

observatorio

de drogodependencias de Castilla-La Mancha

número tres
2007



Investigación básica y
clínica en drogodependencias

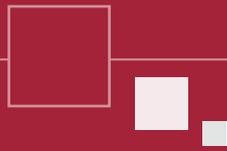
observatorio

de drogodependencias de Castilla-La Mancha

número tres

2007





EDITA:
FISCAM. Fundación para la Investigación Sanitaria en Castilla-La Mancha

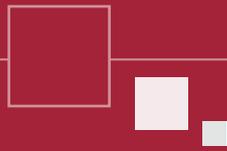
DIRECCIÓN TÉCNICA:
Dirección General de Planificación y Atención Sociosanitaria

DEPÓSITO LEGAL: M-31 436-2007

DISEÑO - MAQUETACIÓN - IMPRESIÓN: **imp** | comunicación

Índice

- 05** **PRESENTACIÓN.**
- 07** **UNA PERSPECTIVA CIENTÍFICA DE LOS PROGRAMAS DE PRESCRIPCIÓN
DIVERSIFICADA DE AGONISTAS OPIOIDES.**
■ Dr. Miguel Marset.
- 21** **¿TIENEN LOS CANNABINOIDES POTENCIAL TERAPÉUTICO?**
■ Eduardo Molina Holgado, Daniel García Ovejero, Oscar Gómez Torres,
Ángel Arévalo Martín
- 29** **EFFECTOS NEUROTÓXICOS DEL MDMA EN EL SISTEMA LÍMBICO DE LA RATA.**
■ María del Mar Arroyo Jiménez, Javier Martínez Ruiz, Milagros Hernández
San Salvador, Emilio Artacho-Pérula, Joaquín del Río, Ricardo Insausti.
- 43** **CANNABIS Y DOLOR CRÓNICO. CONSIDERACIONES CLÍNICAS**
■ José Luís Rodríguez Martín, Eva Martín-Sánchez.
- 53** **LA NEUROIMAGEN COMO HERRAMIENTA DE ESTUDIO DE LA ADICCIÓN.**
■ Ana Beatriz Facundo, Sergio Abanades, José Alexandre Crippa, Marta
Torrens, Rocío Martín-Santos.
- 79** **MECANISMOS NEUROBIOLÓGICOS IMPLICADOS EN EL DESARROLLO DE LA
DEPENDENCIA ALCOHÓLICA.**
■ Jorge Manzanares.
- 95** **NEUROPSICOLOGÍA Y ADICCIONES: INFLUENCIA DEL ANTECEDENTE DE
TDAH EN ALCOHOLISMO Y JUEGO PATOLÓGICO.**
■ Roberto Rodríguez-Jiménez, Guillermo Ponce, Gabriel Rubio, Alexandra
Bagny, María Aragües, Miguel Ángel Jiménez-Arriero, Tomás Palomo.
- 105** **IMPULSIVIDAD Y ABUSO DE SUSTANCIAS.**
■ Gabriel Rubio.
- 133** **PUBLICACIONES DEL OBSERVATORIO DE DROGODEPENDENCIAS DE
CASTILLA-LA MANCHA.**



INVESTIGACIÓN BÁSICA Y CLÍNICA
EN DROGODEPENDENCIAS





Presentación

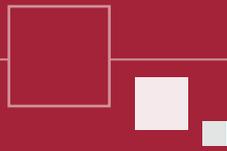
El Observatorio de Drogodependencias de Castilla-La Mancha publica su revista número 3 desde donde ofrece la oportunidad de conocer los contenidos de las jornadas sobre 'Investigación básica y clínica en drogodependencias' celebradas en Toledo el 16 y 17 de noviembre de 2006.

El fenómeno de las drogodependencias se ha demostrado complejo y multifactorial asumiendo por ello la investigación en esta materia un carácter multidisciplinar que comprende, desde estudios epidemiológicos y sociales abordados con una perspectiva sociológica y en muchos casos antropológica del fenómeno, hasta las investigaciones relacionadas con la biología y genética de las adicciones. La investigación en drogodependencias, es por tanto, un elemento fundamental y necesario para el éxito de cualquier estrategia que proponga mejorar la salud de los ciudadanos.

El tercer número de la revista del Observatorio de Drogodependencias presenta estudios importantes y novedosos que se están llevando a cabo en el ámbito médico-biológico desde la investigación básica y clínica. La investigación básica proporciona una explicación de los fenómenos adictivos e hipótesis para la experimentación y aporta la base piramidal de datos para la articulación con otros niveles de estudio clínicos y preventivos entre otros. La investigación clínica está orientada al paciente con trastorno por abuso o dependencia de sustancias psicoactivas.

Esperamos que los contenidos de estas jornadas sean de interés para todos aquellos que trabajan en el ámbito de las drogodependencias.

Observatorio de Drogodependencias de Castilla-La Mancha



INVESTIGACIÓN BÁSICA Y CLÍNICA
EN DROGODEPENDENCIAS



Una perspectiva científica de los programas de prescripción diversificada de agonistas opioides

Dr. Miguel Marset

Los programas de mantenimiento o de tratamiento con agonistas opioides, mayoritariamente la metadona, se han implantado en España y en otros países de nuestro entorno con una gran polémica, social, política y científica. Estos programas eran planteados desde ópticas de reducción de daños, como programas menores, limitando accesibilidad, dosis y planteándose en ocasiones como un tratamiento paliativo o caritativo y significando para muchos el fracaso de la capacidad de vivir sin dependencia. Sin embargo estos programas se han planteado siempre en la literatura como compatibles con un proyecto de abstinencia y en todo caso, compatibles con un proyecto de reinserción social.

Al cabo de los años y a día de hoy no se cuestiona que los programas de tratamiento con agonistas, esencialmente con metadona, han dado muestras de eficacia en términos de retención en tratamiento, de disminución del consumo de heroína ilegal y otras sustancias, de riesgo de contraer enfermedades infecto - contagiosas, de mortalidad, de criminalidad y de mejora global de la calidad de vida de los drogodependientes. Aún así existe una población gravemente afectada refractaria a los tratamientos convencionales,

ya sean con agonistas o libres de drogas. Problemas que se superponen unos con otros y que complican sobremanera su abordaje. Problemas sociales (familiares, judiciales, laborales...) se combinan con enfermedades médicas y psiquiátricas cuyos tratamientos son largos, pesados y lentos generando interacciones entre los medicamentos prescritos y las múltiples sustancias que consumen, que complican todavía más la evolución y el abordaje de las enfermedades de base.

Desde esta perspectiva, un abordaje amplio y diversificado podría ser lo suficientemente atractivo e innovador para integrar a esta población de drogodependientes. La diversificación puede ser una alternativa desde el más amplio sentido de la palabra: diversificación de los recursos, de las sustancias, de los agonistas opioides de sustitución, de las vías de administración y de los enfoques terapéuticos pudiendo de esta manera responder de una manera terapéutica a la compleja especificidad de la realidad de vida de un drogodependiente.

A lo largo del siglo XX han existido algunas experiencias de prescripción diversificada, combinada o simultánea, incluyendo las inyectables. Aunque la mayoría se han

evaluado insuficientemente, sus conclusiones no carecen de interés. Entre los años 50 y los 80 se han desarrollado muchas experiencias para comparar los efectos de la morfina con los de la heroína, a veces contra placebo o contra metadona, describiendo los aspectos terapéuticos de estos y sugiriendo su utilización, sobretodo en el tratamiento del dolor (Mino, 1994). Pasando por diferentes medidas de control la venta de heroína ha sido libre durante muchos años hasta que en 1951 la OMS la proscribió de la farmacopea y la declaró en la convención única sobre estupefacientes de 1961 "sustancia particularmente peligrosa" pero se la reserva un "status experimental" en el contexto de estudios estrictamente controlados.

Algunos países como **Gran Bretaña** rechazan esta ilegalidad clínica y aplican el llamado sistema británico que data de 1926 en su origen y que es revisado en 1964, caracterizándose por la flexibilidad y la diversidad. La heroína se prescribe sobretodo en el tratamiento del dolor y de una manera mucho más restringida en el tratamiento de los drogodependientes, para los cuales el agonista mayoritario es la metadona. La heroína se ha prescrito siempre y se sigue prescribiendo en Gran Bretaña pero con grandes limitaciones: en las dosis administradas, que no superan los 250 mg/día lo que limita su eficacia; en relación a ciertas regiones; los estudios de evaluación han sido muy escasos y con deficiencias metodológicas que hacen discutibles su fiabilidad y dificultan sus comparaciones. Hartnoll y cols., en 1980, realizaron un ensayo clínico aleatorizado con una muestra de 96 pacientes comparando la eficacia de la metadona en relación a la heroína intravenosa. Sus resulta-

dos no mostraron diferencias significativas en cuanto a empleo, salud y consumo de otras sustancias aunque la adhesión a tratamiento fue mejor y el consumo de heroína ilegal disminuyó considerablemente, utilizando dosis de heroína que hoy sabemos que son insuficientes.

En otros países se ha realizado tentativas de prescripción diversificada a lo largo del siglo XX, como en Holanda y en los Estados Unidos. De todos modos es en Suiza donde estos programas se han desarrollado con una base técnica y científica clara y con una voluntad política y un apoyo de la población decisivos. A raíz de los resultados de la experiencia helvética y siguiendo las recomendaciones de la OMS, otros países como Holanda, España y Alemania han desarrollado sus protocolos de investigación.

Suiza vive, a finales de los 80, un problema de salud pública muy importante por la epidemia del SIDA y por el fracaso socio-sanitario que significaron las llamadas "Escenas abiertas". Estas, son lugares de encuentro de drogodependientes (una plaza, un parque y una estación vieja) consumidores y traficantes que en principio se crearon de manera espontánea por ellos mismos en Zurich y Berna y poco a poco se fueron instalando con cierta permisión con el fin de poder ejercer un control sobre una situación que era insostenible. Se consiguió todo lo contrario: un turismo toxicodependiente de países y de cantones vecinos hasta el punto que la intervención fue imposible tanto a nivel policial como sanitaria y psico-social. Sin embargo se consiguió hacer visible ese « caos », sensibilizando a la población y a los poderes públicos con la puesta en marcha de me-

didias socio-sanitarias pragmáticas que incluían la prescripción bajo control médico de heroína. Estas nacen en Zürich a principios de 1994. Ya existían las salas de consumo higiénico desde 1986 en Zürich y en Berna y una cultura de la prescripción de metadona desde 1972.

Los programas de prescripción de heroína (PPH) comienzan como un proyecto experimental utilizando diferentes agonistas administrados por diversas vías y con protocolos de investigación también diferentes con el objeto de definir al máximo la alternativa terapéutica y la población diana. Se propone una prescripción de heroína sola o combinada con metadona o con morfina en relación a las características médico-psico-sociales de los usuarios adaptándose a la demanda de una población de drogodependientes inaccesible. En la práctica, sin embargo, aparecieron grandes dificultades que obligaron a abandonar la mayor parte de los diseños que se habían realizado. Los ensayos suizos de heroína se estructuraron en 2 cohortes de pacientes. En la primera cohorte: ensayos doble ciego heroína-morfina i.v.; ensayos aleatorizados (atribución aleatoria) con heroína, morfina y metadona i.v.; ensayos según indicación individualizada: heroína i.v., fumada y morfina i.v.; ensayos con MTD i.v. En la segunda cohorte se hicieron estudios prospectivos simples, comparativos salvo un estudio aleatorizado heroína i.v. y lista de espera (90% en PTM) realizado por el equipo de Annie Mino en Ginebra: ensayos según indicación individualizada: heroína i.v. versus, morfina i.v. o metadona i.v. y en un caso, heroína fumada; con metadona oral y con heroína i.v. en un centro penitenciario.

Los ensayos doble-ciego y los diseñados con morfina y con metadona i.v. se abandonaron por su mala tolerancia. Los efectos subjetivos y los efectos secundarios eran muy evidentes sobretodo los de tipo histamínico: prurito, edemas y cefaleas con la morfina así como la ausencia de efecto "flash" aunque si existía cierta euforia. La metadona se abandonó por su toxicidad local y la degradación del estado de las venas. Los cigarrillos de heroína se desecharon también por su baja la biodisponibilidad, aproximadamente solo el 11% era absorbida.

Los ensayos clínicos con este tipo de pacientes son excepcionales por ser una población de difícil manejo. Porque el perfil de gravedad constituye de entrada un criterio de admisión. La inestabilidad clínica, propia de una población con un perfil de gravedad importante, que se somete a tratamiento en crisis y habiendo fracasado en todas las tentativas anteriores dificulta la protocolización de la intervención, necesaria en la metodología del ensayo, hasta el punto de comprometer su viabilidad (Marset et al., 2004).

Los programas de heroína son en definitiva programas de prescripción diversificada de agonistas que se apoyan en la diacetylmorfina (a partir de aquí, DAM) como agonista de primera elección pero que utiliza también, en función de cada caso, la morfina retard y la metadona. Estos se estructuran en un programa de tratamiento médico-psico-social que intenta acceder a la globalidad de la drogodependencia de una población gravemente afectada, ofreciendo un tratamiento individualizado en el marco de un abordaje global e interdisciplinar. Tiene como **objetivos** atraer y retener a estos toxicómanos grave-

mente afectados que han fracasado en todos los tratamientos anteriores al sistema público de salud, con el fin de reducir los daños derivados del consumo de drogas: abandonar el consumo de heroína ilegal, prevenir las enfermedades transmisibles por vía intravenosa y/o sexual, mejorar la salud física, psíquica y la integración social. En definitiva, mejorar su calidad de vida e integrarles progresivamente en un proceso de cambio que aunque no va destinado inicialmente a la consecución de la abstinencia, esta se presenta en la mayor parte de las situaciones como el final de un largo proceso terapéutico.

El **perfil de su población** presenta las siguientes características: la mayoría son varones, el 75% con una edad media de 38 años. La duración media del consumo intravenoso es de 18 años, habiendo fracasado en una media de 3 tratamientos de desintoxicación y 4 de mantenimiento con metadona. La mayoría tienen graves problemas sociales al principio del tratamiento con conductas de riesgo, prostitución, delincuencia; una patología psiquiátrica estimada del 79% con una elevada prevalencia de trastornos graves de la personalidad. Los problemas somáticos son igualmente graves así como el consumo concomitante de otras drogas. La prevalencia para el VIH es del 25% y para el HCV del 84%. La mayoría, a la entrada en el programa, consumen cocaína, heroína, cannabis, tranquilizantes o alcohol. En el programa desarrollado en Granada el perfil fue similar: con una media de edad de 37 años aunque con una seropositividad

HIV netamente superior, del 45% aproximadamente.

Los PPH tienen su propia **especificidad** en relación a otras alternativas terapéuticas:

- Las características farmacológicas de los agonistas opioides utilizados permite prescribirlos de manera diversificada e individualizada. Diversificar consiste en utilizar los medios terapéuticos que tenemos a nuestro alcance con el fin de adaptar nuestra intervención a la situación médico-psico-social del adicto: agonistas, dosis, vías de administración, enfoques terapéuticos... Los agonistas opioides utilizados son la morfina en su forma retard, la DAM y la metadona que son 3 agonistas sobre receptores μ . Estos se utilizan, según cada caso, en monoterapia o combinada.
- El abordaje de la vía intravenosa como vía de administración de tratamientos permite la integración del trastorno físico a la dinámica psicológica del sujeto y una aproximación al placer inherente a todo consumo de heroína.
- La intensidad en el seguimiento permite el establecimiento de un programa médico-psico-social sólido con un cuadro terapéutico muy estructurado que responde al abordaje de los trastornos psiquiátricos de esta población y al seguimiento del proceso de ruptura del drogodependiente con la marginalidad y con la ilegalidad.

Aspectos farmacológicos de la prescripción diversificada de agonistas opioides.

La diversificación está planteada desde la prescripción de DAM como agonista principal, combinada con metadona oral o con pentasulfato de morfina en su forma retardada (MST®) que son utilizados como productos de sustitución aprovechando sus propiedades farmacodinámicas comunes y sus diferencias farmacocinéticas: vida media, metabolización, liposolubilidad y sensaciones subjetivas percibidas. Si bien existen igualmente diferencias farmacodinámicas entre la metadona y los derivados morfínicos, no se conoce con exactitud su significación clínica. De cualquier modo, estas no parecen contraindicar su administración conjunta.

La DAM es la sustancia que va a permitir la obtención del efecto subjetivo deseado y la metadona, el efecto opioide sostenido. Este hecho repercutirá en una mayor estabilidad física, emocional en el abordaje de las enfermedades subyacentes o en el establecimiento de las relaciones sociales. La diversificación permite adaptar la prescripción a las características bio-psico-sociales de los usuarios y ayuda al manejo de una población clínicamente muy inestable y con un fuerte componente de exclusión social. Así mismo, ofrece una alternativa a partir de la cual favorecer la adopción de una vía terapéutica normalizada.

La heroína o 3,6-diacetilmorfina se metaboliza rápidamente a través de un proceso de desacetilación mediado por esterasas plasmáticas y hepáticas en 6-monoacetilmorfina (6-MAM) en el cerebro y en la periferia de este. Esta a su vez se transforma completamente hasta convertirse en morfina a través

de la escisión del segundo grupo acetilo, en el hígado. La DAM y la MAM se caracterizan por su alta liposolubilidad penetrando en el cerebro más rápidamente que la morfina y proporcionando una analgesia más potente y mayor euforia.

La DAM administrada por **vía intravenosa** provoca a los pocos segundos un efecto subida o "flash". Esta sensación, que disminuye entre 10 y 30 segundos, tiene una duración aproximada de 2 minutos. Este consiste en una percepción subjetiva muy agradable de calor y de penetración con posterior euforia. Seguidamente aparece el llamado flooding o sensación de bienestar, que puede durar unos 20 minutos, coincidiendo con su pico plasmático. Su vida media se encuentra entre 5 y 8 horas por lo que debe administrarse 3 veces al día, evitando la aparición del síndrome de abstinencia. De todos modos la utilización de metadona o de morfina retard hace que los síntomas de abstinencia en un programa de prescripción de heroína sean inexistentes o de baja intensidad.

La DAM se puede administrar también por **vía intramuscular**, aunque se desaconseja por su elevada osmolaridad. Esta tiene efectos similares pero menos intensos y retardados en aproximadamente media hora. Se administra cuando la red venosa está muy deteriorada o en el proceso de descondicionamiento de la inyección o de la sustancia en un eventual proyecto de abstinencia.

La DAM oral se encuentra en proceso de experimentación con un ensayo clínico que determina su seguridad y tolerabilidad. Los com-

primidos de DAM no provocan euforia pero los usuarios refieren un cierto flooding con sensación de plenitud y de tranquilidad subjetiva que empieza a los 30 minutos después de la toma del comprimido. Aunque la administración oral de DAM conlleva a insignificantes concentraciones plasmáticas de DAM y de MAM, a pesar de ser administradas a altas dosis, los sujetos refieren mayor estabilidad que con la morfina retard especialmente en lo que se refiere a la ansiolisis y al sueño. Este efecto es debido a que con la administración de DAM oral la biodisponibilidad de la morfina (67-72%) es mayor que la de la morfina MST® (20-40%) lo que conlleva a concentraciones de morfina estables y sostenidas. Es decir la DAM oral proporciona concentraciones plasmáticas más elevadas de morfina que la morfina oral (Girardin et al., 2003). Además la cinética de la DAM oral tiene un pico de absorción rápida que explicaría la sensación subjetiva de ligera subida y flooding que los pacientes experimentan. Las indicaciones son el consumo por inhalación y el deterioro grave del sistema venoso. Existen 2 formas: comprimidos de liberación inmediata con una vida media de 3 a 4 horas y un pico plasmático de 1 hora y los de liberación retardada con una vida media de 8-10 horas y un pico plasmático de 3 horas. La administración combinada proporciona un efecto inicial de mayor intensidad asociado con un efecto sostenido retardado. Esta modalidad de tratamiento esta, en Suiza, en plena expansión ya que en torno al 25% de los usuarios de los PPH se encuentran tratados con comprimidos de heroína.

La **metadona** oral puede administrarse en combinación con la DAM intravenosa de manera segura como lo prueban las diferentes experiencias realizadas en Suiza, Holanda y Andalucía. Con una adaptación adecuada

de las dosis, el efecto opioide prolongado aportado por la metadona, no impide a los pacientes experimentar "el efecto subida" consecutivo a cada dosis de DAM. Este efecto de base aporta, según nuestra experiencia, una estabilidad clínica mayor a los consumidores compulsivos de cocaína que con la administración de DAM intravenosa en monoterapia.

La DAM fumada o inhalada tiene la ventaja de una absorción rápida, alcanzando rápidamente el cerebro y eliminando el primer paso hepático pero que tiene la desventaja de su limitada biodisponibilidad. En el ensayo holandés esta alcanza, con el nuevo sistema de inhalación desarrollado, hasta un 40 – 50%.

El pentasulfato de **morfina** en su forma retardada se absorbe con facilidad en el tracto gastrointestinal pero debido al efecto de primer paso hepático su biodisponibilidad es de 20-25%.

Una serie de **conceptos farmacológicos** son necesarios abordar para comprender las ventajas de la prescripción diversificada de agonistas opioides:

- La heroína y la morfina carecen de **interacciones medicamentosas** clínicamente significativas ya que no utilizan la vía de los citocromos P450 en su metabolismo, como es el caso de la metadona. Es por ello que los pacientes no están sujetos a problemas de metabolización, ni por inducción, provocando metabolizaciones rápidas y por consiguiente una disminución de la vida media del opioide de sustitución ni por inhibición enzimática, provocando sobredosificaciones. En general se obtiene una mayor estabilidad en las dosis y una mejor respuesta en cuanto a las eventuales inte-

racciones medicamentosas en el tratamiento de sus enfermedades de base: depresiones, terapias antituberculosas o SIDA. Además de las interacciones derivadas de una mala función hepática o de la suma de efectos sedativos al mezclar con otras sustancias como el alcohol o las benzodiazepinas, solo se han descrito con el ritonavir aunque no ha podido establecerse su repercusión clínica. (Antoniou y Tseng, 2002). En la práctica no se observan problemas de dosificación en los pacientes tratados de forma concomitante con DAM.

- La respuesta de una neurona a la acción repetida de un opioide exógeno provoca un fenómeno de neuroadaptación con disminución de la sensibilidad de receptores a las acciones agonistas lo que hace que los pacientes desarrollen muy poca euforia, desarrollando fases de no abstinencia con otras de abstinencia cuando desaparece el agonista. El usuario toma otras sustancias para reforzar estas acciones que la heroína ya no les produce y aparece el policonsumo que vemos en nuestra clínica

cotidiana. Con un consumo controlado, por ejemplo bajo prescripción médica observamos que a medida que disminuimos las dosis parece producirse la sensibilización de los receptores que quedan sin ocupar. Los pacientes, en el contexto de la terapia, van bajando lentamente sus dosis y los receptores van adaptándose a esta situación, aumentando de nuevo su respuesta a la acción de los agonistas.

- La **tolerancia farmacológica** inducida por la DAM tiene un techo. Es decir, el consumo de heroína no aumenta exponencialmente en función de la tolerancia a partir de una dosis techo o eventual dosis de saturación de receptores. Dosis superiores conllevan un aumento de los efectos secundarios y una atenuación creciente del efecto « flash ». Esta dosis techo se sitúa entre 600 y 700 mg al día. Por consiguiente, a partir de ahí el paciente tiende a bajar sus dosis para continuar experimentando placer y euforia y a renunciar al consumo paralelo de otras sustancias, abordándolo en el contexto de la terapia.



Evaluación de los programas suizos de prescripción diversificada de agonistas opioides

En Suiza, estos programas han sido evaluados siguiendo dos protocolos, un estudio federal multicéntrico y un estudio con asignación aleatoria específico de Ginebra.

El estudio federal multicéntrico Se diseñó un estudio prospectivo simple, descriptivo y comparativo del estado de los participantes a los 6, a los 12 y a los 18 meses desde la entrada en el programa, dirigido por el Prof. Uchtenhagen de la Universidad de Zurich sobre 1035 pacientes en dos cohortes. **Los resultados** más significativos coinciden con los encontrados en estudio aleatorizado. Este de atribución aleatoria, dirigido por el Prof. Pernerger del Instituto de Medicina Preventiva de la Universidad de Ginebra y la Dra. Annie Mino del Servicio de Abuso de Sustancias, respondiendo a la siguiente cuestión de la investigación: ¿Un programa de sustitución con heroína da mejores resultados que los tratamientos convencionales en términos de funcionamiento social y calidad de vida en los toxicómanos que sufren de una dependencia severa?. Para ello se procedió a una aleatorización de 51 pacientes que cumplían los criterios de admisión en dos grupos y los resultados se evaluaron al cabo de 6 meses. **El grupo experimental** (n=27) se le aplicó el tratamiento de prescripción diversificada de opioides apoyados en la DAM: con el seguimiento médico-psico-social. Los pacientes del **grupo control** (n=24) eligieron cualquier otro programa alternativo de tratamiento para drogodependientes en Ginebra o quedaron en lista de espera. **Los resultados** para el grupo tratado con heroína fueron significativamente diferentes en relación al

grupo control con una mejoría generalizada en todos los parámetros estudiados: mejoría muy significativa de la salud mental, disminución de las tentativas de suicidio, aumento de los tratamientos emprendidos por problemas de tipo psicológico, mejoría del funcionamiento social, disminución del consumo de heroína ilegal y del consumo no médico de benzodiazepinas, disminución de los procesos penales, de las ganancias derivadas del tráfico de drogas y de los actos delictivos (tenencia y consumo de drogas, robos). En definitiva este programa, en el contexto socio-cultural en el que se aplicó y para la población de adictos a la que va destinada, se mostró eficaz, seguro y perfectamente factible. Desde el plano médico, los pacientes estuvieron seguidos regularmente por sus enfermedades, no se observaron seroconversiones al VIH con una mejoría significativa de los problemas dermatológicos, del estado nutricional y del sistema venoso.

Otros estudios han complementado esta evaluación:

- Estudio sobre la **Calidad de Vida**. Muestra una mejoría en casi todas las áreas estudiadas, siendo significativas especialmente en las que se refieren al tiempo libre, los recursos económicos, las preocupaciones y las relaciones de pareja (Dazord et al, 1998).
- Estudio sobre el **impacto sobre la delincuencia y la criminalidad**. Se evaluó con estudio descriptivo comparativo de la situación antes y después de la entrada en

tratamiento realizado por medio de la autodeclaración de los participantes sobre sus actividades delictivas, los datos oficiales de la policía y las condenas registradas en los certificados de actividades penales. Este estudio muestra una disminución global de la delincuencia del 80%. Concluye en que el tratamiento apoyado en la DAM representa uno de los sistemas de prevención de la delincuencia y de la criminalidad más eficaces nunca antes experimentado (Killias et al., 2002).

En definitiva se llegó a la conclusión de que los PPH, en el contexto socio-cultural y político en el que se desarrollan y para la población de adictos a la que va destinada, son eficaces y perfectamente factibles (Perneger, 1998). Este aspecto fue reconocido por el comité de expertos encargados, por la Organización Mundial de la Salud (OMS), de evaluar estos programas (Ali et al, 2000), destacando la calidad asistencial y la mejoría clínica y social de los drogodependientes tratados. Esta evaluación, concluye además en señalar ciertos errores metodológicos y aconsejar la realización de nuevos ensayos clínicos controlados que confirme las hipótesis iniciales y determine cuál sería el opioide y la vía de administración de elección en el tratamiento de pacientes adictos a la heroína. Estos deberían incluir tratamientos con agonistas de larga vida media por vía oral y apoyo psicosocial permitiendo la evaluación de la contribución de estos a los beneficios de los tratamientos farmacológicos.

Tras los primeros resultados de los programas suizos, se acepta en **Holanda**, en 1998, el principio de un ensayo clínico de prescripción de heroína a los usuarios severamente dependientes que hayan fracasado a varios tratamientos (Van den Brink

et al., 2003). Se diseñó un ensayo clínico aleatorio multicéntrico en el que participaron 652 sujetos y que diversifica la prescripción de opioides adaptándola al perfil de consumo de sus usuarios. Este consiste en la co-prescripción de metadona por vía oral con DAM por vía intravenosa y por vía inhalada frente a metadona por vía oral, en diferentes tiempos de evaluación. La población del estudio esta constituida por adictos a la heroína resistentes a tratamiento, en una situación de cronicidad y sometidos en el momento del reclutamiento a programas de tratamiento con metadona. Se analizaron separadamente los resultados de los grupos tratados por vía intravenosa y por vía inhalada. Tras la fase experimental de 12 meses se realizó una fase de seguimiento de 6 meses en el que se ofrecían diferentes alternativas terapéuticas. El objetivo principal era la mejora del estado físico y mental, la integración social y los cambios en el consumo de drogas ilegales. Los objetivos secundarios incluyen la comparación de los efectos de la heroína co-prescrita a 6 y a 12 meses, la evaluación de los efectos de la discontinuación de la co-prescripción tras 6 y 12 meses, la evaluación en relación a la satisfacción de los pacientes y la investigación de los factores pronósticos del éxito del tratamiento. Los resultados encontrados concluyen que el tratamiento experimental de DAM más co-prescripción de metadona es más efectivo que el grupo control de metadona oral, y ello independientemente de la vía de administración utilizada. El tamaño del efecto alcanzado de la heroína inyectada tuvo una diferencia del 25% en relación a su control y del 23% en lo que se refiere al efecto de la heroína inhalada. En relación a los efectos adversos los autores concluyen en que el tratamiento es factible y se puede



administrar en condiciones de seguridad. Ninguna de las complicaciones encontradas fue consecuencia directa de la heroína prescrita. Tras los resultados de esta experiencia, el gobierno holandés ha autorizado el aumento de plazas hasta 1000, para un total de 15 centros de tratamiento.

En la actualidad, estos programas están integrados en la red asistencial para drogodependientes en Suiza y en Holanda. Al margen de estos dos países, el programa de Andalucía ha presentado y publicado ya sus resultados y otros dos, en Alemania y en Cataluña, se encuentran en fase experimental.

En **Andalucía** se adoptó la alternativa de la diversificación para diseñar el programa de heroína, teniendo en cuenta el perfil de extrema gravedad de los usuarios que participaron en donde la inyección como práctica de consumo de drogas es excepcional y está sometida a una fuerte estigmatización. Por ello la muestra, inicialmente proyectada en 240 participantes acabo en 62 pacientes reclutados y 50 pacientes terminaron el ensayo. Los resultados se evaluaron a los 3 y a los 9 meses.

El proyecto andaluz, inspirado del ginebrino y diseñado metodológicamente en la Escuela Andaluza de Salud Pública realiza, en Granada, un ensayo clínico aleatorizado en fase III que trata de demostrar que la prescripción diversificada, individualizada y protocolizada de agonistas opioides apoyada en la DAM por vía intravenosa es más eficaz que la metadona oral, ambas con apoyo médico-psico-social, en la mejoría de la salud física y mental y en la integración social de sujetos dependientes a opioides por vía intravenosa que hayan fracasado anteriormente en, al menos, dos tratamientos convencionales disponibles. El grupo expe-

rimental fue tratado con heroína intravenosa y con metadona oral y el grupo control con metadona oral (Marset et al., 2001).

Los resultados del estudio muestran que la prescripción médica de diacetilmorfina por vía endovenosa es segura y factible, que es efectiva en el tratamiento de personas dependientes con importantes deterioros en su salud y ajuste psicosocial asociados a dicho consumo, para las cuales otros tratamientos han fracasado. El grupo experimental no sólo mejoró durante el tratamiento, sino que lo hizo en mayor medida que el grupo control, y en dimensiones de crucial relevancia para el riesgo asociado al consumo de heroína por vía endovenosa. El estado de salud general mejoró, las prácticas de riesgo de infección de VIH disminuyeron, el consumo de cocaína y heroína no prescritas se redujeron drásticamente, y aumentó el número de días sin problemas asociados al uso de drogas. Por ello, se puede afirmar que pacientes dependientes de la heroína, que se han inyectado diacetilmorfina en condiciones absolutamente salubres y controladas, pueden reducir notablemente el riesgo asociado a dicho consumo. Así mismo, éstos pacientes mejoran su ajuste psicológico y funcionamiento social a lo largo del tratamiento.

Estos resultados confirman los obtenidos en otros ensayos y estudios de seguimiento de prescripción de diacetilmorfina, que destacan un menor consumo de heroína y cocaína no prescrita, una menor criminalidad, reducción del contacto con el ambiente de las drogas, menores ingresos por actividades ilegales, y menor uso compartido de jeringuillas (Uchtenhagen et al, 1997; Perneger et al, 1998; Van den Brinck et al, 2002; Killias et al, 2001). En algunos aspectos este estudio obtiene resultados más favorables que otros ensayos con DAM (Perneger, Giner, del Rio, & Mino,

1998) (van den Brink et al., 2002; Hartnoll et al., 1980). Por ejemplo, la tasa de éxitos en el ensayo Holandés (van den Brink et al., 2002) para el grupo experimental es del 55%, siendo que en este ensayo alcanza el 74%. Así mismo la severidad de la muestra fue mucho mayor en el estudio ginebrino que en el holandés.

Los resultados del presente ensayo nos indican que los pacientes, tanto del grupo control como experimental, han mejorado notablemente a lo largo de la duración del ensayo, en todas las dimensiones evaluadas: estado general de salud, problemas asociados al consumo de drogas, ajuste psicológico y funcionamiento social. Así mismo, el porcentaje de éxitos en éste grupo, medidos a través de la variable principal de resultados, supera los conseguidos en otros estudios (Perneger, Giner, del Rio, & Mino, 1998) (van den Brink et al., 2002; Hartnoll et al., 1980). No obstante es importante destacar algunas diferencias, además de las expectativas de los participantes de obtener el tratamiento de heroína al final del ensayo a título compasivo, por ejemplo, en la dosis de metadona que recibió el grupo control, que en este estudio fue considerablemente mayor al Holandés (van den Brink et al., 2002), con una media de 107 y 60 mgr. por día respectivamente, lo cual podría en parte explicar ésta mayor tasa de éxitos en el ensayo andaluz. (March et al, 2006).

En **Alemania**, un ensayo multicéntrico se puso en marcha en Julio de 2002 comparando, con asignación aleatoria, el tratamiento de DAM inyectable con un grupo control de metadona oral. Además evalúa el impacto del tratamiento psico-social (Lindlahr, 2001).

En **Gran Bretaña**, se ha observado una vuelta a la situación anterior siguiendo el modelo suizo (Strang y Gossop, 1996). Un ensayo

clínico para tratamiento con prescripción de heroína en dos clínicas londinenses se puso en marcha en octubre de 2005 e intenta demostrar la eficacia de la prescripción de heroína inyectada en relación a la metadona oral (Strang et al, 2004).

En **España**, la comunidad de Cataluña en 2004 pone en marcha un ensayo clínico que se encuentran en fase de experimentación. Se utiliza DAM vía oral comparándola con asignación aleatoria en doble ciego a la morfina y a la metadona así mismo por vía oral en un ensayo multicéntrico en la ciudad de Barcelona. Por otro lado, desde la primavera de 2005 un equipo de investigadores del País Vasco estudia la posibilidad de prescribir la DAM en una prisión de la región para 120 participantes en un ensayo clínico que pretende comparar la DAM administrada por vía intravenosa con metadona oral.

Tras lo expuesto en el presente artículo **se puede concluir** que:

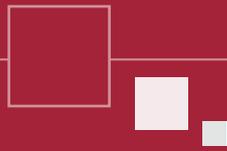
Los Programas de prescripción diversificada apoyada en la heroína constituyen en definitiva una alternativa a la difícil situación que muchos drogodependientes atraviesan desde el plano médico, psicológico y social. El drogodependiente, además de mejorar la calidad de vida, transforma un consumo ilegal y marginal en otro medicalizado que favorece su progresiva integración en la sociedad a través de un proceso de tratamiento antes fracasado.

Estos programas son en definitiva, un ejemplo de la prescripción y administración individualizada y diversificada de agonistas opioides, que ha demostrado su eficacia en los protocolos de investigación a los que se ha sometido y que esta adaptada a la

inmensa mayoría de la población de drogodependientes graves e indisoluble de un abordaje médico-psico-social del drogodependiente.

Referencias

- ALI R, AURIACOMBE M, CASAS M, COTTLER L, FARREL M, KLEIBER D, KREUZER A, OGBORNE A, REHM J, WARD P. (External Evaluation Panel) Report of The External Panel on the Evaluation of the Swiss Scientific Studies of Medically Prescribed Narcotics to Drug Addicts. Ginebra: Organización Mundial de la Salud (Substance Abuse Department) 1999.
- ANTONIOU T, TSENG AL. Interactions between recreational drugs and antiretroviral agents. *Ann Pharmacother* 2002; 1598-613.
- DAZORD A, BROERS B, GINER F, MINO A. Qualité de vie de patients toxicomanes traités dans un programme de prescription médicalisée d'héroïne. *Ann Médico-psychologiques* 1998, 156 (10): 681-693.
- GIRARDIN F, RENTSCH KM, SCHWAB MA, MAGGIORINI M, PAULI-MAGNUS C, KULLAK-UBICK GA, MEIER PJ, FATTINGER K Pharmacokinetics of high doses of intramuscular and oral heroin in narcotic addicts. *Clinical Pharmacology & therapeutics*. October 2003.
- HARTNOLL RL, MITCHESON MC, BATTERSBY A ET AL. Evaluation of heroin maintenance in a controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1980; 37:877-884.
- KILLIAS M, AEBI M, RIBEAUD D, RABASA J. Rapport final sur les effets de la prescription de stupéfiants sur la délinquance des toxicomanes. Institut de police scientifique et de criminologie. Université de Lausanne. Septembre 2002.
- LINDLAHR P. Realización de un estudio sobre el tratamiento con heroína: opciones y problemas en Alemania. Reunión Internacional de los programas de heroína. Berna, Febrero de 2001.
- MARCH JC, OVIEDO-JOEKES E., PEREA-MILLA E., CARRASCO F. AND PEPSA TEAM: ESTRADA A., RODRIGUEZ JM., GONZÁLEZ F., BALLESTA R., RODRIGUEZ S., ROMERO M Y MARSET M. Controlled trial of prescribed heroin in the treatment of opioid addiction". *Journal of Substance Abuse Treatment* 31 (2006) 203 – 211.
- MARSET M. De l'héroïne à la diacetylmorphine . *Revista La Cène*. Paris, 1999.
- MARSET M, HEVIA A, CARRASCO F, PEREA E, ACEIJAS C, BALLESTA R, SÁNCHEZ-CANTALEJO E, MARTOS F, RUIZ I, MARCH JC. Estudio comparativo, aleatorizado y abierto entre la prescripción diversificada de agonistas opioides apoyada en la diacetilmorfina administrada por vía intravenosa y la prescripción de metadona por vía oral - ambas en procedimientos individualizados, y protocolizados, con apoyo medico-psico-social – durante nueve meses en el tratamiento de pacientes dependientes de opioides que hayan fracasado en tratamientos anteriores: programa experimental de prescripción de estupefacientes en Andalucía (PEPSA). Escuela Andaluza de Salud Pública. Aprobado por la Agencia Nacional del Medicamento de España el 3 de Mayo de 2002.
- METREBIAN N, SHANAHAN W, WELLS B, STIMSON GV. Feasibility of prescribing injectable heroin and methadone to opiate-dependent drug users: associated health gains and harm reductions. *Med J Australia* 1998; 168: 596-600.
- MINO A. Les prescriptions d'opiacés injectables : histoire-situation actuelle. Exemple genevois. Thèse de privat docent. Faculté de Médecine. Université de Genève, 1999.
- MINO A. Análisis científico de la literatura sobre la prescripción controlada de heroína o morfina. Informe solicitado por l'Office Fédéral de la Santé Publique Suisse. Ed. Citran, 1994.
- PERNEGER T., GINER F., DEL RIO M., MINO A. Heroin maintenance under medical supervision: an experimental program for heroin users who fail in conventional drug abuse treatments. *BMJ*, Julio de 1998.
- STRANG J, GOSSOP M. Heroin prescribing in the British System: a historical review. *Eur Addiction Res* 1996; 2: 185-193.
- UCHTENHAGEN A. Essais de prescription médicale de stupéfiants. Rapport de synthèse. Rapport final de mandataires de la recherche. A. Uchtenhagen, F. Gutzwiller, A. Dobler-Mikola (eds). Zurich junio de 1997.
- VAN DEN BRINK W, HENDRIKS VM, BLANKEN P, HUIJSMAN IA, VAN REE JM : Medical prescription of heroin to treatment resistant heroin addicts: two randomised controlled trials. *BMJ* volume 327. 9 august 2003.



INVESTIGACIÓN BÁSICA Y CLÍNICA
EN DROGODEPENDENCIAS



¿Tienen los cannabinoides potencial terapéutico?

Eduardo Molina Holgado, Daniel García Ovejero, Oscar Gómez Torres, Ángel Arévalo Martín

Laboratorio de Neuroinflamación, Unidad de Neurología Experimental

Hospital Nacional de Paraplégicos - SEESCAM

Finca La Peraleda s/n, 45071 Toledo

Introducción

Durante las últimas décadas, desde el descubrimiento de la estructura química del δ -9-tetrahidrocannabinol (THC), de los receptores cannabinoides, y del sistema cannabinoide endógeno, ha habido un interés creciente por conocer los procesos fisiológicos y patológicos modulados por cannabinoides con el objetivo de aprovechar su potencial terapéutico.

El descubrimiento de varios de los componentes del sistema cannabinoide endógeno, o endocannabinoide, ha suscitado un enorme interés por conocer las dianas celulares y los mecanismos moleculares de acción de los fitocannabinoides, obtenidos a partir de la planta *Cannabis sativa*, así como de los derivados sintéticos o de los cannabinoides endógenos con el fin de aprovechar sus propiedades medicinales. Desde hace años la literatura médica ha recogido informes de pacientes afectados de diversas patologías que aseguraban obtener beneficios substanciales del consumo de *Cannabis* inhalado (cigarrillos de marihuana) y aunque estas observaciones se han considerado anecdóticas, los usuarios reseñaban importantes mejoras dependiendo de la patología en el do-

lor, la espasticidad, el temblor, las náuseas o el apetito (Consroe y col., 1997).

Aunque desde los años 60 *Cannabis sativa* es con seguridad la droga ilícita de mayor consumo en las sociedades occidentales, conviene recordar que la utilización del *Cannabis* con fines medicinales tiene una historia milenaria (revisado en Mechoulam 1986). Una de las primeras reseñas de su uso como medicina proviene de un escrito del emperador Shen Nung fechado en China el año 2737 a.C. donde se recomendaba el *Cannabis* para paliar problemas de estreñimiento, de reumatismo y de dolores menstruales. Desde aquella época hasta nuestros días en todas las civilizaciones se han consumido diversas preparaciones de esta planta. Fue un médico Irlandés, el Dr. William O'Shaughnessy, el que en occidente a mediados del siglo XIX prescribió por primera vez *Cannabis*. Posteriormente la dificultad de encontrar las dosis adecuadas para cada dolencia, la aparición de drogas analgésicas como la aspirina y de la aguja hipodérmica así como el abandono progresivo de las drogas de origen bo-



tánico hizo que la utilización del *Cannabis* cayera en desuso.

Actualmente, al asociarse la palabra *Cannabis* con el consumo recreativo de una droga, su posible utilización como medicina con un amplio espectro de posibles aplicaciones terapéuticas queda ensombrecida por prejuicios sociales. Sin embargo, los resultados que se publican en las revistas científicas especializadas avalan el potencial uso terapéutico de los cannabinoides y son la base sobre la que se sustentan los ensayos clínicos que se están realizando en la actualidad. Así, entre los resultados observados con modelos animales de diversas enfermedades, estos compuestos han demostrado que tienen propiedades inmunomoduladoras, neuroprotectoras, analgésicas y antitumorales. Por tanto, entre otros, se está investigando la potencialidad terapéutica de los cannabinoides en esclerosis múltiple, daño traumático cerebral, dolor y cáncer.

La era moderna de la investigación sobre cannabinoides se inicia en 1964 cuando Gaoni y Mechoulam aislaron e identificaron el δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC) como el principal componente psicoactivo de *Cannabis sativa*, planta que contiene más de 60 compuestos terpenofenólicos con estructuras químicas parecidas al THC. No fue hasta 1988 cuando el grupo de Howlett demostró la presencia de receptores específicos para el THC en el sistema nervioso central (Devane y col., 1988). Ya en la década de los 90 se clonaron los dos receptores que conocemos en la actualidad, denominados CB1 y CB2, que unen cannabinoides con alta afinidad.

Al igual que sucede con los receptores opiáceos y las endorfinas que son sus ago-

nistas naturales presentes en el organismo, existe un sistema cannabinoide endógeno constituido por los ya mencionados receptores CB1 y CB2, acoplados a proteínas G, y diversos ligandos producidos por el propio cuerpo. Los receptores CB1 se localizan principalmente en el sistema nervioso central y son los responsables de los efectos psicotrópicos de los cannabinoides. Por otra parte, el receptor CB2 se distribuye, principalmente, entre las diversas poblaciones celulares que conforman el sistema inmunitario y se relaciona con los efectos inmunomoduladores de los cannabinoides. Entre los ligandos endógenos destacan la anandamida (araquidonoiletanolamida) y el 2-araquidonilglicerol, lípidos derivados de la membrana extracelular.

En varios países de nuestro entorno se permite la prescripción de fármacos que contienen fitocannabinoides o cannabinoides sintéticos como son el Sativex, el Marinol y el Cesamet por sus propiedades analgésicas, como estimulantes del apetito o como inhibidores de la náusea y el vómito y se están llevando a cabo estudios con estos compuestos (tanto en el ámbito académico como ensayos clínicos multicéntricos) dirigidos a evaluar el potencial terapéutico de los cannabinoides en patologías motoras (enfermedad de Parkinson y corea de Huntington), en dolor neuropático, en alteraciones del apetito (efectos orexigénicos y anorexigénicos), en glaucoma y en enfermedades inflamatorias crónicas (como la esclerosis múltiple y la artritis reumatoide).

En esta revisión analizaremos brevemente algunos datos interesantes sobre la posible utilización de cannabinoides en la esclerosis múltiple y en el cáncer.

Cannabinoides y Esclerosis Múltiple

Quizás una de las aplicaciones terapéuticas más prometedoras de los cannabinoides es su utilización como medicinas en la esclerosis múltiple (revisado en: Pryce y Baker 2005). La esclerosis múltiple es una enfermedad inflamatoria y desmielinizante del sistema nervioso central, que afecta a adultos jóvenes causando una severa discapacidad. La forma más frecuente de la enfermedad se presenta como una serie de episodios de déficit neurológicos que siguen un curso remitente-recurrente y que se cronifican, alcanzando una fase de deterioro progresivo en la que no hay periodos de remisión. Recientemente se ha redefinido a la esclerosis múltiple como una patología neurodegenerativa ya que se observa daño axonal.

En la esclerosis múltiple existe un importante componente inflamatorio y los cannabinoides se han mostrado efectivos como agentes terapéuticos en varios paradigmas experimentales de inflamación aguda y crónica como son la artritis reumatoide, la diabetes autoinmune o la esclerosis múltiple (revisado en Mestre y col., 2006). Los agonistas cannabinoides cambian el perfil de activación de la microglía/macrófagos al disminuir la liberación de moléculas citotóxicas como el TNF- α , el óxido nítrico o los radicales libres de oxígeno y, por el contrario, potenciar la liberación de la citoquina anti-inflamatoria IL-10, secretada abundantemente en las respuestas inmunes humorales. Datos obtenidos en cultivos de células gliales demuestran que el endocanabinoide anandamida inhibe la expresión de TNF- α , y óxido nítrico y potencia la liberación de IL-6, citoquina implicada en el crecimiento axonal. En un modelo murino experimental de esclerosis múltiple

progresiva primaria inducida por la inoculación intracerebral del virus de Theiler, el tratamiento con agonistas cannabinoides de los receptores CB1 o CB2 produjo una disminución significativa de la inflamación en la médula espinal y una mejoría a largo plazo de la función neurológica (Arévalo-Martín y col., 2003).

Así los resultados obtenidos en modelos experimentales de EM y las observaciones realizadas por pacientes que consumían *Cannabis* a sus médicos sobre ciertos beneficios observados en alguno de los síntomas de esta enfermedad ha disparado el interés por estos compuestos (Consroe y col., 1997;). A día de hoy se han publicado más de 2.000 artículos sobre cannabinoides y modelos experimentales de enfermedades humanas, en concreto sobre la esclerosis múltiple encontramos en torno a 200 publicaciones en la base de datos de la *National Library of Medicine* de EEUU (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>). Pero son apenas una docena de publicaciones recientes las que abordan con rigor y calidad científica la utilización de medicamentos a base de *Cannabis* en la esclerosis múltiple. En esta línea, se están empezando a publicar los resultados de los primeros estudios clínicos amplios con los medicamentos antes mencionados, en los cuales se observa que estas preparaciones demuestran ciertos efectos positivos en el dolor neuropático, en la espasticidad, en la ataxia, en la rigidez, en el temblor, y en el control de la vejiga (Zajicek y col., 2003, 2005; Rog y col., 2005; Wade y col., 2006). Una crítica a estos estudios es la variabilidad en los resultados, que, como los propios autores sostienen, po-

dría atribuirse a las diferentes formulaciones y rutas de administración de estos compuestos (Killestein y col., 2002). Uno de los primeros estudios, quizás el que ha tenido mayor repercusión, es el denominado CAMS (*cannabinoids and múltiple sclerosis*) que se prolongó quince semanas e incluyó 667 pacientes afectados de esclerosis múltiple, todos ellos de larga evolución y con niveles significativos de espasticidad. Los tratamientos activos fueron cápsulas de δ -9-THC sintético (Marinol) o un extracto de *Cannabis* que contenía δ -9-THC y cannabidiol. Los resultados publicados en la prestigiosa revista médica *Lancet* no demostraron efectos beneficiosos de los cannabinoides sobre la espasticidad. Sin embargo, aquellos que habían sido administrados con el preparado activo notaron una importante mejoría que se reflejó en una disminución de las visitas hospitalarias (Zajicek y col., 2003). Interesantemente, y en línea con efectos de los cannabinoides sobre la progresión de la enfermedad, en el seguimiento de los pacientes 1 año después de cesado el tratamiento sí se observó una mejora muy significativa de la espasticidad (Zajicek y col., 2005). Como ya se ha comentado, la ruta de administración de los preparados con *Cannabis* parece condicionar los resultados, por lo que recientemente la empresa *GW Pharmaceutical* ha comercializado un inhalador sublingual, Sativex®, que contiene cantida-

des definidas de δ -9-THC y cannabidiol. El uso de este preparado en pacientes con esclerosis múltiple ha confirmado efectos beneficiosos en dolor central neuropático, alteraciones del sueño y espasticidad (Rog y col., 2005; Wade y col., 2006; Collin y col., 2007). Sativex se aprobó en 2005 por *Health Canada*, que es la autoridad reguladora de los medicamentos en Canadá, para tratar el dolor neuropático en pacientes con EM. En Cataluña ha sido aprobado por el Servicio Catalán de Salud como medicamento de uso compasivo y en EEUU la FDA (*Federal Drug Administration*) ha autorizado la entrada de Sativex en fase III de ensayos clínicos. Por otra parte a finales del 2006, *GW Pharmaceuticals* comenzó un ensayo aleatorio de doble-ciego con grupo placebo en fase III con 250 pacientes de cáncer en EEUU para evaluar el efecto del Sativex como analgésico y su potencial para reducir el uso de medicamentos opioides.

Como conclusión a los datos presentados, se puede pensar que los conocimientos generados tanto desde la clínica como desde la investigación básica dirigida permiten planificar y extender estudios dirigidos a evaluar el potencial terapéutico de los cannabinoides, pero siendo muy cauto con los efectos adversos derivados de la utilización de moléculas que pueden producir alteraciones físicas y psicológicas.

Cannabinoides y Cancer

Uno de los efectos terapéuticos mejor establecidos de los cannabinoides es la inhibición de las náuseas y del vómito que aparecen frecuentemente durante los tratamientos con quimioterapia en pacientes con cáncer, estos efectos adversos pueden ser tan severos que hay pacientes que abandonan los tratamientos antitumorales (Tramer y col., 2001). En varios países de nuestro entorno, el THC en forma de cápsulas (dronabinol-Marinol™) o el cannabinoide sintético nabilona (Cesamet™), que se une a los receptores cannabinoides pero carece de efectos psicotrópicos, son los únicos cannabinoides que se puede prescribir legalmente para tratar las náuseas y los vómitos producidos por la quimioterapia en pacientes con cáncer.

La pérdida de apetito y de peso es otro de los problemas recurrentes que aparece en pacientes oncológicos. Varios estudios en modelos animales han demostrado que el THC y otros cannabinoides estimulan la ingesta (revisado en Guzmán 2003; Maccarrone y Finazzi-Agro, 2003) y son muchas las reseñas de pacientes sobre los efectos orexigénicos de los cannabinoides. Así, por ejemplo, el dronabinol se emplea para combatir la anorexia que sufren los pacientes con SIDA.

Son quizás las propiedades antiproliferativas de los cannabinoides sobre un amplio espectro de células tumorales en cultivo una de las líneas de investigación que ha suscitado mayor interés (alrededor de 450 publicaciones en la base de datos de la *National Library of Medicine* de EEUU). Estos efectos se han observado también en ratones transgénicos inmunosuprimidos a los que se había implantado diversos tipos de tumores en forma de xenotrasplantes. Mediante técnicas farmacológicas se ha demostrado que tanto los receptores CB1 como los CB2 contribuyen a las acciones antiproliferativas de los cannabinoides. Basado en estos trabajos el grupo del profesor Manuel Guzmán, de la Universidad Complutense de Madrid, ha realizado un estudio piloto (fase I) con 9 pacientes ingresados en el Servicio de Neurocirugía del Hospital Universitario de Canarias aquejados de glioblastoma multiforme recurrente (Guzmán y col. 2006). Los objetivos del estudio fueron comprobar la eficacia de la administración intracraneal de THC, la acción del THC sobre la proliferación de células tumorales y la supervivencia de los pacientes. En este primer estudio a nivel nacional con THC, los resultados publicados demuestran una buena tolerancia e indican ciertos efectos antiproliferativos en 2 pacientes, estableciendo las bases para futuros trabajos.

Conclusión

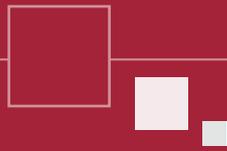
En resumen, debemos aprovechar el enorme potencial terapéutico de los cannabinoides, y como sucede con cualquier otro medicamento, saber cuales son sus posibles indicaciones como fármaco basándonos en resultados experimentales preclínicos y clínicos. Debemos olvidar prejuicios sociales que nada tienen que ver con la evidencia científica; no hay que confundir el uso ilícito del *Cannabis* con su utilización con fines terapéuticos. En este sentido, en la práctica clínica diaria se

emplean opioídes y barbitúricos sin que nadie se escandalice y estas drogas comparten el potencial de ser empleadas con fines recreativos y terapéuticos. Finalmente, el rigor científico que sustenta la posibilidad de la utilización de cualquier fármaco hará que en un lapso corto de tiempo dispongamos de conocimiento suficiente para decidir el potencial uso terapéutico de los cannabinoides por medio, incluso, de la manipulación del sistema endocannabinoide.

Referencias

- ARÉVALO-MARTÍN A, VELA JM, MOLINA-HOLGADO E, BORRELL J, GUAZA C (2003) Therapeutic action of cannabinoids in a murine model of multiple sclerosis. *J Neurosci* 23, 2511-2516.
- COLLIN C, DAVIES P, MUTIBOKO IK, RATCLIFFE S, SATIVEX SPASTICITY IN MS STUDY GROUP (2007) Randomized controlled trial of cannabis-based medicine in spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 14, 290-296.
- CONSROE P, MUSTY R, REIN J, TILLERY W, PERTWEE R (1997) The perceived effects of smoked cannabis on patients with multiple sclerosis. *Eur Neurol* 38, 44-48.
- DEVANE W A ET AL. (1992) Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science* 258, 1946-1949.
- DEVANE W A, DYSARZ F A, JOHNSON M R, MELVIN L S, HOWLETT A C (1988) Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Mol. Pharmacol.* 34, 605-613.
- GAONI Y, MECHOULAM R (1964) Isolation, structure, and partial synthesis of an active constituent of hashish. *J. Am. Chem. Soc.* 86, 1646-1647.
- GUZMAN M, DUARTE MJ, BLAZQUEZ C, RAVINA J, ROSA MC, GALVE-ROPERH I, SANCHEZ C, VELASCO G, GONZALEZ-FERIA L (2006) A pilot clinical study of Delta9-tetrahydrocannabinol in patients with recurrent glioblastoma multiforme. *Br J Cancer* 95, 197-203.
- KILLESTEIN J, HOOGERVORST EL, REIF M, KALKERS NF, VAN LOENEN AC, STAATS PG, GORTER RW, UITDEHAAG BM, POLMAN CH (2002) Safety, tolerability, and efficacy of orally administered cannabinoids in MS. *Neurology* 58, 1404-7.
- MACCARRONE M, FINAZZI-AGRO A (2003) The endocannabinoid system, anandamide and the regulation of mammalian cell apoptosis. *Cell Death Differ* 10, 946-55.
- MECHOULAM R (1986) The pharmacology of *Cannabis sativa*. En R. Mechoulam (Ed.), *Cannabinoids as Therapeutic Agents* (pp. 1 - 19). Boca Raton: CRC Press.
- MESTRE L, CORREA F, DOCAGNE F, CLEMENTE D, ORTEGA-GUTIÉRREZ S, ARÉVALO-MARTÍN A, MOLINA-HOLGADO E, BORRELL J, GUAZA C. (2006) El sistema cannabinoide en situaciones de neuroinflamación: perspectivas terapéuticas en la esclerosis múltiple. *Rev Neurol.* 43, 541-548

- PRYCE G, BAKER D (2005). Emerging properties of cannabinoid medicines in management of multiple sclerosis. *Trends Neurosci.* 28, 272-276
- ROG DJ, NURMIKKO TJ, FRIEDE T, YOUNG CA (2005) Randomized, controlled trial of cannabis-based medicine in central pain in multiple sclerosis. *Neurology* 65, 812-9.
- TRAMER MR, CARROLL D, CAMPBELL FA, REYNOLDS DJ, MOORE RA, MCQUAY HJ (2001) Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review. *BMJ* 323, 16-21.
- WADE DT, MAKELA PM, HOUSE H, BATEMAN C, ROBSON P (2006) Long-term use of a cannabis-based medicine in the treatment of spasticity and other symptoms in multiple sclerosis. *Multi Scler* 12, 639-645.
- WISSEIJ, HAYDNT, MULLERJ, BRENNEISC, BERGERT, POEWEW, SCHELOSXYLD (2006) Low dose treatment with the synthetic cannabinoid Nabilone significantly reduces spasticity-related pain: a double-blind placebo-controlled cross-over trial. *J Neurol* 253, 1337-1341.
- ZAJICEK JP, SANDERS HP, WRIGHT DE, VICKERY PJ, INGRAM WM, REILLY SM, NUNN AJ, TEARE IJ, FOX PJ, THOMPSON AJ. (2005) Cannabinoids in multiple sclerosis (CAMS) study: safety and efficacy data for 12 months follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76, 1664-9
- ZAJICEK J, FOX P, SANDERS H, WRIGHT D, VICKERY J, NUNN A, THOMPSON A; UK MS RESEARCH GROUP (2003) Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 362, 1517-26.



INVESTIGACIÓN BÁSICA Y CLÍNICA
EN DROGODEPENDENCIAS



Efectos neurotóxicos del MDMA en el sistema límbico de la rata

María del Mar Arroyo Jiménez¹, Javier Martínez Ruiz¹, Milagros Hernández San Salvador², Emilio Artacho-Pérula¹, Joaquín del Río³ y Ricardo Insausti¹

¹.- Laboratorio de Neuroanatomía Humana, Facultad de Medicina, Centro Regional de Investigaciones Biomédicas (CRIB), Universidad de Castilla-La Mancha, Avda. de Almansa 14, 02006 Albacete;

².- Sección Farmacia Clínica, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Hermanos Falcó 37, 02006 Albacete;

³.- Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Navarra, Apdo. 177, 31080 Pamplona, España.

Resumen

El sistema límbico ocupa posiciones centrales en el sistema nervioso central conectando áreas que se encargan de la elaboración emocional, visceral y endocrina, estando implicado en los mecanismos nerviosos que rigen, entre otros, la conducta. El consumo de MDMA (3,4-metilenedioximetanfetamina), un derivado de las anfetaminas, provoca hipertermia, aumento de la actividad locomotora, además de alteraciones psicoactivas y alucinógenas que distorsionan la actividad del sistema límbico.

A pesar de la gran cantidad de trabajos que muestran que la administración de MDMA provoca efectos neurotóxicos a corto y medio plazo sobre el sistema serotoninérgico en diferentes regiones del cerebro, pocos son los estudios que hacen un análisis cuantitativo y sistemático del daño sufrido en la inervación serotoninérgica del sistema límbico.

Los objetivos que abordamos en este estudio

son, por un lado, medir a partir de la inmunorreacción para la serotonina, los cambios producidos en la inervación serotoninérgica de diversas áreas límbicas, a corto (una semana después de la inyección) y a medio-largo plazo (un mes después de la administración de MDMA).

Por otro lado, pretendemos comparar en áreas límbicas relacionadas con las emociones, memoria y aprendizaje que reciben proyecciones serotoninérgicas el efecto que la misma dosis de MDMA puede causar en dos de las cepas de ratas más utilizadas en investigación: Wistar (W) y Dark Agouti (DA).

Nuestro estudio muestra que si bien en ambos grupos control la distribución inmunocitoquímica para la serotonina es amplia y difusa en todas las regiones estudiadas, los efectos neurotóxicos que induce en animales tratados con MDMA son diferentes entre las dos cepas de ratas estudiadas. La reducción en la densidad de los axones seroto-

nérgicos que inervan la corteza cingular, el hipocampo, a través del haz cingular, y el núcleo accumbens es cualitativa y cuantitativamente visible en todas las regiones estudiadas de las dos cepas tras una semana de la administración del MDMA, siendo esta reducción estadísticamente significativa en las ratas Dark-Agouti pero no en las Wistar. Sin embargo, el efecto a largo plazo, tras

un mes de la administración del MDMA, es menos evidente en las ratas Dark Agouti y alcanza niveles estadísticamente significativos en las ratas Wistar. Por lo tanto nuestros estudios muestran una susceptibilidad diferente a los efectos neurotóxicos que provoca la misma dosis de MDMA en diferentes regiones que forman parte del sistema neuronal implicado en la adicción.

Introducción

Los psicoestimulantes son sustancias capaces de inducir una respuesta más rápida a estímulos exógenos o endógenos del individuo. Los efectos dependen de la personalidad del individuo, el medio en el que se administran, la dosis y la vía de administración. Desde los años noventa se ha observado la aparición de una serie de nuevos patrones de consumo de drogas. Las anfetaminas producen sensación de euforia, energía y alerta aumentada, anorexia, insomnio, una mejora en la conducta de tareas repetitivas e inducen dependencia (Fernandez-Espejo, 2006). Pueden emplearse terapéuticamente, sus propiedades inhibitorias sobre el centro del apetito han llevado al desarrollo de análogos para el tratamiento de la obesidad, pero muchos de ellos se han descartado por sus efectos euforizantes y su riesgo de abuso. Entre sus derivados el MDMA (3,4-metilenedioximetanfetamina), más conocido como éxtasis, es de uso frecuente entre la población más joven de hábitos de ocio y diversión fundamentalmente nocturnos.

Neurofarmacológicamente el mecanismo de acción de las anfetaminas y por lo tanto del MDMA consiste en mantener elevadas

las concentraciones de monoaminas en la hendidura sináptica, bien bloqueando la recaptación de noradrenalina, dopamina y serotonina en el sistema nervioso central, bien aumentando la liberación de estos neurotransmisores en el terminal sináptico (Raiteri y cols., 1975).

Bases neuroanatómicas del sistema límbico y la adicción a las drogas

El sistema límbico (o áreas límbicas) es un grupo de estructuras que incluye la amígdala, el hipocampo, los cuerpos mamilares y la circunvolución del cíngulo. Son importantes para controlar la respuesta emocional a situaciones determinadas. El hipocampo también es importante para la memoria.

Las proyecciones serotoninérgicas se originan en los núcleos del rafe situados en la línea media del tronco del encéfalo y desde allí se extienden de manera difusa por todo el cerebro, de forma que el grupo dorsal de neuronas 5-HT envía fundamentalmente proyecciones ascendentes (núcleos mediano y dorsal del rafe) mientras que el grupo caudal

(núcleo pálido, oscuro y magno) envían principalmente haces de fibras descendentes. Las proyecciones serotoninérgicas ascendentes confluyen en el haz prosencefálico medial donde discurren conjuntamente con fibras dopaminérgicas mesocorticolímbicas. Durante su recorrido hacia las áreas corticales estas proyecciones serotoninérgicas pasan por un haz longitudinal denominado haz cingular (Azmitia & Segal, 1978; Dahlström and Fuxe, 1964; Vogt et al., 1993). El haz cingular, situado a nivel rostral, se puede identificar como una estructura en forma de coma, situada en la zona dorsal del cuerpo calloso, cerca de la línea media. A niveles más caudales el tamaño de este haz está mucho más disminuido. Los objetivos más importantes de estas fibras son el bulbo olfatorio, tálamo, hipotálamo, área septal, estriado, hipocampo y corteza cerebral. Por lo tanto, el haz cingular es un lugar apropiado para cuantificar la densidad de fibras inmunorreactivas para la 5-HT y evaluar los posibles cambios que puedan darse como consecuencia de la neurotoxicidad inducida por MDMA.

El MDMA afecta a los axones serotoninérgicos procedentes del núcleo del rafe dorsal que se proyectan a corteza frontal, los cuales son muy finos y con pequeñas varicosidades, a diferencia de los axones más gruesos que provienen del rafe medio (Kosofski y Molliver, 1987; Molliver y cols., 1990; O'Hearn y cols., 1988).

Efecto neurotóxico del MDMA

El efecto que surten las anfetaminas se deben a la estimulación en la liberación de dopamina, noradrenalina y serotonina, desde la mayoría de las regiones cerebrales. Estudios bioquímicos y anatómicos sugieren que el descenso en los niveles de 5-HT permanece

durante varios meses pero no son permanentes; así, por ejemplo, se ha comprobado que los niveles de serotonina y [3H]paroxetina alcanzan los niveles normales después de un año (Lew et al., 1996; Sabol et al., 1996). Este hecho sugiere una posible recuperación de la maquinaria responsable de la secreción y el transporte de 5-HT en los campos terminales. Sin embargo, parece ser que la capacidad de recuperación sólo se da en determinadas regiones corticales de forma progresiva a partir de la cuarta semana (Sabol et al, 1996; O'Shea et al., 2006).

Por otro lado hay evidencias que sugieren que el éxtasis, en altas dosis, altera las conexiones neuronales cerebrales a corto plazo y potencialmente de por vida. Es bien sabido entre los consumidores de éxtasis los síntomas que pueden aparecer en los días siguientes al consumo, que van desde la sensación de tristeza y desasosiego hasta la depresión aguda.

Los estudios sobre los efectos neurotóxicos que el MDMA provoca en animales han sido descritos en varias revisiones (Cole y Sumnall, 2003; Green y cols., 2003). Parece claro que el efecto neurotóxico que el MDMA provoca en las células nerviosas condiciona la disfunción de marcadores relacionados con el neurotransmisor serotonina (5-hidroxitriptamina; 5-HT); así, por ejemplo, se ha descrito disminución en los niveles tanto del propio neurotransmisor como en las actividades de su enzima de síntesis, triptófano hidroxilasa (Stone y cols, 1988) o en la de su transportador (Ricaurte y cols., 2000; Aguirre y cols., 1995; 1999; Hervías y cols., 2000). George A. Ricaurte, uno de los científicos destacados en estos estudios concluyó que aún una sola dosis de MDMA puede llevar a daño cerebral permanente.

Material y métodos

Las dosis tóxicas en el humano señaladas en la literatura se sitúan alrededor de 150 mg de MDMA. Nosotros administramos en nuestros animales de experimentación 15 mg/kg (tres dosis de 5 mg/kg cada dos horas) por vía intraperitoneal.

Las series experimentales se dividen en tres grupos: control (Wistar, W=7; Dark-Agouti, DA=9), inyectadas con MDMA y sacrificadas a la semana (W=5; DA=11) e inyectadas con MDMA y un mes de supervivencia (W=5; DA=13). Tras fijación por perfusión, se obtuvieron secciones seriadas de 50 μm que fueron procesadas para evaluación citoarquitectónica (técnica de Nissl), inmunocitoquímica (anticuerpo policlonal frente a serotonina, Chemicon, revelada con DAB) y estudios cuantitativos para calibrar el grado de disminución de la inervación serotoninérgica.

Las figuras fueron realizadas mediante el uso de la cámara clara a 40x, fotomicroscopio, y con los programas informáticos Canvas 5.0 y Adobe Photoshop 7.0.

La cuantificación de las fibras inmunorreactivas en el haz cingular fue realizado usando el sistema de análisis estereológico Cast-GRID® (Olympus, Denmark). El estudio cuantitativo se lleva a cabo usando el programa Olympus CAST-Grid (versión 1.5). El ajuste del sistema CAST-Grid permite la superposición un sistema test sobre la imagen microscópica y conocer las dimensiones del área de contaje, en nuestro caso $a_{[rej]} = 888.9 \mu\text{m}^2$. El número medio de campos de visión analizados cuantitativamente fue de 8 para tanto el hemisferio izquierdo como derecho y para tanto los niveles de estudio en hipocampo como núcleo caudado.

La densidad numérica de fibras del haz cingular en el área de sección (número de fibras por área, Q_A) fue estimada por superposición de una rejilla de contaje rectangular sobre cada campo microscópico seleccionado sistemáticamente de acuerdo a la siguiente ecuación:

est $Q_A(\text{fib}/\text{cing}) = \Sigma Q(\text{fib}) / (\Sigma P(\text{cing}) \cdot (a/p))$, donde $\Sigma Q(\text{fib})$ es el número total de fibras contadas por área obtenida a partir de $\Sigma P(\text{cing})$ que es el número total de puntos localizados en el haz cingular, multiplicado por a/p que el área asociada con un punto en el sistema utilizado para el test.

Los resultados fueron estadísticamente analizados usando el programa SPSS/PC+ Statistical Software Package 11.0 (SPSS, Chicago, IL, USA). Los datos de la densidad numérica de las fibras serotoninérgicas en el haz cingular para los niveles rostral y caudal fueron agrupados para obtener una medida global de la inervación serotoninérgica. El estudio comparativo del estimador $Q_A(\text{fib}/\text{cing})$ entre los grupos control y tratados con MDMA, tanto para ratas Wistar como Dark Agouti, fue realizado aplicando el análisis de la varianza en combinación con el estadístico de Levene (análisis de la homogeneidad de varianzas) obteniéndose al mismo tiempo descriptores estadísticos de cada grupo de estudio que incluía la media, la desviación estándar y el coeficiente de variación. El procedimiento de Scheffe fue usado para la obtención de contrastes entre grupos. La prueba "t" de Student permitió la comparación del estimador $Q_A(\text{fib}/\text{cing})$ entre ratas Wistar y Dark Agouti para los animales control y tratados tanto a la semana como al mes de la administración de MDMA.

Resultados

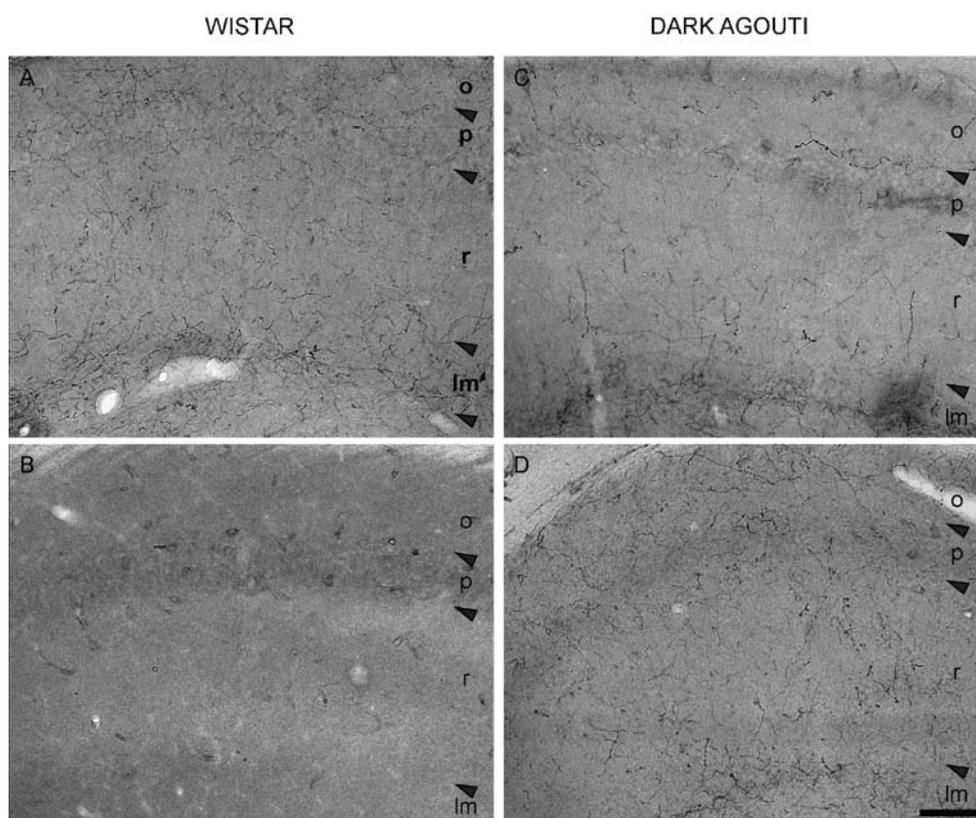
Efectos del MDMA a distintos tiempos de supervivencia

De acuerdo con los datos presentados por otros autores (O'Hearn et al, 1988; Molliver et al., 1990), la administración de MDMA produce un descenso en la proyección serotoninérgica en todas las áreas estudiadas. Cuando comparamos la inmunorreactividad entre los animales control y los animales tratados con MDMA y sacrificados a la semana y al mes después de

la administración, tanto las ratas Wistar como las Dark Agouti presentan una clara disminución en la inmunotinción para 5-HT.

No obstante, mientras que las ratas Dark-Agouti presentan una disminución en la inervación serotoninérgica evidente a la semana de la administración del MDMA, las ratas Wistar presentan una disminución más progresiva que parece alcanzar su máxima expresión a las cuatro semanas de la inyección (Figura 1).

Figura 1. Inmunorreacción frente a serotonina.



Se muestra la denervación serotoninérgica en diferentes estratos del hipocampo (o= oriens; p= piramidal; r= radiatum; lm= lacunosum moleculare). En los paneles superiores se muestra la inmunorreacción en las ratas control Wistar (A) y Dark-Agouti (C). En los paneles inferiores se muestra la evidente disminución del patrón serotoninérgico tras un mes de la administración de MDMA en Wistar (B) y aunque menos disminuido también en Dark-Agouti (D).

Efectos del MDMA en corteza, hipocampo y el núcleo accumbens

La inervación serotoninérgica de las *áreas corticales* presenta una distribución laminar diferente según las regiones corticales estudiadas. De este modo, las cortezas piriforme, insular y frontal están más fuertemente inervadas que las cortezas occipital, entorrinal, perirrinal, orbitofrontal, cingular anterior y corteza infralímbica. Se ha demostrado que diferentes tipos de fibras serotoninérgicas ascendentes son funcional y morfológicamente distintas como se demuestra por su diferente vulnerabilidad a ciertos derivados de las anfetaminas (Mamounas y cols., 1991); los axones procedentes del núcleo dorsal del rafe son más susceptibles al daño neurotóxico que los axones que emergen del núcleo mediano del rafe, lo que es importante para la acción psicotrópica de las anfetaminas y, con ello, el control de los estados afectivos.

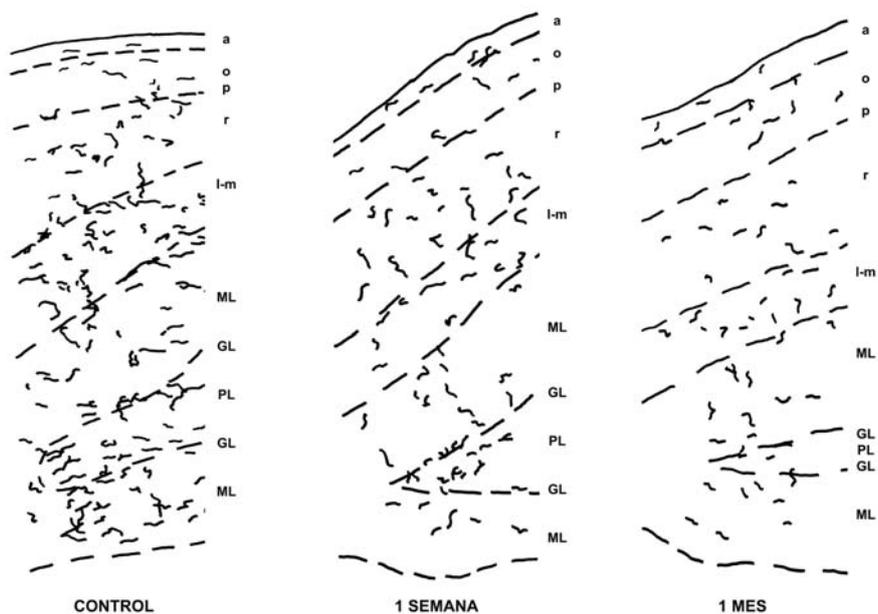
Cuando comparamos la densidad de inmunoprecipitado que presentan los controles de ambas especies en dos de estas regiones corticales, la corteza cingular y la corteza frontal medial, se puede apreciar que el plexo de fibras que son inmunopositivas para la 5-HT es cualitativamente mayor en las ratas Wistar que en las Dark-Agouti. Una semana después de la administración de MDMA, una disminución significativa en la inmunorreactividad de ambas especies

era evidente, si bien aparentemente en las ratas Dark Agouti esta disminución era más marcada que en las Wistar. Sin embargo, cuando se comparan secciones de tejido procesadas cuatro semanas después de la administración del MDMA, las ratas Wistar muestran un efecto neurotóxico mucho más marcado que las ratas Dark-Agouti las cuales presentan una disminución de fibras serotoninérgicas aunque no tan acusada como en el caso de las Wistar.

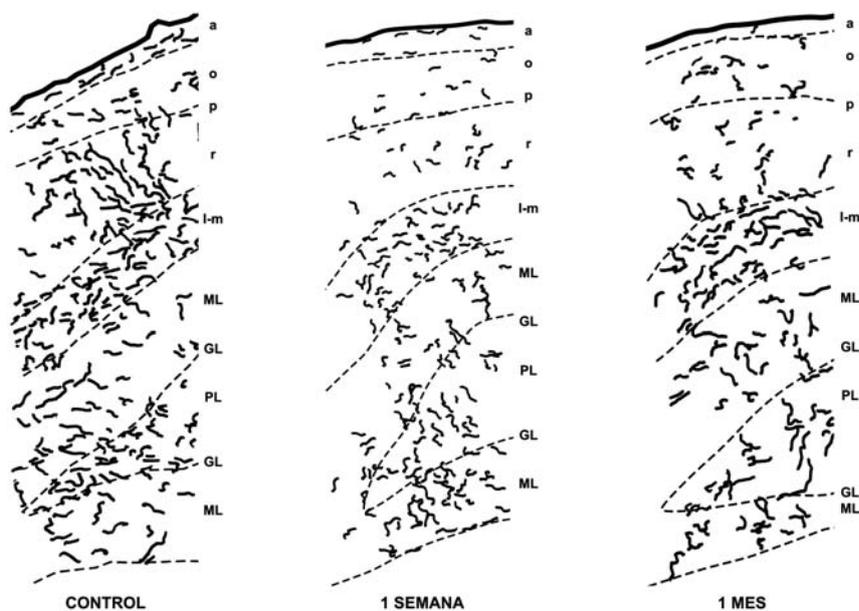
El procesamiento de la memoria tiene lugar en el *hipocampo*, donde la serotonina modula circuitos inhibitorios locales de una forma estado-dependiente a través de un sistema de retroalimentación. El daño por neurotoxicidad causado en este sistema no parece afectar de forma significativa al adecuado aprendizaje espacial. El patrón de inervación serotoninérgica que encontramos en las diferentes capas del hipocampo está muy organizado (Figuras 1 y 2). Dentro de la formación del hipocampo se pueden ver densas bandas de fibras serotoninérgicas en los estratos *lacunosum moleculare* y *estratum oriens* similar cuando comparamos entre ambas especies; sin embargo, los animales tratados con MDMA, a pesar de presentar un patrón de denervación serotoninérgica similar al expuesto en la corteza cerebral, parecen tener afectadas en mayor medida la capa polimórfica del giro dentado y el *stratum radiatum*, alteración mucho más evidente en las ratas Wistar especialmente tras un mes de tratamiento.

Figura 2.

WISTAR RATS



DARK AGOUTI RATS



Dibujos de cámara clara que muestran esquemáticamente la inervación serotoninérgica en ratas Wistar y Dark-Agouti; en cada caso se pueden observar las diferencias entre la situación control, y tras una semana o un mes después de la administración de MDMA. (a= alveus; o= stratum oriens; p= capa piramidal; r= stratum radiatum; l-m= lacunosum moleculare; ML= capa molecular; GL= capa granular; PL= capa plexiforme).

El *núcleo accumbens* está localizado en el prosencéfalo rostral y ventral, donde se continúa con la cabeza del núcleo caudado y el putamen. Estas células reciben información del complejo amigdalino (principalmente a través de la vía amigdalofuga ventral), de la formación hipocámpica (por el fórnix precomisural), y de las células del núcleo del lecho de la estría terminal. El área tegmental ventral también da origen a fibras ascendentes que entran en el núcleo accumbens a través del fascículo telencefálico medial. Estudios en modelos animales indican que puede desempeñar un papel importante en conductas relacionadas con las adicciones. Las proyecciones eferentes del núcleo accumbens incluyen fibras hacia el hipotálamo, los núcleos del tronco del encéfalo y el globo pálido. Las fibras del núcleo accumbens hacia esta última estructura representan una ruta impor-

tante a través de la cual el sistema límbico puede acceder al sistema motor.

En cuanto al efecto neurotóxico que el MDMA provoca en las dos cepas de ratas empleadas en el estudio, el patrón de disminución de la inmunoreactividad tras la administración de MDMA se correlaciona bastante bien con las expuestas para el hipocampo, mostrando una susceptibilidad mayor las ratas Dark-Agouti que las Wistar a la semana, mientras que al mes de la administración, la disminución de la inervación serotoninérgica es poco evidente en las ratas Dark Agouti y apenas podemos observar inmunorreacción en las ratas Wistar.

En la siguiente tabla se muestra un resumen comparativo de las regiones observadas y de la valoración cualitativa expuesta:

ESPECIE	TRATAMIENTO MDMA	HIPOCAMPO	HAZ CINGULAR	ACCUMBENS
DARK AGOUTI	CONTROL	++ /+++	+++	+++
	1 SEMANA	++	+	++
	1 MES	++	++	++
WISTAR	CONTROL	+++	+++	+++
	1 SEMANA	++	++	++
	1 MES	-/+	+/-	-

Resultados cuantitativos en el haz cingular

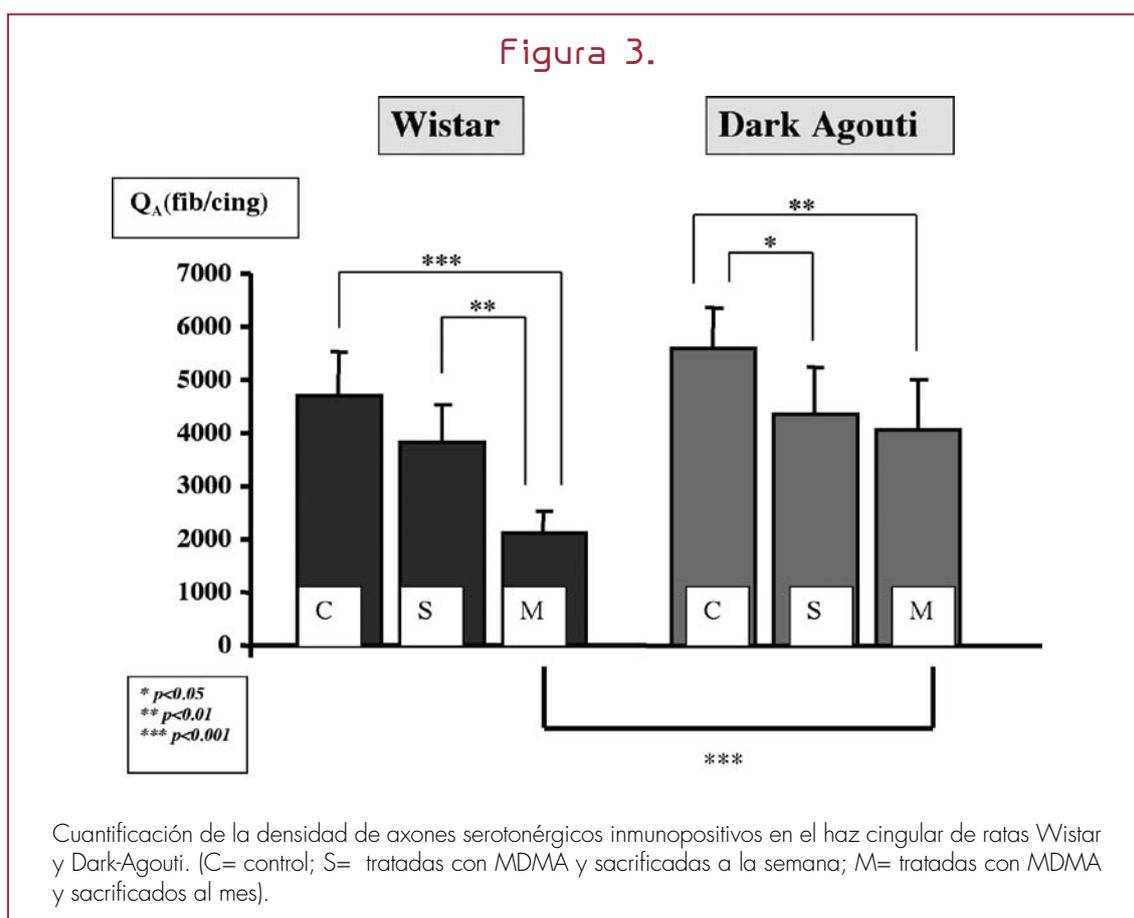
A la corteza cerebral de la rata y otros mamíferos llegan dos tipos de fibras serotoninérgicas que se distinguen morfológicamente por su grosor y el aspecto de sus varicosidades. Mamounas y cols., en 1991, des-

criben como los axones de mayor calibre son más resistentes al efecto neurotóxico de ciertos derivados de las anfetaminas. El haz cingular, vía de paso para los axones que terminarán en diferentes campos corticales, presenta una pequeña cantidad de fibras inmunopositivas para la serotonina, siendo principalmente las de pequeño calibre las

que son más susceptibles a los efectos neurotóxicos del MDMA, mientras que las fibras gruesas aunque también se van a ver afectadas por la neurotoxicidad del MDMA son relativamente más abundantes.

Procedimos a la cuantificación del número de fibras inmunopositivas para la 5-HT por área (ver procedimiento en material y métodos) a dos niveles, uno rostral y otro caudal del haz cingular en cada uno de los casos, los resultados se muestran en la Figura 3. Cuando se comparan en ambos controles la estimación de la densidad del número de fibras inmunorreactivas por área ($Q_A(\text{fib}/\text{cing})$) es relativamente mayor en Dark Agouti que en las ratas Wistar (5590 ± 745 vs. 4714 ± 795) pero esta diferencia no llega a ser estadísticamente significativa.

Las dos cepas muestran una disminución en el número de fibras inmunopositivas cuando se comparan los correspondientes controles con las secciones de ratas que han sido expuestas a MDMA y sacrificadas a la semana, de forma que a la semana las Dark-Agouti pasan de 5590 ± 745 a 4365 ± 855 , es decir, alcanzan una disminución estadísticamente significativa del 22% ($p \leq 0.05$). Sin embargo, en el caso de las ratas Wistar la reducción es de 4714 ± 795 a 3823 ± 678 que a pesar de representar una reducción del 19% no llega a alcanzar significación estadística. La reducción en la cantidad de fibras inmunopositivas para 5-HT tras una semana de exposición al MDMA entre ratas Dark-Agouti y Wistar (4365 ± 855 vs. 3823 ± 678) no fue estadísticamente significativa. Por otra par-



te, a las cuatro semanas del tratamiento con MDMA, el 55% de las fibras serotoninérgicas disminuyeron en las ratas Wistar, una disminución mucho más dramática que en las Dark Agouti que decrecieron sólo 28%, en este caso la reducción que presentan las ratas Wistar al mes comparadas con las Dark Agouti es estadísticamente significativa ($p \leq 0.001$). La disminución era significativa

cuando se comparaba cada una de las cepas tratadas con su correspondiente control ($p \leq 0.01$ en Dark Agouti y $p \leq 0.001$ en Wistar), esta reducción en la inmunorreactividad fue también significativa ($p \leq 0.01$) en el caso de las Wistar cuando se comparaban los resultados obtenidos tras una semana de tratamiento con los obtenidos al mes (36% de disminución).

Conclusiones

Nuestros datos sugieren diferencias en la sensibilidad y en la secuencia temporal en que se aprecian los efectos neurotóxicos del MDMA sobre la inervación serotoninérgica que llega a diferentes áreas límbicas como son en el hipocampo, núcleo accumbens y corteza frontal entre las dos cepas de ratas empleadas.

En ambos controles, Wistar y Dark Agouti, la distribución inmunocitoquímica para la serotonina es amplia y difusa en todas las regiones estudiadas. Tras una semana de administración, la disminución del patrón inmunocitoquímico para 5-HT es cualitativa y cuantitativamente evidente en todas las regiones estudiadas. Sin embargo, esta inervación se ve significativamente disminuida sólo en los animales Dark Agouti a la semana del tratamiento con MDMA. Un mes después de la administración de MDMA, en la corteza frontal, en el núcleo accumbens y en determinados estratos del hipocampo, como el radiatum y la capa polimórfica del giro dentado, presentan un mayor efecto

neurotóxico, siendo significativo en las ratas Wistar cuando se comparan con las ratas Dark Agouti.

Nuestro modelo muestra no sólo el efecto neurotóxico que el MDMA tiene sobre las proyecciones serotoninérgicas en áreas límbicas, sino también que existen cepas con mayor susceptibilidad a corto plazo, como las Dark Agouti, a pesar de que se emplee la misma dosis de MDMA. Otras cepas, como la Wistar, presentan un efecto neurotóxico mayor a largo plazo.

Los aspectos sociológicos que rodean el consumo del éxtasis por parte de los jóvenes, como el consumo de múltiples dosis, la mezcla con otras drogas o el alcohol, incrementa la dificultad para replicar exactamente en el laboratorio el patrón de utilización del MDMA. No obstante estos estudios pueden ayudarnos a entender mejor los efectos individuales que subyacen a los mecanismos moleculares involucrados en la acción de ciertos estimulantes de uso común como el éxtasis.

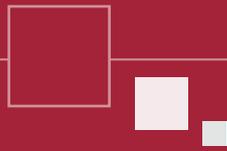
Agradecimientos

A P. Marcos, A. Martínez-Marcos, C. Ruiz, I. Ubeda Bañón M.L. Ramos-Herrera. Financiado por la Comunidad Europea (QLG3-CT-2002-00809), y la Consejería de Sanidad de la Junta de Comunidades de Castilla la Mancha (04002-00).

Bibliografía

- AGUIRRE, N., GALBETE, J.L., LASHERAS, B. Y DEL RÍO, J. (1995) Methylenedioxyamphetamine induces opposite changes in central pre- and postsynaptic 5-HT1A receptors in rats. *Eur.J.Pharmacol.*, 281, 101-105.
- AGUIRRE, N., BARRIONUEVO, M., RAMIREZ, M.J., DEL RÍO, J. Y LASHERAS, B. (1999) Alpha-lipoic acid prevents 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA)-induced neurotoxicity. *Neuroreport*, 10, 3675-3680.
- AZMITIA, E.C. Y SEGAL, M. (1978) An autoradiographic analysis of the differential ascending projections of the dorsal and median raphe nuclei in the rat. *J.Comp Neurol.*, 179, 641-667.
- DAHLSTRÖM, A. Y FUXE, K. (1964) Evidence for the existence of monoamine-containing neurons in the central nervous system I. Demonstration of monoamines in the cell bodies of brain stem neurons. *Acta Physiol Scand.Suppl.*, SUPPL-55.
- DOWLING, G.P., MCDONOUGH, E.T. Y BOST, R.O. (1987) "Eve" and "Ecstasy". A report of five deaths associated with the use of MDEA and MDMA. *JAMA*, 257:1615-1617.
- COLE, J.C. Y SUMNALL, H.R. (2003) Altered states: the clinical effects of Ecstasy. *Pharmacol.Ther.*, 98, 35-58.
- FERNANDEZ-ESPEJO, E. (2006) Neurobiología de la adicción a psicoestimulantes. *Rev Neurol*, 43(3): 147-154.
- GREEN, A.R., MECHAN, A.O., ELLIOTT, J.M., O'SHEA, E. Y COLADO, M.I. (2003) The pharmacology and clinical pharmacology of 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA, "ecstasy"). *Pharmacol.Rev.*, 55, 463-508.
- HERVIAS, I., LASHERAS, B. Y AGUIRRE, N. (2000) 2-Deoxy-D-glucose prevents and nicotinamide potentiates 3, 4-methylenedioxyamphetamine-induced serotonin neurotoxicity. *J.Neurochem.*, 75, 982-990.
- KOOB, G.F. Y LE MOAL, M. (2006) Psychostimulants in: *Neurobiology of Addiction*, Ed. Elsevier, San Diego, USA.
- KOSOFKY, B.E. Y MOLLIVER, M.E. (1987) The serotonergic innervation of cerebral cortex: different classes of axon terminals arise from dorsal and median raphe nuclei. *Synapse*, 1, 153-168.
- LEW, R., SABOL, K.E., CHOU, C., VOSMER, G.L., RICHARDS, J. Y SEIDEN, L.S. (1996) Methylenedioxyamphetamine-induced serotonin deficits are followed by partial recovery over a 52-week period. Part II: Radioligand binding and autoradiography studies. *J.Pharmacol.Exp.Ther.*, 276, 855-865.
- MAMOUNAS, L.A., MULLEN, C.A., O'HEARN, E. Y MOLLIVER, M.E. (1991) Dual serotonergic projections to forebrain in the rat: morphologically distinct 5-HT axon terminals exhibit differential vulnerability to neurotoxic amphetamine derivatives. *J.Comp Neurol.*, 314, 558-586.

- MOLLIVER, M.E., BERGER, U.V., MAMOUNAS, L.A., MOLLIVER, D.C., O'HEARN, E. Y WILSON, M.A. (1990) Neurotoxicity of MDMA and related compounds: anatomic studies. *Ann.N.Y.Acad.Sci.*, 600, 649-661.
- O'HEARN, E., BATTAGLIA, G., DE SOUZA, E.B., KUJAR, M.J. Y MOLLIVER, M.E. (1988) Methylenedioxyamphetamine (MDA) and methylenedioxymethamphetamine (MDMA) cause selective ablation of serotonergic axon terminals in forebrain: immunocytochemical evidence for neurotoxicity. *J.Neurosci.*, 8, 2788-2803.
- O'SHEA, E., GRANADOS, R., ESTEBAN, B., COLADO, M.I. Y GREEN, A.R. (1998) The relationship between the degree of neurodegeneration of rat brain 5-HT nerve terminals and the dose and frequency of administration of MDMA ('ecstasy'). *Neuropharmacology*, 37, 919-926.
- O'SHEA, E., ORIO, L., ESCOBEDO, I., SANCHEZ, V., CAMARERO, J., GREEN, A.R. Y COLADO, M.I. (2006) MDMA-induced neurotoxicity: long-term effects on 5-HT biosynthesis and the influence of ambient temperature. *Br J Pharmacol.* 148, 778-785.
- RAITERI, M., BERTOLLINI, A., ANGELINI, F. Y LEVI, G. (1975) d-Amphetamine as a releaser or reuptake inhibitor of biogenic amines in synaptosomes. *Eur. J. Pharmacol.*, 34: 189-195
- RICAURTE, G.A., YUAN, J. Y MCCANN, U.D. (2000) (+/-)3,4-Methylenedioxymethamphetamine ('Ecstasy')-induced serotonin neurotoxicity: studies in animals. *Neuropsychobiology*, 42, 5-10.
- SABOL, K.E., LEW, R., RICHARDS, J.B., VOSMER, G.L. Y SEIDEN, L.S. (1996) Methylenedioxymethamphetamine-induced serotonin deficits are followed by partial recovery over a 52-week period. Part I: Synaptosomal uptake and tissue concentrations. *J.Pharmacol.Exp.Ther.*, 276, 846-854.
- STONE, D.M., JOHNSON, M., HANSON, G.R. Y GIBB, J.W. (1988) Role of endogenous dopamine in the central serotonergic deficits induced by 3,4-methylenedioxymethamphetamine. *J.Pharmacol.Exp.Ther.*, 247, 79-87.
- VOGT, B.A. (1993) Structural organization of cingulate cortex : areas, neurons and somatodendritic transmitter receptors. In BA Vogt and M Gabriel (eds), *Neurobiology of cingulate cortex and limbic thalamus*. Birkhäuser, Boston, pp. 19-70.



INVESTIGACIÓN BÁSICA Y CLÍNICA
EN DROGODEPENDENCIAS



Cannabis y dolor crónico.

Consideraciones clínicas

José Luis Rodríguez Martín ^{a,b*}; Eva Martín-Sánchez ^a.

^a Área de Investigación Clínica. Fundación para la Investigación Sanitaria en Castilla-La Mancha (FISCAM). Toledo.

^b Departamento de Investigación Aplicada. Hospital Nacional de parapléjicos. Toledo.

* Contacto con el autor:

José Luis Rodríguez Martín

Jefe del Área de Investigación Clínica

Fundación para la Investigación Sanitaria en Castilla-La Mancha (FISCAM)

Edificio Bulevar, C/ Berna 2, local 0-2, 45003; Toledo

e-mail: jlr martin@jccm.es / Telf.: 925 281144 / Fax: 925 281149

Introducción

El término *Cannabis* es el nombre científico en latín de la planta del cáñamo, de la cual, se conocen tres especies: *C. sativa*, *C. indica* y *C. ruderalis*. La primera de ellas – *C. sativa* – es la más extendida y la que está dotada de mayores propiedades psicoactivas. Bajo el nombre genérico de *Cannabis*, se recogen habitualmente términos como *marihuana*, que hace referencia a las hojas y flores secas y trituradas del cáñamo, y *hachís*, resina del cáñamo.

En la actualidad, se conocen cerca de 60 principios activos o *cannabinoides* en esta planta¹, originaria de Asia, siendo el más conocido, y dotado de mayores propiedades psicoactivas, el delta-9-tetrahidrocannabinol o THC. Otros cannabinoides que se encuentran en cantidades importantes, son el cannabidiol (CBD) y el cannabinol (CBN), siendo el porcentaje de estos tres alcaloides un factor decisivo en la manera en que cada planta afecta al cerebro humano.

El término *cannabinoides*, en un sentido estricto, recoge solamente los principios activos naturales de la planta del cannabis, pero en un sentido amplio, incluye todos los productos químicos capaces de interactuar con los receptores cannabinoides, denominándose a los ligandos endógenos de estos receptores (producidos por el cuerpo de seres humanos y animales), *endocannabinoides*. Numerosas células del cerebro y de otros órganos contienen receptores específicos para estos compuestos, concretamente se han estudiado y caracterizado los receptores CB1, expresados en altas concentraciones en cerebro y médula espinal, y presentes también en ciertas células y tejidos finos periféricos como glándulas endocrinas, leucocitos, bazo, corazón y parte de los aparatos reproductivo, urinario y gastro-intestinal. Los receptores CB2 son expresados sobre todo en tejidos finos inmunes: leucocitos, bazo y amígdalas.



Las preparaciones de cannabis han sido utilizadas como remedio durante miles de años², ante numerosas y diversas dolencias, entre las que se encuentra el tratamiento del dolor. En la actualidad, la existencia de una sólida fundamentación bioquímica entre los receptores centrales cannabinoides, el principal cannabinoide psicoactivo THC y las vías del dolor, han constituido un importante estímulo para la investigación y la exploración clínica en busca de un potencial uso analgésico³. Paralelamente a esta intensa labor de investigación realizada en los últimos años, la elevada controversia ética y legal que acompaña al empleo de estas sustancias, así como la falta de sólida evidencia científica de un favorable cociente riesgo-beneficio terapéutico, ha hecho que las potenciales aplicaciones médicas de estas sustancias estén considerablemente restringidas.

Con respecto a su seguridad, aunque no se conocen muertes atribuidas directamente a su consumo, y todos los posibles efectos secundarios son dosis-dependientes, se han descrito numerosas reacciones adversas tanto a corto como a largo plazo que supondrían un importante factor a tener en cuenta a la hora de extrapolar el empleo de esta sustancia a la práctica clínica habitual. A nivel agudo, o a corto plazo, se han descrito efectos como sedación, euforia, disforia, miedo a morir, sentimiento de pérdida de control, afectación de la memoria, alteración de la percepción temporal, depresión, alucinaciones, atenuación en las funciones cognitivas y psicomotrices, sequedad de boca, hipotensión, náuseas, o dolores de cabeza. A largo

plazo, además de la tolerancia para muchos de sus efectos, entre ellos los psíquicos, se han descrito problemas psicomotrices, efectos sobre el corazón y la circulación, sobre el sistema hormonal, la presión intraocular y efecto antiemético.

Los estudios realizados hasta la actualidad, no han podido dar datos cuantitativos sobre la eficacia y la seguridad global de estas sustancias en su uso clínico. A pesar del gran impacto popular que está recibiendo en estos momentos el uso terapéutico del cannabis, no existían estudios secundarios cuantitativos como los meta-análisis⁴, que aportaran la necesaria evidencia científica al equilibrio entre beneficios y daños de esta sustancia empleada en la clínica.

Este estudio ha sido realizado con el objetivo de arrojar luz al conocimiento de este equilibrio, y en su caso, poner de manifiesto las carencias metodológicas de los estudios realizados hasta el momento actual, para abrir puertas a futuros estudios de mayor calidad y seguir contribuyendo al conocimiento sobre el empleo con finalidad terapéutica de las sustancias cannabinoides en sujetos con dolor crónico. El arsenal terapéutico disponible en la actualidad para paliar esta patología, así como las pautas recomendadas por la Organización Mundial para la Salud en su escala analgésica⁵, constituyen una razón de peso para que la introducción de un nuevo analgésico en el mercado se presente acompañada de la suficiente evidencia científica sobre su beneficio en la práctica clínica.

Material y métodos

1. Estrategia de búsqueda

Para la localización de los estudios realizados con cannabis sobre sujetos con dolor crónico, se realizó una búsqueda electrónica abarcando todos los idiomas hasta enero de 2006. En primer lugar, se revisaron las páginas de las grandes bases de datos biomédicas habitualmente consultadas: Medline/Pubmed, Embase, y el Registro Cochrane de Ensayos Clínicos (CENTRAL). La búsqueda se completó con un rastreo por Internet consultando páginas más específicas dedicadas al cannabis: International Association for Cannabis as Medicine (IACM), Medical Marijuana Resource Centre, Centre for Medicinal Cannabis Research (University of California) (CMCR), American Society of Clinical Oncology (ASCO), Allied and Complementary Medicine Database (AMED), o GW Pharmaceutical.

Igualmente, se consultaron registros de ensayos clínicos en curso y se contactó con los autores para localizar otros estudios y para pedir datos adicionales no publicados en los casos en los que se consideró necesario.

2. Selección de los estudios

Sólo se seleccionaron para esta revisión estudios que cumplieran la metodología de ensayo clínico aleatorio realizado a doble ciego⁶. Los participantes de estos estudios tenían que ser sujetos con dolor crónico de origen patológico o traumático, definido éste como un dolor constante o intermitente de una duración mínima de seis meses⁷. Estos

sujetos fueron aleatoriamente distribuidos a los diferentes grupos de intervención: intervención activa con cualquier preparado de cannabis natural o sintético que incluyera el cannabinoide THC, aplicado a cualquier dosis, forma farmacéutica y vía de administración, e intervención control, donde los sujetos recibieron un preparado placebo.

En todos los estudios analizados, se revisó que cumplieran con los criterios de selección especificados, y además, se analizó su calidad a partir de un estudio de los tres principales sesgos que afectan a los estudios sobre intervenciones terapéuticas: sesgos de selección, realización y seguimiento⁸.

3. Medidas de resultado

Esta revisión sobre el cannabis estudió tanto eficacia como seguridad. Para la medida de la eficacia, se estudió la variable intensidad de dolor, definida a partir del cambio desde la línea de base, o diferencia entre los niveles final e inicial de dolor, medidos mediante diferentes escalas de dolor cuantificadas en la misma dirección.

La seguridad se evaluó a partir de un análisis del número de eventos adversos experimentados por los sujetos de cada grupo. Los eventos adversos fueron agrupados en categorías en función del sistema anatómico-fisiológico principal al que afectaban y dentro de estas, se recogieron subcategorías constituidas por grupos de eventos que afectaban a una misma función.

4. Análisis estadístico

El análisis de eficacia se realizó a partir de las medias y desviaciones estándar de los niveles de intensidad de dolor medidos al inicio, y al final de la intervención. Se calculó la diferencia entre ambos en cada uno de los grupos de intervención, cuantificándose el efecto del tratamiento como la diferencia de medias estandarizada entre los grupos activos y los controles.

La seguridad fue evaluada mediante una variable dicotómica, como es el número de eventos adversos, a partir de la cual se calculó la odds ratio (OR).

En todos los análisis se realizó un estudio de la homogeneidad estadística mediante el test de χ^2 y el índice I^2 ,⁹ para comprobar

si los estudios encontrados tenían suficiente grado de homogeneidad entre sí que permitiera combinarlos para el análisis.

En los análisis realizados, se han meta-analizado conjuntamente estudios con diseño paralelo y cruzado, lo que ha implicado el uso de un método específico que tenga en cuenta la correlación intra-sujeto existente en el diseño cruzado. Las medidas binarias fueron analizadas utilizando el método de Becker Balagtas¹⁰, que emplea OR y su error estándar asociado (SE) en forma logarítmica, aplicando la corrección correspondiente a la correlación intra-sujeto. Para estas medidas, se actuó del mismo modo que con medidas continuas, repitiendo los mismos análisis para un rango de correlación de 0.1 a 0.5.

Resultados

Como resultado de la búsqueda manual y electrónica, se localizaron 210 estudios que empleaban cannabis en sujetos con dolor, realizados entre los años 1975 y 2006. La lectura del resumen permitió descartar directamente 128 de ellos, y de los 82 restantes, 6 estaban en curso en el momento de realizar el análisis, y no se localizaron datos disponibles para este trabajo. Se revisaron 76 artículos completos, de los cuales, sólo 13¹¹⁻²² reunían los criterios para ser incluidos en esta revisión, y los 63 restantes fueron excluidos por diversos motivos. El esquema de la búsqueda realizada puede observarse en la figura 1.

De los trece estudios incluidos, sólo cuatro presentaban dos brazos o grupos de inter-

vencción (activo frente a placebo)^{12,18,20,22}, y el resto, presentaban un grupo control placebo y varios brazos activos constituidos por preparados de cannabis diferentes, o por dosis crecientes del mismo preparado. Cuatro de los estudios, además, incluyeron un grupo de intervención con un fármaco analgésico (codeína o secobarbital)^{13,17,19} que fue excluido de los análisis de esta revisión.

Los sujetos incluidos presentaban diferencias en cuanto al tipo de dolor y su etiología, pero, independientemente de estas variables, todos presentaban un dolor crónico⁷, de curso continuo o irruptivo, y de intensidad comparable a nivel basal entre los diferentes grupos de intervención.

Análisis cuantitativo

- **Eficacia:** Los resultados sobre eficacia medidos a partir del cambio desde la línea de base en intensidad de dolor, mostraron significación estadística a favor del cannabis: $P < 0,00001$. Todos los estudios aportaron resultados en la misma dirección, y no se encontró heterogeneidad estadística. El estudio de un posible sesgo de publicación no reportó resultados estadísticamente significativos.
- **Seguridad:** Los artículos incluidos en esta revisión, aportaban datos principalmente de eventos adversos que afectaban al sistema nervioso central (SNC) y al sistema gastro-intestinal. Estos sistemas, junto con el cardiovascular, son los más habitualmente afectados a nivel agudo como consecuencia del consumo de cannabis y sustancias cannabinoides.

Con respecto al **sistema gastro-intestinal**, los eventos reportados en los diferentes es-

tudios fueron clasificados en las siguientes categorías: náuseas y vómitos, aumento del apetito, sequedad o mal sabor de boca, dolor epigástrico o abdominal, y diarrea. Se encontró un riesgo para los grupos de intervención con cannabis en todas las categorías de eventos analizadas, aunque los resultados no mostraron homogeneidad estadística.

En cuanto al **sistema nervioso central**, para todos los eventos estudiados, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en contra el cannabis: alteraciones en el estado de ánimo (euforia, disforia): $P = 0.008$; alteraciones en la percepción (alteraciones visuales, auditivas, alteraciones en la percepción temporo-espacial, disociación y psicosis aguda): $P < 0.00001$; en la función motora (disartria, ataxia y tics musculares, entumecimiento y parálisis): $P < 0.00001$; y en la función cognitiva (alteraciones en la memoria a corto plazo, disminución de la atención y pensamientos desconectados): $P < 0.0001$.

Conclusiones

Esta revisión sistemática encuentra evidencia de eficacia en el empleo terapéutico del cannabis en pacientes con dolor crónico. Sin embargo, este estudio también encuentra, a muy corto plazo de tiempo, un elevado número de eventos adversos, principalmente a nivel del SNC.

El cannabis y sus derivados han demostrado propiedades terapéuticas para diversas patologías. Así, por ejemplo, existe evidencia

de propiedades antieméticas, para el tratamiento de náuseas y vómitos secundarios a la quimioterapia²³. Del mismo modo, existen estudios clínicos iniciales que apoyan una posible eficacia en la disminución de la espasticidad que acompaña a enfermedades como la esclerosis múltiple²⁴, efecto hiperfágico implicado en la regulación del hambre y tratamiento del síndrome anorexia-caquexia²⁵, o disminución de la presión intraocular, para el tratamiento de pacientes con glaucoma²⁶.

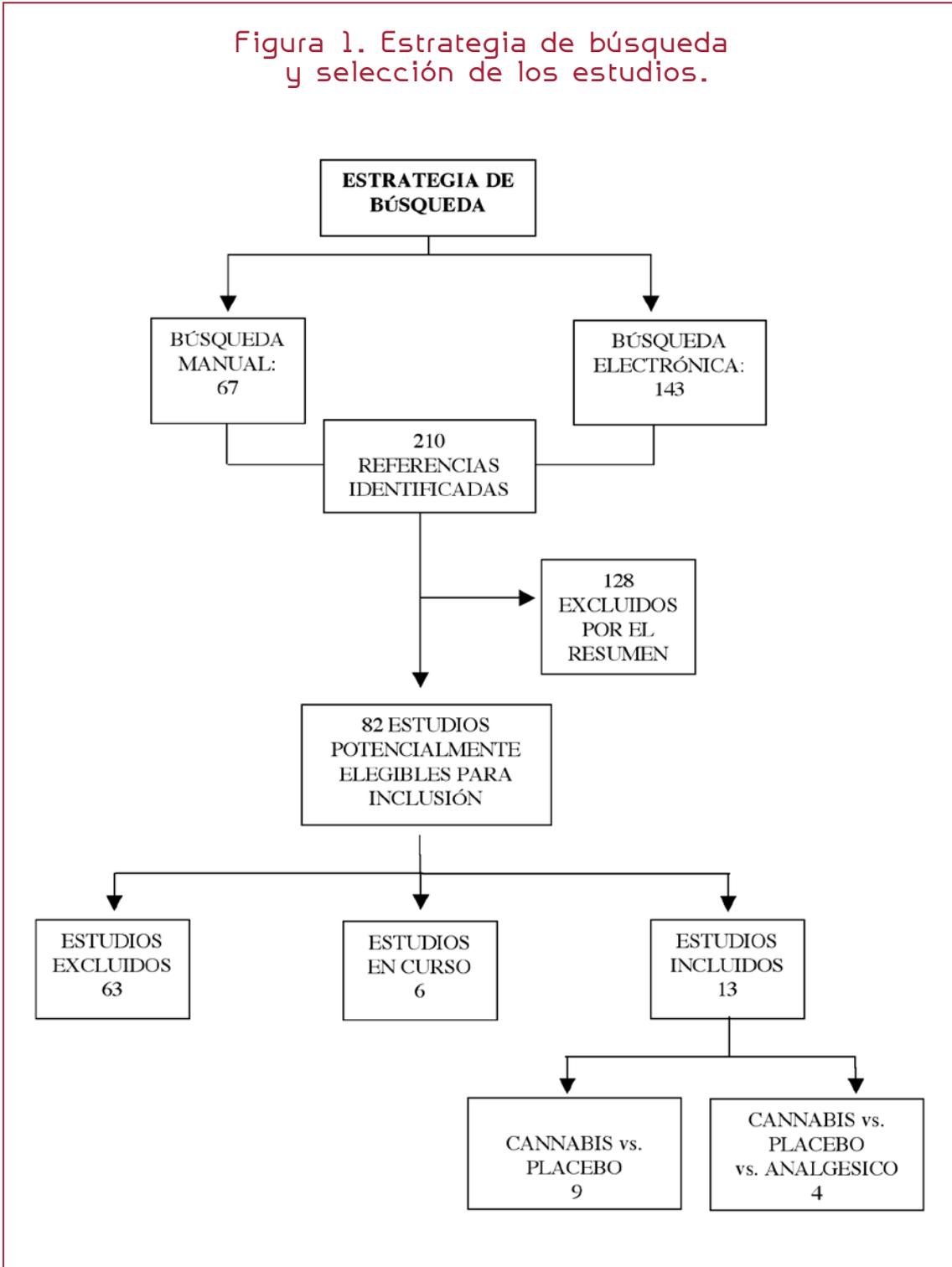
Con respecto al tratamiento del dolor crónico con estas sustancias, el conocimiento existente hasta el momento provenía de la extrapolación de resultados realizados en animales^{27,28} o pequeños ensayos clínicos que aportaban resultados en algunos casos contradictorios^{21,22}. Así, a partir de esta revisión, se sugiere un especial cuidado en lo que a la seguridad de esta intervención se refiere. La prontitud en la aparición de eventos adversos se suma a la gravedad de algunos de ellos. Además, varios de los estudios contaban con una fase abierta, antes de la aleatorización^{15,18,21}, donde todos los sujetos tomaban la intervención activa y, por lo tanto, esta fase haría de filtro a sujetos poco tolerantes a la sustancia y reduciría, en el resto, los eventos adversos durante el ensayo. Así, estos estudios podrían estar sobrestimando la eficacia de la intervención y subestimando los eventos adversos producidos a la hora de extrapolar sus resultados a la práctica clínica diaria.

Este estudio aporta información para clarificar la controversia actualmente existente a cerca del empleo de cannabis con finalidad terapéutica en una de las patologías para las que esta sustancia ha sido más ampliamente estudiada²⁹, como es el dolor crónico. A pesar de las carencias metodológicas de algunos de los estudios analizados, y de las diversas fuentes de variabilidad entre ellos

– etiología y tipo de dolor, diseño de los estudios, pautas seguidas en las intervenciones, dosis –, en todos se cumplen las premisas exigidas en los criterios de inclusión de esta revisión, por lo que todos los sujetos padecían previamente dolor crónico y en todos los grupos de intervención activa se administró THC a los sujetos, y finalmente, todos los resultados de los análisis mostraron datos en la misma dirección. El THC no sólo es el componente más abundante de la planta, sino que es el más experimentado en investigación clínica, y el que presenta mayores propiedades tanto analgésicas como psicoactivas^{30,31}, estando incluso, en la actualidad, comercializado en algunos países.

A la vista de los resultados obtenidos en los análisis de seguridad, y teniendo en cuenta que en la actualidad, el empleo de analgésicos y coanalgésicos según la escala terapéutica de la Organización Mundial para la Salud, consigue un buen control del dolor en el 80 % de los casos en pacientes oncológicos^{21,33}, la información disponible sobre el cociente beneficio-riesgo del empleo de sustancias cannabinoideas en el tratamiento del dolor crónico, con independencia de la controversia mediática o legal que acompaña, probablemente no constituye suficiente justificación para el empleo terapéutico de estas sustancias en la práctica clínica.

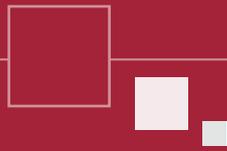
Figura 1. Estrategia de búsqueda y selección de los estudios.



Referencias

1. Grotenhermen F, Russo E. Cannabis and Cannabinoids. Pharmacology, Toxicology and Therapeutic Potential. Binghamton: Haworth Press; 2002.
2. Zurier RB. Prospects for cannabinoids as anti-inflammatory agents. *J Cell Biochem.* 2003; 88: 462-466.
3. Pertwee RG. Cannabis and cannabinoids: pharmacology and rationale for clinical use. *Forsch Komplementarmed.* 1999; 6 Suppl 3: 12-15.
4. Campbell FA, Tramer MR, Carroll D, Reynolds DJ, Moore RA, McQuay HJ. Are cannabinoids an effective and safe treatment option in the management of pain? A qualitative systematic review. *BMJ.* 2001; 323: 13-16.
5. World Health Organization. Cancer Pain Relief. Geneva: WHO, 1986.
6. Argimon JM, Jiménez J. Edide S.L. Métodos de Investigación Clínica y Epidemiológica. 3º ed. Madrid: Elsevier.
7. Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Prepared by the International Association for the Study of Pain, Subcommittee on Taxonomy. *Pain Suppl.* 1986; 3: S1-226.
8. Martín JLR; Seoane T. Lectura crítica de los estudios; el riesgo del sesgo. En: Revisiones Sistemáticas en las Ciencias de la Vida. El Concepto Salud a través de la síntesis de la Evidencia Científica. 1º Ed. Toledo: Fundación para la Investigación Sanitaria en Castilla-La Mancha (FISCAM); 2006. p155-169
9. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ.* 2003; 327: 557-560.
10. Elbourne DR, Altman DG, Higgins JP, Curtin F, Worthington HV, Vail A. Meta-analyses involving cross-over trials: methodological issues. *Int J Epidemiol.* 2002; 31: 140-149.
11. Berman JS, Symonds C, Birch R. Efficacy of two cannabis based medicinal extracts for relief of central neuropathic pain from brachial plexus avulsion: results of a randomised controlled trial. *Pain.* 2004; 112: 299-306.
12. Blake DR, Robson P, Ho M, Jubbs RW, McCabe CS. Preliminary assessment of the efficacy, tolerability and safety of a cannabis-based medicine (Sativex) in the treatment of pain caused by rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2006; 45: 50-52.
13. Jochimsen PR, Lawton RL, VerSteeg K, Noyes R, Jr. Effect of benzopyranoperidine, a delta-9-THC congener, on pain. *Clin Pharmacol Ther.* 1978; 24: 223-227.
14. Killestein J, Hoogervorst EL, Reif M et al. Safety, tolerability, and efficacy of orally administered cannabinoids in MS. *Neurology.* 2002; 58: 1404-1407.
15. Notcutt W, Price M, Miller R et al. Initial experiences with medicinal extracts of cannabis for chronic pain: results from 34 'N of 1' studies. *Anaesthesia.* 2004; 59: 440-452.
16. Noyes R, Jr., Brunk SF, Baram DA, Canter A. Analgesic effect of delta-9-tetrahydrocannabinol. *J Clin Pharmacol.* 1975; 15: 139-143.
17. Noyes R, Jr., Brunk SF, Avery DA, Canter AC. The analgesic properties of delta-9-tetrahydrocannabinol and codeine. *Clin Pharmacol Ther.* 1975; 18: 84-89.
18. Rog DJ, Nurmikko TJ, Friede T, Young CA. Randomized, controlled trial of cannabis-based medicine in central pain in multiple sclerosis. *Neurology.* 2005; 65: 812-819.

19. Staquet M, Gantt C, Machin D. Effect of a nitrogen analog of tetrahydrocannabinol on cancer pain. *Clin Pharmacol Ther.* 1978; 23: 397-401.
20. Svendsen KB, Jensen TS, Bach FW. Does the cannabinoid dronabinol reduce central pain in multiple sclerosis? Randomised double blind placebo controlled crossover trial. *BMJ.* 2004; 329: 253.
21. Wade DT, Robson P, House H, Makela P, Aram J. A preliminary controlled study to determine whether whole-plant cannabis extracts can improve intractable neurogenic symptoms. *Clin Rehabil.* 2003; 17: 21-29.
22. Wade DT, Makela P, Robson P, House H, Bateman C. Do cannabis-based medicinal extracts have general or specific effects on symptoms in multiple sclerosis? A double-blind, randomized, placebo-controlled study on 160 patients. *Mult Scler.* 2004; 10: 434-441.
23. Tramer MR, Carroll D, Campbell FA, Reynolds DJ, Moore RA, McQuay HJ. Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review. *BMJ.* 2001; 323: 16-21.
24. Wade DT, Makela PM, House H, Bateman C, Robson P. Long-term use of a cannabis-based medicine in the treatment of spasticity and other symptoms in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2006; 12: 639-645.
25. Strasser F, Luftner D, Possinger K et al. Comparison of orally administered cannabis extract and delta-9-tetrahydrocannabinol in treating patients with cancer-related anorexia-cachexia syndrome: a multicenter, phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial from the Cannabis-In-Cachexia-Study-Group. *J Clin Oncol.* 2006; 24: 3394-3400.
26. Tomida I, zuara-Blanco A, House H, Flint M, Pertwee RG, Robson PJ. Effect of sublingual application of cannabinoids on intraocular pressure: a pilot study. *J Glaucoma.* 2006; 15: 349-353.
27. Baker D, Pryce G, Giovannoni G, Thompson AJ. The therapeutic potential of cannabis. *Lancet Neurol.* 2003; 2: 291-298.
28. Hirst RA, Lambert DG, Notcutt WG. Pharmacology and potential therapeutic uses of cannabis. *Br J Anaesth.* 1998; 81: 77-84.
29. Burns TL, Ineck JR. Cannabinoid analgesia as a potential new therapeutic option in the treatment of chronic pain. *Ann Pharmacother.* 2006; 40: 251-260.
30. Grotenhermen F. Pharmacology of cannabinoids. *Neuro Endocrinol Lett.* 2004; 25: 14-23.
31. Grotenhermen F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clin Pharmacokinet.* 2003; 42: 327-360.
32. Schug SA, Zech D, Dorr U. Cancer pain management according to WHO analgesic guidelines. *J Pain Symptom Manage.* 1990; 5: 27-32.
33. Reid C, Davies A. The World Health Organization three-step analgesic ladder comes of age. *Palliat Med.* 2004; 18: 175-176.



INVESTIGACIÓN BÁSICA Y CLÍNICA
EN DROGODEPENDENCIAS



La neuroimagen como herramienta de estudio de la adicción

Ana Beatriz Fagundo¹, Sergio Abanades¹, José Alexandre Crippa², Marta Torrens³, Rocío Martín-Santos^{1,3}

¹ Unidad de Farmacología, Institut Municipal d'investigació Mèdica (IMIM), Parc de Recerca Biomèdica de Barcelona, Barcelona.

² Departamento de Neuropsiquiatria e Psicologia Médica, Faculdade de Medicina de Riberão Preto Universidade de São Paulo.

³ Servicio de Psiquiatría y Toxicomanías, IAP5, Hospital del Mar, Barcelona.

Correspondencia: Dra. Rocío Martín-Santos. Unidad de Farmacología. IMIM. PRBB. Dr Aiguader, 88, 08003-Barcelona. E-mail: rmsantos@imim.es.

Introducción

En la última década hemos vivido un creciente interés por el empleo de las técnicas de neuroimagen en el estudio de la adicción (Fig.1). Estas técnicas permiten visualizar "in vivo" el funcionamiento neuronal del cerebro del consumidor de sustancias de abuso y constituyen una herramienta excepcional para la investigación del fenómeno de la adicción, difícil de abordar por otros medios. En concreto la tomografía por emisión de positrones (PET), la tomografía por emisión de un único fotón (SPECT) y la resonancia magnética funcional (RMf) han permitido ampliar el conocimiento de los mecanismos subyacentes a la adicción. Estas técnicas están basadas en índices hemodinámicos que se expresan en la distribución cerebral de sustancias radiotrazadoras o

en la resonancia magnética nuclear. Con ellas se puede estudiar las áreas cerebrales, los circuitos involucrados, la ocupación de receptores en la sinapsis, etc. en los diferentes estadios de la adicción (intoxicación, abstinencia, craving, etc.), en muchos casos comunes a todas las sustancias de abuso, y en otras específicas de cada droga. Son además útiles para explorar la interacción entre las bases neurobiológicas, el consumo de la droga y los factores ambientales que afectan el inicio o el mantenimiento de dicho consumo.

El objetivo de este trabajo es revisar las diferentes técnicas de neuroimagen utilizadas en la actualidad, y su aplicación en el estudio del efecto de las sustancias de abuso.

Técnicas de neuroimagen

Las técnicas de neuroimagen se pueden agrupar en dos grandes categorías según su aplicación: estructurales y funcionales (Fig.2). Las estructurales permiten cuantificar los cambios volumétricos o de densidad del tejido cerebral, y las funcionales miden los cambios en la actividad cerebral global o regional o en parámetros neurofarmacológicos, como pueden ser la densidad de receptores o los niveles de neurotransmisores.

Las técnicas de neuroimagen difieren entre sí, entre otras cosas, por su nivel de resolución temporal, es decir por la capacidad de estudiar el curso de la actividad neuronal en el tiempo, y por el grado de resolución espacial, o la capacidad de localizar esta actividad en el espacio. Comparadas con técnicas como el electroencefalograma, presentan una baja resolución temporal con un intervalo que oscila entre segundos a minutos. (Fig.3) Sin embargo la resonancia magnética pueden tener una alta resolución espacial, obteniendo imágenes de las estructuras cerebrales con una precisión casi anatómica (Fig. 4).

El estudio del cerebro mediante las técnicas de neuroimagen puede realizarse en dos situaciones experimentales diferentes: en reposo, utilizado en los estudios estructurales o durante la realización de una tarea cognitiva específica que active una función concreta, como por ejemplo la memoria de trabajo. En los estudios de neuroimagen funcional se utilizan ambas condiciones (Fig.2). Los cambios cerebrales asociados a una función cognitiva se evalúan mediante la aplicación de un paradigma cognitivo experimental, tarea que realiza el sujeto durante la adquisición de las imágenes. Estos paradigmas se basan en la

teoría de la sustracción cognitiva, que compara dos situaciones experimentales sustrayendo las similitudes de ambas, de manera que sólo aparezcan las diferencias; en ese caso la activación cerebral de interés. Para ello se diseñan al menos dos condiciones: una tarea experimental y una control. La tarea experimental evalúa la operación mental de interés (ej., respuesta de inhibición), además de contener operaciones mentales "adicionales" (ej., leer las instrucciones). La tarea control se diseña para evaluar las operaciones mentales "adicionales". Finalmente, y tras la sustracción de ambas condiciones, se obtiene la activación de las áreas cerebrales relacionadas con la realización de la tarea experimental que nos interesa, pero que no son necesarias en la tarea control. Los dos modelos de paradigmas experimentales más empleados son: el diseño de bloques (Fig.5) y el diseño en función del acontecimiento (event-related) (Fig.6). En el primero, se le presentan al sujeto los ensayos agrupados según la condición experimental (tarea experimental, tarea control). En el segundo, los ensayos aparecen de forma aleatoria, de modo que el sujeto no puede prever su aparición.

Los estudios de neuroimagen también pueden realizarse tras la administración aguda de sustancias de abuso. En estos estudios hay que tener en cuenta una serie de factores relacionados con la farmacocinética (vía de administración, semivida de la sustancia, ..) y la farmacodinamia de la sustancia de abuso que se administre (unión a receptores,...). Otro aspecto importante es la evaluación clínica (somática y psicopatológica) previa (1-2) y durante el experimento de los efectos subjetivos (cambios en el estado de

ánimo, irritabilidad, somnolencia, excitación, etc..) y objetivos (frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, presión arterial, cambios en las pupilas, etc..) producidos por la sustancia administrada. (Tabla 1).

Neuroimagen estructural

Dentro de este grupo de estudios centrados en la investigación de las estructuras cerebrales nos encontramos con diferentes técnicas como son la tomografía computarizada (TC), la resonancia magnética (RM) y las imágenes por tensor de difusión (ITD).

Tomografía computarizada

La TC permite la toma de imágenes de las áreas cerebrales, eliminando el problema de la superposición de estructuras de las técnicas radiológicas convencionales. Esta técnica tiene importantes ventajas como su bajo coste, alta disponibilidad y relativa buena resolución. Sin embargo, no permite tomar imágenes de alta calidad en la base del cráneo y en áreas como la fosa posterior o el cerebelo, a consecuencia del artefacto creado por la gran cantidad de estructuras óseas en esta zona. Otra desventaja de la TC es que no distingue de forma clara entre la sustancia gris y la sustancia blanca. Pero es precisamente la elevada dosis de radiación que recibe el paciente, mayor que la radiografía convencional, lo que limita su empleo a los casos en los que el beneficio clínico justifique el posible riesgo.

Resonancia magnética

La RM es la técnica de referencia en los estudios de adicción sobre los cambios estructurales, ya sean volumétricos o de densidad de tejido. A ello ha contribuido la mejora en

los últimos años de la resolución de los equipos y el aumento de la velocidad en la toma de las imágenes. Presenta numerosas ventajas como son la obtención de imágenes anatómicas con una alta resolución espacial, la posibilidad de obtener cortes en cualquier dirección del espacio, su relativo bajo coste y sobre todo la ausencia de riesgo de radiación ionizante, lo que favorece la repetición de la exploración en el mismo individuo y su empleo en la investigación. Sin embargo la RM no está exenta de algunas limitaciones. Así, no debe utilizarse en personas portadoras de marcapasos o implantes metálicos fijos, en personas muy gruesas o grandes, ni tampoco en sujetos claustrofóbicos, ya que la persona debe permanecer en un entorno cerrado durante un período de al menos 20-25 minutos. (Fig.7).

La RM se basa en un fenómeno físico denominado "resonancia magnética nuclear", mediante el cual determinados núcleos, al estar sometidos a un campo magnético externo, consiguen girar a una frecuencia proporcional a la intensidad de este campo. Estos núcleos son a su vez capaces de absorber y emitir energía electromagnética con la misma frecuencia a la que están girando, lo que produce el efecto de la resonancia. En la práctica clínica se trabaja sólo con el núcleo del átomo de hidrógeno. Los núcleos de hidrógeno presentes en los diferentes tejidos absorben la energía generada por un potente campo electromagnético y la devuelven hacia el exterior.

En el campo de la adicción los resultados de los estudios de RM no son concluyentes. Los *pacientes alcohólicos* parecen mostrar una disminución del volumen cerebral global (3) y signos de atrofia, principalmente en zonas de sustancia blanca (4). En estos pacientes

se han descrito además alteraciones de la sustancia gris en regiones implicadas en el procesamiento ejecutivo, mnésico y motor como el córtex frontal superior, el hipotálamo y el cerebelo (5-6). En *consumidores crónicos de opiáceos* los primeros estudios realizados (7-8) no detectaron diferencias morfológicas al compararlos con sujetos sanos. Estudios posteriores han puesto de manifiesto la presencia de alteraciones estructurales corticales y de la sustancia blanca en consumidores de heroína (9-10). En *consumidores crónicos de cocaína* se ha encontrado una disminución en la densidad de la sustancia gris en el córtex orbitofrontal ventromedial, el cíngulo anterior, la ínsula y el córtex temporal (11-14). También se ha observado una reducción importante del volumen amigdalario (15). Algunos autores (10,16) han apuntado a una alteración de la sustancia blanca en la región insular, el córtex prefrontal y la amígdala en pacientes con dependencia a la cocaína. En *consumidores crónicos de MDMA* se ha observado una reducción significativa de la sustancia gris en áreas del córtex frontal y temporal, cíngulo anterior, tronco cerebral y cerebelo (17) y zona hipocámpal (18). Finalmente, en *consumidores crónicos de cannabis* dos de los tres estudios realizados (19-20) no han observado diferencias con respecto a los controles y sólo uno ha encontrado una disminución en el volumen de la sustancia gris a nivel de la circunvolución hipocámpal y la precentral derecha y un aumento de la sustancia blanca en la región parahipocámpal y el giro fusiforme izquierdo (21).

Imágenes por tensor de difusión

La ITD permiten el estudio de la integridad de los haces de fibras de la sustancia blanca. Las secuencias de resonancia magnética

usadas para mostrar los tractos nerviosos se basan en la simetría de la difusión del agua en el cerebro. La difusión libre del agua es uniforme en todas las direcciones y se conoce como difusión "isotrópica". Si el agua difunde en un ambiente que tiene barreras, la difusión no es uniforme. Las barreras pueden ser membranas celulares, axones, mielina, etc.; y en el caso de la materia blanca la barrera principal es la membrana de mielina de los axones. Los haces de axones impiden la difusión isotrópica y abren paso a la difusión paralela a lo largo de la orientación de las fibras, conocida como difusión "anisotrópica". La difusión es más anisotrópica en áreas de alta madurez axonal. Siempre que se interrumpen la estructura del axón o la mielina, ya sea por un traumatismo, tumor o inflamación, se produce una afectación de las barreras y como consecuencia una reducción de la anisotropía. Esta se puede evaluar de varias maneras. Una de ellas es por una proporción conocida como "anisotropía fraccional" (AF), indicativa de la asimetría de la difusión aunque no aporta información sobre la dirección de las fibras. Los haces de sustancia blanca bien definidos tienen una AF mayor de 0.20, aunque en pocas regiones la AF llega a ser mayor de 0.90.

La mayoría de los estudios con ITD se han realizado en el *alcoholismo*, observándose déficits de la AF de los haces de sustancia blanca en ambos hemisferios (22), en el cuerpo calloso (22-27) y en la zona semioval (26) al compararlos con sujetos controles. La edad correlaciona de forma negativa con los cambios estructurales (23). También se ha observado una correlación positiva entre la integridad de la sustancia blanca en el genu y el esplenium del cuerpo calloso y la capacidad atencional y de memoria de trabajo, respectivamente (24). En pacientes

con *dependencia a la cocaína* se han descrito alteraciones de la integridad de la sustancia blanca a nivel del genu y la región rostral del cuerpo calloso (28). La disminución de la AF en estas áreas correlacionó con un incremento de la impulsividad y la falta de planificación (28). También se ha descrito una disminución de la AF en regiones frontales (29), lo que explicaría la disfunción ejecutiva mostrada, como consecuencia de la disrupción de los circuitos frontosubcorticales que sustentan estas funciones cognitivas. En cambio en *consumidores crónicos de cannabis*, no se han encontrado alteraciones de la integridad de los haces de sustancia blanca, ni de la AF al compararlos con controles sanos (30-31).

Neuroimagen funcional

Las técnicas de neuroimagen funcional más utilizadas son la resonancia magnética funcional (RMf), la espectroscopia por resonancia magnética (ERM), la tomografía por emisión de positrones (PET) y la tomografía por emisión de un único fotón (SPECT). (Fig. 7).

Resonancia magnética funcional

La RMf es la técnica funcional que en la actualidad brinda una mejor relación entre la resolución temporal (inferior al segundo) y la resolución espacial (milimétrica) (Fig.6). Esta técnica se basa en la detección de las diferencias en la proporción de oxihemoglobina y desoxihemoglobina que se produce durante los estados de reposo y activación cerebral. Ambas tienen diferentes propiedades magnéticas, siendo la oxihemoglobina diamagnética y la desoxihemoglobina paramagnética. Esta capacidad de la desoxihemoglobina de magnetizarse ligeramente dentro de un campo magnético hace que pueda ser

detectada en una imagen de RMf. Cuando una zona cerebral es activada se produce de forma fisiológica un incremento del flujo sanguíneo y del aporte de oxígeno, que sin embargo es superior a las necesidades metabólicas. Esto produce un incremento de la oxihemoglobina y se traduce en un aumento de la intensidad de la señal, suficiente como para que pueda ser detectada por la RMf. Este proceso se conoce como efecto BOLD (*Blood Oxygen level Dependence*) y aparece siempre que el tejido cerebral es activado, por lo que el principal uso de la RMf es el estudio de los cambios en la actividad cerebral global o regional. En la adicción la RMf se ha empleado para medir estos cambios tanto en reposo como durante la realización de una tarea cognitiva.

Estudios en reposo

Los estudios de RMf en situación de reposo apuntan a una disminución de la actividad cerebral regional en áreas frontales, límbicas y en el cerebelo. En pacientes con *dependencia a la cocaína*, evaluados tras un período de abstinencia de entre dos y seis semanas, se ha encontrado una disminución del flujo sanguíneo cerebral en el córtex prefrontal (32). En *consumidores crónicos de opiáceos* se han detectado reducciones de la actividad cerebral en diversas regiones corticales, en regiones del córtex prefrontal y los ganglios de la base (33).

Estudios en activación (durante la realización de una tarea cognitiva)

Los sujetos consumidores de drogas muestran un patrón cognitivo caracterizado por disfunción ejecutiva, alteraciones mnésicas y déficits motores y perceptivos. Es por ello que la mayoría de estudios sobre las varia-

ciones del flujo sanguíneo cerebral durante la realización de tareas cognitivas han empleado paradigmas que implicaban estas funciones. Los resultados sugieren una disminución de la actividad cerebral en las áreas relacionadas con las tareas evaluadas, así como un incremento del metabolismo en regiones no relacionadas con las funciones estudiadas, sugiriendo el empleo de mecanismos cerebrales compensatorios. En *consumidores crónicos de cocaína* se han encontrado resultados similares en relación a activación cerebral asociada a la ejecución en tareas de inhibición (tareas como Stroop o Go/No-Go) (34-35). Los consumidores crónicos de cocaína presentaban una menor activación del córtex cingulado anterior y el córtex prefrontal lateral durante la condición de interferencia del Stroop (34). En un estudio que empleaba una tarea Go/No Go (35), se observó una reducción de la activación del córtex cingulado anterior, el área motora suplementaria y la ínsula durante los ensayos No-Go. Reducciones de la activación regional en el córtex cingulado anterior y el prefrontal se han encontrado también durante la realización de una tarea de inhibición motora y de memoria de trabajo (36). Los *consumidores de opiáceos* muestran el mismo patrón de activación en tareas de inhibición, una reducción significativa de la actividad del córtex cingulado anterior y de áreas motoras inferiores durante la ejecución de un paradigma Go/No Go (37-38). En *consumidores crónicos de cannabis* se ha observado alteraciones de los circuitos fronto-subcorticales implicados en las funciones ejecutivas, mnésicas y atencionales. Durante la realización de un paradigma Stroop mostraron un aumento de la activación en el cingulado anterior y el córtex prefrontal dorsolateral frente a los controles (30). Estudios en los que se evaluaban los cambios en el flujo

sanguíneo cerebral durante la realización de tareas de memoria de trabajo espacial y verbal, han observado un incremento de la actividad en áreas frontales, temporales, en los ganglios basales y el córtex cingulado anterior (39) así como una disminución en regiones parietales (40).

Estudios tras la administración aguda de sustancias de abuso

La mayoría de estudios sobre los efectos agudos tras la administración de cocaína, anfetaminas, cannabis y *nicotina* muestran un aumento del flujo sanguíneo regional en el córtex prefrontal y el córtex cingulado anterior (41-43). Tras la administración aguda de *cocaína* se ha encontrado además un aumento de la actividad cerebral en el núcleo accumbens, el caudado, el putamen, el tálamo, la ínsula, y el hipocampo en sujetos con dependencia a la cocaína (41). Tras la administración aguda de *metaanfetamina* se ha observado un incremento de la actividad regional en el córtex orbitofrontal, la región rostral del cingulado anterior, y el estriado ventral (43-44).

Estudios de craving

La neuroimagen funcional puede identificar regiones cerebrales específicas que pueden ser activadas mediante la exposición de estímulos reforzadores relacionados con el consumo de las drogas o con la experiencia de craving (Fig.4) Se han empleado tres métodos para inducir craving: videos de personas utilizando sustancias de abuso, recordar experiencias pasadas de consumo de drogas, y tras estimulación farmacológica. Los resultados apuntan a que existe un incremento de la actividad cerebral regional en la amígdala, el córtex prefrontal dorsola-

teral, el cóelex cingulado anterior y el córtex orbitofrontal independientemente del tipo de sustancia de abuso (45).

En pacientes *consumidores crónicos de cocaína* han encontrado una importante activación del córtex prefrontal dorsolateral y el córtex cingulado anterior (46-48), mientras las personas observaban videos que estimulaban el deseo de consumo de cocaína. La extensión de la activación en estas áreas correlacionó con la sensación subjetiva de *craving* manifestada por los pacientes (46). En *consumidores crónicos de heroína* se ha descrito un incremento de la actividad en el córtex cingulado anterior y el orbitofrontal al exponerlos a una grabación en la que describían un episodio de *craving* previo (49). En sujetos *fumadores* (50) y *alcohólicos* (51-52) expuestos a estímulos reforzadores relacionados con el tabaco y el alcohol respectivamente, se ha encontrado un incremento de la actividad cerebral en el córtex prefrontal y en regiones subcorticales como el área tegmental ventral, el hipocampo y la amígdala.

Espectroscopia por resonancia magnética

La ERM se utiliza para medir la composición química de los tejidos, basándose en las propiedades magnéticas de determinados núcleos, como el hidrógeno (^1H) y el fósforo (^{31}P). Esta técnica se basa en el mismo principio físico que la RM; sin embargo se diferencia de ésta en el tipo de información que proporciona. La ERM permite determinar la distribución espacial de las concentraciones de diferentes metabolitos. Los estudios con ^1H detectan metabolitos como el N-acetilaspártato (NAA, 2,02 ppm), la creatina (Cr, 3,03 ppm), la colina (Cho, 3,22 ppm) o el lactato (Lac, 1,35 ppm). Mientras que los estudios con ^{31}P aportan información sobre

el consumo de energía y permiten estimar los fosfomonoésteres y los fosfodiésteres.

En la adicción se han estudiado principalmente el N-acetilaspártato como marcador de la actividad neuronal (53-55), y el mionositol como medida de la proliferación de las células gliares (55). Tras la *administración aguda de cocaína* se produce un aumento de los picos de N-acetilaspártato (53). En cambio el *consumo crónico* tanto de *cocaína* (54-55) como de *heroína* (56) se ha asociado a una disminución de este metabolito en regiones subcorticales y el en córtex frontal. El *consumo crónico de cocaína* y *MDMA* se ha asociado además a un aumento de la actividad glial, objetivado en el incremento de los niveles de mionositol en la sustancia gris y en la sustancia blanca (55). Estudios con ^{31}P en pacientes *consumidores de heroína* han encontrado una disminución en los niveles de fosfocreatina (-15,3%) y un aumento de los fosfodiésteres (+12,9%) (57). Por último, algunos trabajos han descrito una disminución de las concentraciones de GABA en pacientes diagnosticados de *trastornos de adicción* (58), y en concreto con *dependencia a la cocaína* (59).

A pesar de estas aplicaciones, la baja resolución temporal y espacial de la ERM ha limitado su empleo al estudio de áreas muy amplias del cerebro, lo que la convierte en una herramienta de menor utilidad en la investigación de la adicción.

Tomografía por emisión de positrones y tomografía por emisión de un único fotón

Ambas técnicas se basan en la administración de un radiotrazador, producido mediante la incorporación de un radioisótopo a una molécula de interés. Estas técnicas aportan

información no sólo funcional, es decir del metabolismo (PET) o de la perfusión cerebral regional (SPECT), sino también bioquímica al unirse a los neuroreceptores. (Tabla 2). Los primeros permiten estudiar de forma indirecta la actividad cerebral mediante la cuantificación de la actividad neuronal en las regiones cerebrales en situación de reposo como durante la realización de una tarea cognitiva. Mientras que los estudios de neurotransmisión permiten estudiar la actividad sináptica a través del análisis de la densidad, distribución y grado de ocupación de receptores y de las proteínas transportadoras.

Aunque la resolución espacial de ambas técnicas es baja comparada con la obtenida con la RMf, el PET proporciona mejor resolución que el SPECT. (Fig.6). La principal diferencia entre ambas técnicas radica en los radioisótopos utilizados. En el PET se utilizan radioisótopos emisores de positrones y en el SPECT se utilizan isótopos emisores. Los radioisótopos de PET, son elementos de moléculas utilizadas por el organismo en sus procesos metabólicos (carbono, oxígeno,..), por lo que se trata de sustituir uno de los átomos de la molécula de interés por el radioisótopo. En cambio, la mayoría de los radioisótopos utilizados en SPECT son metales, que al unirse a los trazadores dan como resultados moléculas de gran tamaño que en ocasiones no atraviesan la barrera hematoencefálica. Otra de las diferencias es que los radioisótopos que se utilizan en el PET tienen una vida media muy corta de minutos y requieren el uso de un ciclotrón para su producción, mientras que los utilizados en el SPECT permanecen durante horas en el organismo por lo que permiten estudios más diferidos en el tiempo. En la tabla 10 se describen los diferentes radioisótopos utilizados en cada técnica.

Estudios de perfusión

En reposo

Los estudios en situación de reposo en *consumidores de drogas* sugieren una disminución del metabolismo cerebral en áreas implicadas en el circuito cerebral del refuerzo, incluso tras semanas de abstinencia (Fig. 8). En pacientes alcohólicos se ha demostrado una disminución del metabolismo frontal (60), de los ganglios basales (61) y del córtex cingulado anterior (62) tras 11, 30 y 70 días de abstinencia respectivamente. Así como alteraciones del metabolismo prefrontal tras la desintoxicación mediante naltrexona (63). En *consumidores crónicos de cocaína* se ha observado una disminución del metabolismo cerebral en el córtex prefrontal y frontal lateral (32, 64-65), incluso hasta 6 semanas después del cese del consumo (65). En *consumidores recreacionales de MDMA* se ha sugerido una reducción del flujo regional en el córtex frontal dorsolateral, parietal superior y el núcleo caudado (66). En *consumidores crónicos de MDMA* en situación de abstinencia se han obtenido resultados similares con reducciones significativas del metabolismo en regiones frontales, ganglios basales, hipocampo y amígdala (67-68). En *consumidores de opiáceos* los resultados son semejantes (69-70) con reducción de la perfusión del córtex frontal en un 90% de los *consumidores crónicos de heroína* evaluados. Este patrón de activación mostró una recuperación significativa después de tres semanas de abstinencia. En sujetos *consumidores crónicos de cannabis* se ha descrito una disminución del metabolismo cerebral global (71-72) y del flujo cerebral regional en el córtex prefrontal (19, 72), frontal superior (72) y el cerebelar (19).

En activación (durante la realización de una tarea cognitiva)

Los estudios de PET y SPECT en consumidores de drogas evaluados durante la realización de una tarea cognitiva se han centrado también en las funciones ejecutivas, mnésicas y motoras. Los resultados sugieren una disminución de la activación en áreas implicadas en las tareas evaluadas. Varios estudios muestran además un incremento del metabolismo en regiones no relacionadas con las funciones estudiadas, lo que sugiere el desarrollo de mecanismos para compensar el hipofuncionamiento de los circuitos cerebrales alterados a consecuencia del consumo crónico y necesarios para afrontar las demandas cognitivas de las tareas. Un ejemplo de ello son los estudios en consumidores *crónicos de cocaína*, en los que se ha encontrado alteraciones de los circuitos frontales asociados a las funciones ejecutivas. Durante la ejecución del Iowa Gambling Task (tarea de toma de decisiones) se ha observado una mayor activación en el córtex orbitofrontal derecho y una disminución en el córtex prefrontal dorsolateral en consumidores *crónicos de cocaína* abstinentes durante 25 días (73). Los consumidores *de opiáceos* también muestran alteraciones en áreas frontales relacionadas con estas funciones. En *policonsumidores crónicos* (con consumo preferente de heroína) se ha encontrado una disminución de la activación en el córtex cingulado anterior durante la ejecución en una tarea de toma de decisiones tras abstinencia no inferior a tres meses (74). En *consumidores crónicos de anfetaminas, de opiáceos*, y abstinentes de ambas drogas no menor de un año, se ha observado utilizando un paradigma de toma de decisiones (Cambridge Risk Task) alteraciones de la activación en el córtex prefrontal dorsolateral y el córtex orbitofrontal en los consumidores no abstinentes

(75). En consumidores *crónicos de cannabis* utilizando una versión del Stroop, se ha observado una disminución del metabolismo cerebral regional en el córtex cingulado anterior, prefrontal dorsolateral y ventromedial, áreas estimuladas por la tarea de inhibición, junto a un incremento de la actividad en áreas cerebrales no involucradas en la ejecución de esta tarea como el hipocampo o el córtex occipital (76). Por último, se ha descrito una menor actividad en el córtex orbitofrontal y prefrontal dorsolateral junto a un incremento en el córtex parietal y cerebral (77).

Tras la administración aguda de drogas

Varios estudios de PET y SPECT han medido los cambios en la actividad regional cerebral tras la administración aguda de drogas, aunque los resultados no son concluyentes. La *intoxicación por alcohol* (78-79), *cocaína* (80), *morfina* (81), se ha asociado a una disminución del metabolismo cerebral en el córtex frontal y el cerebelo. Tras la administración *aguda de cannabis o metilfenidato* se ha observado un incremento de la actividad en el córtex prefrontal, orbitofrontal y el estriado (82). Resultados similares se han encontrado tras la administración intravenosa de *metilfenidato* en sujetos consumidores de cocaína (83).

Los estudios de los efectos a corto plazo de la administración de drogas parecen ser más concluyentes. Tras el consumo de *alcohol* (84-85), *nicotina* (86), y *cannabis* (87) y se ha descrito un aumento del metabolismo cerebral en el córtex prefrontal. En los sujetos *alcohólicos* esta activación se ha asociado con la presencia de euforia (85), mientras que en los consumidores de *cannabis* parece asociarse a la percepción subjetiva de intoxicación (87).

Estudios de craving

En pacientes *consumidores crónicos de cocaína* se ha encontrado un incremento del metabolismo cerebral en el córtex prefrontal dorsolateral (88-89) y la amígdala (88) tras exponerlos a videos que estimulaban el consumo de cocaína. La sensación de craving correlacionó significativamente con el incremento del metabolismo cerebral en el córtex prefrontal dorsolateral (88). En *consumidores crónicos de heroína* se ha observado un incremento de la actividad en el cíngulo anterior y el córtex orbitofrontal al exponerlos a una grabación en la que describían un episodio de craving previo (49). Finalmente, en sujetos *fumadores crónicos* expuestos a estímulos relacionados con el tabaco se ha objetivado un incremento de la activación en el córtex cíngulo anterior (90). Existiendo una correlación positiva entre la intensidad de la sensación de craving y el metabolismo regional en el córtex orbitofrontal, prefrontal dorsolateral y la ínsula.

Estudios de neurotransmisión

Tanto el PET como el SPECT se han utilizado para medir los niveles de radiotrazadores que se unen de forma selectiva a receptores, transportadores o enzimas encargadas de la síntesis o metabolización de neurotransmisores (61, 91-93). (Tabla 2). La mayoría de estudios se han centrado en el sistema dopaminérgico, midiendo los cambios producidos en la densidad de receptores D_2 a consecuencia del consumo agudo o crónico de las drogas, aunque estudios recientes han abarcado otros sistemas de neurotransmisión como el opioide, el GABAérgico o el serotinérgico. Los resultados de estos estudios son concluyentes: *los consumidores crónicos de cocaína, metanfetamina, heroína, alcohol o cannabis* muestran una disminución de la

densidad de los receptores D_2 , principalmente en el estriado y el córtex prefrontal.

La investigación en pacientes *cocainómanos* y *consumidores crónicos de metanfetamina* se han centrado en el sistema dopaminérgico. Esto se debe a que las propiedades estimulantes y adictivas de ambas sustancias se han atribuido a su capacidad de bloquear el transportador de la dopamina (DAT) y por lo tanto de aumentar los niveles sinápticos de este neurotransmisor. Se ha podido demostrar que existe una relación entre los efectos reforzantes de la *cocaína* y los niveles de captación de ésta en el cerebro (94) utilizando ^{11}C -cocaína. Para que los sujetos perciban la sensación de "colocón" asociada al consumo de cocaína, independientemente de la vía de administración utilizada, es preciso que exista más de un 60% de ocupación del DAT (95-96). La disminución en los niveles del DAT se ha descrito también en *consumidores crónicos de metanfetamina* (91, 97). Los niveles de DAT se recuperan tras 12-17 meses de abstinencia del consumo (91) aunque la disfunción neuropsicológica parece no revertir.

Sin embargo, han sido los estudios sobre los niveles en situación basal de los receptores D_2 los que han aportado información sobre los mecanismos cerebrales que explican la pérdida de control característica de los *consumidores crónicos de cocaína o metanfetamina*. Estos muestran una disminución de los receptores D_2 y de los niveles de dopamina (92, 98-99). Esta disminución de los receptores D_2 se ha asociado a una disminución del metabolismo cerebral en regiones corticales implicadas en el circuito mesolímbico como el córtex cíngulo anterior o el orbitofrontal (91, 93). Otros estudios han demostrado la disminución de los

receptores opioides μ (100) y del sistema serotoninérgico (101) en pacientes *cocainómanos*. En *consumidores de MDMA* se ha descrito una disminución de los niveles del transportador de la serotonina (102). La utilización de ^{123}I - β -CIT para medir la densidad del transportador de la serotonina en consumidores *crónicos de MDMA* activos y abstinentes durante un año, ha demostrado que el consumo *crónico* se asocia a efectos neurotóxicos en las neuronas serotoninérgicas. Esta afectación es reversible y parece ser mayor en las mujeres que en los hombres (103). El mecanismo de acción *del alcohol* y *las benzodiazepinas* está mediado por su acción sobre los receptores gabérgico. Los resultados apuntan a una disminución de los niveles de los receptores benzodiazepínicos, marcados mediante ^{11}C -flumazenil (104) o ^{123}I -iomazenil (105). En sujetos alcohólicos se ha encontrado signos de atrofia, y estudios recientes han demostrado que la afectación de los receptores GABA está presente incluso en regiones en las que no se objeti-

vaba atrofia cortical (106). Además muestran una disminución de los receptores D_2 y del DAT en los ganglios basales (61, 107). Esto podría explicarse por las interacciones entre ambos sistemas de neurotransmisión y por la presencia en áreas del estriado de receptores D_2 localizados en neuronas gabérgicas. Finalmente, los *fumadores* muestran una reducción de los niveles de las enzimas MAO-A y MAO-B de un 30% y un 40% respectivamente (108-109). Ambas enzimas se encargan de la metabolización de las monoaminas, entre ellas la dopamina, lo que ayudaría a explicar los efectos reforzantes producidos por la nicotina. Esta hipótesis ha sido confirmada por investigaciones que demuestran que la inhibición de la enzima MAO juega un papel importante en el proceso de dependencia al tabaco (110). Los fumadores muestran una reducción de los niveles de receptores dopaminérgicos D_1 en el estriado (111). El consumo crónico de nicotina no parece tener efecto sobre los niveles del transportador de la dopamina (112).

El futuro de los estudios de neuroimagen en la adicción

Los estudios de neuroimagen han contribuido significativamente a la comprensión de los efectos de las drogas de abuso sobre el sistema nervioso central y las áreas cerebrales implicadas. Hasta el momento la mayoría de los estudios de neuroimagen han sido realizados individualmente mediante un único tipo de técnica. En un futuro próximo los investigadores podrán recoger información de la misma persona mediante diferentes técnicas e integrar la información lo que permitirá avanzar en el conocimiento de la fisiopatología de la adicción. Por ejemplo sería oportuno estudiar la misma persona mediante RMf y PET, o integrar técnicas con una relativa baja resolución temporal (RMf y PET) con otras de alta resolución temporal pero baja resolución espacial (EEG y EMG). Además se potenciarán el empleo de estas técnicas en diseños longitudinales, que permitirán establecer rela-

ciones causa efecto. También se desarrollarán los estudios tras la administración controlada de sustancias de abuso o de pruebas de estimulación psicofarmacológica, así como la investigación de variantes genóticas asociadas a determinadas funciones cerebrales o a psicopatología.

De momento los estudios de neuroimagen están prácticamente limitados al área de la investigación, en parte debido a su complejidad, a la necesidad de equipos multidisciplinares, y al elevado coste de las exploraciones. El siguiente paso será su aplicación a la clínica, desde la detección de alteraciones prodrómicas preclínicas (alteraciones estructurales o funcionales en consumidores de inicio temprano) hasta alteraciones que permitan predecir la respuesta terapéutica.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido realizado en parte con las siguientes ayudas: Instituto Carlos III G03/184 (R. Martín-Santos); GO3/005 (M. Torrens); Plan Nacional sobre Drogas 2006 (R. Martín-Santos) (España); FAPESP 02/13197-2; CNPq 554490/05-06; CNPq 303546/2005-0. (J.A. Crippa) (Brazil).

Bibliografía

1. TORRENS M, MARTÍN-SANTOS R, SAMET S. Importance of clinical diagnoses for comorbidity studies in substance use disorders. *Neurotox Res* 2006; 10:253-261.
2. TORRENS M, SERRANO D, ASTALS M, PÉREZ-DOMINGUEZ G, MARTÍN-SANTOS R. Diagnosing comorbid psychiatric disorders in substance abusers: validity of the Spanish versions of the Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders and the Structured Clinical Interview for DSM-IV. *Am J Psychiatry* 2004; 161:1231-1237.
3. HOMMER D, MOMENAN R, KAISER E, RAWLINGS R. Evidence for a gender-related effect of alcoholism on brain volumes. *Am J Psychiatry* 2001; 158:198-204.
4. HARPER C, KRILJ. IF YOU DRINK YOUR BRAIN WILL SHRINK. Neuropathological considerations. *Alcohol Alcohol* 1991; XX (Suppl 1):375-380.
5. HARPER C. The neuropathology of alcohol-specific brain damage, or does alcohol damage the brain? *J Neuropathol Exp Neurol* 1998; 57:101-110.
6. MANIN K, AGARTZ I, HARPER C, SHOAF S, RAWLINGS RR, MOMENAN R, ET AL. Neuroimaging in alcoholism: ethanol and brain damage. *Alcohol Clin Exp Res* 2001; 25:104S-109S.
7. AASLY J, STORSAETER O, NILSEN G, SMEVIK O, RINCK P. Minor structural brain changes in young drug abusers. *Acta Neurol Scand* 1993; 87: 210-214.
8. AMASS L, NARDIN R, MENDELSON JH, TEOH SK, WOODS BT. Quantitative magnetic resonance imaging in heroin- and cocaine-dependent men: a preliminary study. *Psychiatry Res* 1992; 45: 15-23.
9. PEZAWAS LM, FISCHER G, DIAMANT K, SCHNEIDER C, SCHINDLER SD, THURNHER M, ET AL. Cerebral CT findings in male opioid-dependent patients: Stereological, planimetric and linear measurements. *Psychiatry Res* 1998; 83: 139-147.
10. LYOON IK, STREETER CC, AHN KH, LEE HK, POLLACK MH, SILVERI MM, ET AL. White matter hyperintensities in subjects with cocaine and opiate dependence and healthy comparison subjects. *Psychiatry Res* 2004; 131: 135-145.
11. STRICKLAND TL, MILLER BL, KOWELL A, STEIN R. Neurobiology of cocaine-induced organic brain impairment: contributions from functional neuroimaging. *Neuropsychol Rev* 1998; 8:1-9.
12. FEIN G, DI SCLAFANI V, MEYERHOFF DJ. Prefrontal cortical volume reduction associated with frontal cortex function deficit in 6-week abstinent crack-cocaine dependent men. *Drug Alcohol Depend* 2002; 68:87-93.
13. MATOCHIK JA, LONDON ED, ELDRETH DA, CADET JL, BOLLA KI. Frontal cortical tissue composition in abstinent cocaine abusers: a magnetic resonance imaging study. *Neuroimage* 2003; 19:1095-1102.
14. BARTZOKIS G, BECKSON M, LU PH, EDWARDS N, RAPOPORT R, BRIDGE P, ET AL. Cortical gray matter volumes are associated with subjective responses to cocaine infusion. *Am J Addict* 2004; 13: 64-73.
15. MAKRISS N, GASIC GP, SEIDMAN IJ, GOLDSTEIN JM, GASTFRIEND DR, EIMAN I, ET AL. Decreased absolute amygdala volume in cocaine addicts. *Neuron* 2004; 44:729-740.
16. BARTZOKIS G, BECKSON M, LU PH, EDWARDS N, BRIDGE P, MINTZ. Brain maturation may be arrested in chronic cocaine addicts. *Biol Psychiatry* 2002; 51: 605-611.
17. COWAN RL, LYOON IK, SUNG SO, AHN KH, KIM MJ, HWANG J, ET AL. Reduced cortical gray matter density in human MDMA (Ecstasy) users: a voxel-based morphometry study. *Drug Alcohol Depend* 2003; 72: 225-235.

18. DAUMANN J, FISCHERMANN T, PILATUS U, THRON A, MOELLER-HARTMAN W, GOUZOUJIS-MAYFRANK E. Proton magnetic resonance spectroscopy in ecstasy (MDMA) users. *Neurosci Lett* 2004;362: 113-116.
19. BLOCK RI, O'LEARY DS, ENRHARDT JC, AUGUSTINACK JC, GHONEIM MM, ARNDT S, ET AL. Effects of frequent marihuana use on brain tissue volume and composition. *Neuroreport* 2000; 11: 491-496.
20. TZILOS G.T, CINTRON CH.B, WOOD J, SIMPSON N, YOUNG A, POPE H.G, ET AL. Lack of hippocampal volume change in long-term heavy cannabis users. *Am J Addictions* 2005;14:64-72.
21. MATOCHIK J, ELDTRETH D, CADET J, BOLLA K. Altered brain tissue composition in heavy marijuana users. *Drug Alcohol Depend* 2005;77:23-30.
22. PFEFFERBAUM A, ADALSTEINSSON E, SULLIVAN EV. Supratentorial profile of white matter microstructural integrity in recovering alcoholic men and women. *Biol Psychiatry* 2006;59:364-372.
23. PFEFFERBAUM A, ADALSTEINSSON E, SULLIVAN EV. Dymorphology and microstructural degradation of the corpus callosum: Interaction of age and alcoholism. *Neurobiol Aging* 2006;27:994-1009.
24. PFEFFERBAUM A, SULLIVAN EV, HEDEHUS M, ADALSTEINSSON E, LIM KO, MOSELEY M. In vivo detection and functional correlates of white matter microstructural disruption in chronic alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 2000; 24:1214-1221.
25. PFEFFERBAUM A, SULLIVAN EV. Disruption of brain white matter microstructure by excessive intracellular and extracellular fluid in alcoholism: evidence from diffusion tensor imaging. *Neuropsychopharmacology* 2005;30: 423-432.
26. PFEFFERBAUM A, SULLIVAN EV. Microstructural but not macrostructural disruption of white matter in women with chronic alcoholism. *Neuroimage* 2002;15:708-718.
27. SCHULTE T, SULLIVAN EV, MULLER-OEHRING EM, ADALSTEINSSON E, PFEFFERBAUM A. Corpus callosal microstructural integrity influences interhemispheric processing: a diffusion tensor imaging study. *Cereb Cortex* 2005;15:1384-1392.
28. MOELLER FG, HASAN KM, STEINBERG JL, KRAMER LA, DOUGHERTY DM, SANTOS RM, ET AL. Reduced anterior corpus callosum white matter integrity is related to increased impulsivity and reduced discriminability in cocaine-dependent subjects: diffusion tensor imaging. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30:610-617.
29. LIM KO, CHOI SJ, POMARA N, WOLKIN A, ROTROSEN JP. Reduced frontal white matter integrity in cocaine dependence: a controlled diffusion tensor imaging study. *Biol Psychiatry* 2002;51:890-895.
30. GRUBER S, YURGELUN-TODD D. Neuroimaging of marijuana smokers during inhibitory processing: a pilot investigation. *Brain Res Cogn Brain Res* 2005;23:107-118.
31. DELISI IE, BERTISCH HC, SZULC KU, MAJCHER M, BROWN K, BAPPAL A, ET AL. A preliminary DTI study showing no brain structural change associated with adolescent cannabis use. *Harm Reduct J* 2006;9:1-6.
32. VOLKOW ND, FOWLER JS, WOLF AP, HITZEMANN R, DEWEY S, BENDRIEM B, ET AL. Changes in brain glucose metabolism in cocaine dependence and withdrawal. *Am J Psychiatry* 1991;148:621-626.
33. PEZAWAS L, FISCHER G, PODREKA I, SCHINDLER S, BRUCKE T, JAGSCH R, THURNHER M, KASPER S. Opioid addiction changes cerebral blood flow symmetry. *Neuropsychobiology* 2002;45 :67-73.
34. BOLLA K, ERNST M, KIEHL K, MOURATIDIS M, ELDTRETH D, CONTOREGGI C, ET AL. Prefrontal cortical dysfunction in abstinent cocaine abusers. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2004;16: 456-464.
35. KAUFMAN JN, ROSS TJ, STEIN EA, GARAVAN H. Cingulate hypoactivity in cocaine users during a GO-NOGO task as revealed by event-related functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci* 2003;23:7839-7843.
36. HESTER R, GARAVAN H. Executive dysfunction in cocaine addiction: evidence for discordant frontal, cingulate, and cerebellar activity. *J Neurosci* 2004;24:11017-11022.

37. FORMAN SD, DOUGHERTY GG, CASEY BJ, SIEGLE GJ, BRAVER TS, BARCH DM, ET AL. Opiate addicts lack error-dependent activation of rostral anterior cingulate. *Biol Psychiatry* 2004;55:531-537.
38. LEE TM, ZHOU WH, LUO XJ, YUEN KS, RUAN XZ, WENG XC. Neural activity associated with cognitive regulation in heroin users: A fMRI study. *Neurosci Lett* 2005;382:211-216.
39. KANAYAMA G, ROGOWSKA J, POPE HG, GRUBER SA, YURGELUN-TODD DA. Spatial working memory in heavy cannabis users: a functional magnetic resonance imaging study. *Psychopharmacology* 2004;176:239-247.
40. JAGER G, KAHN RS, VAN DEN BRINK W, VAN REE JM, RAMSEY NF. Long-term effects of frequent cannabis use on working memory and attention: an fMRI study. *Psychopharmacology* 2006;185:358-368.
41. BREITER HC, GOLLUB RL, WEISSKOFF RM, KENNEDY DN, MAKRIS N, BERKE JD, ET AL. Acute effects of cocaine on human brain activity and emotion. *Neuron* 1997;19: 591-611.
42. VOLLM BA, DE ARAUJO IE, COWEN PJ, ROLLS ET, KRINGELBACH ML, SMITH KA, ET AL. Methamphetamine activates reward circuitry in drug naive human subjects. *Neuropsychopharmacology* 2004;29:1715-1722.
43. VOLKOW ND, WANG GJ, HITZEMANN R, FOWLER JS, OVERALL JE, BURR G, ET AL. Recovery of brain glucose metabolism in detoxified alcoholics. *Am J Psychiatry* 2004;151:178-183.
44. STEIN EA, PANKIEWICZ J, HARSCH HH, CHO JK, FULLER SA, HOFFMANN RG, ET AL Nicotine-induced limbic cortical activation in the human brain: a functional MRI study. *Am J Psychiatry* 1998;155:1009-1015.
45. LINGFORD-HUGHES A. Human brain imaging and substance abuse. *Curr Opin Pharmacol* 2005;5:42-46.
46. MAAS LC, LUKAS SE, KAUFMAN MJ, WEISS RD, DANIELS SL, ROGERS VW, ET AL. Functional magnetic resonance imaging of human brain activation during cue-induced cocaine craving. *Am J Psychiatry* 1998;155:124-126.
47. GARAVAN H, PANKIEWICZ J, BLOOM A, CHO JK, SPERRY L, ROSS TJ, ET AL. Cue-induced cocaine craving: neuroanatomical specificity for drug users and drug stimuli. *Am J Psychiatry* 2000;157 :1789-1798.
48. WEXLER BE, GOTTSCHALK CH, FULBRIGHT RK, PROHOVNIK I, LACADIE CM, ROUNSAVILLE BJ, ET AL Functional magnetic resonance imaging of cocaine craving. *Am J Psychiatry* 2001;158:86-95.
49. DAGLISH MR, WEINSTEIN A, MALIZIA AL, WILSON S, MELICHAR JK, BRITTEN S, ET AL. Changes in regional cerebral blood flow elicited by craving memories in abstinent opiate-dependent subjects. *Am J Psychiatry* 2001;158:1680-1686.
50. MCCLERNON FJ, GILBERT DG. Human functional neuroimaging in nicotine and tobacco research: basics, background, and beyond. *Nicotine Tob Res* 2004;6:941-959.
51. MYRICK H, ANTON RF, LI X, HENDERSON S, DROBES D, VORONIN K, ET AL. Differential brain activity in alcoholics and social drinkers to alcohol cues: relationship to craving. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29:393-402.
52. GRUSSER SM, WRASE J, KLEIN S, HERMANN D, SMOLKA MN, RUF M, ET AL. Cue-induced activation of the striatum and medial prefrontal cortex is associated with subsequent relapse in abstinent alcoholics. *Psychopharmacology* 2004;175:296-302.
53. CHRISTENSEN JD, KAUFMAN MJ, FREDERICK B, ROSE SL, MOORE CM, LUKAS SE, ET AL. Proton magnetic resonance spectroscopy of human basal ganglia: response to cocaine administration. *Biol Psychiatry* 2000;48: 685-692.
54. LI SJ, WANG Y, PANKIEWICZ J, STEIN EA. Neurochemical adaptation to cocaine abuse: reduction of N-acetyl aspartate in thalamus of human cocaine abusers. *Biol Psychiatry* 1999;45:1481-1487.
55. CHANG L, ERNST T, STRICKLAND T, MEHRINGER CM. Gender effects on persistent cerebral metabolite changes in the frontal lobes of abstinent cocaine users. *Am J Psychiatry* 1999; 156:716-722.

56. HASELHORST R, DURSTELER-MACFARLAND KM, SCHEFFLER K, LADEWIG D, MULLER-SPAHN F, STOHLER R, ET AL. Frontocortical N-acetylaspartate reduction associated with long-term i.v. heroin use. *Neurology* 2002;58:305-307.
57. SILVERI MM, POLLACK MH, DIAZ CI, NASSAR IE, MENDELSON JH, YURGELUN-TODD DA, ET AL. Cerebral phosphorus metabolite and transverse relaxation time abnormalities in heroin-dependent subjects at onset of methadone maintenance treatment. *Psychiatry Res* 2004;131:217-226.
58. CHANG I, CLOAK CC, ERNST T. Magnetic resonance spectroscopy studies of GABA in neuropsychiatric disorders. *J Clin Psychiatry* 2003;3: 7-14.
59. KE Y, STREETER CC, NASSAR IE, SARID-SEGAL O, HENNEN J, YURGELUN-TODD DA, ET AL. Frontal lobe GABA levels in cocaine dependence: a two-dimensional, J-resolved magnetic resonance spectroscopy study. *Psychiatry Res* 2004;130: 283-293.
60. VOLKOW ND, HITZEMANN R, WANG GJ, FOWLER JS, BURR G, PASCANI K, ET AL. Decreased brain metabolism in neurologically intact healthy alcoholics. *Am J Psychiatry* 1992;149:1016-1022.
61. VOLKOW ND, WANG GJ, FOWLER JS, LOGAN J, HITZEMANN R, DING YS, ET AL. Decreases in dopamine receptors but not in dopamine transporters in alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 1996;20:1594-1598.
62. VOLKOW ND, WANG GJ, OVERALL JE, HITZEMANN R, FOWLER JS, PAPPAS N, ET AL. Regional brain metabolic response to lorazepam in alcoholics during early and late alcohol detoxification. *Alcohol Clin Exp Res* 1997;21: 1278-12784.
63. CATAFAU AM, ETCHEBERRIGARAY A, PEREZ DE LOS COBOS J, ESTORCH M, GUARDIA J, FLOTATS A, ET AL. Regional cerebral blood flow changes in chronic alcoholic patients induced by naltrexone challenge during detoxification. *J Nucl Med* 1999;40: 19-24.
64. VOLKOW ND, MULLANI N, GOULD KL, ADLER S, KRAJEWSKI K. Cerebral blood flow in chronic cocaine users: a study with positron emission tomography. *Br J Psychiatry* 1998;152: 641-648.
65. VOLKOW ND, HITZEMANN R, WANG GJ, FOWLER JS, WOLF AP, DEWEY SL, ET AL. Long-term frontal brain metabolic changes in cocaine abusers. *Synapse* 1992;11:184-190.
66. CHANG I, GROBCS, ERNSTT, ITTIL, MISHKINFS, JOSE-MELCHORR. Effects of ecstasy [3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA)] on cerebral blood flow: a co-registered SPECT and MRI study. *Psychiatry Res* 2000; 98: 15-28.
67. BUCHERT R, OBROCKY J, THOMASIU R, VALTERLEIN O, PETERSEN K, JENICKE I, ET AL. Long-term effects of ecstasy abuse on the human brain studied by FDG PET. *Nucl Med Commun* 2001;22: 889-897.
68. OBROCKI J, SCHMOLDT A, BUCHERT R, ANDRESEN B, PETERSEN K, THOMASIU R. Specific neurotoxicity of chronic use of ecstasy. *Toxicol Lett* 2002; 127: 285-97.
69. ROSE JS, BRANCHEY M, BUYDENS-BRANCHEY L, STAPLETON JM, CHASTEN K, WERRELL A. Cerebral perfusion in early and late opiate withdrawal: a technetium-99m-HMPAO SPECT study. *Psychiatry Res* 1996; 67: 39-47.
70. DANOS P, KASPER S, GRUNWALD F, KLEMM E, KRAPPEL C, BROICH K. Pathological regional cerebral blood flow in opiate-dependent patients during withdrawal: a HMPAO-SPECT study. *Neuropsychobiology* 1998;37: 194-199.
71. TUNVING K, THULIN SO, RISBERG J, WARKENTIN S. Regional cerebral blood flow in long-term heavy cannabis use. *Psychiatry Res* 1986;17:15-21.
72. Lundqvist T, Jonsson S, Warkentin S. Frontal lobe dysfunction in long-term cannabis users. *Neurotoxicol Teratol* 2001;23:437-443.
73. BOLLA KI, ELDTRETH DA, LONDON ED, KIEHL KA, MOURATIDIS M, CONTOREGGI C, ET AL. Orbitofrontal cortex dysfunction in abstinent cocaine abusers performing a decision-making task. *Neuroimage* 2003;19:1085-1094.

74. FISHBEIN DH, ELDTRETH DL, HYDE C, MATOCHIK JA, LONDON ED, CONTOREGGI C, ET AL. Risky decision making and the anterior cingulate cortex in abstinent drug abusers and nonusers. *Brain Res Cogn Brain Res* 2005;23:119-136.
75. ERSCHKE KD, FLETCHER PC, LEWIS SJ, CLARK L, STOCKS-GEE G, LONDON M, ET AL. Abnormal frontal activations related to decision-making in current and former amphetamine and opiate dependent individuals. *Psychopharmacology* 2005;180:612-623.
76. ELDTRETH DA, MATOCHIK JA, CADET JL, BOLLA KI. Abnormal brain activity in prefrontal brain regions in abstinent marijuana users. *Neuroimage* 2004; 23:914-920.
77. BOLLA KI, ELDTRETH DA, MATOCHIK JA, CADET JL. Neural substrates of faulty decision-making in abstinent marijuana users. *Neuroimage* 2005;26: 480-492.
78. VOLKOW ND, HITZEMANN R, WOLF AP, LOGAN J, FOWLER JS, CHRISTMAN D, ET AL. Acute effects of ethanol on regional brain glucose metabolism and transport. *Psychiatry Res* 1990;35:39-48.
79. DE WIT H, METZ J, WAGNER N, COOPER M. Behavioral and subjective effects of ethanol: relationship to cerebral metabolism using PET. *Alcohol Clin Exp Res* 1990;14: 482-489.
80. LONDON ED, CASCELLA NG, WONG DF, PHILLIPS RL, DANNALS RF, LINKS JM, ET AL. Cocaine-induced reduction of glucose utilization in human brain. A study using positron emission tomography and [fluorine 18]fluorodeoxyglucose. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47:567-574.
81. LONDON ED, BROUSSOLLE EP, LINKS JM, WONG DF, CASCELLA NG, DANNALS RF, ET AL. Morphine-induced metabolic changes in human brain. Studies with positron emission tomography and [fluorine 18]fluorodeoxyglucose. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47:73-81.
82. VOLKOW ND, GILLESPIE H, MULLANI N, TANCREDI L, GRANT C, VALENTINE A, ET AL. Brain glucose metabolism in chronic marijuana users at baseline and during marijuana intoxication. *Psychiatry Res* 1996;67:29-38.
83. VOLKOW ND, WANG GJ, FOWLER JS, HITZEMANN R, ANGRIST B, GATLEY SJ, ET AL. Association of methylphenidate-induced craving with changes in right striato-orbitofrontal metabolism in cocaine abusers: implications in addiction. *Am J Psychiatry* 1999;156:19-26.
84. VOLKOW ND, MULLANI N, GOULD L, ADLER SS, GUYNN RW, OVERALL JE, ET AL. Effects of acute alcohol intoxication on cerebral blood flow measured with PET. *Psychiatry Res* 1988; 24:201-209.
85. TIHONEN J, KUIKKA J, HAKOLA P, PAANILA J, AIRAKSINEN J, ERONEN M, ET AL. Acute ethanol-induced changes in cerebral blood flow. *Am J Psychiatry* 1994;151:1505-1508.
86. NAKAMURA H, TANAKA A, NOMOTO Y, UENO Y, NAKAYAMA Y. Activation of fronto-limbic system in the human brain by cigarette smoking: evaluated by a CBF measurement. *Keio J Med* 2000;49:A122-124.
87. MATHEW RJ, WILSON WH, HUMPHREYS DF, LOWE JV, WIETHE KE. Regional cerebral blood flow after marijuana smoking. *J Cereb Blood Flow Metab* 1992; 12:750-758.
88. GRANT S, LONDON ED, NEWLIN DB, VILLEMAGNE VL, LIU X, CONTOREGGI C, ET AL. Activation of memory circuits during cue-elicited cocaine craving. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996;93:12040-12045.
89. CHILDRESS AR, MOZLEY PD, MCELGIN W, FITZGERALD J, REIVICH M, O'BRIEN CP. Limbic activation during cue-induced cocaine craving. *Am J Psychiatry* 1999;156:11-18.
90. BRODY AL, MANDEIKERN MA, LONDON ED, CHILDRESS AR, LEE GS, BOTA RG, ET AL. Brain metabolic changes during cigarette craving. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:1162-1172.
91. VOLKOW ND, CHANG L, WANG GJ, FOWLER JS, FRANCESCHI D, SEDLER M, ET AL. Loss of dopamine transporters in methamphetamine abusers recovers with protracted abstinence. *J Neurosci* 2001;21:9414-9418.

92. VOLKOW ND, CHANG L, WANG GJ, FOWLER JS, LEONIDO-YEE M, FRANCESCHI D, ET AL. Association of dopamine transporter reduction with psychomotor impairment in methamphetamine abusers. *Am J Psychiatry* 2001;158:377-382.
93. VOLKOW ND, FOWLER JS, WANG GJ, HITZEMANN R, LOGAN J, SCHLYER DJ, ET AL. Decreased dopamine D2 receptor availability is associated with reduced frontal metabolism in cocaine abusers. *Synapse* 1993;14:169-177.
94. VOLKOW ND, WANG GJ, FISCHMAN MW, FOLTIN RW, FOWLER JS, ABUMRAD NN, ET AL. Relationship between subjective effects of cocaine and dopamine transporter occupancy. *Nature* 1997;386:827-830.
95. LOGAN J, VOLKOW ND, FOWLER JS, WANG GJ, FISCHMAN MW, FOLTIN RW, ET AL. Concentration and occupancy of dopamine transporters in cocaine abusers with [¹¹C]cocaine and PET. *Synapse* 1997;27:347-356.
96. VOLKOW ND, WANG GJ, FISCHMAN MW, FOLTIN R, FOWLER JS, FRANCESCHI D, ET AL. Effects of route of administration on cocaine induced dopamine transporter blockade in the human brain. *Life Sci* 2000;67:1507-1515.
97. MCCANN UD, WONG DF, YOKOI F, VILLEMAGNE V, DANNALS RF, RICAURTE GA. Reduced striatal dopamine transporter density in abstinent methamphetamine and methcathinone users: evidence from positron emission tomography studies with [¹¹C]WIN-35,428. *J Neurosci* 1998;18:8417-8422.
98. VOLKOW ND, FOWLER JS, WOLF AP, SCHLYER D, SHIUE CY, ALPERT R, ET AL. Effects of chronic cocaine abuse on postsynaptic dopamine receptors. *Am J Psychiatry* 1990;147:719-724.
99. VOLKOW ND, WANG GJ, FOWLER JS, LOGAN J, GATLEY SJ, HITZEMANN R, CHEN ET AL Decreased striatal dopaminergic responsiveness in detoxified cocaine-dependent subjects. *Nature* 1997;386:830-833.
100. ZUBIETA JK, GORELICK DA, STAUFFER R, RAVERT HT, DANNALS RF, FROST JJ. Increased mu opioid receptor binding detected by PET in cocaine-dependent men is associated with cocaine craving. *Nat Med* 1996;2:1225-1229.
101. JACOBSEN IK, STALEY JK, MALISON RT, ZOGHBI SS, SEIBYL JP, KOSTEN TR, ET AL. Elevated central serotonin transporter binding availability in acutely abstinent cocaine-dependent patients. *Am J Psychiatry* 2000;157:1134-1140.
102. MCCANN UD, SZABO Z, SCHEFFEL U, DANNALS RF, RICAURTE GA. Positron emission tomographic evidence of toxic effect of MDMA ("Ecstasy") on brain serotonin neurons in human beings. *Lancet* 1998;352:1433-147.
103. RENEMAN L, LAVALAYE J, SCHMAND B, DE WOLFF FA, VAN DEN BRINK W, DEN HEETEN GJ, ET AL. Cortical serotonin transporter density and verbal memory in individuals who stopped using 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA or "ecstasy"): preliminary findings. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:901-906.
104. GILMAN S, KOEPE RA, ADAMS K, JOHNSON-GREENE D, JUNCK L, KLUIN KJ, ET AL. Positron emission tomographic studies of cerebral benzodiazepine-receptor binding in chronic alcoholics. *Ann Neurol* 1996; 40:163-171.
105. ABI-DARGHAM A, KRYSTAL JH, ANJILVEL S, SCANLEY BE, ZOGHBI S, BALDWIN RM, ET AL. Alterations of benzodiazepine receptors in type II alcoholic subjects measured with SPECT and [¹²³I]iomazenil. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 1550-1555.
106. LINGFORD-HUGHES AR, ACTON PD, GACINOVIC S, SUCKLING J, BUSATTO GF, BODDINGTON SJ, ET AL. Reduced levels of GABA-benzodiazepine receptor in alcohol dependency in the absence of grey matter atrophy. *Br J Psychiatry* 1998;173:116-122.
107. REPO E, KUIKKA JT, BERGSTROM KA, KARHU J, HILTUNEN J, TIHONEN J. Dopamine transporter and D2-receptor density in late-onset alcoholism. *Psychopharmacology* 1999;147:314-318.
108. FOWLER JS, VOLKOW ND, WANG GJ, PAPPAS N, LOGAN J, MACGREGOR R, ET AL. Inhibition of monoamine oxidase B in the brains of smokers. *Nature* 1996; 379:733-736.
109. FOWLER JS, VOLKOW ND, WANG GJ, PAPPAS N, LOGAN J, SHEA C, ET AL. Brain monoamine oxidase A inhibition in cigarette smokers. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996; 93:14065-14090.

110. ROSE JE, BEHM FM, RAMSEY C, RITCHIE JC JR. Platelet monoamine oxidase, smoking cessation, and tobacco withdrawal symptoms. *Nicotine Tob Res* 3:383-390.
111. DAGHER A, BLEICHER C, ASTON JA, GUNN RN, CLARKE PB, CUMMING P. Reduced dopamine D1 receptor binding in the ventral striatum of cigarette smokers. *Synapse* 2001; 42: 48-53.
112. STALEY JK, KRISHNAN-SARIN S, ZOGHBI S, TAMAGNAN G, FUJITA M, SEIBYL JP, ET AL. Sex differences in [¹²³I]beta-CIT SPECT measures of dopamine and serotonin transporter availability in healthy smokers and non-smokers. *Synapse* 2001;41:275-284.



Tabla 1. Variables a tener en cuenta en un estudio de neuroimagen y adicción.

Diseño Caso-control / Experimentales	
Tipo de consumo	Crónico Recreacional
Frecuencia de consumo	Diario/semanal/mensual
Tipo de droga	Cannabis, cocaína, opiodes, etc Policonsumo
Abstinencia	Droga de estudio / tiempo abstinentes Otras drogas / tiempo abstinentes Alcohol / tiempo abstinentes Tabaco / tiempo abstinentes
Presencia de otras patologías	Psiquiátrica/patología dual Neurológicas Infecciosas
Tipo de técnica	Estructural Funcional
Condición experimental	Reposo Actividad cognitiva
Procesamiento de las imágenes	Análisis de voxel Regiones de interés (ROI)
Diseño caso-control	
Grupos emparejados por:	Edad Sexo Dominancia manual
Diseños experimentales: administración de sustancias	
Tipo de diseño	Paralelo Cruzado
Dosis administrada	Alta Baja
Vía de administración	Fumada Oral Intravenosa
Farmacocinética	Absorción Transporte Metabolización (CYP450 y otros) Semivida de eliminación
Farmacodinamia	Sistema de neurotransmisión Unión a receptor Densidad de receptores
Comparación con	Placebo Otras sustancias Línea base

Tabla 2. Radiotrazadores utilizados en estudios de adicción.

RADIOTRAZADOR	ELEMENTO A ESTUDIAR
PET	
H ₂ ¹⁵ O	Flujo sanguíneo cerebral
¹⁸ F-desoxiglucosa	Metabolismo de la glucosa
¹¹ C-raclopride	Receptores dopaminérgicos D ₂
¹¹ C-cocaine	Transportador de dopamina
¹¹ C-flumazenil	Receptores benzodiazepínicos
¹¹ C-carfentanil	Receptor μ opiáceo
SPECT	
⁹⁹ Tc-HMPAO	Metabolismo cerebral
¹²³ I IBZM	Densidad de receptores D ₂
¹²³ I- β -CIT	Transportador de serotonina
¹²³ I-íomazenil	Receptores benzodiazepínicos

Figura 1. Estudios de neuroimagen en consumidores de cocaína, cannabis y opiodes en la base de datos del PubMed (hasta noviembre de 2006).

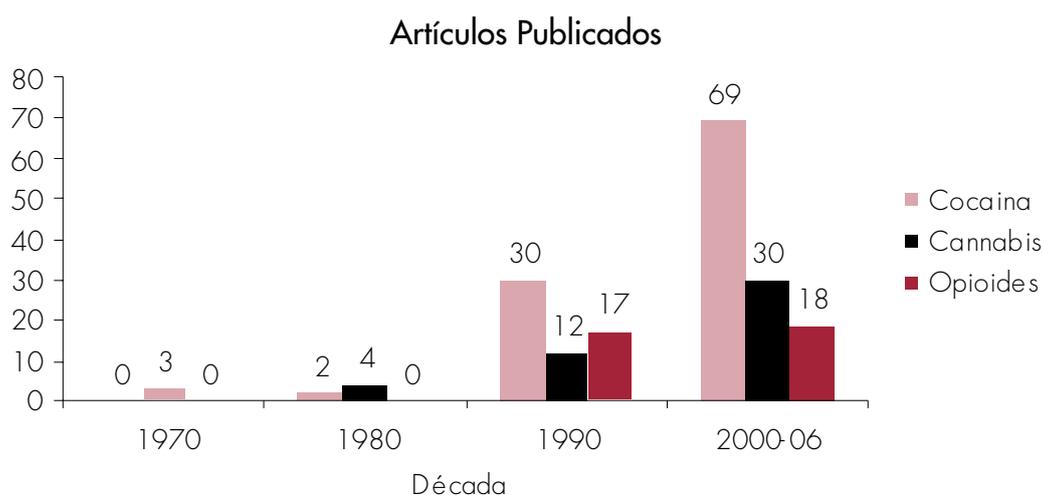


Figura 2. Técnicas de neuroimagen.

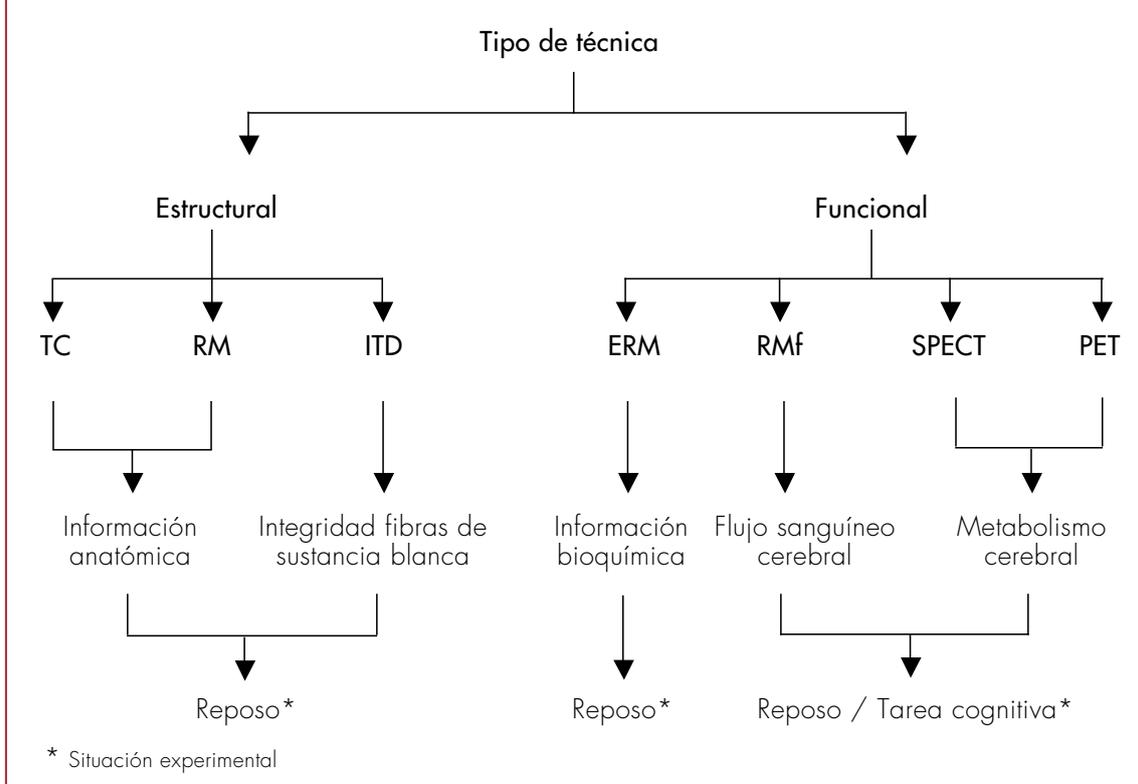


Figura 3. Técnicas de neuroimagen: diferencias en resolución temporal y espacial.

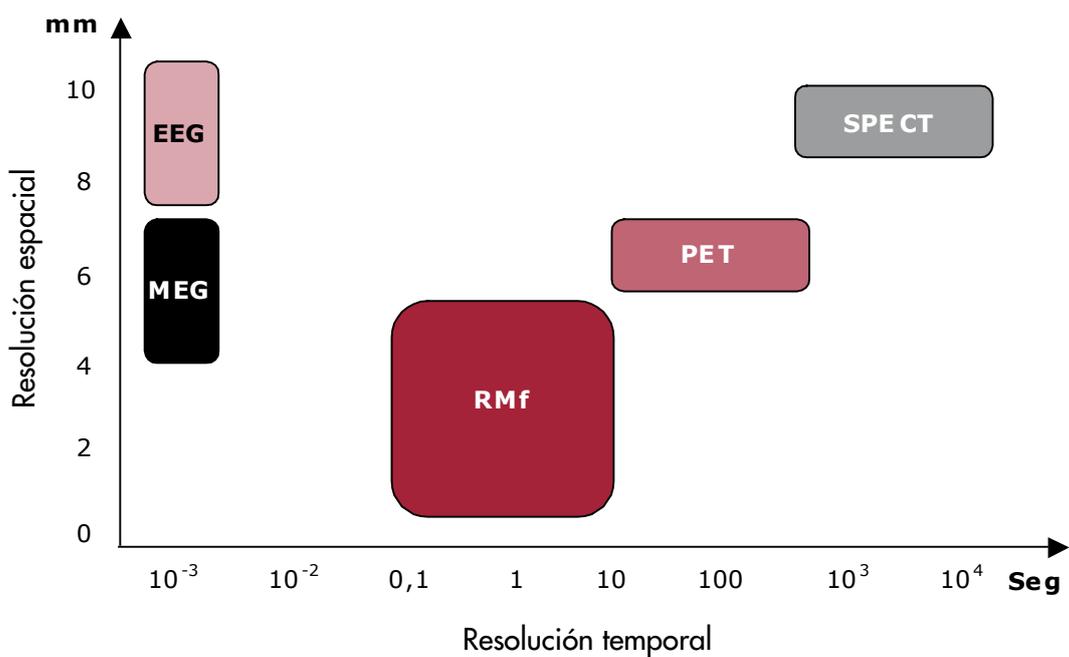


Figura 4. Imagen de resonancia magnética estructural (RM).
 (A) Paciente varón de 45 años con trastorno de dependencia de alcohol crónica (nótese la dilatación ventricular y el alargamiento del surco); (B) imagen de RM de su respectivo control.

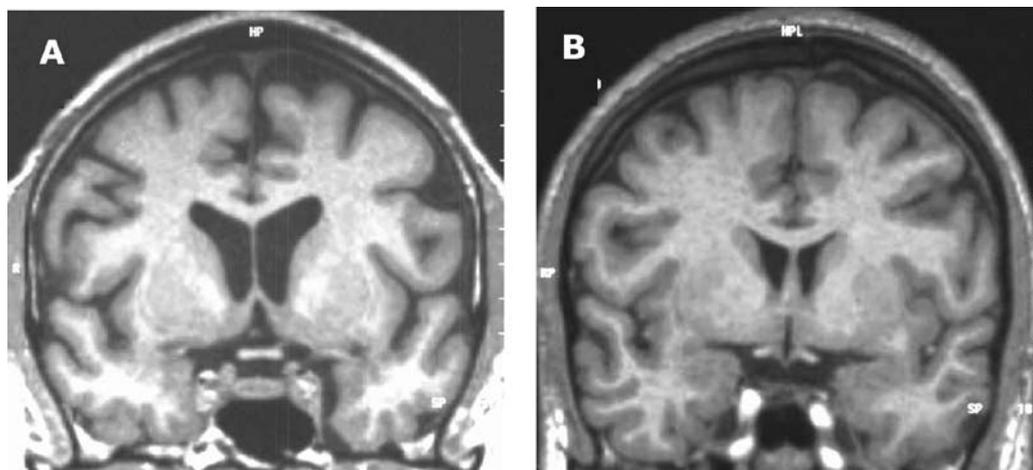
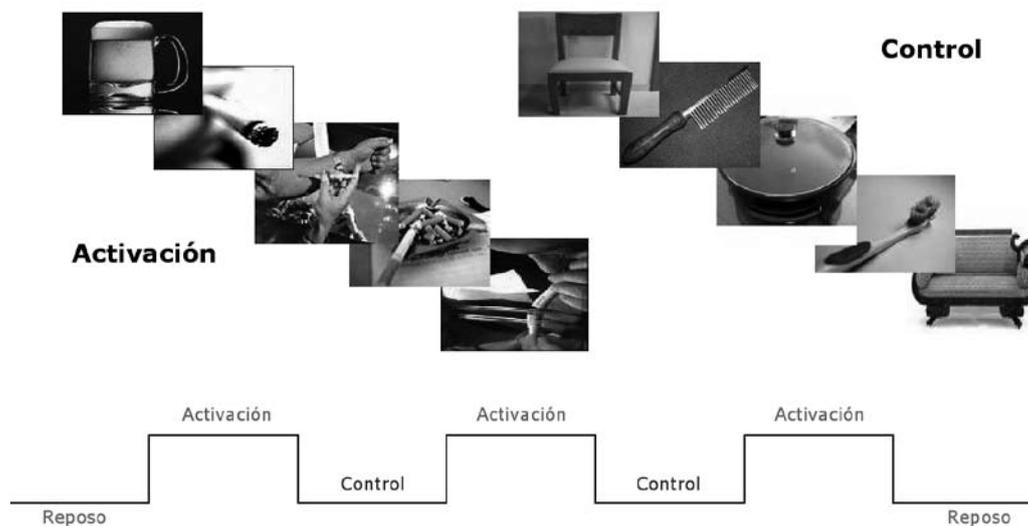


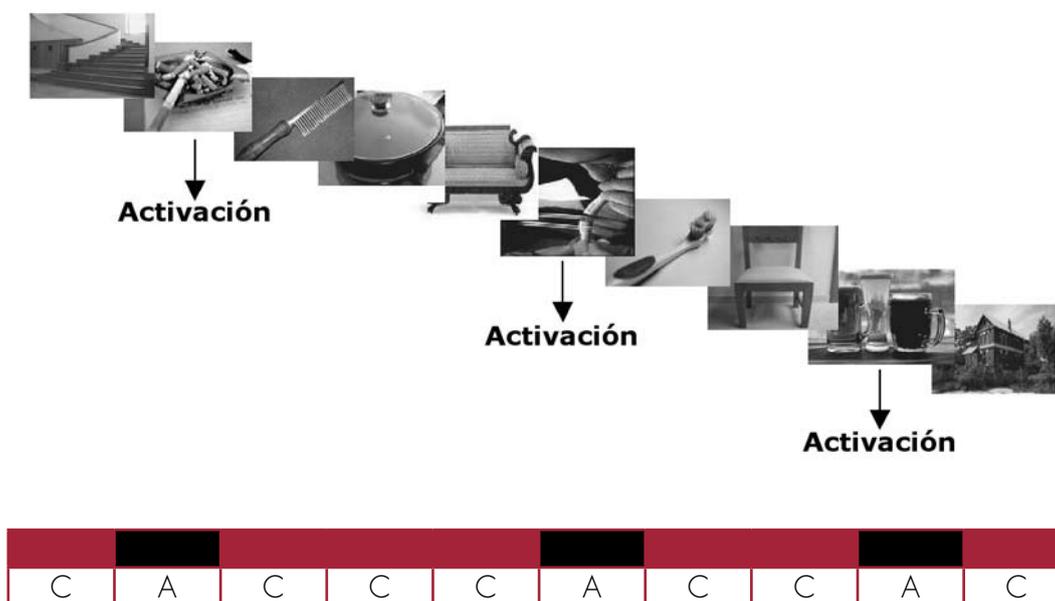
Figura 5. Ejemplo de paradigma experimental utilizado en estudios de adicción: diseño de bloques



*Situación de reposo: Presentación de imágenes de contenido neutro.

**Situación de activación: Presentación de imágenes relacionadas con el consumo de drogas.

Figura 6. Ejemplo de paradigma experimental utilizado en estudios de adicción: diseño event-related.



*Situación de reposo: Presentación de imágenes de contenido neutro.

**Situación de activación: Presentación de imágenes relacionadas con el consumo de drogas.

Figura 7. Máquinas utilizadas en la resonancia magnética funcional (RMf), en la tomografía por emisión de positrones (PET) y en la tomografía por emisión de un único fotón (SPECT).



SPECT

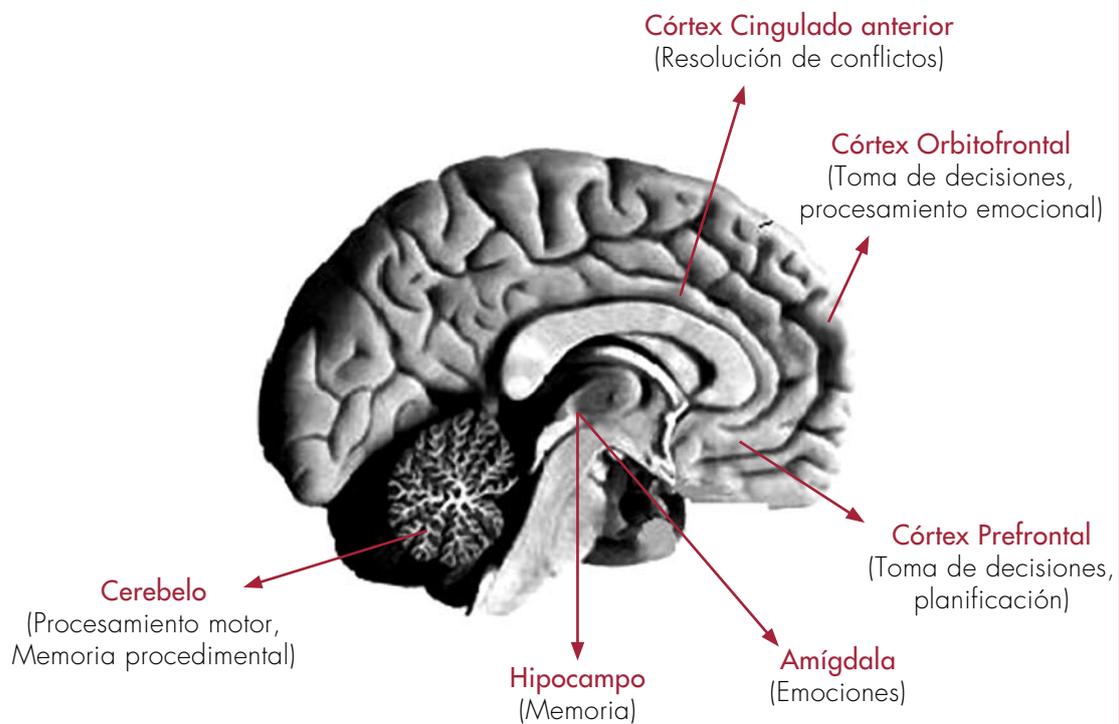


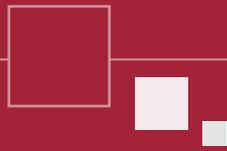
PET



RMf

Figura 8. Áreas cerebrales implicadas en el circuito del refuerzo.





INVESTIGACIÓN BÁSICA Y CLÍNICA
EN DROGODEPENDENCIAS



Mecanismos neurobiológicos implicados en el desarrollo de la dependencia alcohólica

Jorge Manzanares

*Instituto de Neurociencias de Alicante, Universidad Miguel Hernández-CSIC,
Apartado de correos 18, 03550 San Juan de Alicante.*

Resumen

El proceso de dependencia al alcohol implica modificaciones funcionales en la neurotransmisión cerebral alterando de esta manera el equilibrio homeostático entre neurotransmisores inhibidores y excitadores en diferentes circuitos cerebrales relacionados con el refuerzo inducido por sustancias. Un gran número de resultados experimentales sugieren que el alcohol ejerce efectos muy variados sobre los principales sistemas de neurotransmisión dependiendo del tiempo y el patrón de ingesta de la bebida. Así, el consumo de alcohol a corto plazo potencia la neurotransmisión inhibitoria (por inhibición de la transmisión glutamatérgica, y activación de neuronas GABAérgicas), mientras que a largo plazo se produce tolerancia, lo que tiende a desplazar estas alteraciones neuroquímicas hacia valores normales. Por el contrario, si el consumo de alcohol es discontinuo o se reduce brus-

camente, se produce activación de la neurotransmisión glutamatérgica e inhibición de la neurotransmisión GABAérgica, entre otras muchas alteraciones neuroquímicas, lo que desencadena síndrome de abstinencia y consiguiente comportamiento de búsqueda y deseo irrefrenable de consumir alcohol.

Los efectos del alcohol alteran distintos sistemas de neurotransmisión y neuromodulación, entre los que se puede destacar la dopamina (DA), noradrenalina (NA), factor liberador de corticotropina (CRF), neuropeptido Y (NPY), sistema opioide y el sistema cannabinoide endógeno. El avance en el conocimiento del consumo de alcohol ha sido posible gracias a alcanzar un mejor entendimiento en los mecanismos que regulan la actividad de neurotransmisores neuromoduladores.

Efecto del consumo de alcohol a corto plazo

El consumo de alcohol a corto plazo deprime la función cerebral por alteración del equilibrio entre la neurotransmisión inhibitoria y excitatoria. Específicamente, el alcohol puede actuar como depresor incrementando la neurotransmisión inhibitoria, y reduciendo la neurotransmisión excitatoria. Algunos de los efectos depresores del alcohol se han relacionado con algunas de las manifestaciones comportamentales como son la disminución de la atención, las alteraciones en la memoria, los cambios de humor y la somnolencia.

Incremento de la neurotransmisión inhibitoria

El principal neurotransmisor inhibitorio en el cerebro, es el ácido gamma-aminobutírico (GABA), que actuando a través de las distintas subunidades del receptor $GABA_A$ es el responsable del estado de sedación y disminución de la ansiedad inducidos por la ingesta de alcohol. Algunos estudios sugieren que el consumo de alcohol a corto plazo, incrementa el efecto inhibitorio del receptor $GABA_A$ (1), en corteza cerebral y médula espinal. Otros estudios demuestran, sin embargo, que el alcohol incrementa la función del receptor $GABA$ érgico sólo en algunas regiones cerebrales y en determinadas condiciones experimentales (1).

Por otro lado, se ha demostrado que el alcohol incrementa la función de los receptores de glicina, (el mayor neurotransmisor inhibitorio de médula espinal y tallo cerebral) y la actividad de neuromoduladores inhibitorios como la adenosina. Así, la activación del sistema adenosina causa

sedación, mientras que su inhibición produce excitación.

Sin embargo, los efectos sedantes del alcohol son el resultado de la interacción de diferentes sistemas de neurotransmisión. Un ejemplo de esta interacción ocurre en las células de Purkinje cerebelares. En estas células, el incremento en la activación del receptor $GABA_A$ inducido por el alcohol, se produce de forma simultánea a la activación de receptores adrenérgicos (2).

Inhibición de la neurotransmisión excitatoria

El alcohol, también puede producir sedación por reducción de la neurotransmisión excitatoria. Así, diversos estudios experimentales sugieren que la exposición aguda a concentraciones tóxicas de alcohol, inhibe la actividad del ácido glutámico el mayor neurotransmisor excitatorio del cerebro, que junto con el aspartato actúan sobre receptores NMDA y receptores no NMDA (kainato), siendo una de las causas de los efectos sedantes del alcohol (3). Cabe destacar la importancia de las proyecciones glutamatérgicas desde el hipocampo y corteza hasta el núcleo accumbens, al que también llegan numerosas neuronas dopaminérgicas procedentes del área del tegmento ventral (VTA) (4) y terminan principalmente en neuronas $GABA$ érgicas espinosas medias (5). Mientras que las fibras dopaminérgicas realizan contactos simétrico-sinápticos (de tipo inhibitorio) con las neuronas $GABA$ érgicas espinosas medias, las neuronas glutamatérgicas forman sinapsis asimétricas (excitadoras) en tales células (5). Por tanto, la producción

GABAérgica del núcleo accumbens podría regularse por la administración local de antagonistas de NMDA, por la de agonistas indirectos de dopamina (como la anfetami-

na y la cocaína), y por la administración de sustancias que activan la entrada dopaminérgica en el núcleo accumbens (como la nicotina y la morfina).

Efecto del consumo de alcohol a largo plazo

Las alteraciones neuroquímicas que se producen en el cerebro tienden a invertirse después de una ingestión continuada de alcohol. Por ejemplo, aunque el consumo de alcohol a corto plazo incrementa la función del receptor GABA_A y disminuye la del receptor glutamatérgico, el consumo prolongado tiene el efecto opuesto (6), es decir, reducción en la función GABAérgica por muerte neuronal en el giro dentado hipocampal (7) y disminución de la expresión de la subunidad alfa1 del receptor GABA_A en hipocampo y área del tegmento ventral (8), y aumento de la actividad excitatoria glutamatérgica (9) en el núcleo central de la amígdala.

De todas las alteraciones neuroquímicas que se producen en el cerebro tras el consumo prolongado de alcohol queremos destacar por sus novedosas y potenciales implicaciones terapéuticas a las que se producen en el sistema cannabinoide endógeno. Resultados recientes sugieren que el consumo de alcohol a largo plazo también podría modificar la actividad de los componentes del sistema cannabinoide endógeno. Este nuevo sistema de neurotransmisión se compone de ligandos endógenos como la anandamida (AEA) (10) y el 2-araquidónil glicerol (2-AG) (11) que se unen de forma específica a dos tipos de receptores cannabinoides, ambos acoplados a proteínas G, el receptor CB1 localizado fundamentalmente en el sistema

nervioso central (12), y el receptor CB2 localizado preferentemente en las células del sistema inmunológico. Se ha sugerido la participación del sistema cannabinoide en numerosas funciones fisiológicas, como la actividad motora, el aprendizaje y la memoria, la antinocicepción, el control de las emociones, el desarrollo neuronal y la regulación de diversos procesos inmunológicos. Resultados recientes implican al sistema cannabinoide en los sistemas de recompensa a determinadas drogas como el alcohol, la nicotina, cocaína, y los derivados opiáceos (13,14,15,16). En efecto, la exposición crónica a vapores de etanol induce una disminución tanto en la densidad como en la funcionalidad del receptor cannabinoide CB1 (17,18) en las membranas plasmáticas del cerebro de ratón. De hecho, la densidad del receptor cannabinoide CB1 es menor en cepas de ratones seleccionadas por su preferencia por el consumo de alcohol como la C57BL/6 en comparación con las DBA/2 (no preferentes) (19). Por otro lado, se ha observado que la exposición crónica a alcohol en células de neuroblastoma incrementa los niveles de AEA y de su precursor, el ácido N-araquidónil-fosfatidil-etanolanina (20), mientras que en células granulares cerebelares, se encuentra un aumento de los niveles de 2-AG (21). Estos resultados permiten hipotetizar que el consumo crónico de alcohol incrementa la síntesis y liberación de AEA y

2-AG, lo que provoca una disminución en el número y en la funcionalidad de los receptores CB1 (13). Es interesante destacar que el alcohol y distintos derivados cannabinoides, presentan efectos farmacológicos y comportamentales similares, de forma que a dosis bajas presentan efectos eufóricos y estimulantes, mientras que a dosis altas producen sedación (22). En general, los derivados cannabinoides producen hipotermia, euforia, analgesia y alteraciones motoras (13,23). Se ha observado que la falta de coordinación motora provocada por la administración intracerebelar de THC se ve potenciada por la administración sistémica (i.p) de alcohol (24). Es interesante destacar que la ataxia inducida tanto por la administración aguda de alcohol (2 g/Kg, i.p) como la de cannabinoides (THC, 15 mg/Kg, i.c.b) se regula por el receptor de adenosina A1 cerebelar, de forma que la inactivación de este receptor con un oligonucleótido antisentido, ya sea de manera oral o sistémica, reduce significativamente la alteración motora (25). Esta interacción entre diferentes sistemas de neurotransmisión en una situación de "multidependencia" en el animal o el individuo alcohólico complica diferentes aspectos de la presentación y evolución del comportamiento adictivo (propiedades reforzantes del alcohol, abstinencia, recaídas) y de su tratamiento farmacológico (naltrexona, acamproso, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina) y psicoterapéutico.

Síndrome de abstinencia a alcohol

Cuando el consumo de alcohol se interrumpe en individuos tolerantes, se produce un síndrome de abstinencia, caracterizado por la aparición de temblores, alucinaciones, insomnio, agitación y confusión (26). Se ha

sugerido que este síndrome representa la hiperactividad del mecanismo adaptativo neural no compensado por el efecto inhibitorio del alcohol. Se produce un incremento en la actividad del receptor NMDA, por inhibición prolongada de los mecanismos glutamatérgicos, que aumentaría la cantidad de calcio que entra en las células nerviosas. Pero aunque el calcio es esencial para la función neuronal, un exceso de esta sustancia produce toxicidad y muerte celular. De hecho, repetidos ciclos de consumo de alcohol y abstinencia puede resultar en daño cerebral por exceso de calcio neuronal (27). No obstante, las respuestas neuroconductuales de la abstinencia a alcohol, también se explican a través de un modelo animal basado en el consumo crónico e intermitente de alcohol, que demuestra una disminución en la actividad GABAérgica y reducción del número y sensibilidad de los receptores $GABA_A$, responsable del incremento en los niveles de ansiedad desencadenada (28). La interacción entre el alcohol y el receptor GABA se evidencia en estudios que muestran una disminución en las manifestaciones del síndrome de abstinencia alcohólica por el uso de sustancias que incrementan la actividad GABAérgica, como las benzodiazepinas y los bloqueantes de la recaptación del GABA.

Durante el síndrome de abstinencia, se produce también una activación simpática excesiva que ocurre por aumento de la liberación noradrenalina en el locus coeruleus, aumento de los niveles de adrenalina y activación del eje HHA (hipercortisolemia). También se ha postulado la participación de los receptores de adenosina localizados en el locus coeruleus como elementos relevantes en la hiperactivación inducida por la abstinencia.

El sistema opioide endógeno también interviene en el descenso de la actividad dopaminérgica que se produce durante la abstinencia (29), hecho que explicaría la utilidad terapéutica de los antagonistas opiáceos en el tratamiento del síndrome de abstinencia a alcohol. Estudios recientes indican que el bloqueo del receptor opioide, por ejemplo con naltrexona (antagonista de los recepto-

res opioides μ), reduce el deseo irrefrenable de consumo de alcohol (3). En efecto, la administración de este antagonista de receptores opioides reduce el consumo de alcohol tanto en animales de experimentación como en pacientes alcohólicos (30,31,32), probablemente impidiendo la acción de los péptidos opioides liberados como consecuencia del consumo de alcohol.

Refuerzo y dependencia al alcohol

Los avances más recientes en la teoría de la dependencia han subrayado el papel del sistema nervioso central en la regulación del refuerzo positivo y negativo de las distintas drogas de abuso (33,34). El alcohol presenta una elevada capacidad adictiva que se relaciona con su efecto reforzante, es decir, el deseo de continuar consumiendo alcohol para seguir experimentando sus efectos eufóricos (refuerzo positivo) o para no sufrir la abstinencia (refuerzo negativo).

Una de las características comunes a todas las drogas de abuso incluido el alcohol es estimular la actividad dopaminérgica en el sistema mesolímbico (35,36,37,38). Concretamente, este aumento de la actividad dopaminérgica en amígdala, núcleo accumbens y estriado dorsal entre otras regiones del sistema límbico, a través de la interacción con receptores glutamatérgicos (29), se ha relacionado con la acción reforzante que confiere a las drogas su capacidad adictiva. Este hecho se ha puesto de manifiesto mediante la utilización de la nomifensina (39), que demuestra que los lugares de "recompensa efectiva" se encuentran en la región ventromedial del núcleo accumbens, llamada región "periférica", y no en la re-

gión más dorsal y lateral, llamada región "nuclear". Tal descubrimiento puede resultar importante, ya que las regiones nuclear y periférica del núcleo accumbens tienen distintas proyecciones eferentes y subtipos de receptores de dopamina D2 y D3 que se expresan diferencialmente. Las células de la periferia del núcleo accumbens se proyectan principalmente hacia el área del tegmento ventral, mientras que las células del núcleo se proyectan hacia la zona compacta de la sustancia negra (40). Los receptores D2 están presentes en la periferia (41) y desempeñan un papel importante en la activación motora (42), mientras que los receptores D3 están localizados en el núcleo (41) y desempeñan un papel fundamental en la inhibición motora. También la corteza frontal recibe aferencias dopaminérgicas del área tegmental ventral y las inyecciones locales de los antagonistas de dopamina (43) o las neurotoxinas de dopamina (44) bloquean los efectos de recompensa del alcohol.

En la dependencia alcohólica es necesario considerar la participación de otros sistemas neurotransmisores ya que, por ejemplo, las neuronas GABAérgicas actúan sobre las neuronas dopaminérgicas del área del tegmento

ventral modulando el refuerzo, lo mismo que las neuronas encefalinérgicas actúan sobre los receptores opioides situados en estas mismas neuronas dopaminérgicas. A su vez, esas neuronas encefalinérgicas están activadas por receptores serotoninérgicos 5-HT₃, contribuyendo este hecho al efecto reforzante del alcohol (45).

Es importante señalar que en el área del tegmento ventral (46,47) los agonistas opiáceos μ y δ son en gran parte responsables de las acciones reforzantes del alcohol (48,49). Concretamente, la activación de receptores opiáceos μ estimula la actividad de neuronas dopaminérgicas en terminales del sistema mesolímbico (50,51) por desinhibición de neuronas inhibitorias espinosas medias GABAérgicas (52,53). Aunque no se conoce con precisión el mecanismo molecular de la intervención de los agonistas δ en esta región (54), la eficacia relativa del agonista μ DAMGO y la del agonista δ DPDPE, sobre el efecto reforzante del alcohol (48), se caracteriza por el aumento de los niveles de dopamina en el núcleo accumbens (51). Sin embargo, los agonistas κ opiáceos no intervienen en la acción reforzante del alcohol (50) en el núcleo accumbens (51). Por el contrario, la administración de opiáceos κ produce aversión (55) e inhibición del disparo dopaminérgico en el núcleo accumbens (51).

Se ha observado un aumento en la expresión génica de los péptidos opioides proencefalina, prodinorfina y proopiomelanocortina en diversas regiones cerebrales de ratas y ratones selectivamente cruzados en función de su preferencia por el consumo de alcohol (56,57). La relevancia de la intervención del sistema opioide endógeno en la adicción a alcohol se ha evidenciado recientemente

en un interesante artículo que demuestra que en los animales genéticamente manipulados desprovistos de receptor μ opioide ("knockout μ ") no se produce adicción al alcohol (58). De acuerdo con esta idea, se ha comunicado que en ratas preferentes por el consumo de alcohol de la raza Fawn-Hooded (FH) el consumo crónico de alcohol produce un marcado aumento en la densidad de receptores μ opioides en el núcleo accumbens y en el área del tegmento ventral y un aumento en la densidad de receptores D1 y D2 de dopamina en sustancia negra (59,60). Sin embargo, en modelos de ratas Sardinian seleccionadas por su preferencia al alcohol, se observa una marcada reducción de receptores opioides en el caudado putamen y en la región periférica del núcleo accumbens con respecto a las ratas no preferentes. En estos animales, también se ha detectado un descenso en la expresión génica de encefalina en la zona caudal del caudado putamen y un aumento en la corteza cerebral, sin observarse cambios en la expresión génica de la prodinorfina (61).

Investigaciones recientes sugieren la implicación del receptor cannabinoide CB1 en el circuito neuronal que regula las propiedades reforzantes del alcohol. Se ha encontrado que el bloqueo de este receptor con el antagonista SR141716A produce una disminución del consumo de alcohol en dos modelos de roedores seleccionados por su consumo preferente, los ratones C57BL/6 (62), y las ratas Sardinian sP (63). Recientemente (64) se ha observado en ratas Wistar una disminución del consumo de alcohol mediante pretratamiento con SR141716A mientras que si el tratamiento con SR141716A es simultáneo al proceso de alcoholización con vapores de etanol, aumenta la preferencia de consumo de alcohol de estas ratas ya alcoholizadas.

Por último, el tratamiento con SR141716A inhibe la motivación por consumir alcohol en un modelo de procedimiento operante tanto en ratas de raza Wistar como en la raza Long Evans. Basándose en los resultados obtenidos con el antagonista SR141716A, se ha sugerido que la activación del receptor

CB1 con agonistas específicos podría producir un aumento en la ingesta de alcohol. En efecto, se ha observado (65) un aumento en el consumo de alcohol en ratas Sardinian preferentes tratadas con los agonistas del receptor cannabinoide CB1 WIN 55, 212-2 o CP 55, 940.

Papel del péptido liberador de corticotropina (CRF) y del neuropéptido Y (NPY) en la dependencia alcohólica

La relación entre el consumo de alcohol y el estrés es bien conocida. De hecho según la hipótesis de la tensión-reducción, uno de los principales factores que motivan el consumo de alcohol es disminuir el estrés (66,67). Esta idea se apoya en estudios tanto clínicos (68) como preclínicos (67) que indican que la ingesta de alcohol puede actuar como un agente "ansiolítico". A la inversa, en situaciones de estrés se observa en general un aumento en el consumo de alcohol en humanos (69) y animales de experimentación (70). Estos datos sugieren que la interacción entre el alcohol y el estrés pueda modular los niveles de consumo de alcohol, el deseo de beber y las recaídas.

Se han descrito dos sistemas peptídicos que de manera opuesta modulan las respuestas del organismo al estrés, el sistema del factor liberador de corticotropina (CRF) y el del neuropéptido Y (NPY). El CRF ejerce una acción ansiogénica (71,72), mientras que el NPY presenta propiedades ansiolíticas (73), de forma que se ha sugerido que la interacción y equilibrio entre ambos sistemas es fundamental en la regulación del estrés, ansiedad y depresión (74).

Implicación del CRF

La familia del CRF consta de un conjunto de péptidos y receptores neuroendocrinos que controlan las respuestas fisiológicas, endocrinas, y comportamentales que se producen frente a un agente estresante. El CRF es un péptido de 41 aminoácidos (75) localizado principalmente en áreas que controlan las respuestas comportamentales al estrés, (núcleo paraventricular hipotalámico (PVN), y sistema límbico) (76), que ejerce su función al unirse a una serie de receptores denominados CRF₁, CRF_{2α}, CRF_{2α-tr}, CRF_{2β} y CRF_{2δ}. Se ha sugerido que el alcohol actuando sobre receptores de CRF produce alteraciones importantes en los elementos que componen el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA). Así, la administración aguda de alcohol en ratas aumenta la concentración de corticotropina plasmática (ACTH) y esta acción se bloquea con anticuerpos específicos frente a CRF (77). Por otro lado, un tratamiento crónico con vapores de etanol incrementa la expresión génica del CRF en el PVN (78) y reduce las concentraciones del péptido en el hipotálamo (77). Se ha observado además, que el consumo de alcohol se incrementa al doble en ratones transgénicos desprovistos del gen que codifica el CRF (79).

En estos ratones, se ha encontrado una disminución tanto en la respuesta reforzante como en la estimulación motora debida al consumo de alcohol.

Se ha sugerido que el tratamiento con CRF modifica el consumo de alcohol en animales de experimentación. Así, se ha observado una reducción en el consumo de alcohol en ratas a las que se les ha administrado intracerebroventricularmente CRF (80). Estos resultados han generado una cierta controversia ya que en otros estudios se ha comunicado que la administración de CRF disminuye también la ingesta de comida y líquidos (81,82), por lo que es posible que la reducción en el consumo de alcohol observada por algunos autores sea debida al efecto inespecífico del CRF sobre la ingesta.

Algunos autores opinan que el sistema del CRF desempeña un papel modulador de los efectos comportamentales asociados a la abstinencia a alcohol. Así, las concentraciones de CRF en determinadas zonas como la amígdala central y estría terminalis aumentan durante la abstinencia al alcohol, volviendo a niveles basales una vez se retoma el consumo de alcohol (79). En función de estos resultados, se ha evaluado el papel de distintos antagonistas del CRF durante la abstinencia al alcohol. Así, la administración del antagonista D-Phe-CRF a ratas Wistar a las que previamente se les ha hecho dependientes a alcohol mediante alcoholización con vapores de etanol y que unas semanas más

tarde se las ha expuesto a una metodología de autoadministración, reduce el consumo de etanol autoadministrado y el tiempo que pasan en los brazos abiertos en la prueba del laberinto elevado en cruz (los animales abstinentes a alcohol pasan menos tiempo en los brazos abiertos, indicando un incremento en las respuestas ansiogénicas debidas a la abstinencia a alcohol) (83).

Implicación del NPY

El NPY es un péptido de 36 aminoácidos de distribución muy amplia dentro del sistema nervioso y que puede actuar como neurotransmisor y/o neuromodulador, (84,85). El sistema del NPY se ha relacionado con el control de la ingesta de alimentos (86), excitabilidad cerebro-cortical (87), homeostasis cardiovascular (88) y con la integración del comportamiento emocional (89).

Recientemente se ha sugerido que el NPY participa también tanto en las respuestas neurobiológicas del organismo al alcohol, (90) como en la regulación de su consumo (91). Esta hipótesis se fundamenta en la observación de que ratones con una mutación invalidante del gen del NPY presentan mayores índices de consumo de alcohol que sus compañeros no mutados, y estos a su vez beben más que los ratones transgénicos que sobreexpresan el gen del NPY (92). En estudios genéticos se ha observado una relación entre la preferencia por el consumo de alcohol y el cromosoma 4 que contiene el gen del NPY (93).

Conclusión

En los últimos años, ha crecido el interés por el tratamiento farmacológico del alcoholismo, especialmente en el campo de la prevención de recaídas (fármacos antideseo). Han sido identificados varios sistemas de neurotransmisores que inician y mantienen la adicción al alcohol.

En la actualidad, el uso de técnicas invasivas en tejido cerebral de roedores ha permitido examinar con más detalle algunas alteraciones neurobiológicas que se producen en la adicción, abstinencia y tratamiento del alcoholismo experimental. Además, técnicas no invasivas de imagen cerebral son usadas en estudios animales y humanos para identificar los circuitos neuronales que se alteran por el consumo de alcohol. Por ello, el estudio de marcadores neurobiológicos cerebrales asociados a la adicción, abstinencia y respuesta al tratamiento con drogas en modelos animales de alcoholismo constituye una herramienta útil para identificar los mecanismos neuroquímicos que puedan contribuir al diseño de fármacos más eficaces en el tratamiento del alcoholismo. La premisa es, entonces, que modificando estos neurotransmisores o actuando sobre sus receptores, se podría

actuar sobre los mecanismos neuroquímicos que se desarrollan en una situación de dependencia. En este caso, un fármaco ideal sería aquel capaz de reducir el deseo de beber, de interferir con la euforia buscada por el individuo a través del alcohol, o bien, de provocar una reacción no deseada al consumir alcohol. Por otro lado, el consumo conjunto de alcohol y marihuana representan un gran problema de salud pública, especialmente entre la población adolescente. Aunque no se sabe el mecanismo exacto por el cual interaccionan, la cantidad de evidencias que lo apoyan hacen que en la actualidad nadie ponga en duda la estrecha interrelación existente entre el sistema cannabinoide y el alcohol. A pesar de ello, aunque los agentes cannabinoideos podrían constituir herramientas terapéuticas potencialmente útiles en el tratamiento de los trastornos asociados al alcoholismo, es necesario realizar aún muchos experimentos preclínicos y ensayos clínicos controlados para demostrar en qué condiciones la utilización de agentes cannabinoideos puede resultar más beneficiosa que los fármacos que se encuentran disponibles actualmente (naltrexona y acamprosato) en el tratamiento de la dependencia alcohólica.

Bibliografía

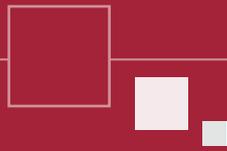
- (1) MIHIC SJ, HARRIS RA. Alcohol actions at the GABA_A receptor/chloride channels complex. In: Dietrich RA, Erwin G. eds. *Pharmacological Effects of Ethanol on the Nervous System*. Boca Raton. FL: CRC Press; 1995. p. 51-71.
- (2) LEE RS, SMITH SS, CHAPIN JK, SHIMIZU N, WATERHOUSE BD, MADDUS BN, WOODWARD DJ. Effects of systemic and local ethanol on responses of rat cerebellar Purkinje neurons to iontophoretically applied norepinephrine and gamma-aminobutyric acid. *Brain Res* 1995; 687 (1-2): 12-21.
- (3) VALENZUELA CF, HARRIS RA. ALCOHOL: NEUROBIOLOGY. IN: LOWINSON JH, RUIZ P, MILLMAN RB, LANGROD JG. EDS. *Substance Abuse: A Comprehensive Textbook*. Baltimore. Williams & Wilkins; 1997. p. 119-142.
- (4) SESACK SR, PICKEL VM. In the rat medial nucleus accumbens hippocampal and catecholaminergic terminals converge on spiny neurons and are in opposition to each other. *Brain Res* 1990; 527: 266-279.
- (5) SESACK SR, PICKEL VM. Prefrontal cortical efferents in the rat synapse on unlabeled neuronal targets of catecholamine terminals in the nucleus accumbens septi and on dopamine neurons in the ventral tegmental area. *J Comp Neurol* 1992; 320:145-160.
- (6) DEVAUD LL. Ethanol dependence has limited effects on GABA or glutamate transporters in rat brain. *Alcohol Clin Exp Res* 2001; 25 (4): 606-11.
- (7) CADETE-LEITE A, BRANDAO F, ANDRADE JP, RIBEIRO-DA-SILVA A, PAULA-BARBOSA MM. The GABAergic system of the dentate gyrus after withdrawal from chronic alcohol consumption: effects of intracerebral grafting and putative neuroprotective agents. *Alcohol Alcohol* 1997; 32 (4): 471-84.
- (8) CHARLTON ME, SWEETNAM PM, FITZGERALD LW, TERWILLIGER RZ, NESTLER EJ, DUMAN RS. Chronic ethanol administration regulates the expression of GABA_A receptor alpha 1 and alpha 5 subunits in the ventral tegmental area and hippocampus. *J Neurochem* 1997; 68 (1): 121-7.
- (9) TABAKOFF B, HOFFMAN PL. Alcohol addiction: An enigma among us. *Neuron* 1996; 16: 909-912.
- (10) DEVANE WA, HANUS L, BREUER A, PERTWEE RG, SEVENSON IA, GRIFFIN G, GIBSON D, MANDELBAUM A, Etinger A and Mechoulam R. Isolation and structure of a brain constituent that binds to cannabinoid receptor. *Science* 1992; 258: 1946-1949.
- (11) MECHOULAM R, HANUS L, MARTIN BR. Search for endogenous ligands of the cannabinoid receptor. *Biochem Pharmacol* 1994; 48 (8): 1537-44.
- (12) HERKENHAM M, LYNN AB, LITTLE MD, JOHNSON MR, MELVIN LS, DE COSTA BR, RICE KC. Cannabinoid receptor localization in brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990; 87 (5): 1932-6.
- (13) HUNGUND BL, BASAVARAJAPPA BS. Are anandamide and cannabinoid receptors involved in ethanol tolerance?. A review of the evidence. *Alcohol Alcohol* 2000; 35 (2): 126-33.
- (14) MANZANARES J, CORCHERO J, ROMERO J, FERNANDEZ-RUIZ JJ, RAMOS JA, FUENTES JA. Pharmacological and biochemical interactions between opioids and cannabinoids. *Trends Pharmacol Sci* 1999; 20 (7): 287-94.
- (15) LEDENT C, VALVERDE O, COSSU G, PETITET F, AUBERT JF, BESLOT F, BOHME GA, IMPERATO A, PEDRAZZINI T, ROQUES BP, VASSART G, FRATTA W, PARMENTIER M. Unresponsiveness to cannabinoids and reduced addictive effects of opiates in CB1 receptor knockout mice. *Science* 1999; 283 (5400): 401-4.
- (16) FATTORE L, MARTELOTTA MC, COSSU G, MASCIA MS, FRATTA W. CB1 cannabinoid receptor agonist WIN 55,212-2 decreases intravenous cocaine self-administration in rats. *Behav Brain Res* 1999; 104 (1-2): 141-6.
- (17) BASAVARAJAPPA BS, COOPER TB, HUNGUND BL. Chronic ethanol administration down-regulates cannabinoid receptors in mouse brain synaptic plasma membrane. *Brain Res* 1998; 793 (1-2): 212-8.
- (18) BASAVARAJAPPA BS, HUNGUND BL. Down-regulation of cannabinoid receptor agonist-stimulated [³⁵S] GTP gamma S binding in synaptic plasma membrane from chronic ethanol exposed mouse. *Brain Res* 1999; 815 (1): 89-97.
- (19) HUNGUND BL, BASAVARAJAPPA BS. Distinct differences in the cannabinoid receptor binding in the brain of C57BL/6 and DBA/2 mice, selected for their differences in voluntary ethanol consumption. *J Neurosci Res* 2000; 60 (1): 122-8.

- (20) BASAVARAJAPPA BS, HUNGUND BL. Chronic ethanol increases the cannabinoid receptor agonist anandamide and its precursor N-arachidonoyl phosphatidyl ethanolamine in SK-N-SH CELLS. *J NEUROCHEM* 1999; 72 (2): 522-8.
- (21) BASAVARAJAPPA BS, SAITO M, COOPER TB, HUNGUND BL. Stimulation of cannabinoid receptor agonist 2-arachidonoylglycerol by chronic ethanol and its modulation by specific neuromodulators in cerebellar granule neurons. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1535 (1): 78-86.
- (22) HOLLISTER IE, GILLESPIE HK. Marihuana, ethanol, and dextroamphetamine. Mood and mental function alterations. *Arch Gen Psychiatry* 1970; 23 (3): 199-203.
- (23) KALANT H, LEBLANC AE. Effects of acute and chronic pretreatment with delta 1-tetrahydrocannabinol on motor impairment by ethanol in the rat. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* 1974; 52: 291-297.
- (24) DAR MS. Cerebellar CB(1) receptor mediation of Delta(9)-THC-induced motor incoordination and its potentiation by ethanol and modulation by the cerebellar adenosinergic A(1) receptor in the mouse. *Brain Res* 2000; 864 (2): 186-94.
- (25) DAR MS, MUSTAFA SJ. Acute ethanol/cannabinoid-induced ataxia and its antagonism by oral/systemic/intracerebellar A(1) adenosine receptor antisense in mice. *Brain Res* 2002; 957 (1): 53-60.
- (26) METTEN P, CRABBE JC. Dependence and withdrawal. In: Deitrich RA, Erwin VG. eds. *Pharmacological Effects of Ethanol on the Nervous System*. Boca Raton, FL: CRC Press; 1995. p. 269-290.
- (27) HUNT WA. Are binge drinkers more at risk of developing brain damage?. *Alcohol* 1993; 559-561.
- (28) CAGETTI E, LIANG J, SPIGELMAN I, OLSEN RW. Withdrawal from chronic intermittent ethanol treatment changes subunit composition, reduces synaptic function, and decreases behavioral responses to positive allosteric modulators of GABAA receptors. *Mol Pharmacol* 2003; 63 (1): 53-64.
- (29) KOOB GF. DRUG ADDICTION: The yin and yang of hedonic homeostasis. *Neuron* 1996; 16: 893-896.
- (30) REID LD, HUNTER GA. Morphine and naloxone modulate intake of ethanol. *Alcohol* 1984; 1 (1): 33-7.
- (31) MYERS RD, BORGS S, MOSSBERG R. Antagonism by naltrexone of voluntary alcohol selection in the chronically drinking macaque monkey. *Alcohol* 1986; 3 (6): 383-8.
- (32) VOLPICELLI JR, ALTERMAN AI, HAYASHIDA M, O'BRIEN CP. Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49 (11): 876-80.
- (33) WISE RA, BOZARTH MA. A psychomotor stimulant theory of addiction. *Psychol Rev* 1987; 94: 469-492.
- (34) ROBINSON TE, BERRIDGE KC. The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res Rev* 1993; 18: 247-292.
- (35) WISE RA. The role of reward pathways in the development of drug dependence. *Pharmacol Ther* 1987; 35 (1-2): 227-263.
- (36) DI CHIARA G, IMPERATO A. Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1988; 85 (14): 5274-8.
- (37) KOOB GF, BOOM FE. Cellular and molecular mechanisms of drug dependence. *Science*. 1988; 242 (4879): 715-23.
- (38) GEORGE SR, FAN T, NGGY, JUNG SY, O'DOWD BF, NARANJO CA. Low endogenous dopamine function in brain predisposes to high alcohol preference and consumption: reversal by increasing synaptic dopamine. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 273 (1): 373-9.
- (39) CARLEZON WAJR, DEVINE DP, WISE RA. Habit-forming actions of nomifensine in nucleus accumbens. *Psychopharmacology* 1995; 122: 194-197.
- (40) ZAHM DS, BROG JS. On the significance of subterritories in the 'accumbens' part of the rat ventral striatum. *Neuroscience* 1992; 50: 751-767.
- (41) LARSON ER, ARIANO MA. D3 and D4 dopamine receptors: visualization of cellular expression patterns in motor and limbic structures. *Synapse* 1995; 20: 325-337.
- (42) WATERS N, SVENSSON K, HAADSMÄ-SVENSSON SR, SMITH MW, CARISSON A. The dopamine D3-receptor: a postsynaptic receptor inhibitory on rat locomotor activity. *J Neural Transm* 1993; 94: 11-19.
- (43) GOEDERS NE, DWORKIN SI, SMITH JE. Neuropharmacological assessment of cocaine self-administration into the medial prefrontal cortex. *Pharmacol Biochem Behav* 1986; 24: 1429-1440.

- (44) GOEDERS NE, SMITH JE. Reinforcing properties of cocaine in the medial prefrontal cortex: primary action on presynaptic dopaminergic terminals. *Pharmacol Biochem Behav* 1986; 25: 191-199.
- (45) MATSUZAWA S, SUZUKI T, MISAWA M, NAGASE H. Roles of 5-HT3 and opioid receptors in the ethanol-induced place preference in rats exposed to conditioned fear stress. *Life Sci* 1999; 64 (21): 241-9.
- (46) BOZARTH MA, WISE RA. Intracranial self-administration of morphine into the ventral area in rats. *Life Sci* 1981; 28: 551-555.
- (47) PHILLIPS AG, LEPIANE FG. Reinforcing effects of morphine microinjection into the ventral tegmental area. *Pharmacol Biochem Behav* 1980; 12: 965-968.
- (48) DEVINE DP, WISE RA. Self-administration of morphine, DAMGO, and DPDPE into the ventral tegmental area of rats. *J Neurosci* 1994; 14: 1978-1984.
- (49) BALS-KUBIK R, ABLEINTER A, HERTZ A, SHIPPENBERG TS. Neuroanatomical sites mediating the motivational effects of opioids as mapped by the conditioned place preference paradigm in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 264: 489-495.
- (50) LEONE P, POCOOCK D, WISE RA. Morphinedopamine interaction: ventral tegmental morphine increases nucleus accumbens dopamine release. *Pharmacol Biochem Behav* 1991; 39: 469-472.
- (51) DEVINE DP, LEONE P, POCOOCK D, WISE RA. Differential involvement of ventral tegmental mu, delta, and kappa opioid receptors in modulation of basal mesolimbic dopamine release: in vivo microdialysis studies. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 266: 1236-1246.
- (52) PICKEL VM, CHAN J. Spiny neurons lacking choline acetylcholine transferase immunoreactivity are major targets of cholinergic and catecholaminergic terminals in rat striatum. *J Neurosci Res* 1990; 25: 263-280.
- (53) JOHNSON SW, NORTH RA. Opioids excite dopamine neurons by hyperpolarization of local interneurons. *J Neurosci* 1992; 12: 483-488.
- (54) DEVINE DP, LEONE P, CARLEZON WAJR, WISE RA. Ventral mesencephalic & opioid receptors are involved in modulation of basal mesolimbic dopamine neurotransmission. *Brain Res* 1993; 622: 348-352.
- (55) MUCHA RF, HERTZ A. Motivational properties of k and m opioid receptor agonists studied with place and taste preference conditioning. *Psychopharmacology* 1985; 86: 274-280.
- (56) TABAKOFF B, HOFFMAN PL. Alcohol interactions with brain opiate receptors. *Life Sci*. 1983; 32 (3): 197-204.
- (57) PATEL VA, POHORECKY IA. Acute and chronic ethanol treatment on beta-endorphin and catecholamine levels. *Alcohol*. 1989; 6 (1): 59-63.
- (58) ROBERTS AJ, MCDONALD JS, HEYSER CJ, KIEFFER BL, MATTHES HW, KOOB GF, GOLD LH. mu-Opioid receptor knockout mice do not self-administer alcohol. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 293 (3): 1002-8.
- (59) DJOUMA E, LAWRENCE AJ. The effect of chronic ethanol consumption and withdrawal on mu-opioid and dopamine D(1) and D(2) receptor density in Fawn-Hooded rat brain. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 302 (2): 551-9.
- (60) COWEN MS, LAWRENCE AJ. Alterations in central preproenkephalin mRNA expression after chronic free-choice ethanol consumption by fawn-hooded rats. *Alcohol Clin Exp Res* 2001; 25 (8): 1126-33.
- (61) FADDA P, TRONCI S, COLOMBO G, FRATTA W. Differences in the opioid system in selected brain regions of alcohol-preferring and alcohol-nonpreferring rats. *Alcohol Clin Exp Res* 1999; 23 (8): 1296-305.
- (62) ARNONE M, MARUANI J, CHAPERON F, THIEBOT MH, PONCELET M, SOUBRIE P, LE FUR G. Selective inhibition of sucrose and ethanol intake by SR 141716, an antagonist of central cannabinoid (CB1) receptors. *Psychopharmacology (Berl)* 1997; 132 (1): 104-6.
- (63) Colombo G, Agabio R, Fa M, Guano L, Lobina C, Loche A, Reali R, Gessa GL. Reduction of voluntary ethanol intake in ethanol-preferring sP rats by the cannabinoid antagonist SR-141716. *Alcohol Alcohol* 1998; 33 (2): 126-30.
- (64) LALLEMAND F, SOUBRIE PH, DE WITTE PH. Effects of CB1 cannabinoid receptor blockade on ethanol preference after chronic ethanol administration. *Alcohol Clin Exp Res* 2001; 25 (9): 1317-23.
- (65) COLOMBO G, SERRA S, BRUNETTI G, GOMEZ R, MELIS S, VACCA G, CARAI MM, GESSA L. Stimulation of voluntary ethanol intake by cannabinoid receptor agonists in ethanol-preferring sP rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2002; 159 (2): 181-7.

- (66) CAPPELL H, HERMAN CP. Alcohol and tension reduction. *Alcohol* 1972; 33 (1): 33-64.
- (67) POHORECKY IA. Interaction of ethanol and stress: research with experimental animals—an update. *Alcohol Alcohol* 1990; 25 (2-3): 263-76.
- (68) LEVENSON RW, OYAMA ON, MEEK PS. Greater reinforcement from alcohol for those at risk: parental risk, personality risk, and sex. *J Abnorm Psychol* 1987; 96 (3): 242-53.
- (69) SMITH MJ, ABBEY A, SCOTT RO. Reasons for drinking alcohol: their relationship to psychosocial variables and alcohol consumption. *J Addict* 1993; 28 (9): 881-908.
- (70) BOWERS WJ, SABONGUI AG, AMIT Z. The role of ethanol availability on. *Alcohol* 1997; 14 (6): 551-6.
- (71) DUNN AJ, FILE SE. Corticotropin-releasing factor has an anxiogenic action in the social interaction test. *Horm Behav* 1987; 21 (2): 193-202.
- (72) MOREAU JL, KILPATRICK G, JENCK F. Urocortin, a novel neuropeptide with anxiogenic-like properties. *Neuroreport* 1997; 8 (7): 1697-701.
- (73) HEILIG M, MURISON R. Intracerebroventricular neuropeptide Y protects against stress-induced gastric erosion in the rat. *Eur J Pharmacol* 1987; 137 (1): 127-9.
- (74) SLAWECKI CJ, SOMES C, EHLERS CL. Effects of chronic ethanol exposure on neurophysiological responses to corticotropin-releasing factor and neuropeptide Y. *Alcohol Alcohol* 1999; 34 (3): 289-99.
- (75) VALE W, SPIESS J, RIVIER C, RIVIER J. Characterization of a 41-residue ovine hypothalamic peptide that stimulates secretion of corticotropin and beta-endorphin. *Science* 1981; 213 (4514): 1394-7.
- (76) SAWCHENKO PE, IMAKI T, POTTER E, KOVACS K, IMAKI J, VALE W. The functional neuroanatomy of corticotropin-releasing factor. *Ciba Found Symp* 1993; 172: 5-21; discussion 21-9.
- (77) RIVIER C, BRUHN T, VALE W. Effect of ethanol on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the rat: role of corticotropin-releasing factor (CRF). *J Pharmacol Exp Ther* 1984; 229 (1): 127-31.
- (78) RIVIER C, IMAKI T, VALE W. Prolonged exposure to alcohol: effect on CRF mRNA levels, and CRF- and stress-induced ACTH secretion in the rat. *Brain Res* 1990; 520 (1-2): 1-5.
- (79) OLIVE MF, MEHMERT KK, KOENIG HN, CAMARINI R, KIM JA, NANNINI MA, OU CJ, HODGE CW. A role for corticotropin releasing factor (CRF) in ethanol consumption, sensitivity, and reward as revealed by CRF-deficient mice. *Psychopharmacology (Berl)* 2002.
- (80) BELL SM, REYNOLDS JG, THIELE TE, GAN J, FIGLEWICZ DP, WOODS SC. Effects of third intracerebroventricular injections of corticotropin-releasing factor (CRF) on ethanol drinking and food intake. *Psychopharmacology (Berl)* 1998; 139 (1-2): 128-35.
- (81) GLOWA JR, BARRETT JE, RUSSELL J, GOLD PW. Effects of corticotropin releasing hormone on appetitive behaviors. *Peptides* 1992; 13 (3): 609-21.
- (82) HEINRICHS SC, RICHARD D. The role of corticotropin-releasing factor and urocortin in the modulation of ingestive behavior. *Neuropeptides* 1999; 33 (5): 350-9.
- (83) VALDEZ GR, ROBERTS AJ, CHAN K, DAVIS H, BRENNAN M, ZORRILLA EP, KOOB GF. Increased ethanol self-administration and anxiety-like behavior during acute ethanol withdrawal and protracted abstinence: regulation by corticotropin-releasing factor. *Alcohol Clin Exp Res* 2002; 26 (10): 1494-501.
- (84) ALLEN YS, ADRIAN TE, ALLEN JM, TATEMOTO K, CROW TJ, BLOOM SR, POLAK JM. Neuropeptide Y distribution in the rat brain. *Science* 1983; 221 (4613): 877-9.
- (85) WETTSTEIN JG, EARLEY B, JUNIEN JL. Central nervous system pharmacology of neuropeptide Y. *Pharmacol Ther* 1995; 65 (3): 397-414.
- (86) CLARK JT, KALRA PS, CROWLEY WR, KALRA SP. Neuropeptide Y and human pancreatic polypeptide stimulate feeding behavior in rats. *Endocrinology* 1984; 115 (1): 427-9.
- (87) WOLDBYE DP, MADSEN TM, LARSEN PJ, MIKKELSEN JD, BOLWIG TG. Neuropeptide Y inhibits hippocampal seizures and wet dog shakes. *Brain Res* 1996; 737 (1-2): 162-8.

- 
- (88) PEDRAZZINI T, SEYDOUX J, KUNSTNER P, AUBERT JF, GROUZMANN E, BEERMANN F, BRUNNER HR. Cardiovascular response, feeding behavior and locomotor activity in mice lacking the NPY Y1 receptor. *Nat Med* 1998; 4 (6): 722-6.
- (89) HEILIG M, WIDERLOV E. NEUROBIOLOGY AND CLINICAL ASPECTS OF NEUROPEPTIDE Y. *Crit Rev Neurobiol* 1995; 9 (2-3): 115-36.
- (90) KOEHNKE MD, SCHICK S, LUTZ U, WILLECKE M, KOEHNKE AM, KOLB W, GAERTNER I. Severity of alcohol withdrawal symptoms and the T1128c polymorphism of the neuropeptide Y gene. *J Neural Transm* 2002; 109 (11): 1423-9.
- (91) CABERLOTTO L, THORSELL A, RIMONDINI R, SOMMER W, HYYTIA P, HEILIG M. Differential expression of NPY and its receptors in alcohol-preferring AA and alcohol-avoiding ANA rats. *Alcohol Clin Exp Res* 2001; 25 (11): 1564-9.
- (92) THIELE TE, MARSH DJ, STE MARIE L, BERNSTEIN IL, PALMITER RD. Ethanol consumption and resistance are inversely related to neuropeptide Y levels. *Nature* 1998; 396 (6709): 313-4.
- (93) CARR LG, FOROUD T, BICE P, GOBBETT T, IVASHINA J, EDENBERG H, LUMENG L, LI TK. A quantitative trait locus for alcohol consumption in selectively bred rat lines. *Alcohol Clin Exp Res* 1998; 22 (4): 884-7.



INVESTIGACIÓN BÁSICA Y CLÍNICA
EN DROGODEPENDENCIAS



Neuropsicología y adicciones: influencia del antecedente de TDAH en alcoholismo y juego patológico

Roberto Rodríguez-Jiménez¹, Guillermo Ponce¹, Gabriel Rubio², Alexandra Bagney¹, María Aragüés¹, Miguel Ángel Jiménez-Arriero¹, Tomás Palomo¹

⁽¹⁾ Unidad de Alcoholismo y Patología Dual. Servicio de Psiquiatría. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

⁽²⁾ Servicios de Salud Mental Retiro. Madrid.

El consumo de alcohol a largo plazo se ha asociado con una serie de alteraciones neuropsicológicas en múltiples áreas cognitivas, en especial en funciones ejecutivas, aprendizaje y memoria, funciones atencionales, y funciones sensoriomotoras. Estas alteraciones pueden existir bien a un nivel subclínico, bien a un nivel detectable en una evaluación neuropsicológica, o pueden llegar a constituir cuadros clínicos tan marcados como la llamada demencia alcohólica o el síndrome de Wernicke-Korsakoff (Crews y cols., 2005; Tuck y Jackson, 1991).

Estas disfunciones en lo cognitivo se han puesto en relación con diferentes alteraciones neuroanatómicas y neurofisiológicas que se producen en el alcoholismo, como alteraciones a nivel de sustancia blanca y sustancia gris, atrofia cortical y subcortical, alteraciones neurofisiológicas en el electroencefalograma, y cambios en la onda P300 (Enoch y cols., 2001).

Clásicamente, estas alteraciones neuropsicológicas se han puesto en relación con el daño producido por el alcohol. Sin embargo, en el juego patológico, una adicción

conductual y por tanto sin tóxico implicado, también se han encontrado alteraciones neuropsicológicas. Así, se ha descrito un déficit en funciones ejecutivas en jugadores patológicos (Rugle y Melamed, 1993). También mediante resonancia magnética funcional se ha objetivado una menor activación de corteza prefrontal ventromedial izquierda ante estímulos incongruentes en una tarea de Stroop en jugadores patológicos (Potenza y cols., 2003). Además, en los jugadores patológicos se observa un déficit en el control inhibitorio, encontrándose una mayor impulsividad a nivel de tareas neuropsicológicas como el Delay Discounting Task o el Iowa Gambling task (Petry y Casarella, 1999; Petry, 2001a, 2001b; Alessi y Petry, 2003; Cavedini y cols., 2002), así como en cuestionarios autoaplicados de impulsividad (McCormick y cols., 1987; Carlton y Manowitz, 1994; Blaszczynski y cols., 1997; Castellani y Rugle, 1995; Vitaro y cols., 1997).

Llegados a este punto, la pregunta que se plantea es si las alteraciones neuropsicológicas son previas o posteriores al trastorno adictivo. Cuando se trata de adicciones a una sustancia, se tiende a pensar que las

alteraciones son consecuencia del efecto neurotóxico de la misma. Sin embargo, las alteraciones encontradas en jugadores patológicos donde no hay un tóxico exógeno que pueda producir un daño a nivel del sistema nervioso central, hace plantear que al menos una parte de esas anomalías cognitivas descritas en las adicciones podrían ser previas a la aparición del trastorno adictivo. Y si una parte de esas alteraciones neuropsicológicas pueden ser previas, cabe plantear que algunas de ellas podrían constituir un factor de vulnerabilidad para el desarrollo de adicciones.

En este sentido, Tapert y cols. (2002) realizaron un estudio prospectivo en población general con una muestra de 66 adolescentes a los cuales se realizó una valoración neuropsicológica; transcurridos 8 años se evaluó el consumo de tóxicos en la muestra. Se encontró que los adolescentes con peor ejecución en tareas neuropsicológicas que evaluaban funciones atencionales eran los que más sustancias tóxicas consumían al cabo de 8 años. Estos datos sugieren que la disfunción atencional puede ser un factor de riesgo para el consumo de sustancias.

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) es un cuadro frecuente, que cursa con alteraciones neuropsicológicas, y que se ha asociado tanto al alcoholismo como al juego patológico. Su prevalencia en niños y adolescentes se sitúa entre el 3 y el 5%, siendo en esta edad escolar predominante en varones. Los síntomas principales son el déficit de atención, la elevada impulsividad y la hiperactividad. Los criterios diagnósticos del DSM-IV-TR (APA, 2000) y de la CIE-10 (OMS, 1992) señalan 18 síntomas que deben persistir en el tiempo y en diferentes contextos. La CIE-10 exige que

haya síntomas de déficit de atención, impulsividad e hiperactividad, mientras que el DSM-IV contempla la existencia de diversos subtipos de TDAH: un subtipo inatento, otro subtipo hiperactivo e impulsivo, y un subtipo combinado.

Los estudios de seguimiento revelan que el TDAH persiste en la adolescencia en el 30 al 70% de los niños afectados. En base a estos estudios se calcula que la prevalencia de TDAH en adultos es relativamente alta, afectando a entre el 1% y el 5% de la población. Con respecto a la clínica en población adulta, cobra mayor importancia el componente de desorganización, inatención e impulsividad, siendo la hiperactividad menos marcada que en población infantil (Jiménez-Arriero y cols., 2005). Con respecto al funcionamiento cognitivo se observa fundamentalmente un déficit en funciones ejecutivas y en control inhibitorio (Rodríguez-Jiménez y cols., 2006a)

Existe una serie de características compartidas entre el TDAH y los trastornos adictivos, como su mayor prevalencia en varones, la elevada comorbilidad de ambos trastornos con clínica depresiva y ansiosa, o la frecuente asociación con trastornos de personalidad, principalmente de tipo antisocial, y con rasgos psicopáticos. Hay también en ambos trastornos una agregación familiar asociada a factores genéticos (a veces compartidos), y déficits neurocognitivos comunes tales como la impulsividad o el déficit en funciones ejecutivas. Por tanto, el TDAH y los trastornos adictivos comparten una serie de características tanto a un nivel clínico o fenomenológico, como a un nivel genético y a un nivel fisiopatológico.

Se han realizado múltiples estudios para intentar aclarar la relación entre el TDAH y las

adicciones, que podrían dividirse en tres categorías: los estudios prospectivos de niños con TDAH, que investigan el riesgo futuro de trastornos adictivos; los estudios en adultos con TDAH, donde se determina la prevalencia de adicciones; y finalmente los estudios en adultos adictos en los que se investiga la prevalencia de TDAH.

Los estudios prospectivos de niños con TDAH señalan que al llegar a la adolescencia (Gittelman y cols., 1985; Mannuzza y cols., 1991; Barkley y cols., 1990) y sobre todo a la edad adulta (Weiss y cols., 1985; Greenfield y cols., 1988; Mannuzza y cols., 1993; Mannuzza y cols., 1998; Lambert y Hartsough, 1998) hay una mayor prevalencia de trastornos por uso de sustancias, y aparecen rasgos y conductas antisociales con mayor frecuencia. Además, el subgrupo de pacientes con trastornos adictivos presenta más sintomatología residual de su TDAH que los no-consumidores.

Cuando se estudia la prevalencia de trastornos por uso de sustancias en adultos con TDAH, se observan elevadas tasas de tabaquismo, de alcoholismo, y de consumo de otros tóxicos, que oscilan entre el 20% y el 50% (Biederman y cols., 1993; Biederman y cols., 1995; Wilens y cols., 1997).

Finalmente, al estudiar adultos con trastornos adictivos y evaluar si existe bien una clínica de TDAH actual, bien un antecedente de síntomas compatibles con TDAH en la infancia, encontramos también prevalencias elevadas, que se sitúan en alrededor de un tercio de estos pacientes, tanto en el alcoholismo (Godwin y cols., 1975; Tarter y cols., 1977; De Obaldia y cols., 1983; Johnson y cols., 1997; Wood y cols., 1983; Milin y cols., 1997; Ponce y cols., 2000), como en con-

sumidores de cocaína (Carroll y Rounsaville, 1993; Levin y cols., 1998) y opiáceos (Eyre y cols., 1982; King y cols., 1999), y en jugadores patológicos (Carlton y cols., 1987; Carlton y Manowitz, 1992; Rugle y Melamed, 1993; Langenbucher y cols., 2001; Specker y cols., 1995; Rodríguez-Jiménez y cols., 2006b).

Así pues, la existencia de una relación entre TDAH y adicciones ha quedado claramente establecida. La pregunta que se plantea es si la presencia de TDAH o el antecedente del mismo influye en la expresión clínica del alcoholismo y del juego patológico.

El antecedente de TDAH en la infancia se asocia a un desarrollo más precoz, a una mayor intensidad y a una peor evolución de los trastornos adictivos, así como a un mayor consumo comórbido de otras sustancias. En el trabajo de Johann y cols. (2003), realizado en una amplia muestra de pacientes alcohólicos alemanes, se encontró que el 21,3% cumplió criterios DSM-IV de TDAH en el adulto. Este subgrupo tuvo un inicio más precoz, mayor consumo diario, mayor estrés social, más problemas legales, más ideación autolítica, más antecedentes familiares de alcoholismo, y mayor prevalencia de trastorno antisocial de personalidad. En un estudio de nuestro grupo (Ponce y cols., 2000) encontramos que el 36% de una muestra de pacientes alcohólicos presentaba antecedentes de TDAH en la infancia utilizando la escala Wender Utah Rating Scale (WURS), validada en nuestro medio (Rodríguez-Jiménez y cols., 2001). El subgrupo con el antecedente de clínica de TDAH presentó un inicio más precoz del consumo, tenían un mayor consumo, alcanzaban un mayor grado de embriaguez y presentaban mayor consumo de otras sustancias.



Se han publicado muy pocos trabajos con respecto a la influencia del TDAH en jugadores patológicos. Nuestro grupo se planteó estudiar las funciones cognitivas en una muestra de jugadores patológicos, encontrando que los jugadores patológicos con el antecedente de TDAH en la infancia presentaban menor control inhibitorio de la conducta, esto es, mayor impulsividad, que los jugadores sin dicho antecedente y que el grupo control. Además encontramos que la impulsividad medida con cuestionarios autoaplicados también era mayor en el subgrupo de jugadores patológicos con antecedentes de TDAH (Rodríguez-Jiménez y cols., 2006b).

¿Cuál es el nexo entre el TDAH y el alcoholismo y juego patológico? Existen factores de vulnerabilidad comunes para el TDAH, el alcoholismo y el juego patológico, tanto ambientales como genéticos. Uno de ellos es el alelo A1 del polimorfismo TaqIA, que fue relacionado inicialmente con el gen DRD2, del receptor dopaminérgico D2, y que actualmente se sitúa en el gen ANKK1. Este alelo TaqIA1 se ha asociado al TDAH (Comings y cols., 1991), al alcoholismo (Blum y cols., 1990; Noble, 2003), al juego patológico (Comings y cols., 1996; 1997), y a conductas impulsivas y psicopáticas (Ponce y cols., 2003). Es decir, que las personas portadoras del alelo TaqIA1 tienen una vulnerabilidad a desarrollar este tipo de trastornos, y se trata de una vulnerabilidad común tanto al TDAH como al alcoholismo y al juego patológico.

Las variaciones descritas a nivel genético podrían traducirse en variaciones neuropsicológicas y/o neurofisiológicas, es decir, a nivel endofenotípico, que repercutirían a nivel del fenotipo clínico aumentando la vulnerabilidad a desarrollar trastornos adictivos, o bien

la tendencia a presentar éstas características clínicas de mayor gravedad.

En un estudio que realizamos en una muestra de pacientes alcohólicos, los portadores del alelo A1 presentaron peor atención y menor control inhibitorio que los pacientes sin dicho alelo (Rodríguez-Jiménez y cols., 2006c). Otro trabajo de nuestro grupo con una muestra independiente de pacientes alcohólicos encontró que los portadores del alelo A1 tenían mayor latencia de la onda P300 que los no portadores (Jiménez-Arriero y cols., 2006). Estos dos estudios señalan que la presencia del polimorfismo TaqIA1 en pacientes alcohólicos les confiere características neuropsicológicas y neurofisiológicas diferenciales.

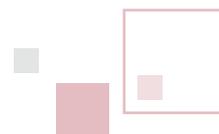
A nivel clínico, los pacientes alcohólicos portadores del alelo A1 presentan un inicio más precoz del consumo regular, mayor ingesta etílica, más antecedentes familiares de alcoholismo, una alta prevalencia del tipo 2 de Cloninger, y puntuaciones elevadas tanto en impulsividad como en psicopatía (Jiménez-Arriero, 2004). Es decir, que los alcohólicos portadores del alelo A1 presentan, además de diferente funcionamiento neuropsicológico, diferente perfil clínico que los no-portadores.

En resumen, la presencia del alelo A1 se asocia a alteraciones neuropsicológicas y neurofisiológicas. Estas alteraciones endofenotípicas podrían traducirse en un déficit en el control inhibitorio, lo cual se asociaría a una sintomatología determinada. En la infancia, esto podría conformar una clínica de TDAH: niños inquietos, impulsivos, hiperactivos, con déficit de atención. En la vida adulta, estas personas presentarán una mayor vulnerabilidad a desarrollar adicciones si son expuestas a sustancias adictivas o a situaciones de

juego, con un curso y unas características clínicas que apuntan hacia una mayor gravedad: inicio más precoz, mayor severidad, marcada pérdida de control, propensión a comorbilidad con otras adicciones, rasgos de personalidad antisocial.

Por tanto, podríamos extraer las siguientes conclusiones:

1. Tanto en el alcoholismo como en el juego patológico existen alteraciones neuropsicológicas.
2. Parte de estas alteraciones podrían ser previas a la aparición del trastorno adictivo y constituir un factor de vulnerabilidad para el desarrollo del mismo.
3. El TDAH es un factor de vulnerabilidad para el desarrollo de alcoholismo y juego patológico.
4. Los trastornos adictivos con antecedentes de TDAH presentan características clínicas de mayor gravedad.
5. Se plantea que algunos factores genéticos asociados con el TDAH pudieran relacionarse con variaciones endofenotípicas, neuropsicológicas y neurofisiológicas, que a su vez supusieran un factor de vulnerabilidad bien para desarrollar una adicción, bien para presentar formas graves de la misma.

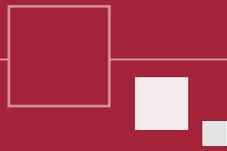


Referencias

- ALESSI SM, PETRY NM. Pathological gambling severity is associated with impulsivity in a delay discounting procedure. *Behav Processes* 2003;64(3):345-54.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, fourth edition, text revision: DSM-IV-TR. Washington DC, 2000.
- BARKLEY RA, FISCHER M, EDELBROCK CS, SMALLISH L. The adolescent outcome of hyperactive children diagnosed by research criteria: I. An 8-year prospective follow-up study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990;29(4):546-57.
- BIEDERMAN J, FARAONE SV, SPENCER T, WILENS T, NORMAN D, LAPEY KA, MICK E, LEHMAN BK, DOYLE A. Patterns of psychiatric comorbidity, cognition, and psychosocial functioning in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 1993;150(12):1792-8.
- BIEDERMAN J, WILENS T, MICK E, MILBERGER S, SPENCER TJ, FARAONE SV. Psychoactive substance use disorders in adults with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): effects of ADHD and psychiatric comorbidity. *Am J Psychiatry* 1995;152(11):1652-8.
- BLASZCZYNSKI A, STEEL Z, MCCONAGHY N. Impulsivity in pathological gambling: the antisocial impulsivist. *Addiction* 1997;92(1):75-87.
- BLUM K, NOBLE EP, SHERIDAN PJ, MONTGOMERY A, RITCHIE T, JAGADEESWARAN P, NOGAMI H, BRIGGS AH, COHN JB. Allelic association of human dopamine D2 receptor gene in alcoholism. *JAMA* 1990;263(15):2055-60.
- CARLTON PL, MANOWITZ P. Factors determining the severity of pathological gamblers in males. *J Gamb Stud* 1994;10:147-57
- CARLTON PL, MANOWITZ P, MCBRIDE H, NORA R, SWARTZBURG M, GOLDSTEIN L. Attention deficit disorder and pathological gambling. *J Clin Psychiatry* 1987;48(12):487-8.
- CARLTON PL, MANOWITZ P. Behavioral restraint and symptoms of attention deficit disorder in alcoholics and pathological gamblers. *Neuropsychobiology* 1992;25(1):44-8.
- CARROLL KM, ROUNSAVILLE BJ. History and significance of childhood attention deficit disorder in treatment-seeking cocaine abusers. *Compr Psychiatry* 1993;34(2):75-82.
- CASTELLANI B, RUGLE L. A comparison of pathological gamblers to alcoholics and cocaine misusers on impulsivity, sensation seeking, and craving. *Int J Addict* 1995;30(3):275-89.
- CAVEDINI P, RIBOLDI G, KELLER R, D'ANNUCCI A, BELLODI L. Frontal lobe dysfunction in pathological gambling patients. *Biol Psychiatry* 2002;51(4):334-41.
- COMINGS DE, COMINGS BG, MUHLEMAN D, DIETZ G, SHAHBAHRAMI B, TAST D, KNELL E, KOCSIS P, BAUMGARTEN R, KOVACS BW, ET AL. The dopamine D2 receptor locus as a modifying gene in neuropsychiatric disorders. *JAMA* 1991;266(13):1793-800.
- COMINGS DE, ROSENTHAL RJ, LESIEUR HR, RUGLE IJ, MUHLEMAN D, CHIU C, DIETZ G, GADE R. A study of the dopamine D2 receptor gene in pathological gambling. *Pharmacogenetics* 1996;6(3):223-34.
- COMINGS DE, GADE R, WU S, CHIU C, DIETZ G, MUHLEMAN D, SAUCIER G, FERRY L, ROSENTHAL RJ, LESIEUR HR, RUGLE IJ, MACMURRAY P. Studies of the potential role of the dopamine D1 receptor gene in addictive behaviors. *Mol Psychiatry* 1997;2(1):44-56.
- CREWS FT, BUCKLEY T, DODD PR, ENDE G, FOLEY N, HARPER C, HE J, INNES D, LOH EL-W, PFEFFERBAUM A, ZOU J, SULLIVAN EV. Alcoholic neurobiology: changes in dependence and recovery. *Alcohol Clin Exp Res* 2005;29(8):1504-13.
- DE OBALDIA R, PARSONS OA, YOHMAN R. Minimal brain dysfunction symptoms claimed by primary and secondary alcoholics: relation to cognitive functioning. *Int J Neurosci* 1983;20(3-4):173-81.
- ENOCH MA, WHITE KV, HARRIS CR, ROHRBAUGH JW, GOLDMAN D. Alcohol use disorders and anxiety disorders: relation to the P300 event-related potential. *Alcohol Clin Exp Res* 2001;25(9):1293-300.
- EYRE SL, ROUNSAVILLE BJ, KLEBER HD. History of childhood hyperactivity in a clinic population of opiate addicts. *J Nerv Ment Dis* 1982;170(9):522-9.

- GITTELMAN R, MANNUZZA S, SHENKER R, BONAGURA N. Hyperactive boys almost grown up. I. Psychiatric status. *Arch Gen Psychiatry* 1985;42(10):937-47.
- GOODWIN DW, SCHULSINGER F, HERMANSEN L, GUZE SB, WINOKUR G. Alcoholism and the hyperactive child syndrome. *J Nerv Ment Dis* 1975;160(5):349-53.
- GREENFIELD B, HECHTMAN L, WEISS G. Two subgroups of hyperactives as adults: correlations of outcome. *Can J Psychiatry* 1988;33(6):505-8.
- JIMÉNEZ-ARRIERO MA. El alelo Taq1-A1 en el alcoholismo. Tesis doctoral. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid. 2004.
- JIMÉNEZ-ARRIERO MA, RODRÍGUEZ-JIMÉNEZ R, VIDAL DE LA FUENTE J, PONCE ALFARO G. El TDAH: evolución a la edad adulta. *Rev Esp Pediatr* 2005;61(5):495-500.
- JIMENEZ-ARRIERO MA, PONCE G, RODRÍGUEZ-JIMENEZ R, ARAGUES M, GALVAN A, RUBIO G, HOENICKA J, PALOMO T. Taq1-A1 polymorphism linked to the DRD2 gene and p300 in alcoholic patients. *Euro J Psyche* 2006;20(1):45-53.
- JOHANN M, BOBBE G, PUTZHAMMER A, WODARZ N. Comorbidity of alcohol dependence with attention-deficit hyperactivity disorder: differences in phenotype with increased severity of the substance disorder, but not in genotype (serotonin transporter and 5-hydroxytryptamine-2c receptor). *Alcohol Clin Exp Res* 2003;27(10):1527-34.
- JOHNSON EE, HAMER R, NORA RM, TAN B, EISENSTEIN N, ENGELHART C. The Lie/Bet Questionnaire for screening pathological gamblers. *Psychol Rep* 1997;80(1):83-8.
- KING VL, BROONER RK, KIDORF MS, STOLLER KB, MIRSKY AF. Attention deficit hyperactivity disorder and treatment outcome in opioid abusers entering treatment. *J Nerv Ment Dis* 1999;187(8):487-95.
- LAMBERT NM, HARTSOUGH CS. Prospective study of tobacco smoking and substance dependencies among samples of ADHD and non-ADHD participants. *J Learn Disabil*. 1998 Nov-Dec;31(6):533-44.
- LANGENBUCHER J, BAVLY L, LABOUIE E, SANJUAN PM, MARTIN CS. Clinical features of pathological gambling in an addictions treatment cohort. *Psychol Addict Behav* 2001;15(1):77-9.
- LEVIN FR, EVANS SM, KLEBER HD. Prevalence of adult attention-deficit hyperactivity disorder among cocaine abusers seeking treatment. *Drug Alcohol Depend* 1998;52(1):15-25.
- MANNUZZA S, KLEIN RG, BONAGURA N, MALLOY P, GIAMPINO TL, ADDALLI KA. HYPERACTIVE BOYS ALMOST GROWN UP. V. Replication of psychiatric status. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48(1):77-83.
- MANNUZZA S, KLEIN RG, BESSLER A, MALLOY P, LAPADULA M. Adult outcome of hyperactive boys. Educational achievement, occupational rank, and psychiatric status. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50(7):565-76.
- MANNUZZA S, KLEIN RG, BESSLER A, MALLOY P, LAPADULA M. Adult psychiatric status of hyperactive boys grown up. *Am J Psychiatry*. 1998 Apr;155(4):493-8.
- MCCORMICK RA, TABER J, KRUEDELACH N, RUSSO A. Personality profiles of hospitalized pathological gamblers: the California Personality Inventory. *J Clin Psychol* 1987;43(5):521-7.
- MILIN R, LOH E, CHOW J, WILSON A. Assessment of symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder in adults with substance use disorders. *Psychiatr Serv* 1997;48(11):1378-80,1395.
- NOBLE EP. D2 dopamine receptor gene in psychiatric and neurologic disorders and its phenotypes. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2003;116(1):103-25.
- ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. DÉCIMA REVISIÓN DE LA CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL DE LAS ENFERMEDADES. Trastornos mentales del comportamiento y desarrollo. Ed. Meditor, Madrid, 1992.
- PETRY NM, CASARELLA T. Excessive discounting of delayed rewards in substance abusers with gambling problems. *Drug Alcohol Depend* 1999;56(1):25-32.
- PETRY NM. Substance abuse, pathological gambling, and impulsiveness. *Drug Alcohol Depend* 2001a;63:29-38.
- PETRY NM. Pathological gamblers, with and without substance use disorders, discount delayed rewards at high rates. *J Abnorm Psychol* 2001b;110(3):482-7.

- PONCE G, RODRÍGUEZ-JIMÉNEZ R, PÉREZ JA, MONASOR R, RUBIO G, JIMÉNEZ-ARRIERO MA, PALOMO T. Trastorno por déficit de atención e hiperactividad y vulnerabilidad al desarrollo del alcoholismo: empleo de la Wender-Utah Rating Scale (WURS) para el diagnóstico retrospectivo de TDAH en la infancia de pacientes alcohólicos. *Actas Esp Psiquiatr* 2000;28:357-66.
- PONCE G, JIMÉNEZ-ARRIERO MA, RUBIO G, HOENICKA J, AMPUERO I, RAMOS JA, PALOMO T. The A1 allele of the DRD2 gene (TaqI A polymorphisms) is associated with antisocial personality in a sample of alcohol-dependent patients. *Eur Psychiatry* 2003;18(7):356-60.
- POTENZA MN, LEUNG HC, BLUMBERG HP, PETERSON BS, FULBRIGHT RK, LACADIE CM, SKUDLARSKI P, GORE JC. An FMRI Stroop task study of ventromedial prefrontal cortical function in pathological gamblers. *Am J Psychiatry* 2003;160(11):1990-4.
- RODRÍGUEZ-JIMÉNEZ R, PONCE G, MONASOR R, JIMÉNEZ-GIMÉNEZ M, PÉREZ-ROJO JA, RUBIO G, JIMÉNEZ-ARRIERO, PALOMO T. Validación en población española de la Wender-Utah Rating Scale para la evaluación retrospectiva en adultos de trastorno por déficit de atención e hiperactividad en la infancia. *Rev Neurol* 2001;33:138-44.
- RODRÍGUEZ-JIMÉNEZ R, CUBILLO A, JIMÉNEZ-ARRIERO MA, PONCE G, ARAGÜÉS-FIGUERO M, PALOMO T. Disfunciones ejecutivas en adultos con trastorno por déficit de atención e hiperactividad. *Rev Neurol* 2006a;43(11):678-84.
- RODRÍGUEZ-JIMÉNEZ R, AVILA C, JIMÉNEZ-ARRIERO MA, PONCE G, MONASOR R, JIMÉNEZ M, ARAGÜÉS M, HOENICKA J, RUBIO G, PALOMO T. Impulsivity and sustained attention in pathological gamblers: influence of childhood ADHD history. *J Gambler Stud* 2006b;22(4):451-61.
- RODRIGUEZ-JIMENEZ R, AVILA C, PONCE G, IBANEZ MI, RUBIO G, JIMENEZ-ARRIERO MA, AMPUERO I, RAMOS JA, HOENICKA J, PALOMO T. The TaqI A polymorphism linked to the DRD2 gene is related to lower attention and less inhibitory control in alcoholic patients. *Eur Psychiatry* 2006c;21(11):66-9.
- RUGLE L, MELAMED L. Neuropsychological assessment of attention problems in pathological gamblers. *J Ment Nerv Dis* 1993;181(2):107-12.
- SPECKER SM, CARLSON GA, CHRISTENSON GA, MARCOTTE M. Impulse control disorders and attention deficit disorder in pathological gamblers. *Ann Clin Psychiatry* 1995;7(4):175-9.
- TAPERT SF, BARATTA MV, ABRANTES AM, BROWN SA. Attention dysfunction predicts substance involvement in community youths. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41(6):680-6.
- TARTER RE, MCBRIDE H, BUONPANE N, SCHNEIDER DU. Differentiation of alcoholics. Childhood history of minimal brain dysfunction, family history, and drinking pattern. *Arch Gen Psychiatry* 1977;34(7):761-8.
- TUCK RR, JACKSON M. Social, neurological and cognitive disorders in alcoholics. *Med J Aust* 1991;155(4):225-9.
- VITARO F, ARSENEAULT L, TREMBLAY RE. Dispositional predictors of problem gambling in male adolescents. *Am J Psychiatry* 1997;154(12):1769-70.
- WEISS G, HECHTMAN L, MILROY T, PERLMAN T. Psychiatric status of hyperactives as adults: a controlled prospective 15-year follow-up of 63 hyperactive children. *J AM ACAD. Child Psychiatry* 1985;24(2):211-20.
- WILENS TE, BIEDERMAN J, MICK E, FARAONE SV, SPENCER T. Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is associated with early onset substance use disorders. *J Nerv Ment Dis* 1997;185(8):475-82.
- WOOD D, WENDER PH, REIMHER RW. Prevalence of attention deficit disorder, residual type, or minimal brain dysfunction, in a population of male alcoholic patients. *Am J Psychiatry* 1983;140:95-8.



INVESTIGACIÓN BÁSICA Y CLÍNICA
EN DROGODEPENDENCIAS



Impulsividad y abuso de sustancias

Rubio Valladolid, Gabriel.

Servicios de Salud Mental de Retiro, Madrid

Introducción

Se han propuesto diferentes definiciones y conceptos de impulsividad y no parece que exista una visión unitaria de la misma. Se entiende que abarcan conductas pobremente planificadas, prematuramente realizadas, que representan cierto riesgo o que son inapropiadas para la situación y que a menudo conllevan consecuencias indeseadas (1).

Respecto a la relación de la impulsividad con el abuso de sustancias, desde nuestra óptica, existen tres tipos de estudios que la han establecido. En primer lugar se analizarán trabajos experimentales donde se intenta establecer que la impulsividad surge como consecuencia del uso de la sustancia (fenómeno inducido). En segundo lugar expondre-

mos los resultados de estudios clínicos realizados en sujetos dependientes de sustancias, donde se constata la elevada prevalencia de conductas impulsivas, determinadas por autoinformes o mediante pruebas conductuales. En estos trabajos se hipotetiza que la impulsividad puede ser un factor de vulnerabilidad para las conductas adictivas. Por último se analizará la prevalencia de conductas adictivas en muestras clínicas de pacientes diagnosticados de trastornos por descontrol de impulsos. Este tipo de trabajos señalan una relación mucho más estrecha entre ambos trastornos, de forma que las conductas adictivas se contemplan como un cuadro clínico más dentro de los denominados "trastornos por descontrol de impulsos".

Aproximación conductual a la impulsividad

En investigación animal y humana se han considerado diferentes paradigmas para evaluar la impulsividad, a continuación resumiremos aquellos que más se han utilizado en estudios de abuso de sustancias.

Inhibición conductual

Las sustancias que disminuyen la transmisión serotoninérgica atenúan la supresión conductual inducida por el castigo, también atenúan la supresión conductual inducida por lo novedoso. Con estas bases, Soubrié concluía que las neuronas serotoninérgicas entraban en juego cuando se requería la inhibición conductual o cuando aparecía un conflicto entre hacer o no hacer determinada tarea (2).

Según este autor los niveles bajos de 5-HIAA en LCR se asociaban con conductas agresivo-impulsivas, violencia, trastorno obsesivo-compulsivo y alcoholismo. Linnoila et al (3) encontraban que el 5-HIAA estaba disminuido en LCR de sujetos con agresividad impulsiva pero no en sujetos que planificaban la agresividad. Además, la disminución en 5-HIAA se asociaba con falta de control de los impulsos y los niveles altos de testosterona libre lo estaban con la agresividad.

Se cree que al menos el receptor 5-HT-1b está específicamente asociado a impulsividad, ya que en los ratones donde falta dicho receptor aparece impulsividad motriz (4).

La ley del emparejamiento y la demora del refuerzo

En muchos paradigmas la impulsividad se ha considerado como lo opuesto al auto-

control, de forma que se ha convertido en una función de la demora del refuerzo. De tal manera que cuanto mayor fuese capaz de soportar la demora, menos impulsividad había. Esto ha sido útil porque se puede medir en el laberinto, pero ha llevado a la simplificación y a considerar la impulsividad como algo unitario (5). Una versión de la demora del refuerzo es la denominada "delay discounting" (pérdida del valor subjetivo de la recompensa por la demora). En este tipo de estudios los sujetos son expuestos a dos condiciones experimentales diferentes. De un lado, realizan la tarea de elegir entre refuerzos inmediatos pero de escaso valor económico frente a otros donde la demora es mayor, aunque el valor del incentivo económico es mucho más alto. Las puntuaciones en esa tarea se comparan con las obtenidas en otro experimento donde el sujeto ha de elegir entre recibir la droga de la que se depende de forma inmediata aunque en pequeña cantidad, frente a demorar la consecución pero obteniendo mayor cantidad. Algunos investigadores unen ambas tareas y piden al sujeto que elija entre cantidad de sustancia con una cierta inmediatez y una recompensa económica con determinada demora. En estas pruebas se evalúa el valor subjetivo (económico) que puede tener el incentivo y la demora (6).

El tiempo de reacción

En diferentes pruebas de laboratorio, la impulsividad va relacionada con una respuesta más temprana, es decir con un menor tiempo de reacción. Esto ha llevado a considerar que los impulsivos tenían un problema en la discriminación temporal. Para algunos autores

los animales impulsivos pierden la capacidad de regular su propia conducta en el tiempo, aunque no les imposibilita para hacer una discriminación temporal precisa. Para otros autores, la disminución de la transmisión serotoninérgica incrementa la posibilidad de cambio entre dos respuestas alternativas (7). Es decir, que en la respuesta a las tareas podrían existir al menos dos procesos: el tiempo de reacción (timing) y la capacidad de cambio rápido a otra tarea (switching).

La impulsividad como fenómeno multifactorial

Eveden (8) ha llevado a cabo una serie de ensayos donde ha puesto de relieve la intervención de varios procesos en la impulsividad. En sus experimentos, cuanto más se demoraba la respuesta, los animales elegían reforzadores inmediatos y pequeños, frente a otros más intensos pero también más tardíos. Por lo tanto, la sensibilización a la demora del refuerzo podía ser demostrada simplemente programando grandes o pequeñas demoras y grabando los cambios en las preferencias. Los autores han analizado los siguientes aspectos de la impulsividad:

- a) La preparación para la respuesta, puesta de manifiesto por la distribución en el tiempo de respuesta y la exactitud en la discriminación visual.
- b) La ejecución de la conducta, evidenciada por la cadena de intentos que el animal debía finalizar hasta conseguir el refuerzo.
- c) La evaluación del resultado, puesta de manifiesto por la preferencia de pequeños refuerzos, frente a los grandes, en series de demora.
- d) Respuesta prematura, caracterizada por responder antes de obtener la información necesaria para dar una adecuada respuesta. La amfetamina, por ejemplo, incrementa la respuesta prematura pero no el tiempo de reacción, de forma que la capacidad de la información para conducir una respuesta adecuada podría contrarrestar los efectos psicomotores de estas sustancias. Según los autores, la respuesta prematura parece estar más relacionada con la ejecución que con la preparación. De alguna manera, la falta de respuesta o rehusar a responder, no es sino la puesta en marcha de una serie de cadenas de conducta que tienen como finalidad "no responder". La respuesta prematura parece ser sensible a las manipulaciones de los receptores 5-HT-2. Se ve disminuida por los antagonistas 5-HT-2 e incrementada por los agonistas 5-HT-2. Este factor podría ser un buen paradigma del trastorno por déficit de atención e hiperactividad.
- e) La persistencia se trata de otra dimensión que puede ser definida como la tendencia a mantener una conducta dirigida a una meta, durante un tiempo en circunstancias desfavorables

Impulsividad como factor inducido por el uso de sustancias

En este apartado se resumirán los circuitos neuronales implicados en el abuso de sustancias y se expondrán los trabajos experimentales en los que se ha intentado equiparar la impulsividad con un fenómeno inducido por el abuso de drogas. Desde esta óptica, el consumo de drogas pone en marcha una serie de mecanismos conductuales asociados a la sensibilización, donde el valor de la droga de abuso (del incentivo) propicia que el sujeto priorice su consecución, bien actuando más rápidamente para obtenerla o prefiriéndola frente a otros incentivos más potentes pero también más demorados. Posteriormente se considerarán las alteraciones que las drogas de abuso ocasionan en los circuitos frontales lo que conlleva disfunciones en el control inhibitorio que realizan esas estructuras.

a) Uso drogas y sensibilización del incentivo como mecanismo explicativo de la potencia del impulso

Se considera que las drogas de abuso interactúan con el circuito dopaminérgico mesolímbico, de forma que en dicho circuito es donde quedan reforzadas sus propiedades. La exposición repetida a las drogas de abuso puede producir una sensibilización conductual y neuroquímica, de forma que subsecuentes exposiciones a drogas producen un incremento de la respuesta conductual de búsqueda de drogas (9, 10). El fenómeno de la sensibilización puede ser relevante para entender la adicción a drogas porque implica un incremento del valor incentivo de la sustancia y porque puede llevar al consumo compulsivo de la misma.

Aunque el circuito de recompensa más estudiado viene representado por el núcleo accumbens y el área tegmental ventral, no obstante representa un pequeño fragmento de los circuitos neuronales que median los efectos de las drogas sobre la conducta. Se sabe que las eferencias de áreas corticales y límbicas hacia el estriado son capaces de modular a dicha estructura así como las de los circuitos motores. Los efectos de las drogas sobre las regiones corticales pueden explicar algunas de las alteraciones en procesos como el aprendizaje, memoria e inhibición conductual, de forma que los estímulos asociados al uso de las drogas adquieren una mayor capacidad de regular la conducta del sujeto. De hecho la conducta de búsqueda de droga puede derivar de dos distintos procesos en los que puede estar involucrada la impulsividad. En el primero, la adicción puede caracterizarse por un aumento en la fuerza del impulso que lleva hacia el consumo de la sustancia (por incrementar las propiedades incentivas de la droga y/o por aumentar las cualidades reforzantes de la sustancia). En el segundo, puede estar caracterizado por una disminución en la capacidad de inhibir cognitivamente dicho impulso.

Refuerzo e impulsividad: papel del sistema dopaminérgico

El sistema dopaminérgico se ha implicado en la conducta de búsqueda de droga. El incremento de la disponibilidad de dopamina en el núcleo accumbens parece mediar los efectos reforzantes de las drogas. También se ha señalado que debido al "proceso opoente", la disminución de la dopamina

ocurrida tras el consumo incitaría a volver a buscar la droga. No obstante, hay evidencias que van más allá del proceso opoente para explicar los sucesivos consumos. Así, se ha evidenciado que la presencia de estímulos con propiedades aversivas (choques eléctricos) incrementan la liberación de dopamina en núcleo accumbens (11). Además, se ha demostrado que tanto el refuerzo como el castigo condicionados son potenciados por la administración de anfetamina a nivel sistémico o en el interior del núcleo accumbens (12). De ahí que se haya postulado que la dopamina en el núcleo accumbens no está exclusivamente relacionada con la mera distinción entre refuerzo o anhedonia, sino que el sistema es crítico para las conductas de salida (gating behavior) en los casos de variaciones de valencias y demandas conductuales. Así, el aumento de dopamina en el núcleo accumbens puede afectar a la capacidad del estímulo con cualidades motivacionales de incentivo para modificar la respuesta conductual, independientemente de que el estímulo esté asociado con acontecimientos apetitivos o aversivos.

Es decir, que dicho fenómeno puede ser relevante para explicar la administración de drogas, las causas de la recaída y la respuesta a reforzadores condicionados. Los efectos reforzantes o aversivos pueden ejercer un efecto de inducción o de reinstauración del consumo de drogas, una vez que éstas hayan sido abandonadas. Esto puede ocurrir como consecuencia de que el reforzador primario (la droga) o el estrés provocan liberación de dopamina en el núcleo accumbens. En humanos se ha visto que los estímulos asociados a la droga son capaces de promover el consumo. Se especula, por tanto, que las neuronas del mesencéfalo ventral que se proyectan hacia el núcleo accumbens se activan

potentemente por los estímulos asociados con el refuerzo positivo.

Los estudios en los que se han utilizado reforzadores de segundo orden, es decir estímulos condicionados a las drogas (no la propia sustancia), han demostrado que son capaces de estimular el consumo, y que en dicho proceso también intervienen el sistema dopaminérgico mesolímbico, y en particular el núcleo accumbens (13).

El sistema dopaminérgico mesolímbico no sólo ha sido implicado en los procesos de recompensa, sino también en el de sensibilización, aunque la relación entre ambos ha recibido escasa atención. La pre-exposición a cocaína, morfina u otras drogas se ha visto que incrementar el valor de refuerzo de las drogas. La sensibilización locomotriz, puede también reflejar un proceso motivacional aumentado, de forma que los estímulos ambientales adquieren una serie de características motivacionales que dirigen la conducta (14). Teniendo en cuenta que el sistema mesolímbico dopaminérgico influye directamente tanto en las propiedades reforzantes como en la sensibilización, se puede hipotetizar que este sistema desempeña un papel esencial en las adicciones al intervenir en la asociación estímulo-recompensa. Existen importantes evidencias de que los efectos motivacionales incentivos de las drogas estimulantes pueden ser sensibilizados o aumentados tras la exposición repetida a estimulantes.

La exposición crónica a la droga puede tener un potente efecto sobre la respuesta a estímulos condicionados y por las alteraciones inducidas por la droga en la respuesta. Es más, se ha visto que la administración de una droga (opiáceos) puede incrementar la respuesta condicionada a otra droga dis-

tinta. Estos fenómenos son claramente relevantes para el abuso de sustancias porque sugieren que las repetidas exposiciones consiguen incrementar el valor incentivo de la droga y el de los estímulos condicionados a las mismas (15-17).

Por lo tanto, el sistema dopaminérgico expuesto a las sustancias de abuso posibilita el aumento del valor incentivo de dicha sustancia, por lo que se incrementa la conducta de búsqueda de dicha droga. Trasladando estos conceptos a los paradigmas relacionados con la impulsividad, puede hipotetizarse que este incremento del valor incentivo haría que se prefiriese una pequeña cantidad de droga de forma inmediata, que demorar dicho consumo durante un cierto tiempo para obtener una "mayor recompensa" (los beneficios de la abstinencia, la evitación de complicaciones derivadas del uso, etc). Además, el mayor valor incentivo asociado a una droga puede hacer que los procesos atencionales se orienten a la consecución de la sustancia, lo que podría explicar cadenas conductuales subyacentes en las recaídas, como son las "decisiones aparentemente irrelevantes".

Otros circuitos implicados en el aprendizaje de los estímulos condicionados

La amígdala ha sido directamente implicada en el control de la conducta debido al emparejamiento de los estímulos relacionados con la recompensa. De hecho existen varios estudios en los que se ha puesto de relieve su papel mediador en el aprendizaje de los procesos relacionados con el incentivo (la droga) y con los estímulos condicionados al incentivo (18).

En los estudios de adicción a drogas reali-

zados con animales de experimentación se han involucrado al menos dos áreas amígdalares: el núcleo central de la amígdala y el complejo lateral-basal de dicha estructura. El núcleo central está ampliamente conectado con el hipotálamo y tronco cerebral mediando las respuestas consumatorias y autonómicas del estímulo con el incentivo. Holland y Gallagher (18) han argumentado que estos efectos pueden representar una contribución de dicho núcleo al proceso atencional de los estímulos condicionados. El complejo lateral-basal de la amígdala está conectado a núcleos implicados en el aprendizaje motor, así como con el núcleo accumbens. De tal manera que las lesiones del complejo no son capaces de afectar la conducta de paralización pero suprimen la conducta operante condicionada. En diversos estudios se ha demostrado que las lesiones basolaterales de la amígdala bloquean el condicionamiento de los reforzadores de segundo orden y deterioran la devaluación del reforzador (19,20). Estos datos sugieren que los núcleos basolaterales de la amígdala están involucrados en crear lazos de asociaciones estímulo-respuesta que parecen contribuir a la búsqueda de droga y a la recaída, y también parecen ser críticos para la representación y transferencia de información sobre el valor motivacional de los estímulos condicionados hacia el aprendizaje motor.

Grant et al (21) y Childress et al (22) han demostrado que los estímulos condicionados a las drogas (jeringas, papelina) pueden producir un incremento de la actividad metabólica dentro de la amígdala, así como en regiones del cortex frontal.

Otros estudios han indagado sobre el papel de las catecolaminas dentro de la amígdala en el aprendizaje del estímulo condiciona-

do. El aumento de la función dopaminérgica en la amígdala basolateral debido a la administración intracerebral de anfetamina puede incrementar la tasa de adquisición del estímulo condicionado (23). La cocaína y anfetamina también han demostrado que facilitan la consolidación de la memoria en una prueba de inhibición de la evitación (24), y los efectos de la cocaína en estas tareas de evitación pueden ser bloqueados lesionando la amígdala (25). Así, durante estas situaciones en las que se liberan monoaminas en la amígdala, las asociaciones entre los estímulos esteroceptivos y la recompensa pueden verse incrementadas o adquirir mayor eficacia. Esto es extremadamente relevante en el contexto de los estímulos con valor incentivo, de modo que los psicoestimulantes y el estrés, pueden producir aumento en la liberación de dopamina en la amígdala, núcleo accumbens y corteza prefrontal. La hipótesis de Jentsch y Taylor (14) es que durante la autoadministración de drogas se produce un incremento de dopamina en la amígdala y en otras regiones cerebrales, de forma que las asociaciones entre las cualidades reforzantes de la sustancia y los estímulos esteroceptivos son fuertemente aprendidos, explicando así, en parte, el potente control de estos estímulos sobre la conducta.

Recientes trabajos han demostrado también que la exposición a estímulos repetidos con anfetamina puede producir sensibilización dopaminérgica dentro de la amígdala y pueden facilitar el aprendizaje apetitivo incluso cuando la droga ha sido eliminada (26). Estos cambios en el aprendizaje incentivado pueden también estar mediados por otros cambios en los mecanismos de señales de transducción de la amígdala. Se ha demostrado que la exposición crónica a la cocaína o anfetamina puede aumentar el aprendiza-

je de la asociación estímulo-recompensa, en parte por la alteración de las enzimas implicadas en la vía de la adenil-ciclasa (14). En definitiva, lo que se proponen son dos mecanismos por los que se incrementa la impulsividad para la conducta de búsqueda de droga ocasionada por el consumo de sustancias. El primero se debe a un incremento de la dopamina en el núcleo accumbens, como consecuencia de que el repetido consumo puede provocar un incremento en la respuesta a los estímulos condicionados. El segundo mecanismo propone que la adquisición de las asociaciones estímulo-respuesta que contribuyen al refuerzo condicionado puede verse aumentado por las neuroadaptaciones inducidas por las drogas dentro de la amígdala. Estos mecanismos subcorticales pueden revelar un aumento de la potencia del impulso hacia la búsqueda de drogas. Esta perspectiva relacionada con la potencia del estímulo, es coincidente con la del valor del incentivo y podría solaparse con los paradigmas de la impulsividad circunscritos a la demora en el refuerzo y a la disminución de los tiempos de reacción.

b) Uso de drogas y lesiones en circuitos frontales como mecanismo explicativo de la falta de inhibición conductual

Los animales y las personas disponen de mecanismos conductuales de control de los estados motivacionales (impulsos) que pueden ser innatos o condicionados. Estos estados pueden estar relacionados con el deseo de búsqueda de comida, bebida, relaciones sexuales, con la búsqueda de otros reforzadores primarios, así como de las drogas de abuso. Sin embargo, parece existir un mecanismo activo de control inhibitorio que modula este tipo de respuesta. Este mecanismo

puede ser el substrato a través del cual se suprimen las respuestas y los reflejos que son rápidamente desencadenados por determinados estímulos, de forma que mecanismos cognitivos más lentos puedan llevar a cabo una conducta más apropiada. Esta forma de inhibición de los impulsos parece ser la principal función del sistema frontoestriado, además la disfunción de dicho sistema provoca diferentes estados patológicos relacionados con la impulsividad (27,28). La corteza frontal es responsable de una serie de funciones que pueden verse afectadas por la exposición a drogas. El daño ocasionado en las regiones corticales que son activadas por las señales elicitoras de ansia de consumo (craving) pueden llevar a marcados déficits cognitivos como el deterioro del control inhibitorio y déficits en la memoria de trabajo (27-29). La desinhibición secundaria del daño frontal hace que la conducta del sujeto pueda estar guiada por respuestas previamente condicionadas o por otras más poderosas aunque sean inapropiadas a la situación actual (27). También el daño ocasionado en la corteza orbitofrontal o límbica les lleva a los individuos a responder preferencialmente a recompensas pequeñas pero inmediatas, antes que a recompensas más potentes pero demoradas (28). Así, cuando la corteza prefrontal está lesionada, la conducta del individuo comienza a estar dominada por tendencias más primitivas, que resultan de estados instintivos, de asociaciones condicionadas o de respuestas reflejas inconscientes.

Diferentes trabajos señalan que las lesiones en el **circuito prefrontal dorsolateral** podrían estar relacionadas con las tareas en las que se ha de discriminar entre seguir o no seguir con la acción, y en este caso concreto entre continuar o volver atrás (go/no-go discrimi-

nation task)(30). Cuando un animal de experimentación ha aprendido una tarea y se le enseña a que modifique su conducta "para volver atrás"(para dejar de hacerla por otra), el animal que participa en la prueba debe suprimir la respuesta condicionada previamente y aprender una nueva respuesta. Si se provoca una lesión en el circuito prefrontal dorsolateral, se dificulta la posibilidad de un nuevo aprendizaje, de forma que surgen conductas más primitivas y/o más instintivas.

Las pruebas de laboratorio en las que el animal debe aprender a encontrar un objeto que se encuentra detrás de una pantalla transparente fueron desarrolladas originariamente para explorar la evolución del control inhibitorio de los niños. De alguna manera, se requiere de una estrategia cognitiva que inhiba la respuesta de alcanzar el objeto de forma rápida -atravesando el espejo-, y que dirija las acciones necesarias para encontrarlo. Las deficiencias en este tipo de tareas pueden producirse por lesión en las **vías orbitofrontales**, reflejando un incremento de los efectos apetitivos del refuerzo sobre la conducta (30).

El **circuito fronto-ventromedial** (o prelímbico), por su posición dentro del circuito límbico, puede ser un elemento donde las drogas de abuso interaccionen de forma importante. Dicho circuito recibe importantísimas aferencias del núcleo accumbens, a diferencia del estriado que parece estar más interconectado con la amígdala. Las lesiones de este circuito provocan una disfunción de los mecanismos de extinción en monos (31). La lesión de este circuito les dificulta la posibilidad de modificar su conducta pese a los cambios en el refuerzo de las contingencias.

En conjunto, todos estos experimentos sugieren que la respuesta inhibitoria constituye un

proceso activo de modulación de las asociaciones estímulo-recompensa, permitiendo a los animales de experimentación o a los individuos, cambiar entre antiguas y nuevas contingencias e inhibir las respuestas inapropiadas a los estímulos condicionados.

El tipo de control inhibitorio que se pierde como consecuencia de las lesiones del cortex frontal puede variar según tareas y dependiendo de la función cognitiva evaluada. Un reciente estudio con monos demostraba que las lesiones de la corteza frontolateral ocasionaban déficits en la dimensión que abarca la capacidad de cambiar de conducta, mientras que las lesiones en la corteza fronto-orbital causaban déficits en las tareas en las que el animal tenía que discriminar para retroceder en su conducta y buscar otra alternativa. Dias et al (30) han argumentado que estas disfunciones reflejan, respectivamente, déficits en el control inhibitorio a nivel de la atención selectiva y en el nivel de las asociaciones estímulo-recompensa.

Basándose en estos datos, algunos investigadores (30,32) han especulado que la desinhibición del sistema de los ganglios basales en pacientes que tienen lesiones en los lóbulos frontales contribuye a la falta de control. Así, el cortex frontal y la disfunción estriatal pueden ambas jugar un papel en la impulsividad, resultante de un déficit en la respuesta de inhibición. Por estas razones, la disfunción cognitiva fronto-cortical puede ser extremadamente relevante para el abuso de drogas.

Si el sujeto presenta alteraciones en la función del cortex frontal o si la exposición a drogas se prolonga en el tiempo pueden verse afectadas las funciones de control inhibitorias que ejerce la corteza frontal, así como la capacidad de modular las respuestas condicionadas o incondicionadas. Este deterioro del control inhibitorio unido a un incremento progresivo de los efectos reforzantes condicionados del consumo de drogas podrían representar un estado en el que estos estímulos relacionados con el refuerzo pueden de forma virtual dominar la respuesta. Así, la conducta de búsqueda de droga puede resultar de un sinergismo entre dos fenómenos. El primero, relacionado con un incremento en la potencia / fuerza del impulso, y el segundo por el hecho de que la capacidad de inhibir dicho impulso pueda estar disminuida.

Una de las críticas que pueden hacerse a este modelo es que equipara aprendizaje con impulsividad. De alguna manera el sujeto adicto aprende de forma "patológica" lo que ha relacionado con la adquisición de la sustancia, hasta el punto de preferirla, pese a las consecuencias perjudiciales del consumo. En este proceso de aprendizaje, las drogas utilizan los mismos sustratos neuroanatómicos que otros fenómenos, por lo que no queda claro cuando la "impulsividad funcional" (rápido aprendizaje) pasa a ser disfuncional o patológica, ni qué fenómenos pueden subyacer para que unos sujetos puedan ser capaces de "usar" las drogas sin que emerja la adicción, mientras que en otros se establezca con pequeños consumos.

Mecanismos moleculares que relacionan impulsividad y adicción

Dopamina

Parece claro que los reforzadores primarios y los condicionados pueden producir incrementos fásicos en la transmisión dopaminérgica del prosencéfalo, y puede que esta liberación de dopamina sea una señal para la plasticidad y para el aprendizaje (33). Así, la liberación de dopamina en el cortex prefrontal puede temporalmente suprimir la influencia del control inhibitorio de la corteza prefrontal, permitiendo un rápido aprendizaje o la respuesta a un estímulo apetitoso particular (34). Adicionalmente, debería de tenerse en cuenta que la respuesta fásica dopaminérgica de la corteza prefrontal ocurre tras la exposición crónica a las drogas puede verse relacionada con la reducción en la función tónica dopaminérgica en esa región cerebral (33). Es decir, el incremento de dopamina ocurrido tras la administración de la droga, provoca un mayor aprendizaje de las asociaciones (estímulo-respuesta) relacionadas con la sustancia; mientras que la disfunción tónica subsecuente estaría relacionada con una disminución del control inhibitorio cortical, por lo que las conductas "tienden a hacerse impulsivamente".

Varias líneas de investigación apoyan la noción de que la corteza frontal puede contribuir de forma crítica en el proceso adictivo. Se ha señalado que la desinhibición conductual producida por déficits en la función cortical frontal puede aumentar el desarrollo de búsqueda de sustancias, así como alterar la respuesta a estímulos asociados. Los efectos de las lesiones en esta área son opuestos a los ocasionados por lesiones en los núcleos

basolaterales de la amígdala (bloquean el condicionamiento de los estímulos de segundo orden). Algunos autores postulan que la dopamina cortical liberada tónicamente inhibe los sistemas dopaminérgicos subcorticales y que una pérdida relativa de la función dopaminérgica (inducida por el consumo continuado de drogas) puede resultar en una vulnerabilidad para la autoadministración de drogas estimulantes o para el desarrollo de sensibilización locomotriz tras repetición de la exposición a drogas. Todas las drogas evaluadas hasta ahora en humanos, se sabe que incrementan la dopamina en la corteza prefrontal.

Se sabe que la función cognitiva cortical y en particular el control inhibitorio se ve afectado por la exposición crónica a las drogas de abuso. Tras la administración crónica de anfetaminas se ha visto un deterioro en la función cognitiva cortical, déficits de atención, memoria verbal y demora en la recuperación de recuerdos (35). También la exposición crónica puede influir en la desinhibición conductual por otras vías neuroquímicas. Así, el aumento en el aprendizaje de estímulo-respuesta y el deterioro en el control inhibitorio por el consumo crónico de anfetamina puede servir para ocasionar un tipo de conducta caracterizado por una tendencia a la búsqueda de sustancia y la recompensa, así como por la respuesta a los estímulos relacionados.

Se ha demostrado que las anfetaminas administradas a dosis progresivas, pueden ser neurotóxicas para las neuronas monoaminérgicas, causando disminución de las concen-

traciones de dopamina, serotonina y noradrenalina en la corteza prefrontal y estriado.

La hipótesis de Jenstcher y Taylor (14) es que el consumo crónico de drogas produce una hipofunción dopaminérgica y otros cambios en la neurobiología cortical que llevan a un deterioro en la capacidad controlar la conducta elicitada por los estímulos condicionados. Esta hipofunción dopaminérgica puede ser consistente con una disminución del recambio dopaminérgico basal, acompañado por una mayor respuesta al estrés o a la exposición a drogas, como predice el modelo tónico-fásico de liberación de dopamina (33).

En resumen, como puede verse en las figuras 1 y 2, el consumo de drogas ocasiona en la corteza frontal una disfunción que provocaría la incapacidad para modular las conductas relacionadas con la recompensa. Esta disfunción se traduciría en una disminución dopaminérgica en dicha región y en una pérdida del control inhibitorio.

Si a esto se le une que el consumo de drogas hace que los estímulos condicionados a ellas adquieran un valor incentivo más preponderante, nos encontraremos con una conducta dirigida hacia el consumo y con dificultades para inhibirla.

Serotonina

Resulta interesante señalar que de forma empírica los fármacos con actividad serotoninérgica constituyen una estrategia fundamental en el tratamiento de los trastornos donde predomina la impulsividad.

Estos cuadros donde predomina la impulsividad. Respecto de su utilidad en el tratamien-

to de las conductas adictivas los resultados no son tan concluyentes. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina no han demostrado su eficacia a medio y largo plazo, aunque sean capaces de disminuir la ingesta de alcohol durante los primeros días de tratamiento (36).

Si bien desde una perspectiva terapéutica la relación de la serotonina con las adicciones no está fundamentada, por el contrario existen otro tipo de estudios que la sostienen, aunque de forma indirecta. De un lado existen evidencias entre la función serotoninérgica y la agresividad impulsiva (presente en muchos dependientes de drogas) así como de la relación entre las funciones serotoninérgica y dopaminérgica en corteza frontal. Una cepa de ratones que no disponen del receptor 5-HT-1b presenta un aumento notable de la actividad dopaminérgica en el SNC y un aumento en su vulnerabilidad a las drogas de abuso (37). También se sabe que el consumo de drogas como el alcohol puede dar lugar a disfunciones serotoninérgicas (36).

Noradrenalina

El papel de este neurotransmisor en la agresividad-impulsiva estuvo inicialmente relacionado con la idea de que la reducción de la actividad noradrenérgica, era la responsable de que los pacientes deprimidos con bajos niveles de 5HIAA, no dieran muestras de agresividad, al amortiguar el efecto producido por la ausencia de serotonina. También se ha visto que la inyección intrahipotalámica de noradrenalina facilita la agresión afectiva en gatos, mediante su actuación sobre receptores del tipo alfa-2 (38).

En algunos estudios se ha descrito una correlación positiva entre los niveles de MHPG en

LCR y una historia de agresión, pero estudios posteriores con muestras más amplias no confirmaron estos resultados (39). También se ha descrito una significativa, aunque modesta, correlación inversa entre MHPG libre en plasma e historia de agresión en sujetos con trastornos de personalidad (38).

Estos datos apuntan a que una desregulación de la función noradrenérgica podría contribuir a la agresividad / impulsividad de determinadas personas. Esto explicaría el que antagonistas beta-adrenérgicos, como el propranolol y el pindolol hayan dado resultados positivos en el tratamiento de la

impulsividad agresiva en pacientes con lesiones orgánicas cerebrales (40).

Algunos autores han propuesto un modelo de impulsividad basándose en la serotonina, donde se establecen relaciones con los otros dos neurotransmisores (figura 3). Así, la disfunción serotoninérgica provocaría un déficit en el control inhibitorio dopaminérgico y noradrenérgico lo que podría explicar parte de los efectos anti-impulsivos que tienen fármacos como los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, los antipsicóticos y los betabloqueantes.

La impulsividad como factor de vulnerabilidad para el abuso de drogas

Dos son los tipos de estudios que han abordado el problema de la impulsividad como factor de vulnerabilidad para el abuso de sustancias, de un lado están los trabajos en los que se ha intentado poner de manifiesto que los individuos con abuso de sustancias puntúan de forma más elevada que los controles en las escalas de impulsividad. De otro, son cada vez más numerosos los estudios constatan que en esos pacientes existe una alteración en las pruebas conductuales que evalúan la demora en el refuerzo.

Determinaciones en diferentes instrumentos de evaluación y en pruebas conductuales

La impulsividad ha sido relacionada en múltiples estudios con los trastornos por uso de sustancias. Así, de modo general, puede decirse que se han encontrado elevadas

puntuaciones de impulsividad en sujetos con trastornos por uso de sustancias (Tabla 1).

Utilizando el California Personality Inventory (CPI), McCormick et al (41) estudiaron una muestra de 70 sujetos diagnosticados de juego patológico, 70 alcohólicos en tratamiento y 70 controles con patología médico-quirúrgica. Los alcohólicos y los jugadores patológicos diferían de los controles en medidas de socialización, auto-control y flexibilidad. Los alcohólicos y los jugadores patológicos puntuaban más bajo que los controles en la escala de auto-control, que mide la habilidad para moderar los impulsos e inhibir una acción, cuando es adaptativo hacerlo.

Rosenthal et al (42) utilizaron el Cuestionario de personalidad de Eysenck en 297 pacientes ingresados por trastornos relacionados con el uso de sustancias (202 varones y 95

mujeres). Como grupo eran más impulsivos (alto psicoticismo), más introvertidos (baja extroversión) y más ansiosos (alto neuroticismo), que los datos normativos de la escala.

En sujetos que abusaban de MDMA, Parrott et al (48) utilizando la escala IVE (Impulsiveness, Venturesomeness, and Empathy) encontraban puntuaciones más altas en impulsividad en 12 sujetos que referían consumos importantes (30-1000 ocasiones) en comparación con un grupo control formado por 22 no-consumidores.

Ketzenberger et al.(51) compararon las puntuaciones de impulsividad en 54 alcohólicos abstinentes y 351 controles de una muestra comunitaria. Los alcohólicos puntuaban más alto que los controles en impulsividad.

Moeller et al (40) estudiaron en 50 dependientes de cocaína, la relación entre impulsividad medida por la Escala de Impulsividad de Barratt (BIS-11), y la gravedad del consumo de cocaína. Encontraban una correlación positiva y significativa entre las puntuaciones totales del BIS-11 y el consumo medio de cocaína referido, así como con los síntomas de abstinencia.

Como señalamos previamente, además de las valoraciones obtenidas en cuestionarios, se han realizado estudios con medidas conductuales de laboratorio. Allen et al. (44) compararon las medidas de impulsividad de 32 sujetos con historia positiva de dependencia a tóxicos (grupo tóxico +) con 26 sujetos sin historia de uso de tóxicos (grupo tóxico-). Los sujetos tóxico + obtuvieron puntuaciones más altas que los tóxico - en los cuestionarios de impulsividad. En la prueba conductual se utilizaba el paradigma de la tolerancia a la demora ("delay discounting"). Los sujetos tóxi-

co + elegían la opción impulsiva más frecuentemente, aunque la diferencia no fue significativa. Es decir, la demora más larga tolerada para el premio mayor era menor en el grupo tóxico+, aunque no de forma significativa. Sin embargo, la demora media mantenida para el premio mayor fue significativamente más elevada en el grupo tóxico-.

Siguiendo este paradigma conductual, otros estudios han encontrado que los sujetos con trastornos por uso de sustancias restan valor subjetivo a las recompensas demoradas más rápidamente que los no abusadores, tendiendo a elegir recompensas inmediatas aunque de menor valor frente a recompensas de mayor valor aunque con más demora.

En una muestra de adictos a heroína comparados con controles, Madden et al (43) encontraban que los sujetos con dependencia a opiáceos, restaban valor subjetivo a las recompensas económicas demoradas, más que los controles. Además, los dependientes de opiáceos preferían pequeños valores de heroína con escasa demora frente a importantes, pero demorados, recompensas económicas.

Similares resultados fueron hallados por el grupo de Kirby (47). Utilizando el mismo paradigma, compararon 56 adictos a heroína con 60 controles. La tasa de descuento del valor subjetivo a recompensa demorada de los adictos a heroína era el doble que la de los controles, de manera significativa. Esas tasas correlacionaron positivamente y de manera significativa, con las puntuaciones de impulsividad obtenidas en los cuestionarios I.5 de Eysenck y BIS-10 de Barrat.

También se han realizado estudios de este tipo en alcohólicos y en fumadores. Vuchi-

nich et al. (45), encontraban una mayor disminución de valor subjetivo a la recompensa demorada en un grupo de bebedores sociales importantes y en un grupo de bebedores problema, en comparación con bebedores moderados. Petry et al. (52) realizaron un estudio en 19 alcohólicos en activo, 12 alcohólicos abstinentes y 15 controles. El mayor descuento subjetivo del valor de la recompensa se producía en los alcohólicos activos, las puntuaciones intermedias las obtuvieron los abstinentes y las más bajas el grupo control. El alcohol perdía valor subjetivo con la demora mucho más rápidamente que el dinero.

Bickel et al (48) estudiaron con este paradigma un grupo de 23 fumadores de larga evolución, 22 fumadores recientes y 21 ex-fumadores. Los fumadores del primer grupo descontaban el valor subjetivo de la recompensa monetaria demorada más que los otros grupos. Los fumadores recientes y los ex-fumadores no se diferenciaban entre sí. Para los fumadores de larga evolución los cigarrillos demorados perdían valor subjetivo más rápidamente que el dinero demorado. Los autores concluían que fumar tabaco, como otras formas de dependencia a tóxicos, se caracterizaba por una rápida pérdida de valor subjetivo de las recompensas demoradas.

Mitchel et al. (46) compararon la impulsividad entre un grupo de 20 fumadores habituales y otro grupo de 20 nuevos fumadores. Utilizaron diferentes cuestionarios y la tarea conductual del descuento subjetivo de la demora. En los cuestionarios de personalidad los fumadores habituales presentaban estadísticamente mayor impulsividad. En la tarea conductual, los fumadores habituales elegían, más frecuentemente, la recompen-

sa monetaria pequeña e inmediata, sobre la mayor pero con más demora. Las correlaciones entre cuestionarios y tarea conductual fueron pequeñas.

Reilly, Roll y Downey (50) midieron la relación entre la impulsividad y la preferencia por recompensas inmediatas (dinero) o demoradas (vales para canjear) en un grupo de sujetos en tratamiento por abuso de sustancias. Encontraban que para idénticos valores, los sujetos preferían el dinero antes que los vales y que había una correlación entre la preferencia económica y las puntuaciones en impulsividad.

Como se ha puesto de manifiesto en los estudios señalados la impulsividad medida por los cuestionarios y según el paradigma de la disminución del valor subjetivo debido a la demora son indicativas de que los dependientes de sustancias tienden a valorar su conducta como impulsiva y a preferir las recompensas inmediatas frente a las demoradas. Ahora bien, estas medidas también parecen depender de los años de progresión de la dependencia y de la gravedad de la misma, por lo tanto no pueden extraerse conclusiones exactas de hasta qué punto la impulsividad previa al consumo de sustancias está implicada en el riesgo para la dependencia.

Comorbilidad de trastornos donde predomina la impulsividad en sujetos con abuso de drogas

Los trastornos psiquiátricos donde predominan las conductas impulsivas objeto de atención clínica en este capítulo son el trastorno antisocial de la personalidad, el trastorno límite de la personalidad y el trastorno por déficit de atención e hiperactividad. La

presencia de una elevada comorbilidad de estos trastornos con el abuso de sustancias orientaría, como en el apartado anterior, a considerar que la impulsividad presente en estos trastornos podría ser un factor de vulnerabilidad para el abuso de sustancias.

La relación entre los trastornos de personalidad y el abuso de drogas ha sido establecida en diferentes trabajos. Verheul (53-54) revisó 52 estudios realizados entre 1982-1994 donde se estimaba la prevalencia de trastornos de personalidad, predominantemente TAP y TLP en sujetos dependientes del alcohol y de otras sustancias. En dependientes de cocaína la prevalencia para el TAP era del 18%, y para el TLP del 21%; en dependientes de los opiáceos el 24% cumplía criterios de TAP y el 7% para TLP; en dependientes del alcohol los porcentajes eran del 18% para TAP, y del 21% para TLP, mientras que en los sujetos que abusaban de varias sustancias las prevalencias eran del 30 y 22% respectivamente para TAP y TLP. Los estudios revisados tenían un elevado porcentaje de pacientes que se encontraban en régimen de ingreso y en los que no fue especialmente fácil llegar al diagnóstico de trastorno de la personalidad, pero donde indudablemente había una elevada prevalencia de conductas relacionadas con la impulsividad, en su mayor parte asociadas a la agresividad.

En los sujetos con abuso de sustancias y con trastorno antisocial de la personalidad el pronóstico de la dependencia era peor, en el sentido de un inicio más temprano, más complicaciones y menor adherencia terapéutica. La impulsividad de estos pacientes suele evidenciarse en conductas agresivas hacia terceros. En los pacientes con trastorno límite de la personalidad y abuso de drogas, también está ensombrecido el pronóstico y

la impulsividad suele ponerse de manifiesto con conductas auto y heteroagresivas.

El tipo de impulsividad que suele existir en individuos con trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) varía considerablemente y es posible encontrar sujetos donde predomina el factor cognitivo (falta de atención) y en otros el conductual (hacer las cosas rápidamente). En la vida diaria los niños con este trastorno que tienen una elevada impulsividad suelen ser incapaces de contener respuestas inapropiadas, presentan dificultades para demorar la gratificación y no pueden desistir de las conductas inapropiadas una vez que han sido aleccionados para hacerlo.

En diferentes estudios donde se ha intentado distinguir mediante análisis factorial la impulsividad de la inatención o de la hiperactividad, no siempre se ha podido llevar a cabo (55). La impulsividad ha sido considerada históricamente como un síntoma cardinal del TDAH, aunque varias líneas sugieren que la impulsividad no caracteriza a todos los sujetos diagnosticados de TDAH, además el curso de la impulsividad es distinto del de la hiperactividad y de la inatención. La impulsividad de estos pacientes es observada tempranamente en la niñez. Los niños con impulsividad, al igual que ocurre con el déficit de atención, tienen problemas en diferentes áreas a lo largo del desarrollo. De hecho, la impulsividad podría ser considerada como un rasgo de personalidad. En los pacientes en los que predomina la impulsividad a los tres años de edad, es más probable que a los 21 años cumplan criterios de trastorno antisocial de la personalidad y se hayan involucrado en conductas ilegales (56).

Los estudios prospectivos de niños con TDAH demuestran que el 20-40% de ellos

desarrollan trastornos por abuso de drogas (57,58).

Los adultos con antecedentes de TDAH tienen prevalencias más elevadas de trastornos por uso de sustancias que la población general. Se estima que el 33% de los adultos con antecedentes de TDAH presentan trastornos por uso de alcohol y aproximadamente un 20% trastornos por uso de otras sustancias (59-61).

En poblaciones de dependientes que acuden para tratamiento la presencia de antecedentes de TDAH también es alta, señalándose que oscilaban del 17-50% entre alcohólicos y del 17-45% en dependientes de opiáceos o de cocainómanos (60, 62-65).

Otros estudios no centrados en el TDAH también han relacionado la impulsividad en la infancia como factor de riesgo para el posterior desarrollo de adicciones. En este sentido seña-

lar el estudio longitudinal de Dawes et al (66), en el que encontraban que los niños de 10-12 años con alto riesgo para abuso de sustancias (n=180) (hijos de padres con abuso de sustancias) tenían puntuaciones significativamente mayores en el constructo autoregulación conductual (behavioral self-regulation) que los chicos con bajo riesgo (n=200). La autorregulación conductual se componía de 3 dimensiones: inatención, impulsividad / hiperactividad y agresividad, poniendo de manifiesto la relación entre las dimensiones de características del TDAH y el abuso de drogas.

El patrón de consumo en estos pacientes suele ser el abuso de múltiples sustancias, aunque en algunas muestras de estudios americanos se ha relacionado con el abuso de estimulantes, lo que apoyaba la hipótesis de la automedicación (67). Estos pacientes también presentan una elevada comorbilidad con el trastorno antisocial de la personalidad, los trastornos afectivos, de conducta y ansiedad (68).

Las adicciones como trastorno por descontrol de impulsos

Como ya se ha señalado algunos autores consideran que los trastornos por uso de drogas pueden ser conceptualizados como trastornos por descontrol de los impulsos, de ser así las características clínicas de ambos trastornos deberían ser semejantes.

Los trastornos por uso de drogas incluyen los siguientes criterios en los que la impulsividad puede estar involucrada:

- La sustancia es tomada en cantidades mayores y por más tiempo del que paciente ha considerado.

- Persistentes deseos o infructuosos esfuerzos por disminuir el consumo.
- Se emplea mucho tiempo en actividades necesarias para obtener la sustancia.
- La sustancia es consumida a pesar de las consecuencias derivadas del consumo.

Como puede observarse, mientras que los criterios "a,b y d" pueden reflejar un cierto comportamiento impulsivo, por el contrario "c" implica planificación para obtener o guardar la sustancia.

Las similitudes fenomenológicas entre esos trastornos y los incluidos en el epígrafe de “trastornos por descontrol de impulsos” también son importantes. En ambos hay una urgencia por llevar a cabo la conducta, y cuando existe una imposibilidad de poderla realizar se acompaña de tensión, disforia, estados emocionales negativos, o incremento del estado de alerta (69,70). En ambos trastornos los estados emocionales negativos suelen desaparecer cuando se lleva a cabo la conducta problema. Se produce un estado de euforia inicial al que le sigue de nuevo un estado de ánimo depresivo con sentimientos de culpa por haber tomado droga o por haber llevado a cabo la conducta impulsiva (71). También ambos trastornos comparten algunas características de los trastornos obsesivos, puesto que el impulso de llevar a cabo la conducta problema (impulsiva o de consumo de droga) es vivenciado como intrusivo, repetitivo, asociado a ansiedad y con cierta dificultad para resistirse a él. Los aspectos compulsivos están determinados por el alivio o reducción de la tensión o ansiedad (craiving en el caso del abuso de drogas) que se produce al realizar la conducta. De he-

cho, determinados instrumentos utilizados en la evaluación de la dependencia alcohólica proceden de la escala Yale Brown que mide obsesividad y compulsividad.

En la tabla 2 aparecen una serie de publicaciones sobre el abuso de drogas en sujetos con trastornos por descontrol de impulsos. En delincuentes con conductas impulsivas la prevalencia de abuso de drogas es del 20-100% (71,72,74,77,84). En sujetos diagnosticados de juego patológico, el 35-64% tenía trastornos por uso de sustancias (73,81,82,85,86), y en individuos con problemas de compra compulsiva, el 37% tenía un diagnóstico adicional de trastornos por uso de drogas (78,79). También en individuos con parafilias el 50-60% presentaba trastornos por uso de sustancias (76,80,83). Por último en una muestra de 74 individuos diagnosticados de tricotilomanía el 23% tenía además abuso de drogas (75). Para algunos autores (87) la impulsividad está relacionada con el número de diferentes tipos de conductas por déficit de control de impulsos exhibidas, como abuso de sustancias, actividades delictivas, incendios y agresiones repetidas.

Estrategias terapéuticas para el consumo de drogas en pacientes impulsivos

Es necesario señalar que existe una importante carencia de estudios donde se haya abordado la eficacia de los tratamientos para la impulsividad en poblaciones de drogodependientes, así como la eficacia de esos fármacos en la reducción de las conductas adictivas. De forma sucinta se expondrán los resultados de algunos estudios donde se hayan abordado estas cuestiones.

Trastorno por déficit de atención e hiperactividad y abuso de drogas

No se ha llevado a cabo ningún estudio controlado donde se evalúe la eficacia de diferentes estrategias farmacológicas en sujetos con TDAH y abuso de sustancias. En dos estudios controlados con metilfenidato

frente a placebo se incluyeron un pequeño número de pacientes (n=8) con ambos diagnósticos. En ambos estudios el metilfenidato fue superior al placebo en la reducción de los síntomas del TDAH, y en ningún caso se señaló que el metilfenidato hubiera producido cambios en el patrón de abuso (88). Por el contrario existen diferentes publicaciones sobre la utilidad de fármacos como el metilfenidato, la pemolina o bromocriptina en el manejo de pacientes con TDAH y abuso de cocaína, aunque una de las limitaciones es la falta de recogida rutinaria de orinas para confirmar los autoinformes (89-92).

Recientemente se ha publicado un estudio en el que se ha utilizado metilfenidato en sujetos con abuso de cocaína y TDAH (92). Se incluyeron 12 pacientes durante 12 semanas en un estudio abierto en el que las dosis de metilfenidato utilizadas eran de 40-80 mg/día. Los pacientes redujeron su consumo de cocaína (según determinaciones analíticas) y los síntomas de impulsividad, hiperactividad y dificultades en la atención medidas mediante el Targeted Attention Deficit Disorder Symptoms (TADDS).

Autores como Waid et al (68) no son partidarios de prescribir estimulantes como el metilfenidato en estas poblaciones, sino más bien antidepresivos.

Trastornos de la personalidad y abuso de drogas

Nuestro grupo ha llevado a cabo varios estudios para evaluar la tolerancia y seguridad de fármacos utilizados para la im-

pulsividad en población dependiente de drogas. En una población de 182 dependientes de múltiples sustancias y trastornos de personalidad, atendidos en dispositivos de drogas se utilizó risperidona a dosis $3 \pm 1,6$ mg/día durante 3 meses. Semanalmente se realizaban determinaciones urinarias de drogas y se pasaba una escala de agresividad, otra de psicopatología (BPRS) y una escala analógico-visual del deseo de droga. Los resultados indicaban que el fármaco era bien tolerado, sin efectos secundarios importantes y se reducía la agresividad, el deseo de consumo y el porcentaje de determinaciones de drogas de abuso en la orina (93). En otro estudio con 24 dependientes del alcohol y diferentes patologías donde predominaban las conductas impulsivas (trastorno límite de personalidad y trastornos por descontrol de impulsos) se utilizó topiramato durante 12 semanas a dosis de 200-400 mg/día. Durante el seguimiento se produjo una disminución del consumo, del deseo de consumir alcohol y de los valores de transferrina deficiente en carbohidratos (CDT) (94).

Aunque ambos estudios no estaban diseñados para valorar eficacia, no obstante permiten hipotetizar que estos fármacos, cuando son capaces de mejorar la psicopatología de base, también pueden mejorar las conductas adictivas acompañantes. Este tipo de tratamientos deben de ser analizados en estudios con diseños más adecuados, ya que existen evidencias de que la impulsividad es un factor que contribuye en el pronóstico de los trastornos por uso de sustancias (40).

Conclusiones

La revisión de los resultados expuestos en los apartados anteriores permiten entender las dificultades metodológicas existentes para relacionar la impulsividad con el abuso de drogas. La impulsividad puede ser el elemento de enlace entre el mundo de las adicciones y el de la psiquiatría, ya que en cualquiera de los modelos de asociación señalados en este capítulo, bien a través de la personalidad, de los trastornos inducidos o de la asimilación a trastornos por descontrol de impulsos, la impulsividad permite “repsiquiatrizarse” las conductas adictivas, que en otras épocas estuvieron alejadas de esta área de conocimiento. En la práctica clínica se observan los diferentes patrones de asociación arriba considerados. Hay pacientes donde no es difícil hipotetizar que su impulsividad está en la

base de su conducta adictiva; en otros, se ha podido ir comprobando el incremento de la impulsividad conforme evoluciona la dependencia, como es el caso de algunos dependientes de la cocaína o del alcohol, y finalmente también hay pacientes donde su conducta adictiva tiene las mismas características que otras conductas incluidas en el apartado de descontrol de impulsos. Las cuestiones que, desde nuestro punto de vista, necesitan una mayor profundización se refieren a si la impulsividad observada en los tres tipos de pacientes tiene la misma base neurobiológica (parece ser que no), y qué abordaje farmacológico y psicológico sería el más adecuado. Teniendo en cuenta el auge de los estudios sobre impulsividad, es probable que en breve dispongamos de respuestas a dichas cuestiones.

Bibliografía

1. MOELLER FG, BARRATT ES, DOUGHERTY DM, SCHMITZ JM, SWANN AC. Psychiatric Aspects of Impulsivity. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1783-1793.
2. SOUBRIÉ P. Reconciling the role of central serotonin neurones in human and animal behaviour. *Behav Brain Sci* 1986; 9: 319-364.
3. LINNOILA M, VIRKKUNEN M, SCHEININ M ET AL. Low cerebral fluid 5-hydroxyindolacetic acid concentration differentiates impulsive from non-impulsive violent behavior. *Life Sci* 1993; 33: 2609-2614.
4. BRUNNER D, HEN R. Insights into the neurobiology of impulsive behavior from serotonin receptor knockout mice. *Ann NY Acad Sci* 1997; 836: 81-105.
5. LOGUE AW. Research on self-control: an integrated framework. *Behav Brain Sci* 1988; 11: 665-709.
6. GREEN L, FRY AF, MYERSON J. Discounting of delayed rewards: a life span comparison. *Psychol Sci* 1994; 5: 33-36.
7. HO MY, AL-ZAHRANI SSA, VELAZQUEZ-MARTÍNEZ DN, LOPEZ-CABRERA M, BRADSHAW CM, SZABADI E. The role of the ascending 5-hydroxytryptaminergic pathways in timing behaviour: further observations with the interval bisection tasks. *Psychopharmacology* 1995; 120: 213-219.
8. EVENDEN JL. Varieties of impulsivity. *Psychopharmacology* 1999; 146: 348-361.
9. KALIVAS PW, SORG BA, HOOKS MS. The pharmacology and neural circuitry of sensitization to psychostimulants. *Behav Pharmacol* 1993; 4: 315-334.
10. ROBINSON TE, BERRIDGE KC. The neural basis of craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res Rev* 1993; 18: 247-291.
11. KALIVAS PW, DUFFY P. Selective activation of dopamine transmission in the shell of the nucleus accumbens by stress. *Brain Res* 1995; 675: 325-328.
12. KILLCROSS AS, EVERITT BJ, ROBBINS TW. Symmetrical effects of amphetamine and alpha-flupenthixol on conditioned punishment and conditioned reinforcement: contrasts with midazolam. *Psychopharmacology* 1997; 129: 141-152.
13. MARKOU A, WEISS F, GOLD LH, CAINE SB, SCHULTEIS G, KOOP GF. Animal models of drug craving. *Psychopharmacol* 1993; 112: 163-182.
14. JENTSCH JD, TAYLOR JR. Impulsivity resulting from frontostriatal dysfunction in drug abuse: implications for the control of behavior by reward-related stimuli. *Psychopharmacology* 1999; 146: 373-390.
15. TAYLOR JR, HORGER BA. Enhanced responding for conditioned reward produced by intra-accumbens amphetamine is potentiated after cocaine sensitization. *Psychopharmacology* 1999; 142: 31-40.
16. CUNNINGHAM ST, KELLEY AE. Evidence for opiate dependent cross-sensitization in nucleus accumbens: studies of conditioned reward. *Brain Res Bull* 1992; 29: 675-680.
17. JENTSCH JD, ROTH RH, REDMOND DE, TAYLOR JR. Impaired response inhibition in monkeys and rats after long-term phencyclidine exposure. *Int J Neuropsychopharmacol* 1998; 2: S 186.
18. HOLLAND PC, GALLAGHER M. Amygdala circuitry in attentional and representational processes. *Trends Cognit Sci* 1999; 3: 65-73.

19. HATFIELD T, HAN JS, CONLEY M, GALLAGHER M, HOLLAND P. Neurotoxic lesions of the basolateral, but not central, amygdala interfere with Pavlovian second-order conditioning and reinforcer devaluation effects. *J. Neurosci* 1996; 16: 5256-5265.
20. WHITELAW RB, MARKOU A, ROBBINS TW, EVERITT BJ. Excitotoxic lesions of the basolateral amygdala impair the acquisition of cocaine-seeking behaviour under a second-order schedule of reinforcement. *Psychopharmacology* 1996; 127: 213-224.
21. GRANT S, LONDON ED, NEWLIN DB, VILLEMAGNE VL, LIU X, CONTOREGGI C, PHILLIPS RL, KIMES AS, MARGOLIN A. Activation of memory circuits during cue-elicited cocaine craving. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 12040-12045.
22. CHILDRESS AR, MOZLEY PDW, FITZGERALD J, REIVICH M, O'BRIAN CP. Limbic activation during cue-induced cocaine craving. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 11-18.
23. HITCHCOTT PK, HARMER CJ, PHILLIPS GD. Enhanced acquisition of discriminative approach following intra-amygdala d-amphetamine. *Psychopharmacology* 1997; 132: 237-246.
24. LEE EH, MA YL. Amphetamine enhances memory retention and facilitates norepinephrine release from the hippocampus in rats. *Brain Res Bull* 1995; 37: 411-416.
25. CESTARI V, MELE A, OLIVERIO A, CASTELLANO C. Amygdala lesions block the effect of cocaine on memory in mice. *Brain Res* 1996; 713: 286-289.
26. HARMER CJ, PHILLIPS GD. Enhanced conditioned inhibition following repeated pretreatment with d-amphetamine. *Psychopharmacology* 1999; 142: 120-131.
27. ROBBINS TW. Dissociating executive functions of the prefrontal cortex. *Philos Trans R Soc Lond B* 1996; 351: 1463-1471.
28. DAMASIO AR. The somatic marker hypothesis and the possible functions of the prefrontal cortex. *Philos Trans R Soc Lond B* 1996; 351: 1413-1420.
29. GOLDMAAN-RAKIC PS, BERGSON C, MRZIJAK L, WILLIAMS GV. Dopamine receptors and cognitive function in nonhuman primates. En: Neve KA, Neve RL (Eds). *The Dopamine receptors*. Humana Press, Tucson, 1996, pp 499-522.
30. DIAS R, ROBBINS TW, ROBERTS AC. Primate analogue of the Wisconsin Card Sorting Test: effects of excitotoxic lesions of the prefrontal cortex in the marmoset. *Behav Neurosci* 1996; 110: 872-886.
31. ROSENKILDE CE. Functional heterogeneity of the prefrontal cortex in the monkey: a review. *Behav Neural Biol* 1979; 11: 157-198.
32. VERIN M, PARTIOT A, PILLON B, MALAPANI C, AGID Y, DUBOIS B. Delayed response tasks and prefrontal lesions in man: evidence for self-generated patterns of behavior with poor environmental modulation. *Neuropsychologia* 1993; 31: 1379-1396.
33. MOORE H, WEST AR, GRACE AA. Multiple systems involved in the regulation of forebrain dopamine neurotransmission: a model for the pathophysiology of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999; 46: 40-50.
34. ARNSTEN AFT, GOLDMAN-RAKIC PS. Noise stress impairs prefrontal cortical cognitive function in monkeys: evidence for a hyperdopaminergic mechanism. *Arch. Gen Psychiatry* 1998; 55: 362-368.
35. RUBIO G, MARÍN J, SANTO-DOMINGO J, LÓPEZ-MUÑOZ F. Tratamiento del deterioro cognitivo asociado al uso de drogas. En: Rubio G, López-Muñoz F, Alamo C, Santo-Domingo J. *Trastornos psiquiátricos y abuso de sustancias*. Madrid, Panamericana, 2002, 489-501.

36. NARANJO C, KNOKE DM. El papel de la serotonina en las adicciones. En: En: Rubio G, López-Muñoz F, Alamo C, Santo-Domingo J. Trastornos psiquiátricos y abuso de sustancias. Madrid, Panamericana, 2002, 61-76.
37. SCEARCE K, KASSIR S, LUCAS J, ET AL. Dopaminergic compensations in knock-out mice lacking the serotonin 1B receptors. *Abstr. Soc. Neurosci.* 1997; 202:2.
38. COCCARO EF. Central neurotransmitter function in human aggression and impulsivity. En: *Neurobiology and clinical views of aggression and impulsivity*. M. Maes y EF Coccaro (Eds), New York, J. Wiley & Sons. 1998, 143-168.
39. VIRKKUNEN M, RAWLINGS R, TOKOLA R, ET AL. CSF biochemistries, glucose metabolism and diurnal activity rhythms in alcoholic, violent offenders, fire setters and healthy volunteers. *Arch. Gen Psychiatry* 1994; 51:20-27.
40. MOELLER FG, DOUGHERTY DM, BARRATT ES, SCHMITZ JM, SWANN AC, GRABOWSKI J. The impact of impulsivity on cocaine use and retention in treatment. *J Subst Abuse Treat* 2001;21:193-8.
41. MCCORMICK RA, TABER J, KRUEDELBACH N, RUSSO A. Personality profiles of hospitalized pathological gamblers: the California Personality Inventory. *J Clin Psychol* 1987;43:521-7.
42. ROSENTHAL TL, EDWARDS NB, ACKERMAN BJ, KNOTT DH, ROSENTHAL RH. Substance abuse patterns reveal contrasting personal traits. *J Subst Abuse* 1990;2:255-63.
43. MADDEN GJ, PETRY NM, BADGER GJ, BICKEL WK. Impulsive and self-control choices in opioid-dependent patients and non-drug-using control participants: drug and monetary rewards. *Exp Clin Psychopharmacol* 1997;5:256-62.
44. ALLEN TJ, MOELLER FG, RHOADES HM, CHEREK DR. Impulsivity and history of drug dependence. *Drug Alcohol Depend* 1998;50:137-45.
45. VUCHINICH RE, SIMPSON CA. Hyperbolic temporal discounting in social drinkers and problem drinkers. *Exp Clin Psychopharmacol* 1998;6:292-305.
46. MITCHELL SH. Measures of impulsivity in cigarette smokers and non-smokers. *Psychopharmacology (Berl)* 1999;146:455-64.
47. KIRBY KN, PETRY NM, BICKEL WK. Heroin addicts have higher discount rates for delayed rewards than non-drug-using controls. *J Exp Psychol Gen* 1999;128:78-87.
48. BICKEL WK, ODUM AL, MADDEN GJ. Impulsivity and cigarette smoking: delay discounting in current, never, and ex-smokers. *Psychopharmacology (Berl)* 1999; 146:447-54.
49. PARROTT AC, SISK E, TURNER JJ. Psychobiological problems in heavy 'ecstasy' (MDMA) polydrug users. *Drug Alcohol Depend* 2000;60:105-10.
50. REILLY MP, ROLL JM, DOWNEY KK. Impulsivity and voucher versus money preference in polydrug-dependent participants enrolled in a contingency-management substance abuse treatment program. *J Subst Abuse Treat* 2000; 19: 254-257.
51. KETZENBERGER KE, FORREST L. Impulsiveness and compulsiveness in alcoholics and nonalcoholics. *Addict Behav* 2000;25:791-5.
52. PETRY NM J. Pathological gamblers, with and without substance use disorders, discount delayed rewards at high rates. *Abnorm Psychol* 2001;110:482-487.
53. VERHEUL R, VAN DEN BRINK W, HARTGERS C. Prevalence of personality disorders among alcoholics and drug addicts: an overview. *Eur Addict Res* 1995; 1: 166-177.
54. VERHEUL R. Comorbidity of personality disorders in individuals with substance abuse. *Eur Psychiatry* 2001; 16: 274-282.

55. HEALY JM, NEWCORN JH, HALPERIN JM ET AL. The factor structure of ADHD items in DSM-III-R: internal consistency and external validation. *J. Abnorm. Child Psychol* 1993; 21: 441-453.
56. CASPI A, MOFFIT TL, NEWMAN DL, SILVA PA. Behavioral observations at age 3 years predict adult psychiatric disorders: longitudinal evidence from a birth cohort. *Arch. Gen Psychiatry* 1996; 53: 1033-1039.
57. MANNUZA S, KLEIN RG, BESSLER A, MALLOY P, LAPADULA M. Adult outcome of hyperactivity boys: educational achievement, occupational rank, and psychiatric status. *Arch. Gen Psychiatry* 1993; 50: 565-576.
58. SULLIVAN MA, RUDNIK-LEVIN F. Attention Deficit/Hyperactivity Disorder and Substance Abuse. Diagnostic and Therapeutic Considerations. En: Wassertein J, Wolf LE, LeFever FF (Eds). *Adult attention deficit disorder: Brain mechanisms and life outcomes. Ann N. Ac Sci* 2001; 931: 251-270.
59. BIEDERMAN J, FARAONE SV, SPENCER T, WILENS T, NORMAN D, LAPEY KA, MICK E, LEHAMAN BK, DOYLE A. Patterns of psychiatric comorbidity, cognition, and psychosocial functioning in adults with attention deficit-hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 1792-1798.
60. WILENS TE, BIEDERMAN J, SPENCER TJ, FRANCES RJ. Comorbidity of attention deficit-hyperactivity disorder and the psychoactive substance use disorders. *Hosp Comm Psychiatry* 1994; 45:421-435.
61. PONCE G, RODRÍGUEZ-JIMÉNEZ R, PÉREZ JA, MONASOR R, RUBIO G, JIMÉNEZ-ARRIERO MA, PALOMO T. Trastorno por déficit de atención e hiperactividad y vulnerabilidad al desarrollo de alcoholismo: empleo de la Wunder-Utah Rating Scale (WURS) para el diagnóstico retrospectivo de TDAH en la infancia de pacientes alcohólicos. *Actas Esp Psiquiatr* 2000; 28: 357-366.
62. MARTÍNEZ-REY T, BIRMAHER B, GUTIERREZ-CASARES JR. Tratamiento de los trastornos por déficit de atención en sujetos con trastorno por abuso de sustancias. En Rubio G, López-Muñoz F, Alamo C, Santo-Domingo J (Eds). Madrid, Panamericana, 2001; 401-419.
63. SCHUBINER H, TZELEPIS A, ISSACSON JH, WARBASE LH, ZACHAREK M, MUSIAL J. The dual diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder and substance abuse: case reports and literature overview. *J Clin Psychiatry* 1995; 56: 146-150.
64. WOOD D, WENDER PH, REIMHERR RW. Prevalence of attention deficit disorder, residual type, or minimal brain dysfunction in a population of male alcoholic patients. *Am J Psychiatry* 1983; 140:95-98.
65. GOMEZ R, JANOWSKY D, ZETIN M, HUEY L, CLOPTON P. Adult psychiatric diagnosis and symptoms compatible with the hyperactive child syndrome: a retrospective study. *J Clin Psychiatry* 1981; 42: 389-394.
66. DAVES MA, TARTER RE, KIRISCI L. Behavioral self-regulation: correlates and 2 year follow-ups for boys at risk for substance abuse. *Drug Alcohol Depend* 1997; 45:165-76.
67. CARROLL KM, ROUNSAVILLE BJ. History and significance of childhood attention deficit disorder in treatment-seeking cocaine abusers. *Compr Psychiatry* 1993; 34: 75-82.
68. WAID LR, JOHSON DE, ANTON R. Attention-Deficit Hyperactivity Disorder and substance abuse. En: Kranzler HR, Rounsaville BJ (Eds). *Dual Diagnosis and Treatment. New York, Marcel Dekker Inc, 1998; 393-425.*
69. WEDDINGTON WW, BROWN BS, CONE EJ, ET AL. Changes in mood, craving and sleep during acute abstinence reported by male cocaine addicts. *NIDA Res Monogr* 1991; 105: 453-454.
70. CHILDRESS AR, MCCLELLAN AT, NATALE M ET AL. Mood states can elicit conditioned withdrawal and craving in opiate abuse patients. *NIDA Res Monogr* 1987; 76: 137-144.
71. MCELROY SL, POPE HG JR, HUDSON JI, ET AL. Kleptomania: a report of 20 cases. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 652-657.

72. BRADY KT, MYRICK H, MCELROY S. The relationship between substance use disorders, impulse control disorders, and pathological aggression. *Am J. Addict* 1998; 7: 221-230.
73. RAMIREZ LF, MCCORMICK RA, RUSSO AM ET AL. Patterns of substance abuse in pathological gamblers undergoing treatment. *Addict. Behav* 1983; 8: 425-428.
74. VIRKUNEN M, DE LONG J, BARTKO J, ET AL. Psychobiological concomitants of history of suicide attempts among violent offenders and impulsive fire setters. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 604-606.
75. CHRISTENSON GA, MACKENZIE TB, MITCHELL JE ET AL. A placebo-controlled, double-blind crossover study of fluoxetine in trichotilomania. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 1566-1571.
76. KRUEZI MJ, FINE S, VALLADARES L. Paraphilias: a double-blind crossover comparison of clomipramine versus desipramine. *Arch Sex Behav* 1992; 21: 587-593.
77. SALOMEN RM, MAZURE CM, DELGADO PL, ET AL. Serotonin function in aggression: the effect of acute plasma tryptophan depletion in aggressive patients. *Biol Psychiatry* 1994; 35: 570-572.
78. MCELROY SL, KECK PE, POPE HG, ET AL. Compulsive buying: a report of 20 cases. *J CLIN PSYCHIATRY* 1994; 55: 242-248.
79. SCHLOSSER S, BLACK DW, REPERTINGER S, ET AL. Compulsive buying: demography, phenomenology, and comorbidity in 46 subjects. *Gen Hosp Psychiatry* 1994; 16: 205-212.
80. BLACK DW, KEHRBERG LL, FLUMERFELT DL, ET AL. Characteristics of 36 subjects reporting compulsive sexual behavior. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 243-249.
81. BLACK DW, MOYER T. Clinical features and psychiatric comorbidity of subjects with pathological gambling behavior. *Psychiatr Serv* 1998;49:1434-1439.
82. CUNNINGHAM-WILLIAMS RM, COTTLER LB, COMPTON WM 3RD, Spitznagel EL Taking chances: problem gamblers and mental health disorders—results. from the St. Louis Epidemiologic Catchment Area Study. *Am J Public Health* 1998 ;88:1093-1096.
83. GALLI V, MCELROY SL, SOUTULLO CA, KIZER D, RAUTE N, KECK PE JR, MCCONVILLE BJ. The psychiatric diagnoses of twenty-two adolescents who have sexually molested other children *Compr Psychiatry* 1999;40:85-88.
84. MCELROY SL, SOUTULLO CA, TAYLOR P JR, NELSON EB, BECKMAN DA, BRUSMAN LA, OMBABA JM, STRAKOWSKI SM, KECK PE JR. Psychiatric features of 36 men convicted of sexual offenses. *J Clin Psychiatry* 1999; 60:414-420.
85. WESTPHAL JR, RUSH JA, STEVENS L, JOHNSON IJ Gambling behavior of Louisiana students in grades 6 through 12. *Psychiatr Serv* 2000 ;51:96-99.
86. PETRY NM. Delay discounting of money and alcohol in actively using alcoholics, currently abstinent alcoholics, and controls. *Psychopharmacology (Berl)* 2001;154:243-50.
87. STANFORD MS, BARRATT ES. Impulsivity and the multi-impulsive personality disorder. *Personality and Individual Differences* 1992; 7:831-834.
88. MATTES JA. Methylphenidate effects in symptoms of attention deficit disorder in adults. *Arch. Gen. Psychiatry* 1984; 41: 1059-1063.
89. DAMASIO AR. The somatic marker hypothesis and the possible functions of the prefrontal cortex. *Philos Trans R Soc Lon B* 1996; 351: 1413-1420.
89. KHANTZIAN EJ. An extreme case of cocaine dependence and marked improvement with methylphenidate treatment. *Am J Psychiatry* 1983; 140: 484-485.

90. WEISS G. Psychiatric status of hyperactive adults: a controlled prospective 15 year follow-up of 63 hyperactive children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1985;24:211-220.
91. COCCORES JA . Cocaine abuse and adult attention deficit disorder. *J Clin Psychiatry* 1987; 48:376-377.
92. LEVIN FR. ET AL. Methylphenidate treatment for cocaine abusers with adult attention-deficit/hyperactivity disorder: a pilot study. *J Clin Psychiatry* 1998; 59:300-305.
93. RUBIO G, PONCE G, JIMÉNEZ-ARRIERO MA, OCTAVIO I. Risperidona en el tratamiento de los trastornos de personalidad con abuso de sustancias. *Socidrogalcohol*, Girona, 18-20 Abril, 2002.
94. RUBIO G, PONCE G, JIMÉNEZ-ARRIERO MA, PALOMOT, FERRE F. Effectiveness of topiramate in control of alcohol craving. *J Eur Psychopharmacol* 2002; 12 (suppl 2): S63.

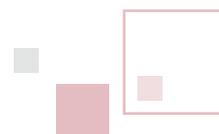


Tabla 1. Estudios sobre impulsividad en pacientes con abuso de sustancias

Referencia	Muestra	Instrumentos de evaluación	Resultados
McCormick et al. 1987 (41)	70 Ludópatas 70 Alcohólicos 70 Controles	CPI	Alcohólicos y ludópata puntuaban bajo en autocontrol
Rosenthal et al. 1990 (42)	297 Abuso de sustancias	EPQ	Puntuaciones elevadas en psicoticismo, introversión y neuroticismo
Madden et al. 1997 (43)	Dependientes de opiáceos	DD	Daban menos valor a las demoras recompensadas económicamente que a la relacionada con la droga de abuso
Allen et al 1998 (44)	32 Abuso de drogas 26 Controles	EIVQ, II, BIS-11, DD	Los sujetos con abuso de drogas elegían impulsivamente sus opciones. La pérdida del valor subjetivo de la recompensa demorada era más importante entre los que abusaban de drogas
Vuchinich et al. 1998 (45)	Bebedores	DD	La pérdida del valor subjetivo de la recompensa demorada era más importante entre los bebedores
Michel et al. 1999 (46)	20 fumadores de larga evolución 20 nuevos fumadores	BIS-11 EPQ DD	Los fumadores con mayor evolución obtenían puntuaciones más elevadas en impulsividad, tendían a elegir una recompensa inmediata aunque pequeña
Kirby et al. 1999 (47)	56 Dependientes de opiáceos 60 Controles	EIVQ BIS-10 DD	El descuento en el valor subjetivo de la recompensa era mayor en los dependientes y se correlacionaba con las puntuaciones de los cuestionarios
Bickel et al. 1999 (48)	23 fumadores habituales 23 fumadores recientes 21 exfumadores	DD	Los fumadores habituales descontaban más el valor de la demora en la recompensa. No había diferencias entre los otros dos grupos
Parrot et al 2000 (49)	12 consumidores de MDMA 22 Controles	IVE	Los consumidores de MDMA puntuaban más alto en impulsividad
Reilly et al. 2000 (50)	34 Abuso de sustancias	DD BIS-11 ASI	Los sujetos preferían el dinero antes que los vales del mismo valor económico
Ketzenberger et al 2000 (51)	54 alcohólicos 351 controles 19 bebedores habituales	BIS-11	Los alcohólicos puntuaban más alto en impulsividad
Petry et al. 2001 (52)	12 alcohólicos abstinentes 15 controles	DD	El descuento en el valor de la demora era bebedores >exalcohólicos>controles
Moeller et al 2001 (40)	50 dependientes de cocaína	BIS-11	Correlación positiva entre dosis consumida e impulsividad

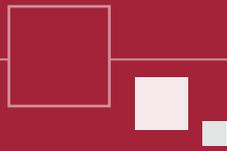
CPI: California personality Inventory
EPQ: Cuestionario de personalidad de Eysenck
EIVQ: Cuestionario de Impulsividad de Eysenck
II: Inventario de Impulsividad

BIS-11: Escala de impulsividad de Barrat
DD: Delay discounting (Valor subjetivo de la recompensa demorada)
IVE: Impulsiveness, Venturesomenes, Empathy
ASI: Addiction Severity Index

Tabla 2. Trastornos por uso de sustancias en individuos diagnosticados de trastornos por descontrol de impulsos

Referencia	Muestra	Prevalencia de trastornos por uso de sustancias
Linnoila et al. 1983 (3)	24 delincuentes con violencia impulsiva	100%
Ramírez et al. 1983 (73)	100 ludópatas	42%
Virkkunen et al. 1989 (74)	22 Pirómanos	20%
Christenson et al. 1991 (75)	74 sujetos con tricotilomanía	23%
McElroy et al. 1991 (71)	20 Cleptómanos	50%
Kruesi et al. 1992 (76)	15 individuos con parafilias	53%
Salomen et al. 1994 (77)	14 con trastorno explosivo intermitente	57%
McElroy et al. 1994 (78)	90 compradores compulsivos	37%
Schlosser et al. 1994 (79)	46 compradores compulsivos	50%
Black et al. 1997 (80)	36 sujetos con parafilias	64%
Black y Moyer, 1998 (81)	30 ludópatas	64%
Cunningham-Williams et al. 1998 (82)	Estudio epidemiológico en 3004 adultos, encontrando 9.2% de ludopatías	47%
Galli et al. 1999 (83)	22 adolescentes diagnosticados de parafilias	55%
McElroy et al. 1999 (84)	36 sujetos convictos por delitos sexuales	
Westphal et al. 2000 (85)	En una muestra de 12066 estudiantes, el 15.9% tenían problemas de juego patológico	59%
Petry et al. 2001 (86)	60 ludópatas	35%

Modificado de Brady et al. 1998 (72)



INVESTIGACIÓN BÁSICA Y CLÍNICA
EN DROGODEPENDENCIAS



Reseña bibliográfica

Publicaciones del Observatorio
de Drogodependencias de Castilla-La Mancha

Publicaciones 2007

La edad en los consumos de drogas: diferencias entre jóvenes y adultos en Castilla-La Mancha.

De Pedro Martín Carmen; Magariños Laguía Natalia. (2007)
Consejería de Sanidad. FISCAM.

A tenor de los resultados obtenidos en la Encuesta domiciliaria de Castilla-La Mancha realizada en el 2004, el siguiente informe recoge un análisis comparado de los consumos, de aquellas sustancias con mayores prevalencias, en los grupos de 15 a 29 y 30 a 64 años.

Valoración y vivencias respecto a la aplicación de la Ley del tabaco en Castilla-La Mancha.

Megías Quirós Ignacio; de Pedro Martín Carmen. (2007)
Consejería de Sanidad. FISCAM.

Tras un año de la puesta en vigor de la *Ley 28/2005, de 26 de diciembre, de medidas sanitarias frente al tabaquismo y reguladora de la venta, el suministro, el consumo y la publicidad de los productos del tabaco*, el siguiente estudio recoge el análisis conjunto de las opiniones y valoraciones expresadas en 8 grupos de discusión, en el que participaron hombres y mujeres, fumadores y no fumadores; y 8 entrevistas en profundidad a representantes de los colectivos más implicados.



Sistema de Observación continúa sobre el consumo de drogas entre los jóvenes de Castilla-La Mancha (SICCAM). Informe 2006.

Joan Pallarés; Mila Barruti; Josep Espulga; David Pere Oró; Guillermo Canales. (2007)
Consejería de Sanidad. FISCAM.

Esta publicación recoge los primeros resultados, la puesta en marcha y el funcionamiento de una herramienta nueva en la región, que desde una perspectiva antropológica, estudia y analiza los contextos socioculturales del consumo de drogas en jóvenes de 14 a 30 años.

Evaluación del programa ALCAZUL de Prevención del Consumo de Drogas en Castilla-La Mancha.

Rodríguez, Elena; Magariños, Natalia; de Miguel, Elena; De Pedro, Carmen; Alonso, Maite.
Consejería de Sanidad. FISCAM.

Subvencionado por el Plan Nacional de Drogas, este estudio tiene como objetivo evaluar el programa ALCAZUL de Prevención del Consumo de Drogas en población juvenil de 14 a 18 años de Castilla-La Mancha, elevando recomendaciones para adecuar sus contenidos y estrategias a necesidades y demandas actuales de la población destinataria.

