancín imaginario podría nuevamente estabilizarse y recobrar el estado inicial, al menos teóricamente. Sin embargo, siendo realistas, una vez que eres adicto no es fácil mantenerse alejado de las drogas.

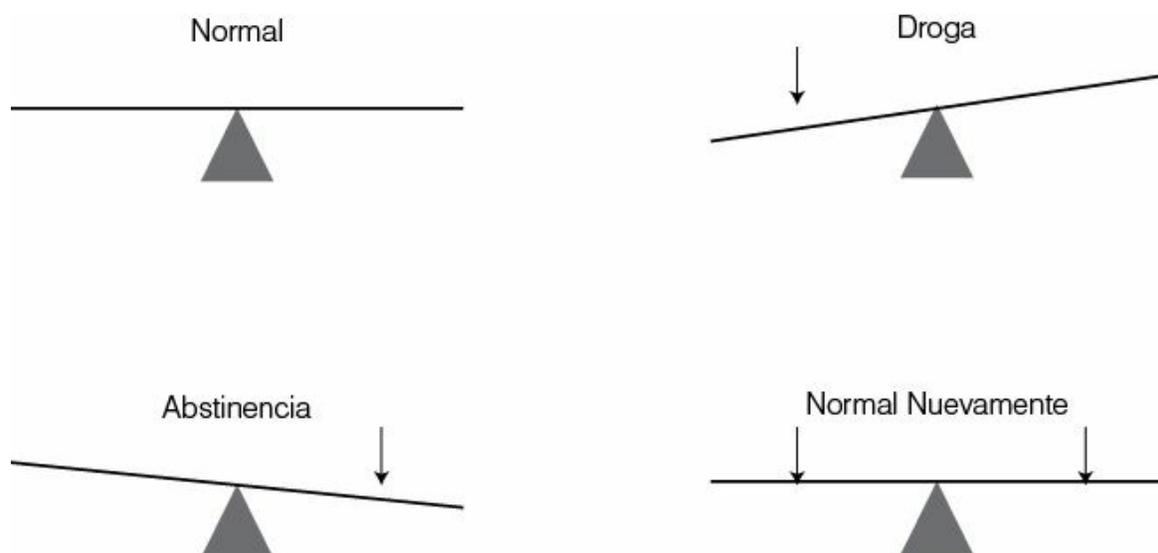


Figura 5-1 • Las drogas cambian el equilibrio normal en el cerebro. El balancín representa la neuroquímica del cerebro en un estado libre de drogas (por ejemplo, antes de que el cerebro sea expuesto a las drogas). Consumir drogas altera el balance químico en el cerebro para producir los efectos asociados al consumo de drogas. Simbólicamente, las drogas inclinan el balancín hacia abajo y el cerebro empuja en la dirección opuesta con el

propósito de restablecer el equilibrio. Si se elimina el consumo de la droga, ocurre un desequilibrio y la neuroquímica en el cerebro ocurre en sentido opuesto (abstinencia). Al eliminar la droga ocurre la abstinencia que incluye signos y síntomas opuestos a los efectos de la droga misma. La abstinencia continuará hasta que el proceso de adaptación se pueda producir, logrando nuevamente el estado normal (adaptado de John Littleton, *Alcohol Health & Reserach World*, Vol. 22, 13-24, 1998).

Sin embargo, cuando pensamos en esto, sabemos que el uso repetitivo de drogas cambia el cerebro y que detener el consumo conlleva a un estado poco placentero de abstinencia. Los síntomas de la abstinencia pueden ser dramáticos, pero varían según el tipo de droga que se ha consumido. Por ejemplo, los síntomas de abstinencia al alcohol incluyen irritabilidad, nerviosismo, ansiedad por más alcohol, insomnio, diarrea, aumento de la frecuencia cardíaca, aumento de la presión arterial e incluso convulsiones. Por otro lado, la abstinencia a la cafeína, la cual solo es un estimulante, produce fatiga, sedación y dolor de cabeza. En el caso de otras drogas pueden producirse alucinaciones. Un adicto a la metanfetamina en la cárcel estaba convencido de que sus venas eran tiras de metal y se pasaba horas tratando de sacárselas utilizando sus propias uñas. Estas dramáticas distorsiones de la realidad y del comportamiento demuestran el poder de las drogas en el cerebro.

Tiene que haber más y más

Una de las características de la adicción es la tolerancia a la sustancia adictiva. Esto significa que a lo largo del tiempo, cada vez se requiere más droga para inducir la misma respuesta o que la misma dosis de la droga produce una respuesta menor. Entonces, si inicialmente usted lograba drogarse con una sola pastilla, el consumo continuo requerirá tres veces más de la misma droga para lograr los mismos efectos. Así, la adicción no solo se debe ver como el consumo compulsivo de droga, sino, en muchos casos, como un consumo recurrente de más y más drogas para alcanzar la misma respuesta. La tolerancia a las drogas se debe en parte a los cambios moleculares en la transmisión sináptica. La tolerancia a varias drogas en humanos está bien documentada. Para algunas drogas, la tolerancia se explica, en parte, por el hecho de que el hígado se adapta y metaboliza muy rápidamente los fármacos. Sin embargo, para explicar la tolerancia también se requiere de cambios en el cerebro. El doctor Bill Dewey, profesor de Virginia Commonwealth University, junto con otros profesores, han descrito cómo la tolerancia induce varios mecanismos en distintos tejidos. Por lo tanto, es más apropiado hablar de varios tipos de tolerancias que mencionar que existe solo una tolerancia única.

Los psicoestimulantes, como la cocaína o anfetaminas, pueden producir una tolerancia inversa o sensibilización. Se ha observado en animales que una misma dosis de la droga

produce una respuesta mayor en lugar de una respuesta menor. Por lo tanto, la tolerancia y la sensibilización son vistas como una adaptación del cerebro al consumo continuo de drogas.

¿Qué está pasando en el cerebro?

El cerebro es el órgano de la conducta, entonces si tienes un hábito compulsivo de consumir drogas se debe a que la compulsión tiene su base en el cerebro. Sabemos por lo descrito en el capítulo anterior que las drogas de abuso cambian las señales químicas, y en este capítulo se explora cómo estos cambios químicos pueden a su vez cambiar la expresión génica y proteica. Como ya hemos medido directamente la expresión de genes en el cerebro, sabemos que las drogas sí producen estos cambios. Cada célula en el organismo, incluyendo las neuronas en el cerebro, posee un núcleo que contiene cromosomas. Cada cromosoma tiene un número de genes que a su vez están formados por cadenas de ácido desoxirribonucleico (ADN) (**ver Figuras 5-2 y 5-3**), y los genes son unidades que codifican para una proteína en particular. Las proteínas en el cuerpo son las responsables de rasgos evidentes como el color del pelo o el sonido de la voz.

ADN → ARNm → Proteína

Figura 5-2 • En nuestros genes, el DNA codifica para proteínas específicas. Esta simple figura es una de las más importantes. En ella se demuestra que el ADN, material que contiene nuestros genes en los cromosomas, es el modelo con el cual se forman las proteínas. Una mutación en nuestros genes, lo que equivale a decir un cambio en la estructura del ADN (ver Figura 5-3), conlleva cambios en la formación de proteínas, que pueden ser o no funcionales. Las proteínas en nuestro cuerpo son finalmente las responsables de cómo nos vemos y de cómo somos. Es importante mencionar que esquemáticamente no se señala cómo ocurre la regulación de la actividad génica. Unas proteínas especiales, denominadas factores de transcripción, se unen al ADN y regulan los niveles de RNAm y, por ende, de la producción de proteínas. Los neurotransmisores pueden regular la actividad de los factores de transcripción. Por lo tanto, las drogas pueden alterar la expresión génica y los niveles de proteínas.

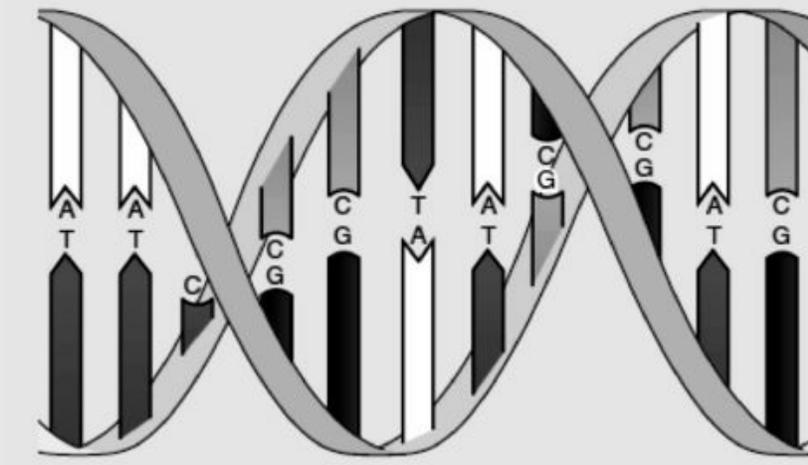


Figura 5-3 • Estructura en doble hélice del ADN. La molécula del ADN se compone de dos cadenas similares y complementarias que se unen entre sí. Las cadenas son como una escalera retorcida (hélice), en que los peldaños son las bases que componen el código genético. Los nombres abreviados de las bases son A, T, C y G. Un gen es finalmente una sección del ADN que se traduce en una proteína. La unión de las bases es complementaria y siempre es G con C y A con T. Cada grupo de tres bases forma un codón que codifica para un aminoácido específico. Por lo tanto, todas las proteínas en nuestro cuerpo están determinadas por los codones de nuestros genes. Una mutación ocurre cuando se cambia una de las bases, por ejemplo, G o C. Esto cambia la composición aminoacídica de la proteína, la cual puede ser determinante en algunos casos (adaptado de <http://en.wikipedia.org/wiki/File:Dna-SNP.svg>, consultado el 24 de enero de 2011).

Pero el efecto de la mayoría de los genes y de sus proteínas es más sutil y no produce un rasgo evidente o visible. Más bien las proteínas podrían ayudar a la función del cerebro de diferentes formas: al facilitar la neurotransmisión química en ciertas partes del cerebro, cambiando el número de sinapsis en ciertos lugares, o cambiando el metabolismo energético. El punto es que las proteínas determinan cómo funciona el cerebro (y por ende de las personas) o a qué nivel funciona. Una razón importante por la cual los niveles de proteína cambian se debe a modificaciones en la actividad de genes o en la expresión génica. Es decir, los cambios en la expresión génica tienen algún efecto, en algún lugar. Y, como ya hemos dicho, las drogas de abuso causan cambios en la expresión génica que, al final, ¡resultan en un comportamiento determinado por el impulso de encontrar y consumir más drogas!

Las moléculas son las responsables

La clave para entender la compulsión para consumir drogas se inicia en la sinapsis y en la neurona postsináptica (referido en el capítulo 4, “El ABC de la drogas en el cerebro”, **Figuras 4-1 y 4-4**). Cuando el consumo de drogas aumenta o disminuye la neurotransmisión, también se altera la expresión génica. Como se mencionó anteriormente, la neurotransmisión implica una transducción de señales que son cambios químicos al interior de una neurona después de que se estimula su receptor. Un hecho clave en este proceso es la activación de los factores de transcripción por la señalización intracelular (**ver figura 5-4**).

Los factores de transcripción son proteínas que interactúan con partes del gen denominadas promotor y que controlan si un gen se expresa o no y, por lo tanto, si se forman o no proteínas (**ver Figura 5-4**). Cada día aumenta nuestro conocimiento en relación con los factores de transcripción y su interacción con los genes. Usted puede pensar en un factor de transcripción como una mano que toca la perilla de la puerta (análogo a la zona promotora del gen) y la gira; la apertura de la puerta es como un aumento en la expresión génica. Un hecho relevante fue el descubrimiento de que algunos factores de transcripción se acumulan en las neuronas luego de administraciones continuas de cocaína. Por ejemplo, el Dr. Eric Nestler y colaboradores descubrieron un factor de transcripción denominado delta Fos-B, cuyos niveles aumentan con cada inyección de cocaína y, de esta manera, la droga es cada vez más potente en lo referido a cambios en la expresión génica.



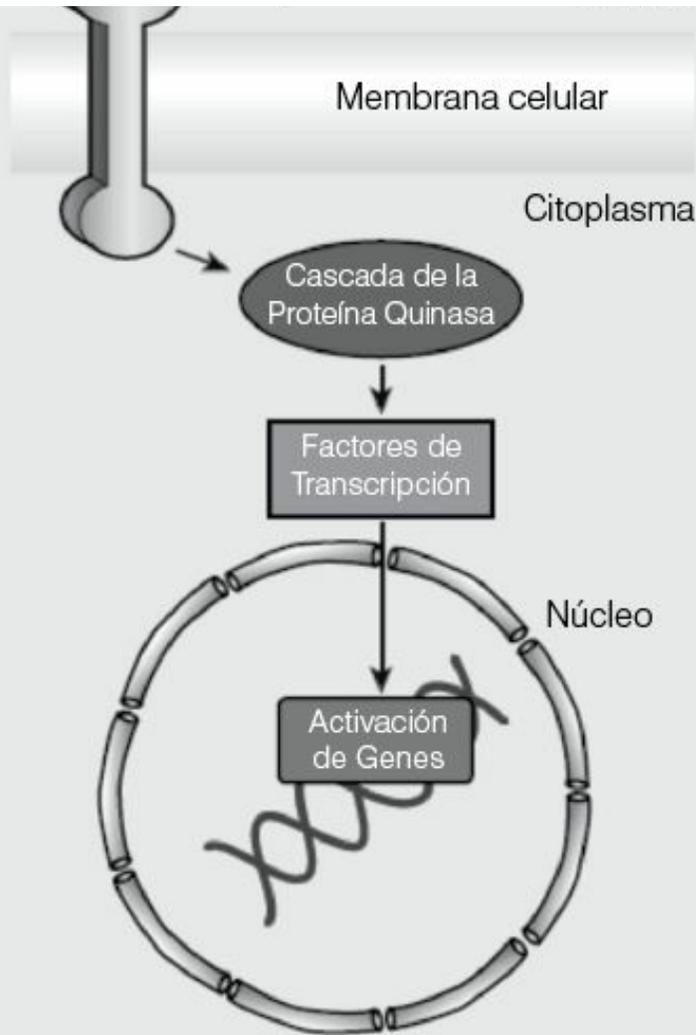


Figura 5-4 • Las drogas cambian la expresión génica a través de la transducción de señales. En este diagrama se observa una parte de una neurona que contiene un receptor localizado en la membrana celular y se ejemplifica lo complejo que es el proceso de transducción de señales. Cerca del centro de la neurona se localiza el núcleo con su ADN/cromosomas dispuesto en doble hélice. Los cromosomas contienen genes, algunos de los cuales se pueden activar en cualquier momento. En la parte superior de la neurona se encuentra un receptor transmembrana con una muesca en la parte externa de la célula. El receptor de transmembrana está a punto de unirse a un neurotransmisor. Cuando el neurotransmisor se une al receptor, este activa una serie de procesos al interior de la célula referido como cascada, dado que son una serie de pasos conectados. La cascada activa otras proteínas, denominadas factores de transcripción, los que finalmente regulan la expresión de los genes. En otras palabras, un factor de transcripción activado puede activar o reprimir la expresión de genes en el cromosoma. Dado que las drogas alteran drásticamente la acción de los neurotransmisores, las drogas pueden alterar drásticamente la expresión de genes a través de este mecanismo. Además, la traducción de señales puede producir cambios epigenéticos que son alteraciones al copiar el ADN. Los cambios en la expresión génica alteran el patrón bioquímico de una célula y, por ende, de sus funciones (imagen cortesía del Dr. Danton O'Day, University of Toronto Mississauga).

Este conocimiento de cómo las drogas cambian el cerebro ha sido uno de los mayores logros en las últimas décadas. Hoy en día, el objetivo de las investigaciones es identificar los genes más importantes y las zonas del cerebro más relevantes que causan la adicción.

Un plus es que las drogas también pueden producir otros tipos de cambios en el cerebro. Uno de ellos es la fosforilación, que consiste en agregar fosfato a varias proteínas como la fosforilación de los factores de transcripción que aumentan su actividad. Estos cambios son importantes para los efectos de las drogas, pero los cambios a largo plazo se asocian por lo general con cambios en la expresión génica.

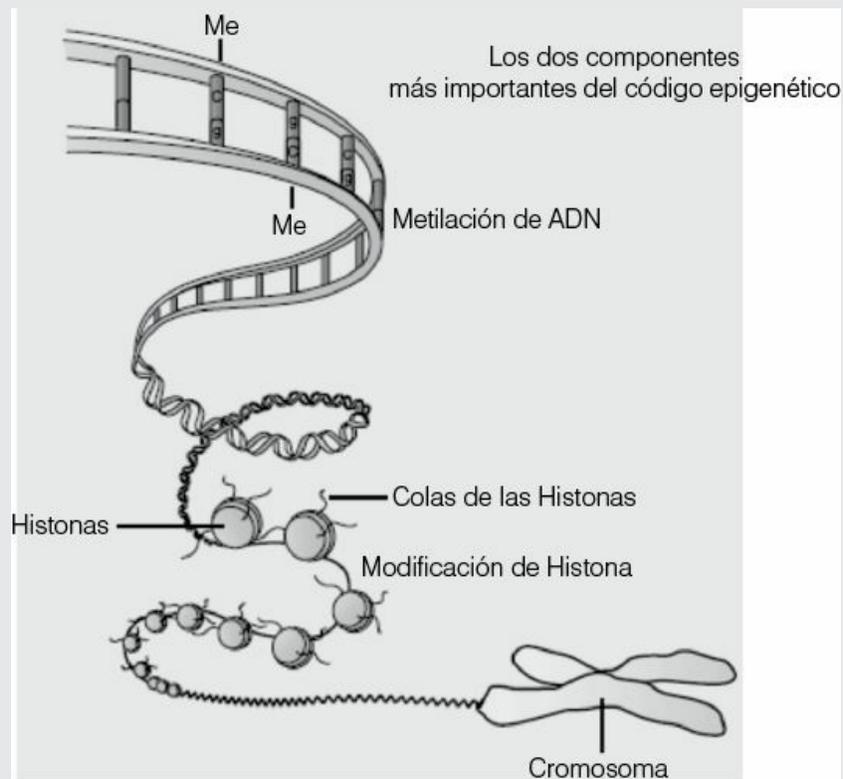
Cambios epigenéticos

Un cambio en la producción de una proteína casi siempre ocurre por un cambio en la expresión de un gen. Hasta ahora, hemos discutido sobre la habilidad de los factores de transcripción de alterar la expresión de los genes, pero se ha descubierto otra vía en los últimos años. Se describe como epigenética (ver la sección siguiente, “Epigenética: una manera de cambiar el cerebro”). Los cambios epigenéticos se producen cuando el medioambiente (por ejemplo una droga) influye sobre nuestros genes de una manera duradera, de forma tal que algunos genes se inactivan o, quizás, se activen aun más. Estas modificaciones en la activación ocurren por cambios químicos en el mismo ADN o por cambios en las histonas –proteínas que controlan el acceso a un gen. El descubrimiento de la epigenética explica cómo individuos idénticos genéticamente, pero que han experimentado experiencias diferentes, pueden expresar diferentes proteínas y ser diferentes. Los gemelos idénticos genéticamente no siempre son iguales en todos los sentidos. Por otra parte, la epigenética explica otra vía por la cual las drogas pueden influir en la expresión de genes.

Epigenética: una vía para cambiar el cerebro

Un cambio epigenético cambia la expresión génica, pero no siempre implica una mutación, la que se define como un cambio en la secuencia de las bases químicas del ADN (**ver Figura 5-3**). Más bien, se trata de una modificación química del ADN o de las proteínas que rodean el ADN de manera que la expresión génica cambia.

Cuando entran drogas adictivas al cerebro, estas alteran las neurotransmisiones químicas (**Figura 5-3**) y producen cambios epigenéticos que influyen en la expresión génica y, por ende, modifican los patrones bioquímicos del cerebro.



Esta figura muestra el desenrollamiento de la doble hélice del ADN y cómo el ADN se almacena en el cromosoma. El ADN que contiene nuestros genes se envuelve alrededor de unas proteínas llamadas histonas que permiten un almacenamiento eficiente del ADN en núcleo de la célula. En la parte superior, se encuentra la doble hélice del ADN. Las modificaciones epigenéticas incluyen dos mecanismos principales. Un mecanismo es la metilación del ADN, que cambia su capacidad para sintetizar proteínas, y el otro es la modificación de las histonas, que cambia el acceso al ADN y traducido a proteínas. Ambos mecanismos pueden ser afectados por las drogas (de <http://www.lexic.us/definicion-of/epigenetic>, consultado el 15 de enero de 2001).

En cualquier caso, es claro que el consumo de drogas puede influir en los patrones bioquímicos del cerebro. Esta es la base molecular de la adicción.

Hallazgos *post mortem*

Cuando se analizan los cerebros de adictos fallecidos (referidos como estudios *post mortem*)², se ha observado que cambian los niveles de varios compuestos bioquímicos. No se ha establecido cuáles químicos o qué zona del cerebro son los más significativos para la adicción a las drogas, pero tenemos varias pistas. Es posible que sea necesario cambios químicos y cambios neuronales para el proceso adictivo. Entonces, aunque no sepamos toda la historia, al menos tenemos el principio de la misma.

Los estudios *post mortem* se han realizado en varias especies, incluyendo al ser humano. En general, los estudios indican muchos cambios neuroplásticos que dan cuenta de un daño en la función neuronal. Los receptores, tales como receptores de dopamina D2, receptores de glutamato, proteínas de señalización, proteínas relacionadas con el metabolismo energético y proteínas relacionadas con la estructura celular cambian por el consumo de drogas. Las proteínas son moléculas grandes de cadenas de aminoácidos que pueden tener muchas funciones en la célula, desde actuar como receptores hasta ser transportadores. Pero las proteínas exactas que cambian dependerán del tipo de droga que se consuma. Este enfoque de observar múltiples modificaciones en el cerebro a través de ensayos bioquímicos es algo más fácil y más barato que realizar análisis de imágenes, que por lo general, se centran en solo un cambio bioquímico a la vez, como el receptor de dopamina.

Aunque el estudio de los efectos de las drogas sobre el cerebro es una aproximación directa al problema, existen muchas limitaciones con los estudios en seres humanos. Una de esas limitaciones es que la mayoría de los adictos a drogas son multiadictos, por lo cual es difícil saber qué droga es la responsable de un efecto en particular. Además, los

consumidores de drogas no se caracterizan por cuidar su salud y es posible que las malas condiciones de salud induzcan cambios en el cerebro y no las drogas. Otro punto a considerar es que muchos adictos tienen diagnósticos simultáneos de desórdenes mentales y posiblemente el desorden mental sea el responsable de los cambios. Entonces, en cualquier estudio de adicción a drogas, estos problemas se deben considerar, de ahí la importancia de seleccionar un grupo control cuyos problemas sean similares entre sí pero que no sean personas adictas a drogas. Como consecuencia, la precaución es esencial al interpretar los resultados. Por todas las razones mencionadas anteriormente, los estudios con animales son útiles, pues podemos controlar más factores, como el estado de nutrición y el consumo de la droga, mucho más de lo que podemos hacer en seres humanos.

El consumo de drogas cambia la actividad en el cerebro

No es una sorpresa, considerando que las drogas cambian tanto los patrones bioquímicos como los patrones de actividad eléctrica y metabólica en el cerebro. Esto lo demostró claramente la Dra. Linda Porrino y sus colegas, quienes analizaron la utilización de la glucosa en monos después de unas pocas dosis iniciales de cocaína y después de muchas dosis (crónico) de la droga. La utilización de la glucosa es relevante porque las partes del cerebro que usan más glucosa lo hacen porque están más activas y, por lo tanto, necesitan más energía. Los cortes de cerebro que se muestran en la **Figura 5.5** tienen regiones negras que indican dónde el consumo de glucosa es mayor. Tenga en cuenta que el área con alto consumo de glucosa es mayor en los cortes de un animal tratado crónicamente con la cocaína comparado con los cortes de un animal que solo una dosis única de cocaína (**Figura 5-5**). Pareciera que las drogas consumieran gradualmente al cerebro y que su influencia se extendiera. La **Figura 5-5** muestra solo un corte de cerebro, pero el estudio reveló que muchas regiones del cerebro respondieron a la droga dado que se amplió las regiones que aumentaron el consumo de glucosa. Esa es una buena demostración del poder y la influencia de las drogas en el cerebro y, en última instancia, en el comportamiento.

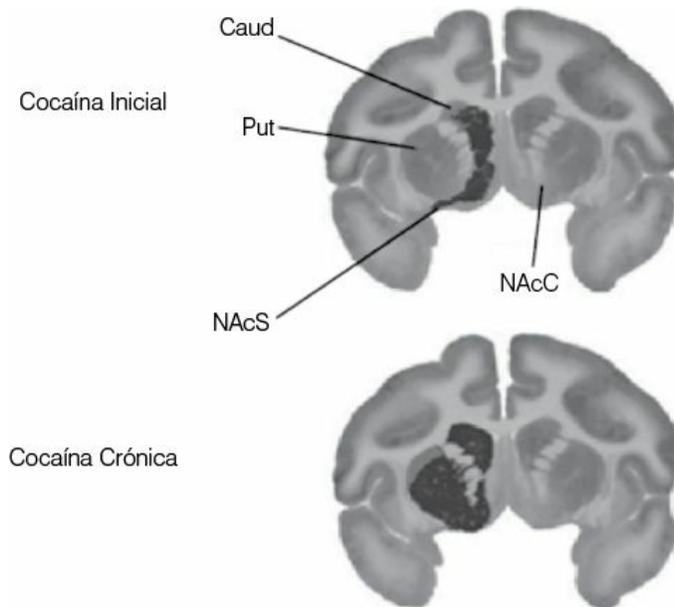


Figura 5-5 • Más y más consumo de droga cambia más y más el cerebro. Cortes de cerebro muestran en color oscuro regiones con utilización de glucosa alta. La utilización de la glucosa, o consumo de energía, por el cerebro aumenta en áreas específicas (que son identificadas) después de una administración crónica de cocaína. Ver el texto para más detalles. Caud = Núcleo caudado, Put = putamen, NAcS = nucleus accumbens shell, NAcC = nucleus accumbens core. Estas regiones son importantes en la adicción a drogas (de L. J. Porrino, H. R. Smith, M. A. Nader y T. J. Beveridge. “The Effects of Cocaine: A Shifting Target over the Course of Addiction”. *Prog in Neuropsychopharmacol and Biol Psychiat*, 31: 1.593-1.600. Copyright [2007]), con permiso de Elsevier).

Resumen

La adicción ocurre después de consumos repetidos de drogas. Esto pasa porque el consumo crónico de drogas altera las señales químicas de la neurotransmisión y las señalizaciones celulares, que a su vez alteran la expresión génica y la expresión de proteínas en el cerebro. Si el consumo de drogas continúa, estas comienzan a influir en más zonas del cerebro. Una vez que se suprime el consumo de droga, los cambios en el cerebro no están balanceados y se produce la abstinencia. El consumo repetido de drogas produce cambios adaptativos de tolerancia y sensibilización.

Notas finales

- ¹ Resumen del artículo del *New York Times* que se publicó el 30 de agosto de 2010, escrito por el médico Richard Friedman y titulado “Lasting lesions, robbed by drug abuse”.
- ² Nota 1 en Capítulo 2, “Grabado a fuego: qué nos dicen los animales sobre el deseo del humano por las drogas”, describe cómo los sujetos humanos en los protocolos de investigación deben ser protegidos contra los riesgos.

Estas reglas aplican incluso en los estudios post mortem. Por ejemplo, las identidades de los sujetos deben ser ocultados en cualquier debate o publicación de datos del uso del tejido cerebral.

¿Por qué las drogas son tan potentes?

Arla, al igual que otros miembros de su familia, es una persona brillante, atractiva y exitosa. Siempre ha sido una persona popular y líder en diversas actividades. Como puede suponer, ella confía en sus habilidades y siente que puede triunfar en cualquier cosa que se proponga. Pero tiene un secreto y una inquietud. Ha estado consumiendo drogas opiáceas por varios meses, en un principio solo para calmar el dolor de un tratamiento dental. Ella tiene un deseo irresistible de drogarse (*high*) y descubrió que, a pesar de que realmente quiere e intenta parar, recae en el consumo de las drogas a las pocas semanas. Ella está comenzando a pensar que requerirá de ayuda para suspender el consumo, pero no lo quiere admitir, porque lo ve como un fracaso. No puede creer que su deseo sea tan fuerte.

¿Por qué las drogas son tan potentes que algunas personas pierden hasta cierto punto el control de sus propias acciones? Las personas se pueden volver sociópatas, mentirosas y destructivas con sus seres queridos, todo por un deseo de adquirir y consumir drogas. Ciertamente, esto no ocurre en todas las personas que prueban las drogas, pero sí ocurre en un grupo importante de individuos y, por ende, considerado como un problema nacional. Tenga en cuenta que no se pregunta por qué las drogas causan adicción, sino más bien por qué la adicción es tan potente. Es una pregunta importante que no hemos contestado totalmente, pero sí tenemos algunas ideas al respecto.

En el Capítulo 4, “El ABC de la acción de las drogas en el cerebro”, se describió una de las razones por la cual las drogas son tan potentes. Estas ingresan al cerebro y dominan el proceso de neurotransmisión química y el cerebro por sí solo no tiene manera de luchar contra este dominio. Por lo tanto, las drogas pueden “presionar al cerebro” y anular procesos naturales. Sin embargo, nosotros pensamos que pueden existir otras razones. Existen otras hipótesis sobre el poder de las drogas que se basan en circuitos específicos y regiones del cerebro que contribuyen a nuestra sobrevivencia y existencia.

Un buen ejemplo son los circuitos neuronales que contienen dopamina.

El sistema mesolímbico dopaminérgico es un sustrato importante para las drogas en el cerebro, que se desarrolló desde hace muchos millones de años en nuestro cerebro. ¿Por qué está ahí y qué hace exactamente la dopamina? Las respuestas a estas preguntas han sido desarrolladas a lo largo de los años y probablemente aún no están contestadas en su totalidad. El enfoque inicial era que la liberación de dopamina encendía un interruptor que decía cuando alguna cosa se sentía bien y debía repetirse. Es decir, la dopamina es gratificante, pues nos hace sentir bien cuando comemos algo rico o hacemos el amor. La dopamina también refuerza, pues te motiva a repetir ciertas acciones, como el comer o el sexo, que son importantes para la sobrevivencia, ¡no solo del individuo sino de la especie!

Dopamina y comida

Numerosas pruebas demuestran que la dopamina se asocia con funciones elementales como comer y aparearse¹. En la **Figura 6-1** se muestra el esquema del cerebro humano y las vías neuronales que contienen neuronas dopaminérgicas. Lamentablemente, los nombres de las regiones anatómicas del cerebro son un poco arcaicos y derivan de descubrimientos históricos y del latín. Décadas de investigaciones científicas han demostrado que estas neuronas dopaminérgicas están relacionadas con funciones vinculadas con la alimentación y el comportamiento sexual.

Pocas evidencias experimentales se pueden mencionar en favor de esta idea. La ingesta de comida se relaciona con la liberación de dopamina desde el núcleo accumbens, una zona del cerebro relacionada, a su vez, con la adicción. En los fluidos cerebrales de personas bulímicas, por ejemplo, los metabolitos de dopamina que reflejan la cantidad de dopamina usada en la sinapsis están disminuidos, lo que sugiere una actividad reducida de neuronas dopaminérgicas en personas con desórdenes alimenticios. Otro tipo de evidencia más compleja proviene de estudios moleculares y genéticos. Se ha discutido cuán importantes son los transportadores dopaminérgicos para la neurotransmisión dopaminérgica. Al igual que muchas proteínas, existen muchas variantes naturales del gen transportador que son heredadas por varias personas. Una variante molecular del transportador dopaminérgico se encuentra más comúnmente en personas que comen en exceso, lo que sugiere un vínculo genético entre el sistema dopaminérgico y la ingesta compulsiva (ver la siguiente sección “El transportador dopaminérgico está asociado con atracones de comida”). Otro estudio realizado en animales correlacionó la compulsión por comer con la dopamina, los receptores 2 y D2 están disminuidos tanto en humanos como en animales obesos.

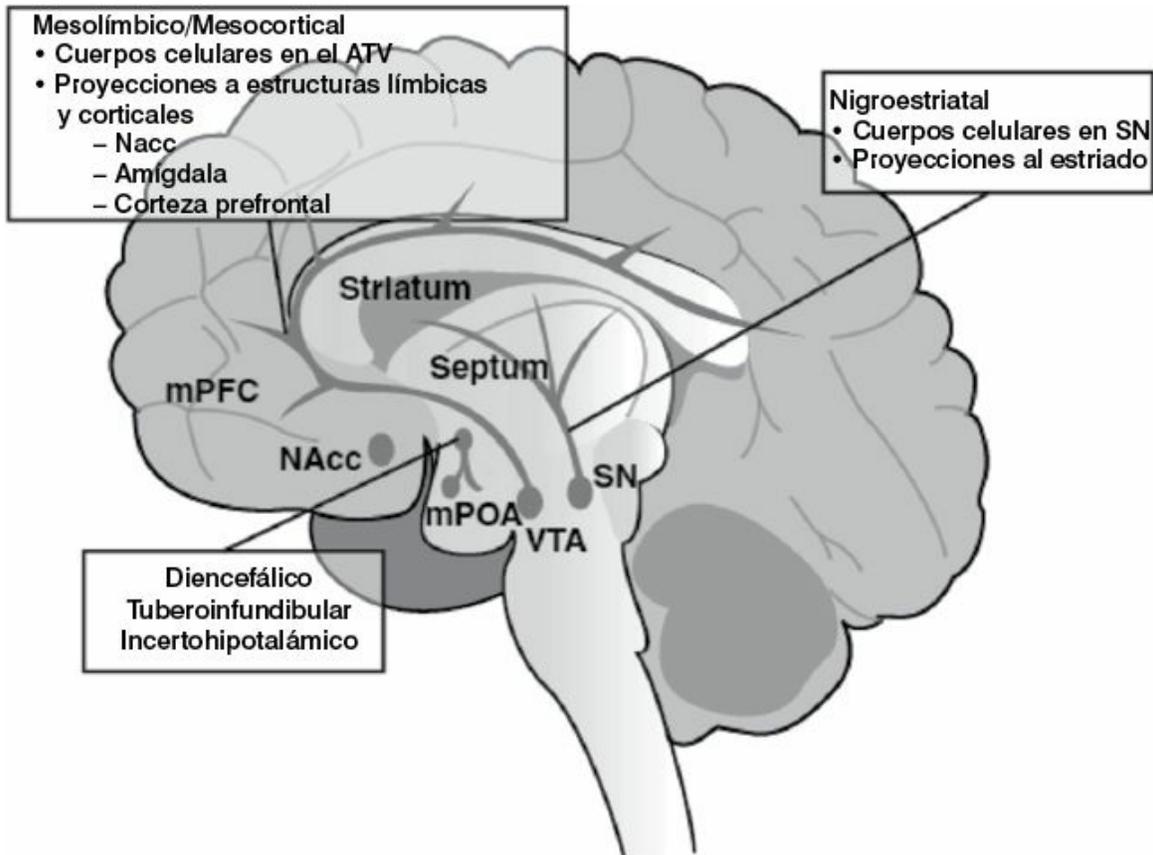


Figura 6-1 • Sistemas dopaminérgicos (DA) en el cerebro. Tres sistemas principales participan en el comportamiento sexual, incluyendo las vías mesolímbica y mesocortical. Estas vías tienen cuerpos celulares de neuronas con dopamina en el área ventral tegmental que proyectan hacia el núcleo accumbens (NAcc) (y otras regiones límbicas) y hacia la corteza prefrontal medial, respectivamente. De igual forma, se muestra otros sistemas DA, como el sistema diencefálico y el nigroestriatal. El sistema tuberoinfundibular DA controla la liberación hormonal desde la pituitaria anterior. Estos sistemas controlan la atención y la motivación relacionada con el sexo y la alimentación, y también están relacionados con la regulación del ánimo y las emociones, la atención, la motivación, la recompensa, el refuerzo y los efectos de la cocaína. SN = substancia nigra; mPOA = área medial preóptica (Tomado de “Figura 3” de Pfaus, James G., “Reviews: Pathways of Sexual Desire”, *Journal of Sexual Medicine*, Copyright © 2009. Reimpreso con autorización de John Wiley & Sons, Inc.).

El transportador dopaminérgico está asociado con atracones de comidas

Los genes son las unidades de herencia que determinan las características de nuestro cuerpo. Además, los genes pueden sufrir mutaciones, y, como usted sabe, algunas mutaciones no son amigables y pueden desencadenar en enfermedades o, por otro lado, pueden tener efectos neutros o muy sutiles en el organismo. El grupo de genes en nuestro cromosoma se llama genoma y cada uno de nosotros, dada la forma en la cual hemos heredado genes de nuestros padres, tenemos un genoma único, pero claro, compartimos varias características de nuestra familia.

Existen mutaciones genéticas que resultan en reordenamientos, supresiones o incluso en repeticiones de segmentos del genoma. Una situación en la cual los genes se repiten se conoce como número variable de repeticiones en tándem (del inglés *variable number of Tandem repeats*, VNTR) o minisatélites. Esto significa que personas diferentes pueden tener números variables o diferentes de genes que se repiten. Es decir, yo puedo tener nueve copias del gen para el transportador dopaminérgicos, alineados en filas cercanas (lo que significa tándem), mientras que usted puede tener 10 copias. En el siguiente esquema, se puede observar cuatro repeticiones en tándem diferentes, donde un gen (rectángulo alargado) se repite seis, cuatro, tres o cinco veces.



Esto es importante pues el número de repeticiones puede afectar la forma en la cual el gen se expresa. Es decir, una persona que tenga nueve repeticiones en vez de diez, puede ser más susceptible de padecer un problema de salud. También, es importante porque los VNTR se pueden usar como marcadores genéticos en estudios de patrones de heredabilidad. Un estudio realizado en pacientes con trastorno por atracón (en inglés binge-eating disorder, BED) determinó que estos pacientes presentaban con mayor frecuencia un número menor de VNTR (*Shinohara et al. J Neurosci Psychiatr* 29: 134-137, 2004). De este modo, una modificación del gen transportador tiene efectos significativos en nuestra alimentación y posiblemente en el consumo de drogas.

En cuanto a la relación entre comer y consumir drogas, los doctores Ken Carr, Marilyn Carrol y David Gorelick, entre otros, han demostrado que la restricción calórica (es decir dietas) en animales y en humanos resulta en un consumo mayor de drogas². Por ejemplo, en humanos, se ha relacionado las dietas con un aumento leve pero significativo

en el consumo de nicotina al fumar cigarrillos.

Dopamina y conducta sexual

En relación con la conducta sexual y la dopamina, desde hace tiempo se sabe que, por ejemplo, las inyecciones de drogas asociadas con la dopamina en el hipotálamo de animales de laboratorio pueden influir en la relación entre ratas machos y ratas hembras y sobre el número de eyaculaciones producidas por el macho. Otras evidencias relacionan la actividad sexual con la dopamina en el núcleo accumbens, una región del cerebro conocida por su conexión con las drogas. El extremo izquierdo de la **Figura 6-2** muestra los niveles de dopamina en el cerebro de un animal macho cuando no es molestado en su jaula durante los primeros 20 minutos del experimento. Cuando se transfiere al animal al cuarto de testeo, los niveles aumentan significativamente, y vuelven a aumentar cuando la rata es ubicada en la jaula junto a una hembra receptiva sexualmente. Sin embargo, los niveles de dopamina aumentan notoriamente con la copulación (se muestra un macho y una hembra juntos, por 20 minutos aproximadamente) y luego de que la hembra es retirada de la jaula los niveles de dopamina disminuyen. Dado que la dopamina aumenta en la misma región del cerebro asociada con el consumo de droga (por ejemplo, referirse a la **Figura 4-5** en el Capítulo 4), el cerebro, de cierta forma, ve a las drogas y al sexo de la misma manera. Las drogas son tan potentes como el sexo y algunos consumidores de droga reportan que la rapidez para consumir drogas es como tener un orgasmo. ¡Absolutamente increíble! (también referirse a la **Figura 4-5**).

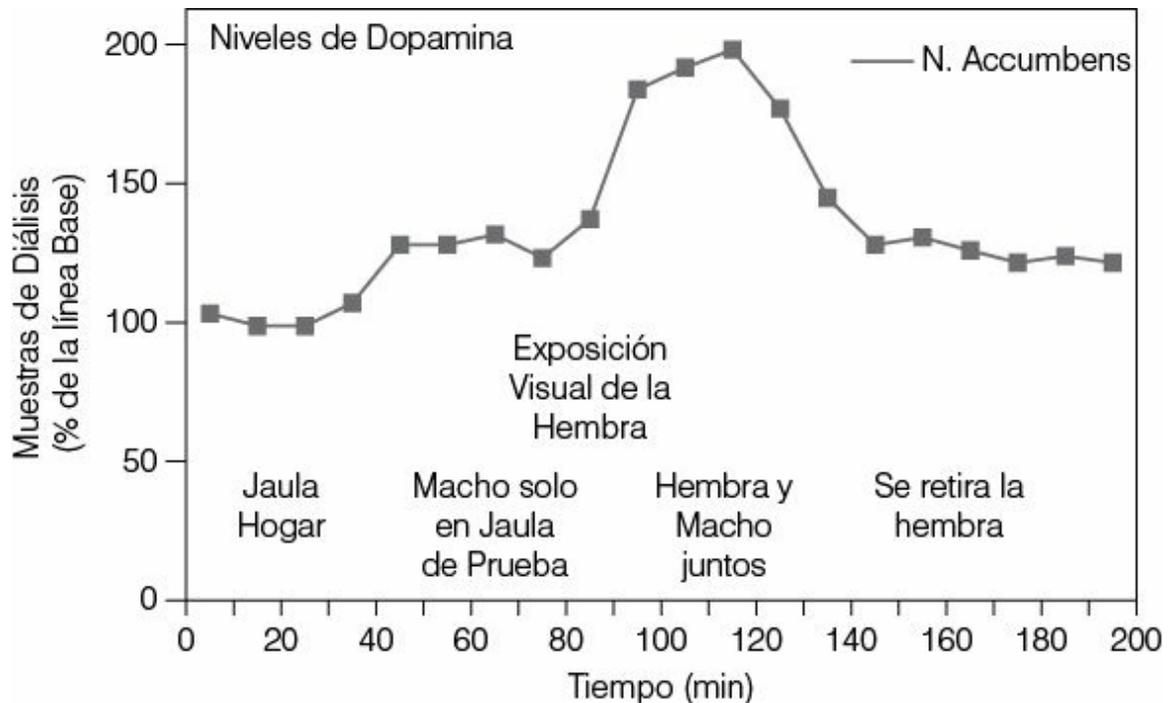


Figura 6-2 • El apareamiento conduce a una liberación de dopamina. Los niveles de dopamina (medidos como la liberación de dopamina desde las neuronas), indicadas como muestras de la diálisis en el eje vertical, aumentan cuando el animal macho se coloca en una jaula nueva y vuelven a aumentar cuando se ubica una hembra en estado sexualmente receptivo. Una copulación conlleva una mayor liberación de dopamina. Los niveles de dopamina regresan a los niveles basales una vez que la rata hembra es retirada de la jaula. Los niveles de dopamina también aumentan cuando los animales reciben una inyección de dopamina. Desde el punto de vista del cerebro y la neurona que recibe dopamina, el cerebro no sabe si el animal recibió cocaína o tuvo sexo (adaptado de J. G. Pfaus, G. Damsma, G. G. Nomikos, D. G. Wenkstern, C. D. Blaha, A. G. Philips y H. C. Fibiger. “Sexual behavior enhances central dopamine transmission in the male rat”. *Brain Res*, 530: 345-348. 1990, con permiso de Elsevier).

Un estudio realizado en sujetos recién enamorados evidenció activaciones en el área tegmental ventral, que es parte del sistema mesolímbico dopaminérgico. En estudios de orgasmos masculinos, una de las zonas activadas³ fue el área ventral tegmental. En un artículo titulado “Preludio de una pasión: activación límbica por drogas ‘invisibles’ y pistas sexuales”, los doctores Anna Rose Childress, Charles O’Brien y colaboradores de la Universidad de Pensilvania identificaron activación límbica en sujetos que recibieron indicaciones sobre drogas y sexo fuera de su conciencia. El cerebro puede recibir señales cortas que se encuentran por fuera de nuestro reconocimiento consciente y son referidos como pistas invisibles; el artículo demuestra que los circuitos de recompensa responden a estas pistas invisibles. Lo anterior manifiesta una vulnerabilidad interesante y extra del cerebro hacia las drogas y otros estímulos.

Un punto importante es que el aumento de dopamina y la activación de zonas dopaminérgicas se asocian con impulsos potentes, como el deseo sexual para el

apareamiento, que es crítico para la supervivencia de las especies. Los aumentos de dopamina se asocian con algo que se siente bien o algo que usted quiere hacer una y otra vez.

Dopamina y supervivencia

Teniendo en cuenta lo que se ha discutido, parece justo proponer que el sistema mesolímbico dopaminérgico es importante para la supervivencia y es parte de las vías de supervivencia del cerebro de los individuos y de la especie. Sin estas vías, tal vez nuestra especie no podría o tendría menos probabilidades de sobrevivir. De hecho, existen ratones transgénicos que han sido manipulados para eliminar la dopamina en el cerebro. Cuando estos animales sin dopamina nacen, no se desplazan o comen normalmente y mueren luego de cuatro semanas. Luego, si la vía de supervivencia en el cerebro tiene más poder sobre el comportamiento que otras, y si las drogas se insertan en estas vías, entonces las drogas tienen relativamente más poder sobre nuestro comportamiento (ver Nota final 2 en el Capítulo 4). Por lo tanto, las drogas son de gran alcance, en parte, porque funcionan en circuitos cerebrales potentes. Aunque esto es una hipótesis y se puede discutir sobre la palabra potente, parece ser una posición bastante razonable.

Si esta hipótesis es cierta, entonces podría explicar otras fichas del puzle. Por ejemplo, si la adicción es mala, y obviamente lo es, entonces ¿por qué no se ha eliminado de la evolución? Según la teoría de la supervivencia, no se ha eliminado porque está asociada intrínsecamente con funciones para sobrevivir como alimentarse y aparearse. Los ganchos de la adicción en los mecanismos de recompensa y mutaciones genéticas que mitiguen la adicción tendrán un impacto negativo en la supervivencia. La adicción se engancha a los mecanismos que subyacen al control de las recompensas naturales, y las mutaciones genéticas que atenúan la adicción tendrían un impacto negativo en la supervivencia.

Se puede discutir que todas las partes del cerebro y sus funciones son críticas para la supervivencia de los individuos y de las especies al igual que el sistema mesolímbico dopaminérgico, pero esto parece que no es cierto. Cuando se trata de la supervivencia de las especies, el sexo es el factor principal. Para la supervivencia de los individuos al parecer son varios los factores relacionados, pero entre ellos la comida definitivamente es el factor principal. También es crítica la pérdida de movimiento, sentidos y enfoque, pero usted puede argumentar que están relacionados con la búsqueda y localización de comida. Además, algunas personas sobreviven igual si pierden varias de estas funciones. En todo caso, existen partes importantes en el cerebro, pero parece que el sistema mesolímbico dopaminérgico, junto con las neuronas adicionales que se conectan en el

circuito, es esencial para la supervivencia de las funciones cerebrales básicas.

No solamente dopamina

No sería preciso suponer que las dopamina y las neuronas son las únicas responsables aquí. La dopamina es la más importante para drogas como los opiáceos y los psicoestimulantes, como la cocaína y la anfetamina. Pero existen otras neuronas, circuitos y neurotransmisores que no hemos mencionado o explorado⁴. Por ejemplo, el doctor Peter Kalivas y colaboradores, al igual que otros colegas, han demostrado que cambios moleculares en la vía neural desde la corteza prefrontal al núcleo accumbens subyacen en la búsqueda de cocaína, y este circuito usa el glutamato como neurotransmisor⁵. No es solo el efecto de las drogas en la liberación de un neurotransmisor, sino el impacto que esta tiene en circuitos específicos, regiones del cerebro y otras funciones que también son importantes. La dopamina se usa como un ejemplo para dar la idea de que las vías funcionales específicas en el cerebro que son atacadas por drogas al menos son parcialmente responsables del poder que se les atribuye a las drogas.

Es importante considerar otras drogas, porque en algunas ocasiones es posible relacionar sus acciones con las de la dopamina en el núcleo accumbens y con otros circuitos que contienen dopamina. La autoadministración de nicotina, la cual se mimetiza con el neurotransmisor acetilcolina y actúa como receptor para la acetilcolina, también resulta en un aumento en la liberación de dopamina en el núcleo accumbens, una zona de recompensa. Entonces, la vía mesolímbica dopaminérgica está asociada con fumar/nicotina incluso cuando el neurotransmisor afectado es la acetilcolina y no la dopamina. Posiblemente, los consumidores de nicotina usan medios y mecanismos adicionales. Aunque la dopamina se ha asociado con la acción adictiva de muchas drogas, no todas las drogas han sido asociadas concluyentemente a la dopamina.

¿Qué hace la dopamina?

Esta es una pregunta con la cual los científicos han lidiado por mucho tiempo. Se ha mencionado que la dopamina está relacionada con el placer y la recompensa. Después de todo, eso es lo que parece y los estudios de imágenes cerebrales en humanos, por ejemplo, han relacionado los niveles de dopamina con estar drogado y la euforia que produce esta droga⁶. ¡Pero la dopamina no está ahí solo por el placer! Los adictos no

están en un estado de placer constante y los estudios en animales demuestran que los niveles de dopamina aumentan frente al miedo⁷. Así que ha tenido que desarrollarse el concepto de qué hace la dopamina.

Una visión más reciente es que la dopamina nos dice o señala qué es lo relevante, es decir lo que está en desarrollo o en estado de alerta, y eso se vincula con la motivación⁸. La dopamina nos alerta o nos despierta sobre la disponibilidad de comida y sexo, pero también ante peligros y dolores inminentes. Desde este punto de vista, los consumidores de droga no solo buscan placer, y en la adicción se ha observado falta de placer entre los adictos.

Resumen

La adicción es obviamente un trastorno cerebral de gran alcance que puede manejar nuestro comportamiento a pesar de la angustia personal y las consecuencias negativas. Las drogas son potentes, en parte, porque el cerebro no tiene los mecanismos para controlar sus niveles y entonces pueden dominarlo. Pero existe la hipótesis de que las drogas también son de gran alcance dado que pueden actuar en diferentes partes del cerebro. Por ejemplo, la cocaína impide la remoción de dopamina al bloquear el transportador de dopamina y, por ende, aumenta la neurotransmisión dopaminérgica. Esto ocurre en las neuronas dopaminérgicas (neuronas mesolímbicas) que son parte del circuito del cerebro asociado con alimentarse, el sexo y otras funciones importantes para la sobrevivencia. Entonces, el constante “maltrato” del sistema dopaminérgico por el consumo repetido de cocaína causa en el tiempo ajustes y adaptaciones en el sistema de conducción cerebral. Estos sistemas, a pesar de que se encuentran trastornados por las drogas, pueden influir profundamente en nuestro comportamiento, de una manera alterada y anormal. La dopamina no solo está involucrada en el placer, sino también en estados de alerta y motivación. Una diferencia es que el objeto de deseo ahora es la cocaína (u otro fármaco) en lugar de un producto natural de recompensa. Desde esta perspectiva, la drogadicción es un trastorno o enfermedad de la motivación. Otros neurotransmisores tales como glutamato y acetilcolina también están implicados en la adicción a las drogas.

Notas finales

¹ Hay varias revisiones excelentes y relativamente recientes que resumen los datos que muestran un rol para dopamina en gratificaciones naturales como la conducta sexual y de alimentarse. Estas incluyen Baskerville, T.

- A. y A. J. Douglas. "Dopamine and Oxytocin Interactions Underlying Behaviors". *CNS Neurosci Ther*, 16: 92-123, 2010. Pfaus J. G. "Pathways of Sexual Desire". *J Sex Med*, 6: 1506-1533, 2009. Kelley, A. E. "Ventral Striatal Control of Appetitive Motivation". *Neurosci Behav Rev*, 27: 765-776, 2004. Carlezon, W. A. y M. J. Thomas. "Biological Substrates of Reward and Aversion". *Neuropharmacol*, 56 suppl 1: 122-132, 2009. Peeters, M. y F. Giulliano. "Central Neurophysiology and Dopaminergic Control of Ejaculation". *Neurosci Biobehav Rev*, 32: 438-453, 2008.
- ² Se puede encontrar ejemplos de estos estudios en Cheskin L. J. *et al.* "Calorie Restriction Increases Cigarette Use in Adult Smokers". *Psychopharmacology*, 179: 430-436, 2004. Carr, K. D. *et al.* "Chronic Food Restriction in Rats Augments the Central Rewarding Effect of Cocaine...". *Psychopharmacology*, 152: 200-207, 2000. Carroll, M. E. "Interactions between Food and Addiction". En Niesink, R. J. M., Jaspers RMA, Kornet L. M. W. y J. M. van Ree (Eds.), *Drugs of Abuse and Addiction: Neurobehavioral Toxicology*. CRC, Boca Raton, pp 286-311, 1998.
- ³ Resumido en D. J. Linden. *The Accidental Mind*, Harvard University Press, 2007, p. 162.
- ⁴ Las neuronas que contienen GABA o acetilcolina son importantes para la adicción al alcohol y la nicotina. (Interesantemente, estos neurotransmisores influyen en la liberación o la acción de dopamina en el núcleo accumbens).
- ⁵ El modelo de Kalivas trata de las neuronas que contienen glutamato y que proyectan desde la corteza prefrontal al núcleo accumbens y que regulan la liberación de dopamina. La dopamina facilita el aprendizaje de adaptaciones a estímulos importantes. Esta vía neuronal de la corteza prefrontal regula las conductas de búsqueda como la drogadicción, la que se afecta por el uso de drogas. El uso repetido de cocaína resulta en cambios moleculares en esta vía. Revisado en Kalivas, P. W. y C. O'Brien. "Drug Addiction as a Pathology of Staged Neuroplasticity". *Neuropsychopharmacology Reviews* 33: 166-180, 2008.
- ⁶ Volkow, N. D. *et al.* "Imaging Dopamine's Role in Drug Abuse and Addiction". *Neuropharmacol*, 56 (Suppl 1) 3-8, 2009.
- ⁷ Badgaiyan, R. D. *et al.* "Dopamine Release During Human Emotional Processing". *Neuroimage*, 47: 2.041-5, 2009. Martinez, R. C. *et al.* "Involvement of Dopaminergic Mechanisms in the Nucleus Accumbens Core and Shell Subregions in the Expression of Fear Conditioning". *Neurosci Lett*, 446: 112-116, 2008. Levita, L. *et al.* "Nucleus Accumbens Dopamine and Learned Fear Revisited: A Review and Some New Findings". *Behav Brain Res*, 137: 115-127, 2002.
- ⁸ Berridge, K. C. "The Debate over Dopamine's Role in Reward: The Case for Incentive Saliency". *Psychopharmacol*, 191: 391-43.1, 2007.

El cerebro está cambiando, ¡por un largo tiempo!

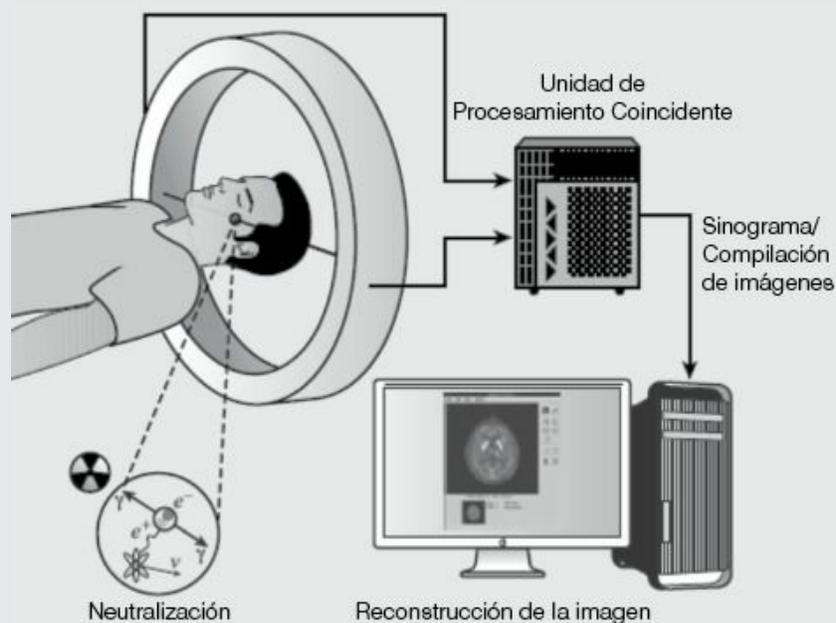
“Antes de iniciarme en las drogas me iba bien. Nunca tuve un contratiempo como este. Parece que no puedo controlar el deseo de consumir drogas, sin importar cuánto me esfuerce. Durante semanas estoy alejado de todo, pero pareciera que no hace ninguna diferencia. Voy y vuelvo”. ¿Por qué la adicción a las drogas es tan duradera? Solo porque las drogas ejercen acciones de gran alcance en el cerebro no significa que sus efectos deban durar mucho tiempo. ¡Pero sí duran! ¿Cómo podemos estudiar esto?

Mirando el cerebro del adicto

Las imágenes cerebrales son una herramienta poderosa que nos permite mirar al interior del cráneo y del cerebro (**ver Figura 7-1**) y realizar mediciones relacionadas con neurotransmisores y drogas. Existen distintos tipos de imágenes que nos entregan información diferente. La tomografía por Emisión de Positrones (PET por sus siglas en inglés *Positron Emission Tomography*) puede medir los niveles de algunas proteínas (como receptores) y sus niveles de actividad así como la actividad metabólica en ciertas regiones (ver “PET Scanning”).

PET Scanning

La tomografía por Emisión de Positrones (PET) es una técnica de imágenes que produce figuras tridimensionales de una sustancia radiactiva al interior del cuerpo. Si la sustancia se une preferencialmente a un tipo de receptor, por ejemplo, entonces la distribución radiactiva mostrará la distribución y cantidad del receptor. Si la radiactividad refleja el metabolismo, entonces la distribución de la radiactividad mostrará las áreas que son altamente activas o funcionales. Actualmente, el PET scan es una de las herramientas de investigación más importantes en el campo. Esta técnica nos permite ver moléculas importantes al interior del cuerpo y procesos pero sin invadir tejidos. Además, el PET scan se puede combinar con otras técnicas de imágenes como el CT o MRI para entregar mayor información.



Este esquema muestra cómo funciona el PET. Si se inyecta una sustancia radiactiva que emite positrones y se une preferentemente a receptores dopaminérgicos D2, dicha sustancia se instalará en los receptores D2 del cerebro. A medida de que se emiten los positrones durante la desintegración radiactiva, se encuentran con electrones y, al ser antipartículas, se neutralizan entre ellos y producen radiación gamma, que se percibe con un anillo de detectores ordenados alrededor de la cabeza. La información sobre la neutralización es procesada y enviada a un computador donde se reconstruye la distribución espacial de la radiactividad (y de los receptores) (Imágenes adaptadas de “Positron Emission Tomography”, en http://en.wikipedia.org/wiki/Positron_emission_tomography, consultado el 18 de noviembre de 2010).

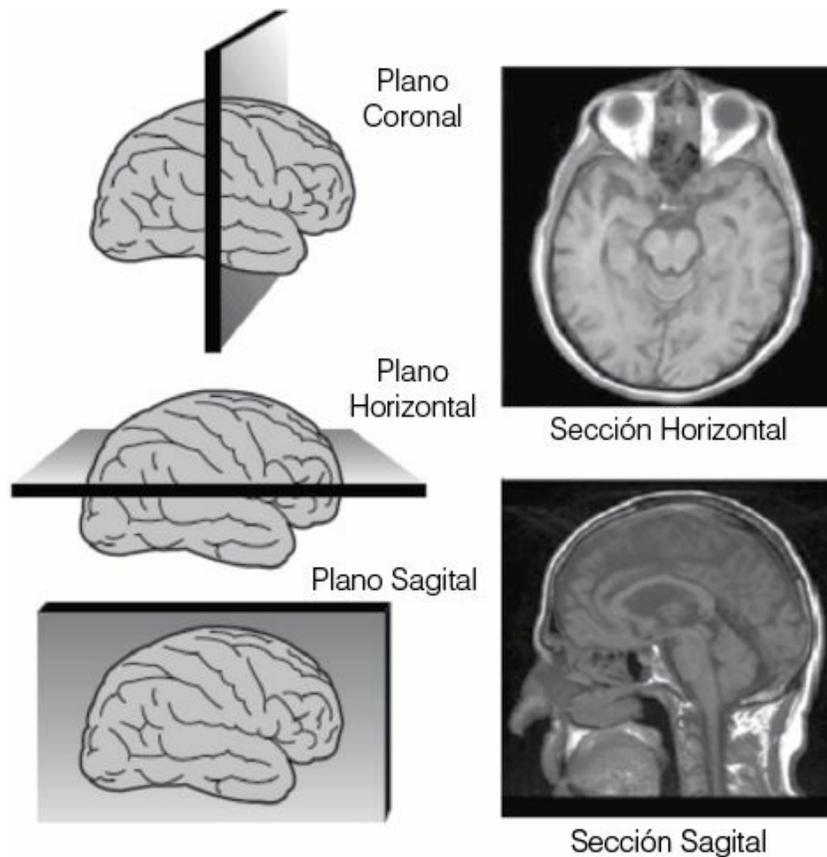


Figura 7-1 • Entendiendo las imágenes del cerebro. Las técnicas de imágenes miran dentro de la cabeza y del cerebro, y emiten cortes del cerebro. Los esquemas en la izquierda muestran tres formas o planos diferentes en las cuales el cerebro humano se puede dividir. Algunas veces, las estructuras de interés se ven mejor en un plano que en otro. Las técnicas de imágenes del cerebro miran estos cortes del cerebro y los reconstruyen de tal modo que se puedan ver detalles estructurales (o funcionales), como se muestra en la derecha. Las imágenes de la derecha se obtuvieron usando resonancia magnética (MRI). Aunque las imágenes esquemáticas de la izquierda muestran solamente el cerebro, las imágenes en la derecha incluyen ojos, nariz y otros tejidos que las hacen más realistas. Las Figuras 7-2 y 7-3 son imágenes PET scan de secciones horizontales que revelan la distribución de la radiactividad en cortes del cerebro (adaptado de <http://faculty.washington.edu/chudler/slice.html>).

Los estudios que usan técnicas de imágenes cerebrales han demostrado que el uso continuo de drogas causa cambios de larga duración en la química y la función cerebral. Por ejemplo, los receptores de dopamina, específicamente los receptores tipo D2, disminuyen en los cerebros de consumidores de cocaína, metanfetamina, alcohol y heroína. Cuando un adicto deja de consumir cocaína u otro tipo de drogas, los niveles de receptores dopaminérgicos D2 no aumentan inmediatamente (**ver Figura 7-2**). De hecho, estos se mantienen disminuidos por meses y meses, demostrando ser una constante en varios estudios. Los bajos niveles de los receptores sugieren que el sistema dopaminérgico es disfuncional o se encuentra poco funcional en estos sujetos. En otros estudios, se detectan bajos niveles de receptores D2 en personas obesas, haciendo eco de la importancia de la dopamina en la recompensa “natural” y que son las mismas drogas

las que se insertan en los circuitos naturales de recompensa como alimentarse. Entonces, bajos niveles de receptores dopaminérgicos D2 se consideran como marcadores de una mayor vulnerabilidad al consumo de drogas y posiblemente para otras características adictivas también.

Dado que los cambios en los receptores son de larga duración (y presumiblemente igual para otras proteínas), los cerebros de los adictos funcionarán en forma diferente por un largo tiempo¹. De hecho, los estudios de imágenes claramente demuestran cambios de larga duración en funciones cerebrales además de cambios en niveles de proteínas. La **Figura 7-3** muestra que el consumo de cocaína por un largo período causa cambios significativos en el metabolismo energético (medida de funcionalidad) del cerebro. En ella se comparan los niveles de metabolismo energético (indicado con áreas claras en la imagen) entre un sujeto normal, un consumidor de cocaína quien no ha consumido drogas por 10 días y un consumidor de cocaína que no ha consumido la droga por 100 días. Es claro que incluso 100 días de abstinencia no son suficientes para que el cerebro regrese a su estado normal.

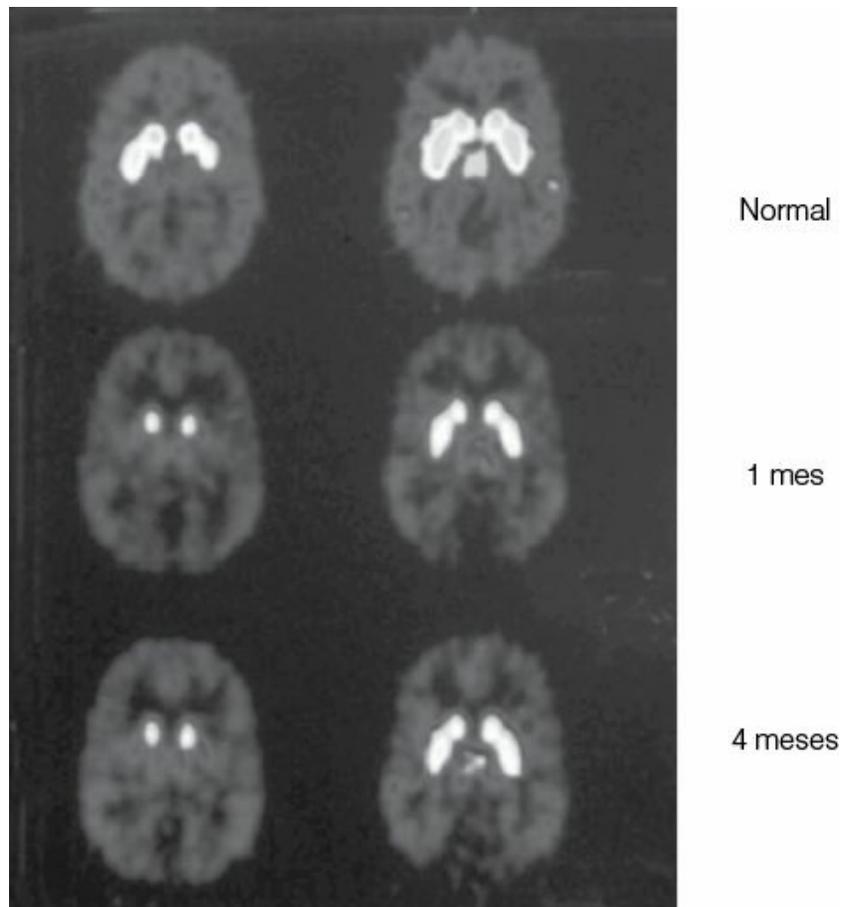


Figura 7-2 • Niveles de receptores dopaminérgicos D2 en un cerebro de un sujeto normal (figura superior), de un consumidor de cocaína en abstinencia por un mes (figura media) y de consumidor de cocaína en abstinencia por

cuatro meses (figura inferior). Cada fila muestra dos cortes diferentes del cerebro proveniente del mismo sujeto y las comparaciones se realizan al examinar las imágenes de cada columna. Las zonas iluminadas en la imagen muestran los lugares donde los receptores de dopamina D2 están más altos, a mayor luminosidad mayor número de receptores. Por ejemplo, considere la columna de la izquierda que muestra los mismos niveles cerebrales de tres individuos, uno sin antecedentes de consumo de drogas y dos de consumidores. La imagen de arriba proveniente del individuo sin antecedentes de consumo de droga muestra los mayores niveles de receptores, la imagen del medio proveniente del individuo con abstinencia por un mes expresa pocos receptores y la última imagen muestra un nivel ligeramente superior comparado con la imagen del medio. Es claro que incluso después de cuatro meses de abstinencia, los niveles de receptores dopaminérgicos D2 no regresan a los niveles normales. Inicialmente, las imágenes capturadas en un PET scan de receptores dopaminérgicos D2 fueron realizadas por el grupo del cual el autor era miembro (adaptado de “Figura 2” de Volkow *et al.* “Decreased Dopamine D2 Receptor Availability Is Associated with Reduced Frontal Metabolism in Cocaine Abusers”. *Synapse*, 14: 169–177, 1993, con permiso de John Wiley & Sons, Inc.).

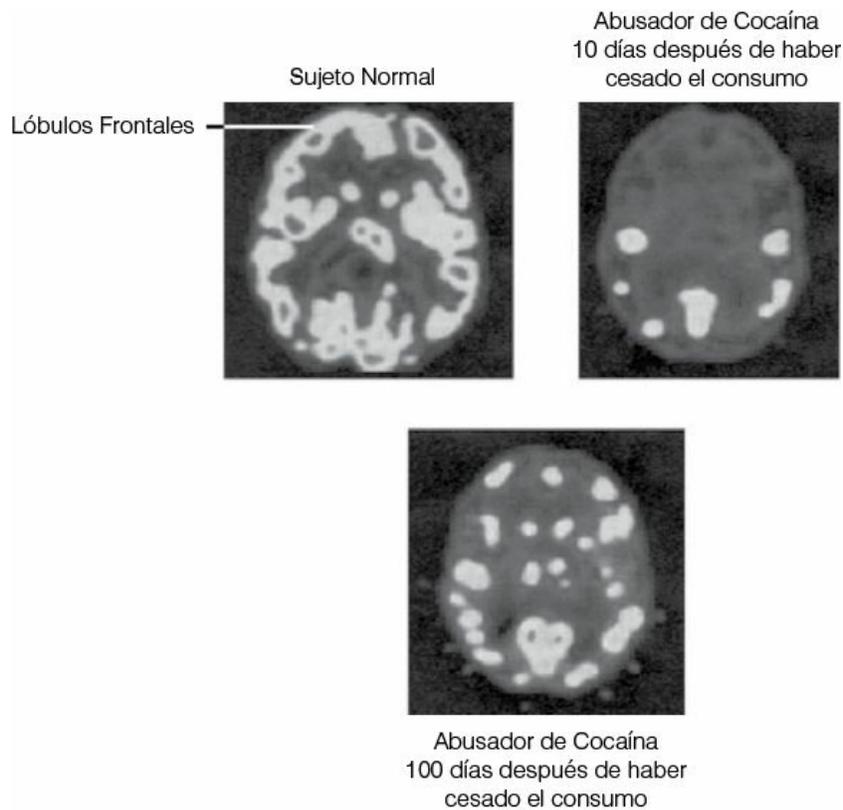


Figura 7-3 • El metabolismo energético cambia en los consumidores de cocaína abstinentes durante meses. Las áreas más brillantes son las regiones con un mayor metabolismo energético. Los cambios son importantes en los lóbulos frontales, regiones del cerebro en que se regulan los impulsos eléctricos. Estos experimentos se llevaron a cabo usando PET scan después de inyectar glucosa radiactiva a los sujetos. Las regiones con los mayores niveles de radiactividad muestran regiones del cerebro con un mayor metabolismo y actividad neural (cortesía de NIH/NIDA y adaptado de *Time Magazine*, p. 45, julio 16, 2007).

Además, muchos investigadores han observado cambios en los receptores y transporte de dopamina en animales luego de administrar drogas. A menudo, estos estudios utilizan

otras técnicas denominada de autorradiografía *in vitro* de receptores, que se desarrolló en nuestro laboratorio en la Escuela de Medicina de la Universidad Hopkins a final de los años 1970². Estos resultados se hicieron más confiables cuando los mismos datos se obtuvieron usando técnicas, especies y aproximaciones experimentales diferentes.

¿Por qué es tan lenta la recuperación?

Esta es una pregunta interesante, pero que aún no tiene respuesta. Los niveles o cantidades de proteínas son interesantes y significativos, ya que mientras mayor es la cantidad de proteínas aumenta la funcionalidad, y mientras menor es la cantidad de proteínas disminuye la funcionalidad; y también porque los cambios de proteínas señalan los lugares donde las drogas tienen sus efectos. ¿Cómo ocurren los cambios en las proteínas? Es obvio que los niveles o cantidades de cualquier proteína en el cerebro (o en cualquier otro órgano) se deben a un equilibrio entre su tasa de síntesis y degradación. Los niveles de proteínas pueden aumentar cuando aumenta la síntesis o disminuir cuando aumenta la degradación, o ambos. Todas las proteínas rotan, es decir, se usan, se agotan y luego son reemplazadas por nuevas proteínas³. Consideremos estos hechos de una forma más gráfica. Si fuéramos capaces de marcar cada molécula proteica de nuestro cerebro con una bandera en cualquier momento, podríamos ver esta rotación y reemplazo dado que las nuevas proteínas no tendrían una bandera. El tiempo que tarda la mitad de las proteínas marcadas para ser reemplazadas por una nueva se denomina vida media. Cada proteína posee una tasa de síntesis y una tasa de degradación particular que las drogas pueden cambiar.

El tiempo que requiere una proteína para alcanzar un nuevo nivel luego de un cambio en su síntesis o degradación dependerá de la velocidad a la cual ocurra la síntesis o degradación. Por ejemplo, las proteínas que aumentan sus niveles más rápidamente son sintetizadas más rápidamente, degradadas más lentamente o ambas. Esto es interesante dado que nosotros, los científicos, sabemos algo sobre la síntesis y degradación de una proteína y, por ende, tenemos algunas ideas sobre por qué algunos cambios en las proteínas en el cerebro pueden durar por largo tiempo. Por otra parte, y esto es importante, podemos examinar si existen experimentos útiles donde nosotros podamos reducir el tiempo de recuperación en los adictos creando condiciones en el cerebro que induzcan cambios ¡más rápidos de los niveles de proteínas! Por ejemplo, si los receptores de dopamina D2 son resistentes o cambian lentamente sus niveles en los adictos, tal y como demuestran los experimentos, entonces su tasa de síntesis podría ser relativamente más rápida y su tasa de degradación relativamente más lenta. Entonces, podremos comenzar a pensar si podemos o no controlar la tasa de síntesis o de degradación de las

proteínas, posiblemente con la ayuda de medicamentos nuevos. Si podemos normalizar más rápido los niveles de receptores D2, ¿eso nos ayudaría a una recuperación más rápida de los adictos? Tan fascinante como suena, la tecnología actual disponible en la bioquímica no ha avanzado lo suficiente para crear un medicamento que selectivamente cambie la síntesis o degradación de una única proteína como los receptores de dopamina D2. Pero es útil que tengamos algunas ideas generales, como que debemos controlar los niveles de los receptores D2 cerebrales y que este conocimiento puede ser de utilidad en el futuro. Sin embargo, esta respuesta general sobre la síntesis y degradación no es del todo suficiente. Necesitamos saber más sobre el porqué algunos cambios específicos en el cerebro duran tanto tiempo.

Existen otras respuestas posibles a esta pregunta. La expresión génica, que finalmente influye en la síntesis de proteínas, se puede alterar por drogas, y por lo tanto ser alterada a largo plazo por el consumo de drogas. Esto puede ocurrir por cambios epigenéticos o por cambios a largo plazo en los niveles de factores de transcripción que regulan los genes (Capítulo 5, “¡El desarrollo del lado oscuro!”).

Entonces, ¿qué podemos hacer? ¿Cómo ayuda esto a los consumidores de drogas?

El descubrimiento de que las drogas cambian el cerebro a largo plazo ha sido uno de los más importantes en el campo. A pesar de que no sabemos cómo tratar el cerebro y revertir los cambios a la normalidad de la manera más rápida posible o incluso cómo prevenir estos cambios, este conocimiento ha tenido un gran impacto de varias maneras. Primero, ayuda a entender el problema de la adicción de una forma básica y mecanicista. La duración de los cambios explica por qué la adicción a las drogas es crónica y parece probable que una falta de apreciación de esto contribuya a las recaídas. Segundo, define un problema crítico en el campo de la investigación: ¿cómo ocurren exactamente estos cambios y cómo se pueden bloquear o revertir? Si nosotros pudiésemos revertir o bloquear los procesos cerebrales que ocurren en la adicción entonces podríamos tratar mejor a los adictos. Tercero, solo saber que el cerebro cambia a largo plazo les dice a los adictos que la recuperación será un proceso lento, que puede durar por meses. Si saben que serán vulnerables por un largo período después de dejar de consumir drogas, es posible que estén más alertas y permanezcan alejados de las drogas durante ese tiempo tan peligroso. Cuarto, el sistema de apoyo al adicto, usualmente a cargo de amistades, familia y algunos profesionales, ahora sabe que la vulnerabilidad a recaídas dura varios meses y que el adicto necesitará un soporte a largo plazo. Los paradigmas de los nuevos tratamientos que proveen ayuda a largo plazo pueden ser necesarios. Quinto, los

responsables de hacer leyes y políticas que regulan el tratamiento y pagos de los tratamientos ahora son informados de que este desorden/enfermedad cerebral dura un largo tiempo. ¿Le gustaría que el reembolso del seguro por un tratamiento con antibióticos solo fuera por un día cuando se requiere de siete días para eliminar la infección? Claro que no. Afortunadamente, no todos los tratamientos a largo plazo tienen que ser costosos. Como puede ver, entender y lidiar con los efectos a largo plazo de la adicción está siendo un reto en diferentes frentes

¿Alguna vez el cerebro volverá a la normalidad?

Después de que una persona se convierte en adicto, ¿se normalizará su cerebro alguna vez? Esta es una de las preguntas más importantes en el campo. Algunos creen que, por lo menos, algunos de los cambios causados por las drogas duran por siempre, lo cual, si es cierto, tendrá un gran impacto en el tratamiento. Si bien la evidencia no es del todo clara, existen algunos hallazgos que podemos discutir. Los programas de 12 pasos como los que usan Alcohólicos Anónimos o Narcóticos Anónimos asumen que los adictos tienen una enfermedad crónica y una vulnerabilidad crónica. Según esta suposición, estos programas sugieren que los adictos nunca se curarán, pero que se les puede tratar evitando las drogas. Este es, posiblemente, el tratamiento más seguro. Estos programas tienen un historial de resultados constantes y efectivos. Es posible que algunos cerebros traigan una vulnerabilidad que no se pueda revertir y que algunos se puedan cambiar con tratamientos. Se requerirá de mayores investigaciones para discutir esta pregunta de una forma más sustentada.

En un estudio interesante el doctor Michael Nader y colaboradores de la Universidad de Wake Forest estudiaron la recuperación de los receptores de dopamina D2 en el cerebro de cinco monos⁴. Cuando los animales se autoadministraron cocaína por un mismo tiempo, sus niveles de receptores D2 disminuyeron según lo esperado (bajos niveles de D2 reflejan una predisposición al consumo de drogas). Se monitorearon los niveles de los receptores después de suspender el consumo de cocaína por los siguientes 12 meses. Luego de tres meses, en tres de los cinco animales, los receptores retornaron a niveles normales (al parecer más rápidamente que en los humanos). Pero en dos de los monos, ¡los niveles no regresaron a ser normales luego de 12 meses! Por lo tanto, existen diferencias individuales en los monos que pueden ser revertidas, pero otras no. Esto también ocurre en los humanos. Diferencias individuales en los consumidores de droga se han observado como importantes. Basados en los resultados de este estudio, usted puede ver que todos los consumidores de droga no son iguales y que el tratamiento debe ser flexible y tener en cuenta estas diferencias.

Aquí les cuento una anécdota personal. Cuando joven, fumé tabaco por años. Pero cuando un familiar murió de cáncer pulmonar, decidí dejar de fumar y –para mi sorpresa (no debería haber sido)– ¡deseé el tabaco por mucho tiempo! En el segundo semestre de abstinencia tuve un deseo mayor que durante los primeros seis meses (o por lo menos así parecía). Deseé fumar especialmente cuando otras personas fumaban o después de comer, momento en que más disfrutaba fumar. En algunas oportunidades, me levanté de la mesa y me fui para que no me afectara ver cómo otros encendían sus cigarrillos. Después de un año, comenzó a disminuir el deseo por el tabaco, y luego de 18 meses no tuve mayor deseo de fumar. Actualmente, muchos años después, cuando fumo, me molesta mi garganta y pulmones y empiezo a toser, y considero que estoy totalmente curado de mi adicción. Por ello, pienso que la adicción se puede curar (o por lo menos en mi caso). Aun así, no puedo estar completamente seguro de que no exista algún vestigio en mi cerebro que pueda aumentar mi vulnerabilidad a una recaída. Si existe algún cambio en mi cerebro parece que no significa un gran problema. Sin embargo, tome nota, esta única historia no minimiza el hecho de que muchos consumidores de droga pueden desear drogas por largos períodos o puede que nunca dejen de consumir drogas.

Resumen

Las drogas cambian los patrones bioquímicos del cerebro por largos ciclos de tiempo y estos cambios persisten bastante después de que se cesa el consumo de drogas. Esto posiblemente explica por qué la adicción a las drogas parece ser crónica y propensa a recaídas. Las investigaciones de laboratorio demuestran que estos hallazgos se pueden entender en términos de que las drogas causan cambios en los niveles de proteínas funcionalmente importantes. Los mecanismos que las drogas podrían usar pueden incluir cambios epigenéticos u otros cambios génicos. Sin embargo, este limitado conocimiento requiere ser perfeccionado. El hecho de que el cerebro cambia por largo tiempo tiene un mayor impacto en nuestras metas y métodos de desarrollo y tratamiento. Dado que la duración de los cambios a largo plazo puede ser diferente en cada consumidor, la habilidad de un consumidor para salir de la adicción puede requerir un programa de tratamiento personalizado.

Notas finales

¹ Para mayor información ver Volkow N. *et al.* “Imaging dopamine’s role in drug abuse and addiction”. *Neuropharmacol*, 56 (Suppl) 1: 3-8, 2009.

- ² La autorradiografía de receptores es una técnica microscópica que visualiza receptores para drogas en cortes de cerebro. Es una gran ayuda poder ver y localizar los receptores y así saber qué hacen las drogas en el cerebro y cómo el cerebro se reajusta a dosis repetitivas de drogas. Las historias de los científicos son interesantes. La “doble hélice” de James Watson fue absolutamente popular. Algunas veces, los científicos, que son seres humanos olvidan quién hizo qué y cómo se hicieron las cosas. En el libro *Molecules of Emotion* (Nueva York, Scribner, 1997), los autores confundieron el orden en el cual se hicieron las cosas y quién hizo el trabajo experimental en la técnica de autorradiografía de receptores. De hecho, el departamento del senior involucrado no se escribió correctamente en el libro. Esta técnica fue realizada por el autor del presente libro (M. Kuhar), un colaborador (H. Yamamura) y un estudiante graduado (W. S. Young III), quienes fueron los autores de los artículos más relevantes. En favor de esta afirmación, existen notas, fotografías, publicaciones y escritos. Las publicaciones más apropiadas son Kuhar, M. J. y H. I. Yamamura. “Light Autoradiographic Localization of Cholinergic Muscarinic Receptors in Rat Brain by Specific Binding of a Potent Antagonist”. *Nature*, 253: 560-561, 1975. Young, W. S. y M. J. Kuhar. “Autoradiographic Localization of Benzodiazepine Receptors in the Brain of Humans and Animals”. *Nature*, 280: 393-395 1979. Young, W. S., III, y M. J. Kuhar. “A New Method for Receptor Autoradiography: [3H]Opioid Receptors in Rat Brain”. *Brain Research*, 179: 255-273, 1979. Colaboraciones posteriores se realizaron luego de que los detalles fueran realizados por el grupo anteriormente mencionado.
- ³ Kuhar, M. J. “Measuring Levels of Proteins by Various Technologies: Can We Learn More by Measuring Turnover?”. *Biochem Pharmacol*, 79: 665-668, 2010.
- ⁴ Nader M. *et al.* “PET Imaging of Dopamine D2 Receptors During Chronic Cocaine Self-Administration in Monkeys”. *Nature Neurosci*, 9: 1050-1056, 2006.

¿Puedo volverme un adicto?

“¿Por qué yo? ¿Por qué soy el único de mi familia adicto a las drogas? ¿Por qué tengo todos estos problemas? Seguramente, soy una mala semilla...” Conversaciones de este estilo pueden ser frecuentes entre personas adictas a las drogas y sus médicos. Es complejo e importante entender por qué una persona es un consumidor de drogas.

“Vulnerabilidad”: ¿Quién consumirá drogas?

Los consumidores de drogas son un grupo heterogéneo de personas, y, en general, el abuso de drogas es un proceso complejo. Entonces, las preguntas claves son: ¿Qué características o rasgos comparten los consumidores de drogas? ¿Podemos identificar personas o grupos de personas que se convertirán en adictos o que estén en riesgo de convertirse en adictos? Sería ideal si pudiéramos hacerlo, porque entonces podríamos remitir a estas personas a programas de prevención o tratamiento. Focalizarse en este grupo de individuos permitiría ahorrar mucho dinero y, posiblemente, ser más efectivos, ya que los esfuerzos estarían dirigidos y no serían amplios y generales.

Hemos estudiado consumidores de drogas y adictos y hemos identificado factores que son más comunes entre ellos que entre la población en general. Estos factores inducen vulnerabilidad hacia el consumo de droga. Desde el inicio de esta discusión, se ha mencionado que aún no sabemos lo suficiente sobre la vulnerabilidad como para predecir con exactitud quién será un adicto y quién no. ¡No existe una ecuación matemática que podamos usar! Más bien, los estudios sobre vulnerabilidad entregan una **probabilidad** de convertirse en un consumidor de droga. En general, mientras más factores de vulnerabilidad tenga una persona, mayor será la probabilidad de que él o ella sean

consumidores de drogas, pero, nuevamente, no es una certeza. Sin embargo, una persona con factores de vulnerabilidad debería estar interesada en el tema y evaluar lo que él o ella deben hacer para evitar convertirse en un consumidor de drogas. Puede ser aterrador para muchas personas enfrentar esta realidad, pero conocer la vulnerabilidad es una de las maneras más eficaces para prevenir el uso de drogas y ser una persona sana en general.

Factores que crean vulnerabilidad

Existen numerosos factores que contribuyen a la vulnerabilidad (**ver Figura 8-1**), y vamos a discutir algunos de los elementos más críticos. Para empezar, están los factores biológicos que nos ayudan a dirigirnos a un tema clave: ¿está en mis genes? Si es así, ¿seré un consumidor de drogas sin importar lo que haga?

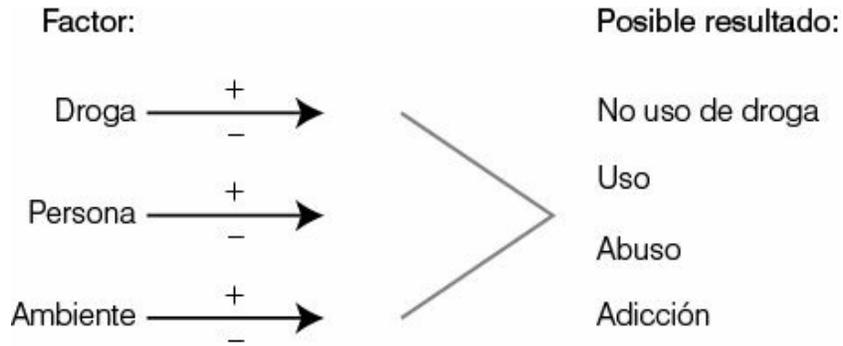


Figura 8-1 • La vulnerabilidad general al consumo de drogas proviene de la interacción de diversos factores. Vamos a considerar tres factores para convertirse en consumidor de drogas. En primer lugar, está la droga, que podría ser o no ser adictiva (de ahí el signo + o -), pero para fines de esta discusión se considerará como una sustancia adictiva. Luego está la persona con antecedentes genéticos que podrían o no (de ahí el + o -) favorecer el consumo de drogas. Finalmente, existe la complejidad del entorno, en el cual puede haber drogas y otros factores que podrían o no favorecer su consumo. Por lo tanto, la vulnerabilidad general puede ser alta o baja dependiendo de cada factor y cómo ellos se sumen o interactúen. En la columna de la derecha se señala el rango de resultados posibles. El tratamiento debe considerar todos los factores (adaptado de la figura 1 de O’Brien, CP. Review: Evidence-Based Treatments of Addiction. “Philos Trans R Soc Lond”. *B Biol Sci.* 363(1507): 3277–86, Oct 12, 2008, con permiso).

Nuestros genes y proteínas

Luego del primer consumo de droga, la constitución biológica de la persona desempeña una función importante en determinar si él o ella serán futuros consumidores de drogas. Dado que los genes determinan la constitución biológica, el enfoque de las investigaciones se ha centrado en los genes que conducen a la adicción a las drogas. Durante las últimas décadas, los estudios genéticos se han desarrollado

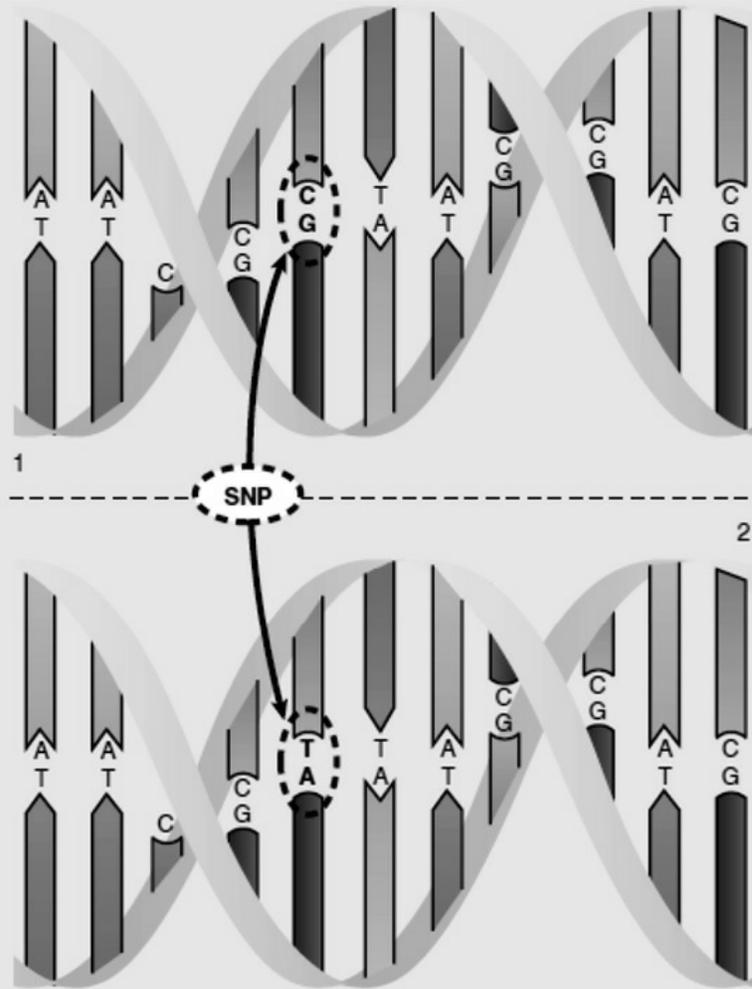
exponencialmente. Muchos de estos estudios se basan en mutaciones que llevamos y que pueden ser identificadas por una increíble tecnología de alto rendimiento.

El seguimiento de los genes

Conocer los genes, sus mutaciones y cómo se utilizan nos permite considerar la forma en la cual se llevan a cabo los estudios genéticos relacionados con temas de adicción y otras enfermedades.

Imagine a sus antepasados, hace muchas, muchas generaciones atrás. En su árbol genealógico, usted tiene muchos hombres y mujeres, y mientras más al pasado vaya, más habrá. Con el tiempo, las mutaciones ocurren en varios genes y, si no son fatales, pasan de una generación a otra. Algunas de las mutaciones pueden ser pequeñas, sin ningún efecto funcional, y otras pueden tener un efecto funcional bajo pero no letal. Las mutaciones que no son letales son obviadas –aquí viene la parte importante– y pueden ser detectadas como marcadores hereditarios. En otras palabras, si un grupo de personas comparte la misma mutación, la cual no se encuentra en toda la población, entonces es probable que los miembros del grupo compartan un ancestro común. Dado que comparten la misma mutación, también ellos comparten y expresan los efectos de la mutación, que, por ejemplo, podría ser un ligero incremento del deseo (o vulnerabilidad) por cierto tipos de drogas.

El siguiente esquema muestra el ADN con su bien conocida forme de doble hélice.



Los marcadores genéticos empleados en estudios de herencia son a menudo los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP por sus siglas en inglés, *single nucleotide polymorphism*). Los genes se componen de cadenas de unidades moleculares denominadas nucleótidos. Los nucleótidos vienen en cuatro variedades, los que difieren unos de los otros solamente en las subunidades conocidas como bases. Cada nucleótido se denomina de acuerdo con su base: adenina (A), timina (T), citosina (C) y guanina (G). En varias localizaciones del genoma humano, la cadena de nucleótidos es idéntica para todo el mundo. Es decir, si usted empieza desde un extremo del gen y cuenta los nucleótidos en orden a lo largo de una de las hebras del ADN, el resultado es el mismo, por ejemplo AAGGGATCCAC.

Sin embargo, en ciertos lugares a lo largo de la hebra, **algunas personas tienen un nucleótido mientras otras personas tienen un nucleótido diferente** –por ejemplo AAGGAATCCAC, en lugar de la secuencia más común. Este tipo de variación se denomina SNP (véase recuadro Estudios de asociación del genoma completo, GWAS) (adaptado de <http://en.wikipedia.org/wiki/File:Dna-SNP.svg>, consultado el 23 de noviembre de 2010).

El Dr. George Uhl y colaboradores realizaron un estudio importante en el *National Institute of Drug Abuse*. Ellos usaron un método denominado estudios de asociación del genoma completo (ver el siguiente recuadro “Estudios de asociación del genoma completo, GWAS”, donde se comparan los genes de los consumidores de drogas con los genes de personas no consumidores o con bajo nivel de consumo). Luego de examinar los genes en estos grupos poblacionales, se identificaron 89 genes implicados en el uso de drogas. Posteriormente, Uhl explicó que a diferencia de la fibrosis quística, la cual es producida por un solo gen (gen defectivo), en la adicción y en otros desórdenes complejos varios genes deben actuar en conjunto con factores ambientales para producir la enfermedad. “No es un solo gen el que tiene un efecto determinante por sí mismo, es la combinación de los efectos que produce... el problema”¹. Se sabe que muchos de estos 89 genes esta implicados en la formación de la memoria, receptores y adhesión entre neuronas. Entonces, tiene sentido que aquellos genes que estarían implicados en la dependencia a drogas produzcan cambios bioquímicos y funcionales en el cerebro.

Estudios de asociación del genoma completo (GWAS)

El método GWAS es una forma de identificar genes asociados con enfermedades o tratamientos. Se debe tener un grupo de estudio que tenga el tratamiento de interés (como consumo de drogas) y un grupo control que no reciba el tratamiento. Luego, se caracterizan todos los genes de los sujetos y se detecta un número considerable de marcadores genéticos.

Los marcadores genéticos que se emplean son los SNP (ver inserto “El seguimiento de los genes”).

Los estudios permiten ver, por técnicas computarizadas muy rápidas, cientos de miles de SNP que ocurren entre nuestros aproximados 30.000 genes.

Las variantes (SNP) podrían o no hacer una diferencia en la funcionalidad de los genes. Por ejemplo, dos modelos de autos similares pero de colores diferentes son como los SNP, donde no ocurren diferencias funcionales. Sin embargo, el mismo modelo de auto pero con un motor diferente podría funcionar de distinta manera. Entonces, los SNP no tienen que ser útiles funcionalmente, pero son buenos marcadores de heredabilidad de genes específicos. Los científicos pueden tomar ventaja de las variantes de SNP para descubrir asociaciones entre genes y tratamientos importantes, como la vulnerabilidad a las drogas. Por ejemplo, si algún SNP ocurre más frecuente en un consumidor de droga que en una persona no consumidora, entonces el gen que contiene el SNP se dice que está asociado con y causa parcialmente la adicción a drogas (adaptado de “New Techniques Link 89 genes to Drug Dependence”. *NIDA Notes*, Vol. 22, septiembre 2008).

Existen hallazgos nuevos e interesantes sobre genes implicados en el hábito de fumar y la vulnerabilidad por la adicción a la nicotina. Como se mencionó anteriormente, la nicotina en el cerebro estimula receptores nicotínicos colinérgicos. Los receptores nicotínicos colinérgicos están constituidos por cinco proteínas distintas que se unen para formar un receptor funcional. Estas proteínas, o subunidades, ya han sido identificadas y estudiadas (**Figura 8-2**); y cuando se combinan, forman los diversos subtipos de receptores nicotínicos. Curiosamente, existen más de cinco subunidades, pero solo se requieren cinco para formar cualquier tipo de receptor. Los diferentes receptores nicotínicos están constituidos por diferentes subunidades generando propiedades específicas a cada uno; las personas heredan las diferentes subunidades de sus padres.

Ahora la parte relevante. Los estudios han correlacionado varias subunidades con los efectos del consumo de los cigarrillos (ver recuadro). Es este tipo de investigación la que permite entender las bases moleculares de la adicción y finalmente mejorar la medicación para este tipo de adictos. Nuevamente, el cerebro es complejo y el tener un “mal” subtipo no significa que alguien será adicto, sin duda alguna. Sin embargo, en él o en ella, la vulnerabilidad en general se aumentará.

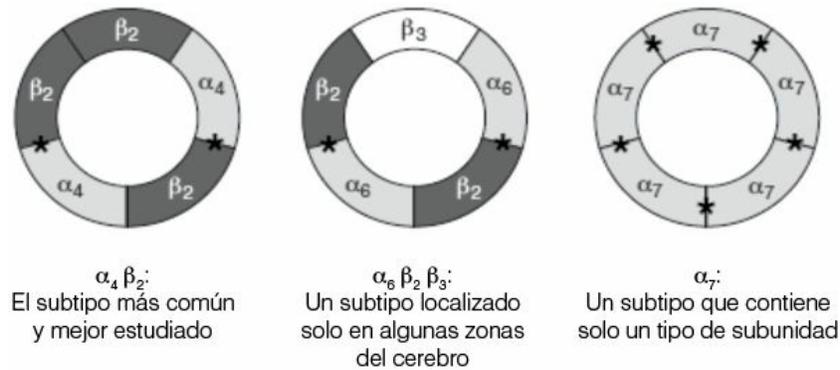


Figura 8-2 • La nicotina interactúa con los receptores que responden a la unión del neurotransmisor acetilcolina. Estos receptores, que son canales iónicos, se muestran en la Figura 4-2 desde una perspectiva lateral, y en esta figura desde una perspectiva superior. Los receptores nicotínicos colinérgicos están constituidos por cinco subunidades que se unen para formar un círculo alrededor del poro central. Cuando la acetilcolina o la nicotina se unen a las proteínas del receptor (marcadas con asterisco), se permite el paso de iones (cargados eléctricamente) por el poro hacia la neurona postsináptica. Los receptores se pueden constituir por diferentes subunidades que originan los múltiples subtipos de los receptores nicotínicos. En la figura se muestran algunos de los subtipos de los receptores nicotínicos. Los receptores conformados por diferentes subunidades pueden ser funcionalmente diferentes y conferir niveles de vulnerabilidad diferentes al consumo del tabaco (de *NIDA Notes*, “Studies Link Family of Genes to Nicotine Addiction”, Vol. 22, diciembre 2009.)

Aspectos del fumar	Subunidad del gen
Mareos por el primer cigarrillo	3b
Placer por el primer cigarrillo	5a
Aumento del riesgo de dependencia entre fumadores	5a
Cáncer pulmonar y enfermedades arteriales periféricas	3a

Los estudios genéticos son cada vez más sofisticados y ha sido un logro relacionar diferentes subunidades de los receptores con aspectos del fumar. Este recuadro resume algunas de los trabajos realizados en el tema vinculando a los fumadores con las subunidades de los receptores nicotínicos. Este tipo de descubrimiento puede guiar nuestros esfuerzos en la búsqueda de nuevos medicamentos, y pueden entregar la esperanza de que algún día entenderemos lo suficiente sobre la adicción a las drogas y que podremos desarrollar nuevos medicamentos para tratar a los consumidores (adaptado de *NIDA Notes*, “Studies Link Family of Genes to Nicotine Addiction”, Vol. 22, diciembre 2009).

Esta información señala que la influencia de nuestros genes en el consumo de drogas varía entre una persona y otra, y que cada persona tiene un grado de vulnerabilidad biológica diferente. La mayoría de las personas expuestas a drogas adictivas no se convierten en adictos. Los datos demuestran que la probabilidad de adicción se debe, en

parte, a factores heredados: nuestros genes. Sin embargo, los factores ambientales (por ejemplo, la disponibilidad de drogas, estrés, problemas emocionales y presión de sus pares) son determinantes. Entonces, si bien es cierto que la carga genética contribuye entre el 20-40% de nuestra vulnerabilidad (2), no es justo culpar a nuestros genes por nuestro nivel de consumo de droga.

Problemas psicológicos

Frecuentemente, el consumo de drogas se relaciona con una variedad de problemas emocionales como depresión, ansiedad, esquizofrenia, trastorno de estrés postraumático (PTSD, por sus siglas en inglés) y otros problemas complejos referidos como trastorno antisocial de la personalidad y trastornos de la conducta. En un informe se señala que entre el 21 y 32% de sujetos dependientes a la nicotina tenían además un diagnóstico de trastorno mental. Si bien este grupo representa el 7,1% de la población, consumen más del 34% de todos los cigarrillos en los EE.UU.²

Algunos de estos trastornos mentales se podrían causar por o existir independiente al consumo de drogas. De cualquier forma, estos trastornos pueden facilitar el consumo de drogas –una justificación para tratar ambas condiciones cuando una persona sufre tanto de trastornos mentales como de consumo de drogas. En algunos individuos, la abstinencia (withdrawal) o el cese de consumo de drogas puede precipitar problemas como ansiedad; en estos casos, tratar el trastorno mental podría mejorar el tratamiento contra la adicción a las drogas. En relación con este punto, se ha sugerido que solo algunos adictos se inician por automedicación o para aliviar otros trastornos mentales como la ansiedad. Esto significa que si usted usa drogas adictivas, podría tener un trastorno de salud mental adicional al consumo de drogas. Si es así, entonces, el lidiar con este trastorno reducirá su vulnerabilidad al consumo de drogas. Los trastornos mentales pueden debilitar nuestra determinación para enfrentar otros problemas (como el consumo de drogas) que hacen parte de nuestra vida diaria. Estos trastornos pueden distraernos y agotarnos, y posiblemente llevarnos a una automedicación que podría ser problemática. Si bien es cierto que aliviar nuestros males es, obviamente, un tema importante, es necesario solicitar la ayuda de un médico, particularmente cuando existen drogas adictivas de por medio.

Temperamento y rasgos de personalidad

Muchos estudios muestran una correlación entre temperamento y consumo de drogas. Por ejemplo, se ha correlacionado la impulsividad, el nivel de actividad física, la insatisfacción personal y la inestabilidad emocional con mayor consumo de drogas. Por otra parte, los estados de ánimo positivo y el deseo de estar con otras personas se han

correlacionado negativamente con el consumo de drogas. A menudo, los rasgos de la personalidad en los adolescentes se correlacionan con mayor consumo de drogas que los adultos. Claramente, este es un punto importante y un área activa para futuras investigaciones.

Disponibilidad de drogas

El principal factor para convertirse en un consumidor de drogas es, obviamente, la disponibilidad de las mismas. Si no hay disponibilidad de drogas, entonces no habrá consumidores. Sin embargo, las drogas están disponibles en muchos lugares y permanecer lejos de ellas es fundamental en la recuperación de la adicción (y para todo el mundo claro está). Por ejemplo, en Alcohólicos Anónimos el objetivo primordial es permanecer alejados del alcohol y para ello facilita grupos de ayuda mutua para lograrlo. La disponibilidad de drogas puede tener un efecto evidente y destructivo para toda la comunidad.

Niños, adolescentes y adultos

Los adolescentes son casos especiales. Verse expuesto o participar en el consumo de drogas en etapas tempranas de la vida causa un impacto en el consumo de drogas en etapas más tardías del individuo. La **Figura 8-3** muestra la relación existente entre la edad a la cual se consume por primera vez y la probabilidad de que esta misma persona se convierta en drogodependiente en algún momento de su vida adulta.

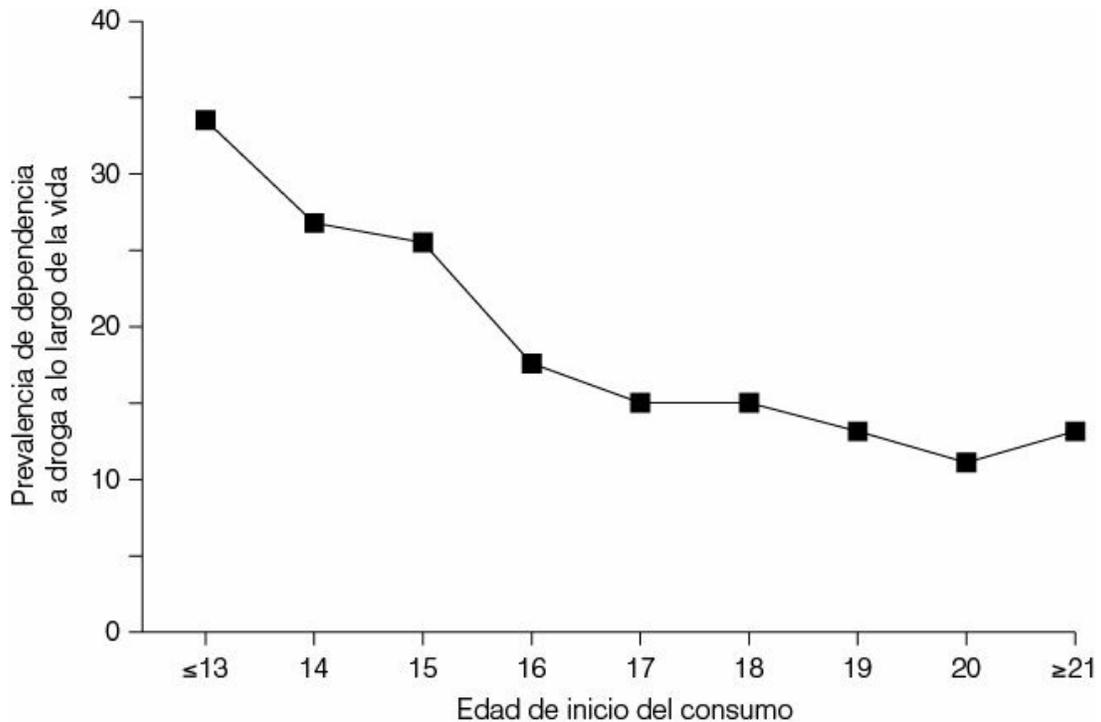


Figura 8-3 • El consumo de drogas en los adolescentes aumenta la posibilidad de dependencia a las drogas en etapas más tardías de la vida (reproducido del *Journal Of Substance Abuse*, Vol. 10, Bridget F. Grant y Deborah A. Dawson, “Age of onset of drug use and its association with DSM-IV drug abuse and dependence: Results from the national longitudinal alcohol epidemiological survey”, pp. 163-173, Copyright 1998, con autorización).

Los datos demuestran que el uso de drogas antes de los 17 años aumenta drásticamente la posibilidad de dependencia en algún momento de su vida.

Numerosas evidencias fisiológicas demuestran que el cerebro del adolescente es más sensible a las drogas que el cerebro de un adulto. Por ejemplo, en ratas adolescentes, las neuronas dopaminérgicas son más sensibles a la estimulación (afectadas por varias drogas) que las neuronas de ratas adultas (**ver Figura 8-4**). La “neurona joven” es diferente; su respuesta a un estímulo en particular es mayor que la respuesta de la “neurona vieja”.

Esto es definitivamente un mensaje para los padres y comunidades, y hace de los jóvenes un objetivo importante en los esfuerzos de prevención.

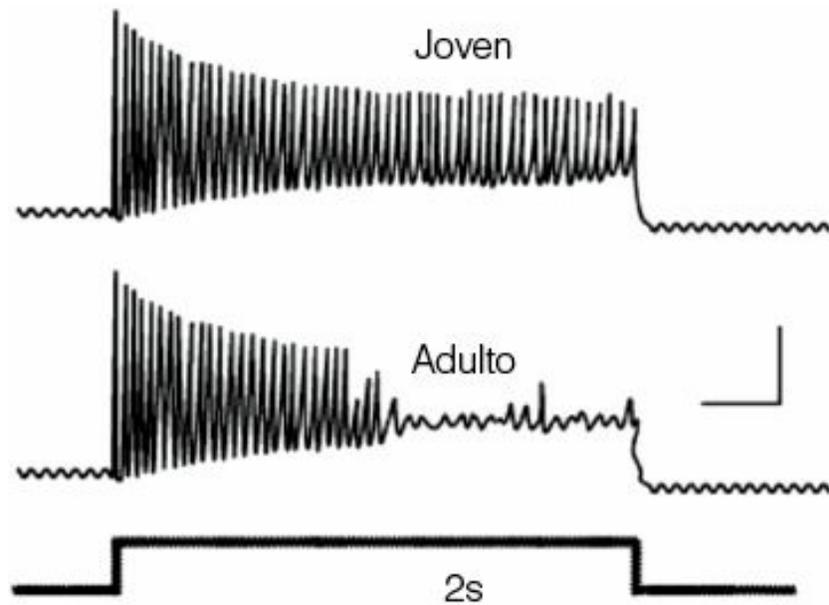


Figura 8-4 • Las neuronas dopaminérgicas en el área ventral tegmental (ATV) son más sensibles en ratones jóvenes que las neuronas dopaminérgicas en ratones adultos. Se estimuló por dos segundos neuronas dopaminérgicas del ATV en rebanadas de cerebro, y se registró los potenciales de acción inducidos (corresponden a las líneas verticales en el trazado). Un único potencial de acción se muestra como una línea ascendente abrupta desde la línea base. Se evidencia más potenciales de acción en las neuronas jóvenes que en las neuronas adultas. Las neuronas dopaminérgicas jóvenes responden más a un mismo estímulo que las neuronas adultas. El ATV es una región del cerebro que contiene cuerpos dopaminérgicos que son relevantes para el desarrollo de la adicción a las drogas (reimpreso de *Biochemical Pharmacology*, Vol. 78, Andon N. Placzek, Tao A. Zhang y John A. Dani, “Age dependent nicotinic influences over dopamine neuron synaptic plasticity”, pp. 686-692, Copyright 2009, con autorización de Elsevier).

Las drogas alteran nuestro juicio y perpetúan el consumo de drogas

En muchos sentidos, los consumidores de drogas tienden a ser las personas menos capacitadas para detener el consumo. La intoxicación en estas personas compromete sus habilidades normales, cognitivas y autorreguladoras. Por ejemplo, al estar en estado de ebriedad, dejar de tomar se hace más difícil por varias razones. Una de estas razones es la menor preocupación por lo que él o ella están haciendo, y la función cognitiva, necesaria para ayudarnos en estas circunstancias, está alterada. El consumo de drogas puede alterar el funcionamiento de zonas del cerebro como la corteza órbita frontal y el giro cingulado (*gyrus cinguli*), ambas relacionadas con el juicio, la toma de decisiones y la inhibición de actividades no deseadas como el consumo de drogas. Estas alteraciones contribuyen a la falta de control, el consumo compulsivo de drogas y una alteración general para la toma de decisiones que favorece la recaída en el consumo. La Dra.

Edythe London y colaboradores observaron esta correlación en juegos de azar y apuestas; los consumidores de droga eran más propensos a tomar malas decisiones que resultaron en pérdidas a largo plazo. Consumir drogas puede empeorar las cosas y comenzar un círculo vicioso.

¿Por qué yo?

¿Qué pasa si usted ahora mismo está diciendo: “Oh Dios mío, tendré muchos de los factores de vulnerabilidad”? O ¿qué tal si conoce a una persona importante para usted quien parece ser completamente vulnerable? O tal vez algunos de sus amigos están tratando de dejar de beber, pero no tienen ni idea de esos factores y lo que significan para ellos. Bueno, ahora es el momento de poner atención y escuchar.

Existen factores de “riesgo”, y el riesgo no es una certeza. El riesgo se refiere a un aumento de las probabilidades. Sin embargo, puede ser beneficioso pensar en estos factores. Si algunos elementos aplican para una persona, entonces él o ella tendrán que esforzarse aun más para controlar estos y otros factores. Por ejemplo, una persona que tiene antecedentes familiares de dependencia a las drogas puede tener una vulnerabilidad hereditaria, que, claro está, no puede ser descartada. Sin embargo, esto solo significa que la persona deberá esforzarse más en otros factores como evitar los lugares de fácil disponibilidad a drogas, evitar pares consumidores de drogas y recibir un apoyo positivo de los consejeros, clérigo, amigos y miembros de la familia. Mientras más factores de riesgo se tengan, más vulnerables serán las personas. Así, es importante trabajar en controlar los factores de riesgo que uno puede influir. La vida es corta y el fortalecimiento de hábitos positivos y saludables significará mucho. Cuando se esté en situaciones de riesgo, estar consciente del peligro de las drogas y estar preparado para decirles no es crucial para combatir estos factores.

El jinete y su elefante

He aquí una historia interesante. Jonathan Haidt nos habla en su libro³ sobre el concepto metafórico del “elefante y el jinete” para describir nuestro control a impulsos y acciones. Tanto el elefante como el jinete se encuentran en cada uno de nosotros y representan distintos aspectos de nuestra psiquis.

El jinete es inteligente, con un control de la racionalidad que guía al elefante en sus tareas (o por la vida). El jinete puede ver el objetivo general, es responsable por ello y

posee el juicio y las habilidades para hacerlo. El jinete se relaciona con nuestra conciencia, nuestro pensamiento consciente y controlado y planea el futuro. Posiblemente el jinete es como el ego y el súper ego de Freud.

Por otra parte, el elefante es el resto de nuestra psiquis, donde están el miedo, las emociones, intuiciones y reacciones viscerales. Incluye los centros de recompensa y refuerzo en el cerebro, y encarna las fuerzas poderosas que se esconden en las viejas partes de nuestro cerebro que han ayudado a nuestra especie a sobrevivir. Al igual que el jinete, el elefante posee conocimiento, pero de una manera diferente. Es más como un ID de Freud o impulsos primitivos. En nuestra psiquis, el elefante representa impulso y deseos que son posiblemente más subconscientes que conscientes.

Cuando un equipo de jinetes especializados está junto a un elefante fuerte, ambos se potencian y pueden lograr bastante. Sin embargo –y aquí está el punto– el elefante entre nosotros, al ser tan grande y poderoso en comparación al jinete que llevamos dentro, hará lo que desee o sienta que debe hacer bajo ciertas circunstancias. Si de repente el elefante es atacado por un tigre hambriento, este reaccionará con fuerza y no prestará mayor atención al jinete, sin importar qué tan entendido sea el jinete sobre tigres hambrientos. Cuando un estímulo golpea al elefante como abrumadoramente peligroso, los impulsos reflexivos toman el control y el pensador racional lucha por el control. El jinete es vulnerable al perder el control del elefante.

Esta es una forma en que podemos pensar la adicción o abuso a drogas. Tanto el jinete como el elefante al interior de nosotros ven las drogas, y la pregunta es ¿quién controlará nuestras acciones? Si domina el deseo por las drogas, el elefante será quien domine. Los impulsos primitivos y deseos que han asegurado la existencia de nuestra especie son muy fuertes. Si el sensato jinete influye sobre el elefante y guía sus acciones es posible que evitemos las drogas. Si nosotros consumimos o no consumimos drogas depende de nuestra vulnerabilidad (cuánto el elefante quiera frente a cuán determinado y hábil sea el jinete para evitarlo). Un factor importante es qué tan bien fue entrenado el jinete y de lo bien que el jinete ha entrenado el interior del elefante. Las respuestas a las crisis pueden, de alguna manera, estar preparadas.

¿Cuál es la responsabilidad del jinete con el elefante? Todos nosotros sabemos que no podemos renunciar totalmente a la responsabilidad por el control de nuestro elefante. Si consumimos drogas y tenemos un accidente, entonces somos responsables; si consumimos drogas ilegales y debemos enfrentar a la ley por ello es nuestro error. Está claro que debemos ser responsables de mantener la ley y el orden en una sociedad. Pero quizás existan algunas circunstancias –el equivalente a la aparición del tigre hambriento– donde el control absoluto del jinete disminuye y se reduce su responsabilidad. Tratar con estas circunstancias requiere de sabiduría y, muy a menudo, de ayuda.

Resumen

El mensaje más importante de este capítulo es que los individuos podrían tener que luchar mucho para cuidarse de ellos mismos. Si existen factores de riesgo para convertirse en un consumidor de drogas, entonces deben poner especial cuidado en ellos. Si algunos de estos factores no se pueden eliminar, como por ejemplo los genéticos o la disponibilidad de drogas, entonces, deberán trabajar el doble para controlarlos. En caso de que exista disponibilidad a las drogas, entonces será importante evitar los lugares donde esto ocurre y practicar el decir que no es importante. Estar en contacto con un médico u otro profesional podría ser de gran ayuda.

Notas finales

¹ De *NIDA Notes*, “New Techniques Link 89 Genes to Drug Dependence”. Vol. 22, No.1, septiembre 2008.

² Grant B. F. *et al.* “Nicotine Dependence and Psychiatric Disorders in the United States”. *Arch Gen Psychiatry*, 61: 1107-1115, 2004.

³ Haidt J. *The Happiness Hypothesis*. Cambridge MA: Basic Books, 2006.

Estrés, estatus social y drogas

“Después de la guerra, fui un alcohólico sin remedio. Pero con ayuda, estuve sobrio por cinco años, sin tomar una gota de alcohol. La vida me sonreía. Y de repente, una recaída. Los recuerdos traumáticos de la guerra regresaron. Perdí mi trabajo, y ahora estoy a punto de perder mi casa porque no he podido pagar la hipoteca. Estoy tan estresado lidiando con todos estos problemas que he vuelto a beber otra vez”.

Cuanto más estrés experimentemos, más probabilidades tenemos de consumir drogas. Sin bien el estrés se podría haber incluido en el capítulo anterior de vulnerabilidad, sus múltiples aspectos justifican que le dediquemos un capítulo aparte. En el diccionario, factor estresante (o estresor) se define como un estímulo que desestabiliza, como el miedo o el dolor, una condición que altera las respuestas normales de nuestro cuerpo. Cuando estamos estresados, estamos tensos, alertas y preparados “para el ataque o la huida” (reacción de alerta). El estrés produce cambios importantes en nuestro cuerpo, los que a su vez causan y potencian el estado de alerta y la disposición. Es una respuesta compleja que ha evolucionado en nuestros cuerpos y es importante para nuestra supervivencia. Sin embargo, es una respuesta demandante y, como usted sabe, el estrés crónico y continuo puede ser perjudicial tanto emocional como físicamente.

La respuesta del cuerpo al estrés

Por décadas se ha estudiado cómo reacciona nuestro cuerpo ante el estrés. El estrés se inicia con un estímulo proveniente de nuestro entorno que es interpretado como una amenaza. Este estímulo puede ser auditivo, visual, táctil o incluir a todos los sentidos. El cerebro integra estas sensaciones y como resultado se activan la amígdala, el hipotálamo y la glándula pituitaria. La amígdala y el hipotálamo son partes del cerebro relacionadas con el miedo, el estrés y la integración de las funciones corporales. La glándula pituitaria, que es controlada por el hipotálamo, se localiza justo por debajo del cerebro y libera

hormonas necesarias para el funcionamiento del organismo. Como parte de la respuesta al estrés, la ACTH, una hormona liberada por la glándula pituitaria, activa a la glándula adrenal para que libere a su vez las hormonas del estrés, la epinefrina (adrenalina) y el cortisol (**ver Figura 9-1**). Estas hormonas actúan a lo largo de todo el cuerpo y nos preparan para responder. La epinefrina aumenta la frecuencia cardíaca y la presión sanguínea permitiéndole así al cuerpo cumplir con las nuevas demandas. El cortisol aumenta los niveles de azúcar (glucosa) en la sangre proporcionando más combustible necesario para la energía indispensable para lidiar con el estrés, y lo hace promoviendo la síntesis de glucosa e interfiriendo en el metabolismo de grasas, proteínas y carbohidratos, que produce glucosa adicional. El estrés crónico puede afectar a múltiples órganos y dejarnos deprimidos, con dolor, náuseas, mareos, latidos del corazón más rápidos y agotamiento. Además, el estrés puede suprimir nuestro sistema inmune, dejándonos con un mayor riesgo de infecciones.

También existen respuestas emocionales y mentales al estrés. Normalmente, la corteza prefrontal, una parte altamente evolucionada del cerebro, regula la realidad, orienta la atención y el pensamiento, inhibe acciones inapropiadas y regula las emociones. Sin embargo, bajo condiciones de estrés existen otras regiones del cerebro que entran en juego. La amígdala activa en el hipotálamo y en el tronco cerebral las vías del estrés, lo que se traduce en una pérdida de la regulación de la corteza prefrontal y nos dispone hacia respuestas habituales más que hacia acciones cognitivas controladas. Así, el estrés provoca un cambio de respuestas reflexivas y moduladas a respuestas emocionales impulsadas por reflejos.

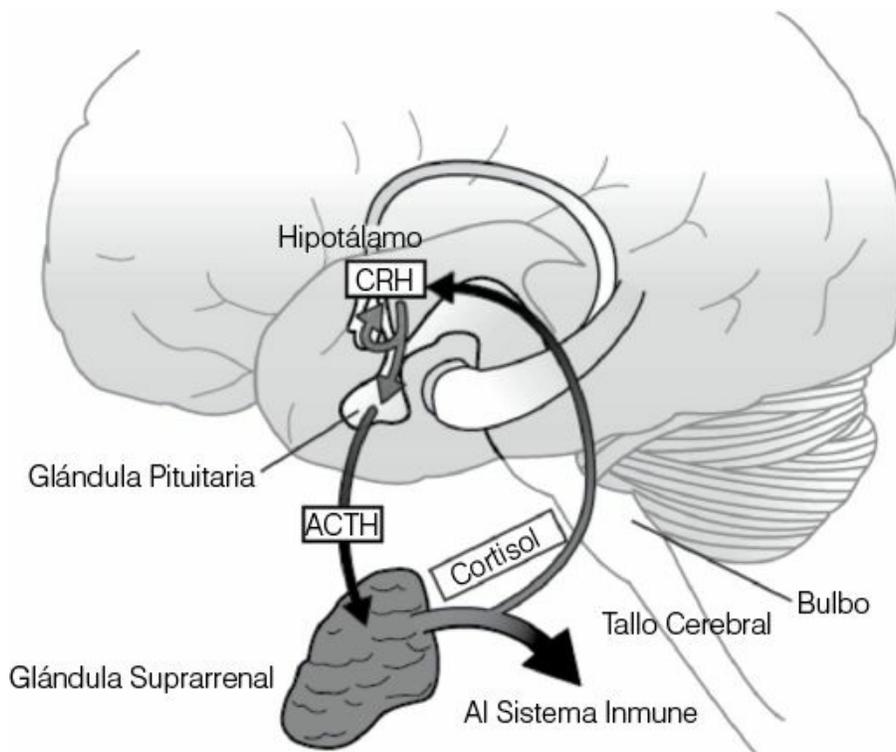


Figura 9-1 • La respuesta del cuerpo ante el estrés. Cuando alguien se estresa, se activan las vías de estrés en el cerebro, como por ejemplo las del hipotálamo, que se encuentra en la base del cerebro, y envía una señal química, la CRH, a la glándula pituitaria, la que a su vez envía otra señal química, la ACTH, a las glándulas suprarrenales (que se encuentran sobre los riñones). Las glándulas suprarrenales secretan cortisol, que se conoce como la “hormona del estrés”, en la sangre. El cortisol estimula entonces respuestas metabólicas y circula nuevamente de regreso al cerebro para detener o regular la liberación de las señales químicas desde el hipotálamo y la pituitaria. Esta regulación es importante para que la respuesta al estrés no sea un proceso “de fuga”. Muchos adictos son hipersensibles al estrés (de http://being_publicradio.org/programs/stress/particulars.shtml y Roberto Osti, con autorización).

Los factores estresantes pueden ser personales, y lo que estresa a una persona puede no estresar a otra. Existen varios tipos de factores estresantes. Los factores ambientales que incluyen desastres naturales como terremotos, ataques terroristas como el ocurrido el 11 de septiembre (11/9) o eventos incontrolables como sonidos fuertes o luces brillantes. También se consideran como factores estresantes cambios que ocurren en la vida cotidiana como el divorcio, la pérdida de empleo o la muerte de familiares. El lugar de trabajo puede ser estresante y eso generalmente se relaciona con cuánto manejo del estrés tiene un trabajador sobre su trabajo y condiciones laborales. Además, los hechos cotidianos como choques, pérdidas de las llaves de la casa o el robo de una cartera pueden ser muy molestos. Ahora bien, dado el peligro del estrés y el incremento del mismo, se hace necesario desarrollar sistemas de apoyo para ayudar a manejarlo. Algunas medidas de apoyo pueden ser el ejercicio, la meditación, una buena alimentación y cuidados médicos apropiados.

Estrés y consumo de drogas

El estrés nos puede iniciar en el consumo de drogas o causarnos una recaída. La doctora Mary Jeanne Kreek, de la Universidad Rockefeller de la ciudad de Nueva York, ha estudiado el estrés y recaída entre adictos en Nueva York. Ella comentó, “por seis meses más o menos, ellos (los adictos a drogas) podían pasar por la esquina donde usualmente compraban drogas y no sucumbir a sus impulsos. Pero de repente todos recayeron”, dijo ella. “Cuando les preguntamos el porqué de la recaída, casi siempre comentaban algo como: ‘Bueno, las cosas no van bien en mi trabajo’ o, ‘Mi esposa me dejó’. A veces, el problema era pequeño como: ‘Se retrasó mi cheque de la asistencia pública’ o ‘el tráfico estaba muy pesado’”¹. Estudios han demostrado que el estrés puede promover la recaída en el consumo de drogas, incluso después de largos períodos de abstinencia. Además, en un adicto activo puede empeorar el consumo de drogas e iniciar o empeorar otros cuadros psiquiátricos como ansiedad y depresión, que pueden agravar el consumo de drogas. Los adictos son más susceptibles al estrés y a menudo se encuentran estresados. Por ejemplo, los ciclos de abstinencia o la realización de actividades sin el consumo de drogas pueden resultar muy estresantes y causar un efecto sumatorio que crea más estrés, lo que resulta en recaídas en el consumo de drogas. El solo acto de tomar una droga puede ser estresante.

Las personas que sufren trastorno de estrés postraumático (PTSD por sus siglas en inglés post-traumatic stress disorder) requieren atención. Existen personas como los veteranos de guerra que viven y experimentan constantemente las situaciones horribles de la batalla tan vívidamente que les parecen reales. Es un estrés que se produce después de ocurrir un trauma, pero es de tal intensidad que requiere tratamiento. Por supuesto, el estrés es subjetivo y el PTSD no solo ocurre con experiencias ocurridas durante la guerra. Este puede estar relacionado con accidentes, crímenes u otra serie de malas experiencias. Las pacientes que padecen de PTSD están en un mayor riesgo de ser consumidores de drogas también.

El tratamiento del estrés es importante, pero, dado el riesgo de una recaída, probablemente es más importante en los consumidores de droga². Sin embargo, se requiere de mayor supervisión médica y cuidados, debido a que muchas de las drogas que se utilizan para tratar el estrés son adictivas por sí mismas. Aunque el estrés es un factor de riesgo para el consumo de drogas, es una suerte que pueda ser trabajado, tratado y controlado parcialmente.

Estrés en etapas tempranas de la vida

Un hallazgo sorprendente ha sido que el estrés en las etapas tempranas de la vida al

parecer nos cambia – ¡por el resto de nuestras vidas! Esta historia empezó cuando los científicos encontraron una correlación entre el crecimiento y eventos adversos en nuestra vida temprana, dependencia de nicotina en los adultos y una fuerte relación entre hogares disfuncionales con el consumo de drogas en el adulto. Una amplia variedad de estudios en animales, realizados por los doctores Michael Meaney, Darlene Francis, Paul Plotsky y otros, sustentan estos hallazgos.

El autor y sus colaboradores del laboratorio llevaron a cabo el siguiente experimento. Camadas de ratas recién nacidas se dividieron en dos grupos. Aunque había varios conjuntos, necesitábamos examinar solo dos grupos para hacer la diferencia. Un grupo de ratas recién nacidas fue separado de sus madres (referidos como progenitora/*dams*) por 15 minutos diarios (referidos como MS15) durante las dos primeras semanas de vida. Un segundo grupo fue separado de sus progenitoras por 3 horas diarias (referido como MS180) durante las dos primeras semanas de vida. Una separación de 15 minutos no se considera como estresante, posiblemente porque en la naturaleza las madres deben dejar a sus crías por cortos períodos con el fin de obtener comida y probablemente su descendencia esté “programada” para tolerar estas separaciones cortas. Sin embargo, un alejamiento de 3 horas se considera estresante para las crías. Luego de dos semanas, cuando finalizaron las separaciones diarias, todos los grupos de crías fueron ubicados nuevamente con sus madres y se mantuvieron como los demás animales del bioterio hasta que alcanzaron la edad adulta. No hubo más separaciones hasta que las crías fueron destetadas por sus madres. Cuando las crías fueron adultas, se estudió si serían autoadministradoras de alcohol. Las ratas más estresadas (MS180) demostraron una mayor preferencia e ingesta que las ratas del grupo normales (MS15) (**ver Figura 9-2**). Lo mismo ocurrió con la cocaína. Un experimento similar fue realizado por el doctor T. A. Kosten y colaboradores, quienes separaron crías de sus madres por una hora. Los animales separados, al ser adultos, fueron más sensibles a la cocaína, en el sentido de que reconocían dosis más pequeñas de cocaína y se la autoadministraban (**ver Figura 9-3**). Es increíble que experiencias estresantes ocurridas cercanas al nacimiento puedan influir mucho tiempo después en el consumo de drogas, tanto en animales como en adultos.

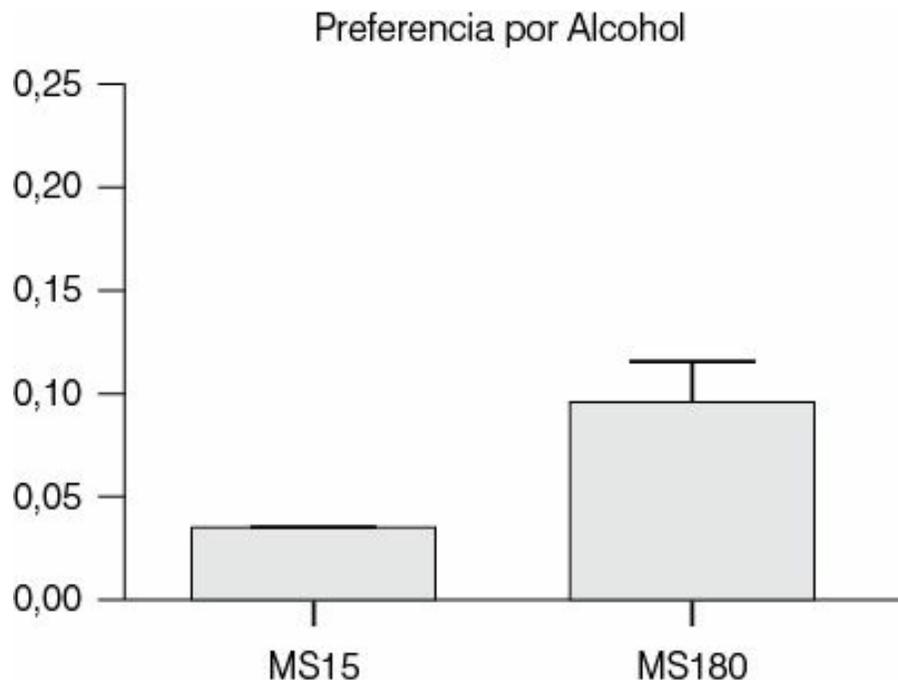


Figura 9-2 • El estrés en la vida temprana afecta el consumo de alcohol en la adultez. Se separaron la ratas crías de sus madres (progenitoras/crías) por 15 minutos (MS15) o 180 minutos (MS180) todos los días durante dos semanas después de su nacimiento. Luego de estas dos semanas de separaciones diarias, se trataron igual que el resto de las ratas en el bioterio. Pero cuando fueron adultas, se estudió su inclinación al consumo de alcohol. Aunque una separación de 15 minutos no es considerada como estresante, dado que las madres en la naturaleza dejan a sus crías por cortos períodos para conseguir comida, una separación de 180 minutos sí se consideró estresante. Como adultos, el grupo MS180 (más estresados) tuvo una mayor preferencia e ingesta por el alcohol en comparación con el grupo MS15 (menos estresadas). Estos datos sugieren que los factores estresantes durante nuestra niñez pueden cambiar nuestra sensibilidad a las drogas y otros comportamientos ¡por el resto de nuestras vidas! (con permiso de Springer Science+Business Media: *Psychopharmacology*, “Effects of early maternal separation on ethanol intake, GABA receptors and metabolizing enzymes in adult rats”, Vol. 181 (2005) 11, Jaworski, JN, Francis, DD, Brommer, CL, Morgan, ET y Kuhar, MJ, Figura 1).

Si bien es cierto que solo se ha descrito aquí una parte de la historia del estrés en la fase temprana de la vida, muchos estudios realizados por otros laboratorios apoyan estos hallazgos. Sorprendentemente, los descubrimientos no siempre son bien valorados. Incluso en los libros de farmacología no se describe cómo los factores en la vida temprana pueden alterar la respuesta a medicamentos durante la adultez. Es notable cómo el entorno de nuestros niños puede dar forma a una variedad de comportamientos cuando somos adultos. Podemos suponer que los factores estresantes en las etapas tempranas causan cambios en la expresión de genes lo que se mantiene durante la vida por mecanismos epigenéticos, los cuales se describen en el capítulo 5 - ¡El desarrollo del lado oscuro!

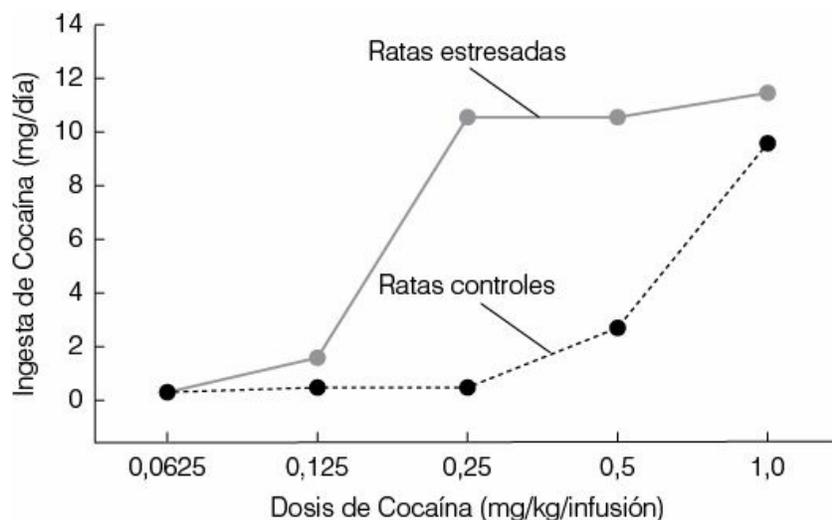


Figura 9-3 • Las ratas estresadas consumen más cocaína. Un grupo de ratas fueron estresadas justo después de su nacimiento separándolas de sus madres por una hora diaria durante ocho días. Luego de ocho días, considerado como bajo nivel de estrés, se les permitió a las crías crecer en iguales condiciones que las demás camadas, no estresadas. Como adultas, las ratas que fueron estresadas cuando eran crías reconocieron la cocaína a bajas dosis y estaban más dispuestas a autoadministrarse cocaína. Esto demuestra que el estrés cercano al nacimiento puede tener efectos que se extienden hasta la adultez, y que los estresores en el período perinatal pueden conllevar a un mayor consumo de drogas en la vida adulta (reimpreso desde *Brain Research*, Vol. 875, Therese A. Kosten, Mindy J. D. Miserendino y Priscilla Kehoe, “Enhanced acquisition of cocaine self-administration in adult rats with neonatal isolation stress experience”, pp. 44-50, Copyright [2000], con permiso de Elsevier).

¡El estatus social afecta el consumo de cocaína!

Los estratos sociales bajos se caracterizan por violencia, problemas económicos, problemas de salud, sentimientos de vergüenza, fracaso, inferioridad e inseguridad, ansiedad y depresión. Todos ellos son considerados factores estresantes, y el uso de drogas puede ser alto en esta parte de la población. La importancia del estatus social ha sido perfectamente demostrada en estudios con animales muy bien diseñados. Por ejemplo, los doctores M. Nader, D. Morgan, K Grant y otros han desarrollado experimentos que demuestran que el rango social en un grupo de monos puede afectar el sistema dopaminérgico en el cerebro y, por consiguiente, la cantidad de cocaína que los animales pueden autoadministrarse. En un estudio, se instalaron monos (20 monos macacos cinomolugus) individualmente por un año y medio y se midieron sus niveles de receptores dopaminérgicos D2 con ayuda de un escáner PET (por las siglas en inglés de Positron Emission Tomography). Se midieron los receptores dopaminérgicos D2, los que son críticos en el sistema de dopamina, porque están relacionados con la conducta de consumo descrita en el capítulo 4, “El ABC de la acción de las drogas en el cerebro”, y el capítulo 7, “El cerebro está cambiando, ¡por un largo tiempo!”. Los receptores se

midieron cuando los animales estaban aislados. Luego, los animales se juntaron en cinco grupos de cuatro animales cada uno, y los animales en cada grupo social convivieron juntos por varios meses. Durante ese tiempo los animales formaron jerarquías entre los grupos; emergieron monos dominantes y monos subordinados, tal y como se esperaba. A los monos dominantes eran arreglados con más frecuencia por los otros monos, eran más agresivos, y fueron sometidos más a menudo que los otros. Nuevamente se midieron sus niveles de receptores D2 por un escáner PET y se evaluó la autoadministración de drogas.

¡Los resultados fueron sorprendentes! Los niveles de receptores dopaminérgicos D2 aumentaron en el cerebro de los animales dominantes, pero no cambió en los animales subordinados. Hubo una correlación entre el estatus social y los niveles de receptores dopaminérgicos D2, y cuando estos niveles estaban altos, el estatus social era alto (**ver Tabla 9-1**). Dada la discusión anterior (en el Capítulo 7) en la cual se mencionaba que los bajos niveles de D2 se relacionan con un mayor consumo de drogas, se estudió el consumo de droga en los animales y se comparó con el de los animales subordinados. Los animales dominantes, aquellos con los niveles de receptores D2 más altos, consumían menos cocaína que los animales subordinados.

TABLA 9-1 • Efecto de cambiar desde la individualidad a la convivencia social, y el efecto de establecer una jerarquía social

Animales que Fueron:	Cambios en los receptores Dopaminérgicos D2	Efecto en la Ingesta de Droga
Más dominantes	22% de aumento	De mayor rango social ingirieron menos cocaína
Más sumisos	No hubo cambio significativo	De menor rango social ingirieron más cocaína

Los animales fueron ubicados individualmente y se midieron los niveles de los receptores D2 por Pet Scan. Luego, los animales fueron colocados en grupos sociales, se establecieron jerarquías y nuevamente se midieron los receptores. Los animales que se volvieron más dominantes aumentaron sus niveles de receptores D2, mientras que los animales subordinados, no. Por otra parte, los animales dominantes se autoadministraron menos cocaína que los animales más sumisos (resumen de D. Morgan y colaboradores. “Social Dominance in Monkeys: Dopamine D2 Receptors and Cocaine Self-Administration”. *Nature Neuroscience*, 5: 169-174, 2002).

Al ubicar a los animales que habían estado previamente aislados en una situación social, donde algunos se volvieron dominantes, alteró la bioquímica del cerebro de los animales dominantes y los hizo menos vulnerable a la cocaína solo en algunos meses. Nuestras situaciones sociales, o rangos sociales si lo prefiere, pueden influir en nuestros cerebros y nuestra vulnerabilidad para consumir drogas, y posiblemente en nuestra vulnerabilidad para otros problemas también. Este hecho tiene varias implicaciones y preguntas sobre nuestras vidas. ¿Qué hay en nuestros cerebros, personalidad o entorno que determina nuestro camino a la dominancia (o subordinación) y cómo esto impacta a

nuestro cerebro para que se produzcan cambios importantes en su interior? Podemos responder con una respuesta razonable a la segunda pregunta. La percepción sensorial (sensory input), como el estrés, activa el sistema de neurotransmisores en el cerebro y, como se describe en el Capítulo 4, activa la vía de neurotransmisores que pueden producir alteraciones (plasticidad) en estas vías. Un tipo de alteración es un cambio en los niveles de expresión de receptores u otro tipo de componente que hace parte del proceso de neurotransmisión.

¡Frustración social!

Todos hemos experimentado en nuestras vidas lo que se llama “frustración social”. Esto puede ocurrir cuando saca a bailar a alguien, y este lo rechaza, es ridiculizado en público o cuando es excluido de un grupo social que es importante para usted. Por otra parte, usted puede sensibilizarse en estas situaciones de tal manera que se sentirá derrotado más fácilmente cuando se enfrente repetidamente a la misma situación contraproducente. Qué tanto lo afectará dependerá del tipo de derrota, de su situación social, necesidades, madurez y resiliencia. Sin embargo, cada uno de nosotros ha experimentado situaciones de frustración social que podrían ser devastadores, y es entendible que algunas personas consuman drogas para lidiar con el dolor emocional. Este hecho se ha estudiado en animales. Por ejemplo, al poner dos ratas macho juntas bajo ciertas condiciones experimentales, resulta en que un animal será subordinado o derrotado. Él podría mentir a sus espaldas y aplazar al animal más dominante. En general, los animales derrotados socialmente se comportan de distintas formas. Exploran menos y son menos activos, buscan menos comida y comen menos, y se involucran menos en comportamientos reproductivos. Y aquí viene la parte interesante. Los animales vencidos también consumen drogas como cocaína más fácilmente. Específicamente, algunos experimentos demuestran que los animales vencidos aprenden a consumir cocaína más rápido que los animales no derrotados³. Una posible interpretación para este hecho es que los animales derrotados (al igual que los humanos) padecen dolor y quieren más drogas. La derrota social, lo que sea que esto signifique para nosotros, puede promover el uso de drogas.

Entornos enriquecidos: la otra cara de la moneda

Los entornos estresantes aumentan la vulnerabilidad al consumo de drogas. Pero ¿qué pasa en los entornos placenteros y enriquecidos? ¿Se oponen? Existe fuerte evidencia de que, de hecho, sí se oponen.

Normalmente, los roedores de laboratorio son alojados bajo condiciones denominadas

estándar, lo que significa cajas de tamaño adecuado, con camada, comida y agua. Los alojamientos enriquecidos incluyen jaulas más largas, con ruedas, pequeñas casas y cuatro o cinco juguetes de diversos tamaños y colores, que se cambian cada semana. Los animales permanecen en estos ambientes enriquecidos por 30 días antes de la prueba, y se estudia su comportamiento en comparación con animales que han permanecido bajo las condiciones estándar.

Muchos laboratorios reportan que los ambientes enriquecidos reducen el consumo de cocaína inducida por el estrés. En animales que ya han experimentado con la cocaína (se les ha entrenado a autoadministrarse), permanecer en ambientes enriquecidos reduce o incluso elimina algunos comportamientos relacionados con la adicción. Se han descrito resultados similares con otras drogas como la heroína. Se han observado muchos cambios cuando se ha estudiado la expresión génica en animales provenientes de ambientes enriquecidos (sin drogas). Se observó que se afectó los genes relacionados con la producción de proteínas relacionadas con la transmisión sináptica, producción de proteínas, estructura celular y metabolismo. Estos cambios en el cerebro son, sin duda alguna, determinantes para los cambios de comportamientos provocados por el enriquecimiento del entorno. Este trabajo sugiere que condiciones de vida positiva pueden cambiar la bioquímica de nuestro cerebro e incluso pueden ayudar a los adictos a permanecer lejos de las drogas. Se sugiere además que los entornos positivos pueden mejorar nuestras vidas de muchas e inesperadas maneras. Aquí, el mensaje importante es que, como las drogas, entornos y comportamientos cambian nuestro cerebro. Por ello, tiene el potencial de servirnos como antídotos para la adicción a las drogas.

Resumen

Es inevitable el estrés en nuestras vidas y lidiar con él puede ser un problema para muchas personas. Leemos libros de autoayuda, meditamos, nos unimos a varios grupos con prácticas antiestrés, nos quejamos y sufrimos sus efectos. El estrés nos podría conducir a comer más por comodidad, aislarnos socialmente o buscar ayuda en nuestros consejeros. Incluso, estresores comunes como jefes autoritarios, la congestión vehicular, y así sucesivamente, pueden promover el consumo de drogas. También existe un estrés en la vida temprana que parece predisponernos al consumo de drogas cuando somos adultos, incluso muchos meses o años después de que haya ocurrido el factor estresante inicial. El rango social y la frustración social también nos pueden conducir al consumo de drogas. Entonces, los efectos de los estresantes son sustanciales y duraderos, y el estrés es claramente un factor de riesgo para el consumo de droga y recaídas. Afortunadamente, este factor de riesgo puede, por lo menos en cierto grado, ser

controlado. Los ambientes positivos parecen reducir la vulnerabilidad al consumo de drogas y recaída. El estrés es algo que debemos aprender a manejar para reducir sus consecuencias destructivas.

Notas finales

¹ Tomado de *NIDA Notes*, Vol. 14, abril 1999.

² El NIDA ha puesto un énfasis especial en la importancia del estrés en la adicción. Ver *NIDA Notes*, “NIDA Community Drug Alert Bulletin-Stress & Substance Abuse”, febrero 2006.

³ Por ejemplo, ver Tidey J. W., Miczek K. A. “Acquisition of cocaine self-administration after social stress: role of accumbens dopamine”. *Psychopharmacology* (Berl), abril; 130(3): 203-12, 1997.

Juego, sexo y comida

Mientras conducía pasando por el casino pudo ver que el edificio y el valet parking se destacaban... y esa sensación comenzó de nuevo. Sintió la emoción de hacer una apuesta, de ganar un premio. Sintió la energía y su mente se aceleró. Quería estar en el casino y poder sentir las cartas en sus manos... Mientras conducía y se alejaba del casino, reflexionó: “Mantenerme alejado del casino es cada vez un poco más fácil, pero ha sido un proceso muy difícil”.

¿Podemos ser adictos a algo además de las drogas? Tal vez podemos. Considere la amplia definición de adicción, que es la búsqueda de, o una preocupación por algo, que termina siendo angustiada o destructiva para usted, y que no puede detenerla fácilmente¹. En los últimos años, ha habido más y más estudios de varias formas de adicción conductual (“conductas adictivas”) tales como el juego patológico (ludopatía), la comida y la actividad sexual. Los diferentes tipos de adicción tienen muchas cosas en común. Primero que todo, la conducta ocupa una gran cantidad de tiempo y esfuerzo, y poco a poco se sale de control de tal manera que los intentos por controlar y detener la conducta no tienen éxito. Estas actividades pueden dar lugar a conflictos con maestros, amigos y miembros de la familia. Pueden afectar el estado de ánimo y la salud de la persona, e impactar en las finanzas, la educación o el trabajo del individuo. ¿Le suena familiar?

El juego excesivo o patológico puede ser considerado como “adictivo” de diversas maneras. Hay “gratificantes” poderosos como el dinero y la emoción de ganar. El problema es que se necesita tiempo y dinero para jugar, y esto puede ser obviamente un problema cuando un jugador se extralimita y comienza a perder. A veces es considerado como un problema de control de los impulsos. Mucha gente se mantiene alejada de los juegos de azar, diciendo que no confían en sí mismos. Al igual que en el consumo de drogas, la ludopatía ha estado con nosotros a lo largo de la historia (ver “La adicción al juego es antigua y perdurable”), y no es una moda pasajera. Cuando se encuentra un comportamiento durante muchas generaciones y en muchas culturas parece que es parte de nuestras inclinaciones humanas.

“La adicción al juego es antigua y perdurable”

La pérdida de control que algunos experimentan cuando juegan fue descrita miles de años atrás en sánscrito indio. En la siguiente historia, Yudhishtira no puede parar a pesar de que pierde todas sus posesiones, y entonces él ofrece incluso a su esposa en una apuesta.

–*¿Has venido a jugar a los dados*, –exigió Duryodhana.

–*Un rey no puede negarse legalmente al desafío de otro rey-*, dijo Lord Dharma (Yudhishtira).

–*Te desafío* –dijo Duryodhana.

–*Jugaré.*

–*Voy a ofrecer esta magnífica cadena de oro como mi apuesta.*

Por supuesto, Yudhishtira perdió. Los dados que jugaron no fue nuestro juego moderno de puro azar, sino uno que implicaba habilidades numéricas y manos rápidas, y Sakuni (el aliado de Duryodhana) era un experto. Y él lo engañó. Probablemente. Es imposible saber con seguridad si hizo trampa, aunque es irrelevante de todos modos. Yudhishtira perdió todo: sus palacios y tierras y rebaños, sus carros y sus siervos, y la ropa que llevaba puesta.

Sakuni dijo, –*¿Deseas jugar nuevamente?*

–*¿Qué queda?* –dijo Yudhishtira, con voz cansada.

–*Su esposa.*

–*Juego.*

(De The Game of Dice de Mahabharata, consultado el 19 de abril de 2011 en <http://www.wmblake.com/stories/mahabharata/dicing.htm>. El Mahabharata es una importante historia épica en sánscrito de la antigua India).

Ha habido muchos estudios sobre el juego². Estudios con gemelos sugieren que existe un factor genético para convertirse en un jugador. Si un miembro de una pareja de gemelos es jugador, el otro miembro tiene más probabilidad de convertirse en un jugador que una persona común. Además, el sistema dopaminérgico ha sido asociado con el juego. Así como hemos descrito una disfunción de la corteza frontal en los consumidores de drogas, un problema similar se ha encontrado en jugadores que fueron estudiados utilizando un juego de cartas. El juego se ha correlacionado con el uso de drogas sugiriendo una conexión común o vulnerabilidad a los dos. Varios estudios de imagen han mostrado que el juego patológico y el abuso de drogas involucran las mismas áreas del cerebro (por ejemplo, véase la **Figura 10-1**). Esto implica también que tanto el juego como el abuso de sustancias usan los mismos circuitos neuronales, como por ejemplo el

circuito dopaminérgico mesolímbico, el cual es crítico para el abuso de drogas.

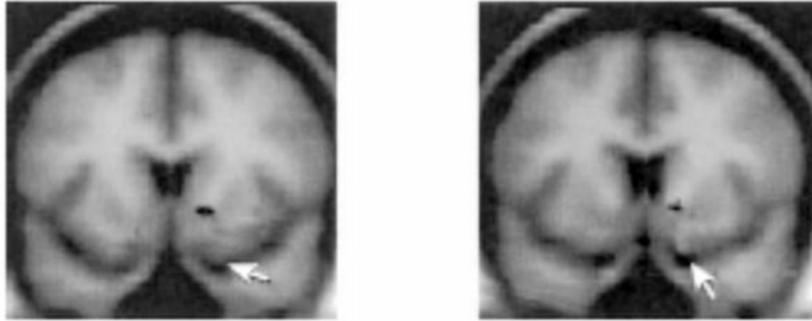


Figura 10-1• El juego activa las mismas regiones del cerebro que las drogas. Los sujetos que participan en el estudio miran un juego donde ellos pueden ganar o perder dinero. Activaciones (pequeñas áreas oscuras) se encontraron en el núcleo accumbens (puntas de flechas), una región involucrada en el abuso de drogas. Las dos imágenes tienen una sutil diferencia, la de la derecha es más anterior (hacia “el frente de la cabeza”) (tomado de la revista *Neuron*, 30, Hans C. Breiter, Itzhak Aharon, Daniel Kahneman, Anders Dale y Peter Shizgal, *Functional Imaging of Neural Responses to Expectancy and Experience of Monetary Gains and Losses*, 619- 639, derechos de autor [2001], con permiso de Elsevier).

El tratamiento para el juego patológico ha sido principalmente conductual, involucrando consejería, terapia familiar, programas de “doce-pasos” (jugadores anónimos) y similares. El uso de medicación no ha sido aún bien estudiado, pero se le está prestando atención. Hay también centros de tratamiento para jugadores, aunque su número es muy pequeño comparado al de los centros para el tratamiento de abuso de sustancias. En resumen, el juego patológico se ve muy parecido a la adicción a drogas

Adicción al sexo

Hay alguna controversia respecto si la “adicción” al sexo existe realmente³. Pero de nuevo, uno puede revisar los principales criterios para la adicción y ver que ciertos casos extremos de conducta sexual son similares. Sue Williams Silverman, una escritora, conferencista y profesora en el Vermont College of Fine Arts escribió *Love Sick: One Love Sick: One Woman’s Journey Through Sexual Addiction (Enferma de amor: el viaje de una mujer a través de la adicción al sexo)* (W. W. Norton and Co., 2001) que describe su problema y su tratamiento. Ella dice que era no solamente adicta al sexo, sino también al peligro, y la adicción a las drogas se ve muy similar a sus descripciones. Ella cuenta de sus obsesiones, fantasías y su experiencia con extraños, amigos y su padre. Su lucha emocional está relatada con una claridad atractiva que hace al lector tanto estremecerse como luchar con ella. Independientemente de si los expertos pueden

ponerse de acuerdo sobre el término “adicción”, el sexo es un comportamiento que se puede llevar hasta el extremo y crear problemas en nuestras vidas.

Aunque menciona varios desórdenes sexuales, el DSM-IV TR, el último manual de diagnóstico oficial de la Sociedad Americana de Psiquiatría, no incluye el desorden “Adicción Sexual”. No incluye el juego como una adicción tampoco, pero describe el juego patológico. El DSM-IV TR ha sido elaborado por equipos de profesionales reflexivos y experimentados. Es probable que los comportamientos como el juego patológico sean finalmente reconocidos como una adicción. Quizás una buena pregunta es: ¿puede el modelo de adicción ser exitosamente aplicado para ayudar en el tratamiento de la adicción? Este es un objetivo real e importante que vale la pena perseguir.

Desórdenes de la comida

Mucha gente pierde el control comiendo, y algunos piensan de sí mismos que son adictos a la comida. Margaret Bullitt-Jonas, una sacerdotisa episcopal, es alguien que ha escrito y dado conferencias sobre lo que ella refiere como su adicción a comer. Ella describe sus sentimientos de estar irremediable y dolorosamente perdida, en peligro de exponer su salud, y que tiene poca idea de cómo llegó a suceder o cómo puede liberarse. Dice que la comida no le parecía deliciosa ni comía por placer, lo hacía compulsivamente. El problema de su padre con el alcohol estresó a la familia y afectó su propia vulnerabilidad. Finalmente, llegó a un fondo emocional y su camino a la recuperación de la salud involucró la meditación, aceptando la presencia de un gran poder, y asistiendo a “Comedores compulsivos anónimos”. Su recuperación fue holística-física, emocional y espiritual. La suya es una historia de gran coraje y compromiso.

Los medios de comunicación nos dicen que el chocolate, los carbohidratos y las grasas mejoran nuestro estado de ánimo, causan “ansias” y son objeto de consumo exagerado. A los carbohidratos se les ha llamado la nueva cocaína, porque provocan señales en las mismas regiones del cerebro que lo hace esa droga. Es interesante destacar que se reconoce que la cocaína trabaja a través de vías cerebrales involucradas con gratificantes naturales como la comida. Aunque la afirmación de que los carbohidratos son como la cocaína es cierta, no es algo que nosotros no sepamos ya. A veces se dice que los carbohidratos, en particular los hechos con harina blanca como el pan y la pasta, son adictivos. Los signos que sugieren esta adicción son los antojos en la mañana, la incapacidad de dejar de comer, tener síntomas de abstinencia consistentes y cambios de ánimo e irritabilidad cuando se deja de comerlos. El potencial para el desarrollo de la diabetes y la obesidad está presente también. Aunque mucho de esto suena como adicción debemos ser cautos en el etiquetado de esta conducta.

La sobrealimentación patológica de cualquier comida puede ser como la búsqueda y consumo de droga, y varios hallazgos de laboratorio dan cuenta de estas similitudes. Por ejemplo, los doctores Gene Wang, Nora Volkow, Joanna Fowler y otros muestran en un estudio de imágenes que los sujetos obesos tienen una expresión de receptores a dopamina más baja que los sujetos no-obesos (**ver Figura 10-2**); esto es exactamente lo que se encontró en individuos adictos a las drogas e implica que el exceso de comida puede ser como una droga (ver Capítulo 7, “El cerebro está cambiando, ¡por un largo tiempo!”, **Figura 7-2**). Además, los atracones de comida se han asociado a la genética del transportador de dopamina en el cerebro (ver “El transportador dopaminérgico está asociado con atracones de comidas”, en el capítulo 6, “¿Por qué las drogas son tan potentes?”). Los atracones de azúcar también se acompañan con un incremento en la liberación de dopamina en el núcleo accumbens. Podemos encontrar individuos que ansían dulces, que han tratado de parar pero recaen y que sienten que sus opciones de alimentación están afectando su salud, debido a la obesidad o la diabetes. En conjunto estos hallazgos que asocian los atracones de comida con la dopamina, las ansias, la recaída y el impacto negativo sobre la salud, sugieren que la obesidad, al menos en alguna de sus formas y condiciones, puede ser como la adicción a drogas.

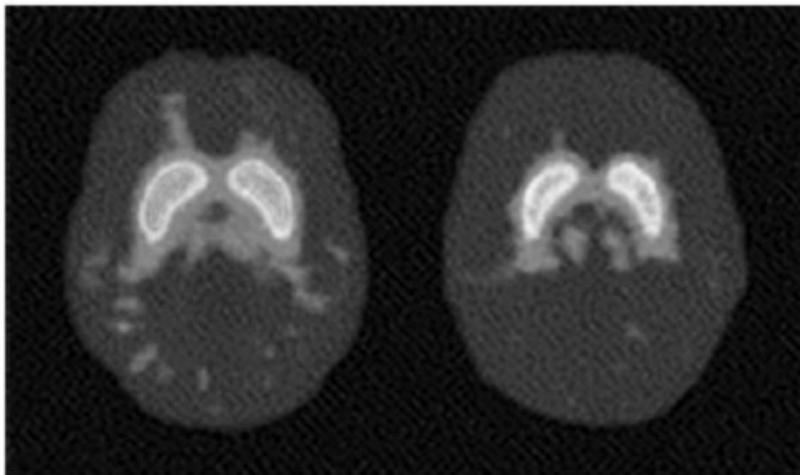


Figura 10-2 • Receptores dopaminérgicos D2 están reducidos en sujetos obesos. La exploración por PET de receptores dopaminérgicos D2 muestra que los receptores están disminuidos en sujetos obesos (derecha) comparado con sujetos normales (izquierda). El tamaño relativo y el nivel del área brillante muestran el nivel de expresión de los receptores. Mientras más grande y brillante es el área, más receptores hay. Este resultado es similar al encontrado en sujetos adictos. Una revisión del capítulo 7 (figuras 7-1 y 7-2) puede ser de ayuda (reimpreso de *The Lancet*, 357, Gene-Jack Wang, Nora D. Volkow, Jean Logan, Naomi R. Pappas, Christopher T. Wong, Wei Zhu, Noelwah Netusll y Joanna S. Fowler, “Brain dopamine and obesity”, 354-357, Copyright [2001], con permiso de Elsevier).

Pero denominar adicción a la sobrealimentación y la obesidad es cuestionada también, aunque al parecer muchas de las características de la adicción se aplican a estos

trastornos. El Dr. Bartley Hoebel en Princeton y otros han discutido estas preguntas⁴. En cierto sentido podría no ser relevante, y una pregunta importante es “¿cómo se puede ayudar a la gente con esta clase de problemas?”. Sería interesante si utilizando métodos similares a aquellos del campo del abuso de drogas fuera exitoso tratar desórdenes de la alimentación. En cualquier caso si es adicción o no, la obesidad y los desórdenes de la alimentación pueden ser serios y es necesario consultar a un médico.

Miedos y excusas

¿Referirse a alguien como “un adicto” se usa como una táctica para asustar y motivar así a las personas que tienen problemas con la obesidad (u otra conducta)? Llamar a alguien un adicto sin duda puede llamar su atención. Pero parece poco probable que esta sea una táctica utilizada por profesionales que están certificados para tratar a personas con problemas. Es posible que amigos o familiares bien intencionados puedan hacerlo. Podría incluso estar justificado, pero puede ser contraproducente, creando más miedo que solo impide recibir tratamiento.

La pregunta al revés es también importante: es usada la etiqueta de “adicto” como una excusa para continuar con una conducta autodestructiva que es difícil de detener. “Yo soy adicto” es una declaración que parece reducir los juicios severos sobre gente que tiene comportamientos destructivos repetitivos. Esto parece ser cierto sobre todo si tú puedes decir que es genético. “Mis padres eran de la misma manera”. Esto parece ser una gran excusa. Sin embargo, culpar exclusivamente a la genética no es una buena excusa, no solo porque la herencia es uno de los muchos factores de riesgo, sino también porque una predisposición genética no garantiza una vida de adicción.

Resumen

Hay muchas conductas extremas tales como el juego patológico, la actividad sexual excesiva, los atracones de comida y otras (uso excesivo de Internet, compras, etc.) que lo pueden ir consumiendo; estas toman una gran cantidad de tiempo, energía y recursos, y pueden resultar en una angustia personal significativa, y en consecuencias negativas para el individuo. Estas podrían no ser aceptadas como adicciones en el sentido científico estricto, aunque se ve que exhiben muchos de los signos más importantes encontrados en los individuos adictos a drogas. Sin embargo, esta comparación con el abuso de drogas puede ser útil e informativa. Los métodos de tratamiento que son exitosos para usuarios

de drogas podrían ser exitosos para ellos también, pero es mejor dejar que los expertos decidan sobre un tipo de tratamiento.

Notas finales

- ¹ De hecho, hay una definición simplificada que es útil, en particular para aquellos que se preguntan sobre quienes tienen problemas con las drogas; sin embargo, la definición utilizada por profesionales con un fin diagnóstico es más detallada y contiene más elementos. Por ejemplo, ellos preguntan la cantidad de tiempo que el usuario ha estado envuelto en la actividad, el número de veces que ha tratado de dejar la droga, si el usuario tiene que tomar más drogas para obtener el mismo efecto, si ha experimentado el síndrome de retirada, y se le solicita una descripción más detallada de las consecuencias negativas. Estos elementos se describen en el DSM-IV TR y en la nota 1 del Capítulo 1, “¿Qué hay en este libro y por qué debiera leerlo?”. Un resumen útil de las adicciones conductuales (“conductas de tipo adictivas”) se encuentra en Grant J. E. et al. “Introduction to Behavioral Addictions”. (“Introducción a la conducta tipo adictiva”) *Am J Alc*, 36: 233-241, 2010. Si alguien tiene una preocupación acerca de la adicción, él o ella deben consultar a un profesional.
- ² Algunos ejemplos de estudios sobre juego son los siguientes: Breiter, H. C *et al.* “Functional Imaging of Neuronal Responses to Expectancy and Experience of Monetary Gains and Losses”. *Neuron*, 30: 619-639, 2001; Goudriaan, A. E *et al.* “Brain Activation Patterns Associated with Cue Reactivity and Craving in Abstinent Problem Gamblers”. *Addiction Biology*, 15: 491-503, 2010; Reuter, J. *et al.* “Pathological Gambling Is Linked to Reduced Activation of the Mesolimbic Reward System”. *Nature Neurosci*, 8: 147-148, 2005; Van Holst, R. J. *et al.* “Brain Imaging Studies in Pathological Gambling”. *Curr Psychiatry Rep*, 12: 418-425, 2010.
- ³ Algunas publicaciones que mencionan la idea de la adicción al sexo son las siguientes: Kelley, A. E. y K. C. Berridge. “The Neuroscience of Natural Rewards: Relevance to Addictive Drugs”. *J Neurosci*, 22(9): 3.306-3.311, 2002; Potenza, M. N. “Should Addictive Disorders Include Nonsubstance-Related Conditions?”. *Addiction*, 101 (Suppl 1): 142-151, 2006; Schneider, J. P. y R. R. Irons. “Assessment and Treatment of Addictive Sexual Disorders: Relevance for Chemical Dependency Relapse”. *Subst Use Misuse*, 36(13): 1.795-820, 2001.
- ⁴ Volkow, N. D. y C. P. O’Brien. “Issues for DSM-V: Should Obesity Be Included as a Brain Disorder?”. *Amer Journ of Psychiatry*, 164: 708-710, 2007. Avena, N. M. *et al.* “Sugar and Fat Bingeing Have Notable Differences in Addictive-Like Behavior”. *Journal of Nutrition*, 139: 623-628, 2011. Corsica, J. A. y M. L. Pelchat. “Food Addiction: True or False?”. *Curr Opin Gastroenterol*, 26: 165-169, 2010. Rogers, P. J. y H. J. Smit. “Food Craving and Food Addiction: A Critical Review of the Evidence from a Biopsychosocial Perspective”. *Pharmacol Biochem Behav*, 66: 3-14, 2000.

¿Qué más me hacen las drogas?

“Yo fui un gran bebedor durante años, haciendo caso omiso de todas las advertencias sobre el alcoholismo crónico. Ahora, mi doctor dice que tengo una enfermedad hepática terminal con pocas posibilidades de una cura. Me estoy destruyendo a mí mismo. ¿Por qué tuve que empezar a beber en primer lugar?”

Aunque cada droga tiene su propia y particular atractiva seducción, cada una tiene algunos efectos secundarios negativos. Este capítulo está orientado principalmente a los efectos secundarios de las sustancias más que a los efectos gratificantes y reforzantes. Sin embargo, las propiedades adictivas de una sustancia y los daños que causan pueden estar relacionados (**ver Figura 11-1**). El capítulo 1, “¿Qué hay en este libro y por qué debiera leerlo?” enumera muchas de las drogas abusadas y entrega una referencia a un sitio donde se puede encontrar más información sobre cada droga. Recuerde que los efectos de las drogas son dosis y tiempo dependientes, lo que implica que los efectos que experimenta el consumidor dependen de la cantidad de la droga que ha tomado, la cantidad de tiempo desde la última dosis y el tiempo total que el consumidor ha estado consumiendo. Hay una variabilidad interindividual en la respuesta a las drogas, por lo cual los efectos en algunas personas son diferentes. Muchos consumidores de drogas usan múltiples drogas al mismo tiempo; por supuesto, esto empeora las cosas. ¡Siga leyendo y preste atención al miedo en su corazón!

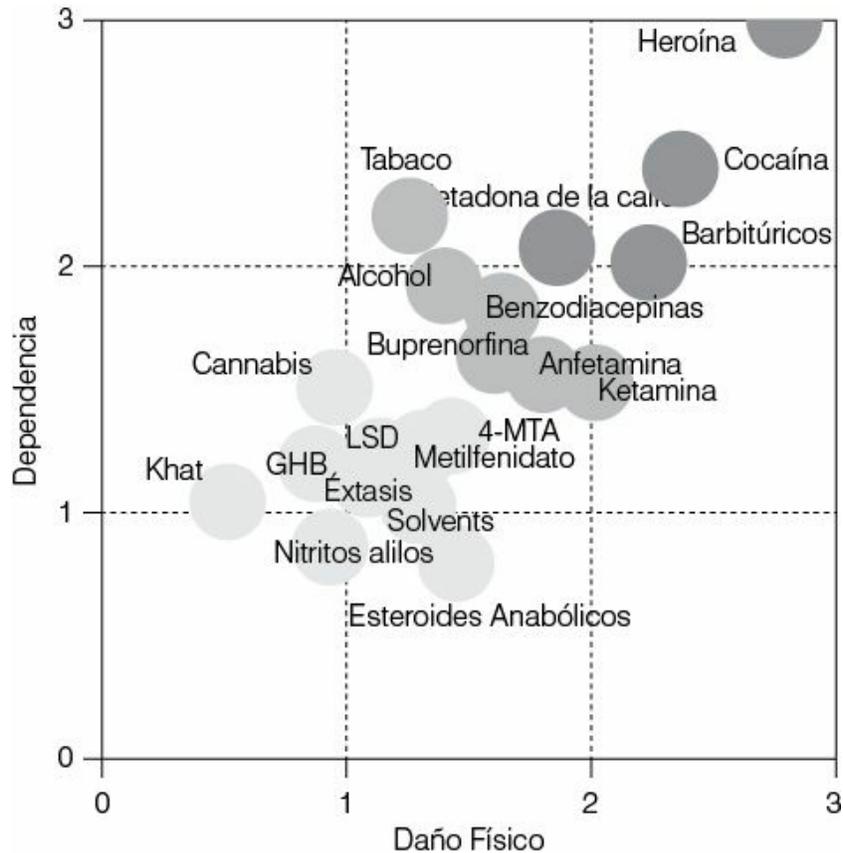


Figura 11-1 • La relación entre las propiedades adictivas de una sustancia y el daño físico que esta causa al organismo. Se han realizado esfuerzos para relacionar la adicción (dependencia) y el daño físico y, de acuerdo con uno de los procedimientos ideados, hay un vínculo. En general mientras más adictiva es una sustancia más daño causa, lo cual tiene sentido. Pero no es una relación perfecta. El tabaco produce más rápida adicción que daño físico, mientras que los esteroides anabólicos tienden a producir más daño relativo a sus propiedades adictivas. No todas las drogas que aparecen en la figura han sido discutidas en este libro. Note que de acuerdo a este esquema de clasificación, la heroína y la cocaína son el número uno y dos tanto en adicción como en daño (resumen gráfico de la Tabla 3, Nutt, D et al. “Development of a Rational Scale to Assess the Harm of Drugs of Potential Misuse”. *The Lancet*, 369: 1047, 2007, como se describe en <http://en.wikipedia.org/wiki/Cocaine#Acute>).

Alcohol

El alcohol es prácticamente ubicuo, y su disponibilidad crea serios problemas para los bebedores. El alcohol, en cierta manera, es una de las drogas de abuso más peligrosas. Interfiere con el juicio y el desempeño, promueve conductas agresivas, está asociado con accidentes y fatalidades, y cambia la estructura, la función y la composición química del cerebro (**ver Figura 11-2**). En las salas de emergencia, sobre el 50% de los pacientes tiene alcohol en su sangre en cantidades variables. Cuarenta y cuatro por ciento de los

accidentes automovilísticos y el 30% de las caídas fatales en el hogar involucran el alcohol. Es frecuentemente encontrado en quienes perpetraron crímenes violentos tales como asesinato y disputas domésticas brutales. Madres embarazadas que consumen alcohol ponen a sus bebés no nacidos en riesgo de Síndrome Fetal Alcohólico que puede causar daño cerebral y otras anomalías en el infante.

Los niveles sanguíneos de alcohol y su asociación con sus efectos fisiológicos y conductuales se han estudiado a fondo. Beber incluso cantidades de alcohol relativamente pequeñas eleva el estado de ánimo, reduce la ansiedad y lo hace sentir cansado. Grandes cantidades de alcohol pueden producir depresión respiratoria que puede dar lugar al coma e incluso la muerte. Se han encontrado casos de este tipo cuando grandes cantidades de alcohol fueron tomadas casi a la fuerza, por ejemplo, en una fiesta de novatada. Complicaciones raras de la ingesta de alcohol incluyen un trastorno psicótico inducido por alcohol con alucinaciones y delirio de persecución, y una enfermedad potencialmente mortal llamada encefalopatía de Wernicke, que se caracteriza por la confusión mental y pérdida del control muscular. Estas requieren tratamiento inmediato.

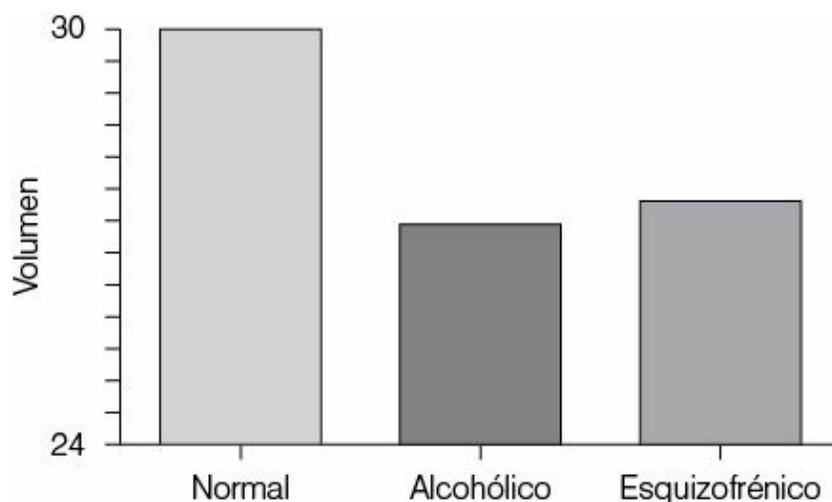


Figura 11-2 • El volumen de la corteza prefrontal está significativamente reducido en alcohólicos y es comparable al de esquizofrénicos, quienes son pacientes con una enfermedad mental seria y crónica. La reducción en esta región del cerebro está probablemente asociada con la pérdida de regulación emocional, degradación del juicio y pérdida de la inhibición (resumida de Mathalon, D. H. *et al.* “Compounded Brain Volume Deficits in Schizophrenia-Alcoholism Comorbidity”. *Arch of Gen Psych*, 60: 245–252, 2003.)

La complicación más conocida del uso crónico de alcohol es la enfermedad hepática, de la cual hay dos tipos: hígado graso y cirrosis hepática. Estas complicaciones pueden llevar a una falla hepática y resultar en cuidados médicos costosos o la muerte. El consumo crónico de alcohol está asociado también con deficiencias en vitamina B y Tiamina. La deficiencia en vitamina B se puede manifestar como una neuropatía

periférica, que es un daño a los nervios periféricos de los brazos y las piernas. La deficiencia en Tiamina puede causar un síndrome de pérdida de memoria a corto plazo llamado síndrome de Korsakoff. Nuevamente, estos serios problemas requieren atención médica.

Los bebedores empedernidos que dejan de tomar pueden experimentar un severo síndrome de abstinencia llamado *delirium tremens* (DTs). Después de unas pocas horas de abstinencia del alcohol aparecen sudoración y palpitaciones. Uno o dos días después de la abstinencia, el DTs aparece e incluye alucinaciones, convulsiones y algunas veces una sensación de que insectos se desplazan por la piel. De hecho, 5% al 15% de los sujetos en DTs muere. La abstinencia del alcohol es obviamente muy seria, especialmente en sujetos que beben grandes cantidades de alcohol.

Otras condiciones que pueden ser causadas o agravadas por el alcohol incluyen: enfermedades de la piel, temblor de las extremidades, presión arterial alta, reflujo esofágico, úlceras al estómago, gastritis, función endocrina reducida en ciertos órganos, enfermedades autoinmunes, gota y trastornos de la sangre. En términos globales, el alcohol es, sin duda, una de las drogas más peligrosas, y el alcoholismo crónico es un estilo de vida totalmente tóxico. Es cierto que un consumo suave o moderado de alcohol puede ser beneficioso. Se ha asociado con un menor riesgo de enfermedades al corazón, de muerte por ataque al corazón, algunos tipos de accidentes cerebro-vasculares, cálculos biliares e incluso diabetes. Pero, si alguien no puede limitar el consumo y tiene una tendencia a beber más y más, tal vez el riesgo de daño no compensa el beneficio potencial. Una discusión con su médico puede proporcionar una guía útil.

En este libro se ha sido discutido que las drogas de abuso interfieren con la neurotransmisión normal, y con alcohol es lo mismo. El alcohol afecta varios sistemas de neurotransmisores, notablemente el sistema mediado por GABA, un neurotransmisor inhibitorio. Hay varios subtipos de receptores GABA, y el alcohol incrementa la función del receptor GABA-A. La droga también bloquea algunos de los receptores para glutamato, un neurotransmisor excitatorio. El aumento de la inhibición y el bloqueo de la excitación subyacen a la acción depresiva del alcohol. La interacción con otros neurotransmisores tales como acetilcolina y serotonina ha sido observada también.

Nicotina

Cuando hablamos sobre nicotina, estamos refiriéndonos básicamente a fumar, porque la nicotina es el ingrediente adictivo del cigarro que promueve el fumar nuevamente. Los experimentos han mostrado que la velocidad (tasa/índice) y frecuencia de fumar se ajustan para mantener los niveles sanguíneos de nicotina en un cierto rango en donde se

experimentan los efectos gratificantes. El primer cigarro usualmente produce reacciones negativas como asfixia y malestar estomacal, pero con el uso continuado estas sensaciones negativas se reducen y las propiedades adictivas de la nicotina comienzan a afianzarse. La nicotina estimula los receptores para el neurotransmisor acetilcolina, específicamente los receptores nicotínicos. La estimulación de estos receptores causa la liberación de dopamina en el núcleo accumbens, un efecto neuronal común con otras drogas de abuso. Los efectos conductuales de la nicotina son sutiles y menos preocupantes en comparación con otras drogas. La droga alivia la ansiedad y el estrés, reduce la agresividad y la ira, y causa un estado agradable de relajación y euforia. Estos efectos tienden a ser positivos, pero ha quedado claro que fumar produce un estado de dependencia. De hecho, tanto en animales como humanos que se la autoadministran se produce un estado de dependencia. Hay un síndrome de abstinencia, y los que tratan de dejar de fumar a menudo recaen. Aproximadamente entre un tercio y la mitad de los fumadores llega a ser dependiente.

Los signos de la abstinencia incluyen ansias y depresión, y es probable que algunos fumadores intenten tratar su depresión fumando. Otros signos de la abstinencia incluyen incremento de peso, insomnio, ansiedad, irritabilidad, inquietud y dificultad para concentrarse. Fumar es tan común que probablemente la mayoría de nosotros ha conocido amigos o familiares que experimentan estos signos de abstinencia. Fumar tabaco es más problemático que solo consumir nicotina. Nuestros pulmones reciben un serio maltrato de los constituyentes del humo y el monóxido de carbono, y otros órganos también son afectados. La Dra. Dorothy Hatsukami y sus colegas han señalado que el nivel de exposición del pulmón a las toxinas, aunque real, es variable entre los individuos¹, y aunque un asiduo fumador esté aparentemente bien no significa que los demás van a estarlo. Los daños fatales causados por fumar están descritos en la **Tabla 11-1**. Afortunadamente, se han promulgado leyes que han elevado el precio de los cigarrillos, lo cual los hace menos disponible. Otras leyes han obligado a los fabricantes a hacer publicidad del riesgo de cáncer en cada paquete. Los tratamientos para la dependencia a nicotina, que son vitales para la salud pública, son descritos en el capítulo 13, “Tratamiento: ¿Cómo puedo mejorar?”.

Tabla 11-1 • Causas de muerte atribuidas a fumar en hombres y mujeres durante el período 1997-2001

Causa de muerte	Hombres	Mujeres
Cánceres	104.219	54.310
Enfermedades cardiacas	84.367	53.612
Enfermedades al pulmón	54.319	47.135
Problemas congénitos	523	387
Humo de segunda mano	15.536	22.576

Los tipos de cáncer incluyen oral, al esófago, estómago, páncreas, traqueal, cervical, urinario y leucemia. Las enfermedades cardíacas incluyen la isquemia, aterosclerosis, aneurisma y otros. Las enfermedades pulmonares incluyen neumonía, gripe, bronquitis, enfisema y obstrucción respiratoria crónica. Problemas congénitos incluyen el parto prematuro, bajo peso al nacer, síndrome de dificultad respiratoria y síndrome de muerte súbita del lactante. Las muertes por humo de segunda mano incluyen los de cáncer de pulmón y la enfermedad isquémica del corazón. El número total de muertes supera las 435.000. Aparte de estas muertes, las enfermedades crónicas causan mucha miseria y gastos (adaptado de “Annual Smoking-Attributable Mortality, Years of Potential Life Lost, and Productivity Losses, United States, 1997–2001”, disponible en <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5425a1.htm>, consultado el 7 de febrero de 2011).

Como se mencionó en el capítulo 4, “El ABC de la acción de las drogas en el cerebro”, la nicotina actúa sobre receptores para la neurotransmisión mediada por acetilcolina. Históricamente, la acetilcolina fue el primer neurotransmisor descubierto, lo que abrió una puerta hacia el cerebro que ha llevado a muchos descubrimientos más. La acetilcolina actúa sobre dos tipos de receptores principales: el nicotínico y el muscarínico. Estos subtipos fueron descubiertos originalmente usando las sustancias nicotina y muscarina, las cuales son derivadas de plantas, y dieron nombre a los subtipos de receptores. El nicotínico es un receptor asociado a un canal iónico, y el muscarínico es un receptor acoplado a proteína G (capítulo 4, **Figura 4-2**).

Marihuana (Cannabis)

Imagine que varios estudiantes se están preparando para un examen. Ellos toman un descanso durante el estudio y se fuman un cigarro de marihuana, diciendo que los relaja y que hacen mejor los exámenes cuando no están tensos. Confiadamente vuelven a estudiar. ¿Podrían estar equivocados?

La marihuana es la droga ilícita más ampliamente consumida. Una encuesta reciente llevada a cabo por el Instituto Nacional de Drogas de Abuso de los EE. UU. encontró que ¡más del 20% de los estudiantes de secundaria han usado marihuana en los últimos 30 días! Haciendo eco del párrafo anterior surge la pregunta de si su uso afecta el rendimiento de los estudiantes. La marihuana o la planta de cáñamo (*cannabis sativa*) a menudo se fuma o se come para drogarse. Uno de los principales ingredientes activos es el delta-9-THC (*tetrahydrocannabinol*), pero probablemente hay otros como el cannabidiol. La cantidad o porcentaje de ingrediente activo de la planta ha aumentado en la última década, presumiblemente debido a la selección. Varias y diversas cepas de la planta son conocidas. El Dronabinol (THC sintético, cuyo nombre comercial es Marinol) es un medicamento indicado para estimular el apetito y reducir los vómitos. El hashish, un extracto de la planta que es una forma más pura de la droga, se hace de la resina

secretada por la planta, la cual es secada, comprimida y fumada. El delta-9-THC y otros ingredientes actúan sobre los receptores para anandamida (y otras sustancias referidas como cannabinoides endógenos), un neurotransmisor propio del cerebro. Los efectos psicológicos de dosis recreacionales de marihuana incluyen euforia, una sensación de sentirse bien y relajación. Pero también hay efectos problemáticos tales como desorientación, pérdida de concentración, daño en el aprendizaje y la memoria, sedación, reacciones de pánico y paranoia. Los efectos fisiológicos son el bien conocido enrojecimiento de los ojos, sequedad en la boca y en la garganta, aumento de apetito, vasodilatación, incremento en la frecuencia cardíaca, retención urinaria, constipación y pérdida de la coordinación. Se ha reportado un síndrome de abstinencia que incluye ansias de consumo, cambios en el estado de ánimo, dolor de cabeza, aumento de peso y problemas de sueño². Es interesante que la cantidad de alquitrán inhalado y la cantidad de monóxido de carbono absorbido sea ¡de tres a cinco veces mayor de la que se produce con los fumadores de tabaco! Las encuestas nacionales entre 2005 y 2007 indican una asociación positiva entre la duración del uso de marihuana y la bronquitis y el cáncer de pulmón, como también con la ansiedad, depresión y enfermedades de transmisión sexual³.

Volvamos a los estudiantes descritos al comienzo de esta sección. ¿Ayuda fumar marihuana mientras se estudia? ¡No! No lo hace. Los efectos de la droga incluyen, como se ha mencionado, el deterioro de la concentración, el aprendizaje y la memoria. Los estudiantes quedan en una situación peor. Considere un estudio publicado sobre pilotos de líneas aéreas a los que se les permitió fumar marihuana con el fin de probar sus efectos. Ellos fumaron un cigarro que contenía 20 mg de delta-9-THC y su desempeño se examinó en un simulador de vuelo. Las deficiencias se encontraron hasta 24 horas después (un día completo). El efecto de la droga remitió, pero tomó un tiempo largo⁴. Entonces, ¡hay que ser cuidadoso! Las alteraciones pueden durar mucho tiempo. Si alguien tiene una tarea o trabajo exigente o un papel como padre, ¿puede él o ella permitirse este riesgo? Alguien podría argüir que la dosis que los pilotos tomaron fue más alta que la que normalmente se consume o que el simulador de vuelo es especialmente sensible. Sin embargo, los peligros son reales.

“Marihuana Medicinal” es el uso de la planta, sus extractos o sus ingredientes como una medicina recomendada por un médico. Sus efectos documentados incluyen reducción de náuseas y vómitos, estimulación del apetito y reducción de los síntomas del glaucoma. Hay también estudios recientes del uso de THC para el tratamiento de varios cánceres, dependencia a opioides e incluso la enfermedad de Alzheimer. El uso de la marihuana como medicina, o algunos aspectos de este uso, son controversiales en algunos círculos.

Cocaína

Sigmund Freud, el fundador del psicoanálisis, fue uno de los primeros científicos en experimentar con cocaína, la cual proviene de las hojas de la planta *Erythroxylon coca*. Él quedó impresionado con las propiedades estimulantes de la droga, y dado que estas propiedades eran opuestas a las propiedades depresivas del alcohol y los opioides, él propuso, según se ha reportado, utilizar la cocaína como un antídoto o cura para el alcoholismo o la adicción a opioides. Incluso hizo esta sugerencia a algunos amigos que siguieron su consejo. Desafortunadamente, Freud se dio cuenta de este error cuando la cocaína demostró ser adictiva. Esto destaca el hecho de que diferentes drogas adictivas tiene diferentes efectos agudos –incluso opuestos– y, sin embargo, comparten las mismas propiedades adictivas. Afortunadamente, en la actualidad tenemos test conductuales en animales que predicen posibles sustancias adictivas antes de que sean entregadas a las personas.

La cocaína puede ser consumida mascando las hojas de coca, en que la droga es absorbida en la boca, aunque esto es difícilmente una preocupación en los EE. UU. Cuando la forma pura está disponible como un polvo, esta puede ser inhalada por la nariz, comida o disuelta e inyectada por vía intravenosa. La última es la vía de administración entre los consumidores de mayor experiencia, pues produce una oleada de sensaciones más rápidamente. El crack, o la forma como base libre de la cocaína, se pueden fumar porque el calor la vaporiza rápidamente. La forma fumable o la inyección intravenosa son los métodos más efectivos para producir prontamente niveles elevados de la droga en el cerebro.

La inyección intravenosa envía la droga en forma efectiva al cerebro, y fumarla resulta en una eficiente transferencia de la droga desde el pulmón a la sangre y luego al cerebro. La inyección aguda de cocaína produce excitación, una sensación de bienestar y confianza, mejora el rendimiento en las tareas de vigilancia, y produce un aumento del ritmo cardíaco y la presión arterial. Las dosis más altas producen euforia, que a menudo es el objetivo de los abusadores de la droga. El uso repetido puede provocar agitación, paranoia, psicosis y adicción. El síndrome de retirada o abstinencia, también conocido como el “choque”, incluye fatiga, depresión, ansiedad y ansias por la droga. Otros efectos tóxicos (secundarios) incluyen ritmo cardíaco irregular y otros problemas cardíacos, privación de oxígeno por el efecto vasoconstrictor sanguíneo de la cocaína, y convulsiones. La elevación de la presión sanguínea incrementa el riesgo de accidentes cerebrovasculares. Otras drogas se consumen frecuentemente junto a la cocaína. Los consumidores algunas veces suman alcohol a la mezcla, para disminuir la irritabilidad que sufren muchos consumidores de cocaína. De modo similar la cocaína es consumida junto con heroína.

En el cerebro, a nivel de neurotransmisores, la cocaína bloquea el transportador de

dopamina, serotonina y norepinefrina, lo cual incrementa la cantidad de estos neurotransmisores en la sinapsis y eleva la acción sináptica de los neurotransmisores (ver Capítulo 4, **Figura 4-4**). Sin embargo, las propiedades adictivas de la cocaína son atribuidas únicamente al bloqueo del transportador de dopamina⁵. Yo descubrí esto junto con la Dra. Mary Ritz y otros colaboradores cuando mostramos en estudios de autoadministración que los compuestos más potentes tipo cocaína también eran más potentes en el bloqueo del transportador, y viceversa. Este estudio fue la culminación de muchos otros estudios, como los de los doctores Roy Wise y Nick Goeders, cuyas investigaciones señalaron que la dopamina es el blanco clave para la cocaína y otros psicoestimulantes⁶ (ver también Capítulo 4, y nota 2).

Metanfetamina

La metanfetamina (también llamada “crank” o “ice”) ha estado presente por muchos años y ha sido usada para tratar la obesidad, el Déficit de Atención con Desorden de Hiperactividad (ADHD, por su sigla en inglés) y la somnolencia. Sus nombres comerciales incluyen Adipex?, Desoxyn? y Methedrina?. Es también una importante y muy peligrosa droga de abuso. Ha habido, literalmente, un torrente de abuso de metanfetamina, parcialmente porque es muy adictiva y porque puede ser sintetizada de manera fácil, incluso en su propia cocina. No solo la droga es tóxica, sino que la síntesis de esta, llamada “cooking”, también es peligrosa. Hay muchos casos de quemaduras severas y daños en quienes sintetizan la droga. Esta sustancia es muy similar a la anfetamina pero sus efectos son algo distintos. La metanfetamina llega al cerebro más fácilmente que la anfetamina, provoca una mayor liberación de dopamina en la sinapsis que la anfetamina, y ha sido asociada con más síntomas psicóticos que la cocaína. También ha sido implicada en el desarrollo de la enfermedad de Parkinson. Sus efectos tipo estimulantes son similares a aquellos de otros psicoestimulantes como cocaína y anfetamina. Estos incluyen un incremento en el estado de alerta y vigilia, elación, euforia e incremento en el estado de ánimo⁷.

Una característica sobresaliente de la toxicidad de la metanfetamina es su capacidad para dañar severamente y quizás destruir las neuronas que contienen dopamina y serotonina en el cerebro. Los doctores Jean Lud Cadet, Annette Fleckenstein, Syed Ali, Jerry Meyer y otros han llevado a cabo muchos estudios sobre la manera en que la metanfetamina produce sus efectos tóxicos sobre las neuronas. La metanfetamina puede tener también serias implicaciones relacionadas con su consumo durante el embarazo, incluyendo el nacimiento prematuro y menor peso al nacer. Además podría haber síntomas neurológicos en la descendencia. En los usuarios, puede producir una psicosis

caracterizada por delirios paranoicos y de grandeza, alucinaciones y pensamientos desordenados. La duración de estos episodios puede variar de horas a días. Una tendencia a que el usuario tenga dientes carcomidos se asocia a menudo con el uso de metanfetamina. La retirada de la metanfetamina puede ser grave. Los síntomas incluyen depresión, ansiedad, fatiga, ansias, sueño excesivo, pérdida de placer y pérdida de concentración. El inicio agudo de la abstinencia se llama a veces “choque”.

Una descripción vívida de lo que el autor cree es la toxicidad de la metanfetamina es descrita por Nick Reddy en Methland (reproducido con permiso de International Creative Management, Inc. Copyright © 2009 by Nick Reding).

“Jarvis es solo una de las muchas leyendas locales... permanecer en lo alto de la manivela durante veintiocho días.... En el momento en que lo conocí, él había tenido cuatro ataques al corazón... no podía dormir y raramente tenía apetito. Casi todos sus dientes se le habían caído, y los que mantenía estaban negros y en descomposición. Él sentía dolor casi constante; le dolían los músculos y tenía las articulaciones entumecidas... Uno de (sus hijos)... que nació en el momento de mayor consumo de metanfetamina intravenosa de sus padres, llevaba una bolsa de colostomía a la edad de diez años. Incapaz de encenderla con las protuberancias de los dedos que le dejó la explosión del laboratorio, Jarvis se había hecho diestro en sostener una pipa y encenderla para mantener su consumo habitual de metanfetamina...”

Como ya se mencionó, la metanfetamina produce sus efectos adictivos uniéndose al transportador de dopamina. Sin embargo, a diferencia de la cocaína, la cual bloquea la recaptura de dopamina pero no promueve su liberación, la metanfetamina bloquea la recaptura y promueve la liberación del neurotransmisor. La metanfetamina también bloquea el transportador para serotonina y noradrenalina, lo cual produce otros efectos. Por ejemplo, el bloqueo del transportador de noradrenalina incrementa la disponibilidad de noradrenalina y, por lo tanto, incrementa la presión sanguínea.

No se consideró un capítulo separado para la anfetamina porque es similar a la cocaína y la metanfetamina. Afecta las células nerviosas de la misma manera en que lo hace la metanfetamina.

Xanax (alprazolam), Valium y otros sedantes

Una clase importante de drogas que están entre las más ampliamente prescritas en el mundo son las benzodiazepinas. Se trata de un nombre químico general para drogas que comparten propiedades y cierta estructura química. Los nombres comerciales de los

medicamentos de esta clase incluyen Xanax, Klonopin, Valium y Ativan. Se utilizan como sedantes y como inductores del sueño o hipnóticos. Como sedantes, reducen la ansiedad y tienen un efecto ansiolítico; como inductores del sueño, causan somnolencia que facilita el inicio del sueño. Cada medicamento se puede utilizar como sedante y como inductor del sueño, la única diferencia es la dosis que se utiliza. La inducción del sueño requiere una dosis más alta que la requerida para el efecto ansiolítico. Estos medicamentos son relativamente seguros en situaciones de sobredosis y han sustituido a medicamentos más antiguos como los barbitúricos. A veces se utilizan estos fármacos en diversos procedimientos diagnósticos o quirúrgicos para producir tanto calma como amnesia.

Efectos secundarios importantes son los que se esperan de un agente sedante. Ellos pueden causar aumento de los tiempos de reacción, deterioro en la salud mental y motora, amnesia y accidentes. Cuando se toma durante el día para la ansiedad, la dosis es importante porque puede producir somnolencia excesiva. Algunos consumidores toman estas drogas para “volarse”, y otros las toman para tratar la ansiedad y la irritabilidad asociada con el uso de otras drogas. El uso crónico, esto es a lo largo de varios meses, puede llevar a la adicción. Los síntomas de abstinencia incluyen ansiedad, agitación, alteraciones del sueño, calambres musculares y mareos. Sin embargo, si el adicto ha estado utilizando dosis altas, también son posibles las convulsiones y el delirio.

Esta clase de drogas actúa sobre los receptores GABA-A tal como el alcohol. Por sí mismos no estimulan el receptor, sino que incrementan la acción del neurotransmisor de origen natural GABA. Los pacientes que abusan de alcohol probablemente también abusen de las benzodiazepinas.

Oxycontin (oxicodona) y otros opioides

El Oxycontin es una droga de abuso popular que cae dentro de la clase de los opioides, que también involucra la heroína y la morfina. Las drogas opioides son usadas legítimamente en el tratamiento del dolor y son un pilar fundamental en esta área. Pero, los mismos sistemas neuronales que alteran el dolor también producen la sensación de euforia y bienestar, lo cual lleva al abuso y la adicción. Con estas drogas ocurre tolerancia y hay un síndrome de abstinencia significativo cuando no se consume la droga. Los opioides producen algunos efectos no placenteros como náuseas, vómito y sedación, particularmente en sujetos no adictos o no tratados por dolor.

Debido a la importancia médica de este grupo de compuestos, hay muchos opioides distintos producidos y que están disponibles para el tratamiento en humanos. La heroína es uno de los opioides más peligrosos. Es rápidamente convertida a su metabolito activo

y accede al cerebro con rapidez. Hay un período de intensa euforia seguido por una sensación de tranquilidad. La abstinencia produce un ansia por la droga, ansiedad, insomnio, irritabilidad, calambres y dolores musculares. El síndrome de abstinencia puede durar al menos de cinco a diez días, y es desagradable aunque usualmente no pone en riesgo la vida. La sobredosis es peligrosa y si lleva a la muerte es frecuentemente debido a la depresión respiratoria. La tasa de mortalidad para adictos a la heroína en situación de calle es muy alta, tal como lo es para consumidores de otras drogas. Los opioides son consumidos frecuentemente en combinación con otras drogas. Por ejemplo, es frecuente su consumo después o con cocaína (llamado “*speedball*”) para calmar la agitación e irritabilidad producida por la cocaína.

Consumidores de drogas que se inyectan opioides (y otras drogas inyectables) pueden tener infecciones serias asociadas con el uso de agujas contaminadas y sucias. Estas infecciones incluyen abscesos en la piel, hepatitis, tuberculosis y SIDA. Ellos también están en mayor riesgo de enfermedades de transmisión sexual. Las drogas opioides funcionan mediante la estimulación de los receptores para neurotransmisores peptídicos opioides tales como las encefalinas y endorfinas, que son sustancias químicas de origen natural en el cerebro.

Éxtasis y drogas de discotecas

El éxtasis, algunas veces llamado X, es una sustancia interesante que tiene efectos tanto psicoestimulantes como la cocaína y la anfetamina, como también efectos alucinógenos o psicodélicos como el LSD. Es popular principalmente entre consumidores de drogas más jóvenes, a menudo en fiestas bailables llamadas “raves”. El éxtasis solía ser considerado útil en la psicoterapia para promover la compasión y la introspección, pero los datos duros sobre este tema son deficientes. Su nombre de laboratorio es metilendioximetanfetamina (MDMA).

Entre sus efectos se reportan la empatía, comprensión y sentimientos de cercanía a los demás. Pero también produce, como las pruebas psicológicas han mostrado, un aumento de la depresión y la ansiedad, la impulsividad y la hostilidad. Su toxicidad es grave, ya que parece agotar o destruir los axones y terminales nerviosas que contienen serotonina, tal vez para siempre, en estudios preclínicos con animales. Los doctores Perry Renshaw, Scott Lukas y otros han encontrado una reducción en el tamaño de la corteza cerebral humana en abusadores de MDMA⁸. Paradójicamente, algunos hallazgos sugieren que el comportamiento de los usuarios humanos bajo su efecto no parece ser un problema, pero si hay preocupación sobre el futuro en que los cambios en el cerebro podrían presagiar problemas significativos en el futuro. Aunque MDMA no ha surgido como un problema

de adicción significativo hasta el momento, existe preocupación de que podría serlo. Su uso puede resultar en un incremento en la frecuencia cardíaca y en la presión sanguínea, y han sido reportados casos de sobredosis que han resultado en la muerte. El MDMA tiene diversos efectos en el cerebro. Puede bloquear el transportador de serotonina resultando en cambios en su neurotransmisión, y puede unirse a una variedad de receptores para neurotransmisores. El MDMA es básicamente un análogo de la amfetamina y la metanfetamina, y hay también otros análogos de amfetamina que son abusados. Por ejemplo, el MDA que tiene propiedades similares al MDMA.

El éxtasis es conocido como una droga de discoteca junto con otras drogas que incluyen GHB, Rohypnol (Flunitrazepam) y ketamina. El GHB y el Rohypnol son sedantes, y el Rohypnol puede producir inconsciencia y amnesia. La ketamina distorsiona la percepción y las sensaciones. Estas drogas son llamadas de discotecas porque se usan ocasionalmente en exceso en báilelas discotecas, bares, fiestas y otras celebraciones.

PCP (Fenceclidina)

PCP (también conocida como polvo de ángel o combustible para cohetes) es una sustancia sintética que se usó originalmente como anestésico. Pero tiene efectos psicológicos negativos y nunca se aprobó para uso humano. Se llama una droga disociativa porque produce sentimientos de desapego y desconexión del medioambiente. También causa distorsiones de la vista y sonidos, y desórdenes del pensamiento reminiscentes de la esquizofrenia. Por esta razón, animales tratados con PCP han sido considerados como un modelo de esta enfermedad. A dosis más altas, produce agitación, convulsiones potencialmente fatales y depresión respiratoria. Hay reportes de prensa que describen conducta salvajemente agresiva y actos violentos bizarros en los consumidores. Por ejemplo, un reporte describe a un hombre con PCP que se rompió ambas muñecas tratando de zafarse de unas esposas. Otra historia extraña involucra a un hombre con PCP que se cortó parte de su cara, incluyendo nariz, labios, y orejas, y se las dio a sus perros⁹. Aunque estas conductas podrían depender tanto de una personalidad propensa a la violencia o a una enfermedad mental preexistente del usuario de la droga así como de la droga misma, el PCP puede ser una sustancia peligrosa. Se han encontrado señales microscópicas de toxicidad nerviosa en los usuarios que puede llevar a daño cerebral persistente. El PCP trabaja bloqueando los receptores del tipo NMDA para el neurotransmisor glutamato.

Cafeína

Nosotros no pensamos que en la cafeína como una droga, pero sí produce intoxicación y signos de retirada, y es probablemente la sustancia psicoactiva (que altera la mente) más usada en el mundo. Es un estimulante, pero es diferente de los psicoestimulantes como la cocaína porque su mecanismo es diferente. No afecta al sistema dopaminérgico directamente. Más bien, la cafeína bloquea subtipos de receptores para otro neurotransmisor, la adenosina.

La cafeína es un estimulante suave que se encuentra en el café, té, gaseosas, chocolate y algunas medicinas. Aumenta el estado de alerta y produce una sensación de aumento de energía. Mejora las reacciones y el tiempo de reacción, y aumenta el funcionamiento cognitivo. Dentro de límites razonables, se considera segura, ¡y usted no se preocuparía si su piloto estuviera tomándola! Sin embargo, con una dosis alta –tal vez más de tres tazas–, aparecen síntomas desagradables que incluyen inquietud, ansiedad, nerviosismo, insomnio, presión alta, orina frecuente y problemas estomacales. Dosis incluso más altas pueden provocar contracturas musculares, aumento de frecuencia cardíaca, ritmo cardíaco alterado y un patrón de pensamiento incoherente. Hay alguna preocupación por la tendencia al aumento en los niveles de cafeína en las bebidas energéticas que puede ser un tanto peligroso.

Después de consumir cafeína por un tiempo se produce tolerancia, y usted puede necesitar una dosis mayor para obtener el efecto esperado. Una vez que se acostumbra a una o dos tazas al día, el cese del consumo puede provocar síntomas de abstinencia que consisten en sensación de fatiga y cansancio. La abstinencia, particularmente de dosis altas, también puede provocar dolor de cabeza, náusea y vómitos, pero este último es raro. Debido a que pocos consumidores de cafeína reportan pérdida del control de su ingesta o gran dificultad para dejar al café, no está listada como un psicoestimulante adictivo¹⁰.

Resumen

Las siete clases de drogas de abuso y adictivas que se han discutido en este capítulo tienen muchos y variados efectos adicionales en el cuerpo y en el cerebro. A pesar de que la adicción es un efecto adverso grave del uso de estas drogas, hay otras consecuencias que también son graves. Debido a que cada clase de droga es diferente y a que cada droga en su clase puede ser algo diferente, hay muchos tipos de efectos adversos. Algunos son sutiles, como la reducción en la habilidad cognitiva después de consumir marihuana; y otros gravemente tóxicos, como el aumento de riesgo de

enfermedad respiratoria y cáncer al fumar. A pesar de que los medicamentos que prescriben los doctores para varias enfermedades también tienen efectos adversos, el paciente puede dejar de tomarlos cuando aparece algún problema, pero los adictos no detienen el consumo. Ellos toleran los efectos adversos que pueden llegar a ser graves y crónicos. Por lo tanto, es de extrema importancia para cada uno reconocer no solo la amenaza de la adicción, sino también las otras propiedades dañinas y potencialmente riesgosas para la vida que tienen estas drogas.

Notas finales

- ¹ Por ejemplo, ver Hecht S. S. *et al.* “Similar Uptake of Lung Carcinogens by Smokers of Regular, Light, and Ultralight Cigarettes.” *Cancer Epidemio Biomarkers Prev*, 14: 693-698, 2005.
- ² Un ejemplo de un estudio que demuestra los síntomas de abstinencia a cannabis es: Levin K. H. *et al.* “Cannabis Withdrawal Symptoms in Nontreatment-Seeking Adult Cannabis Smokers”. *Drug Alc Dep* 111: 120-127. Es un tema interesante porque la abstinencia a cannabis se trata en el DSM-IV- TR, dado las dudas sobre su relevancia clínica.
- ³ Han B. *et al.* “Associations between Duration of Illicit Drug Use and Health Conditions: Results from the 2005-2007 National Surveys on Drug Use and Health”. *Ann Epidemiol*, 20: 289-97. El *National Institute on Drug Abuse* publicó recientemente “Marijuana Abuse”, que puede verse en <https://www.drugabuse.gov/publications/research-reports/marijuana/letter-director>, consultado el 1 de Junio de 2011.
- ⁴ Se ha demostrado que fumar marihuana afecta el rendimiento de los pilotos por un período máximo de 24 horas. Nueve pilotos activos fumaron un cigarrillo con un contenido de 20 mg de delta-9-THC o un cigarrillo placebo (sin la droga). Usando un simulador de vuelo, siete de los nueve pilotos evidenciaron problemas de rendimiento después de 24 horas de fumar la droga. No se evidenciaron faltas después de 48 horas de fumar la droga o antes de fumarla. Curiosamente, solo uno de los siete pilotos manifestó sentir la droga. Por lo tanto, faltas en el simulador se mantienen por un máximo de 24 horas con posterioridad a fumar marihuana, incluso si piensa que no debiera preocuparse por algún efecto en ese momento. Se puede argumentar que muchos adictos no consumen esa cantidad de droga o que el test de simulador fue muy sensible. De cualquier forma, los efectos cognitivos negativos de la marihuana pueden durar por muchas horas. De Leirer, V. O. *et al.* “Marijuana Carry- Over Effects on Aircraft Pilot Performance”. *Aviat Space Enviro Med*, 62: 221-227, 1991.
- ⁵ La cocaína es adictiva pues bloquea el transportador de dopamina. Este hecho se describió en un experimento que comparaba la potencia de las propiedades adictivas de diferentes drogas similares a la cocaína y sus capacidades para bloquear los transportadores de dopamina. En un modelo animal, la potencia de las drogas para causar adicción se correlacionó solamente con sus capacidades para bloquear el transportador de dopamina, no con otros transportadores. En este estudio se incluyó solamente los componentes similares a la cocaína y la metilfenidato que no ocasionaron una liberación de dopamina, sino que solamente bloquearon la recaptación de dopamina. Ver Ritz, M. C. *et al.* “Cocaine Receptors on Dopamine Transporters Are Related to Self-Administration of Cocaine”. *Science* 237: 1219-1223, 1987.
- ⁶ El siguiente es un breve resumen sobre la historia de la dopamina y la adicción a las drogas. Se trata de una comunicación personal del Dr. Roy Wise, un investigador productivo del área. El primer trabajo fue realizado por Olds, quien demostró que la drogas no selectivas como la clorpromazina y la reserpina (cuyos efectos incluyen los efectos de apatía) antagonizaban la estimulación eléctrica cerebral de recompensa. Larry Stein generó una teoría de la recompensa que proponía que la norepinefrina era el neurotransmisor clave, pero no fue sustentada por datos posteriores (b, c). Los efectos en la recompensa se demostraron una vez que estuvieron disponibles antagonistas dopaminérgicos selectivos, y se logró la destrucción selectiva de neuronas con dopamina. Esto implicaba a la dopamina y no a la norepinefrina u otros neurotransmisores en la estimulación de la recompensa cerebral (d, e). Roy Pickens y Harris fueron los primeros en sugerir que los sustratos para la

estimulación de la recompensa y la recompensa a psicoestimulantes eran quizás los mismos (f). Los primeros en demostrar que la amfetamina pierde sus acciones de recompensa si el sistema dopaminérgico se bloquea fueron Bob Yokel y yo (g), y Davis y Smith (h), mientras que Harriet de Wit y yo (i) y Risner y Jones (j) demostraron los mismos resultados pero con cocaína. Dave Roberts demostró que lesiones dopaminérgicas (pero no la norepinefrina) interrumpen la recompensa de la cocaína. Estos fueron los primeros estudios que demostraron que se requiere de la dopamina para la recompensa de la cocaína y la de amfetamina. Bob Yokel y yo luego demostramos que un agonista dopaminérgico, la apomorfina (un componente que estimula directamente los receptores dopaminérgicos) era autoadministrada (g, i), lo que confirmaba que la activación de la dopamina era suficiente para relacionarlos con la recompensa por droga. Ritz y colaboradores (m) llevaron la historia más lejos al demostrar que el sitio inicial de acción de la cocaína y los psicoestimulantes – específicamente por sus acciones gratificantes y de refuerzo– era el transportador de dopamina más que cualquier otro sitio. Trabajos iniciales en ratones *knockout* sugieren que la cocaína podría seguir siendo gratificante en animales que carecen del transportador dopaminérgico (n) pero trabajos más recientes cuestionan estos resultados y demuestran más bien lo opuesto (o).

(a) J. Olds, K. F. Killam, P. Bach y Rita, *Science* 124, 265 (1956). (b) L. Stein, *J Psychiat Res* 8, 345 (1971). (c) S. K. Roll, *Science* 168, 1370 (1970). (d) A. S. Lippa, S. M. Antelman, A. E. Fisher, D. R. Canfield, *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 1, 23 (1973). (e) G. Fouriez, R. A. Wise, *Brain Research* 103, 377 (Feb 20, 1976). (f) R. Pickens, W. C. Harris, *Psychopharmacologia* 12, 158 (1968). (g) R. A. Yokel, R. A. Wise, *Science* 187, 547 (Feb 14, 1975). (h) W. M. Davis, S. G. Smith, *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 27, 540 (1975). (i) H. de Wit, R. A. Wise, *Can J Psychol* 31, 195 (1977). (j) M. E. Risner, B. E. Jones, *Psychopharmacology* 71, 83 (1980). (k) D. C. S. Roberts, M. E. Corcoran, H. C. Fibiger, *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 6, 615 (1977). (l) R. A. Yokel, R. A. Wise, *Psychopharmacology (Berl)* 58, 289 (July 19, 1978). (m) Ritz M. C. *et al.*, 1987. *Science* 237: 1219-1223. (n) B. A. Rocha *et al.*, *Nature Neuroscience* 1, 132 (1998). (o) M. Thomsen, D. D. Han, H. H. Gu, S. B. Caine, *J Pharmacol Exp Ther* 331, 204 (2009).

⁷ El periódico *Oregonian* realizó un reportaje especial de la metanfetamina, que solo se encuentra en el siguiente sitio web: <http://www.pbs.org/wgbh/pages/frontline/meth/body/>. El oficial Brett King, del Departamento del Sheriff del Condado de Multnomah en Oregon, usa fotos policiales para comparar los rostros de usuarios antes y después de consumir metanfetamina. Son increíbles los cambios en los ojos, expresividad facial, dientes y peso corporal. La metanfetamina, al igual que otras drogas adictivas, puede manejar su vida hasta el punto de que no puede mantener su salud. Ver también http://www.oregonlive.com/news/oregonian/photos/gallery.ssf?cgi-bin/view_gallery.cgi/olive/view_gallery.ata?g_id=2927, consultado el 1 de julio de 2011.

⁸ Por ejemplo, Cowan R. L. *et al.* “Reduced Cortical Gray Matter Density in Human MDMA (Ecstasy) Users”. *Drug Alcohol Depend*,= 72: 225-235, 2003.

⁹ Ver <http://www.snopes.com/horrors/drugs/facepeel.asp> para una discusión de esta increíble historia.

¹⁰ *DSM-IV-TR*, cuarta edición, Washington DC: American Psychiatric Association, 2000.

Mujeres y adolescentes

Una mujer joven y desesperada, adicta al crack por muchos años, está considerando entrar en rehabilitación, por una segunda vez. La primera vez simplemente no funcionó. “Tal vez, yo no estaba lista”, dijo ella. “Tengo un miedo irracional a engordar y recuperar los kilos que perdí cuando comencé a consumir crack”. El sobrepeso ha sido un problema durante toda mi vida y no me es fácil lidiar con él”. Además, en su grupo de terapia había más hombres que mujeres. “No sé si lo hicieron o no, pero los hombres no parecían tener mucho interés en mis problemas”. Ella sentía que sus respuestas a varios temas y preguntas eran diferentes a las respuestas de los hombres y se encerró en sí misma. “Nunca tuve mucha confianza al estar cerca de hombre mayores, y por razones personales, les tengo un poco de miedo”. Pero, esta vez, luego de los consejos de sus amigos, decidió solicitar una terapia de grupo focalizada en mujeres. “Posiblemente sea una trivialidad, pero realmente necesito de toda la ayuda que pueda conseguir en este momento”.

Recientemente, en un libro se explicaba que los hombres y las mujeres ¿son de planetas diferentes! Bueno, ciertamente somos distintos en varias maneras bastante obvias, y otras veces, de formas no tan obvias. Desde una edad muy temprana, el tamaño de nuestros cerebros es ligeramente diferente. No existen datos que nos digan si estas pequeñas diferencias en el tamaño del cerebro confieran alguna característica específica entre un sexo u otro y, por ende, no existe razón alguna para asumir que sí las tiene. Sin embargo, el tamaño del cerebro del hombre Neanderthal adulto era más grande que el nuestro¹. Las diferencias en el tamaño del cerebro enfatizan qué tan amplia pueden ser las diferencias de géneros, por más sutiles que estas sean.

Durante años, estudios han demostrado diferencias importantes en la forma en la cual hombres y mujeres responden a las drogas. Las mujeres alcohólicas empiezan a beber más tardíamente que los hombres. Sin embargo, se sugiere que el alcoholismo progresa más rápidamente en las mujeres, ya que ellas requieren tratamiento a la misma edad que los hombres. Por otra parte, las mujeres alcohólicas beben menos que los hombres, aproximadamente nueve tragos por semana, comparados con los más de 16 tragos por

semana que beben los hombres. Además, las mujeres tienen mayor probabilidad de señalar como causa de consumo de alcohol eventos estresantes previos y son más propensas a tener una patología asociada al alcoholismo, particularmente la depresión. En las mujeres alcohólicas, a diferencia de los hombres o de mujeres no alcohólicas, los intentos suicidas son más frecuentes (cuatro veces más que en mujeres no alcohólicas).

Si bien los hallazgos con drogas ilícitas entre hombres y mujeres son generalmente similares, existen algunas diferencias entre ellos. Las mujeres drogodependientes entran a tratamiento a edades más tempranas. Ellas suelen ingresar voluntariamente a rehabilitación, en comparación con los hombres, y son más propensas a intentos suicidas. Generalmente, las mujeres expresan que los responsables de desencadenar recaídas son el estrés y la ansiedad, mientras que los hombres, cuando sufren una recaída, buscan más los efectos placenteros de las drogas. En relación con el consumo de cocaína en adolescentes, el *National Household Survey del National Institute on Drug Abuse* reportó una tasa de dependencia mayor en las adolescentes que en los adolescentes, y también un incremento en los síntomas a dosis bajas de la droga. Esto último sugiere que las mujeres son más vulnerables a los efectos de la cocaína que los hombres. De igual manera, entre los consumidores de marihuana y opioides, nuevamente son las mujeres las que progresan más rápidamente en la adicción. Entre los fumadores, las mujeres tienen mayores tasas de adicción y son más sensibles a la nicotina, ya que muestran síntomas a dosis más bajas que los hombres. Las mujeres en tratamiento reportan a menudo una preocupación con el aumento de peso y expresan su deseo de ser tratadas en grupos exclusivo para mujeres.

Por otra parte, las mujeres experimentan las drogas de manera diferente a los hombres. Luego de una dosis intranasal de cocaína, la mujer, a diferencia del hombre, experimenta nerviosismo extremo, menos euforia, mayor tiempo para sentir los efectos de una dosis de cocaína, y parecen desear más fuertemente que los hombres en respuesta a las señales relacionadas con la droga. Además algunos estudios sugieren que las mujeres usan más drogas que los hombres.

Dado que los patrones de comportamiento y respuestas a ciertas drogas son diferentes entre hombres y mujeres, pueden existir diferencias ligadas al género en las partes del cerebro que causan adicción a las drogas. Inevitablemente, esto ha puesto en discusión si los tratamientos necesitan adaptarse específicamente a las necesidades de las mujeres para ser más efectivos².

Hallazgos de laboratorio

Dada la relevancia de este tema, existen estudios de laboratorios que avalan la idea de

diferencias ligadas al género. Por ejemplo, luego de administrar cocaína, se observaron mayores respuestas conductuales en ratas hembras a diferencia de ratas machos. En ratas hembras, los efectos de la cocaína requerían dosis más bajas que las requeridas por las ratas machos y las respuestas eran de mayor duración. Por otra parte, en animales previamente sensibilizados, la autoadministración de drogas en las ratas hembra es más alta y de mayor frecuencia que las ratas macho. También se han observado diferencias ligadas al género en la respuesta a opioides. La doctora Ann Z. Murphy y colaboradores han observado que la morfina utilizada para el tratamiento del dolor es más efectiva en hombres que en mujeres. Resulta interesante que las vías anatómicas del dolor en el cerebro y médula espinal también evidencian diferencias ligadas al género.

Parece no haber duda alguna entonces sobre el consumo diferencial entre hombres y mujeres. La pregunta es: ¿por qué? Lo más fácil es pensar en la diferencia hormonal entre ambos géneros. El estrógeno es la principal hormona femenina y la testosterona la principal hormona masculina. ¿Acaso es esta diferencia hormonal la base para un consumo diferencial entre hombres y mujeres? Se sabe que los estrógenos desempeñan un papel importante en la sensibilidad de las mujeres a la cocaína y otras drogas. Este hecho se ha demostrado en animales de experimentación machos y hembras a los cuales se les manipulan los niveles hormonales. En las hembras, los niveles de estrógenos se pueden disminuir o eliminar mediante una extirpación quirúrgica de los ovarios y en los machos, los niveles de testosterona se pueden disminuir o eliminar mediante una extirpación de los testículos. Luego, en las ratas ovariectomizadas, el efecto de los estrógenos se determinará luego de administrar nuevamente la hormona. En la **Tabla 12-1** se muestran los datos de uno de varios experimentos utilizando esta aproximación experimental. En ella se muestra la cantidad de cocaína ingerida por los animales con y sin estrógenos y testosterona.

Los machos SHAM, animales con el procedimiento quirúrgico pero sin remoción de órganos, y los animales castrados (CAST) ingirieron la misma cantidad de cocaína (CAST) (**ver tabla 12-1**). Entonces, la testosterona no parece ser un factor determinante en el consumo de drogas. Sin embargo, existe un efecto significativo cuando se alteran los niveles de estrógenos (E). Las hembras a las cuales se les removió los ovarios (OVX) consumieron más cocaína que los machos, repitiendo así el conocido resultado de que las ratas hembra consumen más cocaína que las ratas macho bajo las mismas condiciones experimentales. Las hembras aumentaron la dosis de cocaína cuando se les administró estrógenos como un suplemento (OVX + E). Esto claramente demuestra que los estrógenos influyen en la ingesta de cocaína y este tipo de experimentos se ha realizado repetidamente en diferentes laboratorios con resultados similares. De esta manera, en las mujeres un mecanismo hormonal afecta en cierto grado el consumo de cocaína.

Tabla 12-1 • La hormona femenina estrógeno influye el consumo de cocaína

Tipo de animal	Consumo de cocaína
OVX + E	14.4**
OVX	11.0*
CAST	8.0
SHAM (machos)	7.5

Al usar machos y hembras manipulados quirúrgicamente, es posible testear la influencia de las hormonas del sexo en varios procesos. Remover los ovarios (OVX) elimina la circulación de estrógenos en las hembras, y remover los testículos (CAST) elimina la circulación de testosterona en los machos. En casos en que el OVX modifica la conducta de los animales, podemos probar si los cambios se deben al estrógeno (E), añadiéndolo de vuelta al animal (OVX + E). Otra buena comparación es un animal macho SHAM en que las ratas han sido sometidas a alguna cirugía, pero nada ha sido removido. La información muestra que los machos CAST y SHAM no son estadísticamente diferentes, indicando que la testosterona no tiene influencia sobre el consumo de cocaína. Los animales OVX consumen más cocaína que los machos, lo que muestra una conocida diferencia sexual. Pero hay un efecto de E; el consumo de cocaína (0,4 mg/kg) se incrementa más cuando se da E (OVX + E). Las diferencias estadísticas se muestran con asteriscos. Un asterisco indica que las hembras OVX tomaron más cocaína que los machos CAST o SHAM, y dos asteriscos indican que las hembras OVX + E consumieron más cocaína que todos los otros grupos (resumido de Hu, H., H. S. Crombag, T. E. Robinson y J. B. Becker. "Biological Basis of Sex Differences in the Propensity to Self-Administer Cocaine". *Neuropsychopharmacology* 29: 81-85, 2004. Información resumida de la Figura 12-2).

Dado que la cocaína y los estrógenos pueden tener varios efectos en distintos sitios del cerebro, las nuevas interrogantes son: ¿cómo y dónde actúan los estrógenos? Basado en el hecho de que la cocaína aumenta los niveles de dopamina en la sinapsis neuronal, podríamos preguntarnos: ¿actúan los estrógenos a través de la dopamina? En los animales OVX la liberación de dopamina era baja, pero en los animales CAST no se observó ninguna diferencia en la liberación de dopamina. Estos resultados permiten sugerir que los estrógenos alterarían la liberación de dopamina en el cerebro. La siguiente pregunta es: ¿cómo los estrógenos afectan a la dopamina? ¿Es un efecto directo de los estrógenos sobre los receptores de estrógenos en las neuronas dopaminérgicas? ¿O es un efecto indirecto? Las respuestas a estas preguntas ya están en desarrollo. La Dra. Jill Becker y colaboradores han sugerido que la dopamina no puede ser la única responsable del consumo diferencial de cocaína entre hombres y mujeres, y que deben existir otros factores que contribuyan a esas diferencias en el cerebro³. En un futuro, con mayor evidencia científica, tendremos una idea mejor del porqué el cerebro femenino difiere del cerebro masculino, específicamente su vulnerabilidad por las drogas.

¿Deberían los tratamientos diferentes ser diferentes también?

En un programa de mantenimiento con metadona, se observó que las mujeres, a diferencia de los hombres, presentaban mayores recaídas, por lo cual es posible que se

deba focalizar más a las mujeres en los procesos de tratamiento y determinar los factores de sus recaídas. Además, se han descrito diferencias ligadas al género en el consumo de buprenorfina o metadona, ambos medicamentos utilizados en el tratamiento de dependencia a la heroína. La naturaleza exacta de estas diferencias puede influir en el uso de estos medicamentos para el tratamiento de mujeres.

En un programa de tratamiento para fumadores (programa de reemplazo de la nicotina) se observó que las mujeres en general pensaban que el inhalador era más efectivo. Recordemos que la morfina es más efectiva en el tratamiento de dolor en hombres que en mujeres. Es probable que el sexo influya sobre la respuesta de un tratamiento⁴ y esto sugiere que se debe comprender la importancia de las diferencias ligadas al sexo en el tratamiento. Nuevos estudios y mejoras en los tratamientos beneficiarán tanto a hombres como mujeres, especialmente si se tiene en consideración tratamientos específicos según el sexo que sean más eficientes. En todo caso, si usted es de sexo femenino y le parece que su tratamiento no está funcionando tan bien como para algunos hombres, no desista. Siga intentando y buscando soluciones.

Adolescentes

Los adolescentes no tienen cerebros maduros, ya que durante esta etapa de la vida, estos continúan desarrollándose (**ver Figura 12-1**). Los cambios ocurren particularmente en la corteza frontal que controla el razonamiento y toma de decisiones⁵. Durante la adolescencia, cuando la inmadurez de la corteza frontal se asocia con un consumo continuo de drogas, la función normal de la corteza frontal se altera, y se facilita significativamente (fuerte valor predictivo) la progresión de las conductas de consumo. En el capítulo sobre vulnerabilidad, se mencionó que cuanto más temprana es la edad de iniciación al consumo de drogas, mayores son las posibilidades de convertirse en adicto durante la vida adulta (**ver Capítulo 8, “¿Puedo volverme un adicto?”, Figura 8-3**). Los factores de riesgo parecen aumentar en algunos niños o adolescentes la vulnerabilidad al consumo de drogas, e incluyen la predisposición genética, historia familiar de consumo de drogas, personalidad, defectos de nacimiento y el padecimiento de algún trastorno de la conducta. Los adolescentes abusan de distintas drogas, y la marihuana es la droga ilegal más usada entre ellos. También son muy usados en este grupo de edad los inhalantes, un grupo de sustancias tóxicas. El consumo de alcohol en los adolescentes se considera un problema grave. Su consumo está relacionado con muertes prematuras, delincuencia, embarazos no deseados y transmisión de enfermedades sexuales. De igual manera, el uso de medicamentos terapéuticos (como por ejemplo los antidepresivos) también es un tema preocupante, dados los efectos secundarios a largo plazo y el uso de drogas nuevas cuya toxicidad es otro tema de preocupación para los padres. Así, y con

toda razón, las investigaciones en adolescentes son de gran interés. Los daños causados en esta etapa del desarrollo pueden resultar en daños permanentes.

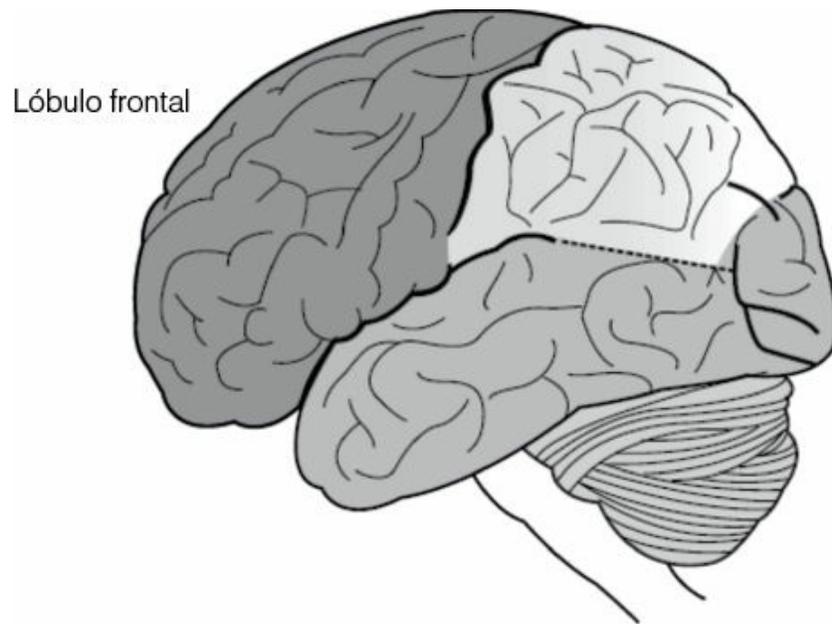


Figura 12-1 • El lóbulo frontal de los adolescentes no está maduro comparado con el de los adultos. El lóbulo frontal (sombreado) constituye la parte del frente del cerebro, y muchos estudios han mostrado que el lóbulo frontal adolescente (12 a 16 años) no se ha desarrollado completamente comparado con el lóbulo frontal adulto (23 a 30 años). Debido a que la corteza frontal cumple las funciones de juicio y ejecución, estas funciones se desarrollan más lentamente en los quinceañeros que la mayoría del resto de las funciones. En un estudio realizado en monos, la inervación de la corteza frontal con neuronas dopaminérgicas continuó a través de la adolescencia hasta la adultez temprana⁶ (de <http://www.drzukiwski.com/brain-function>, consultado el 15 de junio de 2011).

Sabemos que la pubertad (adolescencia) es un período de gran vulnerabilidad al consumo de drogas. Esto hecho ocurre por varios factores, incluyendo la inmadurez del cerebro y las presiones sociales. Un hallazgo interesante es que los cerebros de los adolescentes parecieran ser sensibles a la gratificación y es probable entonces que los jóvenes quieran más sustancias gratificantes. Este hecho se ha estudiado en ratas que, por ejemplo, tienen acceso a leche condensada, una sustancia gratificante en animales. Los experimentos incluyen puntos de quiebre, que tal y como se explicó anteriormente, son empleados como medida de la gratificación. En general, los datos en este estudio (ver **Figura 12-2**) demostraron que ratas púberes tomaban más la leche condensada que los adultos. ¿Es la leche azucarada más apetecible o deseada en la pubertad que en la vida adulta? Probablemente sí. Esta diferencia está dada por una condición misma del cerebro que aún no está del todo establecida. Es importante mencionar que los alimentos son reforzadores naturales y se piensa que usan los mismos circuitos neuronales que las drogas. Por esto, para los científicos son interesantes los datos provenientes de investigaciones experimentales con alimentos.

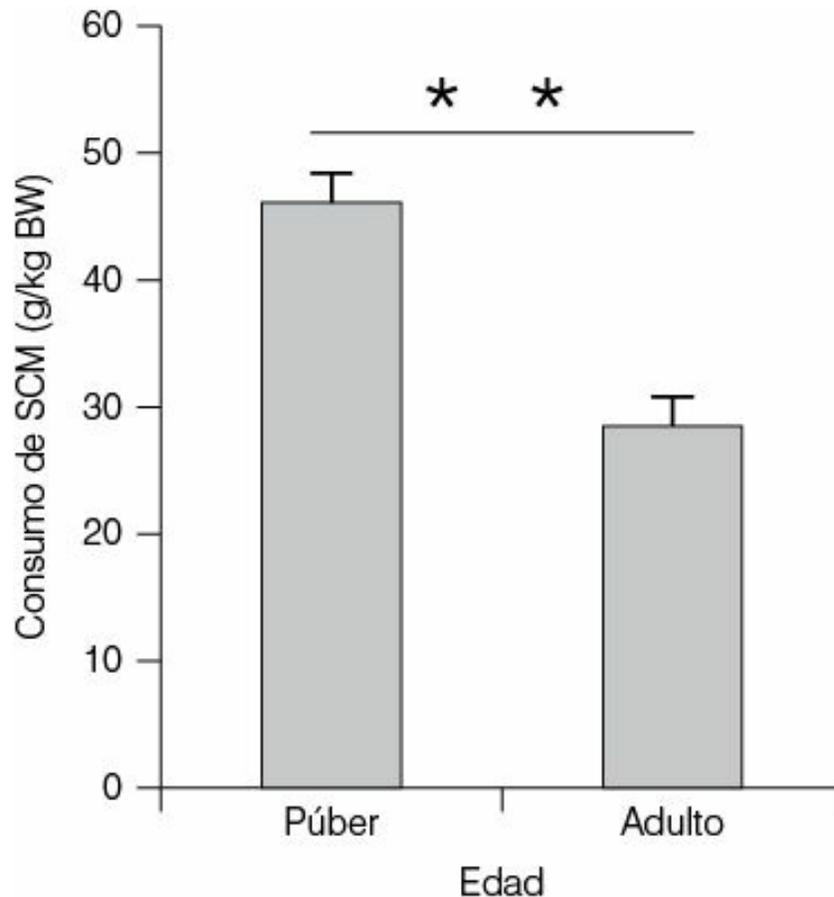


Figura 12-2 • Los adolescentes buscan más recompensas que los adultos. Este estudio en ratas examinó el consumo de leche condensada (SCM) durante la pubertad y la adultez. La rata púber (edad 40 a 60 días posnatales) tiene un incremento marcado del consumo de leche comparado con la rata adulta (edad 90 días posnatales). Esto puede ayudar a explicar por qué los adolescentes humanos son más vulnerables al uso de drogas que aquellos de otras edades. Los asteriscos sobre la barra indican que las diferencias entre púber y adulto son significativas. Se ha descubierto que SCM es una sustancia altamente gratificante en los animales (adaptado de Friemel, C. M. *et al.* “Reward Sensitivity for a Palatable Food Reward Peaks During Pubertal Development in Rats”. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 4: 1-10, Figura 1c, 2010).

Esto me hace recordar los datos de la **Figura 8-4** del Capítulo 8. Ante un mismo estímulo, las neuronas jóvenes dopaminérgicas responden más que las neuronas de los adultos, y se ha demostrado de distintas maneras que la respuesta de los adolescentes hacia la gratificación es diferente a la respuesta observada en adultos. Entonces, al demostrar que el consumo es mayor en los jóvenes, se sugiere que las investigaciones futuras revelen la causa de este comportamiento. Aun más, contar con modelos animales en los cuales se ha demostrado la vulnerabilidad de los adolescentes nos permite estudiar medicamentos que podrían ser especialmente eficaces en la adolescencia. Es potente la estrategia de primero observar los problemas en humanos y luego modelar y testear los problemas en animales.

La tercera edad

La discusión anterior demuestra que determinados grupos de pacientes, mujeres y adolescentes presentan problemas especiales para el sistema de tratamiento de drogas. La tercera edad también tiene problemas específicos. En este grupo, el consumo del alcohol y de drogas ha sido llamado la epidemia invisible dado lo poco que se sabe respecto a su consumo en esta parte de la población. Además, en los mayores existen factores adicionales que hacen interesante el consumo de drogas. Primero, el metabolismo del alcohol (y de otras drogas) es lento, lo que significa que dosis bajas de alcohol causan mayores efectos cuando se compara con los efectos de la misma dosis en adultos jóvenes. El contenido de agua en las personas de edad es menor en comparación a los adultos y dado que el alcohol ocupa este espacio, su concentración en el cerebro es mayor en los ancianos, lo que ocasiona mayores efectos en el cerebro incluso con pocos tragos. Los adultos mayores presentan más a menudo problemas de salud crónicos que pueden agravarse por la ingesta crónica de alcohol. Por ejemplo, la pérdida de agudeza mental que ocurre con la edad se puede agravar en casos de intoxicación, que en este grupo ocurre a dosis bajas de alcohol. Además, la depresión en las personas de tercera edad se puede agravar por la ingesta de alcohol.

Resumen

Los numerosos efectos relacionados con ciertas drogas y la toxicidad de las mismas pueden ser significativamente diferentes según los grupos de edad y al comparar hombres con mujeres. Esta información es relevante no solo para los pacientes sino para las personas responsables de su tratamiento. Los adolescentes, dada su gran vulnerabilidad y porque tienen toda la vida por delante, son de particular interés para los programas de prevención. La tercera edad es más sensible a los efectos del alcohol. Existen diferentes elementos en los programas de tratamiento que pueden dirigirse mejor a diferentes grupos de pacientes.

Notas finales

¹ Braun, David. "Neanderthal Brain Size at Birth Sheds Light on Human Evolution". *National Geographic*, septiembre 9, 2008. <http://newswatch.nationalgeographic.com/2008/09/09/neanderthal/>.

² Hay una extensa literatura sobre las diferencias de sexo en el abuso de drogas: Becker, J. B. y M. Hu. "Sex Differences in Drug Abuse". *Front Neuroendocrinol*, 29(1): 36-47, 2008; Quinones-Jenab, V. "Why Are Women from Venus and Men from Mars When They Abuse Cocaine?". *Brain Res*, 1126(1): 200-203, 2006; Kosten, T. R., *et al.* "Gender Differences in Response to Intranasal Cocaine Administration to Humans". *Biol*

Psychiatry, 39(2): 147-148, 1996; Walker, Q. D., *et al.* "Sex Differences in Cocaine-Stimulated Motor Behavior: Disparate Effects of Gonadectomy". *Neuropsychopharmacology*, 25(1): 118-130, 2001; White, T. L., A. J. Justice y H. de Wit. "Differential Subjective Effects of Damphetamine by Gender, Hormone Levels, and Menstrual Cycle Phase". *Pharmacol Biochem Behav*, 73(4): 729-741, 2002; Ignjatova, L. y M. Raleva. "Gender Difference in the Treatment Outcome of Patients Served in the Mixed-Gender Program". *Bratisl Lek List*, 110(5): 285-289, 2009; Narayanan, S., J. O. Ebbert y A. Sood. "Gender Differences in Self-Reported Use, Perceived Efficacy, and Interest in Future Use of Nicotine- Dependence Treatments: A Cross-Sectional Survey in Adults at a Tertiary Care Center for Nicotine Dependence". *Gen Med*, 6(2): 362-368, 2009; Ambrose-Lanci, L. M., R. C. Sterling y E. J. Van Bockstaele. "Cocaine Withdrawal-Induced Anxiety in Females: Impact of Circulating Estrogen and Potential Use of Delta-Opioid Receptor Agonists for Treatment". *J Neurosci Res*, 88(4): 816-824, 2010; Jones, H. E., H. Fitzgerald y R. E. Johnson. "Males and Females Differ in Response to Opioid Agonist Medications". *Am J Addict*, 14(3): 223-233, 2005; Zhou, W., K. A. Cunningham y M. L. Thomas. "Estrogen Regulation of Gene Expression in the brain: A Possible Mechanism Altering the Response to Psychostimulants in Female Rats". *Brain Res Mol Brain Res*, 100(1-2): 75-83, 2002; Sell, S. L. *et al.* "Influence of Ovarian Hormones and Estrous Cycle on the Behavioral Response to Cocaine in Female Rats". *J Pharmacol Exp Ther*, 293(3): 879-886, 2000; Walker, Q. D., R. Ray y C. M. Kuhn. "Sex Differences in Neurochemical Effects of Dopaminergic Drugs in Rat Striatum". *Neuropsychopharmacology*, 31(6): 1193-1202, 2006; Parylak, S. L. *et al.* "Gonadal Steroids Mediate the Opposite Changes in Cocaine-Induced Locomotion Across Adolescence in Male and Female Rats". *Pharmacol Biochem Behav*, 89(3): 314-323, 2008; Kippin, T. E. *et al.* "Potentiation of Cocaine-Primed Reinstatement of Drug Seeking in Female Rats During Estrus". *Psychopharmacology (Berl)*, 182(2): 245-252, 2005; Fuchs, R. A. *et al.* "Influence of Sex and Estrous Cyclicity on Conditioned Cue-Induced Reinstatement of Cocaine-Seeking Behavior in Rats". *Psychopharmacology (Berl)*, 179(3): 662-672, 2005.

³ Ibid.

⁴ Ibid.

⁵ Para un ejemplo, vea Rosenberg D. R. y Lewis D. A. "Postnatal Maturation of the Dopaminergic Innervation of the Monkey Prefrontal and Motor Cortices". *J Comp Neurol*, 358: 383-400, 1995. Vea también Sowell E. R. *et al.* "In Vivo Evidence for Post-Adolescent Brain Maturation in Frontal Regions". *Nature Neuroscience*, 2: 859-861, 1999.

⁶ Ibid.

Tratamiento: ¿cómo puedo mejorar?

Supongamos que ha estado consumiendo drogas por varios años y su vida se está desmoronando. Su jefe sospecha sobre su conducta y ausencias. Su pareja está harta y amenaza con dejarlo. Le debe mucho dinero al banco y a sus amigos. Desesperado habla con su médico familiar, quien le ha repetido durante meses que: “esto no puede seguir así, ¡tiene que someterse a un tratamiento, tiene que someterse a un tratamiento!”

Muchas personas están en problemas porque consumen drogas, pero esto realmente no tiene por qué ser así. Hay tratamiento disponible. Algunas personas se confunden sobre el significado de la palabra tratamiento. ¡Esto no significa que los adictos serán esposados, arrestados, encerrados, registrados con antecedentes penales, forzados a quedar en abstinencia de la droga y luego arrojados de vuelta a la calle! Es mucho menos traumático y más útil que lo que ellos piensan. La efectividad de los tratamientos está bien documentada. Muchas vidas han sido salvadas por tratamientos oportunos. Los tratamientos, ¿dan siempre resultados en todas las personas? Bueno, algunas personas requieren varias sesiones de tratamiento y recaídas antes de que su adicción sea tratada de manera exitosa. Algunas pueden dejar el tratamiento o nunca conseguir uno adecuado. Puede que aún no sepamos cómo alcanzar este último objetivo, pero la investigación sigue y se hacen avances todo el tiempo. Hay algunos factores que predicen el éxito del tratamiento, tales como un bajo nivel de dependencia o el tipo de droga consumida, un buen sistema de soporte y un trabajo o carrera. Esto no significa que todas estas cosas sean absolutamente necesarias, pero parecen ser de gran ayuda. Personas con ninguna de estas características se han recuperado de manera exitosa.

¿Por qué hacer tratamiento? Es demasiado costoso

Hay costos significativos asociados al uso de drogas y la adicción. El capítulo 1, “¿Qué hay en este libro y por qué debiera leerlo?” (ver **Figura 1-2**), muestra cómo se

distribuyen los costos del uso de drogas. Si un individuo está pensando someterse a un tratamiento, él o ella deben sentir que es muy costoso. Pero por otra parte, la persona no puede darse el lujo de no comenzar un tratamiento. Además, en muchas ciudades el tratamiento es gratis, a bajo costo o en una escala móvil, entonces no es una excusa válida. Aun si es muy costoso, es más barato tratar que no tratar. Esto podría ser sorprendente, pero es lo que varios estudios han encontrado con diferentes drogas como alcohol y cocaína. Tenemos claro que los costos son para los usuarios de drogas, sus familias, amigos y la sociedad. Asumiendo costos razonables para el tratamiento y tasas razonables de recuperación de los abusadores de drogas, está claro que el tratamiento es más barato que permitir a los abusadores continuar con su consumo. Algunos estudios dicen que el ahorro en un período de tres años es un múltiplo de lo que cuesta tratar a los individuos comparado a dejarlos sin tratamiento. El tratamiento es más una inversión que un costo.

¿Qué es un tratamiento exitoso?

Cuando decimos que un tratamiento ha sido exitoso, ¿significa que el paciente nunca consumirá la droga nuevamente? ¿Estará en total y permanente abstinencia? Bien, esta situación es ciertamente la ideal y puede ser la mejor. El objetivo de muchos grupos de tratamiento tales como Alcohólicos Anónimos es la abstinencia total, pero nadie niega que sea un proceso que puede ser difícil y durar toda la vida. Muchos médicos creen que una reducción en el uso de la droga ha de ser considerado al menos un éxito parcial. Según la definición de este libro, el abuso de una droga causa angustia y daño en la vida, entonces una reducción de ese daño, aunque no sea completamente eliminado, es algo bueno. En capítulos anteriores hemos visto que las drogas agobian el cerebro y producen cambios a largo plazo en sistemas cerebrales poderosos. Desde esta perspectiva, no es sorprendente que la adicción sea un serio desorden crónico y con recaídas, y que su recuperación pueda ser un proceso largo y difícil, con reveses. Quizás un progreso puede no ser una abstinencia completa, pero cualquier clase de progreso, no importa cuán pequeño o grande sea, ayuda. Algunas veces solo un pequeño progreso puede ser aceptado al inicio, con la esperanza y expectativa de un mayor progreso y abstinencia posterior.

¿Por qué tratarlos? ¡Ellos son solo unos adictos!

Este es un tema importante y tiene que ver con los puntos de vista y actitudes de la sociedad hacia los adictos. Los adictos y la adicción llevan un estigma. Muchos consideran el uso de drogas como una falta moral que requiere algo así como un despertar, una epifanía o un renacer espiritual para curarla. Muchos sienten que la adicción es algo que los individuos se hacen a sí mismos por lo tanto ellos deberían deshacerlo también por sí mismos. ¿Por qué molestarse por los adictos? ¡Dejemos que lo averigüen ellos mismos! Hay mucho de superioridad moral y aleccionamiento en algunos grupos. Pero la investigación en adicción en las últimas décadas ha mostrado que la adicción es un desorden del cerebro debido a factores biológicos y ambientales. Desde esta perspectiva, el abuso de drogas es similar a otras afecciones, tal como una enfermedad cardiovascular, por ejemplo.

La enfermedad cardiovascular usualmente refiere a la aterosclerosis, la cual es una enfermedad de las arterias. La enfermedad cardiovascular es costosa de tratar debido a los gastos en medicamentos y procedimientos médicos, pérdida de la productividad y la preocupación de los pacientes. Los pacientes con cardiovasculares pueden también ser en parte culpables de su enfermedad, pues podrían haber elegido, en muchos casos, llevar una vida sedentaria y comer continuamente alimentos altos en grasas. Los pacientes tienen al menos un control parcial sobre su enfermedad, ya que pueden acudir a su médico, tomar sus medicamentos, hacer ejercicio y controlar su dieta. Uno podría argumentar que ellos dan comienzo voluntariamente a su enfermedad debido a una dieta inapropiada e inactividad física, y también quizás por falta de autocuidado en su salud. El tratamiento es tanto conductual como médico. Es conductual en el entendido de que el paciente debe modificar su conducta de acuerdo a los consejos de su médico, consejero, nutricionista y entrenador personal. Es médica en el entendido de que ellos deben tomar su medicina y ver regularmente a su médico. El doctor podría sugerir que los enfermos necesitan modificar su estilo de vida, desechando los malos hábitos arraigados, y aprender y adoptar otros hábitos mejores. Algunas veces, a pesar de que cada uno haga su mejor esfuerzo, el paciente muere. Nosotros no sabemos lo suficiente como para sanar a cada uno de los pacientes con enfermedades cardiovasculares. Pero podemos prevenir o reducir los riesgos de enfermedades cardiovasculares en muchas personas.

La drogadicción es similar a una enfermedad cardiovascular. El costo emocional y del tratamiento es tremendo. Los pacientes han iniciado su enfermedad de la cual son parcialmente culpables. Ellos tienen algún control sobre su conducta, y un cambio en su estilo de vida es necesario. El tratamiento es tanto a nivel conductual como médico. Algunas veces el tratamiento no mejora las cosas y el adicto continúa consumiendo la droga. Quizás sus hábitos, la presión del ambiente, los rasgos heredados y otros factores son tan fuertes que no han podido encontrar la manera de vencerlos. A pesar de su similitud, una enfermedad cardiovascular conlleva mucha menos culpa y estigma que la

adicción. Los adictos merecen la misma ayuda y atención que cualquier otro paciente que tenga un desorden o enfermedad del cerebro¹. Desafortunadamente, muchos adictos no desean que se conozca su problema con el uso de drogas. El miedo a ser estigmatizado impide que muchos busquen ayuda y permanezcan en tratamiento. ¿Qué podemos hacer para ayudarlos? Nosotros podemos desarrollar una actitud más comprensiva y solidaria respecto de la adicción y su tratamiento, y tratar de combatir el estigma que rodea a la adicción. Podemos pensar la adicción a drogas de la misma forma como pensamos una enfermedad cardiovascular, el asma o una diabetes de inicio tardío: como un desorden prevenible.

Principios del tratamiento

El abuso de drogas es complejo y es el resultado de la interacción de muchos factores (consulte el Capítulo 8, “¿Puedo volverme un adicto?”, **Figura 8-1**, donde se describe la interacción aditiva de estos factores). Por consiguiente, el tratamiento está orientado a satisfacer esta complejidad. Si el tratamiento no ha funcionado para alguien, entonces pudo no haber sido hecho o comprendido apropiadamente. Hay varios principios generales importantes que caracterizan un buen tratamiento. El Dr. Martin Adler y sus colegas han resumido los principios de un tratamiento efectivo². La lectura de estos proporciona una idea de lo que se debe buscar en un plan de tratamiento o de por qué un tratamiento pudo haber fallado en algunos casos.

El primer principio es que no hay un tratamiento único para todos los individuos. Lo que un consejero haría por un estudiante universitario que consume mucha marihuana y cuyas calificaciones están cayendo es distinto de lo que haría un médico con un alcohólico de sesenta años de edad que ha bebido todos los días durante muchos años y está al borde de la insuficiencia hepática. Es importante destacar que si el tratamiento no está funcionando hay que considerar otro tipo o fuente de tratamiento. ¡Una vida podría estar en juego!

El segundo principio es que se debe encontrar el tratamiento adecuado. Este podría estar muy lejos y ser muy costoso. Sin embargo, hay mucho en juego y el paciente tal vez deba hacer esfuerzos heroicos por conseguir un tratamiento adecuado, pero como se ha descrito, vale la pena. Tercero, un tratamiento efectivo aborda múltiples problemas de la persona. Porque el uso de drogas puede tener su origen en múltiples variables – incluyendo la historia familiar, la disponibilidad de la droga, y depresión o ansiedad– y ocurre en un contexto social que incluye a la familia, los amigos, el barrio y así sucesivamente, es muy complejo. Cada una de estas variables debe ser abordada para entregar al consumidor de drogas la mejor opción de estar sin consumir y permanecer en

rehabilitación.

Cuarto, los planes de tratamiento deben ser evaluados y modificados para satisfacer las necesidades cambiantes de los sujetos. Si los consumidores de droga mejoran, o aun si ellos empeoran, el mejor tratamiento puede ser susceptible de cambio. Por ejemplo, después de alguna mejora el consumidor podría estar listo para un entrenamiento vocacional, si es pertinente. La flexibilidad en el tratamiento es importante y puede ofrecer nuevas oportunidades sustanciales que los consumidores no habían tenido antes. Quinto, los sujetos deben permanecer en tratamiento por un período adecuado para obtener beneficios. La investigación sugiere que puede tomar hasta tres meses de tratamiento para que el paciente muestre una mejora significativa. Mucha gente se rinde y deja el tratamiento antes de obtener los beneficios suficientes. Sexto, consejería y “terapias conductuales” deben ser parte del tratamiento. Los consumidores de drogas frecuentemente necesitan reconstruir habilidades personales y sociales que incluyan la resolución de problemas y el éxito en sus relaciones interpersonales. Los medicamentos no pueden hacer esto, aunque lo pueden facilitar. Séptimo, los medicamentos son importantes en algunos consumidores y pueden ser efectivos cuando su uso se combina con trabajo de consejería. Octavo, consumidores con problemas mentales, tales como ansiedad o depresión, deben tener acceso a profesionales de la salud que puedan manejar y tratar efectivamente estos problemas mentales. Si una persona está consumiendo cocaína para contener su depresión, seguir un tratamiento que combine la consejería con antidepresivos se podría esperar eliminar el origen o la causa del consumo de la droga. Nuevamente, la adicción es un desorden complejo.

Noveno, la desintoxicación, o eliminación de la droga de su sistema, y lidiar con el síndrome de retirada, si es necesario, es solo la primera parte del tratamiento. Por lo mismo, es poco probable prevenir una recaída, pero hay que hacerlo antes de que el consumidor pueda seguir adelante con el tratamiento. Décimo, el tratamiento no tiene que ser voluntario para que funcione. El tratamiento puede ser ordenado por un juez y los datos muestran que el tratamiento funciona de todas maneras. Es un mito urbano que el tratamiento deba ser voluntario para que tenga éxito. Undécimo, el consumo de la droga debe ser monitoreado durante el tratamiento para evaluar una mejora o una recaída. Nadie espera que el consumo de droga se detenga de inmediato en todos los casos, pero el estado del paciente respecto de la droga debe ser conocido para averiguar la efectividad del tratamiento. Las recaídas o el consumo continuado de la droga no son el fin del mundo, pero deberían sugerir un cambio en la dirección del tratamiento.

El principio duodécimo es que los programas de tratamiento deben hacer test para determinar enfermedades infecciosas tales como hepatitis, VIH/SIDA, tuberculosis y enfermedades de transmisión sexual. Entregar instrucciones sobre cómo evitar problemas de salud puede ser crítico para algunos consumidores, y un estado de buena salud en

general es necesario para enfrentar las tensiones de la desintoxicación y el tratamiento. El último principio es que recuperarse del consumo de drogas puede tomar un largo tiempo y puede requerir múltiples episodios y esfuerzos de tratamiento. Esto último es muy importante y los grupos de apoyo de los pacientes deben entender que el tratamiento tiene que durar un largo tiempo para muchas personas. La adicción es una enfermedad con recaídas o un trastorno en el que los cambios en el cerebro duran mucho tiempo.

Si usted conoce un tratamiento que falla, el conocimiento de estos principios le puede dar alguna idea sobre qué estaba errado. Ellos pueden ayudar a responder la pregunta: “¿Hay algo más que podríamos haber hecho?”.

¿Deseo el tratamiento?

“¡Pero si yo no tengo un problema!”. Esto es algo que escuchamos frecuentemente de individuos que están dejando que las drogas destruyan sus vidas. “Yo puedo parar cuando quiera”. Esta es otra sentencia que desafortunadamente algunas veces no es verdad. Nosotros podemos fácilmente estar en negación sobre nosotros mismos y nuestros problemas. La negación frustra a los médicos, es en sí una enfermedad. Tener que tocar fondo y llegar a la desesperación producto de la negación es riesgoso e innecesario. Lo más temprano en la vida que seamos capaces de abordar el uso de drogas y su dependencia, tendremos una vida más productiva.

Muchos consumidores de drogas juzgan mal su situación y no comprenden los beneficios o la necesidad del tratamiento. Comúnmente se dice que los consumidores deben “tocar fondo” antes de que se pongan en acción y decidan buscar tratamiento. Aunque una crisis puede ayudar, no es necesario esperar que las cosas empeoren para buscar ayuda. Muchos consumidores advierten hacia dónde van las cosas y deciden buscar ayuda antes de entrar en crisis. Puede tomar meses pensar este tipo de cosas y entonces comenzar un tratamiento. Cuando lo hacen, ellos se entregan a un profesional que tiene mucho entrenamiento y muchas ideas. Los pacientes deben ser evaluados, y esto puede implicar, dependiendo de la situación, evaluar tanto físicamente como por escrito, entregando un historial personal y del uso de drogas. Cuando se comprende la situación, se puede formular un plan de trabajo y comenzar el tratamiento. El tratamiento frecuentemente involucra tanto el esfuerzo por modificar su conducta como el uso de medicamentos que ayuden al paciente a tolerar la abstinencia a la droga. Pero, como hemos dicho antes, el tratamiento es flexible y formulado diferencialmente para satisfacer las necesidades de distintos pacientes. Los terapeutas tienen un amplio rango de técnicas y enfoques de donde elegir.

Tratamientos conductuales

Estos tratamientos se focalizan en la conducta y en el uso de planes y prácticas que modifiquen la conducta tóxica. Las sesiones de terapia pueden ser individuales (uno a uno) con el consejero, en grupos donde varios pacientes interactúan con un líder entrenado, o en terapia familiar donde los miembros de la familia forman parte del grupo.

En las terapias individuales se puede dedicar más tiempo a las necesidades específicas del paciente. Las terapias en grupo, sin embargo, pueden ser más económicas dado que entre seis a ocho pacientes pueden compartir los costos del terapeuta. Además, los miembros más experimentados del grupo pueden ejercer como mentores y modelos para los pacientes nuevos, y dada la naturaleza pública del proceso, donde abiertamente se admiten las faltas y el consejo puede venir de muchos, puede ser una instancia poderosa. La terapia familiar puede ser efectiva cuando el paciente está en su hogar o tiene una red familiar que puede ser reclutada para asistirlo durante el proceso del tratamiento.

Las terapias que se han probado están disponibles y se usan en muchos centros. Aunque hay muchas como para resumir, aquí hay algunos ejemplos que dan una idea de qué podría deparar el futuro para alguien que comienza un tratamiento. La Terapia Cognitiva Conductual, iniciada por el Dr. Aaron Beck y otros colaboradores, se ha diseñado para ayudar al paciente a evitar la recaída. Este es un proceso en que el paciente describe situaciones de alto riesgo, situaciones en las cuales ellos conocen que podrían ser débiles y quizás caer en el uso de drogas. Una vez identificadas estas situaciones, el paciente, junto con el terapeuta, ensaya, juega roles y aprende estrategias que incluyen acciones o pensamientos que lo ayudarán a sobrevivir en situaciones de alto riesgo. Esta terapia usa las habilidades cognitivas del paciente. Esto puede ser especialmente exitoso para alguien que está intelectualmente orientado.

El manejo de contingencia es otra terapia, que ha sido estudiada por el Dr. Steve Higgins y otros colaboradores. Es una técnica que utiliza una recompensa para distraer al paciente de las conductas peligrosas. Conseguir la recompensa es contingente o dependiente de realizar una conducta específica de autocuidado o evitar comportamientos destructivos. Por ejemplo, si un paciente tiene un examen de orina negativo, que es una meta obvia de un programa de tratamiento, entonces él o ella podrían elegir un vale, que tenga algún valor. Pueden ser entradas para una película o crédito para una comida. Obtener recompensas saludables que compitan con el uso de drogas es efectivo.

Otro tratamiento es simplemente el ejercicio. Este puede ser hecho solo y a la conveniencia de cada uno. El estudio de “Monitoring the Future” mostró que los estudiantes de secundaria que realizan ejercicios regularmente tienen menos probabilidad de usar cigarrillos o marihuana que los adolescentes sedentarios³. No está claro que el

efecto del ejercicio sea directo, pero este descubrimiento podría tener implicaciones para el tratamiento.

Configuración del tratamiento

El tratamiento se entrega con distintas configuraciones y depende de la necesidad del paciente y los recursos disponibles. El tratamiento se puede dar simplemente una vez a la semana con un consejero académico en conjunto con los esfuerzos familiares. Se puede entregar a un paciente en un hospital o en una instalación especialmente diseñada para tratar a consumidores de drogas. Se puede entregar en prisión o puede ser mandatada por un juez a un infractor no violento como una alternativa a la cárcel.

El tratamiento y la prevención pueden ser facilitadas de muchas maneras. El día 16 de marzo de 2011, el periódico USA Today publicó un artículo describiendo cómo los establecimientos de educación superior están invirtiendo recursos para ayudar a los estudiantes en su recuperación. Las fiestas en los colegios secundarios y en las fraternidades universitarias son legendarias por ofrecer drogas y son peligrosas para la recuperación de algunos estudiantes. Sin embargo, algunos estudiantes están en tratamiento y necesitan un lugar en el campus donde puedan estar relativamente libres de drogas y alcohol, y alejados de personas que consumen en forma regular. En respuesta a estas necesidades algunas instituciones de educación superior están estableciendo residencias libres de drogas junto con programas activos de tratamiento. ¡Qué gran idea para ayudar a gente joven a lidiar con la adicción! Después de todo, la gente joven está entre los más vulnerables.

Medicamentos

Los medicamentos han demostrado ser una parte indispensable de nuestro repertorio de tratamiento. Son especialmente efectivos cuando se usan en combinación con consejería y tratamientos conductuales. Dada su importancia, hay grandes programas de investigación orientados a desarrollar nuevos y mejores fármacos. Existen medicamentos exitosos para consumidores de algunas drogas de abuso, pero no para todas. La **Tabla 13-1** muestra ejemplos de medicamentos para tres de las drogas más comúnmente abusadas.

Tabla 13-1 • Medicamentos para el tratamiento del abuso de drogas

Droga de Abuso	Medicamento	Comentario
Nicotina	Bupropion (Zyban®)	Usado también como un antidepresivo.
	Vareniclina (Chantix®)	Un “agonista parcial” del receptor nicotínico.
	Chicle de nicotina, inhalador	El objetivo es la terapia de reemplazo con pastillas o parches para reducir las ansias y el daño asociado al tabaco.
Alcohol	Clonidina (Catapres®)	
	Disulfiram (Antabuse®)	Hace sentir enfermo al paciente cuando toma alcohol
	Naltrexone (Depade®; ReVia®)	Reduce las ansias por el alcohol.
	Ondansetrón (Zofran®)	Un bloqueador de la serotonina que muestra resultados promisorios.
	Topiramato (Topamax®)	Un anticonvulsivante que muestra resultados promisorios.
Opioides (heroína, morfina, Oxycodona)	Metadona, Buprenorfina (Sulbetex®, Buprenex®)	Terapia de reemplazo.
	Naltrexona (Depade®; ReVia®)	Un bloqueador de receptores opioides, disponible en forma farmacéutica inyectable de acción prolongada (Vividol®).
	Nalmefene (Revex®)	Antagonista opioide de acción prolongada.

Con el paso de los años, se han desarrollado medicamentos para ayudar a los consumidores de drogas en su funcionamiento social y para que puedan estar sin consumir. Algunos de ellos se enumeran en esta tabla. Algunas veces es útil la combinación de medicamentos. Por ejemplo, un estudio reciente mostró que la combinación de parches más pastillas de nicotina da una mayor tasa de éxito para fumadores (Piper M. E. y colaboradores. “A Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial of 5 Smoking Cessation Pharmacotherapies”. *Arch Gen Psychiatry*, 66: 1254-1262, 2009).

Algunos medicamentos son utilizados como terapia de sustitución, lo que significa que ellos actúan en una manera similar a la sustancia abusada y reducen las ansias de consumo. Otros medicamentos son bloqueadores que previenen los efectos que tienen las drogas abusadas. Y otros actúan de formas que no se entienden por completo, pero que podrían modificar circuitos cerebrales involucrados en la gratificación y la adicción. Un

ejemplo de esto último es la naltrexona, que es un bloqueador de los receptores opioides, pero también es útil en reducir el consumo de alcohol. Por ejemplo, un estudio mostró que después de 60 días de tratamiento, el 60% de quienes tomaban naltrexona no había recaído en el uso de alcohol, mientras que solo el 20% de quienes tomaron una píldora de azúcar no habían recaído. En todo caso, es útil que tengamos distintas clases de medicamentos porque algunos individuos podrían presentar reacciones adversas a ciertos medicamentos.

Una controversia rodea usualmente el uso de la terapia de reemplazo como la metadona, porque su uso es “solo substituir una droga por otra”. Por ejemplo, se puede decir que la metadona es una droga opioide y usarla en un tratamiento es simplemente crear una dependencia a un opioide diferente. Hay un mercado negro de metadona (y de otros opioides con prescripción médica) donde se vende a adictos consumidores para alcanzar un estado mayor de euforia, y estos hechos generan la idea de que los sustitutos son problemáticos. De forma similar, los parches de nicotina entregan al paciente nicotina. La crítica es: ¿cuán buenos pueden ser los sustitutos? El adicto es aún un adicto. Esto es una pregunta importante y confunde a la gente en muchos niveles sociales-individuales, de agentes de la ley y legisladores.

Hay varias maneras de mirar esta controversia. Un objetivo del tratamiento es tener al adicto libre de la droga, lo cual desafortunadamente puede producir abstinencia. Cualquier cosa que podamos hacer para aliviar la abstinencia es útil. El uso de terapia de reemplazo en el corto plazo puede reducir las ansias por el consumo y la abstinencia, y dar tiempo a los adictos para que puedan cambiar tanto sus viejos hábitos tóxicos como sus patrones conductuales. Esta terapia puede reducir los daños y el peligro para los usuarios. Por ejemplo, usando gomas de mascar o un parche con nicotina se eliminan las ansias por fumar, lo cual es tóxico para los pulmones. Otro ejemplo, es el uso de metadona por vía oral para consumidores de drogas intravenosas. Los consumidores de heroína intravenosa son susceptibles a una variedad de problemas que incluyen el uso de agujas sucias e infectadas, y a la ignorancia de lo que se están inyectando realmente. La metadona administrada en forma oral por una fuente confiable elimina estas amenazas. Otra práctica que ayuda es que una medicación sustituta no es ilegal; esto elimina la amenaza de infringir la ley, lo cual es un factor de confusión y suma otro problema a la cuestión de la droga.

Hay otras, aunque más complejas, ventajas de usar algunas terapias de reemplazo, ya que estas pueden tener distintos cursos temporales de acción, lo cual puede ser útil. Por ejemplo, un medicamento sustituto que permanece durante más tiempo en la sangre puede mantener al consumidor más estable que aquellas drogas cuyos niveles sanguíneos incrementan y descienden rápidamente. Es importante destacar que el tratamiento con terapia de reemplazo usando metadona funciona efectivamente, ya que un adicto

estabilizado con metadona está más sano, sociable, estable y puede acceder a un empleo. Algunos individuos han utilizado metadona durante décadas sin efectos adversos severos. Desde esta perspectiva, el uso de la terapia de reemplazo es correcto. ¿El problema es el medicamento o lo que nosotros pensamos de este?

¿Es la adicción una enfermedad metabólica?

A pesar de sus ventajas, muchos aún sienten que la terapia de reemplazo no es la respuesta o, a lo sumo, que es una solución a corto plazo. ¿Podemos justificar el uso a largo plazo de sustancias como la metadona en programas de mantención? La mayoría de las personas que conocen del tema dice que la mantención con metadona es útil, y esto podría ser un ejemplo de dónde se requiere desafiar nuestro pensamiento tradicional de demonizar la terapia alternativa. En la década de 1960 los doctores Vincent Dole y Marie Nyswander observaron que los adictos buscaban la heroína compulsivamente, como si realmente la necesitaran para funcionar normalmente. Dicho de otra manera, la drogadicción puede ser vista como la diabetes donde los diabéticos requieren una fuente externa de insulina, cuya cantidad no es suficiente o no trabaja de manera normal en el cuerpo de un diabético. Esta es la noción de que los adictos, aunque quizás sea una pequeña fracción de nuestra población total, están buscando corregir una deficiencia metabólica de su cerebro consumiendo drogas. Dole y Nyswander examinaron la idea y seleccionaron metadona para testearla, porque era activa cuando se tomaba por vía oral, su acción duraba 24 horas y era razonablemente no tóxica. Ellos encontraron que los adictos a opioides se estabilizaron con la metadona y detuvieron su búsqueda sin control de la droga⁴. Los consumidores fueron capaces de concentrarse en su rehabilitación, ya que no estaban distraídos y bajo el control de su cerebro deficiente en la droga. Estos resultados han sido confirmados en cientos de centros y ensayos clínicos, y la mantención con metadona ha tenido un gran éxito tanto a nivel médico como social. Pacientes mantenidos con metadona no parecen distintos de los demás, y los tribunales han establecido que los pacientes no pueden ser despedidos de sus empleos por el hecho de estar tomando metadona. Desde esta perspectiva, nuestras actitudes y la estigmatización de los abusadores de drogas es el problema, no el uso de las terapias de reemplazo. Será interesante ver cómo evoluciona el pensamiento de nuestra sociedad en este tópico.

El mejor tratamiento es la prevención

La prevención incluye las políticas y medidas adoptadas para prevenir el comienzo o el abuso continuo de drogas en la población objetivo. Si podemos prevenir que la población que no consume drogas llegue a consumirlas entonces podemos reducir enormemente la carga del abuso de drogas. La idea es prevenir el daño antes de que ocurra. La publicidad contra el consumo de tabaco y drogas es un ejemplo de los esfuerzos por prevenir. ¡La prevención funciona! Por ejemplo, dos programas educativos en colegios, “Life Skills Training” (LST) y “Strengthening Families Program (SFP)”⁵, que están dirigidos a prevenir el uso de drogas, han reducido el consumo de marihuana y alcohol. El costo de estos programas puede ser solo la décima parte del costo de un año de tratamiento a pacientes ambulatorios. Los jóvenes no son estúpidos. Cuando se les habla respecto de los problemas relacionados con las drogas, muchos escuchan. La **Figura 13-1** muestra una reducción en el uso de drogas por jóvenes después de saber respecto de los daños que causan las drogas.

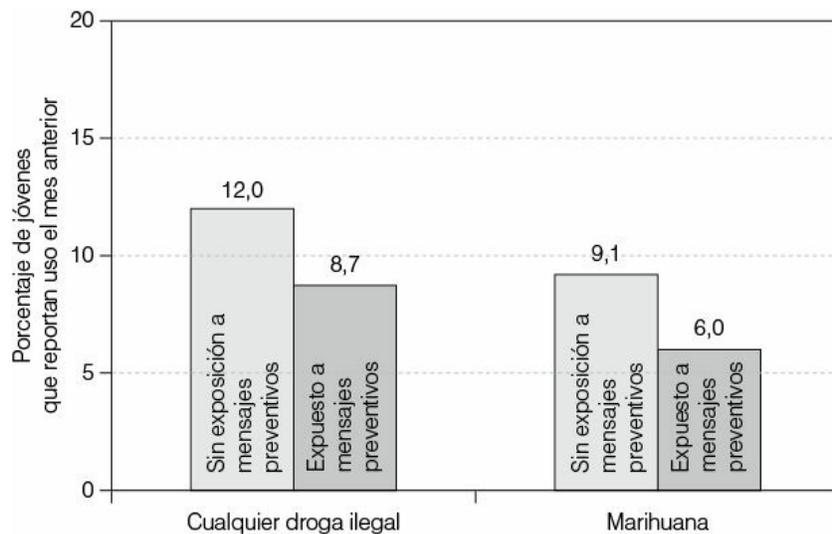


Figura 13-1 • La entrega de información respecto de los riesgos en el uso de drogas reduce su consumo (fuente NSDUH, SAMHSA, septiembre de 2008, y <http://www.whitehousedrugpolicy.gov/mediacampaign/about.html>, consultada el 23 de marzo de 2011).

¿Cómo se consigue ayuda?

Un joven adicto ha estado examinando su vida. Él está al comienzo de sus treinta años, ha perdido su trabajo y familia, algo de su estado de salud y casi todas sus pertenencias. Su familia y amigos raramente hablan con él y no parece tener donde ir. Él sabe que podría estar peor aún, pero toma la decisión de pedir ayuda. ¿Por dónde comienza?

Hay muchas maneras de encontrar ayuda. Los médicos familiares probablemente saben cómo ayudar, o al menos como comenzar. Hay también varios tipos de profesionales que se especializan en tratar a los consumidores de droga. Este grupo está en la cúspide de la pirámide, ya que tienen un entrenamiento especial necesario para evaluar y direccionar los problemas de drogas. Los consejeros académicos y los clérigos también pueden ser considerados ya que están informados y pueden mantener conversaciones confidenciales. Ellos frecuentemente son los primeros en notar los problemas con las drogas. Los inspectores escolares, en particular, quienes vigilan la conducta de los estudiantes, frecuentemente conocen si alguno está con problemas y tratan de ayudarlos.

Aunque los amigos y la familia no son profesionales, juegan un papel crítico en la búsqueda de ayuda. Ellos pueden ofrecer contención emocional y algunas veces ayuda práctica como hacer llamadas telefónicas o algún aporte financiero para el tratamiento. Ellos, probablemente, se comprometen más que un extraño en el bienestar de un paciente. Además conocen bien a la persona y pueden aportar distintos puntos de vista al problema, el cual se podría deber a un círculo de conocidos que consumen drogas, a una enfermedad, etc. La familia y amigos pueden ser un excelente punto de partida. Tal vez alguien que está en tratamiento puede ser una guía. Quizás ellos puedan patrocinar amigos en las reuniones de Alcohólicos Anónimos o Narcóticos Anónimos según sea el caso. Si alguien no puede encontrar ayuda a través de su familia y amigos, o si ellos empeoran la situación, como asumiendo que el consumidor de drogas está en situación irrecuperable, igualmente debe seguir adelante. Ir a otro lugar para conseguir ayuda.

También es posible obtener información y encontrar ayuda en Internet. Por ejemplo, el National Institute on Drug Abuse (NIDA) (página en español) y la Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA) tienen sitios web informativos. La **Tabla 13-2** muestra algunas direcciones electrónicas que se encontraron en una búsqueda reciente e incluye comentarios relevantes sobre estas direcciones. Estas organizaciones tienen personas que están disponibles para ayudar a las personas que buscan tratamiento. Algunas están conectadas a una organización específica, y otras ofrecen ayuda para encontrar tratamiento en el área donde vive el paciente. Hay programas privados donde los pacientes pagan ya sea de su bolsillo, a través de seguros o de ambos, y hay programas libres o de bajo costo tales como los que provee el Estado. Se destaca que las últimas páginas son por adicción al sexo. Es recomendable revisar las credenciales y calificaciones de cualquier terapeuta o consejero. Es posible que algunos potenciales cuidadores sean falsos o estén mal aconsejados.

Hay muchas fuentes de ayuda y muchas formas de encontrar ayuda; sin embargo, hay que asegurarse de que los terapeutas sean personas calificadas.

Resumen

El abuso de drogas es un desorden del cerebro al igual muchas otras enfermedades como la ansiedad o la depresión. El tratamiento, realizado por personas calificadas, es la solución al abuso de drogas y la adicción. Es un proceso continuo y de larga duración, más que un evento específico con un inicio y un fin. Incluso ahorra recursos y además reduce la miseria. La terapia de reemplazo, tal como la metadona, es efectiva y exitosa. Una barrera al tratamiento es el estigma asociado a ser un consumidor de drogas y el estigma debe ser soslayado. Cada persona puede ayudar modificando sus propias actitudes y ayudar a otros a ser más tolerantes e informarse sobre la adicción. Las características y los componentes de un buen tratamiento son conocidos. Prevenir el inicio en el consumo de drogas es especialmente efectivo y un objetivo importante para la sociedad.

Tabla 13.2 • Páginas web de sitios que ofrecen ayuda

Sitios web	Comentarios
www.samhsa.gov/find-help/disaster-distress-helpline/espanol	Información de utilidad
www.aa.org/pages/es_ES	Ofrece programas de rehabilitación de alcohólicos anónimos en varios países
www.na.org/?ID=bulletins-cs	Información de apoyo en español de la organización narcóticos anónimos.
http://kidshealth.org/es/teens/center/spanish-center-esp.html	Información útil para adolescentes y sus padres
www.drugfree.org/es/parent-toolkit/	Información para padres sobre drogas y alcohol
www.apg23.org/es/drogadiccion/	Información de apoyo para acceder a tratamiento
www.centroadiccionesbarcelona.com/como-ayudar-a-un-familiar-o-a-amigo-con-problemas-de-adiccion/	Información útil de apoyo para los familiares de personas con abuso de sustancias
www.drugabuse.gov/es/en-espanol	Información sobre drogas del Instituto de Drogas de EE.UU. (NIDA)
www.niaaa.nih.gov/publications/publicaciones-en-esp%C3%BIol	Información sobre alcohol del instituto de Alcohol de EE.UU. (NIAAA)
www.senda.gob.cl/	Información sobre programas de prevención y tratamiento del Servicio de drogas y alcohol de Chile (SENDA)
http://www.senda.gob.cl/tratamiento/como-acceder-a-tratamiento/?page_id=1267	En Chile, Servicio gratuito, anónimo, confidencial y disponible las 24 horas del día para personas afectadas por el consumo de alcohol y otras drogas, sus familiares, amigos o cercanos.
http://www.senda.gob.cl/tratamiento/como-	En Chile, sitio para ver disponibilidad de centros de

acceder-a-tratamiento/?page_id=1035	tratamiento en su región
www.fundacionparentesis.cl/ ; www.tomoelcontrol.cl/	Información sobre drogas y alcohol de la Fundación Paréntesis del Hogar de Cristo (Chile)

Notas finales

- ¹ McLellan, A. T., Lewis, D. C., O'Brien, C. P. y Kleber, H. D. "Drug Dependence, A Chronic Medical Illness"- *JAMA* 284(13): 1689-1695, 2000. Este es un ejemplo de un artículo que describe el consumo de drogas como un desorden cerebral que merece un cuidado médico estándar de rutina. Compara el consumo de drogas con otras enfermedades crónicas como la hipertensión, el asma, la diabetes tipo 2 y encuentra similitudes.
- ² Resumido de Adler M. y colaboradores. "The Treatment of Drug Addiction: a Review". En Graham y colaboradores, *Principles of Addiction Medicine*, Tercera Edición, Sociedad Americana de Medicina de la Adicción, p. 419, 2003. Los principios también están resumidos de *Principles of Drug Addiction Treatment: A Research Based Guide*. Rockville MD: NIDA, Capítulo 2, NIH Publication No. 99-4180. La redacción del segundo principio fue modificada levemente para hacerla más propositiva.
- ³ Mirar el artículo "Lower Rates of Cigarette and Marijuana Smoking Among Exercising Teens". *NIDA Notes*, 22(4): 20, 2009.
- ⁴ Dole, V. P. "Implications of Methadone Maintenance for Theories of Narcotic Addiction". *JAMA*, 260: 3025-3029, 1988. En este artículo, Vincent Dole describe su trabajo y experiencia en el contexto de una teoría del receptor. Este trabajo es uno de los más importantes en el campo de la investigación en adicción.
- ⁵ Por ejemplo, Spoth R. L. y colaboradores. "Longitudinal Substance Initiation Outcomes for a Universal Preventive Intervention Combining Family and School Programs". *Psychol Addict Behav*, 16: 129-134, 2002.

¿Qué nos depara el futuro?

Hay muchos temas en este libro. Uno es que el adicto es alguien que ha perdido (al menos parte) del control sobre su habilidad para buscar y consumir drogas, y esta pérdida de control lleva a malestares y problemas para el usuario de drogas. Prácticamente todas las drogas de que los humanos abusan son autoadministradas por los animales, sugiriendo que el consumo de droga es un impulso innato que está ampliamente presente en muchas especies. Más aun, muchos estudios muestran que el consumo de droga involucra sistemas fisiológicos específicos en el cerebro. Debido a que el consumo de droga altera en forma adversa la química del cerebro, nosotros podemos desarrollar medicamentos para revertir esos cambios negativos; de hecho, se han desarrollado medicamentos exitosos. El abuso de drogas produce cambios en el cerebro de larga duración (meses a años), sugiriendo que dichos cambios son la base de la naturaleza crónica y recurrente de la drogadicción. Abstenerse de las drogas por una semana o un mes después de un uso prolongado probablemente no es un tiempo suficiente para que el cerebro vuelva a su normalidad y se sane. El daño al cerebro vulnerable aumenta el impulso para consumir drogas. Las drogas actúan a través de poderosos sistemas en el cerebro, sistemas que han evolucionado para asegurar la sobrevivencia de nuestra especie. Las drogas toman control de estos sistemas naturales y causan sus efectos y adaptaciones no-naturales. Se piensa que estos factores en su conjunto son la base de la drogadicción, un trastorno cerebral o enfermedad. A pesar de que muchas personas pueden salirse de las drogas por sí mismas, muchas no pueden. Algunos individuos son más vulnerables que otros, y, al darse cuenta de que necesitan ayuda, buscan tratamiento profesional. El tratamiento para el abuso de drogas es efectivo cuando se accede voluntariamente o por demanda, y es guiado por las necesidades específicas del individuo. Se han hecho grandes progresos en el campo, y se necesita más. Pero, ¿adónde nos está llevando todo esto? ¿Qué nos depara el futuro?

Tratamiento, tratamiento, tratamiento

Muchos proveedores de tratamiento sienten que sería maravilloso si pudiéramos utilizar más y mejor lo que ya sabemos sobre el abuso de drogas. La salud pública se beneficiaría mucho aumentando la incorporación de la prevención y el tratamiento del abuso de drogas a través del país. Implicaría que una visita rutinaria al doctor incluiría detección, tratamiento si es necesario, y seguimiento como parte del sistema de cuidado primario. Suena simple, pero a lo mejor el estigma de la drogadicción es parte del problema. También se necesitan nuevos y mejores tratamientos para reducir la costosa carga de la adicción en nuestra sociedad, y el costo se mide no solo en dinero, sino también en miseria. Estudios de varios tratamientos y programas de tratamientos revelarán qué es más efectivo en los tratamientos, y dichas prácticas serán adoptadas por otros programas. Este enfoque funciona, pero tomará tiempo, dinero y apoyo. Los nuevos medicamentos son necesarios y ciertamente ayudarán en este esfuerzo. A pesar de que hay medicamentos para tratar el abuso del tabaco y el alcohol, aprobados clínicamente y por los gobiernos, no existe nada para tratar el abuso a psicoestimulantes. Claramente, hay algunas brechas que deben llenarse en el tratamiento de la adicción. También son necesarios medicamentos que tengan menos efectos adversos. En general, la mejora en el tratamiento del abuso de drogas, uno de nuestros trastornos o enfermedades más costoso, es esencial.

La prevención, que incluye educación al público sobre las drogas, es también efectiva, y más y mejores medidas preventivas son necesarias. Como sucede con el tratamiento, los estudios sobre prevención revelarán los mejores métodos para prevenir. Los estudios sobre vulnerabilidad revelarán qué grupos son los más probables que abusen de ciertas drogas, y esos son los grupos a los que se deben dirigir las técnicas mejoradas de prevención.

Moléculas de la adicción

Las drogas producen cambios en el cerebro y esos cambios son en los niveles y la actividad de varias moléculas en ciertas neuronas. Por ejemplo, las drogas parecen reducir los niveles de los receptores dopaminérgicos D2, lo que ha sido discutido previamente. Este y otros cambios dan forma a las bases moleculares y celulares de la conducta adictiva. Por lo tanto, el conocimiento de estos eventos moleculares es crítico para entender la drogadicción. Entender una enfermedad no significa necesariamente que podemos curarla, pero al menos define el problema. Este entendimiento también establece la base para una posible cura cuando se desarrollen nuevas técnicas y enfoques

a lo largo del tiempo.

La historia de la dopamina se ha contado para ilustrar cómo las sustancias químicas del cerebro median la adicción. Pero la dopamina no es el único neurotransmisor importante. Hemos mencionado otros incluyendo glutamato, GABA, serotonina, encefalinas y anandamida. La adicción es compleja e involucra sistemas y circuitos de neuronas con muchos neurotransmisores. En el futuro, esperamos especificar mejor los neurotransmisores y las neuronas que son críticas para la adicción. Hemos progresado en esto, pero queda más por hacer. Además de los neurotransmisores, un gran número de moléculas más grandes como las proteínas (transportadores, receptores y más) son importantes para la adicción. Nuevamente, hemos aprendido bastante pero queda mucho por descubrirse.

Como se detalló en los capítulos previos, sabemos algo sobre los genes involucrados en la adicción, y también sabemos algo acerca de las moléculas que están involucradas. Estamos empezando a conocer sobre la nueva ciencia de la epigenética y cómo las drogas causan cambios epigenéticos en la expresión de genes. Como se describió en el Capítulo 5, “¡El desarrollo del lado oscuro!”, los cambios epigenéticos en las neuronas del cerebro cambian los niveles de varias proteínas en las terminaciones nerviosas, como las del sistema mesolímbico. Sabemos un poco sobre los cambios inducidos por drogas en la expresión de genes y de varias moléculas. Pero este conocimiento necesita extenderse y refinarse. En el futuro se esperan avances significativos en esta área. Algún día, este conocimiento se traducirá en ganancias para nuevos medicamentos y tratamientos.

Vacunas

Las vacunas son herramientas muy importantes en la salud pública y son responsables de la erradicación de la viruela, la prevención de enfermedades de la niñez y de controlar muchas enfermedades perjudiciales. El tratamiento con vacunas resulta en el desarrollo de anticuerpos específicos para un blanco, conocido como el antígeno. El antígeno puede ser un virus, por ejemplo, pero en realidad se trata de una proteína o parte del virus. Cuando el anticuerpo se une a la proteína del virus, se previene que este infecte las células del individuo vacunado. Las moléculas de anticuerpo son proteínas en forma de Y que se unen al antígeno en la punta de ambos brazos de la Y. La unión es altamente específica para el antígeno de la vacuna, y el anticuerpo puede verse como un desactivador o bloqueador. A pesar de que más a menudo pensamos en los anticuerpos como protectores contra enfermedades infecciosas, los anticuerpos también pueden ser específicos para algunas moléculas de drogas.

En 1973, los doctores B. Wainer, F. Fitch, R. Rothberg y C. R. Schuster publicaron un trabajo en la revista Nature mostrando que los anticuerpos contra la morfina bloqueaban la acción de la morfina en un tejido funcional contráctil¹. Tradicionalmente, los anticuerpos se hacían contra moléculas grandes como las proteínas, y la generación de anticuerpos efectivos contra moléculas pequeñas como la morfina fue un logro significativo. No solo se produjeron los anticuerpos, sino que eran activos uniendo la morfina y previniendo que esta tuviera un efecto biológico. Como simple analogía, es como si alguien estuviera restringiendo a una persona de hacer algo dañino en contra de otra. El anticuerpo une la molécula y la restringe para que no pueda hacer algo. Desde ese estudio fundamental, la idea de producir vacunas contra las drogas adictivas se arraigó. Por ejemplo, se ha mostrado que la vacunación de alguien con una proteína que tiene varias moléculas de cocaína unidas a ella puede resultar en que el cuerpo produzca anticuerpos contra la cocaína. El anticuerpo se encuentra en la sangre del individuo vacunado (**ver Figura 14-1**). Se ha mostrado que este procedimiento de vacunación es efectivo para reducir los efectos conductuales producidos por la cocaína. Vacunas para drogas adictivas (cocaína, nicotina, fenciclidina [PCP] y metanfetamina) no están en uso rutinario, pero se encuentran actualmente en desarrollo. En pruebas clínicas, estas vacunas han mostrado ser efectivas y prometedoras. Por ejemplo, en un estudio reciente de la vacuna contra la cocaína, los pacientes que produjeron la mayor cantidad de anticuerpos usaron menos de esa droga, presumiblemente porque ellos experimentaron menos gratificación al consumirla. Sin esos efectos gratificantes, el acto de consumir la droga no se reforzaba. Será importante diseñar mejores vacunas y procedimientos para maximizar los beneficios de este enfoque terapéutico.

La idea de usar vacunas para tratar a los abusadores de droga tiene algunos aspectos nuevos importantes. Para plantearlo más claramente, veamos tratamientos médicos más tradicionales como el uso de metadona o naltrexona, que se utilizan para tratar a adictos a los opiáceos. Ambos medicamentos son activos, pero en distinta forma. El primero estimula los receptores opioides y el segundo los bloquea. En ambos casos, la medicación está haciendo algo al proceso cerebral de la neurotransmisión y deben llegar al cerebro para trabajar. A pesar de que es en el cerebro, ellos producen cambios útiles que benefician al usador de droga. Sin embargo, también tienen otros efectos, efectos secundarios² que no pueden evitarse. Por ejemplo, el uso prolongado de metadona puede resultar en cambios en las proteínas de la sangre y en la prolactina; además existe el riesgo de sobredosis. Todas las drogas que se usan en psiquiatría tienen que llegar al cerebro para que funcionen, y todas ellas tienen efectos secundarios y de riesgo. Pero, y esta es la parte interesante, los anticuerpos no llegan al cerebro. No tiene que hacerlo. No hacen nada a la neurotransmisión. Más bien, ellos residen en la sangre y evitan que las drogas peligrosas lleguen al cerebro. En la prueba clínica mencionada al final del último

párrafo, los anticuerpos contra la cocaína evitaban la entrada de la droga al cerebro y, por lo tanto, evitaban la gratificación inducida por la droga. Sin una gratificación, no hay incentivo para tomar la droga. El uso de vacunas para tratar el abuso de drogas será una aventura interesante en relación con el tratamiento. Es un nuevo enfoque, pero ¿se espera que sea útil en el largo plazo o se desarrollarán problemas prohibitivos? Solo podemos tratar, esperar y ver qué ocurre. Pero todos están esperanzados.

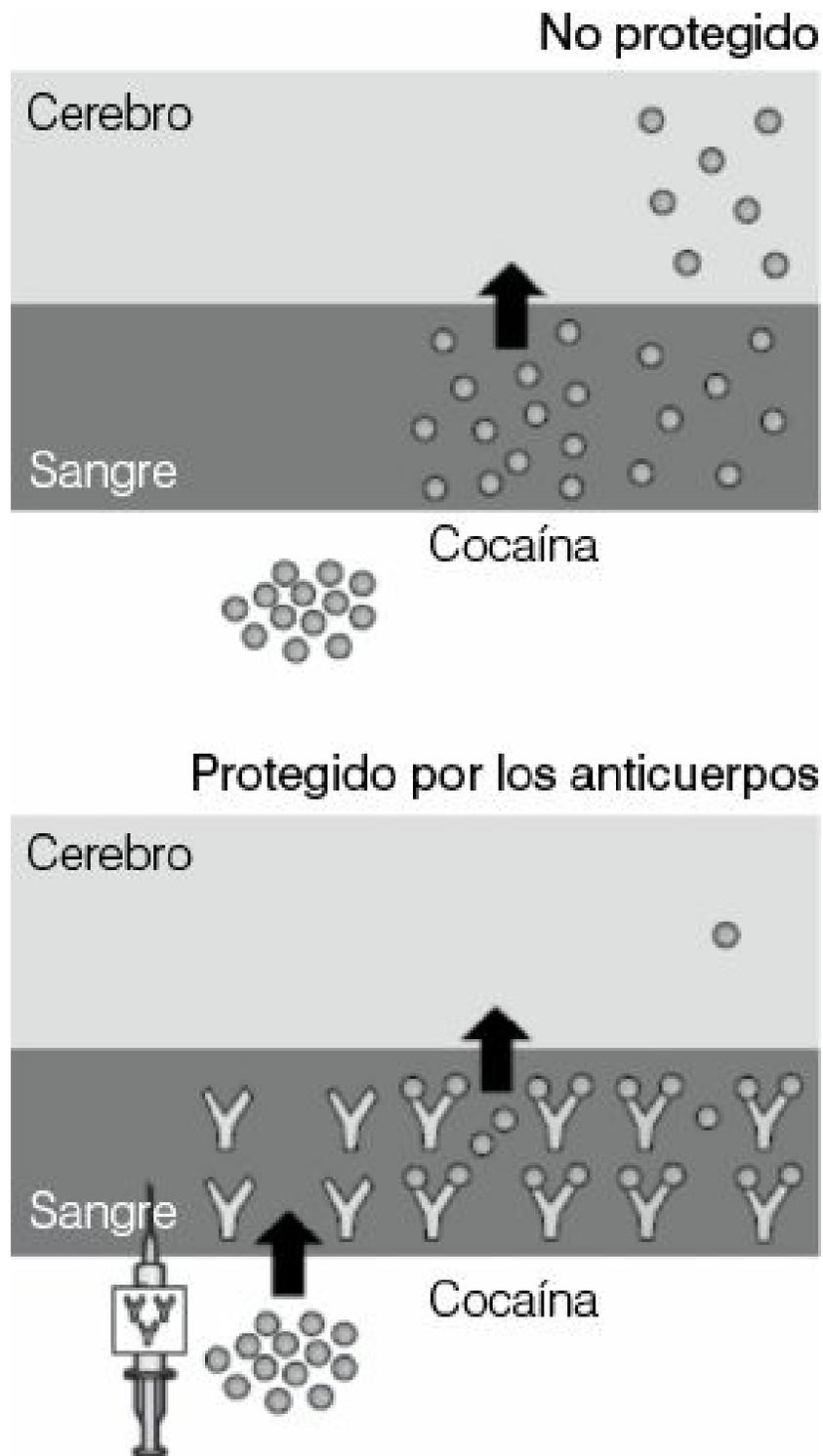


Figura 14-1 • Los anticuerpos evitan que la droga entre al cerebro. Considere la parte superior del diagrama. De izquierda a derecha se muestra la secuencia para una droga. A la izquierda, no hay moléculas de cocaína (círculos) y la sangre y el cerebro están sin droga. Luego se observa que la cocaína entra a la sangre y desde ahí difunde al cerebro donde produce sus efectos. Ahora veamos la parte inferior del diagrama. A la izquierda, la sangre tiene anticuerpos, ya sea por vacunación o por inyección directa. El segundo cuadro muestra los anticuerpos entrando a la sangre (moléculas en forma de Y) y la cocaína ingresa a la sangre por ingestión o inyección. El tercer cuadro muestra el: los anticuerpos se unen a la cocaína que está en la sangre de modo que la

droga no puede llegar al cerebro, o solamente una proporción muy pequeña accede, como se muestra al lado derecho. En el caso de las vacunas, el sistema inmune de los pacientes ha sido reclutado para producir un anticuerpo que evite o reduzca los efectos de cocaína. El Dr. Thomas Kosten, sus colaboradores y otros investigadores han estado llevando a cabo este trabajo (de Whitten, L. "Cocaine Vaccine Helps Reduce Drug Use". *NIDA Notes*, Vol. 23, diciembre de 2010).

RTI-336

Como hemos visto, se necesitan nuevos medicamentos. Debido a que no hay medicamentos para los adictos a psicoestimulantes (incluyendo cocaína, anfetamina y metanfetamina), esta es un área que requiere apoyo. Como un ejemplo, consideremos un posible candidato para un medicamento: RTI-336³. Para facilitar la discusión, veámoslo como un medicamento para usuarios de cocaína, a pesar de que puede usarse para cualquier droga psicoestimulante (**ver Figura 14-2**).

El RTI-336 es el resultado de un esfuerzo de diversos grupos de científicos con habilidades complementarias que estaban buscando un medicamento de sustitución para la cocaína⁴. ¿Cuáles son las propiedades que queremos en tal medicamento? Primero, debiera ser menos tóxico que la cocaína. Esta droga actúa en muchos sitios en el cerebro, y un medicamento que solo actúe en el sitio adictivo de la cocaína sería deseable de modo de evitar otras acciones no relacionadas (efectos secundarios)⁵. Siguiendo, la cocaína llega al cerebro rápidamente y, dependiendo de cómo se toma, puede generar la rápida sensación de placer (rush) buscada por los adictos. Un medicamento será mejor si llega más lento de modo de que se menos disruptivo emocionalmente y menos adictivo. (Se piensa que las drogas que entran rápido al cerebro son más adictivas que las que entran más lento). La duración de la acción de la cocaína es como de una hora y media, y se supone que es la razón por la cual los usuarios usan dosis altas o repetidas en un período de varias horas. Un medicamento debiera tener un tiempo largo de acción para lograr un efecto terapéutico continuado, de modo que no sea necesario tomarlo muy seguido. Los medicamentos que deben tomarse muy seguido son menos exitosos, porque la gente olvida tomarlos con la frecuencia necesaria. Finalmente, una prueba de laboratorio realista es que una inyección del medicamento candidato a un animal produzca una reducción en la autoadministración de la cocaína. Resulta que RTI-336 (**ver Figura 14-2**) es un candidato ideal como medicamento por varias razones. Es selectivo para el transportador de dopamina, el cual es responsable de las propiedades adictivas de cocaína, entra al cerebro mucho más lento que la cocaína, y la duración su acción es mayor que la de cocaína. Además, su inyección en animales reduce la autoadministración de cocaína. Los estudios preclínicos de toxicidad muestran que RTI-

336 tiene baja toxicidad. Pero, se necesitan más pruebas clínicas para mostrar que actúa efectivamente en adictos a psicoestimulantes.

¿Hay inconvenientes o preocupaciones? Sí, como las hay con cualquier nuevo medicamento potencial. ¿Se descubrirán efectos adversos no conocidos? ¿Continuará siendo efectivo o se desarrollará tolerancia? ¿Crearás controversia el hecho de que es un medicamento sustituto⁶? Estos son situaciones que deben ser consideradas por las agencias reguladoras y por los doctores como con cualquier nuevo candidato como medicamento.

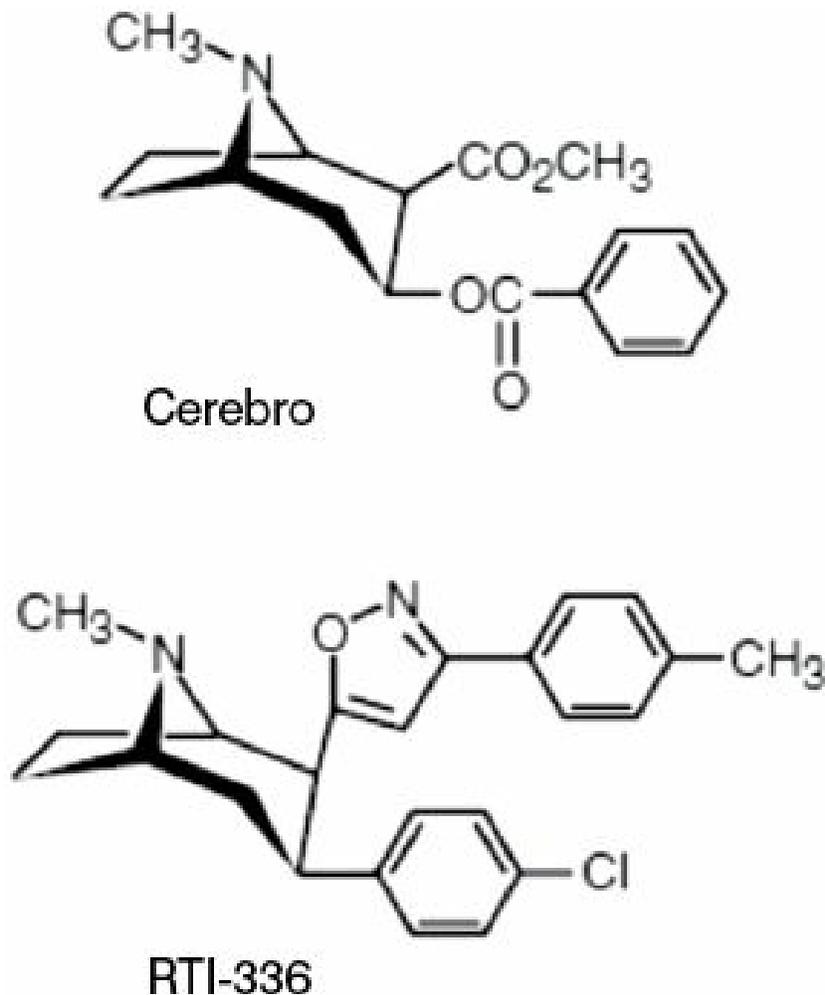


Figura 14-2 • Estructura química de cocaína y RTI-336. Uno puede notar a simple vista que el RTI-336 y la cocaína son similares en muchas formas y diferentes en otras. La similitud entre ambas es la razón por la que RTI-336 actúa como cocaína y puede ser considerada un medicamento sustituto de la droga. Las diferencias, sin embargo, son claves. El RTI-336 es más específico y selectivo que la cocaína al actuar, llega al cerebro más lentamente y parece no tener efectos tóxicos prohibitivos. El compuesto fue sintetizado por el Dr. Ivy Carroll y sus colegas en el Research Triangle Institute (RTI). (El Dr. Ivy Carroll proporcionó la imagen).

¡El estigma de ser un drogado!

El uso de droga y la adicción son estigmatizados. Significa que los usuarios de drogas son, a menudo, vistos en menos, y no totalmente iguales o aceptables. Son vistos tal vez como menos funcionales o capaces. ¿Los consideraríamos para un trabajo que fuera importante para nosotros? Nos preocuparíamos de su confiabilidad y de su rendimiento. Sabemos que su problema es de larga duración y nos preguntaríamos cuánto tiempo es suficientemente largo sin recaída. Cuando ellos tienen antecedentes penales relacionados con drogas, muchos sienten que es demasiado, y son aun más estigmatizados.

Los usuarios de drogas usualmente están al tanto de esto e incluso deben pensar en los mismos temas. Esto puede contribuir a su auto estigmatización, agregando un problema de autoestima al ya grande de la droga. Su motivación disminuye: “¿Por qué debiera terminar el colegio? No me darán un trabajo de ninguna manera por mi registro policial”. Tratar de dejar el consumo solo parando de consumir para luego recaer, los hace perder su confianza en que son capaces de dejar de usarla. Ellos pueden sentirse atrapados y sin esperanza. Algunos más bien usarán drogas antes que enfrentar el estigma de ser catalogados como adictos, ¿para qué luchar contra esto? Debido a que el uso de drogas a veces es más o menos secreto, el ir a tratamiento es similar de hacerlo público y oficial. Si buscar tratamiento crea más trabas para el usuario, ellos preferirán continuar manejando el asunto por su propia cuenta. Las familias que normalmente ayudan cuando ocurre una enfermedad podrían negarse o estar atemorizadas de estigmatizarse ellas mismas o todos en la familia cuando la enfermedad es la drogadicción. En general, el estigma puede ser debilitante. Pero el mundo tiene muchos adictos que se han recuperado, y la recuperación es posible. Es posible dejar la droga y comenzar a llevar una vida normal. A veces es un camino largo, de modo que es mejor empezar tan pronto como sea posible. Hay muchos que están dispuestos a ayudar a la recuperación de los adictos y ellos pueden hacer una gran diferencia. Debido a que hay muchas maneras de ayudar, la gente necesita estar disponible y en sintonía con las necesidades. Por el temor a la estigmatización, la discreción es vital en cualquier ayudante. Una conversación de apoyo o sugerencias de cómo obtener apoyo pueden hacer mucho con una promesa de discreción. Pero todos necesitamos mirarnos nosotros mismos: ¿podemos aceptar que un usuario de drogas puede recuperarse? ¿Podemos ayudarlos y dejar de lado nuestros propios juicios? Estas cosas son necesarias para ellos y para nosotros.

Legalización o despenalización

El problema de la droga ilícita es frustrante. Tratar de detener la entrada de drogas

ilegales a nuestros países, o que se hagan en el país, no ha sido exitoso. Hay victorias en la forma de incautación que se publicitan mucho o victorias militares en los países productores, pero el problema continúa. Los adictos a las drogas continúan usando estas drogas a pesar de los serios problemas que causan, y el crimen relacionado con drogas está lejos de acabarse. Los adictos y sus familias reclaman por el estatus ilegal de muchas drogas porque agrava el problema. Por ejemplo, solo la posesión de una droga puede ser ilegal y resultar en un juicio caro o en reclusión. Estos pueden interferir con encontrar el tratamiento apropiado. Ante este tipo de circunstancias, ayudar a un adicto arrestado puede incluso crear riesgos legales al ayudador. Por estas razones, muchas personas han propuesto que algunas drogas ilegales sean legalizadas. Se argumenta que esto reduciría el costo de estas drogas, a lo mejor proveyendo entrada por impuestos, reduciendo los costos de la sociedad para aplicar la ley y ahorrando el estigma adicional para los usuarios de droga por quebrantar la ley. Un registro de la prisión puede ser un obstáculo significativo para la recuperación plena y para trabajar en la sociedad. La legalización suena interesante y buena para algunos, pero ¿es realmente una buena idea?

Si vemos el abuso de droga solamente como un problema penal o legal, entonces la legalización sería un foco y podría discutirse, a pesar de que no es simple ni mucho menos. Pero el abuso de droga es un problema **diferente**. Es un trastorno del cerebro, y en ese sentido la legalización no ayudará, y, de hecho, muy probablemente el uso de drogas empeorará. La razón por la que empeorará es porque la legalización aumentará la disponibilidad de las drogas. Si las drogas están más fácilmente accesibles, entonces habrá más personas dependientes de las drogas, y esa dependencia se sabe que crea problemas a los usuarios. Una evidencia clara para esto se muestra en la **Figura 1-1** y en su leyenda. Las drogas legales como el alcohol y la nicotina son mucho más amplia y frecuentemente usadas que las drogas ilegales por un factor de alrededor de diez. Imagine qué pasaría si las drogas ilegales se hicieran legales. Heroína, cocaína, y anfetamina no son menos adictivas que el alcohol y la nicotina. Una perspectiva de salud pública dice que la legalización, como una política sin restricciones, no ayudará e incluso muy probablemente hará mayor el daño ya que habrá más usuarios de drogas. Pero, es posible que la reducción de algunas penas (despenalización) pudiera ser útil en algunos casos. Hay una diferencia entre legalización y despenalización.

El 17 de junio de 2011, en el 40° aniversario de la “guerra contra las drogas” el presidente Jimmy Carter escribió un artículo de opinión en el *New York Times* (p. A31), titulado “Detengamos la Guerra Global contra las Drogas”. Él cita encuestas mostrando que la “guerra” ha fallado. En los últimos diez años, el consumo de drogas ha aumentado de manera significativa: 34,5 por ciento para los opiáceos, 27 por ciento de la cocaína, y 8,5 por ciento para el cannabis. Más aun, las políticas actuales han contribuido a la creciente población carcelaria en su país (EE.UU.) ¡con más de 3 por ciento de los

adultos estadounidenses encarcelados o en libertad condicional! Se trata de una proporción mayor que en cualquier otro país industrializado. La “guerra contra las drogas” parece más dañina que el problema de la droga en sí. Él señala que la

Comisión Global en Políticas de Drogas ha recomendado no enfatizar en el consumidor de bajo nivel, no violento, y que los esfuerzos deben dirigirse a las organizaciones criminales y violentas internacionales. El tratamiento debe ser el foco para el usuario promedio de drogas.

El Dr. Avram Goldstein, un líder en la investigación en el campo de la adicción a drogas, piensa que ni una prohibición total ni una legalización total son buenas ideas, y que la droga es única y requiere su propia consideración y nivel de control⁷. Él ha hecho numerosas sugerencias. El alcohol y el tabaco están disponibles y debieran tomarse una serie de medidas para disminuir su disponibilidad. Las drogas opiáceas como heroína y los psicoestimulantes (por ejemplo, cocaína) están actualmente regulados y debieran seguir estándolo debido a que son peligrosas. La marihuana no es inofensiva, pero a lo mejor algunas penas asociadas a su uso y posesión debieran reducirse. Otras drogas como inhalantes son tóxicas y a menudo son usadas por niños; debieran incluirse para prevención de su consumo. Muchas de estas ideas han sido discutidas por profesionales de la salud pública y se ha tratado de implementarlas en varias formas. El Dr. Griffith Edwards, un experto de Gran Bretaña, también ha comentado sobre el problema del alcohol y ha hecho sugerencia similares⁸. En todo caso, la drogadicción es una enfermedad seria con muchas consecuencias para el usuario, y cualquier política o acción debe tomar esto en consideración.

¿Cuál debe ser nuestra actitud y cómo podemos ayudar?

Algunas recomendaciones razonables para combatir el abuso de drogas son las siguientes.

Tratar el abuso de drogas como un problema de salud pública y apoyar la reducción del uso de drogas con tratamiento y educación para la prevención. (Esto no quiere decir que los usuarios de drogas que infringen la ley no debieran ser responsabilizados). Enfocarse en los daños colaterales causados por las drogas. Esto incluye la diseminación de enfermedades infecciosas como VIH y las enfermedades de transmisión sexual, debido a las malas prácticas de salud y al pobre juicio consecuencia del uso de drogas. Apoyar los esfuerzos de prevención, ya que son la forma menos costosa para reducir los costos del abuso de drogas en la sociedad. Prevenir el uso en niños, debido a que la gente que no usa drogas entre los 10 y los 20 años es mucho menos probable que comiencen su uso más tarde. Apoyar con fondos crecientes la investigación en el proceso de la adicción, tratamiento, prevención y políticas de drogas. Finalmente, ayudar a prevenir la

estigmatización de los abusadores de drogas de modo que ellos soliciten ayuda más fácilmente.

Resumen

Las lecciones de la historia sugieren que el abuso de drogas, en una u otra forma, estará con nosotros en el futuro, a pesar de que es destructivo para el usuario de la droga y la sociedad. En consecuencia, es esencial entender este trastorno cerebral y mejorar su tratamiento y prevención. Esto requiere de apoyo público sostenido para investigación adicional y tratamiento, y un esfuerzo constante contra el estigma contraproducente de esta enfermedad.

Notas finales

- ¹ Wainer, B. H., Fitch, F. W., Rothberg, R. M., C. R. Schuster. "In Vitro Morphine Antagonism by Antibodies". *Nature*, febrero 23; 241(5391): 537-538, 1973.
- ² Cada medicamento que usamos tiene efectos adversos a alguna dosis. La aspirina puede provocar sangramiento estomacal. Algunos antidepresivos pueden causar una reducción del deseo sexual. Algunos antibióticos causan diarrea. Los doctores se entrenan para saber esto y evaluar si el riesgo del paciente vale la pena. La razón entre riesgo y beneficio es una consideración importante para cada medicamento.
- ³ Yo, el autor, lideré el primer equipo de prueba. El líder de la síntesis química fue el Dr. Ivy Carroll, y el Dr. Leonard Howell llevó a cabo las pruebas de autoadministración. También debo revelar que soy uno de los desarrolladores del RTI-336 y cocomparto una patente por él. Las publicaciones relevantes incluyen: Carroll, F. I., Pawlusch, N, Kuhar, M. J., Pollard, G.T. y Howard, J. L. "Synthesis, Monoamine Transporter Binding Properties, and Behavioral Pharmacology of a Series of 3, -(Substituted Phenyl)-2, -(3'-substituted Isoxazol-5-yl)tropanes". *J Med Chemistry*, 47 (2): 296-302, 2004. Carroll, F. I., Howard, J. L., Howell, L. L., Fox, B. S. y Kuhar, M. J. "Development of the Dopamine Transporter Selective RTI-336 as a Pharmacotherapy for Cocaine Abuse". *AAPS Journal*, 8(1): E196-E203, 2006.
- ⁴ Ibid.
- ⁵ El sitio adictivo para la adicción a la cocaína es el transportador de dopamina, y la cocaína bloquea el transportador. La cocaína, en esa forma, aumenta el nivel de dopamina en la sinapsis y aumenta la transmisión dopaminérgica. Ver también la Figura 4-4 y la Figura 11-4 de los Capítulos 4 y 11, respectivamente.
- ⁶ Los medicamentos sustitutos se discutieron en el Capítulo 12, "Mujeres y adolescentes". Sustitutos exitosos son los parches de nicotina y la metadona para adictos a la nicotina y a opiáceos, respectivamente. Un medicamento sustituto para la cocaína, por ejemplo, actuaría de la misma manera que la droga, pero tendría otras propiedades que lo hacen útil como medicamento.
- ⁷ Goldstein, A. *Addiction: From Biology to Drug Policy*, Second edition. Nueva York: Oxford University Press, p. 293, 2001.
- ⁸ El Dr. Griffith Edwards ha comentado sobre alcohol y bienestar público en publicaciones como: Edwards, G. "Alcohol policy and the public good". *Addiction*, 92 (Suppl 1): S73-9, 1997; Edwards, G. "The Trouble with Drink: Why Ideas Matter". *Addiction*, 105: 797-804, 2010.

Glosario

- Abstinencia** Cese del uso de una droga que puede resultar en un estado desagradable. Dependiendo de su severidad puede ser incluso de alto riesgo para la vida.
- Abuso de una droga** Uso de una droga hasta el punto en que no provee ningún beneficio y que pone en peligro al usuario debido a los efectos secundarios o adicción. También se ha descrito como un patrón alterado del consumo de una droga.
- Acetilcolina** Un compuesto químico. Un neurotransmisor que se encuentra en el cerebro y en la unión neuromuscular.
- Adicto** Alguien dependiente de drogas para mantener su funcionamiento y/o un estado de bienestar. El DSMIV TR tiene la definición oficial de una variedad de estados del uso de droga.
- ADN** Un ácido nucleico correspondiente al material genético de un organismo que se encuentra en los cromosomas.
- Amígdala** Una estructura ubicada en el interior del cerebro; se sabe que juega un papel en la memoria emocional y en el miedo.
- Anticuerpo** Proteína con una forma específica derivada del sistema inmune que ayuda a unir e inmovilizar proteínas extrañas como las de virus y bacterias.
- Antígeno** Una molécula capaz de desencadenar una respuesta inmune y la producción de un anticuerpo específico contra el antígeno.
- Área del tegmento ventral** Estructura cerebral que forma parte del sistema límbico y que está asociada a la gratificación y el reforzamiento. Contiene los cuerpos celulares de las neuronas dopaminérgicas cuyos axones proyectan a regiones del cerebro anterior como el núcleo accumbens.
- ARNm** ARN mensajero. Se transcribe de una secuencia de ADN para finalmente ser traducido en proteínas.
- Autoadministración de droga** Procedimiento por el cual una droga es ingerida por un sujeto que controla el proceso. Este procedimiento es importante porque sirve para definir si una droga tiene potencial adictivo, ya que todas las drogas que son abusadas por los seres humanos son autoadministradas por los animales.
- Autoestimulación eléctrica (AEE)** Procedimiento en el cual la estimulación de un electrodo en ciertas partes del cerebro es gratificante y reforzadora, y es mantenida por el sujeto que tiene control sobre la estimulación.
- Autorradiografía de un receptor** Técnica utilizada para analizar la ubicación microscópica de una droga y de receptores a neurotransmisores en rebanadas de tejido.
- Axón** La extensión celular desde el cuerpo de una célula nerviosa que lleva el potencial de acción o impulso y que termina en el terminal nervioso.
- Bioterio o vivero** Área resguardada para mantener los animales de laboratorio.
- Circuito neuronal** Una red de diferentes regiones del cerebro que se coordinan entre ellas para ejecutar una función particular. Una serie de neuronas interconectadas.
- Clave** Cualquier cosa asociada con el uso de una droga que, cuando el sujeto se expone, puede restablecer el uso de la droga después de una abstinencia.
- Corteza cerebral** La parte del cerebro anterior más nueva y más altamente evolucionada que se piensa que representa nuestras habilidades de lenguaje, cognitiva, memoria, y percepción sensorial-motora.

- Corteza orbitofrontal** Parte de la corteza frontal que se asocia a emociones, gratificación y toma de decisiones.
- Cortisol** Una hormona esterooidal derivada de la glándula suprarrenal que se libera para realizar una serie de acciones metabólicas en respuesta al estrés.
- Cromosomas** Un arreglo específico de ADN y proteínas que se encuentra en los núcleos de las células y que contiene los genes.
- Descriminalización** El proceso de eliminar o disminuir una falta por ofensas realizadas bajo el efecto de una droga.
- Dendrita** La región que se extiende desde el cuerpo celular de una neurona y que recibe sinapsis con terminales nerviosos de otras neuronas.
- Dopamina** Un neurotransmisor que se reconoce por su rol en la gratificación y el refuerzo.
- Droga** En este libro, una sustancia que produce gratificación y refuerzo cuando se ingiere y que puede provocar un estado de adicción.
- Epigenética** El estudio de las influencias o mecanismos no genéticos que, sin cambiar el ADN, resultan en cambios en la expresión de genes de un individuo. El mecanismo generalmente involucra la metilación del ADN o cambios en las histonas que cambian el acceso al ADN.
- Extinción** En estudios en animales, se refiere al período en que la drogas se retiran para que la conducta de búsqueda de la droga se detenga.
- Escáner PET** Un escáner que se produce por tomografía de emisión de positrones. Es una técnica de imagen que usa una traza radiactiva para examinar cómo los órganos del cuerpo están funcionando o para examinar los niveles de varias proteínas como los receptores.
- Expresión génica** Un proceso en que los genes se traducen en ARN y luego en proteínas.
- Factores de transcripción** Moléculas, típicamente proteínas, que regulan la expresión de un gen interactuando con sitios en la región promotora del gen.
- Fosforilación** Un proceso molecular en el que se agrega un grupo fosfato a una molécula orgánica, principalmente proteínas, para alterar o modificar su función.
- Gen** Segmentos hereditarios del ADN que codifican para proteínas.
- Giro cingulado anterior** Una parte de la corteza cerebral asociada con importantes funciones cognitivas como la detección de error, empatía y expectativa de gratificaciones.
- Glándula pituitaria** Una glándula endocrina que se encuentra en la base del cerebro y que es responsable de producir muchas hormonas corporales.
- Glándula suprarrenal** Ubicada sobre los riñones, participa en la respuesta de estrés liberando cortisol y otros compuestos.
- Haz del cerebro medio** Un área del cerebro que es parte del sistema de la gratificación y que contiene fibras que conectan el área del tegmento ventral con el núcleo accumbens.
- Hipotálamo** Una estructura ubicada en el interior del cerebro con numerosas funciones homeostáticas que son esenciales para la sobrevivencia, como alimentación, sexo y dormir. Es responsable de controlar al sistema nervioso autónomo y el sistema endocrino.
- In vitro** Estudios que se realizan en el laboratorio con un tejido biológico que se ha extraído de un organismo intacto.
- Legalización** Proceso de legalización del uso de una droga.
- Manual de Diagnóstico y Estadística de los Trastornos Mentales (DSM)** Publicado a través de la Asociación Americana de Psiquiatría. La versión actual es la DSM V. Provee las descripciones y códigos para el diagnóstico de los trastornos mentales e incluye los trastornos de uso de sustancias.
- Medicamento** Una sustancia o droga terapéutica que es útil para tratar una enfermedad.
- Mutación genética** Una alteración en la hechura química de un gen que probablemente lleve a una expresión génica alterada o a una proteína alterada. A pesar de que esto puede causar enfermedades serias, también es posible que una mutación no conlleve consecuencias funcionales.

Neurona Una célula cerebral que consiste en un cuerpo celular con dendritas y un axón que da origen al terminal nervioso.

Neurotransmisor Un mensajero químico que permite la comunicación entre neuronas.

Norepinefrina (también llamada noradrenalina) una hormona y neurotransmisor que realiza una serie de funciones.

Núcleo El organelo de las células eucariontes que contiene el material genético. También se usa para denominar una región del cerebro que se distingue por su organización y ubicación.

Núcleo accumbens Una estructura del cerebro conocida por su rol en la gratificación y el reforzamiento.

Número variable de repeticiones en tándem Secuencia de nucleótidos que se repite en un pedazo de ADN un número variable de veces.

Péptido CART Un neuropéptido y neurotransmisor que actúa en muchas regiones del cerebro y se piensa que juega un papel en la alimentación, el estrés y la gratificación.

Perinatal Alrededor del momento del nacimiento.

Plasticidad Un proceso importante por el cual la experiencia altera nuestra química neuronal, estructura, o función, que resulta en cambios en los circuitos neuronales. Se piensa que es la base de procesos como la memoria y la adicción a drogas.

Polimorfismo de nucleótido único Tipo común de variación genética en la cual un nucleótido se reemplaza por otro nucleótido diferente en una parte del ADN. En una población de individuos, algunos pueden tener genes que difieran de los de otros por un solo nucleótido.

Potencial de acción Un impulso eléctrico que se mueve a lo largo de un axón y causa la liberación de un neurotransmisor desde el terminal nervioso. Un cambio en el potencial eléctrico de la membrana de una célula que es necesario para la comunicación entre células.

Promotor Región de un gen que es responsable de regular su expresión.

Recambio de proteína Proceso por el cual una proteína es sintetizada, degradada y reemplazada.

Receptor Proteína con una estructura específica para unir y recibir una molécula neurotransmisora. Después de que se une el neurotransmisor, se produce un cambio tal que el receptor media otro tipo de cambio, ya sea metabólico o iónico. Los receptores toman una señal química (neurotransmisor) y la cambian a otro tipo de señal (cambios metabólicos o en voltaje de la neurona postsináptica). Dos clases importantes de receptores son los receptores ionotrópicos (con un canal iónico) y los receptores acoplados a proteína G.

Reforzamiento Período en que el usuario de droga expresa más frecuentemente una conducta de búsqueda de la droga. También consiste en reacciones complejas hacia una droga que hacen que el organismo repita la ingesta de la droga y las acciones asociadas.

Saliencia Novedad y llamada de atención.

Sensibilización Ocurre cuando la exposición repetida a un estímulo lleva a una mayor respuesta a lo largo del tiempo.

Septum Un término anatómico para una pared o estructura divisoria. También, una región del cerebro anterior.

Sinapsis Pequeña unión entre un terminal nervioso y la siguiente neurona. El neurotransmisor se libera desde el terminal y difunde a través del espacio sináptico para actuar en los receptores presentes en la neurona postsináptica siguiente.

Sistema límbico Una red de estructuras cerebrales responsables de la gratificación, reforzamiento, emoción, memoria y olfato.

Sistema mesolímbico Una vía dopaminérgica que es comúnmente asociada con la gratificación y que se extiende desde el cerebro medio a la parte anterior del sistema límbico.

Terapia conductual Una terapia para tratar a abusadores de drogas que se enfoca en las conductas o acciones de los pacientes.

Tolerancia Ocurre cuando se necesita una cantidad más y más grande de la droga para lograr el mismo efecto.

Transducción de señal Proceso de transmitir una señal desde el exterior al interior de una célula. También se

refiere al proceso en que un neurotransmisor resulta en la activación de vías metabólicas intracelulares, algunas de las cuales pueden alterar la expresión génica.

Transportadores Proteínas en las membranas neuronales que bombean neurotransmisores desde el exterior al interior de un terminal nervioso a través de la membrana.

Variante génica Un gen con una mutación menor en un organismo que lo hace diferente del mismo gen en otro organismo.

Vulnerabilidad El grado en que una persona es propensa a abusar de las drogas. Hay factores biológicos y ambientales.

Índice

Título	2
Créditos	3
Índice	5
Agradecimientos	7
Presentación	8
Introducción	10
Capítulo 1 • ¿Qué hay en este libro y por qué debiera leerlo?	13
Capítulo 2 • Grabado a fuego: qué nos dicen los animales sobre el deseo del humano por las drogas	25
Capítulo 3 • Sintién dose bien: el sistema de gratificación propio del cerebro	38
Capítulo 4 • El ABC de la acción de las drogas en el cerebro	47
Capítulo 5 • ¡El desarrollo del lado oscuro!	64
Capítulo 6 • ¿Por qué las drogas son tan potentes?	78
Capítulo 7 • El cerebro está cambiando, ¡por un largo tiempo!	88
Capítulo 8 • ¿Puedo volverme un adicto?	98
Capítulo 9 • Estrés, estatus social y drogas	112
Capítulo 10 • Juego, sexo y comida	123
Capítulo 11 • ¿Qué más me hacen las drogas?	130
Capítulo 12 • Mujeres y adolescentes	146
Capítulo 13 • Tratamiento: ¿cómo puedo mejorar?	155
Capítulo 14 • ¿Qué nos depara el futuro?	170
Glosario	183