

Estrés y conducta adictiva

Gastón Castellanos,¹ Escobar A,² Gómez González B²

RESUMEN

Sin excepción, cada día, todos los seres humanos se ven afectados por las diversas modalidades de estrés. La respuesta al estrés es variable en forma individual según la experiencia de cada persona. En el intento de buscar alivio a la respuesta al estrés se recurre a diversos procedimientos que incluyen desde el ejercicio físico, hablar del problema con un conocido, ingerir bebidas alcohólicas o llegar a utilizar drogas de abuso. La adicción a drogas de abuso se inicia, por lo general, en aquellas personas que buscan voluntariamente una experiencia tanto placentera como para elevar el talante, a pesar de que estén conscientes de los indeseables efectos secundarios que conducen a la dependencia y a la conducta compulsiva de la adicción, la cual lleva al adicto a repetir la toma de la droga, fuera de todo control y, lo más grave, al riesgo duradero, permanente, de múltiples recurrencias. La conducta compulsiva, la persistencia y la recurrencia se deben a mecanismos cerebrales, cambios moleculares y estructurales, similares al substrato de la memoria. Las drogas adictivas no son solamente placenteras, sino que también generan conductas que refuerzan el efecto, y crean cronicidad con múltiples recurrencias, tolerancia, dependencia y síndrome de abstinencia. Los estudios llevados a cabo en los casos de adicción, tanto en seres humanos como en modelos animales, sobre todo en roedores, indican que las anomalías conductuales asociadas están relacionadas a cambios en el cerebro, moleculares y celulares. Los cambios en la vía dopamínérgica del área tegmental ventral al núcleo accumbens, y otras estructuras interconectadas, también incluyen cambios en la transcripción de genes, en el ARN, procesamiento de proteínas, y en la estructura sináptica. Todos los cambios específicos hasta ahora identificados no poseen la suficiente duración para constituir evidencia firme de las conductas asociadas con la adicción.

Palabras clave: área tegmental ventral, núcleo accumbens, sistema límbico, anfetamina, opiáceos, cocaína, marihuana, tetrahidrocannabinol, nicotina, alcohol.

Rev Mex Neuroci 2006; 7(1): 21-29

Stress and addictive behavior

ABSTRACT

As it is well known, all living humans are subject to daily effects of stress; the stress response varies among individuals depending on the experience that has endowed each person to learn how to deal with stress. Stress relief may be obtained by procedures that lead the subject to "forget" the bad situation or to relax, for instance physical exercise, talking the problem to someone else, drinking alcoholic beverages or using drugs of abuse. Drug addiction develops in persons voluntarily seeking relief from a depressive situation, usually linked to personal catastrophic event, death of a dear family member or a valuable loss of personal belonging, or else also voluntarily aiming to a novel mood enhancing experience, in spite of being conscious of the unwanted effects – dependence – arising from repetitive drug taking, the most serious being addiction, a persistent state in which compulsive drug use escapes control. Addictive drugs besides providing a pleasant rewarding experience also generate reinforcing behaviors of the drug effects leading to tolerance, dependency compulsion, persistence, chronicity with multiple relapses and withdrawal syndrome. The compulsion and persistence are based on pathological molecular mechanisms similar to those involved in memory. Studies done both in humans and rodent models of addiction indicate that key behavior abnormalities associated with addiction are related to changes in the brain, both at molecular and cellular levels. The plastic changes in the dopaminergic VTA - NAc pathway and the interconnected structures, also include changes in the gene transcription, RNA and protein processing and in synaptic structure. All the specific changes so far identified are not sufficiently long lasting to account for the behaviors associated with addiction.

Key words: Ventral tegmental area, accumbens nucleus, limbic system, amphetamine, opioids, cocaine, marijuana, tetrahydrocannabinol, nicotine, alcohol.

Rev Mex Neuroci 2006; 7(1): 21-29

INTRODUCCIÓN

Hans Selye^{1,2} introdujo el concepto de stress en medicina y desarrolló la teoría del síndrome general de adaptación (SGA): "estrés es una respuesta inespecífica del cuerpo a cualquier demanda que se ejerza sobre él mismo". Mucho se ha avanzado en el estudio de los mecanismos fisiológicos y bioquímicos involucrados en el estrés, y en particular la compleja interacción neuroendocrina del eje hipotálamo-

1. Colegio de Ciencias de la Conducta del Instituto Mexicano de Cultura.
2. Departamento de Biología Celular y Fisiología, Instituto de Investigaciones Biomédicas.

Correspondencia:
Alfonso Escobar
Depto. de Biología Celular y Fisiología, Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM, Ciudad Universitaria, 04510, México, D.F.
Correo electrónico: alesiz@servidor.unam.mx

hipófisis-tiroides-suprarrenal. Abunda la literatura sobre el estrés y su repercusión en la salud física y mental, pero aún es mucho lo que se ignora para prevenirlo y combatirlo de manera eficaz.

La adicción a las drogas se considera conducta impulsiva o compulsiva, que termina en recurrencia crónicamente. Los drogadictos con trastorno del control en el consumo de drogas manifiestan intensa sensación de tensión o de alertamiento justo antes de llevar a cabo el acto de drogarse; placer, gratificación o alivio cuando lo hacen, y terminan con remordimiento, reproche y sentimiento de culpa.³

La vulnerabilidad para desarrollar adicción a drogas se basa en una combinación de factores que incluye factores ambientales, estresores y genéticos; todos ellos se asocian con los efectos de la droga utilizada que influyen en pasar del uso intermitente al continuo, de la transición del abuso a la adicción, y de la propensión a recurrir una vez que se ha logrado un periodo libre de la droga.⁴ En los seres humanos y en modelos animales experimentales, el estrés incrementa la motivación y vulnerabilidad para el uso de drogas;⁵ durante las etapas iniciales del consumo de drogas, el estrés aumenta la sensibilidad a las drogas adictivas, con lo que hace al individuo más susceptible a los efectos reforzantes de las mismas. Durante periodos de abstinencia, la exposición de los individuos a estrés estimula nuevamente la búsqueda y autoadministración de las distintas drogas de abuso.⁵ Adicionalmente, en seres humanos y en modelos experimentales se ha establecido una relación positiva entre la exposición a estrés crónico durante la infancia e inicio temprano en el abuso de drogas;⁶ de igual forma, el estrés durante la gestación e infancia temprana aumentan la propensión para desarrollar adicción en individuos adultos.⁷⁻⁹

La exposición crónica a drogas de abuso causa cambios estructurales en el cerebro, incluyendo cambios en la expresión de genes o interacción de sus proteínas; así como cambios en los circuitos neurales, en la neurogénesis y en la sinaptogénesis, con las consecuencias conductuales concomitantes.⁴

NEUROBIOLOGÍA DE LA CONDUCTA ADICTIVA: LOS CENTROS HEDÓNICOS DEL CEREBRO

El esclarecimiento de los mecanismos neurobiológicos de la conducta adictiva requiere entender e integrar la neurociencia básica con la psicología social, la psicología experimental y la psiquiatría. La adicción se establece en una secuencia cíclica de desarreglo espiral de los sistemas de placer en el cerebro, que al aumentar progresivamente resulta en el uso compulsivo y pérdida del control.¹⁰⁻¹⁴

Las drogas de abuso son substancias químicas diferentes entre sí. La administración de cada una de las drogas se fija en el cerebro y en otros componentes corporales a un blanco proteico bien definido, donde genera efectos conductuales y fisiológicos característicos. Sin embargo, aunque los efectos sean diferentes para cada una de las drogas, todas manifiestan un efecto placentero común tanto en la administración aguda o crónica, que incita al individuo a repetir la aplicación y que eventualmente conduce, en los que son vulnerables, a la adicción, a la pérdida del control en el uso de la droga. Es común que el uso de drogas en el inicio sea en forma voluntaria por la búsqueda de una experiencia hedónica novedosa, la repetición por sentir nuevamente el placer y la adicción es forzada obligatoriedad pese a las terribles consecuencias personales.¹⁰⁻¹⁴

En cuanto al sustrato neurobiológico de la conducta adictiva, es preciso señalar los brillantes estudios de autoestimulación eléctrica cerebral en ratas, llevados a cabo por Olds y Milner,¹⁵ que les permitió descubrir en ciertas áreas del sistema límbico (área septal, tegmento mesencefálico, específicamente los núcleos dopaminérgicos del área tegmental ventral, y las cortezas prefrontal y rostral subgenual de la circunvolución del cíngulo), la existencia de circuitos neuronales del placer o recompensa y de aversión respectivamente, que representan una vía común entre dos mecanismos antagonistas de la emoción. Estos hallazgos fueron confirmados por Millar,¹⁶ en monos por Bursten y Delgado,¹⁷ y en seres humanos por Bishop, Elder y Heath.¹⁸

Es interesante transcribir algunos comentarios del propio Olds:¹⁵ "Una observación accidental propició los estudios de auto-estimulación cerebral. La observación no estuvo dirigida por ningún plan consciente basado en las teorías prevalecientes en la época. Las investigaciones conductuales subsiguientes nos mostraron que no éramos ingenuos, que lo observado era reforzamiento psicológico válido. Esos estudios también nos hicieron suponer que eso era una forma de activación artificial de las regiones cerebrales que naturalmente constituyen el mecanismo de reforzamiento, pero aún no se ha probado. Los estudios con drogas también mostraron correlación positiva entre la auto-estimulación cerebral y la activación cerebral producida por ciertas drogas populares como el alcohol. Estudios de lesión mostraron que nosotros no sabíamos donde se localizaban los somas activados por la auto-estimulación cerebral (puesto que lo que estimulábamos eran principalmente axones). El hipocampo era un punto de interés para la estimulación eléctrica por su activación durante el aprendizaje y

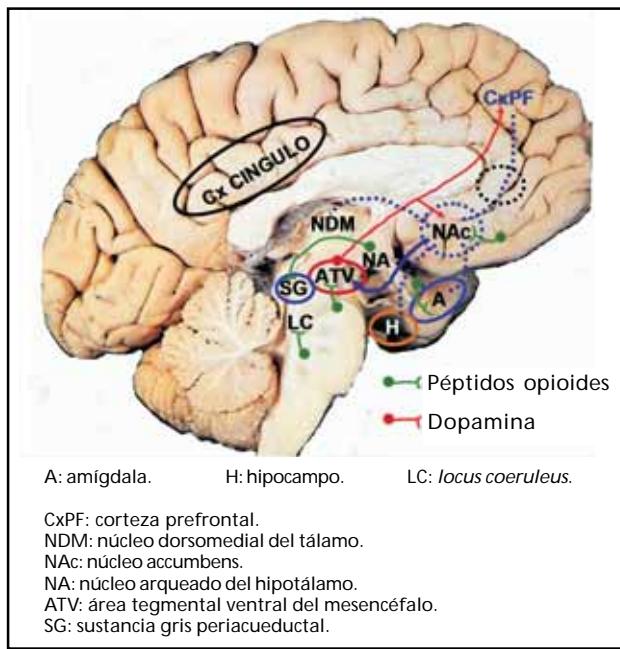


Figura 1. Interconexiones neurales que participan en la neurobiología de la adicción a drogas.

reforzamiento". Y agrega: "El cerebro contiene muchas conexiones neuroanatómicas elegantes. Hay una conexión de ida y vuelta en el cerebelo y dobles conexiones en la parte más antigua y mejor organizada de la corteza cerebral, el hipocampo. El cerebelo estaría principalmente implicado en el aprendizaje de movimientos motores finos y el hipocampo estaría implicado en la memoria y en la organización de conductas motivadas y planeadas".

Avances recientes en el conocimiento de los centros neurales del placer incluyen al núcleo accumbens del neoestriado, y los circuitos neuronales entre la corteza prefrontal, el núcleo amigdalino, el hipocampo, los núcleos dorsomedial y anteriores del tálamo, la porción retro-esplenial de la circunvolución del cíngulo y la ínsula¹⁴ (Figura 1). Los complementos motor y visceral se logran por las conexiones de esas estructuras con las áreas motora y premotora, la sustancia gris periacueductal y nú-

cleos de la formación reticular, núcleos del rafe, *Locus coeruleus*, núcleos de nervios craneanos del tallo cerebral y núcleos de la sustancia gris de la médula espinal.¹⁴ Por medio de imágenes de resonancia magnética funcional, de tomografía por emisión de positrones se ha precisado que todas las drogas de abuso convergen en un circuito común en el sistema límbico, la vía mesolímbica dopamínérgica que se origina en la región tegmental ventral mesencefálica (ATV) y sus blancos en las estructuras límbicas del prosencéfalo, especialmente en el núcleo accumbens (NAc). Esta vía ATV-NAc es el substrato más importante para el efecto placentero de las drogas de abuso. Otras estructuras cerebrales ya antes mencionadas también participan en el efecto placentero gracias a las interconexiones con la vía ATV-NAc.¹⁴ Debe añadirse que todas esas estructuras forman parte de los sistemas de memoria, lo cual ha dado pie a considerar que la adicción a drogas incluye un factor de memoria emocional muy importante. Esas mismas áreas también participan en lo que se denomina adicciones naturales, tales como la glotonería, el juego de azar y las adicciones sexuales.¹⁴

El uso crónico de drogas de abuso es causa de cambios estructurales y moleculares en la vía ATV-NAc y en otras de las áreas participantes (Figura 2). Desde luego se sabe que drogas de abuso como la cocaína, anfetamina, opiáceos, alcohol y nicotina inducen un cambio plástico (aumento del árbol dendrítico y de las espinas dendríticas) similar a la potenciación a largo plazo en las neuronas dopamínérgicas del ATV, cambio mediado por aumento en la subunidad Glur1 AMPA de receptores de glutamato.¹² Concomitantemente ocurre aumento en los niveles de tirosina hidroxilasa. Además, en el ATV hay reducción del soma neuronal y se expresa transcripción del factor CREB (elemento de respuesta del AMP cíclico – que se incorpora a la proteína; por sus siglas en inglés) así como alteración del factor neurotrófico.¹² En el NAc aumenta la densidad dendrítica y se expresa la transcripción del

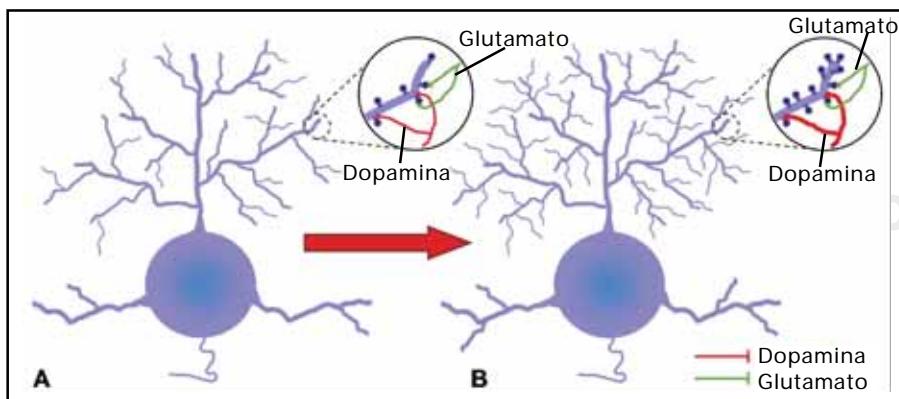


Figura 2. Plasticidad inducida por adicción a drogas en las neuronas del núcleo accumbens. **A.** Árbol dendrítico de neurona del NAc en condiciones normales. **B.** Cambios plásticos del árbol dendrítico en el NAc inducidos por adicción a drogas. En el recuadro se muestra también que la interacción de la inervación cortical glutamatérgica se ve superada por la dopamínérgica de la vía ATV-NAc que genera experiencia hedónica.

DFosB y del CREB mediado por aumento de la vía cAMP. Otros cambios a nivel molecular incluyen reducción de AMPA, posiblemente mediados por los genes PSD95 y Homer-1, AGS3 y reducción del transportador cisteína-glutamato (sistema α_c -) en la glía astrocitaria.¹²

Vale la pena mencionar las investigaciones sobre los centros hipotalámicos relacionados con las motivaciones básicas de hambre, sed, conducta sexual y emocional, iniciados por Bard,¹⁹ Papez,²⁰ Klüver y Bucy,²¹ Hess,²² Lindsley,²³ Delgado,²⁴ McLean,²⁵ etc.

ASPECTOS NEUROQUÍMICOS DE LA CONDUCTA ADICTIVA

Los agentes psicotrópicos en general actúan de manera selectiva o combinada sobre una gama de "receptores" que regulan la actividad de diferentes neurotransmisores a nivel sináptico (Figura 3).

Clark²⁶ elaboró el concepto de "cerradura y llave" (*lock and key*) en el mecanismo de los receptores, seguido por la "teoría de ocupación" propuesta por Patton. Actualmente, se sabe que intervienen cambios en la estructura química y configuración

Compuesto	Estructura
Norepinefrina (NE)	
Serotonina (5-HT)	
Dopamina (DA)	
Acetilcolina (AC)	
Histamina	
Aminoácidos excitadores (Glutamato y aspartato)	$\text{CH}_2\text{-(CH}_2\text{n)-CH-COOH}$ $\text{NH}_2\text{-COOH}$ $n = 0.1$
Aminoácidos inhibidores (ácido y aminoácido butírico)	$\text{CH}_2\text{-(CH}_2\text{n)-NH}_2$ COOH-COOH $n = 0.4$
Sustancia P	Polipeptide MW~1400
Prostaglandinas	

Figura 3. Neurotransmisores del sistema nervioso central y sus fórmulas químicas.

electrónica de las moléculas que actúan en la relación droga-receptor²⁷ (Figuras 3 y 4).

Opiáceos

Los principales analgésicos narcóticos son la morfina y la codeína, ambos son alcaloides derivados del opio. La heroína (diacetil-morfina) se produce por un ligero cambio en la estructura química de la morfina. Además de su potente acción analgésica, la morfina produce una notoria sensación de euforia y bienestar y debido a estos efectos placenteros la morfina y sus análogos son objeto de abuso. Provocan una marcada tolerancia, adicción y un síndrome de abstinencia grave (que puede durar hasta 10 días). Kuhar²⁸ describió un mapa de localización de los "receptores opiáceos" en el cerebro de monos y humanos, cuya mayor concentración correspondía a áreas del sistema límbico y los lóbulos frontales (Tabla 1). Es interesante señalar que estas mismas áreas están involucradas en los circuitos de la emoción y la analgesia, los dos principales factores por los cuales estas drogas son motivo de uso y abuso.

También en 1973, Simón y cols.,^{29,30} Pert y Zinder,³¹ y Terenius³² reportaron con mayor precisión (afinidad estereoquímica) la existencia de receptores a opiáceos en el cerebro de ratas y monos y en el cerebro humano. Martin³³ sugirió la existencia de tres tipos de receptores, denominados: μ (morfina), κ (ketociclamina) y α . Kosterlitz³⁴ corroboró la heterogeneidad de los receptores opiáceos.

Posteriormente, en 1975 Hughes et al.,^{35,36} Terenius y Wahlström,³⁷ Pasternak et al.,³⁸ descu-

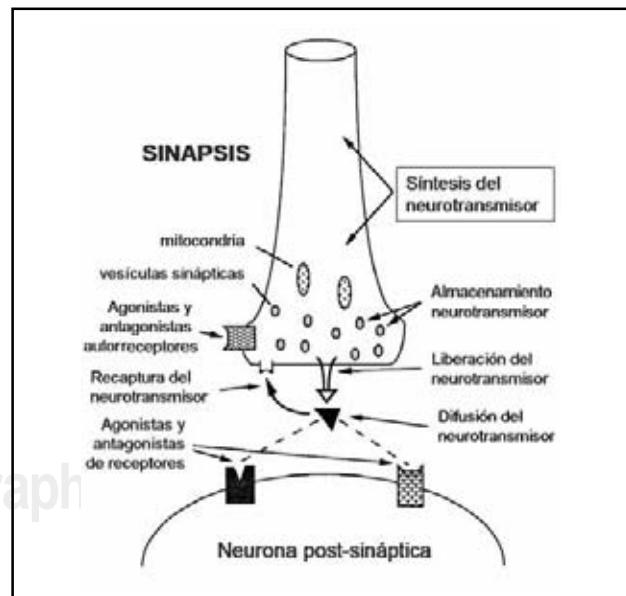


Figura 4. Esquema de una sinapsis química en el sistema nervioso central. Adaptado de la referencia 45.

Tabla 1
Sustratos neuroanatómicos y neuroquímicos de los efectos reforzantes de las principales drogas de abuso: cocaína, anfetaminas, opiáceos, nicotina y etanol. Adaptado de la referencia 53

Drogas de abuso	Sistemas de neurotransmisión	Regiones del sistema nervioso central
Cocaína y anfetaminas	Dopamina Serotonina	Núcleo accumbens Amígdala
Opiáceos morphina y heroína	Dopamina GABA Péptidos opioides	Área tegmental ventral Núcleo accumbens Núcleo accumbens
Nicotina	Dopamina Péptidos opioides?	Área tegmental ventral Núcleo accumbens
Etanol	Dopamina Péptidos opioides Serotoninina GABA Glutamato	Área tegmental ventral Núcleo accumbens Amígdala Amígdala, pars reticulata

brieron la existencia de péptidos opioides endógenos en el cerebro de animales de experimentación y luego en el hombre, y les llamaron metionina (Met) y leucina (Leu) encefalinas.³⁹ Li⁴⁰ había aislado en extractos de la glándula pituitaria la hormona β -lipoproteína (β LPH). Debido a la proliferación de péptidos endógenos en el cerebro con actividad similar a la morfina,⁴¹ Simon⁴² sugirió el término genérico de endorfinas, que en conjunto con el subgrupo de las encefalinas desempeñan un papel en la modulación endógena de la percepción del dolor. Un dato interesante en relación con el estrés, reportado por Guillemin,⁴³ se refiere a la secreción concomitante de la β -endorfina y adrenocorticotropina (ACTH) por la hipófisis, en ratas expuestas a estrés intenso.

Numerosos estudios farmacológicos indican que las drogas de abuso alteran la actividad neuronal del sistema dopaminérgico (DA) mesocorticolímbico: del área tegmental ventral (ATV) del mesencéfalo, núcleo accumbens (NAc), corteza prefrontal (CxPF) y complejo amigdalino (Amg) (Tabla 1). Se considera este circuito como el principal sustrato implicado en los efectos placenteros de la mayoría de las drogas de abuso (morfina, heroína, cocaína, alcohol y nicotina). Estudios recientes muestran que también durante estrés aumentan los niveles de dopamina en el denominado circuito de recompensa, específicamente en la corteza prefrontal y en el núcleo accumbens.⁴⁴ Es obvio que cada droga tiene diferentes receptores y que además de su efecto convergente en una vía común dopaminérgica, también existe interacción con otros neurotransmisores (GABA, serotonina, glutamato, endorfinas, etc.).

Cocaína

Es evidente que el efecto clave de la cocaína que se correlaciona con la conducta de autoestimulación en animales es el bloqueo de la recaptura sináptica de dopamina, que aumenta su concentración en las estructuras del sistema límbico y en especial en el n úcleo accumbens (Figura 5, Tabla 1). Volkow y cols.⁴⁶ mostraron que el grado de bloqueo que ejerce la cocaína sobre el transportador de dopamina es proporcional a los efectos subjetivos de mayor euforia

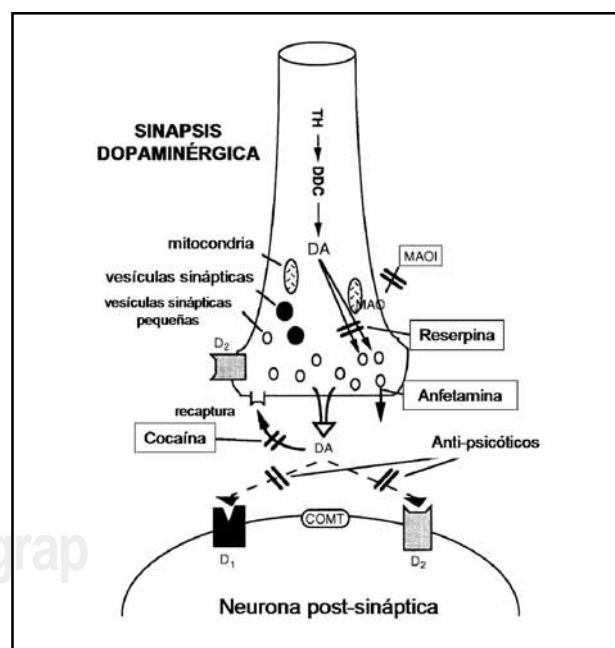


Figura 5. Esquema de una sinapsis dopaminérgica y los niveles a los que actúan las drogas de abuso como la cocaína y las anfetaminas. Adaptado de la referencia 45.

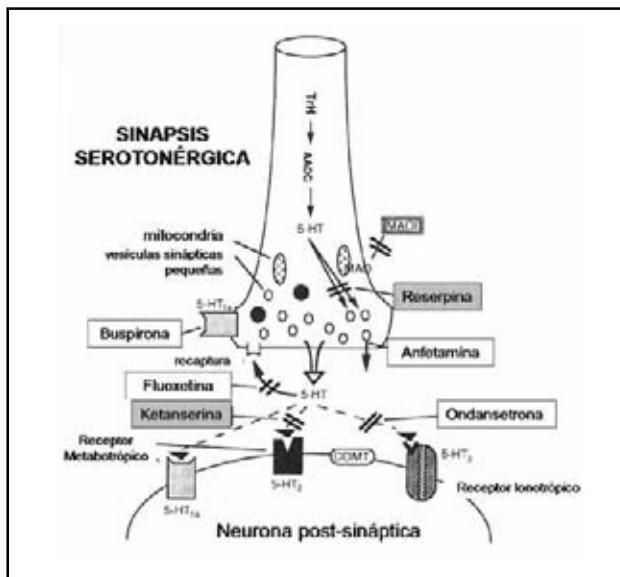


Figura 6. Esquema de una sinapsis serotonérgica y los niveles a los que ejercen sus efectos drogas psicoestimulantes, como las anfetaminas. Adaptado de la referencia 45.

(*feeling high*) en seres humanos. El Prozac (ISRS) comparte con la cocaína efectos farmacológicos similares, en virtud de su alta afinidad a la proteína transportadora de serotonina.⁴⁷

La cocaína, al igual que las otras drogas adictivas (anfetaminas, alcohol, nicotina, morfina), ejercen su efecto psicoestimulante al modificar múltiples sistemas de neurotransmisores, (serotonina, GABA, l-glutamato, endorfinas, norepinefrina) además del simple aumento de la dopamina (Figura 5).

Anfetaminas

Son un prototipo de drogas psicoestimulantes que aumentan el estado de alerta, el rendimiento físico y en cambio inhiben el apetito y el sueño. Se ha reportado que la administración i.v. de las anfetaminas produce sensaciones sexuales orgásmicas, euforia, omnipotencia. Hay evidencia de que al igual que la cocaína, actúan al estimular la liberación de dopamina y serotonina, en particular en el núcleo accumbens y la amígdala (Figuras 5, 6 y 7, Tabla 1). Su acción sobre la corteza genera desincronización de las áreas frontales, que resulta en aumento de la atención y reducción de la sensación de fatiga. Produce dependencia y un síndrome de abstinencia grave (agitación, delirio, agresividad, convulsiones, coma). El uso crónico de dosis altas puede precipitar psicosis paranoide y/o suicidio.

Marihuana

La marihuana es una de las drogas psicoactivas ilegales de mayor uso en muchos países. Se estima que casi la mitad de jóvenes de 18 años en Estados Unidos

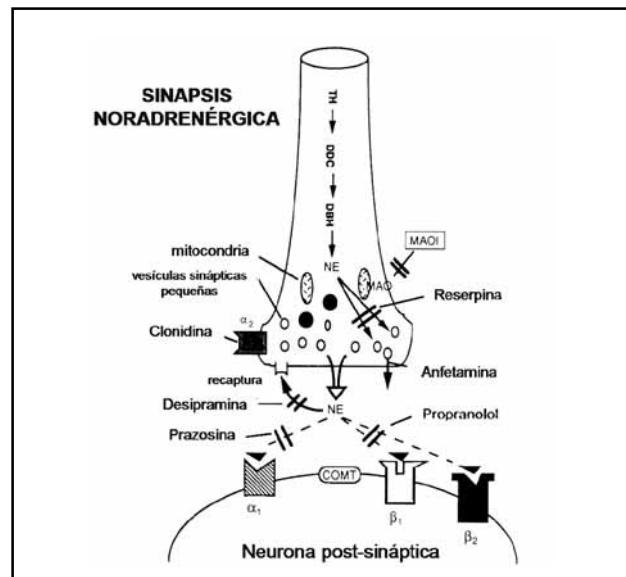


Figura 7. Esquema de una sinapsis noradrenérgica y los niveles a los que ejercen sus efectos drogas psicoestimulantes, como las anfetaminas. Adaptado de la referencia 45.

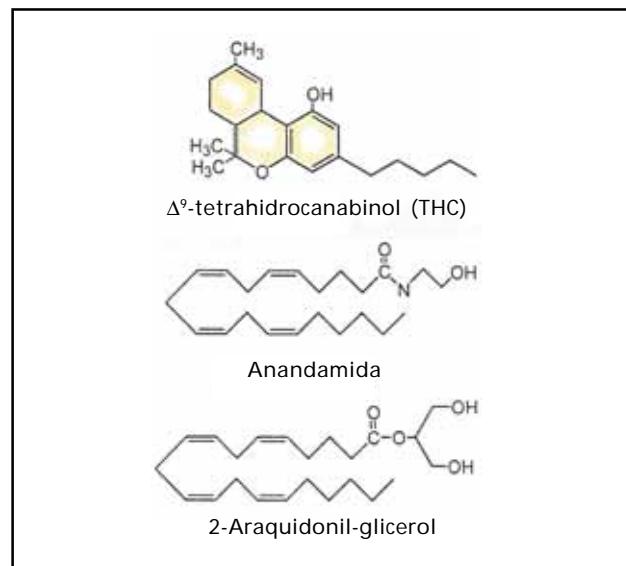


Figura 8. Estructura química del Δ⁹-tetrahidrocannabinol (THC), y de los cannabinoides endógenos, anandamida y 2-araquidonil-glicerol. Adaptado de la referencia 48.

y Europa la han usado alguna vez. El principio activo de la planta Cannabis sativa es D⁹-tetrahidrocannabinol (THC), el cual ejerce sus efectos en el SNC a través del receptor canabinoide (CB₁) (Figura 8). Recientemente, se ha señalado que las clases de neuronas que expresan altos niveles de CB₁, son las interneuronas GABAérgicas en el hipocampo, amígdala, hipotálamo y corteza frontal.⁴⁸ El THC ejerce un efecto modulador (ya sea inhibitorio o excitatorio) sobre la liberación de varios neurotransmisores (GABA; l-glutamato, noradrenalina, dopamina, serotonina y acetilcolina).

Produce en general, sensación de euforia y bienestar, alteraciones en la memoria y la percepción del tiempo, estados de ensueño con desconexión de la realidad, relajación y alivio del estrés. Estimula el apetito (hambre insaciable), tiene acción analgésica y antiemética. En usuarios crónicos provoca tolerancia, dependencia y un síndrome de abstinencia (similar pero de menor intensidad que los opiáceos). El abuso o altas dosis provocan un cuadro de psicosis aguda ("psicosis de marihuana") muy similar a la esquizofrenia paranoide.

Alcohol

Hasta la mitad de 1800 el alcohol etílico fue utilizado como anestésico, por su efecto depresor sobre el SNC en dosis altas, y fue sustituido por el cloroformo y el éter. A pequeñas dosis, el alcohol produce un cierto grado de euforia y relajación (acción ansiolítica por desinhibición de centros corticales), razón por la cual es visto de una manera incorrecta como un estimulante. Estudios clínicos en seres humanos muestran que algunos individuos con adicción al alcohol, inician y continúan con su consumo de manera crónica como una forma de lidar con el estrés.⁴⁹ Su consumo no está prohibido y su abuso constituye un serio problema de adicción ya descrito desde tiempos remotos. La ingestión crónica produce tolerancia, dependencia y un grave síndrome de abstinencia, similar al que provocan los barbitúricos (*delirium tremens*, alucinaciones, paranoia, convulsiones, coma), que ponen en peligro la vida de las personas. Estudios recientes han demostrado que el alcohol actúa de manera parcial y compleja con la dopamina, serotonina, GABA, glutamato y péptidos opioides⁵⁰ (Tabla 1).

Nicotina

Es el principal componente psicoactivo del tabaco. Actúa en receptores endógenos (nAChRs) ligados a la acetilcolina, que se encuentran distribuidos de manera ubicua en el sistema nervioso central y periférico. Se han identificado 12 diferentes subtipos de estos receptores que actúan tanto en el cuerpo neuronal, como a nivel pre y postsináptico. Se desconoce su compleja estructura molecular. Corrigan⁵¹ señaló que el sistema mesolímbico dopaminérgico está implicado en los efectos estimulantes de la nicotina. Estudios recientes indican que la interacción funcional entre la dopamina, GABA, acetilcolina y el glutamato, abarca muchas más regiones que el ATC del mesencéfalo, es responsable de las propiedades estimulantes y adictivas de la nicotina⁵² (Tabla 1).

CONCLUSIONES

El concepto moderno de adicción, considera que es una enfermedad crónica y recurrente pro-

ducida por la frecuente y prolongada exposición a ciertas drogas, aunada a múltiples factores ambientales, de los cuales el estrés es ciertamente relevante. Como ya fue señalado, el grupo de drogas adictivas comparte un mecanismo neurobiológico común en algunos aspectos, al modificar múltiples sistemas de neurotransmisores, que interaccionan en cascada para restaurar la homeostasis. Hay evidencia de la comorbilidad de la farmacodependencia con síndromes de depresión y ansiedad, trastornos de personalidad (fronteriza). Se ha señalado que el juego compulsivo comparte el mismo mecanismo de acción motivacional. Se ha reportado que el uso prolongado de las drogas adictivas, en especial a altas dosis, puede provocar a nivel molecular, cambios en la transcripción genética, que reflejan la adaptación y la plasticidad neuronal.⁵⁴ Las adicciones a sustancias legales e ilegales constituyen un serio problema de salud pública, y un reto a esclarecer la patología del cerebro de los adictos.

AGRADECIMIENTO

A DGAPA, UNAM, proyecto IN220102.

REFERENCIAS

1. Selye H. A syndrome produced by diverse noxious agents. *Nature* 1936; 138: 32.
2. Selye H. *The physiology and pathology of exposure to stress. A treatise based on the concepts of the general adaptation syndrome and the diseases of adaptation.* Montreal: Acta Inc; 1950, pp. 5-51.
3. American psychiatric association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders.* 4^a Ed. Washington DC: Amer Psychiat Press; 1994.
4. Keek RJ, et al. Genetic influences on impulsivity, risk taking, stress responsivity and vulnerability to drug abuse and addiction. *Nature Neurosci* 2005; 8: 1450-7.
5. De Biasi M, Dani JA. Stress hormone enhances synaptic NMDA response on dopamine neurons. *Neuron* 2003; 39: 387-8.
6. Moss HB, Vanyukov M, Yao JK, Kirillova GP. Salivary cortisol responses in prepubescent boys: the effects of parental substance abuse and association with drug use behavior during adolescence. *Biol Psychiat* 1999; 45: 1293-9.
7. Swan N. Exploring the role of child abuse in later drug abuse. *NIDA Notes* 1998; 13: 1-6.
8. Deminiere JM, Plazza PV, Guegan G, et al. Increased locomotor response to novelty and propensity to intravenous amphetamine self-administration in adult offspring of stressed mothers. *Brain Res* 1992; 586: 135-9.
9. Kosten TA, Miserendino MJD, Kehoe P. Enhanced acquisition of cocaine self-administration in adult rats with neonatal isolation stress experience. *Brain Res* 2000; 875: 44-50.
10. Carelli RM, Wightman RM. Functional microcircuitry in the accumbens underlying drug addiction insights from

- real-time signaling during behavior. *Curr Opin Neurobiol* 2004; 14: 763-8.
11. I-han Chou, Narasimhan K. *Neurobiology of addiction. Introduction*. *Nature Neurosci* 2005; 8: 1427.
 12. Nestler EJ. *Molecular basis of long-term plasticity underlying addiction*. *Nature Rev Neurosci* 2001; 2: 119-28.
 13. Nestler EJ. *Is there a common molecular pathway for addiction?* *Nature Neurosci* 2005; 8: 1445-9.
 14. Hyman SE, Malenka RC. *Addiction and the brain: the neurobiology of compulsion and its persistence*. *Nature Rev Neurosci* 2001; 2: 695-703.
 15. Olds J, Milner P. *Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of the rat brain*. *J Comp Physiol Psychol* 1954; 47: 419-27.
 16. Miller NE. *Central stimulation and other new approaches to motivation and reward*. *Amer Psychol* 1958; 13: 100-8.
 17. Bursten B, Delgado JMR. *Positive reinforcement induced by intracranial stimulation in the monkey*. *J Comp Physiol Psychol* 1958; 51: 6-10.
 18. Bishop MP, Elder ST, Heath RG. *Intracranial self-stimulation in man*. *Science* 1963; 140: 394-6.
 19. Bard PA. *A diencephalic mechanism for the expression of rage with special reference to the sympathetic nervous system*. *Amer J Physiol* 1928; 84: 490-515.
 20. Papez JW. *A proposed mechanism of emotion*. *Amer Med Asoc Neurol Psychiat* 1937; 38: 725-43.
 21. Klüver H, Bucy PC. *Psychic blindness and other symptoms following bilateral temporal lobectomy in rhesus monkey*. *Amer J Physiol* 1937; 119: 352-3.
 22. Hess WR. *Die funktionelle organization des vegetativen nervensystems*. Basel: Beno Schwabe and Co.; 1948.
 23. Lindsley DB. *Emotion*. En: Stevens SS (Ed.). *Handbook of experimental psychology*. Nueva York: Wiley; 1951.
 24. Delgado JMR. *Permanent implantation of multilead electrodes in the brain*. *Yale J Biol Med* 1952; 24: 351-8.
 25. McLean PD, Delgado JMR. *Electrical and chemical stimulation of frontotemporal portion of limbic system in the waking animal*. *EEG Clin Neurophysiol* 1953; 5: 91-100.
 26. Clark WG, DelGuidice (Eds.) *Principles of psychopharmacology*. Nueva York: Academic Press; 1970.
 27. Pullman B. *La biochimie electronique*. Paris: Presses Universitaires de France; 1969.
 28. Kuhar MJ, Pert CB, Snyder SH. *Regional distribution of opiate receptor binding in monkey and human brain*. *Nature* 1973; 245: 447-50.
 29. Hiller JM, Pearson J, Simon EJ. *Distribution of stereospecific binding of the potent narcotic analgesic etorphine in the human brain: predominance in the limbic system*. *Res Communic Chem Pathol Pharmacol* 1973; 6: 1052-62.
 30. Simon EJ, Hiller JM, Edelman I. *Stereospecific binding of the potent narcotic analgesic (3H) Etorphine to rat-brain homogenate*. *Proc Natl Acad Sci* 1973; 70: 1947-9.
 31. Pert CB, Snyder SH. *Opiate receptor: demonstration in nervous tissue*. *Science* 1973; 179: 1011-4.
 32. Terenius L. *Stereospecific interaction between narcotic analgesics and a synaptic plasma membrane fraction of rat cerebral cortex*. *Acta Pharmacol Toxicol* 1973; 32: 317-20.
 33. Martin WR et al. *The effects of morphine and nalorphine-like drugs in the nondependent and morphine dependent chronic spinal dog*. *J Pharmacol Exper Ther* 1976; 197: 517-32.
 34. Kosterlitz HW, Hughes J, Lord JAH et al. *Enkephalins, endorphins, and opiate receptors*. *Soc Neurosci* 1977; 2: 291-307.
 35. Hughes et al. *Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity*. *Nature* 1975; 258: 577-9.
 36. Hughes J. *Isolation of an endogenous compound from the brain with properties similar to morphine*. *Brain Res* 1975; 88: 295-308.
 37. Terenius L, Wahlstrom A. *Search for an endogenous ligand for the opiate receptor*. *Acta Physiol Scand* 1975; 94: 74-81.
 38. Pasternak GW, Goodman R, Snyder SH. *An endogenous morphine-like factor in mammalian brain*. *Life Sci* 1975; 16: 1765-9.
 39. Hughes J, Kosterlitz HW, Smith TW. *The distribution of methionine-enkephalin and leucine-enkephalin in the brain and peripheral tissues*. *Br J Pharmacol* 1977; 61: 639-47.
 40. Li CH. *Lipotropin: a new active peptide from pituitary glands*. *Nature* 1964; 201: 924.
 41. Li CH. *b-endorphine: a pituitary peptide with potent morphine-like activity*. *Arch Biochem Biophysics* 1977; 183: 592-604.
 42. Simon EJ. *Opiate receptors and endorphins*. En: Bearn A, Choppin P (Eds.). *Receptor and human diseases*. Nueva York: Josiah Macy Jr Foundation; 1979.
 43. Guillemin R, et al. *b-endorphin and adrenocorticotropin are secreted concomitantly by the pituitary gland*. *Science* 1977; 197: 1367-9.
 44. Deutch AY, Roth RH. *The determinants of stress-induced activation of the prefrontal cortical dopamine system*. *Prog Brain Res* 1990; 85: 357-93.
 45. Hyman SE, Nestler EJ. *The molecular foundations of psychiatry. Capítulo 3*. Londres: American Psychiatric Press Inc; pp. 55-93.
 46. Volkow ND, Wang GJ, Fischman MV, et al. *Relationship between subjective effects of cocaine and dopamine transporter occupancy*. *Nature* 1997; 386: 827-30.
 47. Robins TW, Everitt BJ. *Drug addiction: bad habits add up*. *Nature* 1999; 398: 567-70.
 48. Iversen L. *Cannabis and the brain*. *Brain* 2003; 126: 1252-70.
 49. Holden C. *Stressed mutant mice hit the bottle*. *Science* 2002; 296: 823-4.
 50. Engel JA, Enerback C, Fahlke C, et al. *Serotonergic and dopaminergic involvement in ethanol intake*. En: Naranjo CA, Sellers EM (Eds.). *Pharmacological interventions for alcoholism*. Nueva York: Springer; 1992, pp. 66-82.
 51. Corrigal WA, Franklin KB, Coen KM, Clarke PB. *The mesolimbic dopaminergic system is implicated in the reinforcing effects of nicotine*. *Psychopharmacol* 1992; 107: 285-9.
 52. Laviolle SR, van der Kooy D. *The neurobiology of nicotine addiction: bridging the gap from molecules to behaviour*. *Nature Rev Neurosci* 2004; 5: 55-65.
 53. Anton B, Calva JC, Valdez A, et al. *Neurobiology of addiction: neuroanatomical, neurochemical, molecular and genetic aspects of morphine and cocaine addiction. Part II*. *Salud Mental (Mex.)* 2000; 23: 38-44.

54. Nestler EJ, Hope BR, Widnell KL. Drug addiction: a model for the molecular basis of neural plasticity. *Neuron* 1993; 11: 995-1006.
3. Koob GF, Sanna PP, Bloom FE. Neuroscience of addiction. *Neuron* 1998; 21: 461-76.

4. Merlo-Pitche PS, Tessari M, Talabot AD, van Huijsduijnenhr H, Chiamulera C. Common neural substrates for the addictive properties of nicotine and cocaine. *Science* 1997; 275: 83-6.
5. Nestler EJ, Aghajanian GK. Molecular and cellular basis of addiction. *Science* 1997; 278: 68-73.

LECTURAS SUGERIDAS

1. Abood ME, Martin BR. Neurobiology of marijuana abuse. *Trends Pharmacol Sci* 1992; 13: 201-6.
2. Koob GF, Le Moal M. Drug abuse: hedonic homeostasis dysregulation. *Science* 1997; 278: 715-23.

