



El cerebro adicto

The addicted brain

Alejandra Evelyn Ruiz Contreras^{1,2}, Mónica Méndez Díaz¹,
Antonio Romano López¹, Seraid Caynas¹, Oscar Próspero García¹.

RESUMEN

La adicción a sustancias es un problema de salud pública a nivel mundial. Un cerebro adicto se desarrolla a consecuencia de cambios en la fisiología cerebral. Las drogas gustan porque activan prioritariamente al sistema cerebral del placer; este efecto aumenta la probabilidad de que el sujeto consuma nuevamente la droga. Sin embargo, este consumo también activa, aunque en menor intensidad, a sistemas cerebrales como al de castigo. Conforme se hace asiduo al consumo de la droga, se presentan cambios en la actividad de diversos sistemas neuroquímicos cerebrales. Uno de estos cambios es la hiperactivación del sistema de castigo que se expresa ante la ausencia de la droga. Dicha hiperactivación se asocia con la presencia del síndrome de abstinencia. De esta manera, la recaída en el consumo de la droga ocurre para eliminar las respuestas fisiológicas adversas asociadas a dicho síndrome de abstinencia. Adicionalmente, hay un sistema que inhibe al del placer. Se genera en la corteza prefrontal y termina activando al globo pálido interno. Este pierde su control sobre el del placer, por lo que facilita la ocurrencia de respuestas impulsivas. Igualmente, ocurre plasticidad cerebral en regiones que controlan el consumo de la droga provocando que se vuelva habitual y que se aprenda la relación entre claves ambientales y el consumo de la droga. Es posible que exista un cerebro pre-adicto o vulnerable a la adicción, dependiente de la carga genética o por cambios epigenéticos. Por ello, es necesario conocer cómo las variaciones genéticas están implicadas en las adicciones, a fin de favorecer terapias más eficientes; además, controlar factores ambientales que de otra manera facilitan el consumo de drogas por el sujeto y de esta manera promover la prevención.

Palabras clave: Adicción, sistema de reforzamiento, sistema de castigo, genes, epigénesis.

ABSTRACT

Addiction to substances of abuse is a universal public health problem. The addict brain is a result of physiological changes. The pursuing of addiction substances depends on their ability to activate the rewarding brain system thereby increasing the probability of persisting in exhibiting this behavior. The drug intake not only activates the rewarding system but also the punishment system, meaning, the system that mediates displeasure or fear. Due to this effect, the drug becomes less a positive reinforcer and more a negative reinforcer. Once the user of drugs try to quit their use, the rewarding system is less active and the punishment system which is more active is expressed, and the user suffers all the condition of the withdrawal syndrome. As a result, the user persists in the use of drugs, among other things, to avoid the suffering caused by the withdrawal syndrome, mediated to a large extend by the punishment system. In addition to these two systems, there is the prefrontal cortex system that inactivates both rewarding and punishment systems. The prefrontal cortex also down-regulates the expression of the behavior. Via basal ganglia, the prefrontal cortex prevent the execution of a given behavior. It is able of interrupting an on-going behavior in order to prevent damage. However, with the frequent use of drugs, the prefrontal cortex loses control over these systems; consequently, the subject becomes impulsive and unable of foreseeing the consequences of his/her acts. Other brain regions, i. e. hippocampus and striatum nucleus are also modified by the frequent use of drugs, making the subject to learn environmental cues and facilitating the habit formation. There is some literature supporting the possibility of the existence of a predisposition to be a user of drugs, a sort of pre-addict brain. This pre-addict brain depends on genetic traits that somehow make the subject vulnerable to drugs use. Epigenetic changes also count to explain some subject's vulnerability. Hence, it is of great importance to take into account all these variables: genetic, epigenetic and environmental to have a big picture of the user of drugs in order to mount more efficient pharmacological and not pharmacological interventions.

Key words: rewarding system; punishment system, genes, epigenesis

¹Laboratorio de Canabinoides, Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina.

²Laboratorio de Neurogenómica Cognitiva, Departamento de Psicofisiología, Facultad de Psicología.

Universidad Nacional Autónoma de México.

Correspondencia:

Dr. Oscar Próspero García

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

Apdo. Postal 70-250, México, D. F. 04510. México.

E-mail: opg@unam.mx

Telephone: (52-55) 5623 2509, fax: (52-55) 5623 2241.

INTRODUCCIÓN

Desde la antigüedad, el humano ha hecho uso de drogas para alterar su estado de conciencia con fines recreativos o místicos. Básicamente, el humano consume las drogas por que le provocan una sensación subjetiva de recompensa, de placer, de bienestar, al menos cuando inicia en su vida el consumo de sustancias de abuso. De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS), la palabra “droga” se refiere a una sustancia que previene o cura una enfermedad; pero en términos coloquiales, “droga” hace referencia a una sustancia usada sin fines terapéuticos y que tiene efectos psicoactivos¹. De acuerdo al *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV-R* (DSM-IV, de la *American Psychiatric Association*), el desorden por uso de sustancias involucra dos patrones de conductas desadaptadas: la dependencia (o adicción, de acuerdo a la OMS) y el abuso. En la dependencia se observa en el consumidor, el desarrollo de tolerancia a la droga, síndrome de abstinencia, pérdida de control en el consumo y uso de la sustancia, a pesar de saber que le puede provocar problemas físicos o psicológicos. El abuso se refiere al uso de la sustancia en situaciones riesgosas, asociadas a problemas legales, o a problemas sociales o interpersonales; y también a su uso recurrente dejando de cumplir con responsabilidades.

Se conocen diversos tipos de drogas, una manera de clasificarlas es si son lícitas (como la cafeína, el tabaco y el alcohol) o ilícitas (como la marihuana, la cocaína, el opio, los hongos alucinógenos, entre otras). Todas provocan un efecto en el sistema nervioso central, impactando primariamente los sistemas cerebrales del placer, aunque no exclusivamente². Cada una de las drogas provoca efectos específicos en receptores o transportadores de diversos sistemas cerebrales de neurotransmisión. Actualmente, sabemos que conforme el uso de la droga se hace frecuente, los diversos sistemas cerebrales se vuelven más activos, llevando al paciente a una adaptación neuronal³. De esta manera, estas alteraciones conducen a la adicción, una enfermedad cerebral crónica, que tienden a provocar en el paciente constantes recaídas^{2,4}. La adicción se caracteriza por una pérdida en el control en el consumo de la sustancia⁴ que puede generar alteraciones en la salud, el entorno social, el económico e incluso puede involucrar situaciones jurídicas (i. e., manejar en estado de ebriedad y causar accidentes).

Uno de los enigmas que aún no logramos entender es por qué sólo algunas personas desarrollan un consumo patológico de sustancias. Una posible hipótesis es que exista una vulnerabilidad genética que genere a un cerebro pre-adicto. Sin embargo, como ya mencionamos el consumo de la sustancia genera cambios neuroadaptativos en el cerebro. En esta revisión discutiremos la situación actual del consumo de sustancias en

México. Posteriormente, discutiremos los cambios observados en el cerebro adicto: qué sistemas cerebrales están involucrados y cómo se ven afectados por el consumo de sustancias. Adicionalmente, discutiremos la vulnerabilidad genética y la interacción entre el gen y el medio ambiente (epigénesis) en relación a la adicción.

Las adicciones en México

En la Encuesta Nacional de Adicciones (ENA) del 2008⁵ más reciente (la próxima se publicará en noviembre del 2011), se reportaron los patrones de consumo de drogas en nuestro país. En el caso del tabaco, la ENA describió que el inicio de consumo es a los 17.1 años en la población general; pero considerando sólo a la población adolescente, el inicio ocurre a los 13.7 años. El tabaquismo es la primera causa de muerte prevenible según la OMS⁶ y es la quinta causa de muerte en nuestro país. En el caso del alcohol, la ENA no señala la edad de inicio de consumo, pero sí reporta que el consumo más alto de alcohol ocurre entre los 18 y 29 años. Además, la ENA indicó que poco más de 4 millones de mexicanos cursan con dependencia o abuso al alcohol⁵.

Por otro lado, el consumo de drogas ilegales en nuestro país ha aumentado del 4.6% al 5.2% de 2002 a 2008. El consumo de drogas ilegales ha aumentado particularmente entre las mujeres, de 1% en 2002 a 1.9% en 2008, mientras que se observa que la proporción de usuarios de drogas entre hombres y mujeres es de 4.6:1. Las drogas más consumidas en nuestro país en 2008 fueron la marihuana y la cocaína, cuyo nivel de consumo aumentó de 2002 (3.5% y 1.2%, respectivamente) a 2008 (4.2% y 2.4%, respectivamente)⁵. En el caso de la metanfetaminas y el crack, la ENA describió un aumento de seis veces en 2008 con respecto al 2002. Otro dato importante es que los adolescentes (12-17 años) y los jóvenes (18-25 años) están más expuestos a la posibilidad de consumir drogas ilegales y son quienes en mayor proporción desarrollan dependencia, en comparación con adultos de 26 años o más. El consumo de inhalables, marihuana y metanfetamina ocurre con mayor frecuencia antes de los 18 años, y la mayoría de los usuarios de drogas (89.8%) iniciaron el consumo antes de los 26 años⁵. Estos datos nos señalan que la población más vulnerable a desarrollar problemas en el consumo de sustancias son los adolescentes y jóvenes menores de 26 años. Esta vulnerabilidad puede estar asociada con el desarrollo cerebral, particularmente en áreas prefrontales, ya que en estas edades presenta inmadurez, comparada con el de la tercera década de la vida⁷. No está demás mencionar que dentro de las funciones de la corteza prefrontal está la toma de decisiones. Las decisiones las tomamos evaluando las potenciales consecuencias de las mismas, por lo mismo, una corteza prefrontal inmadura, como la del adolescente no toma siempre decisiones adaptativas.

Los mecanismos cerebrales del placer

Comer, dormir, llevar a cabo conducta sexual, son ejemplos de conductas motivadas que nos proveen de una sensación subjetiva de recompensa cuando las realizamos⁸. El estímulo asociado a cada una de estas conductas (p. ej., el alimento) funciona como reforzador. Un reforzador se define como un estímulo que aumenta la probabilidad de que el sujeto repita una conducta. En el cerebro, tenemos un sistema que se encarga de detectar los estímulos que son reforzantes: el sistema de motivación-recompensa o sistema de placer. Este sistema fue descubierto por Olds y Milner en 1954⁹, al colocar un electrodo intracranalmente en las fibras del haz prosencefálico medial, de tal forma que cuando la rata presionaba una palanca se producía una estimulación eléctrica sobre estas fibras, estimulando al cerebro anterior, incluyendo al Núcleo Accumbens (NAc). Las ratas implantadas así se autoestimulaban de manera frecuente y por periodos largos de tiempo, excluyendo la ejecución de otras conductas⁹, lo que sugiere que presionar la palanca era más reforzante que cualquier otra conducta, incluida la ingestión de alimento. Más tarde se identificaron regiones cerebrales importantes en el sistema de motivación-recompensa. Una de ellas es el Área Tegmental Ventral (ATV), con gran densidad de neuronas dopaminérgicas que proyectan al NAc, a la amígdala, al núcleo caudado de la estria terminalis, al área septal lateral, a la corteza prefrontal y al hipotálamo lateral¹⁰. El NAc, también recibe proyecciones de la corteza prefrontal (CPF), el hipocampo, la amígdala, el hipotálamo lateral, el tálamo dorsomedial y los núcleos pedúnculo pontino tegmental y laterodorsal tegmental^{2,11}. La comunicación entre estas regiones cerebrales ocurre por diversos neurotransmisores como la dopamina (DA), la serotonina (5-HT), la acetilcolina (ACh), el glutamato (Glu), el ácido γ -aminobutírico (GABA), y neuromoduladores como los endocannabinoides (eCBs) y las endorfinas (EDFs)², sistemas que se alteran en la adicción.

Los reforzadores naturales, que promueven la sobrevivencia del individuo (p. ej., alimentarse¹²) y de la especie (p. ej., llevar a cabo conducta sexual¹³) activan al sistema del placer, generando la sensación de recompensa. Incluso, otros reforzadores, como un buen chiste¹⁴ o escuchar música¹⁵ también lo activan. Todas las drogas (incluyendo la lícitas) estimulan al sistema mesolímbico, ya sea de manera directa o indirecta, activándolo incluso más que los reforzadores naturales^{10,16}. El neurotransmisor crucial liberado por la administración de sustancias adictivas es la DA¹⁷, del ATV al NAc, probablemente responsable de la sensación de motivación por la búsqueda de reforzadores y de la placentera asociada a su consumo. El incremento en la liberación de DA en el NAc durante la intoxicación con la droga ocurre tanto en sujetos adictos como en no adictos, aunque en menor proporción en los sujetos

adictos¹⁸. Además de DA, en el NAc también se libera 5-HT durante la administración de la droga; pero cuando se impide la autoadministración, los niveles de DA y 5-HT caen por debajo de los niveles observados durante la línea base¹⁹. El uso crónico de la droga produce cambios plásticos, p. ej., modificaciones en la expresión del receptor dopaminérgico D2¹⁸ o de receptores glutamatérgicos AMPA3, o mGluR2/3²⁰. Está demostrado que estímulos novedosos o conspicuos (p. ej., un flash de luz) activan a las neuronas dopaminérgicas del ATV y que esta respuesta disminuye conforme se repite el mismo estímulo²¹. Sin embargo, la repetición de la administración continua de la sustancia (i. e., éxtasis, alcohol, cocaína por 7 o 10 días) no disminuye la activación del ATV e incluso, mantiene altos los niveles de dopamina en el NAc de ratas, mientras que bajos los de serotonina y noradrenalina²² hasta varios días después del cese de administración de la droga^{22,23}. En consecuencia, se observa una sensibilización del sistema por el uso de la droga (p. ej., una respuesta locomotora alta²⁴). En humanos se ha observado que sujetos dependientes presentan una activación dopaminérgica del tálamo dorsomedial que no ocurre en los sujetos controles cuando se les administra la droga de abuso¹⁸.

Además del sistema dopaminérgico, otros sistemas neuroquímicos son relevantes en la adicción. Se sabe que el sistema endocanabinoide (eCBs), mediante el receptor a cannabinoides 1 (CB1), modula la activación presináptica del ATV inducida por el sistema glutamatérgico²⁵ proveniente de regiones como la corteza prefrontal, la región pedúnculo pontina o el núcleo subtalámico. El eCBs también modula presinápticamente la activación glutamatérgica de otras estructuras como la CPF y la amígdala, así como la activación gabaérgica de la CPF, la amígdala y el hipocampo²⁶. De esta manera, el eCBs modula directamente al sistema mesolímbico, participa en el proceso de búsqueda de la droga²⁶ y es uno de los sistemas que sufre cambios plásticos en el NAc por la administración de drogas³. Por otro lado, también se ha observado que el efecto reforzante de las drogas de abuso, incluyendo a otras drogas además de los opiáceos, depende de la activación del sistema opioidérgico en diferentes regiones como el ATV, el NAc y la amígdala²⁵.

Como hemos observado, el uso de una sustancia de abuso activa al sistema de placer. Sin embargo, el uso crónico de la droga propicia modificaciones en el sistema de placer, alterando su respuesta, incluso ante reforzadores naturales, de tal forma que el sujeto requiere aumentar la cantidad consumida de la sustancia para producir el efecto inicial (tolerancia)² y deja de responder a los reforzadores naturales. Estos cambios plásticos también ocurren en el sistema del castigo.

Los mecanismos cerebrales del castigo.

El procesamiento de estímulos amenazantes y otros estímulos

emocionales son procesados por la amígdala²⁷, una estructura ubicada en el lóbulo temporal medial que emplea glutamato, GABA, acetilcolina, dopamina, hormona liberadora de corticotropina, endocannabinoides, en su neuroquímica. La amígdala, a través de la activación del hipotálamo y del *Locus coeruleus*, facilita la respuesta al estrés^{28,29}, activando una serie de respuestas autonómicas (p. ej., elevación de la ritmo cardíaco) preparando al organismo para contender con la amenaza que está percibiendo. Entonces, el sistema de castigo está integrado por la amígdala y el eje hipotálamo-pituitaria-adrenal²⁸.

La activación de la amígdala también se ha asociado con el condicionamiento al miedo en que se aprende la asociación entre un estímulo neutro y uno que naturalmente infringe daño -estímulo incondicionado- (p. ej., choques eléctricos o malestar gastrointestinal), de tal manera que después, la sola presencia del estímulo inicialmente neutro, ahora estímulo condicionado, provocará una respuesta -condicionada- similar a la provocada por el estímulo dañino²⁷. La función de la amígdala sería entonces aprender a detectar qué estímulos son dañinos, para proteger al organismo, generando respuestas de evitación y asegurar el bienestar del sujeto.

La interacción entre los sistemas del placer y del castigo ocurre en todo momento en la vida de un sujeto normal y en el paciente adicto. Durante la intoxicación con drogas de abuso, además del sistema mesolímbico, también se ha descrito la participación de la amígdala, particularmente del núcleo central². La amígdala proyecta fibras glutamatérgicas al ATV. Tanto el NAc como la amígdala codifican estímulos que predicen una recompensa³⁰. Además, se ha observado que la activación del ATV y del núcleo basolateral de la amígdala precede a la respuesta del NAc ante estímulos que predicen la aparición de un reforzador³⁰. Esto evidencia la interacción constante de estos sistemas en la evaluación de los estímulos.

Como mencionamos, la administración de una droga durante su uso inicial produce una sensación placentera, pero en después de un tiempo de administración frecuente producirá además una sensación displacentera que es oponente, el síndrome de abstinencia³¹. Conforme el uso de la droga se hace sostenido, entonces, estos procesos oponentes se mueven de su estado inicial, de tal forma que el estado placentero que provocaba la droga, ahora disminuye y aumentan las sensaciones displacenteras asociadas al síndrome de abstinencia, provocada por la ausencia de la droga³¹.

Durante la fase de abstinencia a la droga, además del decremento en los niveles de DA y 5-HT en el NAc¹⁹, se observa un aumento en la liberación del factor liberador de corticotropina (CRF) en la amígdala, probablemente, regulando a la baja receptores GABAérgicos de la misma³². De este modo, las neuronas liberadoras de CRF estarían liberadas de la inhibición

GABAérgica y se facilitaría la activación autonómica que ocurre durante el síndrome de abstinencia³². La respuesta fisiológica adversa observada durante el síndrome de abstinencia (p. ej., sudoración, temblores, hipotermia, aumento de la frecuencia cardíaca y respiratoria), provoca un afecto negativo², que se suprime con la administración de la droga, lo que sugiere que en esta condición, la droga funciona como un reforzador negativo. Esto es, se consume la sustancia para eliminar los síntomas aversivos del síndrome de abstinencia, lo que aumenta la probabilidad de que el sujeto consuma reiteradamente la sustancia de abuso².

En la adicción, durante la ausencia de la droga, a pesar de que la amígdala sigue cumpliendo su función de cuidar al organismo ante la presencia de estímulos aversivos, lo hace favoreciendo una serie de respuestas neuronales que llevan al sujeto a realizar conductas que le permitan evitar el síndrome de abstinencia. Entre estas respuestas están la búsqueda y el consumo de la droga. Los cambios producidos en el sistema de castigo, asociado a la activación del sistema del placer, hacen que la adicción sea un problema de una alta complejidad por los cambios neuroadaptativos que ocurren en el cerebro. Estos cambios neuroadaptativos propician la recaída al consumo de drogas del paciente. En este contexto, creemos que el mayor problema en la enfermedad adicción a sustancias de abuso es la recaída².

Los mecanismos cerebrales de regulación del placer y los de inhibición de la conducta

Mecanismos de regulación del placer: Corteza Prefrontal

Entre las funciones de la CPF están el control de la conducta y el control cognitivo (la habilidad para llevar a cabo conductas dirigidas por metas, ante la presencia de estímulos sobresalientes y competitivos con la tarea). Diferentes subregiones de la CPF se han asociado con la adicción, la CPF medial (CPFm) y la corteza orbitofrontal (COF). La CPFm está involucrada en la modulación del sistema del placer. Recibe proyecciones dopaminérgicas del ATV y glutamatérgicas de estructuras de los núcleos de la base, a través del tálamo dorsomedial³³. Las eferencias de la CPFm son glutamatérgicas para el ATV, para el estriado dorsal y para el NAc³³. De tal modo que la activación de la CPFm resulta en la activación del ATV y, consecuentemente, del NAc. Por otro lado, la COF recibe entradas de cortezas sensoriales asociativas, del hipotálamo y de la amígdala; y tiene una comunicación recíproca con la CPFm³⁴. Estas regiones responden de manera diferente a la administración aguda de anfetamina de manera sistémica. Esto es, la CPFm (más ejecutiva) disminuye su frecuencia de disparo, mientras que la orbitofrontal (COF; más límbica) la aumenta³⁴. Cuando se repite la administración de la droga, la respuesta excitadora de la COF y la inhibidora de la CPFm aumentan³⁴,

sugiriendo que ha ocurrido plasticidad en estas regiones. Estos cambios también se asocian con una baja eficiencia en memoria de trabajo³⁴, indicando una alteración en conductas dirigidas por metas^{2,34}. Es frecuente observar en sujetos adictos, evaluados en tareas de toma de decisiones en que se busca obtener mayor cantidad de reforzadores a largo plazo (p. ej., *Gambling task* tarea de apuestas), que eligen obtener reforzadores a corto plazo, a pesar de saber que esa estrategia no los lleva a obtener ganancias a largo plazo³⁵. Esto sugeriría que las modificaciones que ocurren durante la adicción en la CPF^{18,36}, alterando su función, hacen que el sujeto sea vulnerable a la recaída al no considerar las consecuencias a largo plazo (impulsividad)².

La CPFm se subdivide en la corteza prelímbica y la infralímbica. Estas cortezas establecen una red neuronal con el estriado, formando dos subcircuitos: el límbico (que incluye al sistema mesolímbico, la amígdala y a la CPFm infralímbica) y el motor (formado por el estriado dorsal, la sustancia negra y la corteza motora). La activación de la CPFm prelímbica (que proyecta a la región *core* del NAc) está asociada a la recaída por la búsqueda de la droga, particularmente por la acción de ACh y DA; mientras que la activación de la CPFm infralímbica (que proyecta a la región *shell* del NAc), no facilita la búsqueda de la droga, a menos que el disparador sea un estímulo condicionado específico³⁷.

Mecanismos de inhibición de la conducta: núcleo subtalámico y globo pálido interno

El consumo inicial de una droga generalmente es voluntario. Conforme el uso de la misma se hace frecuente, entonces se transita al consumo habitual de la droga. La autoadministración crónica de cocaína (100 días) en monos, provoca que la activación del NAc se extienda hacia la región del estriado dorsal³⁸ (región de los núcleos de la base asociada con la formación de hábitos), facilitando la activación del movimiento. Asimismo, se ha observado un aumento en la DA extracelular en el estriado dorsal ante el condicionamiento de un estímulo no contingente (una luz) a la autoadministración de cocaína, que no se observa en el NAc³⁹. Esto último señala la participación del estriado dorsal en el mantenimiento de la búsqueda de la droga asociado a estímulos ambientales³⁹. Se ha sugerido que la homeostasis glutamatérgica se pierde en la adicción, de tal forma que el control de la CPF sobre el NAc y el estriado dorsal está afectado, por lo que el control en la búsqueda a la droga está alterado. De esta manera, observamos que los cambios plásticos que sufre el cerebro por el consumo crónico de la sustancia, también involucran al circuito motor.

Además del estriado dorsal, otras regiones de los núcleos de la base están implicadas en la adicción. El núcleo subtalámico, que forma parte de la vía indirecta, recibe

proyecciones GABAérgicas del globo pálido externo, y envía proyecciones glutamatérgicas al globo pálido interno y a la sustancia negra. Tanto el globo pálido interno como la sustancia negra envían proyecciones GABAérgicas al tálamo dorsomedial, inhibiendo la salida talámica a la corteza motora, lo que previene la ejecución del movimiento⁴⁰. En tareas que evalúan la inhibición de la respuesta en humanos, se ha observado la activación de la corteza frontal inferior derecha y del núcleo subtalámico, diferente a la que ocurre cuando sí se debe dar la respuesta (regiones motoras, estriales y del globo pálido)⁴¹. Al lesionar bilateralmente al núcleo subtalámico, las ratas disminuyen el número de veces que se autoadministran cocaína, mientras que trabajan más por conseguir comida, un reforzador natural⁴². Lo mismo ocurre cuando se realiza una estimulación cerebral profunda, en que se observa un condicionamiento de aversión de lugar a la cocaína, y un condicionamiento de preferencia de lugar a la comida⁴³. Estos resultados muestran que, además de que el núcleo subtalámico participa en la inhibición de la conducta (al impedir realizar conductas motivadas por cocaína), también participa en la motivación opuesta entre reforzadores naturales y no naturales, como las drogas de abuso⁴².

La vulnerabilidad genética

Es conocido el hecho que las adicciones afectan familias, pero también es cierto que una persona, aunque tenga la vulnerabilidad genética, no necesariamente se convertirá en adicto. Finalmente dependerá de factores medioambientales. La adicción, con múltiples componentes fisiológicos alterados, es un rasgo multivariable y poligénico⁴⁴. Existen hasta ahora algunos genes identificados asociados a la adicción⁴⁵, pero faltan aún muchos más por dilucidar. Una herramienta para calcular en qué proporción de la varianza fenotípica de un rasgo está explicada por la varianza genética, en comparación con la ambiental (en una población en un momento determinado) es el índice de heredabilidad. Este índice asume un valor entre cero, que significa que hay una mayor influencia ambiental para el rasgo, y uno, que indica que el rasgo tiene una mayor influencia genética. La heredabilidad varía en función de la sustancia de abuso y se ha calculado en un rango entre 0.4 y 0.7⁴⁴. Por ejemplo, para la cocaína, que tiene el mayor riesgo adictivo es de 0.7; mientras que la marihuana⁴⁴ tiene una heredabilidad de 0.4. Sin embargo, esto no nos dice qué genes son los que están participando. La ventaja de conocer los genes involucrados en la adicción es facilitar tratamientos más eficientes en contra de las adicciones, ya que es sabido que un tratamiento no tiene la misma eficiencia terapéutica en todos los casos.

Una aproximación al estudio a la genética de la adicción es probar la asociación de fenotipos (p. ej., alcoholismo, tabaquismo, respuesta a tratamiento) y de variaciones puntuales

de un solo nucleótido (SNPs, por sus siglas en inglés) en un gen determinado; estos SNPs se han buscado en genes que codifican para proteínas en los diferentes sistemas de neurotransmisión⁴⁴ y en los asociados a enzimas metabolizadoras de las drogas, ubicadas en el hígado (p. ej., el citocromo P450 (CYP450)⁴⁶, sistema enzimático expresado en el hígado que se encarga del metabolismo de las sustancias). Por ejemplo, en el caso del alcohol, se han descrito dos polimorfismos en los genes: alcohol deshidrogenasa (ADH1B, His47Arg, es decir, en que se sustituye el amino ácido histidina por una arginina en la posición 47) y aldehído deshidrogenasa (ALDH2, Glu487Lis), en que una de las variaciones se asocia a un pobre metabolismo del acetaldehído, provocando las sensaciones desagradables de la embriaguez. Estos polimorfismos en consecuencias, disminuirán la probabilidad de desarrollar alcoholismo⁴⁷. Genes asociados a la neuroquímica cerebral como el GABAR2 (que codifica para la subunidad alfa-2 del receptor GABAA), OPRM1 (que codifica para el receptor μ opioide), el CNR1 (que codifica para el receptor CB1) y el DRD2 (en su forma TaqA1, que se asocia con una menor expresión del receptor a dopamina D2 en el área mesolímbica) se han asociado con el alcoholismo y la adicción a otras sustancias^{44,48,49}.

Una complejidad en la identificación de genes asociados a la adicción es que se pueden asociar con otros fenotipos como alguna patología psiquiátrica (p. ej., tabaquismo y depresión)⁵⁰. A esta comorbilidad la llamamos patología dual. Se ha propuesto la hipótesis de que las personas que cursan con adicción, potencialmente lo hacen como automedicación. Por ejemplo, existe una correlación entre la presencia de tabaquismo y depresión y de trastornos de uso de sustancias con trastornos de ansiedad o conducta antisocial⁵¹. No sabemos si la patología psiquiátrica es causa de la adicción, sin embargo, sí sabemos que con frecuencia, ambos rasgos están presentes en la misma persona. Se ha sugerido que el consumo de las drogas en personas que tienen otra patología psiquiátrica, potencialmente sea para controlar ésta última⁵².

La interacción gen-medio ambiente: epigenesis

Como mencionamos arriba, gen no es destino. En contraste, sabemos que es posible que aún sin tener una vulnerabilidad genética un sujeto puede ser proclive a la adicción. La interacción con el medio ambiente puede producir cambios duraderos en la expresión génica, por modificaciones en la cromatina, que no se deben a mutaciones en el DNA; a esto se le denomina epigenesis⁵³. Entre los cambios epigenéticos que se pueden producir están la metilación, la acetilación, la fosforilación de histonas, y también la metilación y acetilación en sitios específicos del DNA⁵³ (p. ej., en las citocinas de las islas CpG). Una consecuencia funcional de la metilación es condensar la

cromatina, de tal forma que es más difícil que los factores de transcripción activen a la región promotora del gen produciendo una baja transcripción. Esto genera una baja o nula producción de la proteína para la que codifica el gen⁵³.

Un ejemplo de la interacción gen-medioambiente es el cuidado materno; un bajo cuidado materno se asocia con la metilación del receptor a glucocorticoides (GR)^{54,55}; esta metilación produce una baja disponibilidad del GR, un aumento en la liberación de hormona adrenocorticotropa y de corticosterona (hormona del estrés) ante la presencia de un estresor, que las ratas que recibieron un alto cuidado materno. Además, ratas que recibieron bajo cuidado materno consumen más alcohol que las de alto cuidado⁵⁶, sugiriendo una vulnerabilidad a la adicción.

El consumo de sustancias también provoca cambios epigenéticos. La administración aguda de cocaína activa la acetilación y fosforilación de histonas; mientras que la administración crónica, provoca una acetilación diferente a la que ocurre durante la administración aguda (en la histona 3, y no en la histona 4)⁵⁷. Estos cambios epigenéticos no ocurren de manera global en todos los genes, sino de manera específica⁵⁷, lo que indicaría la selectividad de los cambios que se producen en la adicción. Entonces, podría pensarse que los cambios plásticos de larga duración que ocurren en el cerebro adicto pueden deberse a modificaciones epigenéticas, que favorecen el desarrollo y el mantenimiento de la adicción⁵⁷.

CONCLUSIÓN

El cerebro adicto es un cerebro disfuncional. Los cambios que exhibe incluyen la alteración en la expresión de receptores en diversos sistemas de neurotransmisión, que pueden ser producto de cambios epigenéticos producidos por el consumo de la droga o son consecuencia de experiencias tempranas en la vida que generan una patología psiquiátrica que se expresará de manera comórbida con la adicción (patología dual). También pueden ser resultado de una carga genética que vulnera al sujeto. Las drogas inducen cambios neuroadaptativos en el sistema del placer, en el sistema del castigo y en los sistemas que regulan al sistema del placer y de inhibición de la conducta. Los cambios en los sistemas del placer y displacer sugieren un modelo dinámico e integral para el entendimiento del cerebro adicto. Además indica que un cerebro adicto es un cerebro que siempre será vulnerable a la recaída. Entender esto significa que no podemos demandarle a un sujeto que deje el consumo de drogas de manera voluntaria. Además, a pesar de que logre su rehabilitación, siempre es posible que ocurra una recaída. Por lo mismo, conocer la vulnerabilidad genética o adquirida de un sujeto, permitirá implementar mejores terapias farmacológicas

para ayudar al paciente a controlar la adicción y promover su rehabilitación.

Agradecimientos

Este trabajo se hizo con el apoyo de los Donativos IN208010 de DGAPA-UNAM a OPG, el Donativo 80148 del CONACyT a MMD y el Donativo IN217313 de DGAPA-UNAM a AERC.

BIBLIOGRAFÍA

1. Organization WH. World Health Organization. http://www.who.int/substance_abuse/terminology/who_lexicon/en/ [Acceso 19 de julio 2011].
2. Koob GF, Volkow ND. Neurocircuitry of Addiction. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35 (1) :217-238.
3. Kauer JA, Malenka RC. Synaptic plasticity and addiction. *Nat Rev Neurosci* 2007;8(11):844-858.
4. National Institute on Drug Abuse N. *The Science of Addiction. Drugs, Brains, and Behavior*. NIH, U.S. Department of Health and Human Services; 2008:30.
5. Consejo Nacional Contra las Adicciones, Fuente IM de PR de la, Instituto Nacional de Salud Pública. *Encuesta Nacional de Adicciones*. México: Secretaría de Salud; 2008.
6. World Health Organization. *WHO Report on the Global Tobacco Epidemic, 2008: The MPOWER package*. Ginebra: World Health Organization; 2008:330.
7. Sowell ER, Peterson BS, Thompson PM. Mapping cortical change across the human life span. *Nat Neurosci* 2003;309-315.
8. Méndez Díaz M, Ruiz Contreras AE, Prieto Gómez B, Romano A, Caynas S, Prospéro García O. El cerebro y las drogas, sus mecanismos neurobiológicos. *Salud Mental* 2010; 33: 451-456,.
9. Olds J, Milner P. Positive Reinforcement Produced by Electrical Stimulation of Septal Area and Other Regions of Rat Brain. *J Comp Physiol Psychol*. 1954;47: 419-427.
10. Adinoff B. Neurobiologic processes in drug reward and addiction. *Harv Rev Psychiatry*. 2004;12(6):305-320.
11. O'Donnell P, Grace AA. Synaptic Interactions Accumbens Neurons: Input among Excitatory Afferents to Nucleus Hippocampal Gating of Prefrontal Cortical. *J Neurosci* 1995;15:3622-3639.
12. Martel P, Fantino M. Mesolimbic dopaminergic system activity as a function of food reward: a microdialysis study. *Pharmacol, Biochem Behav* 1996;53(1):221-226.
13. Fiorino DF, Coury A, Phillips A G. Dynamic changes in nucleus accumbens dopamine efflux during the Coolidge effect in male rats. *J Neurosci* 1997;17(12):4849-4855.
14. Mobbs D, Greicius MD, Abdel-Azim E, Menon V, Reiss AL. Humor modulates the mesolimbic reward centers. *Neuron*. 2003;40(5):1041-1048.
15. Menon V, Levitin DJ. The rewards of music listening: Response and physiological connectivity of the mesolimbic system. *NeuroImage*. 2005;28(1):175-184.
16. Zombeck J a, Chen G-T, Johnson ZV, et al. Neuroanatomical specificity of conditioned responses to cocaine versus food in mice. *Physiol Behav* 2008;93(3):637-650.
17. Gardner EL. Addiction and brain reward and antireward pathways. *Adv Psychosom Med* 2011;30:22-60.
18. Volkow N. Role of Dopamine, the Frontal Cortex and Memory Circuits in Drug Addiction: Insight from Imaging Studies. *Neurobiol Learn Mem* 2002;78(3):610-624.
19. Parsons LH, Koob GF, Weiss F. Serotonin dysfunction in the nucleus accumbens of rats during withdrawal after unlimited access to intravenous cocaine. *J Pharmacol Exp Ther* 1995;274(3):1182-1191.
20. Kalivas PW. The glutamate homeostasis hypothesis of addiction. *Nat Rev Neurosci* 2009;10(8):561-572.
21. Schultz W. Predictive reward signal of dopamine neurons. *J Neurophys* 1998;80:1-27.
22. Mayerhofer A, Kovar KA, Schmidt WJ. Changes in serotonin, dopamine and noradrenaline levels in striatum and nucleus accumbens after repeated administration of the abused drug MDMA in rats. *Neurosci Lett* 2001;308(2):99-102.
23. Ding Z-M, Rodd Z a, Engleman E A, McBride WJ. Sensitization of ventral tegmental area dopamine neurons to the stimulating effects of ethanol. *Alcohol Clin Exp Res* 2009;33(9):1571-1581.
24. Kalivas PW, Stewart J. Dopamine transmission in the initiation and expression of drug- and stress-induced sensitization of motor activity. *Brain Res Rev* 1991;16(3):223-244.
25. Melis M, Pistis M, Perra S, Muntoni AL y cols. Endocannabinoids mediate presynaptic inhibition of glutamatergic transmission in rat ventral tegmental area dopamine neurons through activation of CB1 receptors. *J Neurosci* 2004;24(1):53-62.
26. Méndez Díaz M, Soria Gómez EJ, Rueda Orozco PE, Prospéro García O. The mighty cannabinoids: a potential pharmacological tool in medicine. En: *Neural Mechanisms of Action of Drugs of Abuse and Natural Reinforcers. Research Signpost, India* 2008. pp 137-158.
27. Phelps E A, LeDoux JE. Contributions of the amygdala to emotion processing: from animal models to human behavior. *Neuron*. 2005;48(2):175-87.
28. Francis DD, Meaney MJ. Maternal care and the development of stress response. *Curr Opin Neurobiol* 1999;9:128-134.
29. Drevets WC. Neuroimaging and neuropathological studies of depression. *Curr Opin Neurobiol* 2001;11:240-249.
30. Ambroggi F, Ishikawa A, Fields HL, Nicola SM. Basolateral Amygdala Neurons Facilitate Reward-Seeking Behavior by Exciting Nucleus Accumbens Neurons. *Neuron*. 2008;59: 648-661.
31. Solomon RL, Corbit JD. An opponent-process theory of motivation. I. Temporal dynamics of affect. *Psychol Rev* 1974;81(2):119-45.
32. Merlo Pich E, Lorange M, Yeganeh M, et al. Increase of extracellular corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity levels in the amygdala of awake rats during restraint stress & ethanol withdrawal as measured by microdialysis. *J Neurosci* 1995;15: 5439-5447.
33. Tzschentke TM. The medial prefrontal cortex as a part of the brain reward system. *Brain Res* 2000;19: 211-219.
34. Moghaddam B, Homayoun H. Divergent Plasticity of Prefrontal Cortex Networks. *Neuropsychopharmacology*. 2008;(33): 42-55.
35. Yücel M, Lubman DI. Neurocognitive and neuroimaging evidence of behavioural dysregulation in human drug addiction: implications for diagnosis, treatment and prevention. *Drug Alcohol Rev* 2007;26(1): 33-9.
36. Kalivas PW, Volkow ND. The Neural Basis of Addiction: A Pathology of Motivation and Choice. *Am J Psychiatry*. 2005;162: 1403-1413.
37. Lasseter HC, Xie X, Ramirez DR, Fuchs RA. Prefrontal Cortical Regulation of Drug Seeking in Animal Models of Drug Relapse. *Curr Top Behav Neurosci* 2010;3: 101-117.
38. Porrino LJ, Lyons D, Smith HR, Daunais JB, Nader M a. Cocaine self-administration produces a progressive involvement of limbic, association, and sensorimotor striatal domains. *J Neurosci* 2004;24(14):3554-3562.
39. Ito R, Dalley JW, Robbins TW, Everitt BJ. Dopamine release in the dorsal striatum during cocaine-seeking behavior under the control of a drug-associated cue. *J Neurosci* 2002;22: 6247-6253.
40. Stelt M Van der, Marzo V Di. The endocannabinoid system in the basal ganglia and in the mesolimbic reward system. *Eur J Pharmacol* 2003;480(1-3): 133-150.
41. Aron AR, Poldrack RA. Cortical and Subcortical Contributions to Stop Signal Response Inhibition: Role of the Subthalamic Nucleus. *J*

- Neurosci* 2006;26(9): 2424 -2433.
42. Baunez C, Dias C, Cadot M, Amalric M. The subthalamic nucleus exerts opposite control on cocaine and "natural" rewards. *Nat Neurosci* 2005;8(4): 484-489.
 43. Rouaud T, Lardeux S, Panayotis N, Paleressompoulle D y cols. Reducing the desire for cocaine with subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Proc Nat Acad Sci U S A*. 2010;107(3): 1196-200.
 44. Goldman D, Oroszi G, Ducci F. The genetics of addictions: Uncovering the genes. *Nat Rev Gen*. 2005;6(7): 521-532.
 45. Li MD, Burmeister M. New insights into the genetics of addiction. *Nat Rev Gen* 2009;10: 225-231.
 46. Rossini A, Mattos R, Felipe L, Pinto R. CYP2A6 polymorphisms and risk for tobacco-related cancers. *Pharmacogenomics*. 2008;9(11):1737-1752.
 47. Thomasson HR, Edenberg HJ, Crabb DW, Mai XL y cols. Alcohol and Aldehyde Dehydrogenase Genotypes and Alcoholism in Chinese Men. *Am J Hum Gen* 1991;677-681.
 48. Gelernter J, Kranzler HR. Genetics of alcohol dependence. *Hum Gen* 2009;126: 91-99.
 49. Ruiz-Contreras A.E, Delgado-Herrera M, García-Vaca P.A, Almeida-Rosas G.A, Soria-Rodríguez G, Soriano-Bautista A.A, Cadena-Valencia J.D, Bazán-Frías, J.R., Gómez-López N, Espejel-Núñez A, Vadillo-Ortega F, Carrillo-Sánchez K, Verdín-Reyes J.C, March-Mifsut S, Méndez-Díaz M & Prospéro-García O. Potential involvement of the AATn polymorphism of the CNR1 in the efficiency of procedural memory in humans. *Neurosci. Lett*. 494: 202-206, 2011.
 50. Swan GE, Lessov-Schlaggar CN, Bierut LJ, et al. Status of Genetic Studies of Nicotine Dependence. In: *Phenotypes and endophenotypes: Foundations for genetic studies of nicotine use and dependence. Tobacco Control Monograph No. 20*. Bethesda, MD: US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. NIH Publication No. 09-6366; 2008: 19-70.
 51. Kessler R, Chiu WT, Demler O, Walters EE. Prevalence, Severity, and Comorbidity of 12-Month DSM-IV Disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62: 617-627.
 52. Khantzian E. The ego, the self, and opiate addiction: Theoretical and treatment considerations. In: *Psychodynamics of drug dependence. Research Monograph series 12.*; 1977: 101-117.
 53. Levenson JM, Sweatt JD. Epigenetic mechanisms in memory formation. *Nat Rev Neurosci* 2005;6: 108-118.
 54. Liu D, Diorio J, Tannenbaum B, et al. Maternal care , hippocampal glucocorticoid receptors, and hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress. *Science* 1997;277: 1659-1662.
 55. McGowan PO, Sasaki A, D'Alessio AC, et al. Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nat Neurosci* 2009;12(3): 342-348.
 56. Huot RL, Thiruvikraman KV, Meaney MJ, Plotsky PM. Development of adult ethanol preference and anxiety as a consequence of neonatal maternal separation in Long Evans rats and reversal with antidepressant treatment. *Psychopharmacology* 2001;158: 366-373.
 57. Malvaez M, Barrett RM, Wood MA, Sanchis-Segura C. Epigenetic mechanisms underlying extinction of memory and drug-seeking behavior. *Mamm Genome*. 2009;20: 612-623.