

El cerebro, las drogas y los genes

Alejandra E. Ruiz Contreras,^{1,2} Mónica Méndez Díaz,¹ Bertha Prieto Gómez,³
Antonio Romano,¹ Seraid Caynas,¹ Oscar Prospéro García¹

Actualización por temas

SUMMARY

In this second paper of the Brain, Drugs and Genes review we would like to discuss illicit drugs and the genetics that may predispose subjects to addiction.

We describe the effects, action sites and pathophysiological consequences of the use of these illicit drugs. The drugs that are reviewed are marijuana, heroin, cocaine, methamphetamine and 3,4-methylenedioxymethamphetamine or MDMA, also known as ecstasy. All of them cause an effect on the brain, modifying the activity of the neuronal systems, altering the activity or availability of the neurotransmitters or emulating their actions. The risk of dependence is related to the velocity with which these drugs induce plastic changes in the brain, very much like a learning process. Such changes underlie the patient's dependence to drugs. Therefore when a long term user quits and deprives the brain abruptly of these drugs, an abstinence syndrome is precipitated and it may be quite severe. Only for marijuana it seems to be mild, misleading people to believe this drug does not cause physical dependence.

Marijuana (*Cannabis sativa*) is a plant which has its active principle Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) in almost all its parts, i. e. the flowers, stems, seeds and leaves. It actually contains over 60 cannabinoids as well as other chemical compounds. Marijuana causes euphoria followed by relaxation and several other reinforcing effects. Among the adverse effects marijuana causes: alteration of short-term memory, slowness of reflexes, depression and anxiety, bronchitis and lung infections. Marijuana effects depend on the activation of the CB1 and CB2 receptors, distributed in the entire body. The CB1 receptor is mainly present in the brain. In medicine, Δ^9 -THC has been useful in treating symptoms caused by chemotherapy, and in treating the anorexia caused by the Acquired Immune Deficiency Syndrome. Also, an antagonist of the CB1 receptor, Rimonabant, has been used to treat morbid obesity with certain degree of success. However, despite this promising application of Rimonabant, the side effects it caused led to its withdrawal from the market in Europe, Canada and Mexico.

Heroin, derived from morphine, which in turn is isolated from opium, causes euphoria and analgesia, suppresses hunger, increases energy and induces sleepiness. The adverse effects are liver and kidney diseases as well as a decrease in breathing and heart rates. This drug acts on the opioid receptors: MOR, DOR and KOR.

Cocaine, derived from the coca plant (*Erythroxylum coca*) produces immediate rewarding effects that last between 30 to 60

min, and causes anxiety once its serum concentration drops. Due to its very short half-life, it is the most addictive of all drugs. Cocaine reduces hunger, thirst and sleep. The most used forms of cocaine are powder and crack (available as rock). The mechanism of action by which cocaine and related compounds induce their effects is the blockade of the dopamine transporter at the synapsis, leaving dopamine available for a longer time at the synapses of the motivation-reward system. Cocaine and related compounds induce blood vessel constriction, muscular spasm, chest pain, and an increase in heart rate and blood pressure, thus augmenting the risk of cardiac arrest and stroke.

The methamphetamine, a synthetic stimulant, is a crystalline, odorless, bitter drug which causes a pleasant feeling and euphoria. Its action mechanism is the blockade of the dopamine transporter, same as cocaine. The effects pursued by the users of crystal methamphetamine are increased alertness, increase in physical activity and decrease in hunger. Its side effects include increase in body temperature, heart rate and blood pressure, thus augmenting the risk for stroke. Methamphetamine also triggers violent behavior, anxiety, irritability, confusion, paranoia and hallucinations. This compound has been used for medical reasons, such as in the treatment of narcolepsy and obesity.

3,4-methylenedioxymethamphetamine, MDMA or ecstasy, is a synthetic compound with stimulant and hallucinatory effects. Its action is exerted mainly on the serotonin transporter, leaving serotonin available at the synapsis for a longer time. After clearance from the bloodstream this drug causes severe depression. Ecstasy is also combined with other stimulants.

All the drugs discussed here induce body changes that compromise the life of the user, or his health at the very least. Despite this fact, the highly reinforcing effects the drugs produce by over activating the motivation-rewarding system compel their repetitive use. Not all users, however, are equally vulnerable to becoming addicted or respond the same way to the use of drugs. The individual response depends, in part, on genetic factors, as we discuss in the following section.

It is evident that not only environmental factors account for the vulnerability to addiction. Genetic factors also have a substantial contribution. In order to facilitate the understanding of the interaction environment-gene, we define the following concepts: gene, allele, mutation, polymorphism, heritability and epigenesis. Apparently, the genetic contribution to addiction vulnerability varies depending on the drug. For example, cocaine and opiates are much more dependant

¹ Laboratorio de Canabinoides. Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, UNAM.

² Laboratorio de Genómica Cognitiva, Departamento de Psicología Experimental, Facultad de Psicología, UNAM.

³ Laboratorio de Neurofisiología Integrativa. Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, UNAM.

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

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

on genetic factors to trigger addiction than are nicotine, alcohol or marijuana. Mutations or polymorphisms carried by several genes might make the difference between being at high or low risk for addiction. They may also underlie the degree of response to rehabilitation treatments.

Addiction, then, is a result of an interaction between environment and genes. Environmental demands make the organism modify its structure and physiology in order to cope efficiently to such demands. One crucial way to do so is by changing gene expression. Changes in gene expression may be a consequence of chemical rearrangements in the chromatin structure, which lead to transcriptional modifications that affect the expression of the proteins the genes encode. Consequently, the normal functions of such proteins in different systems are also altered. These adaptive rearrangements in the chromatin structure are called epigenesis. The epigenetic changes induced by environmental stimuli have been proved to affect the expression of several neurotransmitter receptors and trophic factors, among many other molecules crucial for the proper functioning of the Central Nervous System. Hence, these chromatin's structural changes, triggered by environmental demands, are most likely to help the subject cope with such specific demands. However, this adaptation is not free of charge, and requires a toll to be paid which is: vulnerability to addiction.

Finally, one question arises: Who is the person most likely to seek a drug of abuse? Statistics have shown that those patients suffering from a psychiatric illness. This hypothesis suggests that addiction is a symptom or a disease caused by a psychiatric illness such as a personality disorder, depression or schizophrenia. Hence, at the end, drug addiction would be a co-morbid entity, generating what in Spanish we call the dual-disease. On the other hand, the self-medication hypothesis also makes sense, at least for an extensive group of patients. This hypothesis suggests that patients take drugs of abuse to relieve the symptoms caused by their psychiatric pathology.

The present review discusses the interaction between brain circuits, drugs and genes to generate an addict patient. We do not intend to revise each field exhaustively, but rather we intend to give the reader a general scenario on the convergence of these three worlds. Thus it may be better understood how addiction develops and how it may be treated.

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

RESUMEN

En este segundo artículo sobre el tema reseñamos brevemente las drogas de abuso ilícitas. Describiremos también cómo la genética contribuye en forma importante en el desarrollo de la adicción.

La marihuana (*Cannabis sativa*) es una de las drogas más populares entre los jóvenes. Se presenta para su consumo en dos formas: hachís, como un triturado de la planta seca y como aceite. Una vez consumida, sus efectos tardan en aparecer según la vía de administración. Por ejemplo, cuando se inhala, sus efectos aparecen en unos cuantos segundos. Después de que el principio activo de la

marihuana (Δ^9 -THC) llega al cerebro y se une a sus receptores (CB1), produce euforia seguida de relajación, se perciben más intensamente los olores, los sabores y los sonidos y parece que el tiempo pasa lentamente. Su consumo, al igual que todas las drogas de abuso, tiene efectos adversos. Sin embargo, la marihuana cuenta con un potencial uso en la medicina por sus propiedades antieméticas, orexigénicas y analgésicas.

La heroína es derivada de la morfina (ingrediente activo del opio, *Papaver somniferum*). El opio se fuma o se utiliza como un extracto disuelto en alcohol (láudano), y la heroína se aspira o fuma. Sus efectos aparecen rápidamente e incluyen euforia, aumento de la energía, supresión del hambre, analgesia y somnolencia. La heroína, así como el opio y la morfina, ejercen su efecto a través de los receptores opioides. Su consumo deteriora el hígado, los riñones, los pulmones y el corazón.

La cocaína (*Erythroxylum coca*) es una droga estimulante altamente adictiva. Al consumirla se experimenta mejoría de la auto-estima y la auto-confianza, acompañada de excitación. Estos efectos son inmediatos y duran entre 30 y 60 minutos y son consecuencia de la inhibición de la recaptura de dopamina. Adicionalmente la cocaína inhibe el apetito y el sueño. Sus efectos adversos son la contracción de los vasos sanguíneos, espasmos musculares, dolor de pecho, embolias o derrames cerebrales, aumento en la frecuencia cardíaca y muerte.

La metanfetamina se sintetiza fácilmente a partir de la anfetamina (derivado de la efedrina), lo que facilita su fabricación en laboratorios clandestinos. Cuando se fuma o se inyecta por vía intravenosa produce una sensación sumamente placentera («rush» o «flash»), que dura pocos minutos. Consumida por vía oral o inhalada produce una euforia de mayor duración. Estos efectos son consecuencia del incremento de la liberación de dopamina. Entre los efectos adversos aparecen insomnio, incremento en la actividad física (por lo cual suele ser consumida por deportistas) y disminución del apetito (este es un motivo adicional de consumo), incremento de la temperatura corporal, aumento en el ritmo cardíaco y la presión arterial.

La 3,4-metilenedioximetanfetamina, MDMA o éxtasis, es estimulante y psicodélico. Produce un efecto vigorizante, distorsiona la percepción, incluida la del tiempo. Su principal efecto es inhibir el transportador de serotonina, pero también aumenta la disponibilidad de noradrenalina y dopamina.

La adicción depende de factores sociales y psicológicos, pero la contribución genética es muy importante. Nuestros genes pueden hacernos vulnerables al consumo de drogas. Algunos polimorfismos de diversos genes nos pueden volver sensibles a la adicción o incluso dificultar la eficiencia de los tratamientos orientados a la rehabilitación. Uno de los polimorfismos más estudiados es el de las enzimas hepáticas (CYP450), asociados a la vulnerabilidad para la adicción al tabaco, el alcohol y la heroína. Adicionalmente, debemos considerar que nuestro material genético responde a los estímulos ambientales (epigénesis), de tal forma que condiciones ambientales inadecuadas, v. gr. pobre cuidado maternal, puede cambiar nuestra conducta (baja respuesta al estrés) y tornarnos vulnerables a la adicción.

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

INTRODUCCIÓN

Como hemos visto en el artículo precedente sobre el tema (No. 5, Vol. 33), los mecanismos cerebrales que regulan la sensación de placer, así como los que regulan la sensación de castigo o displacer, están profundamente involucrados

en la búsqueda y consumo de drogas. Su desregulación lleva al sujeto a un nuevo balance que depende de la presencia de las drogas. El sujeto vive en un estado de homeostasis artificial al que llamamos alostasis.¹ Las drogas lícitas, tratadas en el artículo previo, son tan eficientes para producir este estado como las ilícitas. Hay, no obs-

tante, diferencias en su farmacocinética así como en su farmacodinamia, lo que hace a las drogas ilícitas o duras, de mayor peligro. En realidad, lo amenazante de las drogas duras es la velocidad con que inducen los cambios plásticos que hacen del sujeto un paciente dependiente. Estos cambios plásticos aumentan la severidad del síndrome de abstinencia que desarrollan éstos.² En este segundo artículo revisaremos algunas de las drogas ilícitas.

Adicionalmente mostraremos cómo los genes pueden contribuir de distintas maneras en hacer más vulnerable a un sujeto para sufrir una adicción,³ y cómo algunos otros genes pueden ayudar o interferir en los tratamientos contra las adicciones.

LAS DROGAS ILÍCITAS

La marihuana o hachís (*Cannabis sativa*) generalmente se fuma como cigarrillo. Entre sus nombres más comunes se encuentran «mota», «mafu», «juana», «juanita» y «hierba». Los efectos de la marihuana se sienten en unos cuantos segundos o minutos después de haber inhalado el humo, o a los 30 o 60 minutos después de ingerirla. Produce euforia seguida de relajación y los usuarios perciben más intensamente los olores, los sabores y los sonidos y les parece que el tiempo pasa más lentamente. Aunque la marihuana se considera una «droga blanda», puesto que su consumo no se relaciona con la expresión de violencia o muerte en los usuarios y su capacidad de producir dependencia física es controversial, se sabe que su consumo tiene efectos adversos.^{4,5} Por ejemplo, deteriora la capacidad para recordar información nueva, entorpece los reflejos impidiendo el desempeño adecuado en diversas actividades físicas (actividad sexual, deportes, conducción de vehículos motorizados).⁶ También causa depresión y nerviosismo, bronquitis e infecciones pulmonares.⁷ A pesar de ser la droga recreativa de mayor uso, la OMS calculó en el 2001 que el 2.7% de la población mundial consume cannabis⁸ y la encuesta nacional de las adicciones⁹ calculó que el 4.2% de la población mexicana la consume. La marihuana tiene un nicho en la medicina, pues se sabe que tiene propiedades antieméticas, estimulantes del apetito y analgésicas.¹⁰ En algunos países su principio activo, el delta 9-tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC), es utilizado para aliviar los síntomas ocasionados por los fármacos contra el cáncer, el Síndrome de Inmuno Deficiencia Adquirida y para tratar la anorexia nerviosa.¹¹ Se sabe que sus efectos los ejerce al unirse a sus receptores CB1 y CB2, que se encuentran ampliamente distribuidos en el Sistema Nervioso Central.¹¹ En México está autorizado el uso de un fármaco sintético que estimula a los CB1, cuyo nombre genérico es Nabilona. Por otro lado, en Europa, Canadá y México se utilizó por algún tiempo un fármaco cuyo nombre genérico es Rimonabant, que antagoniza a los receptores CB1 y reduce

diversas conductas motivadas, entre ellas la ingestión de alimento.¹² Así que se probó para tratar a personas obesas.¹³ A pesar de que tuvo algunos resultados prometedores, los efectos colaterales incluyeron insomnio, irritabilidad e intentos suicidas.¹⁴ En México ya no está autorizado su uso.

La heroína es una droga semi-sintética derivada de la morfina, que es el principal ingrediente activo del opio (*Papaver somniferum*). La heroína es cinco veces más potente que la morfina. Sus nombres más comunes son «pasta», «H», «polvo blanco», «junk» y «goma». Como sabemos, el opio se fuma o se utiliza como un extracto disuelto en alcohol (láudano), pero la heroína inicialmente era administrada intravenosamente. Actualmente se inhala o fuma. Sus efectos aparecen rápidamente e incluyen euforia, aumento de la energía, supresión del hambre y analgesia. También induce somnolencia, efecto por el cual la morfina tiene dicho nombre.* Aunque la heroína pura es común, suele venderse «cortada» con otras drogas o sustancias como azúcar, almidón, leche en polvo o quinina. En consecuencia, la gente que la compra no sabe la potencia de la droga ni las sustancias con las que se ha mezclado, lo cual aumenta el riesgo de una sobredosis o de muerte. Sus efectos adversos incluyen enfermedades del hígado y riñones, disminución de la respiración y el ritmo cardíaco. La heroína al igual que el opio y la morfina ejercen su efecto a través de los receptores opioides.¹⁵

La cocaína, originaria de Sudamérica (Perú y Bolivia), es una droga estimulante altamente adictiva, derivada de la planta de la coca (*Erythroxylum coca*). Ha sido utilizada por los indígenas para inhibir el hambre, la sed y el cansancio desde hace algunos miles de años. Se aisló por primera vez a mediados del siglo XIX, convirtiéndose en el ingrediente principal de muchos tónicos y elixires, incluyendo la Coca-Cola y el Vin Mariani. Sus efectos son inmediatos y consisten en una sensación tan gratificante que el usuario refiere la mejoría de su autoestima y su autoconfianza, acompañada de excitación. El efecto dura de 30 a 60 minutos, y cuando empieza a declinar el sujeto experimenta ansiedad por lo que frecuentemente busca administrarse otra dosis. Para disminuir un tanto este efecto, muchos usuarios utilizan una combinación de cocaína y heroína, ya que esta última es relajante y tiene un efecto más prolongado. Esta combinación es frecuentemente referida como *speed-ball*. La cocaína disminuye la necesidad de comer y dormir. Actualmente está clasificada bajo la Lista I en Estados Unidos («Schedule I») junto con otros fármacos de abuso, como la heroína y la marihuana. Esto significa que tiene un gran potencial de abuso y dependencia física sin ningún aparente beneficio médico. Por esta propiedad son llamadas también «drogas duras». Algunos términos comunes para describir la cocaína son «talco», «nieve» y

* Alusión a Morfeo, deidad del sueño, hermano de Tanatos, la muerte.

«coca», cuando se refieren al polvo de la cocaína (sales de clorhidrato). La cocaína también se usa en forma de pequeños cristales (compuesto no neutralizado o base libre) que se fuman, conocidos como «crack» por el sonido crujiente que hacen cuando se calientan. Esta forma es muy popular y causa más adicción que el polvo de cocaína. Los efectos adversos incluyen contracción de los vasos sanguíneos, espasmos musculares, dolor de pecho, embolias o derrames cerebrales, aumento en la frecuencia cardíaca y muerte. En países sudamericanos como Chile y Argentina también circula la llamada pasta básica, que es un subproducto de la cocaína, con gran potencial adictivo. Muchos usuarios combinan la pasta básica o la cocaína con marihuana. En algunos países a esta combinación la llaman «marciano», «paco» o «bazuco». El mecanismo de acción de la cocaína y sus congéneres, por el que alcanzan su efecto, es interferir con la recaptura de dopamina.¹⁶

La metanfetamina es un polvo blanco, cristalino, sin olor, y con sabor amargo, que se disuelve fácilmente en agua o alcohol. Fue sintetizada a principios del siglo XX a partir de la anfetamina y fue usada originalmente en descongestionantes nasales e inhaladores bronquiales. Actualmente la metanfetamina se fabrica en laboratorios clandestinos con ingredientes que se pueden obtener con facilidad. Se conoce como «anfetás», «meta» y «tiza». El Clorhidrato de metanfetamina, otra presentación de la metanfetamina, se vende en cristales conocidos como «hielo», «cristal» y «vidrio». Cuando se fuma o se inyecta por vía intravenosa, el usuario tiene una sensación inicial sumamente placentera llamada «rush» o «flash», que dura apenas unos minutos. Cuando se toma por vía oral o cuando se inhala produce una euforia de mayor duración. Los efectos indeseables de su consumo incluyen insomnio, incremento en la actividad física y disminución del apetito, incremento de la temperatura corporal, aumento en el ritmo cardíaco y la presión arterial, lo que puede producir daños irreparables en los vasos sanguíneos del cerebro. También puede provocar episodios de violencia, ansiedad, irritabilidad, confusión, paranoia y alucinaciones. Existen algunas razones médicas para el uso de esta droga, como el tratamiento de la narcolepsia, el trastorno caracterizado por déficit de atención y para el control de la obesidad. Su mecanismo de acción es interferir con la recaptura de dopamina, de manera semejante al de la cocaína.¹⁶

La 3,4-metilenedioximetanfetamina, MDMA o éxtasis, también conocida como «tacha», actúa como estimulante y psicodélico. Produce un efecto vigorizante, distorsiona el sentido del tiempo y la percepción. La MDMA fue desarrollada en Alemania a principios del siglo XX, como compuesto precursor para la síntesis de otros fármacos. Durante la década de los setenta, algunos psiquiatras en los Estados Unidos comenzaron a usarla como herramienta psicoterapéutica y la llamaron la «penicilina del alma», porque mejoraba la comunicación con los pacientes. A partir

de entonces empezó a difundirse su uso en las calles. Al igual que con otras drogas de abuso, la MDMA rara vez se usa sola; los usuarios suelen mezclarla con alcohol y marihuana. Se ha reportado que las tabletas de éxtasis no sólo contienen MDMA, sino también otras drogas o mezclas de éstas como: la metanfetamina, la cafeína, el dextrometorfano (también usado en jarabes contra la tos), la efedrina (fármaco utilizado para perder peso) y la cocaína, tornando su consumo aún más peligroso. Sus efectos se deben preferentemente a la inhibición del transportador de serotonina. También aumenta la disponibilidad de noradrenalina y dopamina.¹⁷

Como vemos, las drogas ejercen un efecto sobre el cerebro. Modifican la actividad de sus sistemas porque activan los receptores de los neurotransmisores o aumentan la biodisponibilidad de los mismos o porque las drogas mismas se comportan como falsos neurotransmisores. Su uso frecuente nos puede volver adictos a ellas aunque no tengamos ninguna predisposición genética a la drogadicción. Sin embargo, la mayoría de los humanos se percata del potencial daño de las drogas y las evita. Pero ¿Qué ocurre con aquellos que no sólo no las evitan sino que las buscan?

LOS GENES

Es bien sabido que los factores sociales y psicológicos contribuyen a la adicción (los veremos en el siguiente apartado), pero también los factores genéticos tienen una contribución importante. En esta sección mostraremos cómo los genes pueden hacer más vulnerable a un sujeto para sufrir una adicción y cómo la expresión de algunos otros genes puede interferir en los tratamientos contra las adicciones.³ Antes nos gustaría dejar claros algunos conceptos.

El gen

Un gen es la unidad funcional de la herencia de los seres vivos. Es considerado como una unidad de almacenamiento de información y de herencia, ya que a través de éste se transmite la información a la descendencia. Los genes se disponen a lo largo de los cromosomas. Cada gen ocupa en el cromosoma una posición determinada llamada *locus* y el conjunto de cromosomas de una especie se denomina genoma. Los humanos disponemos de dos juegos de cromosomas homólogos, cada uno de ellos proveniente de uno de los padres. Los genes pueden aparecer en versiones diferentes, con variaciones pequeñas en su secuencia, conformando alelos. Cada padre puede heredar un mismo alelo o uno diferente, por cada gen. Los alelos pueden ser dominantes o recesivos. Cuando una sola copia del alelo hace que se manifieste el rasgo fenotípico, el alelo es dominante. Cuando son necesarias las dos copias del alelo (una de papá y otra de mamá), el alelo es recesivo.¹⁸

Como sabemos, los genes codifican para proteínas, las cuales son responsables de la mayor parte de las funciones de un organismo. Una mutación (alteración o cambio en la información genética) o polimorfismo (la existencia de múltiples alelos de un gen presentes en una población) puede producir una proteína disfuncional o alterar sus niveles normales,¹⁸ con lo cual se producen, por ejemplo, alteraciones en los circuitos cerebrales responsables de que un individuo se exponga inicialmente a drogas o en las adaptaciones que ocurren en el cerebro después de la exposición repetida a ellas.¹

La herencia de la adicción se ha evaluado de muchas formas incluyendo estudios de familias y adoptados, pero en la que se ha obtenido la mayor parte de nuestro conocimiento es la de los estudios comparativos de gemelos monocigotos (que comparten el 100% de su estructura del DNA) y dicigotos (que comparten sólo el 50%).³

El peso de la herencia, es decir, qué tanto influyen los genes para que se manifieste un rasgo físico o una conducta, se reporta como un índice de heredabilidad. Este índice explica qué proporción de la variación fenotípica de un rasgo, que existe en una población en un determinado momento, se explica por la influencia genética y qué proporción por la ambiental. Este índice tiene un valor entre cero y uno; conforme el índice se acerca al valor de uno, indica mayor influencia genética; si se acerca a cero, indica mayor influencia medioambiental.¹⁸ Hasta ahora no se sabe de ninguna conducta que esté determinada sólo por el componente genético o sólo por el medioambiental.

Así, en estudios con gemelos se ha podido calcular la heredabilidad para la adicción a varios tipos de drogas. Por ejemplo: para alucinógenos y estimulantes, es de 0.39; para marihuana, de 0.45; para sedantes, de 0.5; para cafeína, nicotina y alcohol, aproximadamente de 0.55; para opiáceos, de 0.65 y por último, para cocaína, de 0.7.³ En resumen cabe destacar que la cocaína y los opiáceos, además de ser las drogas más adictivas son también las más dependientes de factores heredables. Por otro lado, los alucinógenos, además de ser los menos adictivos, son también los menos dependientes de factores heredables.

En la actualidad se conocen varios de los genes que están involucrados en la adicción a distintos tipos de fármacos. Debido a que la mayoría de las drogas son metabolizadas en el hígado por el sistema de citocromos P450 (CYP450), los polimorfismos en estos son de los más importantes y estudiados, ya que pueden modificar la respuesta a las drogas de abuso en general o inclusive la respuesta a los fármacos que se utilizan como tratamiento contra las adicciones. Sin embargo, existen también genes específicos que están involucrados en ciertas adicciones.

La nicotina es la sustancia activa responsable del establecimiento y mantenimiento de la dependencia al tabaco. Aproximadamente del 70 al 80% de la nicotina es inactivada por el CYP2A6; los polimorfismos en el gen de este

citocromo pueden aumentar la actividad enzimática¹⁹. Los individuos con dos copias del alelo CYP2A6*1B pueden metabolizar la nicotina más rápidamente que los que sólo tienen una copia (*1A/*1B) o carecen de ella (1A/1A), quienes son metabolizadores intermedios o bajos respectivamente.¹⁹ Así, los individuos con el polimorfismo CYP2A6*1A/1A (bajo metabolismo) tienen menos predisposición para padecer tabaquismo. Adicionalmente se ha observado que aquellos que metabolizan más lentamente la nicotina fuman significativamente una menor cantidad de cigarrillos que los que metabolizan normalmente.

También se han estudiado otros genes que pueden estar involucrados en la adicción a la nicotina y a las otras drogas de abuso, entre ellos los genes asociados a los receptores de acetilcolina, dopamina, glutamato y serotonina.²⁰

La efectividad de un tratamiento farmacológico para tratar la adicción a las drogas también tiene un componente genético. Por ejemplo, una variante del gen que codifica para el receptor μ para opiáceos (MOR), OPRM1 A118G, permite que los sujetos tratados con parches de nicotina tengan una mayor probabilidad de abstenerse de fumar al final del tratamiento.²¹ Asimismo, responden mejor al tratamiento contra otras drogas.²²

La adicción a la heroína ha mostrado tener un alto componente genético. Existen diversos genes que se han relacionado con esta adicción. Un estudio reciente ha identificado al gen DRD2 como uno que produce una fuerte susceptibilidad para la dependencia a heroína en chinos pero no en alemanes, lo que sugiere que el riesgo que produce este gen puede ser inhibido por otros que sean propios de la raza.²³ Por otro lado, en sujetos con dependencia a opiáceos se encontró un polimorfismo en el citocromo P450 2D6 que fue asociado a un metabolismo alto de opiáceos.²⁴ Esto sugiere que un sujeto que carezca de este polimorfismo, es decir con un pobre metabolismo de opiáceos, estará protegido de alguna manera contra la adicción a opiáceos.

En cuanto al alcoholismo, se ha reportado que una variación en el gen de la monoaminoxidasa A (MAOA) predice conductas antisociales que son a menudo asociadas con él. Por otra parte, variantes en los genes que codifican para la enzima aldehído deshidrogenasa 1B y para la aldehído deshidrogenasa 2, causan una reacción de enrojecimiento facial cuando los sujetos con estas variantes consumen alcohol. Esta reacción les produce una conducta de aversión al alcohol.²⁵

En cuanto al tratamiento del alcoholismo, se ha usado Naltrexona, un antagonista del MOR que ha mostrado ser eficaz. Cuando este tratamiento se administra a sujetos con un polimorfismo A118G en el gen del receptor MOR, se observa un aumento significativo en el tiempo que transcurre para que ocurra una recaída, resultando por lo tanto más beneficiados por el tratamiento.^{24,26}

Muchos otros genes que no se han mencionado aquí están involucrados en estas y otras adicciones, incluso en

la adicción en general. A pesar de que no se podrían mencionar todos aquí, nos gustaría resaltar que la adicción tiene un componente genético importante y que incluso el mismo tratamiento para la adicción puede resultar en una terapia efectiva, fallida o incluso causar toxicidad en diferentes personas debido a la misma variedad genética, ya que ésta puede promover un metabolismo alterado del fármaco, produciendo un número mayor de metabolitos activos, una disminución de éstos o incluso metabolitos inactivos, con lo cual la efectividad del tratamiento puede variar de eficiente a ineficiente o contraproducente.

La epigenesis

En términos prácticos podemos decir que la epigenesis representa la interacción del medio ambiente con los genes. Esta interacción resulta en procesos químicos que modifican la estructura general de la cromatina, sin afectar la secuencia del material genético. Por ejemplo, el metilar las citocinas de una secuencia de nucleótidos llevará a que esta cromatina se condense. Esta condición deteriorará la interacción de las regiones promotoras de los genes con sus factores promotores de la transcripción. Si esto ocurre, la transcripción del gen implicado decaerá, por lo que la proteína para la cual este gen codifica estará en una cantidad baja o ausente, y consecuentemente la función en la que participa se altera.¹⁸ Como ejemplo podemos poner la metilación del gen que codifica para el receptor a glucocorticoides, en ratas²⁷ y en humanos.²⁸ Esta metilación se asocia con una reducción en la biodisponibilidad del receptor y un aumento en la liberación de corticosterona cuando una rata está expuesta a un estresor.²⁷ Asimismo, la cocaína induce una reducción en la metilación de histonas y un consecuente cambio en el número de espinas dendríticas.²⁹ Pero si esto es una consecuencia de la interacción con el medio ambiente ¿cómo se generó este efecto?

El cuidado maternal como regulador de la modulación epigenética. El grupo de Meaney, en Ontario, Canadá, ha mostrado que cuando una rata es hija de una madre que le expresa poco cuidado: pocos periodos de amamantamiento, de acicalamiento, de contacto físico y otros, entonces se metilan algunos genes, como el del receptor a glucocorticoides.²⁷ Aparentemente también los genes para el BDNF y para la subunidad NR2A del NMDA.³⁰ Esto tiene grandes consecuencias en la conducta del sujeto. Por ejemplo, su nivel de estrés aumenta²⁷ y su capacidad para resolver problemas planteados, como la resolución de laberintos, desciende.³⁰ No solamente esto, sino que los vuelve vulnerables a la adicción a drogas.³¹

Estas observaciones permiten entender que la drogadicción no sólo depende de la actividad farmacológica de las drogas, las cuales son muy eficaces en activar el sistema de la motivación-recompensa, sino de la vulnerabilidad que los genes generen. Puede ser que estructuralmente

estén modificados y que eso haga que se genere una proteína disfuncional, o que el medio ambiente haga una contribución crucial en propiciar procesos epigenéticos que vuelvan al sujeto vulnerable a las drogas, a pesar de que los genes estructuralmente estén intactos. Si tenemos genes estructuralmente diferentes, esto se lo debemos a mamá o a papá o a ambos. Si nuestros genes están bien, pero su expresión es la que está alterada (epigenesis), lo debemos al medio ambiente, lo que no excluye a mamá y a papá, pero ahora como proveedores de un medio ambiente.

La enfermedad dual y la hipótesis de la automedicación. La pregunta que podríamos hacernos es ¿Todos nos podemos volver drogadictos? La respuesta es sí. Si alguien nos diera una droga de abuso en contra de nuestra voluntad, por un cierto periodo de tiempo, nuestro sistema de la motivación-recompensa se modificaría, como en el paciente drogadicto, y consecuentemente nos volveríamos adictos a esa droga, aunque no tengamos nuestros genes estructural o funcionalmente anormales.³¹ Entonces, todos tenemos el potencial de volvernos drogadictos. Pero el volverse adicto de manera «voluntaria» como ocurre en los pacientes, eso requiere que ese alguien que nos obliga a ingerir una droga de abuso esté dentro de nosotros. Esta condición entraña reconocer lo que ya habíamos mencionado antes: el paciente tiene ya una patología psiquiátrica de fondo:³² una comorbilidad, por ejemplo, con esquizofrenia, depresión, ansiedad o, frecuentemente, conducta antisocial. Esto nos obliga a ver la adicción, en una alta cantidad de casos, como un síntoma o como una enfermedad que es consecuencia de otra. Como ejemplo podemos mencionar a la conducta antisocial, que está frecuentemente asociada con el uso de drogas.³² Los pacientes que cursan con esta disfunción conductual exhiben un rasgo muy característico que es la impulsividad. Definimos a la impulsividad como la reacción precipitada ante un estímulo sin considerar las consecuencias de dicha reacción. Algunos de estos pacientes que se han estudiado con técnicas de imágenes, muestran una hipofunción de la corteza prefrontal derecha, en particular de la tercera circunvolución frontal derecha.³³ Aparentemente esta disfunción participa en generar su impulsividad. Por ejemplo, cuando en un sujeto no impulsivo se lesiona ésta región, por un traumatismo craneoencefálico por ejemplo, se vuelve impulsivo.³³ Esta característica los vuelve vulnerables a la adicción a las drogas. Esto nos advierte además que muy probablemente el problema funcional del adicto no reside en su sistema de la motivación-recompensa y castigo, sino en regiones corticales como la corteza prefrontal derecha. Este punto es definitivamente crucial para entender cómo se gestan algunas adicciones y para generar tratamientos más eficaces. Por otro lado, Khantzian y sus colaboradores (1977) ya propusieron desde 1972 que los pacientes se vuelven adictos a las drogas en busca, quizá, de controlar su patología de fondo.³⁴ La hipótesis de la automedicación no suena descabellada en algunos casos. Es

decir, el paciente ingiere la droga de abuso para reducir su ansiedad, combatir sus miedos y demás síntomas. Estos son rasgos de personalidad que presenta el paciente además de la impulsividad. Como sabemos, los sistemas subcorticales (y en este caso los pertinentes son los de motivación-recompensa y castigo) están bajo la regulación cortical, especialmente de la corteza prefrontal. Si esta corteza es disfuncional puede ser que propicie enfermedades como la adicción.

CONCLUSIONES

Tomando en cuenta la información discutida en los dos artículos dedicados a esta revisión, queremos concluir que no todos los pacientes adictos a las drogas tienen la misma fisiopatología subyacente. Es posible que tengan una patología psiquiátrica de fondo diferente, por lo que su tratamiento es, como en cualquier enfermedad, individual. Debemos tomar en cuenta su historia personal para hacer un tratamiento más eficiente que reduzca su riesgo de recaída. Por otro lado, la interacción entre el cerebro, los genes y las drogas nos permiten entender que una adicción no puede eliminarse sólo con la voluntad del paciente para no consumir más la droga, sino que se trata de una enfermedad crónica que requiere un tratamiento integral.

Finalmente, es importante reconocer que a nivel preventivo sería de gran beneficio detectar rasgos conductuales que predigan la vulnerabilidad que un sujeto puede tener a las drogas. De esta manera podríamos informar al individuo que debido a su personalidad es posible que sea un sujeto de riesgo para padecer adicción y que por lo mismo debe informarse ampliamente sobre los efectos y las consecuencias de ingerir drogas.

RECONOCIMIENTOS

Este trabajo se llevó a cabo con el apoyo de los donativos IN208010 de DGAPA-UNAM a OPG, el donativo 80148 del CONACyT a MMD y el donativo IN209808 de DGAPA-UNAM a AERC.

REFERENCIAS

1. Koob GF. Dynamics of neuronal circuits in addiction: reward, anti-reward, and emotional memory. *Pharmacopsychiatry* 2009;42(supl. 1):S32-S41.
2. Hyman SE, Malenka RC. Addiction and the brain: The neurobiology of compulsion and its persistence. *Nat Rev Neurosci* 2001;2:695-703.
3. Goldman D, Oroszi G, Dicci F. The genetics of addictions: uncovering the genes. *Nat Rev Genetics* 2005;6:521-532.
4. Hall W, Degenhardt L. Adverse health effects of non-medical cannabis use. *Lancet* 2009;374:1383-1391.
5. Reece AS. Chronic toxicology of cannabis. *Clin Toxicol* 2009;47:517-524.
6. Iyalomhe GB. Cannabis abuse and addiction: a contemporary literature review. *Niger J Med* 2009;18:128-133.
7. Crippa JA, Zuardi AW, Martín-Santos R, Bhattacharyya S et al. Cannabis and Anxiety: a critical review of the evidence. *Hum Psychopharmacol* 2009;24:515-523.
8. [Http://www.who.int/es/](http://www.who.int/es/)
9. Encuesta Nacional de Adicciones 2008. Instituto Nacional de Salud pública, México 2009.
10. Aggarwal SK, Carter GT, Sullivan MD, Zumbrennen C et al. Medical use of cannabis in the United States: Historical perspectives, current trends, and future directions. *J Opioid Manag* 2009;5:153-168.
11. Méndez-Díaz M, Herrera-Solís A, Soria-Gómez E, Rueda-Orozco PE et al. Mighty cannabinoids: A potential pharmacological tool in medicine. En: M Méndez Ubach y Mondragón-Ceballos. *Neural mechanisms of action of drugs of abuse and natural reinforcers*. Kerala: Research Signpost; 2008; pp. 137-157.
12. Soria EJ, Matías I, Cisneros M, Petrosinio S et al. Pharmacological enhancement of the cannabinoid system in the nucleus accumbens shell stimulates food intake and increases c-FOS expression in the hypothalamus. *Brit J Pharmacol* 2007;151:1109-1116.
13. Van Gaal L, Scheen AJ, Rissanen AM, Rössner S et al. Long-term effect of CB1 blockade with rimonabant on cardiometabolic risk factors: two year results from the RIO-Europe Study. *Eur Heart J* 2008;29:1761-1771.
14. Christensen R, Kristensen PK, Bartels EM, Bliddal H et al. Efficacy and safety of the weight-loss drug rimonabant: A meta-analysis of randomised trials. 2007;370:1706-1713.
15. Kosten TR, George TP. The Neurobiology of Opioid Dependence: Implications for Treatment. *Sci Pract Perspect* 2002;1:13-20.
16. Julien RM, Advokat CL, Comaty JE. A primer of drug action. Desimo primera edición. Nueva York: Worth Publishers; 2008.
17. Yamamoto BK, Moszczynska A, Gudelsky GA. Amphetamine toxicities: classical and emerging mechanisms. *Ann N Acad Sci* 2010;1187:101-121.
18. Klug WS, Cummings MR. *Concepts of Genetics* (6a Ed) Upper Saddle River: Prentice Hall; 2000.
19. Mwenifumbo JC, Lessov-Schlaggar CN, Zhou Q, Krasnow RE et al. Identification of novel CYP2A6*1B variants: The CYP2A6*1B allele is associated with faster in vivo nicotine metabolism. *Clin Pharmacol Ther* 2008;83:115-121.
20. Schlaepfer IR, Hoft NR, Ehringer MA. The genetic components of alcohol and nicotine co-addiction: from genes to behavior. *Curr Drug Abuse Rev* 2008;1:124-134.
21. Lerman G, Wileyto EP, Patterson F, Rubstalis M et al. The functional mu opioide receptor (OPRM1) Asn40Asp variant predicts short-term response to nicotine replacement. *Pharmacogenomics J* 2004;4:184-192.
22. Oroszi G, Anton RF, O'Malley S, Swift R et al. OPRM1 Asn40Asp predicts response to naltrexone treatment; a haplotype-based approach. *Alcohol Clin Exp Res* 2009;33:383-393.
23. Xu K, Lichtermann D, Lipsky RH, Franke P et al. Association of specific haplotypes of D2 dopamine receptor gene with vulnerability to heroin dependence in 2 distinct populations. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61:597-606.
24. Haile CN, Kosten TH, Kosten TR. Pharmacogenetic treatments for drug addiction: Alcohol and opiates. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2008;34:355-381.
25. Ducci F, Goldman D. Genetic approaches to addiction: genes and alcohol. *Addiction* 2008;103:1414-1428.
26. Gelernter J, Kranzler HR. Genetics of alcohol dependence. *Hum Genet* 2009;126:91-99.
27. Liu D, Diorio J, Tannenbaum B, Caldji C et al. Maternal care, hippocampal glucocorticoid receptor expression and hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress. *Science* 1997;277:1659-1662.
28. McGowan PO, Sasaki A, D'Alessio AC, Dymov S et al. Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nat Neurosci* 2009;12:342-348.
29. Maze I, Covington HE, Dietz DM, LaPlant Q et al. Essential role of the histone methyltransferase G9a in Cocaine-induced plasticity. *Science* 2010;327:213-216.
30. Liu D, Diorio J, Day JC, Francis DD et al. Maternal care, hippocampal synaptogenesis and cognitive development in rats. *Nat Neurosci* 2001;2:799-806.

31. Francis DD, Kuhar MJ. Frequency of maternal licking and grooming correlates negatively with vulnerability to cocaine and alcohol use in rats. *Pharmacol Biochem Beh* 2008;90:497-500.
32. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Merikangas KR et al. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psych* 2005;62:617-627.
33. Aron AR, Fletcher PC, Bullmore ET, Sahakian BJ et al. Stop-signal inhibition disrupted by damage to right inferior frontal gyrus in humans. *Nat Neurosci* 2003;6:115-116.
34. Khantzian EJ. The ego, the self, and opiate addiction: Theoretical and treatment considerations. En: National Institute on Drug Abuse. *Psychodynamics of drug dependence*. Research Monograph series 12. 1977; pp.101-117.

Artículo sin conflicto de intereses

RESPUESTAS DE LA SECCION
AVANCES EN LA PSIQUIATRIA
Autoevaluación

1. B
2. C
3. A
4. B
5. D
6. B
7. C
8. A
9. B
10. C
11. C
12. A
13. A
14. A