

Jorge Juárez González

LA HUELLA DEL PLACER

De la regulación a la adicción



CUCSH
Centro Universitario de
Ciencias Sociales y Humanidades



Manual
Moderno®

La huella del placer.
De la regulación a la adicción

**La huella del placer.
De la regulación a la adicción**

Jorge Juárez González

**Coordinador de investigación
Profesor-investigador titular “C”
Investigador Nacional Nivel III
Laboratorio de Farmacología y Conducta
Instituto de Neurociencias, CUCBA, Universidad
de Guadalajara**

**Editor Responsable:
Lic. Georgina Moreno Zarco
Editorial El Manual Moderno**



CUCSH
Centro Universitario de
Ciencias Sociales y Humanidades



Editorial El Manual Moderno, S. A. de C. V.
Av. Sonora 206, Col. Hipódromo, C.P. 06100 Ciudad de México

Editorial El Manual Moderno Colombia S.A.S.
Carrera 12-A No. 79-03/05 Bogotá, DC

Nos interesa su opinión, comuníquese con nosotros:

Editorial El Manual Moderno S.A. de C.V.

Av. Sonora 206, Col. Hipodromo, Deleg. Cuauhtémoc. 06100 Ciudad de México, México

(52-55) 52-65-11-00

info@manualmoderno.com

quejas@manualmoderno.com

La huella del placer. De la regulación a la adicción.

D.R. © 2019 Universidad de Guadalajara
Av. Juárez No. 976, Colonia Centro, C.P. 44100,
Guadalajara, Jalisco, México.

ISBN UDG: 978-607-547-232-4 versión
electrónica

Fecha de edición: 15 de noviembre de 2018
Publicación parcialmente financiada por el
CONACYT a través del proyecto en
Investigación en Ciencia Básica, Clave 178811.

En coedición:

Editorial El Manual Moderno, S. A. de C. V.

ISBN: 978-607-448-743-5 versión electrónica

Miembro de la Cámara Nacional de la Industria
Editorial Mexicana, Reg. núm. 39

Todos los derechos reservados. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, almacenada o transmitida sin permiso previo por escrito de la Editorial.

Para mayor información sobre

Catálogo de producto

Novedades

Distribuciones y más

www.manualmoderno.com

Director editorial y de producción:

Dr. José Luis Morales Saavedra

Editora Asociada:

Lic. Ericka Ramos Sosa

Diseño de portada:

D.P. Cynthia Karina Oropeza Heredia



Prefacio

El placer es una experiencia íntima que es percibida de diferente manera por cada persona. Se conoce que hay estímulos cuya gratificación es intrínseca; no obstante, existe una gradación de sensaciones en torno a su percepción. Más allá de los estímulos que son placenteros por su importancia biológica, como el alimento o la actividad sexual, hay una inmensa gama de estímulos que adquieren un valor incentivo distinto en cada persona, ya que algunos los pueden percibir como placenteros y para otros pueden ser neutros o incluso aversivos. Es así que la mayoría de los estímulos no posee una valencia positiva o negativa absoluta, lo que les da esa cualidad es el efecto que producen en cada individuo de acuerdo con sus características intrínsecas, su estado funcional y emocional actual, así como el contexto en el que se presentan.

La *Huella del placer*, el título de la presente obra, tiene una doble connotación; por un lado, denota la “huella” genética que brinda la herencia y que le confiere a cada individuo rasgos distintivos de personalidad y organización funcional tanto en el nivel periférico como en el cerebro, lo cual influye, de algún modo, en la manera de percibir y dar valor a los estímulos. La otra connotación es la “huella” que imprime la experiencia proporcionada por la confrontación con los estímulos a los que están expuestos todos los individuos, ya que de ello dependerá su búsqueda futura o su evitación.

El subtítulo del libro: *De la regulación a la adicción*, también representa una dicotomía y hace referencia, en primera instancia, a la interacción que tiene el organismo con los estímulos externos e internos y al valor que les da como resultado de esta interacción. Desde el punto de vista homeostático, muchos de los estímulos que producen placer sirven para regular funciones o forman parte de los mecanismos de regulación para conservar un ambiente interno dinámico, pero con tendencia a la estabilidad. No obstante, la búsqueda del placer no siempre cae en el terreno de la regulación de funciones, ya que en ocasiones el organismo está expuesto a estímulos que originalmente pueden tener una función reguladora, sin embargo, el exceso en su consumo o exposición puede ocasionar un fenómeno de desregulación y derivar en una afición exacerbada o incluso generar una conducta adictiva. En otros casos, el organismo está expuesto a estímulos que no cumplen ninguna función reguladora pero producen una condición placentera de tal magnitud que, al inicio, su búsqueda y adquisición se hace con fines recreativos y después da como resultado un comportamiento adictivo.

La presente obra consta de 13 capítulos desarrollados por investigadores expertos en cada uno de los temas que los ocupa. El contenido de cada capítulo es conclusivo, pero al tener como denominador común el aspecto hedónico de la conducta, se logra tener información complementaria entre ellos. Para su integración, se planeó la inclusión de aspectos genéticos, neurofisiológicos, farmacológicos y sociales, los cuales influyen de

alguna manera en la percepción de estímulos y condiciones placenteras. Asimismo, se considera el papel que tienen tales estímulos en condiciones normo funcionales y en los estados patológicos que se pueden desarrollar con su exposición, omisión o consumo exacerbado, como es el caso del consumo de alimentos, la actividad sexual o la conducta de apego.

De la misma manera se aborda el estudio de las adicciones denominadas conductuales, como la ludopatía y la búsqueda de sensaciones extremas o riesgosas, y de la adicción a sustancias, como el alcohol, los psicoestimulantes y la marihuana. Se sabe que las adicciones tienen, en muchos aspectos, un sustrato neurofisiológico común que está relacionado de manera estrecha con la presencia de sensaciones placenteras; con base en esto, los mecanismos de acción subyacentes a cada estado conductual, así como la interacción entre los diferentes sistemas de neurotransmisión, son parte esencial de los contenidos de la presente obra.

Es así que el presente libro pretende proporcionar un panorama amplio de las manifestaciones de conducta asociadas a esa sensación básica e íntima denominada placer, así como de los factores neurobiológicos que la subyacen.

Jorge Juárez González

Colaboradores

Mariana Alvarado Bañuelos

Laboratorio de Farmacología y Conducta, Instituto de Neurociencias, CUCBA
Universidad de Guadalajara, Jalisco, México
Capítulo 9

Eliana Barrios De Tomasi

Laboratorio de Farmacología y Conducta, Instituto de Neurociencias, CUCBA
Universidad de Guadalajara, Jalisco, México
Capítulo 9

Mario H. Buenrostro-Jáuregui

Departamento de Psicología, Universidad Iberoamericana, Ciudad de México
Departamento de Farmacología, Toxicología y Química Terapéutica, Instituto de
Biomedicina (IBUB), Universidad de Barcelona
Capítulo 7 y 13

Jordi Camarasa

Departamento de Farmacología, Toxicología y Química Terapéutica Instituto de
Biomedicina (IBUB). Facultad de Farmacia y Ciencias de la Alimentación Universidad
de Barcelona
Capítulo 4

Víctor Hugo Castillo Campohermoso

Laboratorio de Farmacología y Conducta, Instituto de Neurociencias, CUCBA
Universidad de Guadalajara, Jalisco, México
Capítulo 9

Leticia Duarte-Castells

Departamento de Farmacología, Toxicología y Química Terapéutica, Instituto de
Biomedicina (IBUB), Universidad de Barcelona, España
Capítulo 13

Elena Escubedo

Departamento de Farmacología, Toxicología y Química Terapéutica Instituto de Biomedicina (IBUB). Facultad de Farmacia y Ciencias de la Alimentación Universidad de Barcelona
Capítulo 4

Martha A. Franco González

Laboratorio Neuropsicología de las Adicciones, Instituto de Neurociencias, CUCBA
Capítulo 10

Daisy Marili Gómez Ordoñez

Laboratorio de Farmacología y Conducta Instituto de Neurociencias, CUCBA, Universidad de Guadalajara Jalisco, México
Capítulo 3

Gabriela González Martín

Laboratorio de Células Neurales Troncales, Facultad de Medicina Universidad Autónoma de San Luis Potosí, S.L.P., México.
Capítulo 8

Rocío Erandi Heyer Osorno

Laboratorio de Farmacología y Conducta Instituto de Neurociencias, CUCBA, Universidad de Guadalajara Jalisco, México
Capítulo 3

Olga Inozemtseva

Laboratorio Neuropsicología de las Adicciones, Instituto de Neurociencias, CUCBA Departamento de Estudios en Educación, CUCSH Universidad de Guadalajara, Jalisco, México
Capítulo 5 y 10

Raúl López-Arnau

Departamento de Farmacología, Toxicología y Química Terapéutica Instituto de Biomedicina (IBUB). Facultad de Farmacia y Ciencias de la Alimentación Universidad de Barcelona
Capítulo 4 y 7

Lucía Martí-Prats

Departamento de Farmàcia i Tecnologia Farmacèutica i Parasitologia. Facultat de Farmàcia. Universitat de València. Avda Vicent Andrés Estellés s/n 46100 Burjassot, España.

Capítulo 1

Lizette Nayeli Martínez Hernández

Laboratorio de Farmacología y Conducta, Instituto de Neurociencias, CUCBA Universidad de Guadalajara, Jalisco, México.

Capítulo 11

Jesús Mata Luévanos

Laboratorio de Farmacología y Conducta, Instituto de Neurociencias, CUCBA Universidad de Guadalajara, Jalisco, México.

Capítulo 8

Luz María Molina Martínez

Laboratorio de Farmacología y Conducta, Instituto de Neurociencias, Universidad de Guadalajara, Jalisco, México.

Capítulo 2

Patricia Muñoz Villegas

Laboratorios Sophia, S.A. de C.V., Operaciones Clínicas, Gerencia de Investigación. Zapopan, Jalisco, México.

Capítulo 6

Adrián Emilio Núñez Carranza

Laboratorio Neuropsicología de las Adicciones, Instituto de Neurociencias, CUCBA

Capítulo 5

Ana Polache

Unitat Predepartamental de Medicina. Universitat Jaume I. Avda. Vicent Sos Baynat, s/n 12071 Castelló de la Plana, España.

Capítulo 1

David Pubill

Departamento de Farmacología, Toxicología y Química Terapéutica Instituto de Biomedicina (IBUB). Facultad de Farmacia y Ciencias de la Alimentación Universidad de Barcelona

Capítulo 4

Jorge Rojas Hernández

Laboratorio de Farmacología y Conducta, Instituto de Neurociencias CUCBA, Universidad de Guadalajara

Capítulo 12

Hugo Enrique Salazar Rodríguez

Laboratorio Neuropsicología de las Adicciones, Instituto de Neurociencias, CUCBA

Capítulo 5

Ma José Sánchez-Catalán

Departamento de Farmàcia i Tecnologia Farmacèutica i Parasitologia. Facultat de Farmàcia. Universitat de València. Avda Vicent Andrés Estellés s/n 46100 Burjassot, España.

Unitat Predepartamental de Medicina. Universitat Jaume I. Avda. Vicent Sos Baynat, s/n 12071 Castelló de la Plana, España.

Capítulo 1

Contenido

Prefacio

Capítulo 1 Neurobiología del etanol: implicación de sus derivados metabólicos

Ma José Sánchez-Catalán, Lucía Martí-Prats, Ana Polache

Capítulo 2 Interacción entre el sistema opioide endógeno y el consumo de alcohol: persistencia de los genes y adaptación

Luz María Molina Martínez

Capítulo 3 Psicoestimulantes: efectos, uso terapéutico y potencial adictivo

Jorge Juárez González, Rocío Erandi Heyer Osorno, Daisy Marili Gómez Ordoñez

Capítulo 4 Derivados anfetamínicos

Elena Escubedo, Jordi Camarasa, David Pubill, Raúl López-Arnau

Capítulo 5 Uso de la marihuana y sus efectos sobre el cerebro y la conducta

Olga Inozemtseva, Hugo Enrique Salazar Rodríguez, Adrián Emilio Núñez Carranza

Capítulo 6 Alteraciones neurofuncionales y de conducta relacionadas con el abuso en el consumo de drogas

Patricia Muñoz Villegas

Capítulo 7 El lado oscuro del placer: neurotoxicidad de las drogas de abuso

Mario H. Buenrostro-Jáuregui, Raúl López-Arnau

Capítulo 8 La sobrealimentación: ¿regulación, gratificación o adicción?

Gabriela González Martín, Jesús Mata Luévanos, Jorge Juárez González

Capítulo 9 Trastornos alimentarios: del placer a la adicción

Eliana Barrios De Tomasi, Mariana Alvarado Bañuelos, Víctor Hugo Castillo Campohermoso

Capítulo 10 Características cognitivo-conductuales y bases neurobiológicas de la ludopatía

Olga Inozemtseva, Martha A. Franco González

Capítulo 11 El placer de tomar riesgos

Jorge Juárez González, Lizette Nayeli Martínez Hernández

Capítulo 12 Conducta sexual: de la reproducción a la hipersexualidad

Jorge Rojas Hernández

Capítulo 13 Neurobiología del apego y del comportamiento amoroso

Mario Humberto Buenrostro-Jáuregui, Leticia Duart-Castells

Agradecimientos

El responsable del contenido del libro agradece el invaluable apoyo del Instituto de Neurociencias del Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias de la Universidad de Guadalajara, del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT), así como la colaboración de todos los profesores investigadores que con sus conocimientos se pudo conformar la presente obra. De la misma manera se agradecen las acciones y el apoyo de todas aquellas personas que de alguna manera hicieron posible la edición del presente libro.

CAPÍTULO 1 NEUROBIOLOGÍA DEL ETANOL: IMPLICACIÓN DE SUS DERIVADOS METABÓLICOS

Ma José Sánchez-Catalán

Lucía Martí-Prats

Ana Polache

Introducción

El consumo excesivo y prolongado de alcohol (etanol) puede conducir a una enfermedad de carácter crónico y recidivante conocida como adicción al etanol o trastorno por consumo de alcohol (APA, 2013). La Organización Mundial de la Salud (OMS, año) sitúa al alcoholismo como un problema de salud pública y como una de las causas fundamentales del costo sociosanitario en los países industrializados. A modo de ejemplo, de acuerdo con el *National Institute on Drug Abuse* (NIH), en EUA se ha estimado que la carga económica derivada de este trastorno es de 700 billones de dólares al año, como resultado de la delincuencia, la atención sanitaria y la pérdida de trabajo y productividad.

Dada esta problemática, en las últimas décadas se han realizado esfuerzos en investigación básica que han permitido profundizar en el conocimiento de las bases neurobiológicas del alcoholismo (Koob y Volkow, 2010). Hoy en día, se sabe que este trastorno se caracteriza por la aparición de numerosos cambios neuroadaptativos en los circuitos de recompensa y estrés del cerebro. Como fruto de las numerosas investigaciones desarrolladas en las últimas décadas, se han aprobado diversos fármacos para su tratamiento. De manera especial, en los últimos estudios se hace hincapié en la prevención de las recaídas durante los periodos de abstinencia, el mayor problema a nivel clínico de los individuos que sufren este trastorno. A pesar de ello, el arsenal farmacoterapéutico disponible es claramente limitado (disulfiram, acamprosato, naltrexona y nalmefeno en Europa) y, además, ninguno de estos fármacos ha mostrado ser totalmente satisfactorio con respecto a la magnitud de los efectos y la uniformidad de los resultados clínicos (Rosner *et al.*, 2010a, 2010b).

Los avances en este campo se ven limitados por el escaso conocimiento acerca de las alteraciones que se producen en determinados sistemas cerebrales que son clave en el desarrollo de la adicción al alcohol, principalmente en el sistema mesocorticolímbico dopaminérgico (MCLD). El paso previo al estudio de estos cambios persistentes, generados por el consumo crónico de la droga, sería la descripción del mecanismo de acción de la misma, es decir, intentar conocer cómo el etanol afecta la actividad del sistema MCLD. En concreto, el mecanismo a través del cual el etanol es capaz de producir la activación de las neuronas dopaminérgicas (neuronas DA) en dicho sistema. No obstante, como se mostrará en este capítulo, a pesar del trabajo de investigación desarrollado a lo largo de varias décadas, las bases biológicas que subyacen a los efectos reforzantes del etanol no se han identificado con certeza. En este sentido, han surgido diferentes corrientes de pensamiento. Algunos autores plantean que las propiedades reforzantes de esta droga se derivan de la interacción de la propia molécula de etanol con diferentes sistemas neuroquímicos, que se han postulado como posibles dianas para el mecanismo de acción del etanol. En cambio, otros autores afirman que el acetaldehído (ACD), su principal metabolito, o ciertos derivados de éste como lo es el salsolinol (SAL), el cual se obtiene al conjugar el ACD con aminas biógenas como la dopamina (DA), juegan un papel clave en la activación de las

neuronas DA del sistema MCLD.

De hecho, como se mostrará más adelante, en la actualidad existe un amplio *corpus* experimental que acredita la relevancia del ACD en la activación de las neuronas DA tras el consumo de alcohol, y que estos efectos excitatorios son cruciales para el desarrollo de la adicción y las recaídas en los pacientes en tratamiento. Con base en estos datos, se ha propuesto a los compuestos capaces de inactivar de manera química al ACD como una nueva intervención terapéutica en el alcoholismo muy prometedora. Entre estos compuestos, denominados agentes secuestrantes del ACD, se han evaluado a nivel preclínico la L-Cisteína (L-cys) y la D-Penicilamina (DP).

En este capítulo, después de hacer un análisis detallado del metabolismo cerebral del etanol, se expondrán con detalle las evidencias experimentales obtenidas con respecto al mecanismo de acción del etanol a nivel del sistema MCLD, y que avalan la implicación de los productos del metabolismo del etanol (ACD y SAL) en la activación de dicho sistema tras el consumo de alcohol.

Metabolismo cerebral del etanol

Durante décadas, el metabolismo cerebral del etanol ha sido un tema que se ha explorado de manera amplia, debido al debate científico relacionado con la posible implicación del ACD, metabolito directo del etanol, como responsable de parte de los efectos biológicos de este compuesto. Dado que el incremento de los niveles de ACD a nivel periférico resulta aversivo (Chao, 1995), ciertos autores cuestionaron, desde los inicios, la posible participación de este metabolito en el desarrollo y mantenimiento del alcoholismo. Además, la demostración de la presencia de la enzima que metaboliza el ACD a acetato, la aldehído deshidrogenasa (ALDH), en hígado y barrera hematoencefálica, suponía un obstáculo para que el ACD formado a nivel sistémico, accediera al cerebro (Deitrich *et al.*, 1978; Eriksson y Sippel, 1977; Hipólito *et al.*, 2007). De hecho, ciertas evidencias experimentales mostraban que, para poder atravesar dicha barrera, el ACD necesitaba alcanzar concentraciones sanguíneas superiores a 100 μM (Tabakoff *et al.*, 1976). Sin embargo, tras la administración aguda de etanol, los niveles de ACD en sangre son 10 veces inferiores a la concentración antes mencionada, además de que en la mayoría de las ocasiones es difícil detectarlos (Eriksson y Fukunaga, 1993). Por lo tanto, de manera general, diversos datos experimentales parecían sugerir que el ACD no podía ser el responsable de los efectos neurobiológicos del etanol, salvo que el etanol pudiera biotransformarse *in situ* en el cerebro, generando ahí el ACD.

Aunque desde el decenio de 1950-59 se conoce la existencia de un metabolismo hepático como parte fundamental de la eliminación del etanol (Jacobsen, 1952), fue hasta principios del decenio de 1970-79 cuando Raskin y Sokoloff (1970) postularon por primera vez que el etanol podía metabolizarse también *in situ* en el cerebro. Esta propuesta se basó en la detección, en el cerebro, de uno de los sistemas enzimáticos involucrados en el metabolismo del etanol, la enzima alcohol deshidrogenasa (ADH). Fue 10 años más tarde cuando Cohen *et al.* (1980) demostraron que el etanol podía generar ACD en el cerebro mediante la acción de la enzima catalasa (CAT). Por último, aunque algunos trabajos publicados a principios del decenio de 1990-99 pusieron en duda la contribución del citocromo P4502E1 (CYP2E1) en el metabolismo cerebral del etanol (Aragón *et al.*, 1992; Gill *et al.*, 1992), estudios posteriores mostraron datos sólidos que sostienen la participación de esta enzima en el metabolismo oxidativo del etanol a nivel cerebral (Quertemont *et al.*, 2005; Sánchez-Catalán *et al.*, 2008; Zimatkin *et al.*, 2006). La presencia de estos sistemas enzimáticos en el cerebro ha sido demostrada en repetidas ocasiones, por diferentes laboratorios y mediante el empleo de diversas técnicas experimentales. De este modo, en la actualidad está perfectamente establecido que son tres los sistemas enzimáticos principalmente involucrados en la biotransformación del etanol a nivel cerebral: la ADH, el CYP2E1 y la CAT (véase la figura 1-1).

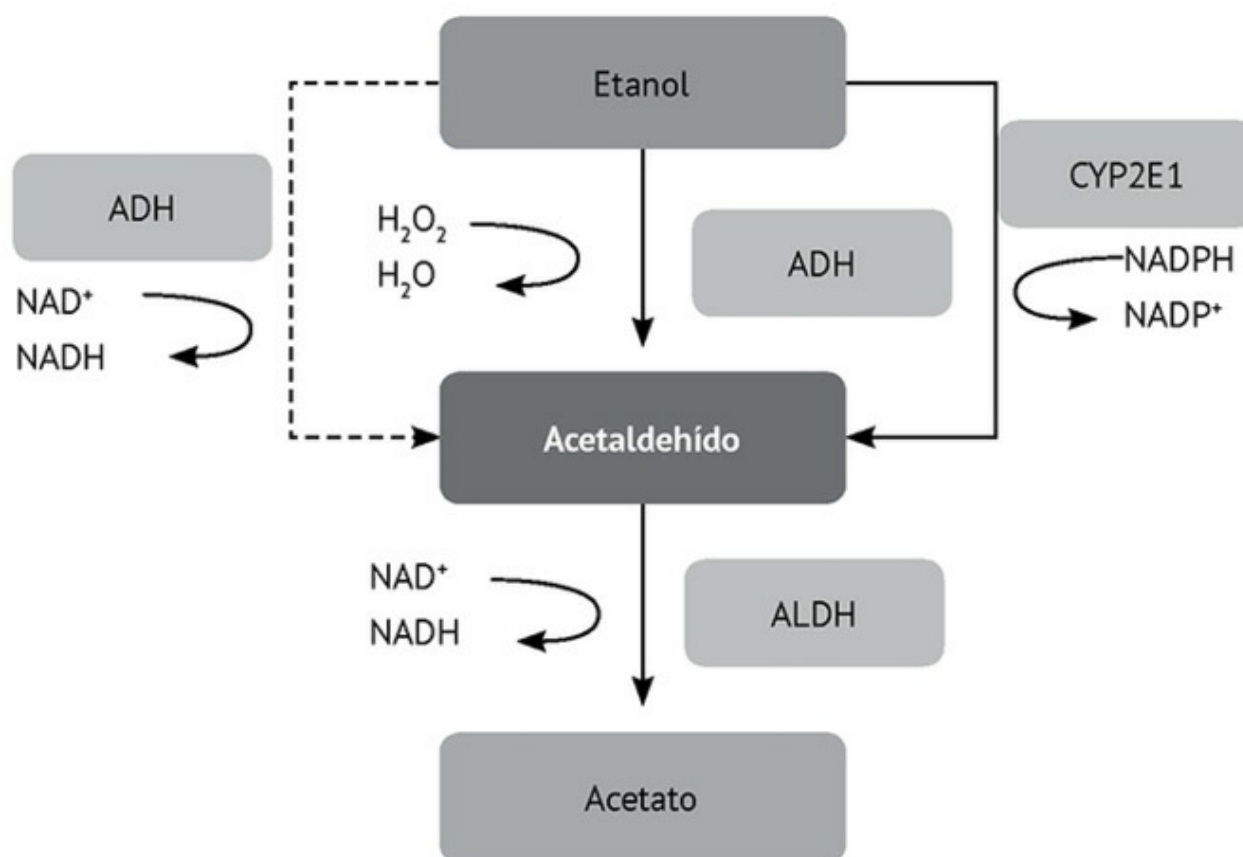


Figura 1-1. Representación gráfica de los mecanismos enzimáticos responsables del metabolismo cerebral del etanol. ADH: alcohol deshidrogenasa. CAT: catalasa. CYP2E1: citocromo P450. ALDH: aldehído deshidrogenasa

La ADH es una enzima citosólica que cataliza la conversión de etanol a ACD, contribuyendo de forma minoritaria al metabolismo cerebral del etanol, tal como lo han mostrado algunos estudios bioquímicos (Zimatkin *et al.*, 2006) y conductuales (Escarabajal y Aragón, 2002a, 2002b), mientras que el hígado es el principal sistema oxidativo del etanol (Ramchandani *et al.*, 2001). Aunque la implicación cerebral de la ADH es reducida, se han encontrado diversas isoformas enzimáticas en distintas regiones del cerebro (Galter *et al.*, 2003; Martínez *et al.*, 2001).

El CYP2E1 es uno de los citocromos P450 más relevantes en cuanto a su implicación en el metabolismo de xenobióticos en el sistema nervioso central (SNC), ya que es responsable de aproximadamente 20% del metabolismo cerebral del etanol (Zimatkin *et al.*, 2006). A nivel hepático constituye el segundo sistema en importancia tras la ADH. Este citocromo se expresa de manera amplia en cerebro, aunque es claro que su distribución es diferente en función de la región cerebral y del tipo celular considerados (Hansson *et al.*, 1990; Joshi y Tyndale, 2006; Sánchez-Catalán *et al.*, 2008). Además, esta enzima es fácilmente inducible por etanol (Hipólito *et al.*, 2007; Sánchez-Catalán *et al.*, 2008), un fenómeno en potencia relevante con respecto a la implicación del ACD en los efectos del etanol.

La CAT se localiza en los peroxisomas y cataliza la oxidación de etanol a ACD mediante el empleo de peróxido de hidrógeno (H_2O_2) (Tampier y Mardones, 1987). Aunque esta enzima no parece tener una gran implicación en el metabolismo hepático bajo condiciones fisiológicas, se ha propuesto como el principal sistema responsable del metabolismo cerebral del etanol, en el que participa aproximadamente 60% de la oxidación de etanol a ACD (Zimatkin *et al.*, 2006). La distribución de la CAT en el cerebro parece ser bastante homogénea (Hipólito *et al.*, 2007; Moreno *et al.*, 1995). Cabe resaltar que la modulación farmacológica de la actividad de la CAT se ha empleado de forma profusa no sólo para demostrar el papel de esta enzima en el metabolismo cerebral del etanol, sino también para estudiar la participación de los derivados metabólicos del etanol en la génesis de sus efectos conductuales (Correa *et al.*, 2012), como se verá más adelante.

En definitiva, hoy en día la comunidad científica acepta que el ACD se puede generar en el cerebro tras el consumo de etanol con la participación principal de la CAT y el CYP2E1; incluso, se ha demostrado la presencia de estos sistemas enzimáticos en regiones tan cruciales para el desarrollo de los trastornos adictivos como aquellas que conforman el sistema MCLD (Aragón *et al.*, 1992; Hipólito *et al.*, 2007; Sánchez-Catalán *et al.*, 2008; Zimatkin *et al.*, 2006). Una vez solventado este primer escollo, el siguiente paso para los investigadores que apoyaban la idea de la participación del ACD en los efectos del etanol sobre el MCLD era demostrar que, efectivamente, el ACD generado a partir del etanol constituye un elemento imprescindible en los efectos neurobiológicos provocados por dicha droga. En el próximo apartado se profundizará en este aspecto.

Derivados del etanol: efectos neurobiológicos en el sistema mesocorticolímbico

En el decenio de 1970-79, algunos autores postularon que la propia molécula del etanol era exclusivamente responsable de todos sus efectos psicofarmacológicos (Eriksson y Sippel, 1977; Sippel, 1974), mientras que otra parte de la comunidad científica abogaba por la idea de que el etanol era un profármaco, es decir, un precursor de la molécula activa, por lo que sus metabolitos eran los responsables, al menos en parte, de sus efectos neurobiológicos (Karahanian et al., 2011; Raskin, 1975; Truitt y Walsh, 1971). En la actualidad, una hipótesis en auge sugiere que los efectos del etanol son resultado final de la acción conjunta tanto del etanol como de sus derivados. Diversos grupos de investigación han demostrado con claridad, mediante experiencias conductuales, neuroquímicas y electrofisiológicas, que el ACD no sólo es un compuesto psicofarmacológicamente activo a nivel central, sino que su génesis es necesaria para algunos de los efectos del etanol sobre el sistema MCLD, los cuales son claves para el desarrollo de la adicción a esta droga. Del mismo modo, la implicación del SAL, un derivado metabólico del ACD, en los efectos del etanol, también ha sido estudiada de manera amplia en los últimos años (Correa et al., 2012; Deehan et al., 2013a, 2013b; Hipólito et al., 2012; Israel et al., 2015), como se muestra en los apartados sucesivos.

Participación del acetaldehído

Propiedades reforzantes del acetaldehído

Diversos estudios en roedores muestran que el ACD posee propiedades reforzantes *per se* y es capaz de provocar respuestas conductuales similares a las producidas por etanol (Correa et al., 2012; Quertemont et al., 2005), lo cual sugiere que dicho metabolito podría ser el responsable de los efectos del etanol (Brown et al., 1979; *Neuroactive metabolites of ethanol*, 2014). En concreto, se ha descrito que la administración de ACD en ratas induce condicionamiento de la preferencia de lugar (CPP), tanto por vía sistémica como por vía intracerebral; también es capaz de provocar aversión condicionada al gusto después su administración tanto periférica como intracerebral. Además, las ratas son capaces de autoadministrarse este metabolito a nivel periférico y cerebral. Del mismo modo, la administración cerebral de ACD puede inducir otro tipo de conductas en ratas, como el incremento en la preferencia y el consumo de etanol (véase la revisión de Correa et al., 2012).

Con relación a los estudios donde se analizan los efectos del ACD y del etanol sobre la actividad locomotora de roedores, cabe destacar que dichos efectos dependen

de la especie animal y de la vía de administración empleada. En ratones, la administración sistémica (intraperitoneal, i.p.) de etanol genera una activación motora en la mayoría de estirpes de esta especie, excepto en algunas como por ejemplo los C57/BL6 (Correa *et al.*, 2004b, 2009b). Por el contrario, la administración de ACD provoca una depresión de la actividad motora (Correa *et al.*, 2012). En ratas, tanto la administración periférica de etanol como de ACD provocan una depresión motora, e incluso da lugar a fenómenos de pérdida de reflejos posturales y sedación cuando las dosis administradas son elevadas ($> 2\text{-}3\text{ g/kg}$) (Paez y Myers, 1990; Webb *et al.*, 2002), aunque cabe destacar que en algunas estirpes de rata se ha observado un efecto de estimulación motora (Colombo *et al.*, 1998; Paivarinta y Korpi, 1993; Rodd *et al.*, 2004).

A diferencia de las discrepancias observadas en los efectos del etanol tras su administración sistémica, diversos autores han demostrado que la administración intracerebral de etanol, de ACD o de ambos produce estimulación motora en ratas. De manera concreta cuando se administran por vía intracerebroventricular (ICV) (Correa *et al.*, 2003) o en determinadas regiones cerebrales como la *substantia nigra pars reticulata* (SNpr) (Arizzi-LaFrance *et al.*, 2006), el núcleo arqueado del hipotálamo (NArc) (Correa *et al.*, 2009a; Pastor y Aragón, 2008), o el área tegmental ventral posterior (VTAp), se produce un incremento de la actividad motora de los animales que, además es dosis-dependiente, como se observa en la figura 1-2 (Sánchez-Catalán *et al.*, 2009).

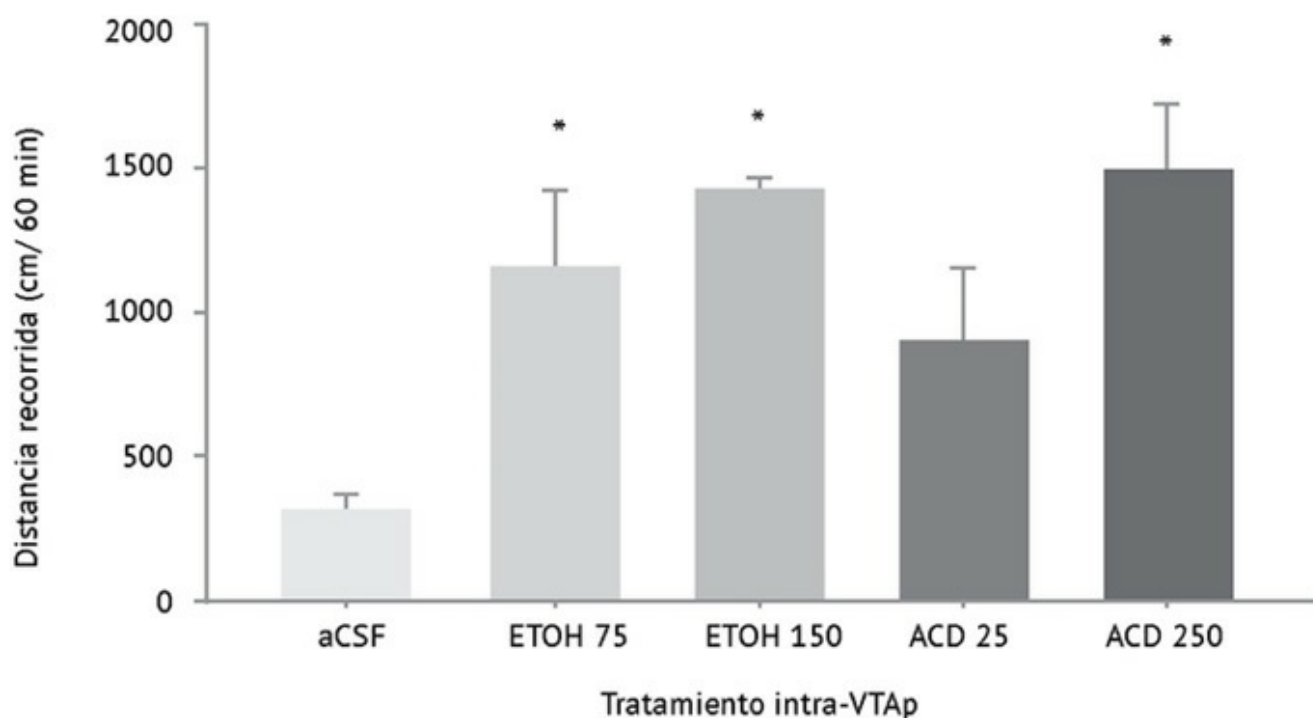


Figura 1-2. Efecto de la administración intra-VTAp de etanol (75 y 150 nmoles) y de ACD (25 y 250 nmoles) sobre la actividad motora de ratas ($n = 5\text{-}6/\text{ grupo}$). Los datos se muestran como

media $\pm$ EE y representan la distancia recorrida durante 60 min ($F(4,20) = 5.096$, $p = 0.005$)

Nota: los asteriscos indican diferencias significativas con respecto al grupo control (aCSF, fluido cerebrospinal artificial) (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$).

Asimismo, existen estudios electrofisiológicos que evidencian la capacidad del etanol y del ACD para estimular la actividad de las neuronas DA del área tegmental ventral (VTA), tanto *in vitro* (Diana *et al.*, 2008; Melis *et al.*, 2007), como *in vivo* (Enrico *et al.*, 2009; Foddai *et al.*, 2004). Además, diversos estudios neuroquímicos muestran cómo la inyección sistémica (intragástrica, i.g.) o intracerebral (intra-VTA) de ACD es capaz de incrementar la liberación de DA en el núcleo *accumbens shell* (NAc shell) (Deehan *et al.*, 2013c; Enrico *et al.*, 2009; Melis *et al.*, 2007).

En definitiva, el ACD es un compuesto neurofarmacológicamente activo, tal y como lo demuestran las evidencias conductuales, electrofisiológicas y neuroquímicas, y en algunos casos incluso a dosis inferiores a las del etanol. No obstante, es importante puntualizar que este tipo de evidencias no demuestran si la conversión de etanol en ACD es un elemento necesario para la aparición de los efectos neurobiológicos del etanol (Correa *et al.*, 2012; Correa *et al.*, 2014; Deehan *et al.*, 2013b; Israel *et al.*, 2015).

Modulación del metabolismo del etanol

La manipulación de la actividad, tanto el bloqueo como la estimulación de los sistemas enzimáticos involucrados en el metabolismo cerebral del etanol, ha sido la estrategia más empleada para demostrar la implicación del ACD en la génesis de los efectos del etanol sobre el sistema MCLD (Correa *et al.*, 2012; Deitrich, 2004; Hipólito *et al.*, 2007).

La manipulación de actividad de la CAT ha sido la estrategia más empleada aunque no la única, dada su importancia en el metabolismo cerebral del etanol como se describió anteriormente. Desde un punto de vista conductual y de acuerdo con la hipótesis del ACD, la disminución de la actividad de la CAT cerebral provocaría una reducción o bloqueo de los efectos del etanol, ya que esto disminuiría los niveles de ACD. De este modo, la administración sistémica de azida sódica (AZ), enzima inhibidora de la CAT, previene la activación locomotora inducida por la administración intra-SNpr de etanol (Arizzi-LaFrance *et al.*, 2006). Del mismo modo, la administración intracerebral de AZ previene la depresión motora inducida por la inyección i.p. de etanol en ratas (Sanchís-Segura *et al.*, 2005) y bloquea los efectos estimulantes motores derivados de la administración de etanol en el NArc del hipotálamo en ratas (Pastor y Aragón, 2008), así como el efecto depresor motor

derivado de la inyección i.p. de etanol en ratas (Aragón *et al.*, 1989). En la misma línea, el aminotriazol (AT), otro inhibidor de la CAT, incrementa la duración de la pérdida de reflejo postural en ratones tras la administración de etanol (Correa *et al.*, 2001), mientras que reduce los efectos ansiolíticos generados por el etanol (Correa *et al.*, 2008). Además, este inhibidor es capaz de bloquear el incremento de la memoria social potenciada por el etanol (Manrique *et al.*, 2005) o el establecimiento del CPP inducido por etanol sistémico en ratones (Font *et al.*, 2008).

La situación contraria, es decir, la promoción de la conversión metabólica del etanol en ACD mediante el incremento de la actividad de la CAT, aumentaría los efectos conductuales del etanol, al permitir un incremento en los niveles cerebrales de ACD. Así, los efectos estimulantes motores del etanol en ratones se potencian tras la administración aguda de acetato de plomo (Correa *et al.*, 1999, 2004b, 2005), la administración de ácido 3-nitropropiónico (Manrique *et al.*, 2006) o después del incremento de los niveles de H₂O₂ (cosustrato de la enzima CAT) mediante hiperoxia normobárica (Pastor *et al.*, 2002).

Al contrario de lo que plantean los datos de locomoción, existen discrepancias con relación al impacto de las manipulaciones enzimáticas de la CAT sobre el consumo voluntario de etanol en ratones. Algunos autores observan que la inhibición de la actividad de la CAT mediante el AT o la reducción de los niveles de H₂O₂ reducen el consumo (Koechling y Amit, 1994; Ledesma *et al.*, 2014), mientras que otros autores han comprobado que la administración aguda de acetato de plomo (que incrementa la actividad de la CAT) también reduce la ingesta (Correa *et al.*, 2004a). Sin embargo, se ha mostrado que en las ratas hay una relación directa entre la actividad de esta enzima y el consumo voluntario de etanol (Amit y Aragón, 1988; Aragón *et al.*, 1985; Gill *et al.*, 1996). Así, la microinyección en VTA de lentivirus que codifican anti-CAT shRNA (reduce el contenido en CAT), o lentivirus que codifican la expresión de la ALDH 2, disminuyen el consumo voluntario, así como la aparición del fenómeno ADE (*Alcohol Deprivation Effect*) en ratas alcohol-preferentes (UChB) (Karahanian *et al.*, 2011, 2015; Tampier *et al.*, 2013).

Por otra parte, la manipulación de la actividad de la ALDH ha sido otra estrategia empleada para variar la producción de ACD derivado del metabolismo del etanol, aunque de forma minoritaria con respecto a las manipulaciones de la CAT. De este modo se ha demostrado que tras el bloqueo del metabolismo del ACD por parte de la ALDH por medio de diferentes inhibidores, se produce una modificación de la actividad motora (aumento o reducción), en función de la vía de administración (cerebral vs. sistémica) (Escarabajal y Aragón, 2002a, 2002b, 2003; Martí-Prats *et al.*, 2013; Spivak *et al.*, 1987). Además, se ha establecido una correlación positiva entre la actividad de la ALDH en el cerebro y el consumo voluntario de etanol en ratas (Sinclair y Lindros, 1981; Socaransky *et al.*, 1984).

Una estrategia adicional a la manipulación farmacológica de los sistemas enzimáticos que procesan el etanol en el cerebro ha sido el empleo de ratones manipulados genéticamente para afectar la actividad de algunos sistemas metabolizadores de etanol. Así, ratones acatalasémicos muestran un menor efecto de

activación motora tras la administración de etanol (Aragón y Amit, 1993). Sin embargo, la administración aguda i.p. de etanol en ratones KO (*Knockout*) para CYP2E1 incrementa la locomoción de un modo similar a la observada en los respectivos WT (*Wild-type*), probablemente porque los ratones KO poseen una mayor expresión (Correa *et al.*, 2009b) y actividad catalasa (Vasiliou *et al.*, 2006), debido a mecanismos compensatorios. Además, estos ratones poseen una menor preferencia por la ingesta de pequeñas concentraciones de etanol frente a los ratones WT (Correa *et al.*, 2009b).

Por último, cabe mencionar que diversos estudios electrofisiológicos y neuroquímicos también han demostrado la necesidad del ACD en la activación de las neuronas DA del VTA por parte del etanol. En concreto, la administración de un inhibidor de la ADH (4-metilpirazol) es capaz de impedir la activación de las neuronas DA producida por el etanol, aunque no tuvo ningún efecto sobre la generada por el ACD (Foddai *et al.*, 2004). Este compuesto también fue capaz de prevenir la liberación de DA en NAc *shell*, tras la administración i.g. de etanol. Del mismo modo, la inhibición de la CAT permite suprimir la activación de las neuronas del sistema MCLD evocada por etanol (Diana *et al.*, 2008; Melis *et al.*, 2007).

En resumen, los resultados de los estudios presentados confirman que el ACD es un compuesto que *per se* posee propiedades reforzantes y que su formación, a partir del etanol, es necesaria para que esta droga ejerza, al menos en parte, sus efectos neurobiológicos en el sistema MCLD.

Agentes secuestrantes del acetaldehído

En algunos estudios más recientes se ha empleado una estrategia alternativa para demostrar la implicación del ACD en el desarrollo de los efectos psicoactivos del etanol, la cual consiste en el pretratamiento con los llamados agentes secuestrantes del ACD, la DP y L-cys. Con el manejo de estos aminoácidos azufrados se obtiene la “inactivación” farmacológica del ACD generado tras el metabolismo del etanol. Estos compuestos interactúan con el ACD para formar aductos estables e inactivos (Kera *et al.*, 1985; Nagasawa *et al.*, 1980), que fue posible detectar para el caso de la DP en plasma, hígado y cerebro de ratas tras la administración de etanol (Serrano *et al.*, 2007).

Con relación a los estudios conductuales, el pretratamiento i.p. con DP es capaz de reducir la activación motora (Font *et al.*, 2005), los efectos ansiolíticos (Correa *et al.*, 2008), así como el desarrollo del CPP generado por la administración i.p. de etanol en ratones (Font *et al.*, 2006a; Ledesma *et al.*, 2013). Del mismo modo, en ratas adultas, dicho pretratamiento previene el desarrollo del CPP inducido por la administración i.g. de etanol (Peana *et al.*, 2008), mientras que, en ratas recién nacidas, la administración intracisternal e i.p. de DP también inhibe el CPP y la activación motora evocada por la administración intracisternal e i.g. de etanol (March *et al.*, 2013; Pautassi *et al.*, 2011).

Con respecto al consumo de etanol, Font *et al.* (2006b) han demostrado que el

pretratamiento con DP ICV es capaz de disminuir la ingesta voluntaria de etanol en ratas. Asimismo, el grupo conformado por las autoras de este capítulo ha evidenciado que la DP, administrada de forma subcutánea e intra-VTA, es capaz de prevenir la aparición del fenómeno ADE en ratas Wistar (Orrico *et al.*, 2013, 2014).

Al igual que ocurre con la DP, la administración i.p. de L-cys es capaz de prevenir algunas conductas evocadas por el etanol, como el desarrollo de CPP observado tras la administración i.g. de etanol en ratas (Peana *et al.*, 2009), o la autoadministración de etanol (adquisición y mantenimiento), así como la reanudación en la ingesta de etanol tras la fase de extinción (Peana *et al.*, 2010; 2013). Además, este aminoácido también fue capaz de reducir la adquisición, mantenimiento y la reinstauración en la autoadministración oral de ACD (Peana *et al.*, 2012).

Un caso sorprendente corresponde a un estudio en el que se utilizó la L-cys como agente secuestrante del ACD, pues se constató que el pretratamiento i.p. con L-cys parece ejercer un efecto no preventivo de las respuestas motoras, ya que este compuesto es capaz de incrementar el efecto estimulante motor inducido por la administración i.p. de etanol en ratones (Escarabajal *et al.*, 2001). Según estos autores, una posible explicación a estos hallazgos contradictorios podría encontrarse en la diferente estabilidad de los aductos generados, ya que de ello depende el éxito de la estrategia del secuestro del ACD, por lo que el aducto actúa como una fuente inesperada y no deseada de ACD libre (Nagasawa *et al.*, 1984).

Por último, los resultados obtenidos en los estudios neuroquímicos y electrofisiológicos apoyan la hipótesis de la participación del ACD en los efectos neurobiológicos del etanol. En concreto, los estudios muestran que la inactivación química del ACD por la DP y la L-cys es capaz de suprimir la liberación de DA en el NAc *shell*, y que es inducida tanto por el etanol como por el ACD, así como la excitación de las neuronas DA del VTA producida por el etanol (Enrico *et al.*, 2009; Sirca *et al.*, 2011).

En definitiva, los resultados de los estudios anteriores permiten establecer la base científica que soportaría el empleo de los agentes secuestrantes del ACD, como una nueva estrategia terapéutica en la prevención de las recaídas en el alcoholismo.

Participación del salsolinol (SAL)

A pesar de todas las evidencias que respaldan la relevancia del ACD en los efectos conductuales y neuroquímicos del etanol, se debe considerar que este metabolito presenta una semivida corta y es un compuesto muy reactivo (Correa *et al.*, 2012; Myers *et al.*, 1982). Estas características le confieren la capacidad de reaccionar con diversas moléculas endógenas, como las aminas biógenas, y dan lugar a diferentes compuestos biológicamente activos (Cohen y Collins, 1970; Cohen, 1976; Davis y Walsh, 1970) que también podrían participar en los efectos del etanol. Al respecto, en las tetrahidroisoquinolinas (THIQs) que resultan de la condensación del ACD con las monoaminas (DA, epinefrina y norepinefrina), se han centrado la mayoría de las

investigaciones. En particular, el SAL (1-metil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina), formado por la reacción del ACD con la DA (Collins y Bigdeli, 1975), ha sido el derivado más estudiado en relación a su contribución en los efectos reforzantes del etanol (Deehan et al., 2013b; Hipólito et al., 2012; Israel et al., 2015; Lee et al., 2010). De hecho, en los años 70 llegó a plantearse la “teoría THIQs del alcoholismo” (Cohen y Collins, 1970; Davis y Walsh, 1970; Duncan y Deitrich, 1980; Melchior y Myers, 1977). Sin embargo, desde finales del decenio de 1980-89 y principio del de 1990-99, la dificultad para detectar las THIQs en el cerebro, y de forma más concreta el SAL, tras la administración de etanol, ha sido motivo de polémica y controversia entre la comunidad científica (Baum *et al.*, 1999; Hipólito *et al.*, 2012; Matsubara *et al.*, 1987; Sjoquist *et al.*, 1982). No obstante, en los últimos años ha renacido el interés por esta teoría gracias a la mejora de las técnicas analíticas y a los nuevos resultados obtenidos (Hipólito *et al.*, 2012; Melis *et al.*, 2015).

Formación del salsolinol en el cerebro

El SAL es un compuesto endógeno y en la actualidad se acepta la existencia de dos mecanismos para su formación en el cerebro, ambos dependientes de las concentraciones relativas de ACD y DA: 1) condensación no enzimática de Pictet-Spengler del ACD con la DA, que da lugar a una mezcla racémica de (R)-SAL + (S)-SAL, y 2) reacción enzimática, con la intervención de la (R)-SAL sintasa, donde únicamente se origina el enantiómero (R)-SAL (Dostert *et al.*, 1990; Haber *et al.*, 1996; Hipólito *et al.*, 2012; Naoi *et al.*, 1996).

Así, estos mecanismos podrían permitir la formación de SAL tras la administración de etanol. Sin embargo, los estudios realizados sobre la determinación de SAL tras la administración/ingestión de etanol, han arrojado resultados dispares. Es probable que las diferencias encontradas en la bibliografía se deban a múltiples factores: a la diversidad de protocolos empleados en la toma de muestras, a las diferentes técnicas analíticas, a la falta de control sobre las variables que pudieran afectar al resultado (por ejemplo, la dieta) y a las diferentes áreas examinadas. No obstante, a pesar de la disparidad de resultados obtenidos, algunos autores han podido establecer cierta correlación entre el etanol administrado/ingerido y los niveles de SAL determinados en orina, plasma y cerebro (véase Hipólito *et al.*, 2012). Estos hallazgos, constituyen la base para sustentar la hipótesis de que el SAL, originado tras la administración de etanol, podría ser partícipe de los efectos neuroconductuales del mismo.

Cabe mencionar que, de acuerdo con estudios recientes, es el enantiómero (R)-SAL el que, estereoespecíficamente induciría dichas acciones (Quintanilla *et al.*, 2014, 2015). Sin embargo, con el fin de facilitar la comprensión, y dado que la mayoría de los estudios no distinguen entre ambos enantiómeros, se utilizará la denominación SAL de forma genérica.

Propiedades reforzantes del salsolinol

Diversos estudios que apoyan la hipótesis de la relevancia del SAL han mostrado que este compuesto posee propiedades reforzantes por sí mismo, e induce respuestas neuroconductuales análogas a las producidas por el etanol y el ACD, aunque a concentraciones inferiores (Deehan *et al.*, 2013b; Hipólito *et al.*, 2012; Israel *et al.*, 2015). En este sentido, los estudios en los cuales se ha estudiado la actividad motora, del mismo modo que ocurría con el etanol y ACD, muestran diferencias en función de la dosis o especie utilizada. Así, salvo alguna excepción (Antkiewicz-Michaluk *et al.*, 2000; Blum *et al.*, 1978; Vetulani *et al.*, 2001), los estudios iniciales mostraron que la administración intracerebral de dosis elevadas de SAL en ratones induce depresión motora, mientras que dosis bajas incrementan la actividad motora (Church *et al.*, 1976, 1977; Smolen y Collins, 1984). Estudios más recientes indican que la administración intra-VTAp e i.p. de SAL en ratas produce un incremento, dosis-dependiente, de la actividad motora, mostrando el mismo perfil en U invertida que el etanol o ACD (véase la figura 1-3) (Hipólito *et al.*, 2010; Quintanilla *et al.*, 2014).

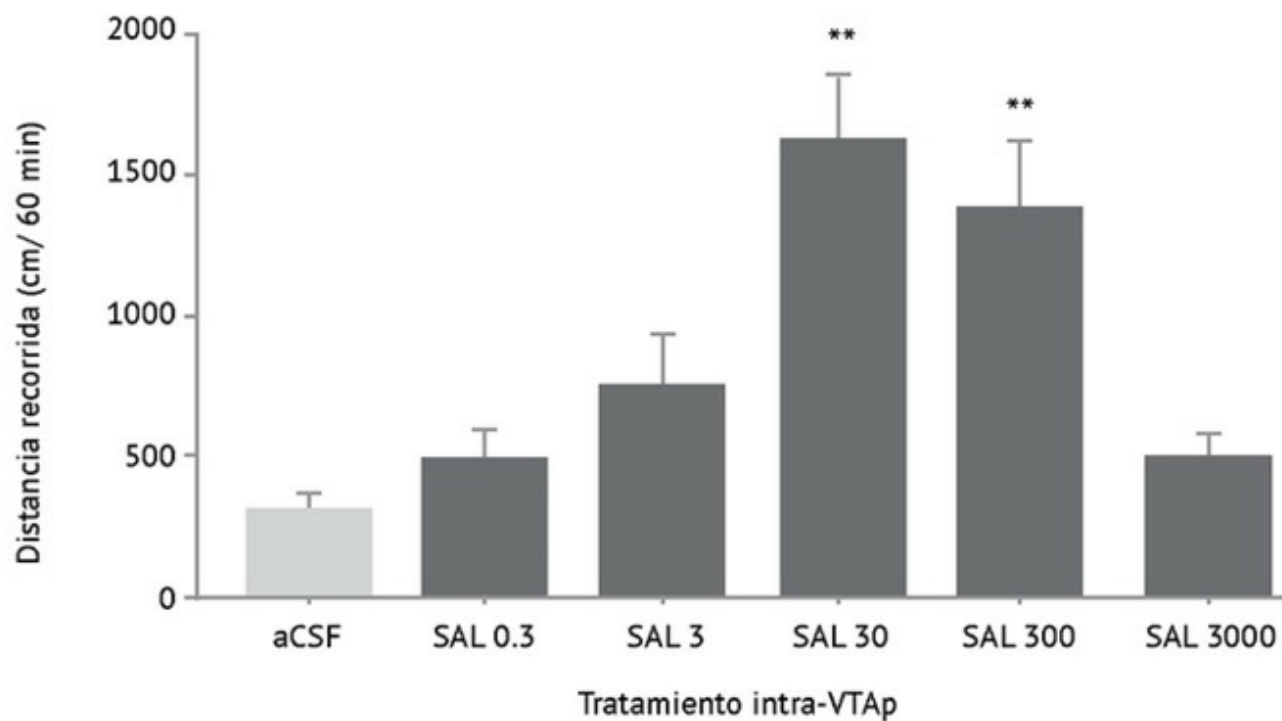


Figura 1-3. Efecto de la administración intra-VTAp de SAL (0.3, 3, 30, 300 y 3000 pmoles) sobre la actividad motora de ratas (n = 4-5/ grupo). Los datos se muestran como media $\pm$ EE y representan la distancia recorrida durante 60 min ($F(5,26) = 10.34$, $p < 0.001$)
Nota: los asteriscos indican diferencias significativas con respecto

al grupo control (aCSF, fluido cerebroespinal artificial) (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$).

Además, la administración repetida de SAL, i.p. e intra-VTA, produce sensibilización locomotora (Hipólito *et al.*, 2010; Quintanilla *et al.*, 2014, 2015). Por otra parte, diversos estudios han mostrado que tanto la administración sistémica, como intra-VTA de SAL, produce CPP (Hipólito *et al.*, 2011; Matsuzawa *et al.*, 2000; Quintanilla *et al.*, 2014, 2015). Asimismo, los estudios publicados hasta la fecha indican que los animales se autoadministran el SAL, de manera concreta en el NAc *shell* (Rodd *et al.*, 2003) y en el VTA (Rodd *et al.*, 2008), lo cual corrobora que este derivado metabólico posee propiedades reforzantes *per se*.

Además, cabe citar los estudios que analizan el efecto del SAL en la ingesta voluntaria de etanol en ratas. Tales estudios han puesto en evidencia que la administración ICV de SAL produce un aumento en la preferencia y consumo de etanol (Duncan y Deitrich, 1980; Melchior y Myers, 1977; Myers y Oblinger, 1977), mientras que la administración sistémica e intra-VTA de SAL, produce un incremento en el consumo voluntario de etanol (Quintanilla *et al.*, 2014, 2015).

Con relación a los estudios neuroquímicos se ha mostrado que el SAL, administrado en VTA es capaz de incrementar la liberación de DA en NAc *shell* (Deehan *et al.*, 2013c; Hipólito *et al.*, 2011), mientras que cuando su administración es directamente en el NAc incrementa los niveles de DA en NAc *core*, pero los reduce en NAc *shell* (Hipólito *et al.*, 2009). Un aspecto interesante es que también se ha puesto en evidencia que, mediante estudios de electrofisiología *in vitro*, el SAL es capaz de estimular la actividad de las neuronas DA del VTA (Melis *et al.*, 2015; Xie *et al.*, 2012; Xie y Ye, 2012).

En resumen se podría concluir que, a pesar de haber recibido menos atención que el ACD, las numerosas evidencias experimentales apuntan al SAL como un compuesto capaz de inducir la activación del sistema MCLD, así como de desencadenar efectos conductuales análogos a los producidos por sus precursores.

Implicación del salsolinol en los efectos del etanol

Como se ha expuesto, diversas evidencias avalan las propiedades reforzantes del SAL, no obstante, ya sea por las dificultades analíticas o por el desinterés que durante muchos años ha sufrido la teoría THIQs, con excepción de un estudio publicado por Melis *et al.* (2015), no se ha establecido ninguna relación directa entre este compuesto y los efectos neuroconductuales del etanol. Cabe considerar que la formación de SAL requiere de la existencia de ACD, y por ello, el *corpus* de datos experimentales en los cuales se manipula la presencia del ACD podría actuar como una evidencia, aunque

indirecta, de la participación del SAL.

En años recientes, Melis *et al.* (2015) mediante un estudio *in vitro*, pusieron en evidencia el papel clave del SAL en la excitación de las neuronas DA del VTAp por parte del etanol. En el estudio citado, tanto el etanol como el ACD fueron incapaces de estimular la actividad de las neuronas DA en ausencia de DA en el medio. Es decir, el pretratamiento de los ratones con α -metil-p-tirosina (un inhibidor de la síntesis y liberación de DA) o reserpina (un inhibidor de la recaptación de monoaminas que produce la depleción de las vesículas) evitó que el etanol y el ACD activaran a las neuronas DA. Sin embargo, en esas mismas condiciones la aplicación de SAL al medio sí fue capaz de provocar la excitación de las neuronas DA del VTAp. Resulta interesante que el estudio también mostró que la excitación neuronal inducida por el etanol requiere necesariamente de su oxidación a ACD. Así, la inhibición del sistema H₂O₂-CAT responsable del metabolismo del etanol, ya sea por inhibición de la enzima (AT) o por el secuestro de la coenzima, H₂O₂ ALA (ácido α -lipoico), evitó que el etanol activara a las neuronas DA a pesar de la presencia DA en el medio. Asimismo, tras aplicar etanol a los cortes cerebrales, los autores sólo fueron capaces de detectar SAL en el fluido cerebroespinal artificial en presencia de DA en el medio. Por lo tanto, se podría concluir que este estudio constituye la primera evidencia directa de la relación existente entre el etanol y sus derivados, ACD y SAL, con relación a la excitación del sistema MCLD, un aspecto que se considera clave para el desarrollo de las propiedades reforzantes del etanol.

Con base en todo lo expuesto hasta este momento, la siguiente cuestión que se abordará es determinar cómo el etanol, o sus derivados metabólicos, actúan sobre el sistema MCLD.

Etanol y sus derivados: acción dual sobre el sistema MCLD

Activación de las neuronas dopaminérgicas

El etanol, del mismo modo que el resto de las drogas, produce la activación de las neuronas DA del VTA con el consecuente incremento en la liberación de DA en las áreas de proyección (Gessa *et al.*, 1985; Hyman *et al.*, 2006; Nestler, 2001). Sin embargo, mientras que los mecanismos involucrados en esta activación son conocidos a detalle en drogas como los psicoestimulantes, opiáceos o nicotina, no ocurre lo mismo con el etanol. Hoy en día, una multitud de estudios ha mostrado que el etanol es capaz de modular la actividad de las neuronas DA de forma directa e indirecta, a través de su interacción con diferentes sistemas neuroquímicos y endocrinos del SNC, como el GABAérgico (ácido γ -aminobutírico), glutamatérgico, dopaminérgico, opioide, cannabinoide y el factor liberador de corticotropina, entre otros. También el etanol es capaz de actuar sobre distintos canales iónicos (canales de calcio, potasio) y componentes citoplasmáticos, así como como segundos mensajeros (Erdozain y Callado, 2014; Morikawa y Morrisett, 2010). Sin embargo, a pesar de que se han identificado todas esas posibles dianas, el mecanismo preciso por el cual el etanol produce la activación de las neuronas DA no se ha establecido con certeza. Tampoco se ha determinado con exactitud si es el etanol o si son sus derivados, ACD, SAL o ambos, los responsables de dicha activación neuronal.

En lo que se refiere a la acción directa sobre las neuronas DA, diversos autores han mostrado que tanto el etanol como el ACD pueden activar a dichas neuronas al actuar de manera directa sobre los canales iónicos que modulan su actividad. Ambos compuestos son capaces incrementar las corrientes I_h (formadas por iones de Na^+ y K^+) y reducir las corrientes de potasio tipo A al activar a las neuronas DA (Brodie *et al.*, 1990, 1999; Melis *et al.*, 2007; Okamoto *et al.*, 2006). No obstante, el etanol también es capaz de activar a las neuronas DA del VTA aisladas, es decir, en condiciones que, según los autores, la capacidad de síntesis de ACD es limitada (Brodie *et al.*, 1999; Ye *et al.*, 2001), así como actuar sobre las corrientes de potasio tipo M (Koyama *et al.*, 2007). De esta forma, los datos mostrados parecen indicar que el etanol y el ACD producen efectos electrofisiológicos diferentes sobre las neuronas DA. Sin embargo, como se mencionó anteriormente, diversos estudios han comprobado de forma convincente que el etanol carece de efecto sobre dichas neuronas cuando se reducen los niveles de ACD (Diana *et al.*, 2008; Foddai *et al.*, 2004; Melis *et al.*, 2007) o cuando este metabolito es inactivado (Enrico *et al.*, 2009), lo cual muestra una vez más la complejidad de esta temática.

Por otra parte, las diferencias en cuanto a la acción del etanol, que se aprecian entre

los estudios electrofisiológicos *in vitro* e *in vivo* (Brodie y Appel, 1998; Brodie *et al.*, 1999; Gessa *et al.*, 1985; Mereu y Gessa, 1984; Okamoto *et al.*, 2006; Stobbs *et al.*, 2004), sugirieron la existencia de otro mecanismo, además de la acción directa mencionada, que provocará la activación de las neuronas DA por parte del etanol. Así, se ha propuesto que el etanol puede ejercer una acción indirecta a través de su interacción con los diferentes sistemas neurotransmisores que constituyen las aferencias sobre las neuronas DA del VTA (Lovinger, 1997; Morikawa y Morrisett, 2010; Vengeliene *et al.*, 2008). De hecho, se ha demostrado que tanto el etanol como sus metabolitos (ACD y SAL) son capaces de modular la actividad de los sistemas glutamatérgico y GABAérgico, las principales aferencias excitatorias e inhibitorias sobre las neuronas DA.

En este sentido, en la actualidad existe un amplio *corpus* de estudios en los que se analiza el papel del sistema opioide endógeno como una posible diana del mecanismo de acción del etanol y sus metabolitos (Gianoulakis, 2009; Nutt, 2014; Oswald y Wand, 2004; Samson y Doyle, 1985; Volpicelli *et al.*, 1992). Así, numerosas evidencias sustentan la hipótesis de que el etanol y sus derivados, mediante la activación de los receptores opioides de tipo mu (MORs), presentes en el soma y en el área dendrítica de las neuronas GABA (Garzon y Pickel, 2001; Mansour *et al.*, 1995; Steffensen *et al.*, 2006), es capaz de activar a las neuronas DA del VTA (Gallegos *et al.*, 1999; Steffensen *et al.*, 2000, 2009; Stobbs *et al.*, 2004). La activación de estos receptores opioides hiperpolariza e inhibe la actividad espontánea de las neuronas GABA, produciendo la desinhibición de las neuronas DA (Johnson y North, 1992; Mereu y Gessa, 1985; Xiao *et al.*, 2007). De hecho, estudios de diversa índole (electrofisiológicos, neuroquímicos y conductuales) han evidenciado esta activación indirecta de las neuronas DA inducida por el etanol y sus derivados, y cómo el empleo de antagonistas de los receptores opioides previene esta activación neuronal. Por ejemplo, se ha observado que la administración de naloxona, un antagonista selectivo de los receptores opioides, atenúa la inhibición inducida por el etanol sobre las neuronas GABA y, como consecuencia, provoca la activación de las neuronas DA.

Asimismo, estudios conductuales han mostrado que la administración de naltrexona (un antagonista de los receptores opioides) o β -Funaltrexamina (β -FNA) (un antagonista selectivo e irreversible de los MORs), previene la activación motora inducida por la administración intra-VTA tanto de etanol como de ACD y SAL (Fois y Diana, 2016; Guan y Ye, 2010; Hipólito *et al.*, 2011; Martí-Prats *et al.*, 2015; Sánchez-Catalán *et al.*, 2009; Xiao y Ye, 2008) (véase la figura 1-4). No obstante, aún queda por dilucidar la cuestión clave: ¿cuál es el mecanismo de acción por el cual el etanol o sus derivados son capaces de desinhibir a las neuronas DA a través de los MORs?

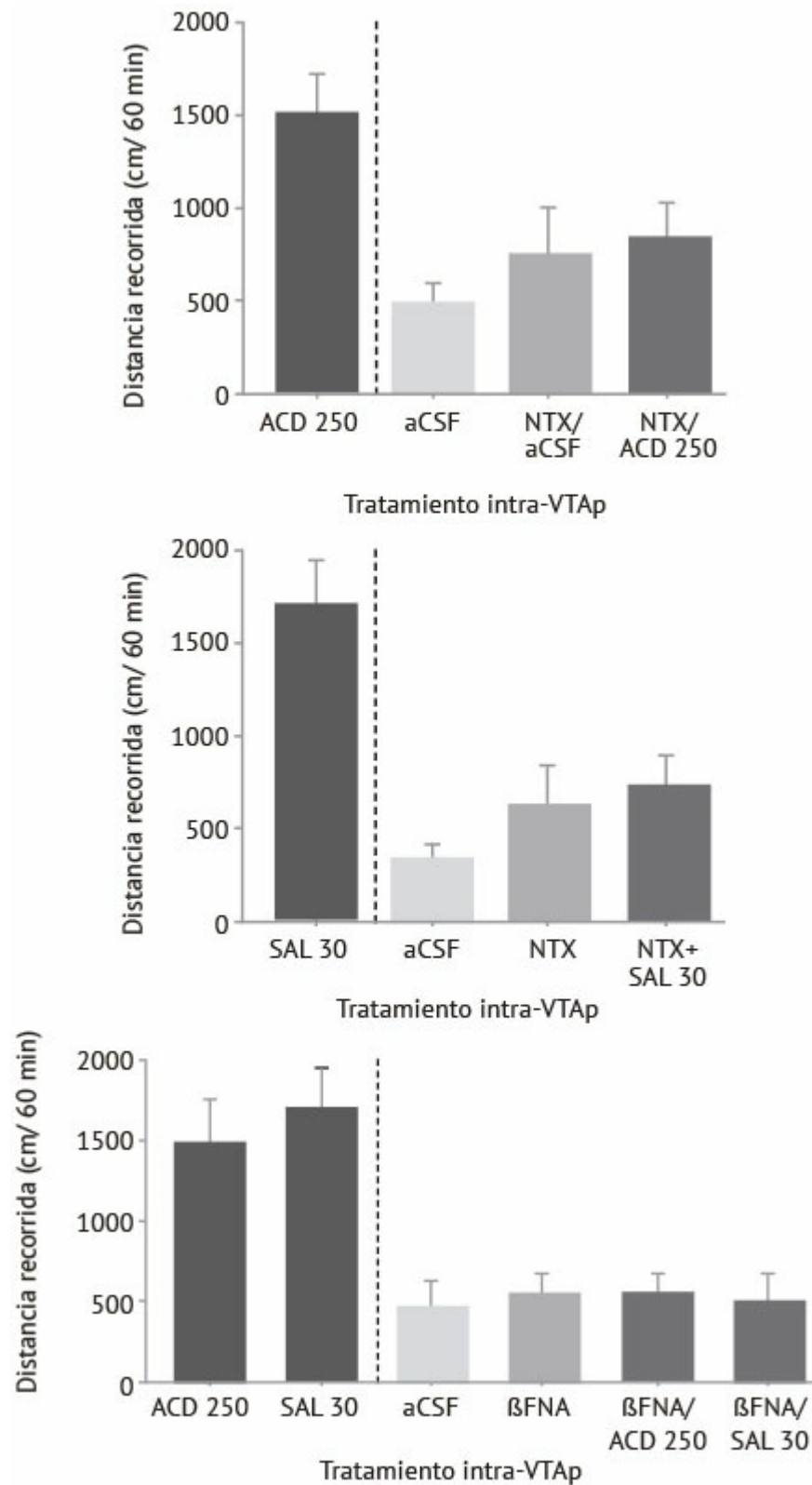


Figura 1-4. Efecto de la administración intra-VTA de antagonistas opioides, naltrexona (NTX, 13.2 mmoles), A) y B) y β -funaltrexamina (β -FNA, 2.5 nmoles), C) sobre la activación motora inducida por ACD (250 nmoles) y/o SAL (30 pmoles) en ratas (n = 4-5/ grupo)

Notas: la microinyección de NTX se realizó en los 5 minutos previos a la del ACD A), mientras que dicho antagonista se

coadministró con el SAL B). La β -FNA se administró 24 horas antes del ACD y del SAL. Los datos se muestran como media $\pm$ EE y representan la distancia recorrida durante 60 min. Los datos de actividad de ACD 250 y SAL 30 no se incluyeron en el análisis estadístico; A), $F(2,13) = 0.32$, $p = 0.73$; B) $F(2,14) = 1.53$, $p = 0.26$; C) $F(3,19) = 0.29$, $p = 0.83$) (aCSF, fluido cerebroespinal artificial).

Algunos autores han propuesto la siguiente hipótesis: el etanol ejerce sus efectos activadores a través de la liberación del péptido opioide endógeno β -endorfina (Pastor *et al.*, 2005; Sanchís-Segura *et al.*, 2000; Xiao y Ye, 2008). Por otro lado, una hipótesis alternativa propuesta por algunos grupos de investigación postula que el SAL, generado a nivel cerebral una vez que se metaboliza el etanol, se comportaría como un agonista de los MORs provocando la desinhibición de las neuronas DA (Hipólito *et al.*, 2010, 2011; Matsuzawa *et al.*, 2000; Myers *et al.*, 1985; Xie *et al.*, 2012). Esta idea se fundamenta en la demostración de que el SAL, cuya estructura es similar a la morfina (Davis y Walsh, 1970), es capaz de unirse a los receptores opioides y producir efectos similares a los de estos compuestos (Fertel *et al.*, 1980; Lucchi *et al.*, 1982). De hecho, como se expuso en el apartado anterior, la administración de SAL incrementa los niveles de DA en NAc, activa a las neuronas DA del sistema MCLD y posee propiedades reforzantes *per se*, de forma similar a lo que ocurre tras la administración de opioides; no obstante, todos estos efectos pueden ser suprimidos tras el bloqueo de los MORs (Deehan *et al.*, 2013c; Hipólito *et al.*, 2011; Matsuzawa *et al.*, 2000; Xie *et al.*, 2012).

Inhibición de las neuronas dopaminérgicas

Como se ha mostrado en la mayoría de los estudios publicados, la administración de etanol inhibe a las neuronas GABA e induce la activación de las neuronas DA del VTA (Gallegos *et al.*, 1999; Steffensen *et al.*, 2000, 2009; Stobbs *et al.*, 2004). No obstante, ciertos estudios han comprobado que, en determinadas condiciones, se produce la situación contraria, es decir, activación de las neuronas GABA y la consecuente inhibición de las neuronas DA del VTA. Por ejemplo, Steffensen *et al.* (2009) mostraron que la administración intravenosa de dosis bajas de etanol (0.01-0.03 g/kg) fue capaz de activar parte de las neuronas GABA examinadas. De forma similar, los resultados obtenidos en diferentes estudios *in vitro* indican que el etanol induce, de forma dosis-dependiente, una activación de las neuronas y aferencias GABA del VTA.

Según tales estudios, esta acción inhibitoria del etanol se debe a un incremento en la liberación presináptica de GABA sobre las neuronas DA (Theile *et al.*, 2008, 2009, 2011; Xiao y Ye, 2008). De hecho, estos resultados son coherentes con diferentes evidencias experimentales que muestran que el etanol también potencia la liberación de GABA en otras áreas del cerebro, como amígdala basolateral, hipocampo, SNpr y amígdala central (Criswell *et al.*, 2008; Siggins *et al.*, 2005; Weiner y Valenzuela, 2006).

En la actualidad no se conoce el mecanismo de acción que subyace a esta inhibición. Theile *et al.* (2009) han propuesto que la liberación de GABA es dependiente de los receptores 5-HT_{2C}, cuya activación induce la liberación de Ca²⁺ desde las vesículas sensibles a inositol-1,4,5-trifosfato. Como se expondrá a continuación, Martí-Prats *et al.* (2013) apuntan hacia el receptor GABA_A como posible mediador.

Acción dual sobre las neuronas dopaminérgicas

Después de integrar ambas vertientes, recientes estudios conductuales han mostrado que el etanol ejercería una acción dual sobre la actividad de las neuronas DA mediante dos mecanismos paralelos: uno que promueve y otro que reduce la liberación de GABA sobre las neuronas DA del VTA. La hipótesis planteada establece que la propia molécula de etanol (fracción no metabolizada), al actuar a través de los receptores GABA_A promovería la liberación de GABA y, como consecuencia, la inhibición de las neuronas DA. En contraposición, la activación de las neuronas DA sería la consecuencia de la reducción en la liberación de GABA, derivada de la activación de los MORs por los metabolitos del etanol (fracción metabolizada: ACD, SAL o ambas). En consecuencia, dependiendo de la fracción predominante (metabolizada o no metabolizada), se observarían los efectos derivados de la activación o inhibición de las neuronas DA (Martí-Prats *et al.*, 2013, 2015) (véase la figura 1-5).

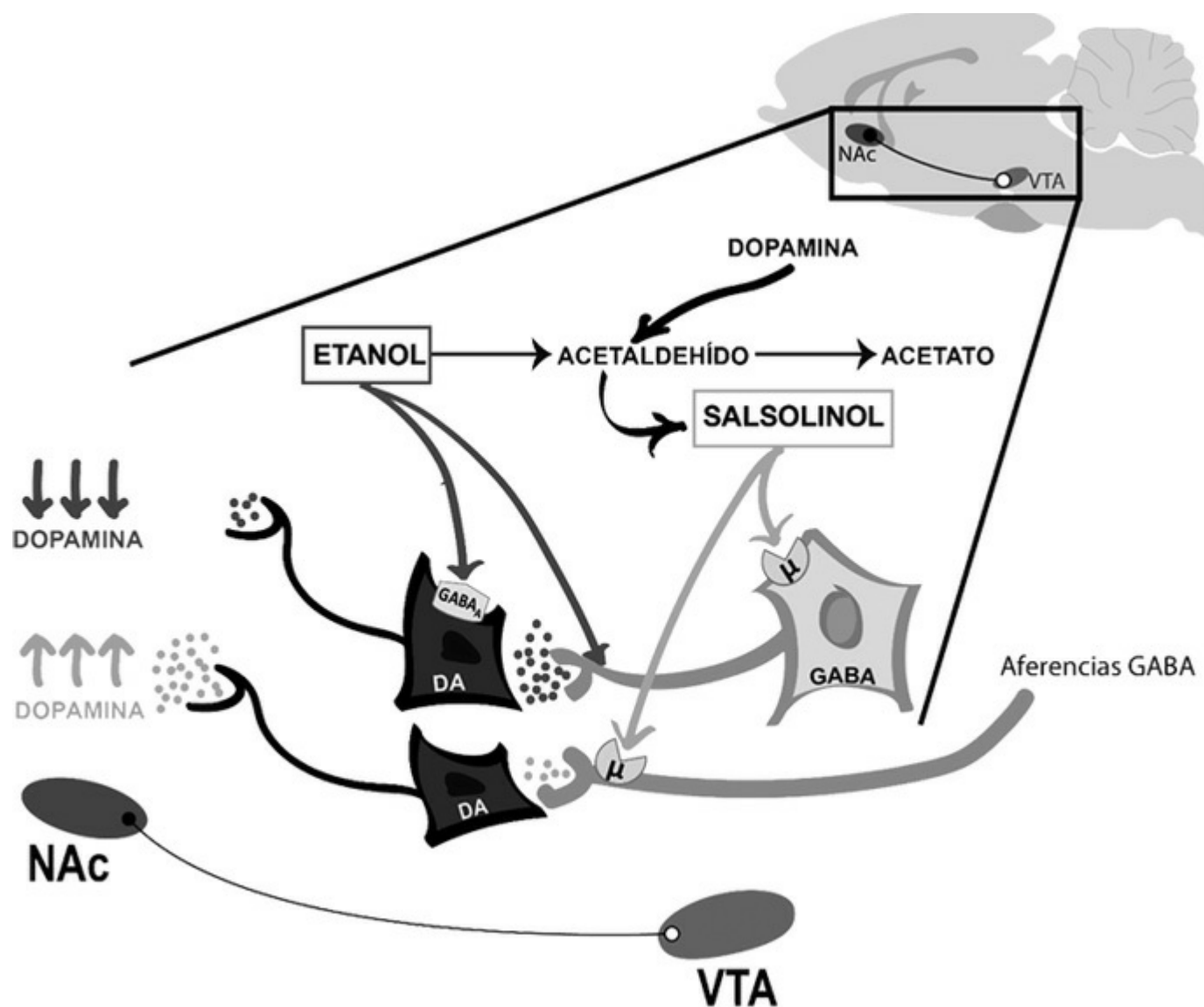
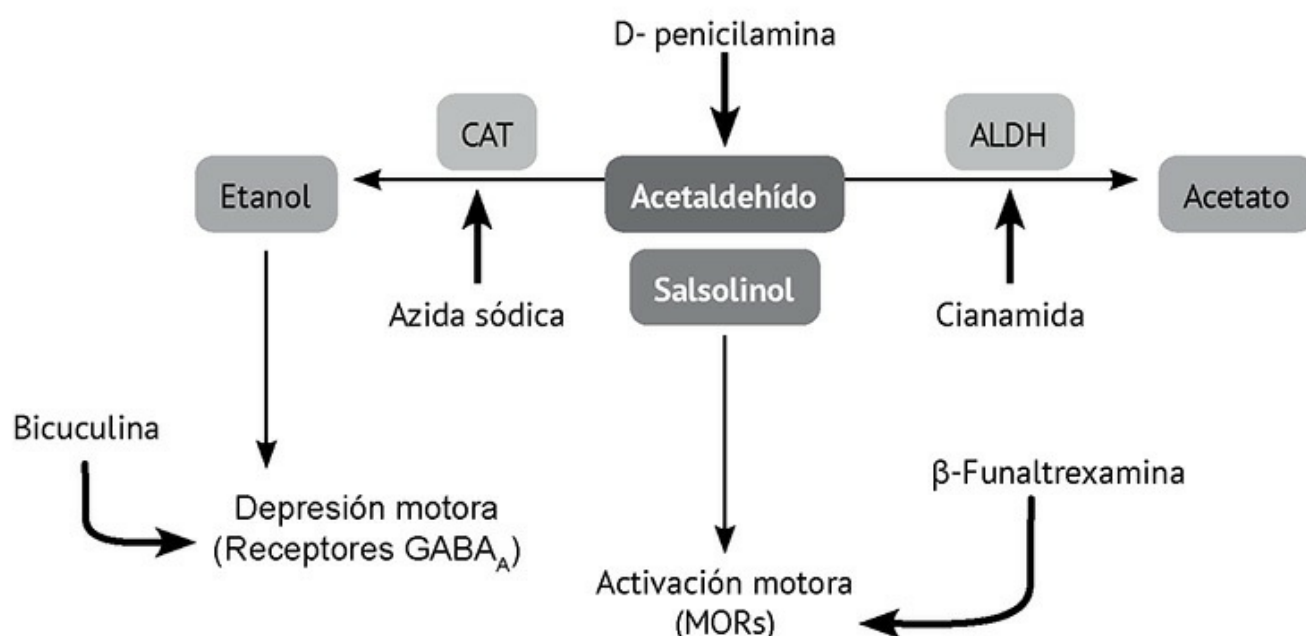


Figura 1-5. Hipótesis sobre el posible mecanismo de acción dual del etanol y sus derivados sobre la actividad del sistema mesocorticolímbico dopaminérgico. El etanol inhibe a las neuronas DA del VTA mediante mecanismos GABAérgicos postsinápticos y presinápticos, para los cuales se han descrito la implicación de diferentes receptores

Notas: en aras a la sencillez y claridad de la explicación, se han obviado otros tipos de aferencias y de receptores. DA: dopamina. GABA: ácido γ-aminobutírico. GABA_A: receptores GABAérgicos tipo A. μ: receptores opioides tipo μ. NAc: *nucleus accumbens*. VTA: área tegmental ventral.

En los trabajos de Martí-Prats *et al.*, 2013, 2015), la administración intra-VTA de una dosis baja de etanol (35 nmoles), de inicio no indujo ninguna modificación en la actividad motora basal de las ratas, un efecto que podría ser compatible con el perfil en

U invertida que se ha demostrado para las acciones neurobiológicas del etanol. Sin embargo, esta inactividad en realidad enmascara un equilibrio entre los efectos inducidos por el etanol y sus metabolitos. De hecho, el empleo de las estrategias farmacológicas adecuadas permitió desplazar dicho equilibrio en ambas direcciones, activación e inhibición de las neuronas DA (véase la figura 1-6).



Pretratamiento	Función	Objetivo	Efecto sobre la actividad motora
Azida sódica	Inhibir la enzima CAT	Reducir los niveles ACD	Depresión
D-penicilamina	Secuestrar el ACD	Reducir los niveles de ACD	Depresión
Salino + Bicuculina	Antagonizar los receptores GABA _A	Bloquear la acción inhibitoria	Activación
D-penicilamina + Bicuculina	Secuestrar el ACD + Antagonizar los receptores GABA _A	Reducir los niveles de ACD + Bloquear la acción inhibitoria	Sin efecto
Cianamida	Inhibir la enzima ALDH	Aumentar los niveles ACD	Activación
β-funaltrexamina	Antagonizar los MORs	Bloquear la acción excitatoria	Depresión

Figura 1-6. Representación esquemática que presenta los resultados obtenidos con referencia a la acción dual del etanol en los trabajos de Martí-Prats *et al.*.

Así, la disminución de los niveles de ACD generado a partir del etanol administrado, ya sea por inhibición de la enzima CAT (AZ) o por secuestro del ACD generado (DP), transformó esa dosis baja de etanol, inicialmente inactiva, en una depresora. Es decir, la reducción de la fracción metabolizada (ACD y/o SAL), permitió

desenmascarar la acción inhibitoria evocada por la propia molécula de etanol, la cual se tradujo en una disminución de la actividad locomotora en los animales a estudio. Por el contrario, el aumento de los niveles de ACD, al inhibir la enzima responsable de su metabolismo, ALDH (cianamida, CI), transformó a la dosis *a priori* inactiva de etanol en una activadora, y de ese modo se confirma el papel fundamental de los metabolitos del etanol en sus propiedades reforzantes. Este incremento de la fracción metabolizada se tradujo en un incremento de la actividad motora.

Para ahondar en esta hipótesis se investigó el posible mecanismo de acción como se muestra de manera esquemática en la figura 1-6. En cuanto a la acción depresora evocada por la fracción no metabolizada del etanol, los resultados de tales estudios señalan a los receptores GABAA (véase la figura 1-5) como posibles mediadores de esta acción. Esta hipótesis está avalada por el hecho de que el antagonismo de estos receptores mediante la administración de bicuculina, convirtió a la dosis inactiva de etanol en una excitatoria al inhibir la diana de acción del etanol (fracción no metabolizada). Además, el empleo de este antagonista de los receptores GABAA suprimió la depresión motora observada cuando el ACD había sido secuestrado con DP, con lo que, tras los dos tratamientos, no se observó efecto alguno sobre la actividad motora de los animales. En lo que concierne a la acción excitatoria, los resultados confirmaron, según lo antes expuesto, que la activación inducida por la fracción metabolizada del etanol (ACD y SAL) estaría mediada por los MORs. Así, la administración del antagonista selectivo de los MORs, β -FNA, indujo una disminución en la actividad de los animales tratados con la dosis baja de etanol al bloquear la diana de la fracción metabolizada (véase la figura 1-6).

Aunque de forma breve, en este apartado se expuso parte de la complejidad que en la actualidad acompaña a la investigación sobre los efectos neurobiológicos del etanol; asimismo, se mostraron las dudas existentes con respecto a la autoría de los efectos que por lo general son atribuidos al etanol (fracción no metabolizada vs. fracción metabolizada) y al mecanismo de acción a través del cual estos efectos tendrían lugar.

Referencias

- American Psychiatric Association (2013). *The Diagnostic and statistical Manual of Mental Disorders: DSM 5*. Washington: American Psychiatric Press.
- Amit, Z. y Aragon, C.M. (1988). Catalase Activity Measured in Rats Naive to Ethanol Correlates with Later Voluntary Ethanol Consumption: Possible Evidence for a Biological Marker System of Ethanol Intake. *Psychopharmacology*, 95(4), 512-515.
- Antkiewicz-Michaluk, L., Michaluk, J., Romanska, I., Papla, I. y Vetulani, J. (2000). Antidopaminergic Effects of 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline and Salsolinol. *Journal of Neural Transmission*, 107(8-9), 1009-1019.
- Aragón, C.M. y Amit, Z. (1993). Differences in Ethanol-induced Behaviors in Normal and Acatalasemic mice: Systematic Examination Using a Biobehavioral Approach. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 44(3), 547-554.
- Aragón, C.M., Rogan, F. y Amit, Z. (1992). Ethanol Metabolism in Rat Brain Homogenates by a Catalase-H₂O₂ System. *Biochemical Pharmacology*, 44(1), 93-98.
- Aragón, C.M., Spivak, K. y Amit, Z. (1989). Effects of 3-amino-1,2,4-triazole on Ethanol-induced Open-field Activity: Evidence for Brain Catalase Mediation of Ethanol's Effects. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 13(1), 104-108.
- Aragón, C.M., Sternklar, G. y Amit, Z. (1985). A Correlation between Voluntary Ethanol Consumption and Brain Catalase Activity in the Rat. *Alcohol*, 2(2), 353-356.
- Arizzi-LaFrance, M.N., Correa, M., Aragón, C.M. y Salamone, J.D. (2006). Motor Stimulant Effects of Ethanol Injected into the Substantia Nigra Pars Reticulata: Importance of Catalase-mediated Metabolism and the Role of Acetaldehyde. *Neuropsychopharmacology*, 31(5), 997-1008.
- Baum, S.S., Hill, R., Kiianmaa, K. y Rommelspacher, H. (1999). Effect of Ethanol on (R)- and (S)-salsolinol, Salsoline, and THP in the Nucleus Accumbens of AA and ANA Rats. *Alcohol*, 18, 165-169.
- Blum, K., Hamilton, M.G., Hirst, M. y Wallace, J.E. (1978). Putative Role of Isoquinoline Alkaloids in Alcoholism: A Link to Opiates. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 2(2), 113-120.
- Brodie, M.S. y Appel, S.B. (1998). The Effects of Ethanol on Dopaminergic Neurons of the Ventral Tegmental Area Studied with Intracellular Recording in Brain Slices. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 22(1), 236-244.
- Brodie, M.S., Pesold, C. y Appel, S.B. (1999). Ethanol Directly Excites Dopaminergic Ventral Tegmental Area Reward Neurons. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 23(11), 1848-1852.

- Brodie, M.S., Shefner, S.A. y Dunwiddie, T.V. (1990). Ethanol Increases the Firing Rate of Dopamine Neurons of the Rat Ventral Tegmental Area in Vitro. *Brain Research*, 508(1), 65-69.
- Brown, Z.W., Amit, Z. y Rockman, G.E. (1979). Intraventricular Self-Administration of Acetaldehyde, but not Ethanol, in Naive Laboratory Rats. *Psychopharmacology*, 64(3), 271-276.
- Chao, H.M. (1995). Alcohol and the Mystique of Flushing. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 19(1), 104-109.
- Church, A.C., Fuller, J.L. y Dudek, B.C. (1976). Salsolinol Differentially Affects Mice selected for sensitivity to alcohol. *Psychopharmacology*, 47(1), 49-52.
- Church, A.C., Fuller, J.L. y Dudek, B.C. (1977). Behavioral Effects of Salsolinol and ethanol on mice Selected for Sensitivity to Alcohol-induced Sleep Time. *Drug and Alcohol Dependence*, 2(5-6), 443-452.
- Cohen, G. (1976). Alkaloid Products in the Metabolism of Alcohol and Biogenic Amines. *Biochemical Pharmacology*, 25(10), 1123-1128.
- Cohen, G. y Collins, M. (1970). Alkaloids from Catecholamines in Adrenal Tissue: Possible Role in alcoholism. *Science*, 167(3926), 1749-1751.
- Cohen, G., Sinet, P.M. y Heikkila, R. (1980). Ethanol Oxidation by Rat Brain in Vivo. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 4(4), 366-370.
- Collins, M.A. y Bigdeli, M.G. (1975). Tetrahydroisoquinolines in Vivo. I. Rat Brain Formation of Salsolinol, a Condensation Product of Dopamine and Acetaldehyde, under Certain Conditions during Ethanol Intoxication. *Life Sciences*, 16(4), 585-601.
- Colombo, G., Agabio, R., Lobina, C., Reali, R., Vacca, G. y Gessa, G.L. (1998). Stimulation of Locomotor Activity by Voluntarily Consumed Ethanol in Sardinian Alcohol-preferring Rats. *European Journal of Pharmacology*, 357(2-3), 109-113.
- Correa, M., Acquas, E. y Salamone, J.D. (2014). The Renaissance of Acetaldehyde as a Psychoactive Compound: Decades in the Making. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 8, 249.
- Correa, M., Arizzi-Lafrance, M.N., Betz, A., Mingote, S. y Salamone, J.D. (2003). Open Field Locomotor Effects in Rats after Intraventricular Injections of Ethanol and the Ethanol Metabolites Acetaldehyde and Acetate. *Brain Research Bulletin*, 62(3), 197-202.
- Correa, M., Arizzi-Lafrance, M.N. y Salamone, J.D. (2009a). Infusions of Acetaldehyde into the Arcuate Nucleus of the Hypothalamus Induce Motor Activity in Rats. *Life Sciences*, 84(11-12), 321-327.
- Correa, M., Manrique, H.M., Font, L., Escrig, M.A. y Aragon, C.M. (2008). Reduction in the Anxiolytic Effects of Ethanol by Centrally Formed Acetaldehyde: The Role of Catalase Inhibitors and Acetaldehyde-sequestering Agents. *Psychopharmacology*, 200(4), 455-464.
- Correa, M., Miquel, M., Sanchis-Segura, C. y Aragon, C.M. (1999). Acute Lead Acetate Administration Potentiates Ethanol-induced Locomotor Activity in Mice:

- The Role of Brain Catalase. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 23(5), 799-805.
- Correa, M., Pascual, M., Sanchis-Segura, C., Guerri, C. y Aragon, C.M. (2005). Lead-induced Catalase Activity Differentially Modulates Behaviors Induced by Short-chain Alcohols. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 82(3), 443-452.
- Correa, M., Roig-Navarro, A.F. y Aragon, C.M. (2004a). Motor Behavior and Brain Enzymatic Changes after Acute Lead Intoxication on Different Strains of Mice. *Life Sciences*, 74(16), 2009-2021.
- Correa M, Salamone, J.D. y Acquas E. (Eds.) (2015). *Neuroactive Metabolites of Ethanol: A Behavioral and Neurochemical Synopsis*. Frontiers Research Topics, Frontiers in Behavioral Neuroscience.
- Correa, M., Salamone, J.D., Segovia, K.N., Pardo, M., Longoni, R., Spina, L., Peana, A.T., Vinci, S. y Acquas, E. (2012). Piecing together the Puzzle of Acetaldehyde as a Neuroactive Agent. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 36(1), 404-430.
- Correa, M., Sanchis-Segura, C. y Aragon, C. M. (2001). Influence of Brain Catalase on Ethanol-induced Loss of Righting Reflex in Mice. *Drug and Alcohol Dependence*, 65(1), 9-15.
- Correa, M., Sanchis-Segura, C., Pastor, R. y Aragón, C.M. (2004b). Ethanol Intake and Motor Sensitization: The Role of Brain Catalase Activity in Mice with Different Genotypes. *Physiology & Behavior*, 82(2-3), 231-240.
- Correa, M., Viaggi, C., Escrig, M.A., Pascual, M., Guerri, C., Vaglini, F., Aragón, C.M. y Corsini, G.U. (2009b). Ethanol Intake and Ethanol-induced Locomotion and Locomotor Sensitization in Cyp2e1 Knockout Mice. *Pharmacogenetics and Genomics*, 19(3), 217-225.
- Criswell, H.E., Ming, Z., Kelm, M.K. y Breese, G.R. (2008). Brain Regional Differences in the Effect of Ethanol on GABA Release from Presynaptic Terminals. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 326(2), 596-603.
- Davis, V.E. y Walsh, M.J. (1970). Alcohol Addiction and Tetrahydropapaveroline. *Science*, 169(3950), 1105-1106.
- Deehan, G.A. Jr., Hauser, S.R., Wilden, J.A., Truitt, W.A. y Rodd, Z.A. (2013a). Elucidating the Biological Basis for the Reinforcing Actions of Alcohol in the Mesolimbic Dopamine System: The Role of Active Metabolites of Alcohol. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 7, 104.
- Deehan, G.A. Jr, Brodie, M.S. y Rodd, Z.A. (2013b). What is in that Drink: The Biological Actions of Ethanol, Acetaldehyde, and Salsolinol. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, 13, 163-184.
- Deehan, G.A. Jr, Engleman, E.A., Ding, Z.M., McBride, W.J. y Rodd, Z.A. (2013c). Microinjections of Acetaldehyde or Salsolinol into the Posterior Ventral Tegmental Area Increase Dopamine Release in the Nucleus Accumbens Shell. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 37(5), 722-729.
- Deitrich, R.A. (2004). Acetaldehyde: Deja vu du jour. *Journal of Studies on Alcohol*,

65(5), 557-572.

- Deitrich, R.A., Bludeau, P., Roper, M. y Schmuck, J. (1978). Induction of Aldehyde Dehydrogenases. *Biochemical Pharmacology*, 27(19), 2347-2347.
- Diana, M., Peana, A.T., Sirca, D., Lintas, A., Melis, M. y Enrico, P. (2008). Crucial Role of Acetaldehyde in Alcohol Activation of the Mesolimbic Dopamine System. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1139, 307-317.
- Dostert, P., Benedetti, M. S., Bellotti, V., Allievi, C. y Dordain, G. (1990). Biosynthesis of Salsolinol, a Tetrahydroisoquinoline Alkaloid, in Healthy Subjects. *Journal of Neural Transmission. General Section*, 81(3), 215-223.
- Duncan, C. y Deitrich, R.A. (1980). A Critical Evaluation of Tetrahydroisoquinoline Induced Ethanol Preference in Rats. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 13(2), 265-281.
- Enrico, P., Sirca, D., Mereu, M., Peana, A.T., Lintas, A., Golosio, A. y Diana, M. (2009). Acetaldehyde Sequestering Prevents Ethanol-induced Stimulation of Mesolimbic Dopamine Transmission. *Drug and Alcohol Dependence*, 100(3), 265-271.
- Erdozain, A.M. y Callado, L.F. (2014). Neurobiological Alterations in Alcohol Addiction: A Review. *Adicciones*, 26(4), 360-370.
- Eriksson, C.J. y Fukunaga, T. (1993). Human Blood Acetaldehyde (revisión de 1992). *Alcohol and Alcoholism Supplement*, 2, 9-25.
- Eriksson, C.J. y Sippel, H.W. (1977). The Distribution and Metabolism of Acetaldehyde in Rats during Ethanol Oxidation-I. The Distribution of Acetaldehyde in Liver, Brain, Blood and Breath. *Biochemical Pharmacology*, 26(3), 241-247.
- Escarabajal, M.D. y Aragon, C.M. (2002a). Concurrent Administration of Diethyldithiocarbamate and 4-methylpyrazole Enhances Ethanol-induced Locomotor Activity: The Role of Brain ALDH. *Psychopharmacology*, 160(4), 339-343.
- Escarabajal, M.D. y Aragon, C.M. (2002b). The Effect of Cyanamide and 4-Methylpyrazole on the Ethanol-induced Locomotor Activity in Mice. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 72(1-2), 389-395.
- Escarabajal, M.D. y Aragon, C.M. (2003). DDTC, a Metabolite of Disulfiram, Reduces the Stimulating Effect on Ethanol's Locomotor Activity in Mice. *Psychopharmacology Bulletin*, 37(2), 113-119.
- Escarabajal, D., Miquel, M. y Aragon, C.M. (2001). L-cysteine, a Thiol Amino Acid, increases the Stimulating Acute Effect of Ethanol on Locomotion. *Alcohol*, 25(2), 83-88.
- Fertel, R.H., Greenwald, J.E., Schwarz, R., Wong, L. y Bianchine, J. (1980). Opiate Receptor Binding and Analgesic Effects of the Tetrahydroisoquinolines Salsolinol and Tetrahydropapaveroline. *Research Communications in Chemical Pathology and Pharmacology*, 27(1), 3-16.
- Foddai, M., Dosia, G., Spiga, S. y Diana, M. (2004). Acetaldehyde Increases Dopaminergic Neuronal Activity in the VTA. *Neuropsychopharmacology*, 29(3),

530-536.

- Fois, G.R. y Diana, M. (2016). Opioid Antagonists Block Acetaldehyde-induced Increments in Dopamine Neurons Activity. *Drug and Alcohol Dependence*, 158, 172-176.
- Font, L., Aragon, C.M. y Miquel, M. (2006a). Ethanol-induced Conditioned Place Preference, but not Aversion, is Blocked by Treatment with D-penicillamine, an Inactivation Agent for Acetaldehyde. *Psychopharmacology*, 184(1), 56-64.
- Font, L., Aragon, C.M. y Miquel, M. (2006b). Voluntary Ethanol Consumption Decreases after the Inactivation of Central Acetaldehyde by D-penicillamine. *Behavioural Brain Research*, 171(1), 78-86.
- Font, L., Miquel, M. y Aragon, C.M.G. (2005). Prevention of Ethanol-induced Behavioral Stimulation by D-penicillamine: A Dequestration Agent for Acetaldehyde. *Alcoholism-Clinical and Experimental Research*, 29(7), 1156-1164.
- Font, L., Miquel, M. y Aragon, C.M.G. (2008). Involvement of Brain Catalase Activity in the Acquisition of Ethanol-induced Conditioned Place Preference. *Physiology & Behavior*, 93(4-5), 733-741.
- Gallegos, R.A., Lee, R.S., Criado, J.R., Henriksen, S.J. y Steffensen, S.C. (1999). Adaptive Responses of Gamma-aminobutyric Acid Neurons in the Ventral Tegmental Area to Chronic Ethanol. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 291(3), 1045-1053.
- Galter, D., Carmine, A., Buervenich, S., Duester, G. y Olson, L. (2003). Distribution of Class I, III and IV Alcohol Dehydrogenase mRNAs in the Adult Rat, Mouse and Human Brain. *European Journal of Biochemistry*, 270(6), 1316-1326.
- Garzon, M. y Pickel, V.M. (2001). Plasmalemmal Mu-opioid Receptor Distribution mainly in Nondopaminergic Neurons in the Rat Ventral Tegmental Area. *Synapse*, 41(4), 311-328.
- Gessa, G.L., Muntoni, F., Collu, M., Vargiu, L. y Mereu, G. (1985). Low Doses of Ethanol Activate Dopaminergic Neurons in the Ventral Tegmental Area. *Brain Research*, 348(1), 201-203.
- Gianoulakis, C. (2009). Endogenous Opioids and Addiction to Alcohol and other Drugs of Abuse. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 9(11), 999-1015.
- Gill, K., Liu, Y. y Deitrich, R.A. (1996). Voluntary Alcohol Consumption in BXD Recombinant Inbred Mice: Relationship to Alcohol Metabolism. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 20(1), 185-190.
- Gill, K., Menez, J.F., Lucas, D. y Deitrich, R.A. (1992). Enzymatic Production of Acetaldehyde from Ethanol in Rat Brain Tissue. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 16(5), 910-915.
- Guan, Y.Z. y Ye, J.H. (2010). Ethanol Blocks Long-term Potentiation of GABAergic Synapses in the Ventral Tegmental Area Involving Mu-opioid Receptors. *Neuropsychopharmacology*, 35(9), 1841-1849.
- Haber, H., Winkler, A., Putscher, I., Henklein, P., Baeger, I., Georgi, M. y Melzig, M. F. (1996). Plasma and Urine Aalsolinol in Humans: Effect of Acute Ethanol

- Intake on the Enantiomeric Composition of Salsolinol. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 20(1), 87-92.
- Hansson, T., Tindberg, N. y Ingelman-Sundberg, M. y Köhler, C. (1990). Regional Distribution of Ethanol-inducible Cytochrome P450 IIE1 in the Rat Central Nervous System. *Neuroscience*, 34(2), 451-463.
- Hipólito, L., Martí-Prats, L., Sánchez-Catalán, M.J., Polache, A. y Granero, L. (2011). Induction of Conditioned Place preference and dopamine Release by Salsolinol in Posterior VTA of Rats: Involvement of Mu-opioid Receptors. *Neurochemistry International*, 59(5), 559-562.
- Hipólito, L., Sánchez, M.J., Polache, A. y Granero, L. (2007). Brain Metabolism of Ethanol and Alcoholism: An Update. *Current Drug Metabolism*, 8(7), 716-727.
- Hipólito, L., Sánchez-Catalán, M.J., Granero, L. y Polache, A. (2009). Local Salsolinol Modulates Dopamine Extracellular Levels from Rat Nucleus Accumbens: Shell/Core Differences. *Neurochemistry International*, 55(4), 187-192.
- Hipólito, L., Sánchez-Catalán, M.J., Martí-Prats, L., Granero, L. y Polache, A. (2012). Revisiting the Controversial Role of Salsolinol in the Neurobiological Effects of ethanol: Old and New Vistas. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 36(1), 362-378.
- Hipólito, L., Sánchez-Catalán, M.J., Zornoza, T., Polache, A. y Granero, L. (2010). Locomotor Stimulant Effects of Acute and Repeated Intrategmental Injections of Salsolinol in Rats: Role of Mu-opioid Receptors. *Psychopharmacology*, 209(1), 1-11.
- Hyman, S.E., Malenka, R.C. y Nestler, E.J. (2006). Neural Mechanisms of Addiction: The Role of Reward-related Learning and Memory. *Annual Review of Neuroscience*, 29, 565-598.
- Israel, Y., Quintanilla, M.E., Karahanian, E., Rivera-Meza, M. y Herrera-Marschitz, M. (2015). The “First Hit” Toward Alcohol Reinforcement: Role of Ethanol Metabolites. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 39(5), 776-786.
- Jacobsen, E. (1952). The Metabolism of Ethyl Alcohol. *Nature*, 169(4303), 645-647.
- Johnson, S.W. y North, R.A. (1992). Opioids Excite Dopamine Neurons by Hyperpolarization of Local Interneurons. *The Journal of Neuroscience*, 12(2), 483-488.
- Joshi, M. y Tyndale, R.F. (2006). Induction and Recovery Time Course of Rat Brain CYP2E1 after Nicotine Treatment. *Drug Metabolism and Disposition: The Biological Fate of Chemicals*, 34(4), 647-652.
- Karahanian, E., Quintanilla, M.E., Tampier, L., Rivera-Meza, M., Bustamante, D., Gonzalez-Lira, V., Morales, P., Herrera-Marschitz, M. e Israel, Y. (2011). Ethanol as a Prodrug: Brain Metabolism of Ethanol Mediates its Reinforcing Effects. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 35(4), 606-612.
- Karahanian, E., Rivera-Meza, M., Tampier, L., Quintanilla, M.E., Herrera-Marschitz, M. e Israel, Y. (2015). Long-term Inhibition of Ethanol Intake by the Administration of an Aldehyde Dehydrogenase-2 (ALDH2)-coding Lentiviral Vector into the Ventral Tegmental Area of Rats. *Addiction Biology*, 20(2), 336-

- Kera, Y., Kiriya, T. y Komura, S. (1985). Conjugation of Acetaldehyde with Cysteinylglycine, the First Metabolite in Glutathione Breakdown by Gamma-glutamyltranspeptidase. *Agents and Actions*, 17(1), 48-52.
- Koechling, U.M. y Amit, Z. (1994). Effects of 3-amino-1,2,4-triazole on Brain Catalase in the Mediation of Ethanol Consumption in Mice. *Alcohol*, 11(3), 235-239.
- Koob, G.F. y Volkow, N.D. (2010). Neurocircuitry of Addiction. *Neuropsychopharmacology*, 35(1), 217-238.
- Koyama, S., Brodie, M.S. y Appel, S.B. (2007). Ethanol Inhibition of m-current and Ethanol-induced Direct Excitation of Ventral Tegmental Area Dopamine Neurons. *Journal of Neurophysiology*, 97(3), 1977-1985.
- Ledesma, J.C., Baliño, P. y Aragón, C.M. (2014). Reduction in Central H₂O₂ Levels Prevents Voluntary Ethanol Intake in Mice: A Role for the Brain Catalase-H₂O₂ System in Alcohol Binge Drinking. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 38(1), 60-67.
- Ledesma, J.C., Font, L., Baliño, P. y Aragón, C.M. (2013). Modulation of Ethanol-Induced Conditioned Place Preference in Mice by 3-amino-1,2,4-triazole and D-penicillamine Depends on Ethanol Dose and Number of Conditioning Trials. *Psychopharmacology*, 230(4), 557-568.
- Lee, J., Ramchandani, V.A., Hamazaki, K., Engleman, E.A., McBride, W.J., Li, T.K. y Kim, H.Y. (2010). A Critical Evaluation of Influence of Ethanol and Diet on Salsolinol Enantiomers in Humans and Rats. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 34(2), 242-250.
- Lovinger, D.M. (1997). Alcohols and Neurotransmitter Gated ion Channels: Past, Present and Future. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 356(3), 267-282.
- Lucchi, L., Bosio, A., Spano, P.F. y Trabucchi, M. (1982). Action of Ethanol and Salsolinol on Opiate Receptor Function. *Brain Research*, 232(2), 506-510.
- Manrique, H.M., Miquel, M. y Aragon, C.M. (2005). Brain Catalase Mediates Potentiation of Social Recognition Memory Produced by Ethanol in Mice. *Drug and Alcohol Dependence*, 79(3), 343-350.
- Manrique, H.M., Miquel, M. y Aragon, C. M. (2006). Acute Administration of 3-Nitropropionic Acid, a Reactive Oxygen Species Generator, Boosts Ethanol-induced Locomotor Stimulation. New Support for the Role of Brain Catalase in the Behavioural Effects of Ethanol. *Neuropharmacology*, 51(7-8), 1137-1145.
- Mansour, A., Fox, C.A., Burke, S., Akil, H. y Watson, S.J. (1995). Immunohistochemical Localization of the Cloned Mu Opioid Receptor in the Rat CNS. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 8(4), 283-305.
- March, S.M., Abate, P., Spear, N.E. y Molina, J.C. (2013). The Role of Acetaldehyde in Ethanol Reinforcement Assessed by Pavlovian Conditioning in Newborn Rats. *Psychopharmacology*, 226(3), 491-499.
- Martínez, S.E., Vaglenova, J., Sabria, J., Martínez, M.C., Farres, J. y Pares, X. (2001).

- Distribution of Alcohol Dehydrogenase mRNA in the Rat Central Nervous System. Consequences for Brain Ethanol and Retinoid Metabolism. *European Journal of Biochemistry*, 268(19), 5045-5056.
- Martí-Prats, L., Orrico, A., Polache, A. y Granero, L. (2015). Dual Motor Responses Elicited by Ethanol in the Posterior VTA: Consequences of the Blockade of Mu-opioid Receptors. *Journal of Psychopharmacology*, 29(9), 1029-1034.
- Martí-Prats, L., Sánchez-Catalán, M.J., Orrico, A., Zornoza, T., Polache, A. y Granero, L. (2013). Opposite Motor Responses Elicited by Ethanol in the Posterior VTA: The Role of Acetaldehyde and the Non-metabolized Fraction of Ethanol. *Neuropharmacology*, 72, 204-214.
- Matsubara, K., Fukushima, S. y Fukui, Y. (1987). A Systematic Regional Study of Brain Salsolinol Levels during and immediately Following Chronic Ethanol ingestion in rats. *Brain Research*, 413(2), 336-343.
- Matsuzawa, S., Suzuki, T. y Misawa, M. (2000). Involvement of Mu-opioid Receptor in the Salsolinol-associated Place Preference in Rats Exposed to Conditioned Fear Stress. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 24(3), 366-372.
- Melchior, C.L. y Myers, R.D. (1977). Preference for Alcohol Evoked by Tetrahydropapaveroline (THP) Chronically Infused in the Cerebral Ventricle of the Rat. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 7(1), 19-35.
- Melis, M., Carboni, E., Caboni, P. y Acquas, E. (2015). Key Role of Salsolinol in Ethanol Actions on Dopamine Neuronal Activity of the Posterior Ventral Tegmental Area. *Addiction Biology*, 20(1), 182-193.
- Melis, M., Enrico, P., Peana, A.T. y Diana, M. (2007). Acetaldehyde Mediates Alcohol Activation of the Mesolimbic Dopamine System. *The European Journal of Neuroscience*, 26(10), 2824-2833.
- Mereu, G. y Gessa, G.L. (1984). Ethanol Excites Dopamine (DA) Neurons and Inhibits Non-dopamine (non-DA) Neurons in the Substantia Nigra of rats. *Annali Dell'Istituto Superiore Di Sanita*, 20(1), 11-15.
- Mereu, G. y Gessa, G.L. (1985). Low Doses of Ethanol Inhibit the Firing of Neurons in the Substantia Nigra, Pars Reticulata: A GABAergic effect? *Brain Research*, 360(1-2), 325-330.
- Moreno, S., Mugnaini, E. y Ceru, M.P. (1995). Immunocytochemical Localization of Catalase in the Central Nervous System of the Rat. *The Journal of Histochemistry and Cytochemistry*, 43(12), 1253-1267.
- Morikawa, H. y Morrisett, R.A. (2010). Ethanol Action on Dopaminergic Neurons in the Ventral Tegmental Area: Interaction with Intrinsic ion channels and Neurotransmitter Inputs. *International Review of Neurobiology*, 91, 235-288.
- Myers, R.D. y Melchior, C.L. (1977). Differential Actions on Voluntary Alcohol Intake of Tetrahydroisoquinolines or a Beta-carboline Infused Chronically in the Ventricle of the Rat. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 7(4), 381-392.
- Myers, R.D. y Oblinger, M.M. (1977). Alcohol Drinking in the Rat Induced by Acute Intra-cerebral Infusion of two Tetrahydroisoquinolines and a Beta-Carboline. *Drug and Alcohol Dependence*, 2, 469-483.

- Myers, W.D., Mackenzie, L., Ng, K.T., Singer, G., Smythe, G. A. & Duncan, M. W. (1985). Salsolinol and Dopamine in Rat Medial Basal Hypothalamus after Chronic Ethanol Exposure. *Life Sciences*, 36(4), 309-314.
- Myers, W.D., Ng, K.T. y Singer, G. (1982). Intravenous Self-administration of Acetaldehyde in the Rat as a Function of Schedule, Food Deprivation and Photoperiod. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 17(4), 807-811.
- Nagasawa, H.T., Elberling, J.A. y DeMaster, E.G. (1980). Structural Requirements for the Sequestration of Metabolically Generated Acetaldehyde. *Journal of Medicinal Chemistry*, 23(2), 140-143.
- Nagasawa, H.T., Goon, D.J., Muldoon, W.P. y Zera, R.T. (1984). 2-substituted Thiazolidine-4(R)-carboxylic Acids as Prodrugs of L-cysteine. Protection of Mice against Acetaminophen hepatotoxicity. *Journal of Medicinal Chemistry*, 27(5), 591-596.
- Naoui, M., Maruyama, W., Dostert, P., Kohda, K. y Kaiya, T. (1996). A Novel Enzyme Enantio-selectively Synthesizes (R)salsolinol, a Precursor of a Dopaminergic Neurotoxin, N-methyl(R)salsolinol. *Neuroscience Letters*, 212(3), 183-186.
- Nestler, E.J. (2001). Molecular Basis of Long-term Plasticity Underlying Addiction. *Nature Reviews Neuroscience*, 2(2), 119-128.
- Nutt, D.J. (2014). The Role of the Opioid System in Alcohol Dependence. *Journal of Psychopharmacology*, 28(1), 8-22.
- Okamoto, T., Harnett, M.T. y Morikawa, H. (2006). Hyperpolarization-activated Cation Current (ih) is an Ethanol Target in Midbrain Dopamine Neurons of Mice. *Journal of Neurophysiology*, 95(2), 619-626.
- Orrico, A., Hipolito, L., Sanchez-Catalan, M.J., Marti-Prats, L., Zornoza, T., Granero, L. y Polache, A. (2013). Efficacy of D-penicillamine, a Sequestering Acetaldehyde Agent, in the Prevention of Alcohol Relapse-like Drinking in Rats. *Psychopharmacology*, 228(4), 563-575.
- Orrico, A., Marti-Prats, L., Cano-Cebrian, M. J., Granero, L., Polache, A. y Zornoza, T. (2014). Improved Effect of the Combination Naltrexone/D-penicillamine in the Prevention of Alcohol Relapse-like Drinking in Rats. *Journal of Psychopharmacology*, 28(1), 76-81.
- Oswald, L.M. y Wand, G.S. (2004). Opioids and Alcoholism. *Physiology & Behavior*, 81(2), 339-358.
- Paez, X. y Myers, R.D. (1990). Differential Actions of RO 15-1788 and Diazepam on Poikilothermia, Motor Impairment and Sleep Produced by Ethanol. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 36(4), 915-922.
- Paivarinta, P. y Korpi, E.R. (1993). Voluntary Ethanol Drinking Increases Locomotor Activity in Alcohol-preferring AA Rats. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 44(1), 127-132.
- Pastor, R. y Aragón, C.M. (2008). Ethanol Injected into the Hypothalamic Arcuate Nucleus Induces Behavioral Stimulation in Rats: An Effect Prevented by Catalase Inhibition and Naltrexone. *Behavioural Pharmacology*, 19(7), 698-705.
- Pastor, R., Sanchís-Segura, C. y Aragón, C.M. (2002). Ethanol-stimulated Behaviour

- in Mice is Modulated by Brain Catalase Activity and H₂O₂ Rate of Production. *Psychopharmacology*, 165(1), 51-59.
- Pastor, R., Sanchís-Segura, C. y Aragón, C.M. (2005). Effect of Selective Antagonism of mu(1)-, mu(1/2)-, mu(3)-, and Delta-opioid Receptors on the Locomotor-stimulating Actions of Ethanol. *Drug and Alcohol Dependence*, 78(3), 289-295.
- Pautassi, R.M., Nizhnikov, M.E., Fabio, M.C. y Spear, N.E. (2011). An Acetaldehyde-sequestering Agent Inhibits Appetitive Reinforcement and Behavioral Stimulation Induced by Ethanol in Prewanling Rats. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 97(3), 462-469.
- Peana, A.T., Assaretti, A.R., Muggironi, G., Enrico, P. y Diana, M. (2009). Reduction of Ethanol-derived Acetaldehyde Induced Motivational Properties by L-cysteine. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 33(1), 43-48.
- Peana, A.T., Enrico, P., Assaretti, A.R., Pulighe, E., Muggironi, G., Nieddu, M., Piga, A., Lintas, A. y Diana, M. (2008). Key Role of Ethanol-derived Acetaldehyde in the Motivational Properties Induced by Intragastric Ethanol: A Conditioned Place Preference Study in the Rat. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 32(2), 249-258.
- Peana, A.T., Giugliano, V., Rosas, M., Sabariego, M. y Acquas, E. (2013). Effects of L-cysteine on Reinstatement of Ethanol-seeking Behavior and on Reinstatement-elicited Extracellular Signal-regulated Kinase Phosphorylation in the Rat Nucleus Accumbens Shell. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 37, suplemento 1, E329-37.
- Peana, A.T., Muggironi, G., Calvisi, G., Enrico, P., Mereu, M., Nieddu, M., Boatto, G. y Diana, M. (2010). L-cysteine Reduces Oral Ethanol Self-administration and Reinstatement of Ethanol-drinking Behavior in Rats. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 94(3), 431-437.
- Peana, A.T., Muggironi, G., Fois, G.R., Zinellu, M., Sirca, D. y Diana, M. (2012). Effect of (L)-cysteine on Acetaldehyde Self-administration. *Alcohol*, 46(5), 489-497.
- Quertemont, E., Tambour, S. y Tirelli, E. (2005). The Role of Acetaldehyde in the Neurobehavioral Effects of Ethanol: A Comprehensive Review of Animal Studies. *Progress in Neurobiology*, 75(4), 247-274.
- Quintanilla, M.E., Rivera-Meza, M., Berrios-Carcamo, P., Cassels, B.K., Herrera-Marschitz, M. e Israel, Y. (2015). (R)-salsolinol, a Product of Ethanol Metabolism, Stereospecifically Induces Behavioral Sensitization and Leads to Excessive Alcohol Intake. *Addiction Biology*, 21(6):1063-1071.
- Quintanilla, M.E., Rivera-Meza, M., Berrios-Carcamo, P.A., Bustamante, D., Buscaglia, M., Morales, P., Karahanian, E., Herrera-Marschitz, M. e Israel, Y. (2014). Salsolinol, Free of Isosalsolinol, Exerts Ethanol-like Motivational/sensitization Effects Leading to Increases in Ethanol Intake. *Alcohol*, 48(6), 551-559.
- Ramchandani, V.A., Bosron, W.F. y Li, T.K. (2001). Research Advances in Ethanol Metabolism. *Pathologie-Biologie*, 49(9), 676-682.

- Raskin, N.H. (1975). Alcoholism or Acetaldehydism? *The New England Journal of Medicine*, 292(8), 422-423.
- Raskin, N.H. y Sokoloff, L. (1970). Adaptation of Alcohol Dehydrogenase Activity in Brain to Chronic Ethanol Ingestion. *Neurology*, 20(4), 391-392.
- Rodd, Z.A., Bell, R.L., McKinzie, D.L., Webster, A.A., Murphy, J.M., Lumeng, L., Li, T.K. y McBride, W.J. (2004). Low-dose Stimulatory Effects of Ethanol During Adolescence in Rat Lines Selectively Bred for High Alcohol Intake. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 28(4), 535-543.
- Rodd, Z.A., Bell, R.L., Zhang, Y., Goldstein, A., Zaffaroni, A., McBride, W.J. y Li, T.K. (2003). Salsolinol Produces Reinforcing Effects in the Nucleus Accumbens Shell of Alcohol-preferring (P) Rats. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 27(3), 440-449.
- Rodd, Z.A., Oster, S.M., Ding, Z.M., Toalston, J.E., Deehan, G., Bell, R.L., Li, T.K. y McBride, W.J. (2008). The Reinforcing Properties of Salsolinol in the Ventral Tegmental Area: Evidence for Regional Heterogeneity and the Involvement of Serotonin and Dopamine. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 32(2), 230-239.
- Rosner, S., Hackl-Herrwerth, A., Leucht, S., Leher, P., Vecchi, S. y Soyka, M. (2010a). Acamprosate for Alcohol Dependence. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (9): CD004332.
- Rosner, S., Hackl-Herrwerth, A., Leucht, S., Vecchi, S., Srisurapanont, M. y Soyka, M. (2010b). Opioid Antagonists for Alcohol Dependence. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (12):CD001867.
- Samson, H.H. y Doyle, T.F. (1985). Oral Ethanol Self-administration in the Rat: Effect of Naloxone. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 22(1), 91-99.
- Sánchez-Catalán, M.J., Hipólito, L., Guerri, C., Granero, L. y Polache, A. (2008). Distribution and Differential Induction of CYP2E1 by Ethanol and Acetone in the Mesocorticolimbic System of Rat. *Alcohol and Alcoholism*, 43(4), 401-407.
- Sánchez-Catalán, M.J., Hipólito, L., Zornoza, T., Polache, A. y Granero, L. (2009). Motor Stimulant Effects of Ethanol and Acetaldehyde Injected into the Posterior Ventral Tegmental Area of Rats: Role of Opioid Receptors. *Psychopharmacology*, 204(4), 641-653.
- Sanchís-Segura, C., Correa, M. y Aragón, C.M. (2000). Lesion on the Hypothalamic Arcuate Nucleus by Estradiol Valerate Results in a Blockade of Ethanol-induced Locomotion. *Behavioural Brain Research*, 114(1-2), 57-63.
- Sanchís-Segura, C., Correa, M., Miquel, M. y Aragón, C.M. (2005). Catalase Inhibition in the Arcuate Nucleus Blocks Ethanol Effects on the Locomotor Activity of Rats. *Neuroscience Letters*, 376(1), 66-70.
- Serrano, E., Pozo, O.J., Beltrán, J., Hernández, F., Font, L., Miquel, M. y Aragón C. (2007). Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry Determination of (4S,2RS)-2,5,5-trimethylthiazolidine-4-carboxylic acid, a Stable Adduct Formed between D-(–)-penicillamine and Acetaldehyde (main biological metabolite of ethanol), in Plasma, Liver and Brain rat Tissues. *Rapid Communications in Mass*

Spectrometry, 21, 1221-1229.

- Siggins, G.R., Roberto, M. y Nie, Z. (2005). The Topsy Terminal: Presynaptic Effects of Ethanol. *Pharmacology & Therapeutics*, 107(1), 80-98.
- Sinclair, J.D. y Lindros, K.O. (1981). Suppression of Alcohol Drinking with Brain Aldehyde Dehydrogenase Inhibition. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 14(3), 377-383.
- Sippel, H.W. (1974). The Acetaldehyde Content in Rat Brain During Ethanol Metabolism. *Journal of Neurochemistry*, 23(2), 451-452.
- Sirca, D., Enrico, P., Mereu, M., Peana, A. T. y Diana, M. (2011). L-cysteine Prevents Ethanol-induced Stimulation of Mesolimbic Dopamine Transmission. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 35(5), 862-869.
- Sjoquist, B., Eriksson, A. y Winblad, B. (1982). Brain Salsolinol Levels in Alcoholism. *Lancet*, 1(8273), 675-676.
- Smolen, T.N. y Collins, A.C. (1984). Behavioral Effects of Ethanol and Salsolinol in Mice Selectively Bred for Acute Sensitivity to Ethanol. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 20(2), 281-287.
- Socaransky, S.M., Aragón, C.M., Amit, Z. y Blander, A. (1984). Higher Correlation of Ethanol Consumption with Brain than Liver Aldehyde Dehydrogenase in Three Strains of Rats. *Psychopharmacology*, 84(2), 250-253.
- Spivak, K., Aragon, C.M. y Amit, Z. (1987). Alterations in Brain Aldehyde Dehydrogenase Activity Modify the Locomotor Effects Produced by Ethanol in Rats. *Alcohol and Drug Research*, 7(5-6), 481-491.
- Steffensen, S.C., Nie, Z., Criado, J.R. y Siggins, G.R. (2000). Ethanol Inhibition of N-methyl-D-aspartate Responses Involves Presynaptic Gamma-aminobutyric acid(B) Receptors. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 294(2), 637-647.
- Steffensen, S.C., Stobbs, S.H., Colago, E.E., Lee, R.S., Koob, G.F., Gallegos, R.A. y Henriksen, S.J. (2006). Contingent and Non-contingent Effects of Heroin on Mu-opioid Receptor-containing Ventral Tegmental Area GABA Neurons. *Experimental Neurology*, 202(1), 139-151.
- Steffensen, S.C., Walton, C.H., Hansen, D.M., Yorgason, J.T., Gallegos, R.A. y Criado, J.R. (2009). Contingent and Non-contingent Effects of Low-dose Ethanol on GABA Neuron Activity in the Ventral Tegmental Area. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 92(1), 68-75.
- Stobbs, S.H., Ohran, A.J., Lassen, M.B., Allison, D.W., Brown, J.E. y Steffensen, S.C. (2004). Ethanol Suppression of Ventral Tegmental Area GABA Neuron Electrical Transmission Involves N-methyl-D-aspartate Receptors. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 311(1), 282-289.
- Tabakoff, B., Anderson, R.A. y Ritzmann, R.F. (1976). Brain Acetaldehyde after Ethanol Administration. *Biochemical Pharmacology*, 25(11), 1305-1309.
- Tampier, L. y Mardones, J. (1987). Absence of Effect of 3-amino-1,2,4-triazole Pretreatment on Blood Ethanol Levels after Oral Administration, in Rats. *Alcohol*, 4(1), 73-74.

- Tampier, L., Quintanilla, M.E., Karahanian, E., Rivera-Meza, M., Herrera-Marschitz, M. e Israel, Y. (2013). The Alcohol Deprivation Effect: Marked Inhibition by Anticatalase Gene Administration into the Ventral Tegmental Area in Rats. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 37(8), 1278-1285.
- Theile, J.W., Morikawa, H., Gonzales, R.A. y Morrisett, R.A. (2008). Ethanol Enhances GABAergic Transmission onto Dopamine Neurons in the Ventral Tegmental Area of the Rat. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 32(6), 1040-1048.
- Theile, J.W., Morikawa, H., Gonzales, R.A. y Morrisett, R.A. (2009). Role of 5-hydroxytryptamine_{2C} Receptors in Ca²⁺-dependent Ethanol Potentiation of GABA Release onto Ventral Tegmental Area Dopamine Neurons. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 329(2), 625-633.
- Theile, J.W., Morikawa, H., Gonzales, R.A. y Morrisett, R.A. (2011). GABAergic Transmission Modulates Ethanol Excitation of Ventral Tegmental Area Dopamine Neurons. *Neuroscience*, 172, 94-103.
- Truitt, E.B. y Walsh, M.J. (1971). The Role of Acetaldehyde in the Actions of Ethanol. En Kissin, B. y Begleiter, H. (Eds.). *The Biology of Alcoholism*, pp. 161-195. Nueva York: Plenum Press.
- Vasiliou, V., Ziegler, T.L., Bludeau, P., Petersen, D.R., Gonzalez, F.J. y Deitrich, R.A. (2006). CYP2E1 and Catalase Influence Ethanol Sensitivity in the Central Nervous System. *Pharmacogenetics and Genomics*, 16(1), 51-58.
- Vengeliene, V., Bilbao, A., Molander, A. y Spanagel, R. (2008). Neuropharmacology of Alcohol Addiction. *British Journal of Pharmacology*, 154(2), 299-315.
- Vetulani, J., Nalepa, I., Antkiewicz-Michaluk, L. y Sansone, M. (2001). Opposite Effect of Simple Tetrahydroisoquinolines on Amphetamine and Morphine Stimulated Locomotor Activity in Mice. *Journal of Neural Transmission*, 108(5), 513-526.
- Volpicelli, J.R., Alterman, A.I., Hayashida, M. y O'Brien, C.P. (1992). Naltrexone in the Treatment of Alcohol Dependence. *Archives of General Psychiatry*, 49(11), 876-880.
- Webb, B., Burnett, P.W. y Walker, D.W. (2002). Sex Differences in Ethanol-induced Hypnosis and Hypothermia in Young Long-Evans rats. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 26(5), 695-704.
- Weiner, J.L. y Valenzuela, C.F. (2006). Ethanol Modulation of GABAergic Transmission: The View from the Slice. *Pharmacology & Therapeutics*, 111(3), 533-554. <http://www.drugabuse.gov/related-topics/trends-statistics>
- Xiao, C. y Ye, J.H. (2008). Ethanol Dually Modulates GABAergic Synaptic Transmission onto Dopaminergic Neurons in Ventral Tegmental Area: Role of Mu-opioid Receptors. *Neuroscience*, 153(1), 240-248.
- Xiao, C., Zhang, J., Krnjevic, K. y Ye, J.H. (2007). Effects of Ethanol on Midbrain Neurons: Role of Opioid Receptors. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 31(7), 1106-1113.
- Xie, G., Hipolito, L., Zuo, W., Polache, A., Granero, L., Krnjevic, K. y Ye, J.H.

- (2012). Salsolinol Stimulates Dopamine Neurons in Slices of Posterior Ventral Tegmental Area Indirectly by Activating Mu-opioid Receptors. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 341(1), 43-50.
- Xie, G. y Ye, J.H. (2012). Salsolinol Facilitates Glutamatergic Transmission to Dopamine Neurons in the Posterior Ventral Tegmental Area of Rats. *PloS One*, 7(5), e36716.
- Ye, J.H., Tao, L., Ren, J., Schaefer, R., Krnjevic, K., Liu, P. L., Schiller, D.A. y McArdle, J.J. (2001). Ethanol Potentiation of Glycine-induced Responses in Dissociated Neurons of Rat Ventral Tegmental Area. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 296(1), 77-83.
- Zimatkin, S.M., Pronko, S.P., Vasiliou, V., Gonzalez, F.J. y Deitrich, R.A. (2006). Enzymatic Mechanisms of Ethanol Oxidation in the Brain. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 30(9), 1500-1505.

**CAPÍTULO 2 INTERACCIÓN ENTRE EL SISTEMA
OPIOIDE ENDÓGENO Y EL CONSUMO DE ALCOHOL:
PERSISTENCIA DE LOS GENES Y ADAPTACIÓN**

Luz María Molina Martínez

Introducción

El alcohol y otras sustancias de abuso comparten la activación del circuito de recompensa, lo cual se caracteriza por un aumento en el tono dopaminérgico. El alcohol interactúa con muchos sistemas de neurotransmisión; sin embargo, el aumento de la liberación de dopamina en el sistema mesolímbico proviene, en especial, de la actividad del sistema opioide endógeno. Ante una activación constante o prolongada, existen cambios adaptativos que se desarrollan con la finalidad de mantener la estabilidad (homeostasis) en presencia del alcohol (estado alostático). A largo plazo, el consumo de alcohol no sólo modifica la actividad del sistema opioide endógeno, sino que la actividad de este sistema también va cambiando el consumo del alcohol. De manera importante, la variabilidad genética en el sistema opioide puede influir sobre la susceptibilidad de los sujetos para adquirir la dependencia al alcohol. El presente capítulo se enfoca en recorrer algunos de los hallazgos que se han adquirido por medio de la investigación y que favorecen la comunicación entre estos elementos. Al principio se consideran los aspectos generales del sistema opioide endógeno que permiten entender el papel que éste tiene en el circuito de recompensa. En apartados posteriores se incluyen los aspectos que intervienen en la interacción entre el sistema opioide y el consumo de alcohol, para lo cual se toman como referencia los cambios adaptativos a largo plazo y la influencia genética en la dependencia al alcohol.

Aspectos generales del sistema opioide endógeno

El término opioides endógenos se aplica a los péptidos producidos de forma natural que se unen de manera específica a los receptores opioides. Las neuronas que producen opioides endógenos se encuentran localizadas en regiones cerebrales asociadas con la motivación, la recompensa y la percepción del dolor, como el hipotálamo, sistema límbico y médula espinal. Los opioides endógenos también están implicados en procesos fisiológicos que modulan la función neuroendocrina, gastrointestinal y cardiovascular. Principalmente destaca su participación en el control del dolor, en la respuesta al estrés y en los circuitos naturales de recompensa que regulan el apetito, la ingesta de alimentos y la actividad sexual (Froehlich, 1997; Le Merrer et al., 2009).

Péptidos opioides endógenos

Los opioides endógenos son moléculas que se sintetizan a partir de precursores que dan origen a diversas proteínas. El precursor o prohormona es sometido a un procesamiento enzimático a través de peptidasas o carboxipeptidasas que cortan en sitios específicos del precursor para formar los péptidos con actividad biológica. Se han identificado cuatro principales precursores de los opioides endógenos: proencefalina, prodinorfina, pronociceptina y proopiomelanocortina (POMC), los cuales dan lugar a los cuatro péptidos opioides: encefalinas, dinorfinas, nociceptina y endorfinas, respectivamente.

1. **Encefalinas:** provienen del precursor proencefalina, del cual se derivan dos principales péptidos: Met-enkefalina y Leu-enkefalina. Las neuronas que producen encefalinas se encuentran distribuidas de forma amplia en el sistema nervioso central. Se localizan principalmente en hipotálamo, estriado, locus coeruleus, hipocampo, amígdala, corteza cerebral, sustancia nigra, núcleo del tracto solitario, materia gris periacueductal y médula espinal. Sus funciones se concentran en el procesamiento sensorial y en la percepción del dolor, así como en respuestas motivadas, funciones cardiovasculares y respiratorias (Khachaturian et al., 1985; Pasternak, 2011).
2. *Dinorfinas:* dan origen a péptidos como la dinorfina A, la dinorfina B y α/β dinorfina. Las dinorfinas se localizan en regiones similares a las encefalinas, principalmente en corteza cerebral, núcleo supraóptico, núcleo parabraquial, hipotálamo, hipófisis, amígdala, núcleo del tracto solitario, hipocampo, estriado y médula espinal. Se encargan de modular la respuesta al dolor, así como de controlar el apetito, la temperatura y los ritmos circadianos (Froehlich, 1997; Khachaturian et al., 1985).
3. *Nociceptinas:* provienen del precursor pronociceptina y se localizan en corteza, hipocampo, amígdala, hipotálamo y núcleo del tracto solitario. Sus funciones principales se relacionan con: control del dolor, modulación del estrés,

motivación, recompensa, memoria y aprendizaje (Civelli, 2008; Pasternak, 2011).

4. *Endorfinas*: la POMC se sintetiza básicamente en el núcleo arqueado hipotalámico. Los principales derivados que se obtienen son la hormona corticotropina, la hormona estimulante del melanocito, las α , β o γ endorfinas, entre otros. Las neuronas β -endorfinérgicas se localizan en el núcleo arqueado y se proyectan hacia distintas regiones cerebrales, incluyendo estructuras límbicas como el área tegmental ventral (ATV), núcleo accumbens, amígdala, corteza prefrontal, entre otras (Le Merrer et al., 2009). Las neuronas que sintetizan POMC también se ubican en el núcleo del tracto solitario, donde se regula el procesamiento del dolor, y en la hipófisis, que es la región responsable de los procesos de control del estrés y del apetito (Froehlich, 1997; Guillemin et al., 1977; Sprouse-Blum et al., 2010). Las β -endorfinas también pueden sintetizarse en tejidos periféricos como la piel, páncreas, hígado, intestinos, glándula tiroides, glándula adrenal, riñones y testículos. También son sintetizadas por células del sistema inmune innato como macrófagos, linfocitos, neutrófilos y células cebadas que liberan β -endorfinas ante la lesión e inflamación de un tejido y proveen un efecto antiinflamatorio y analgésico (Gein y Baeva, 2011; Stein y Kuchler, 2013).

Receptores opioides

Los opioides endógenos interactúan con los receptores opioides que se localizan en terminales periféricas de las fibras nociceptivas (que transmiten información relacionada con el dolor), a lo largo de la médula espinal, y en áreas supraespinales como el hipotálamo y el cerebro anterior, entre otros. El conocimiento que existe en la actualidad acerca de los receptores opioides y su señalización intracelular surgió a partir de la clonación de los receptores en el decenio de 1990-99. De esta manera se caracterizaron cuatro tipos de receptores opioides: μ (μ), δ (δ), κ (κ) y el receptor de nociceptina (ORL-1) (Butour et al., 1997; Chen et al., 1993; Evans et al., 1992; Thompson et al., 1993; Yasuda et al., 1993).

La afinidad que tienen los opioides endógenos por sus receptores, es decir, la capacidad para unirse a determinado receptor, es distinta en cada tipo de péptido opioide. Las β -endorfinas tienen una mayor afinidad por los receptores μ opioide, aunque poseen una baja afinidad por los receptores δ . En cambio, las encefalinas poseen una mayor afinidad por el receptor δ que por el receptor μ opioide. Las dinorfinas tienen una gran afinidad por el receptor κ ; en cambio, es escasa por los receptores μ y δ . De manera similar, las nociceptinas tienen una mayor afinidad por el receptor ORL-1, aunque se ha visto que pueden unirse a cualquiera de los diferentes tipos de receptores opioides (Pasternak, 2011).

Los receptores opioides se encuentran distribuidos de manera amplia tanto en el

sistema nervioso central como en tejidos periféricos. Se ha visto que existe una correlación entre la ubicación de los receptores y los distintos efectos fisiológicos que tienen los opioides endógenos, tales como analgesia, aprendizaje, memoria, motivación, recompensa etc. Por ejemplo, se conoce que los receptores μ y δ se localizan en: médula espinal, tallo cerebral, estriado, hipotálamo, núcleo accumbens, materia gris periacueductal, núcleo del rafe y tálamo. Por lo tanto, la activación de los receptores μ y δ se relaciona de forma estrecha con analgesia, recompensa, miosis y disminución de la frecuencia respiratoria (Mansour et al., 1995). El receptor κ , que se encuentra principalmente en estriado, amígdala, hipotálamo e hipófisis, por lo general se relaciona con efectos analgésicos, regulación de la temperatura, control del apetito, disforia y diuresis. Mientras que el receptor ORL-1 se localiza principalmente en materia gris periacueductal, ATV, locus coeruleus, médula espinal y se relaciona en especial con analgesia y memoria (Mansour et al., 1995; Mansour et al., 1994).

Los receptores opioides pertenecen a una gran familia de receptores de siete dominios transmembranales que también se conocen como receptores acoplados a las proteínas G. Por lo general se encuentran unidos a una proteína de tipo Gi/o, que se caracteriza por producir inhibición dentro de la cascada de señalización intracelular. La activación del receptor por medio de los opioides endógenos y de los derivados opiáceos como la morfina, induce cambios conformacionales que promueven la disociación de las subunidades de la proteína G, es decir, la proteína se separa en subunidad α y en complejo $\beta\gamma$. La subunidad α disminuye la actividad enzimática de la adenilato ciclasa (AC) y, como consecuencia, produce una disminución de la formación de adenosín monofosfato cíclico (AMPc). El AMPc formado actúa como segundo mensajero activando la subunidad catalizadora de la proteína cinasa, a cuál es dependiente de AMPc (PKA) y, a su vez, ésta induce la fosforilación de diversas proteínas. Cabe destacar que estos factores regulan la transcripción de otras proteínas, incluyendo la síntesis de los propios opioides endógenos (Ingram y Williams, 1994). A través del complejo $\beta\gamma$ se activan los canales rectificadores entrantes de potasio (K^+), lo cual permite la salida de K^+ de la neurona; además, se inhiben los canales de calcio (Ca^{2+}) sensibles a voltaje bloqueando la entrada de Ca^{2+} a la neurona (Jin et al., 1994). En términos generales, estos efectos se traducen en una hiperpolarización o disminución de la tasa de disparo neuronal, así como en una disminución en la liberación de neurotransmisores de la neurona (véase la figura 2-1).

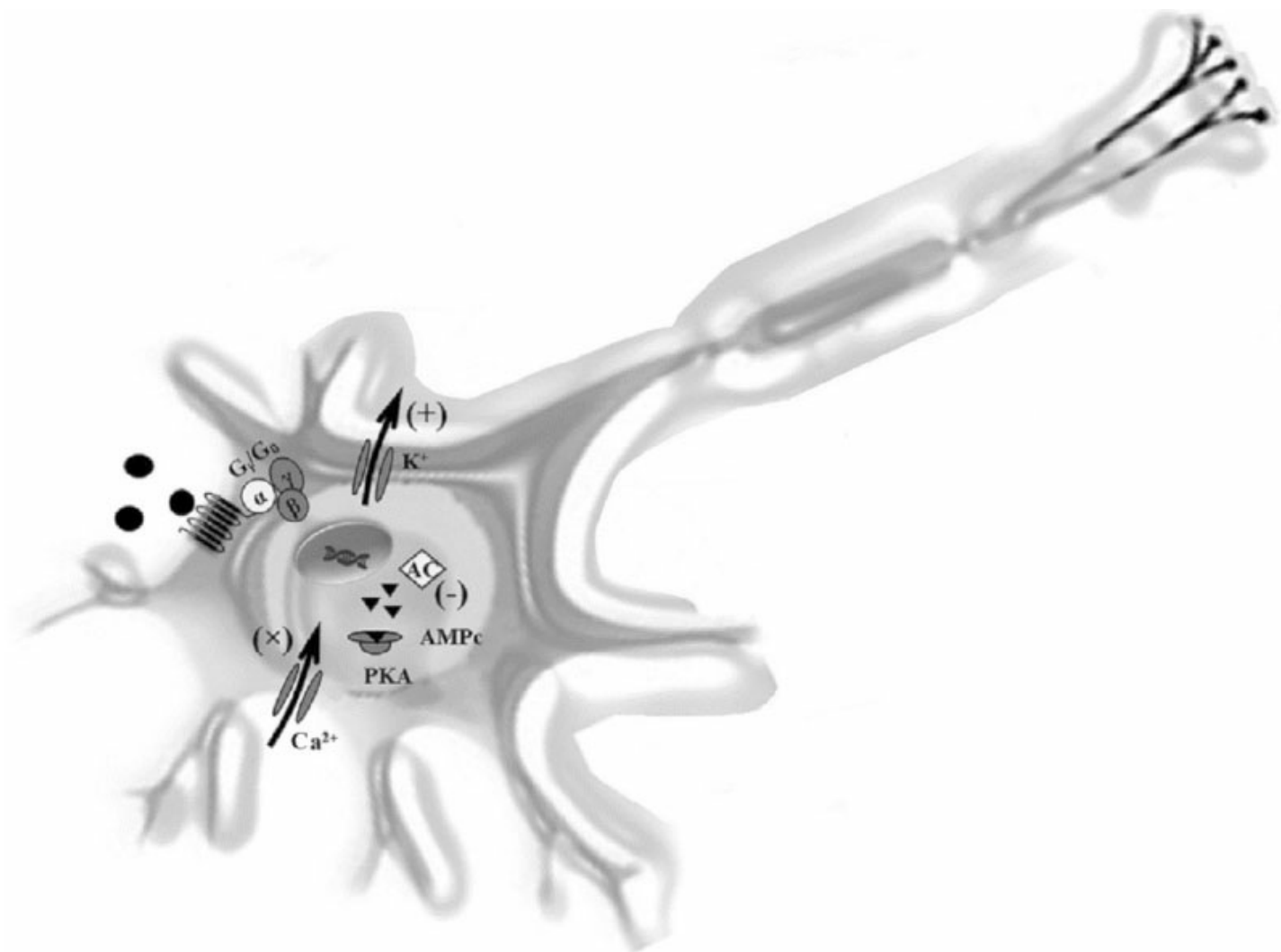


Figura 2-1. Mecanismo de señalización intracelular de los receptores opioides

Notas: la activación del receptor opioide, por medio de los opioides, induce el bloqueo de la entrada de calcio y promueve la salida de potasio de la neurona. Por otro lado, disminuye la actividad de la adenilato ciclasa (AC) que, a su vez, reduce la formación de adenosín monofosfato cíclico (AMPc) y la activación de la proteína cinasa A (PKA). En consecuencia, se produce una inhibición de la salida de neurotransmisores de la neurona y una disminución de la síntesis de proteínas; (x) bloqueo, (+) aumento, (-) disminución.

Cabe destacar que la actividad del receptor es regulada por la fosforilación de dominios intracelulares, la cual es inducida principalmente por las cinasas del receptor acoplado a proteínas G (GRK2) (Zhang et al., 1998). La fosforilación promueve la desensibilización del receptor y la unión de las β -arrestinas, que son necesarias para la internalización o endocitosis del receptor en vesículas revestidas de clatrina (Law et al.,

2000; Zuo, 2005). La endocitosis es una forma de regulación de la señalización intracelular que induce la eliminación de los receptores de la membrana, y después, el receptor se recicla (vuelve a la membrana) o se degrada en el citoplasma (Law et al., 2000; Whistler y von Zastrow, 1999; Yu et al., 1997).

Interacción entre el sistema opioide endógeno y el circuito de recompensa

El alcohol es considerado como un depresor del sistema nervioso central debido a sus efectos agudos más conocidos, como disminución de la ansiedad, sedación, deterioro de la coordinación motora y de la función cognitiva. La motivación y los efectos reforzantes del consumo de alcohol se deben a la activación del circuito de recompensa. El sistema dopaminérgico mesolímbico es el circuito involucrado en los mecanismos de recompensa naturales como el apetito, sexo, interacciones sociales, entre otros. Por medio de este mismo circuito las sustancias de abuso, como el alcohol, actúan como estímulos de recompensa. Las neuronas dopaminérgicas en el sistema mesolímbico se proyectan hacia regiones límbicas que conforman el estriado ventral, así como hacia la amígdala extendida (núcleo accumbens) y regiones corticales (corteza prefrontal) (Cowen y Lawrence, 1999; Di Chiara, 1997). Entre las estructuras clave que median los efectos reforzantes del alcohol se encuentran el núcleo accumbens, amígdala, ATV, estriado y corteza prefrontal (Crews et al., 1996; Olive et al., 2001; Gilpin y Koob, 2008). El alcohol promueve la secreción de dopamina directamente de las neuronas dopaminérgicas, o de manera indirecta por medio de otros componentes como ácido γ -aminobutírico (GABA), glutamato y opioides endógenos (Appel et al., 2003; Brodie et al., 1999; Okamoto et al., 2006). A continuación se describen los mecanismos que contribuyen a la secreción de dopamina inducida por el consumo agudo de alcohol.

1. **GABA:** los efectos característicos de sedación y relajación se deben a la activación de receptores GABAA, que se localizan principalmente en corteza cerebral, núcleo accumbens, amígdala, ATV, tálamo e hipocampo (Crews et al., 1996; Grobin et al., 1998; Kumar et al., 2009). El alcohol interactúa en los canales iónicos de receptores tipo GABAA potenciando sus efectos inhibidores. La interacción del alcohol se produce en un sitio alostérico, es decir, un lugar diferente al que se une el ligando natural (GABA), pero que de igual forma modula la actividad del receptor. Al activarse el receptor GABAA se produce un cambio estructural en el canal iónico que favorece la entrada de iones de cloro a la neurona gabaérgica. El efecto global de la entrada de cloro es la hiperpolarización neuronal y la producción de un potencial de acción inhibitorio. El consumo agudo de alcohol estimula a las neuronas dopaminérgicas en el área tegmental ventral posterior (ATVp) mediante la

activación de receptores presinápticos GABAA y receptores μ opioide en las neuronas gabaérgicas (véase la figura 2-2), y esto contribuye al reforzamiento positivo del consumo de alcohol (Xiao y Ye, 2008; Xiao et al., 2007). Al mismo tiempo, el alcohol incrementa la sensibilidad de los receptores GABAA postsinápticos inhibiendo a las neuronas dopaminérgicas que se localizan en el área tegmental ventral anterior (ATVa) (Guan et al., 2012).

Se ha visto que la inhibición de las neuronas en ATVa es tanto dependiente como independiente de la salida de GABA. El mecanismo por el cual el etanol promueve la secreción de GABA se ha relacionado con la movilización de calcio a través de la activación del receptor de serotonina presináptico (5-HT_{2C}). Aunque existe un balance entre los efectos inhibidores frente a los efectos excitadores para regular la velocidad de disparo de la neurona dopaminérgica, la inhibición del tono gabaérgico que modula la salida de dopamina tiene mayor influencia en el efecto global del alcohol en el ATV (Theile et al., 2008, 2009).

2. *Glutamato*: el sistema glutamatérgico también está implicado en los efectos reforzantes del alcohol, debido a que interfiere con la actividad del glutamato al unirse a un sitio alostérico del canal iónico del receptor NMDA (N-metil-D-aspartato) que está ubicado principalmente en las neuronas gabaérgicas en el ATV y en el núcleo accumbens (véase la figura 2-2). Esto promueve la disminución de la entrada de los iones calcio y sodio a través del canal y, por consiguiente, genera una inhibición de las neuronas gabaérgicas produciendo una mayor salida de dopamina (Crews et al., 1996; Szumlinski y Woodward, 2014).
3. *Opioides endógenos*: se ha propuesto la participación de diferentes sistemas de neurotransmisión en el inicio y el mantenimiento del consumo de alcohol. Sin embargo, se considera que el sistema opioide es uno de los que tienen mayor importancia. La interacción entre el sistema opioide endógeno y el consumo de alcohol surgió de aproximaciones farmacológicas donde antagonistas de los receptores opioides inhiben el consumo de alcohol (Froehlich et al., 1987; Herz, 1997; Heyser et al., 1999). De esta forma se determinó que la administración de antagonistas opioides tanto en la amígdala central como en el núcleo accumbens reduce el consumo de alcohol, lo cual sugiere que estas regiones son relevantes en el papel que tienen los opioides endógenos en el circuito de recompensa (Froehlich et al., 1987; Heyser et al., 1999). En particular, se ha visto que el alcohol promueve la liberación de péptidos opioides (principalmente β -endorfinas) en regiones importantes del circuito de recompensa, desde el núcleo arqueado hipotalámico (Popp, 1995; Popp y Erickson, 1998) hasta el ATV y núcleo accumbens (Rasmussen et al., 1998). El núcleo accumbens es el sitio donde convergen los distintos sistemas de neurotransmisión; asimismo, recibe las proyecciones dopaminérgicas provenientes del ATV, así como de la amígdala (Koob y Weiss, 1992; Trigo et al., 2010). De manera aguda, el alcohol promueve la secreción de β -endorfinas

desde el núcleo arqueado hipotalámico. A su vez, las endorfinas pueden interactuar con los receptores opioides localizados en el ATV e interferir con el tono gabaérgico que modula la inhibición de las neuronas dopaminérgicas. Por lo tanto, aumentan la secreción de dopamina en el núcleo accumbens y hacia regiones corticales, contribuyendo en la adquisición de la recompensa y el reforzamiento positivo del consumo agudo de alcohol (véase la figura 2-2).

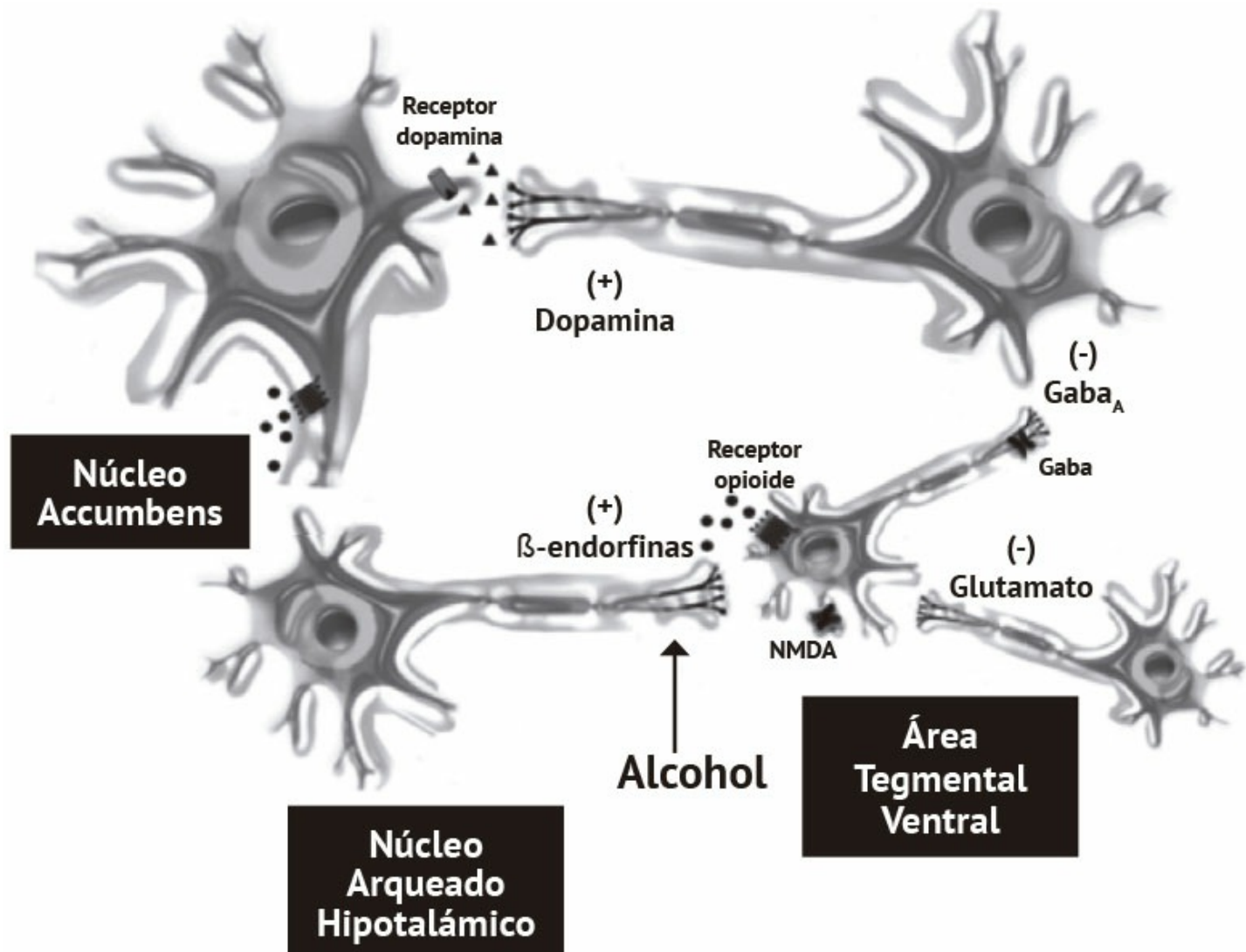


Figura 2-2. Interacción entre el sistema opioide endógeno y el circuito de recompensa durante el consumo agudo de alcohol

Notas: el alcohol interactúa con las neuronas del núcleo arqueado hipotalámico estimulando la síntesis y liberación de β-endorfinas que, a su vez, inducen la inhibición de las neuronas gabaérgicas que modulan de manera tónica a las neuronas dopaminérgicas. Al mismo tiempo, el alcohol inhibe a las neuronas gabaérgicas y bloquea los receptores NMDA impidiendo la activación de éstas.

En consecuencia, el alcohol estimula la secreción de dopamina hacia el núcleo accumbens y corteza prefrontal promoviendo el reforzamiento positivo, (+) aumento, (-) disminución.

Interacción entre el sistema opioide endógeno y el consumo de alcohol

Durante las últimas décadas los investigadores se han centrado en contestar cuestiones como: ¿por qué el alcohol tiene mayores efectos recompensantes en algunos sujetos que en otros?, ¿qué papel juega el sistema opioide endógeno sobre los efectos recompensantes del alcohol? Las primeras observaciones realizadas por Gianoulakis et al. (1989) en sujetos alcohólicos demostraron que estos individuos tienen niveles basales más bajos de endorfinas en comparación con sujetos sanos no dependientes al alcohol. Se ha visto que cuando los sujetos alcohólicos beben alcohol, sus niveles de endorfinas plasmáticas aumentan. Una situación similar se ha observado en modelos animales donde los ratones que tienen una preferencia mayor por el alcohol muestran una baja actividad de las β -endorfinas y una secreción mayor como respuesta al consumo de esta sustancia (Gianoulakis, 1996). La diferencia en los niveles de β -endorfinas o en otros componentes del sistema opioide puede ser congénita o desarrollarse como resultado de los cambios adaptativos producidos por el consumo excesivo de alcohol. Ambas condiciones se han estudiado por medio de numerosas investigaciones y son la base que sostiene la participación del sistema opioide. Debido a que es difícil estudiar en sujetos alcohólicos los mecanismos moleculares que subyacen a los efectos recompensantes del alcohol, la mayoría del conocimiento disponible proviene de estudios realizados en modelos animales. En este apartado se abordarán los cambios adaptativos que surgen de manera particular sobre el sistema opioide endógeno como consecuencia del consumo exacerbado de alcohol. Después se describirán las diferencias genéticas en componentes del sistema opioide endógeno y cómo repercuten en el consumo excesivo de alcohol.

Cambios adaptativos a largo plazo en el sistema opioide

El desarrollo de la adicción a cualquier sustancia de abuso, como el alcohol, comienza de manera voluntaria y hedónica. Sin embargo, ante un consumo prolongado se generan cambios adaptativos que son necesarios para que el organismo subsista aun en presencia de la sustancia de abuso y que, de manera periódica, originan la pérdida de control en el consumo. El cambio adaptativo que existe en el bebedor para que desarrolle una conducta compulsiva involucra la adaptación de varios sistemas de neurotransmisión que, a largo plazo, convierten una conducta hedónica en una conducta adictiva. La neuroplasticidad comprende varios aspectos a nivel conductual y de aprendizaje que involucran estructuras importantes como el estriado y la corteza prefrontal (Everitt y Robbins, 2005; Vollstadt-Klein et al., 2010).

En la literatura existe un gran número de referencias donde se plantea que el consumo agudo de alcohol aumenta el contenido plasmático de opioides endógenos, en especial de las β -endorfinas (Aguirre et al., 1990; Brambilla et al., 1988; Frias et al., 2002; Gianoulakis et al., 1989; Naber et al., 1981). Sin embargo, a largo plazo se ha visto que, en los sujetos alcohólicos, los niveles plasmáticos de β -endorfinas son menores en comparación con los niveles en individuos sanos (Aguirre et al., 1990; del Arbol et al., 1995; Gianoulakis, 1993; Vescovi et al., 1992). De manera semejante, los sujetos con una historia familiar de alcoholismo presentan niveles basales bajos de β -endorfinas y una mayor predisposición a la dependencia al alcohol. Asimismo, las personas alcohólicas presentan niveles bajos de β -endorfinas en el líquido cefalorraquídeo hasta tres veces menores en contraste con individuos no alcohólicos (Genazzani et al., 1982). Con estas bases se ha postulado que la deficiencia de β -endorfinas genera un consumo exacerbado de alcohol, al parecer con la finalidad de compensar esta deficiencia, y al mismo tiempo incrementa la acción gratificante del alcohol (Gianoulakis, 1996).

Debido a que la deficiencia de β -endorfinas en los sujetos alcohólicos se relaciona con el consumo excesivo de alcohol, algunos autores han explorado el papel de la deficiencia de neuronas β -endorfinérgicas en el arqueado hipotalámico en distintos paradigmas conductuales en el consumo de esta sustancia. En este sentido, la administración de una alta dosis de valerato de estradiol (VE) en ratas hembra induce la secreción crónica de estrógenos endógenos. A largo plazo, esta exposición de estrógenos promueve el desarrollo de ovarios poliquísticos y neurotoxicidad sobre el principal núcleo de neuronas que producen β -endorfinas, el arqueado hipotalámico (Brawer et al., 1978; Brawer et al., 1986; Desjardins et al., 1990). Después de ocho semanas de la inyección de valerato disminuye alrededor de 60% de las neuronas β -endorfinérgicas en el núcleo arqueado hipotalámico, mientras que otras poblaciones neuronales adyacentes no resultan afectadas (Brawer et al., 1993; Desjardins et al., 1993), es decir, se observa una disminución en el contenido de β -endorfinas y no de otros péptidos provenientes del arqueado hipotalámico (Desjardins et al., 1990, 1993). La deficiencia única de β -endorfinas inducida por la exposición prolongada de

estrógenos repercute de manera importante en el consumo crónico de alcohol. Se ha visto que 30 días después de la dosis alta de VE se incrementa el consumo de bebidas alcohólicas (Reid et al., 2002), así como la preferencia por bebidas alcohólicas azucaradas aun cuando el periodo de tiempo posterior al VE es más prolongado (hasta 95 días después de la inyección de VE) (Reid et al., 2003). De manera similar, se observó que el consumo de alcohol en las ratas hembras se incrementó nueve semanas después de la sola inyección de VE, aunque no se observaron cambios en el contenido de β -endorfinas (Marinelli et al., 2003). Juárez et al. (2006) observaron un aumento en el consumo voluntario de alcohol entre la cuarta y quinta semana después de administrar la dosis única de VE, lo cual coincide con el inicio del fenómeno de citotoxicidad. Estos valores exacerbados de consumo de alcohol disminuyen con el tiempo, pero permanecen más altos que los valores basales a partir de la novena semana. A pesar de la disminución de las neuronas β -endorfinérgicas no se registraron cambios en el contenido de β -endorfinas, lo cual sugiere un fenómeno compensatorio sobre otros componentes del sistema opioide endógeno que mantienen el consumo elevado de alcohol. La disminución en el número de neuronas β -endorfinérgicas por la administración de valerato de estradiol representa un modelo de citotoxicidad útil para estudiar tanto la participación del sistema opioide endógeno como los cambios compensatorios en el consumo crónico de alcohol.

En la clínica, una forma de analizar de forma celular o molecular a los individuos alcohólicos es por medio de estudios post mortem. De esta manera se ha podido analizar la expresión de RNAm de los distintos opioides endógenos. En sujetos alcohólicos (véase la tabla 2-1), se encontró que tienen una mayor expresión de RNAm de prodinorfina, dinorfina y del receptor κ en áreas involucradas con el control cognitivo de la adicción, como la corteza prefrontal dorsolateral, la corteza orbitofrontal y el hipocampo (Bazov et al., 2013). Asimismo, se ha observado que existe una disminución en el RNAm de pronociceptina en el hipocampo y bajos niveles de ORL-1 en la amígdala central (Kuzmin et al., 2009). Otro método de estudio es por medio de la tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés). De esta manera, en individuos dependientes al alcohol se ha observado un aumento en el número de receptores μ y una disminución de las β -endorfinas en amígdala, estriado e hipotálamo, en comparación con sujetos sanos no dependientes (Weerts et al., 2011). En la abstinencia, los sujetos alcohólicos muestran un incremento en la disponibilidad de receptores μ opioide en la mayoría de las estructuras relacionadas con el circuito de recompensa, principalmente en el estriado ventral (Heinz et al., 2005; Williams et al., 2009). Con el consumo crónico de alcohol se disminuye en términos generales la actividad de los opioides endógenos, y como resultado se promueve el consumo de alcohol o las recaídas a través del reforzamiento negativo.

Tabla 2-1. Comparación de los efectos agudos y crónicos del alcohol sobre los principales componentes del sistema opioide endógeno

Nota: esta tabla representa los principales hallazgos en la clínica y en estudios con modelos animales: (↑) aumento, (↓) disminución, (-) no determinado.

	Hallazgos en la clínica				Modelos animales			
	Agudo		Crónico		Agudo		Crónico	
	Basal	Alcohol	Basal	Alcohol	Basal	Alcohol	Basal	Alcohol
POMC	—	—	—	—	↑	↑	↑	↓ ↓
Proencefalina	—	—	—	—	↑	↑	—	↑
Prodinorfina	—	—	↑ ↑	—	↑	—	↑	↑
β-endorfinas	↓	↑	↓ ↓	↑	—	↑	↓ ↓	↑
Enkefalinas	—	—	—	↑	—	↑	—	↑
Dinorfina	—	↑	↑ ↑	—	—	↑	—	↑
μ	—	—	↑ ↑	↓ ↓	↑	↑	—	↓ ↓
δ	—	—	—	↑	—	↑	↓	↑
κ	—	—	↑ ↑	—	↓	—	—	↑

Aunque se han observado algunas discrepancias, la mayoría de los estudios coinciden en que el consumo crónico de alcohol induce un aumento de los receptores μ opioide y una disminución de la secreción de opioides endógenos, en especial de β-endorfinas. Ante esto, se ha propuesto que esta adaptación en la actividad del sistema opioide podría estar implicada en el mantenimiento del consumo crónico de alcohol y funcionar como un reforzador negativo (Gianoulakis, 2001).

Algunos estudios realizados en roedores muestran que las administraciones agudas de distintas dosis de alcohol (véase la tabla 2-1) pueden promover la expresión de genes que codifican la síntesis de endorfinas y enkefalinas en regiones como el hipotálamo (Boyadjieva y Sarkar, 1994; Gianoulakis, 1990), el núcleo accumbens (Li et al., 2001) y la hipófisis (Rasmussen et al., 1998). El consumo agudo de alcohol modifica la síntesis y aumenta la liberación de opioides endógenos, en especial de las β-endorfinas y metencefalinas en distintas regiones cerebrales relacionadas con el circuito de la recompensa (Gianoulakis, 1990; Lam et al., 2008; Marinelli et al., 2003; Mendez et al., 2010; Mendez y Morales-Mulia, 2006). De modo similar, estudios in vitro han demostrado que las endorfinas se liberan de manera dependiente de la dosis, es decir, a mayor concentración de alcohol, mayor es la secreción de endorfinas (De Waele et al., 1994). Al hacer un recuento es posible identificar que la mayoría de los estudios que abordan la administración aguda de alcohol o etanol coincide en una mayor secreción de opioides endógenos en la hipófisis y otras regiones cerebrales importantes en el circuito de recompensa.

Los efectos crónicos del alcohol por lo general se relacionan con cambios adaptativos en componentes del sistema opioide endógeno, ya sea contrarios o en algunos casos similares al efecto agudo (véase la tabla 2-1). Por un lado, algunos resultados sugieren un aumento en la síntesis de RNAm de POMC dependiente del tiempo, donde se presenta un aumento al inicio y una disminución posterior (Gianoulakis, 2001; Gianoulakis et al., 1988; Rasmussen et al., 1998; Seizinger et al., 1984). Por otro lado, hay evidencias que apoyan un decremento de la expresión de POMC en la hipófisis, así como de la producción de β -endorfinas hipotalámicas, posiblemente de la densidad de receptores opioides (Boyadjieva y Sarkar, 1994; Oswald y Wand, 2004) y también de las encefalinas en regiones del sistema mesolímbico (Chang et al., 2010; Lam et al., 2010; Marinelli et al., 2005; Oliva et al., 2008). En la mayoría de los estudios se considera la duración de la administración de alcohol y los niveles de encefalinas que al inicio aumentan y declinan con el tiempo (Banks et al., 2003). Los resultados consistentes con otros reportes indican que el alcohol produce una caída en los niveles de encefalinas, principalmente en la abstinencia a esta sustancia (Banks et al., 2003; Cowen y Lawrence, 2001).

Asimismo, se ha observado que, tras la administración crónica de etanol, existen cambios significativos en la expresión de receptores opioides. En algunos estudios se observa que la administración aguda de etanol produce una disminución de la afinidad de unión de DAMGO (agonista selectivo μ opioide) en los primeros minutos, así como un aumento en la unión después de dos horas (Mendez, 2013; Mendez et al., 2001). De manera similar, se observa una disminución de la unión de DAMGO después de administraciones crónicas de alcohol. Estos hallazgos indican que existe una alta ocupación de los receptores μ opioide tras el consumo de alcohol, de forma particular en el núcleo accumbens y el estriado (Turchan et al., 1999). Otros componentes del sistema opioide como la dinorfina/receptor κ opioide (DYN/KOR) participan como un reforzador negativo, principalmente en la abstinencia al alcohol (Sirohi et al., 2012). Algunos estudios demuestran que el consumo crónico de alcohol aumenta la densidad de receptores δ en hipocampo y disminuye los receptores μ opioides en regiones como corteza, hipocampo, estriado y núcleo accumbens (Saland et al., 2005). Por el contrario, se ha visto una disminución de los receptores μ opioides en la corteza prefrontal y ningún cambio en regiones asociadas al circuito de recompensa (Sim-Selley et al., 2002).

A pesar de que el receptor μ opioide tiene una participación importante en la recompensa producida por el alcohol, existen muy pocos estudios que abordan cambios en el mecanismo de señalización del receptor en el caso de los efectos agudos o crónicos del alcohol. De acuerdo con He et al (2011), el consumo crónico de etanol en ratas inhibe la endocitosis o internalización del receptor μ opioide. Estos autores afirman que la pérdida de la internalización del receptor se acompaña de una disminución importante de la proteína GRK2, que es la responsable de la fosforilación del receptor para promover su internalización. En este sentido, la ausencia de internalización del receptor está relacionada con la aparición de tolerancia analgésica a los opioides (He y Whistler, 2011).

Algunos de los hallazgos en el efecto del consumo crónico de alcohol sobre los niveles de opioides endógenos o expresión de receptores son similares o contradictorios. Por ello es necesario considerar que las diferencias experimentales pueden influir en los resultados. Por ejemplo, las especies o cepas utilizadas en el estudio, el esquema de administración de alcohol, el periodo de administración, el tiempo en que se evalúa el parámetro, la región del cerebro que se examina, el método de análisis para evaluar la actividad del sistema opioide endógeno, etc. Sin embargo, un dato consistente es que ocurren cambios adaptativos importantes sobre el sistema opioide endógeno tras el consumo prolongado de alcohol.

Genética del sistema opioide endógeno y predisposición a la dependencia al alcohol

Como en todas las adicciones, existen factores ambientales, culturales, familiares, sociales, entre otros, que intervienen en el inicio y desarrollo de la dependencia. Sin embargo, se conoce que los factores genéticos median en gran parte la predisposición del individuo a la dependencia al alcohol y al desarrollo de alcoholismo. La predisposición genética depende de varios factores biológicos y medioambientales como la carga genética familiar, cultura, estrés, raza, etc. Se estima que la probabilidad de heredar este padecimiento se ubica entre 40 y 60% entre la familia de individuos con alcoholismo y su descendencia (Agrawal y Lynskey, 2008; Verhulst et al., 2015). En estudios clínicos se ha observado que la mayor predisposición al alcoholismo se encuentra en los hijos de padres alcohólicos, en comparación con los hijos de padres no alcohólicos. En este sentido, se han desarrollado aproximaciones genéticas para determinar las regiones en los cromosomas o genes que se encuentran relacionados con la alta o baja predisposición a la dependencia al alcohol. Entre éstas destacan los marcadores genéticos localizados en los genes que codifican para moléculas de distintos sistemas de neurotransmisión, como los opioides endógenos.

El gen inmaduro o ARN mensajero tiene que transformarse en un gen maduro para traducirse en una proteína por medio de un proceso de remodelamiento. Se ha visto que los genes pueden originar distintas isoformas de la misma proteína durante el proceso de corte y empalme (splicing alternativo). Este proceso consiste en el remodelamiento del gen para que sea liberado de las regiones que no codifican para una proteína (intrones), mientras las regiones codificantes (exones) se reúnen de manera secuencial. Sin embargo, durante el proceso de empalme las regiones codificantes pueden acomodarse de manera no secuencial y, por lo tanto, codificar y traducir una variante de la misma proteína. Asimismo, las variantes o polimorfismos pueden existir en el promotor del gen que, como resultado, producirá una mutación en la proteína. En la actualidad, se han realizado amplias revisiones que permiten describir diversos polimorfismos en genes asociados con el abuso de sustancias, y que se relacionan con la vulnerabilidad de los sujetos hacia el abuso de dichas sustancias (Kreek et al., 2004; Levran et al., 2012).

Hallazgos genéticos en la clínica

Las principales estrategias para identificar genes relacionados con la susceptibilidad a la dependencia al alcohol se basan en el análisis o estudios de asociación del genoma completo (WGLS: Whole Genome Linkage Studies; GWAS: Genome Wide Association Studies). Al analizar el genoma completo se pretende encontrar variaciones genéticas entre los individuos de distintas poblaciones o etnias, así como identificar si en éstas se relacionan con la presencia de algún rasgo o patología. En este sentido, se

han realizado estudios acerca del papel que desempeñan algunas regiones en el cromosoma o genes candidatos que codifican enzimas involucradas en el metabolismo del alcohol, así como genes que codifican moléculas o neurotransmisores involucrados en las vías de recompensa (Strat et al., 2008). La aproximación más utilizada se efectúa por medio de la asociación de genes de una población en particular y del estudio de aquellos polimorfismos en los genes que se asocian con la dependencia al alcohol (Hart y Kranzler, 2015; Kimura y Higuchi, 2011).

La correlación que existe entre la frecuencia de los polimorfismos en determinados genes y la predisposición al alcoholismo, es un indicador clave para el riesgo de presentar la dependencia a esta sustancia. Los polimorfismos se han estudiado en importantes componentes en el metabolismo del alcohol y en moléculas que participan en el mecanismo de neurotransmisión. Entre éstas se encuentran principalmente GABA, dopamina, serotonina y los opioides endógenos (Hart y Kranzler, 2015; Heath et al., 1997; Stacey et al., 2009; Verhulst et al., 2015).

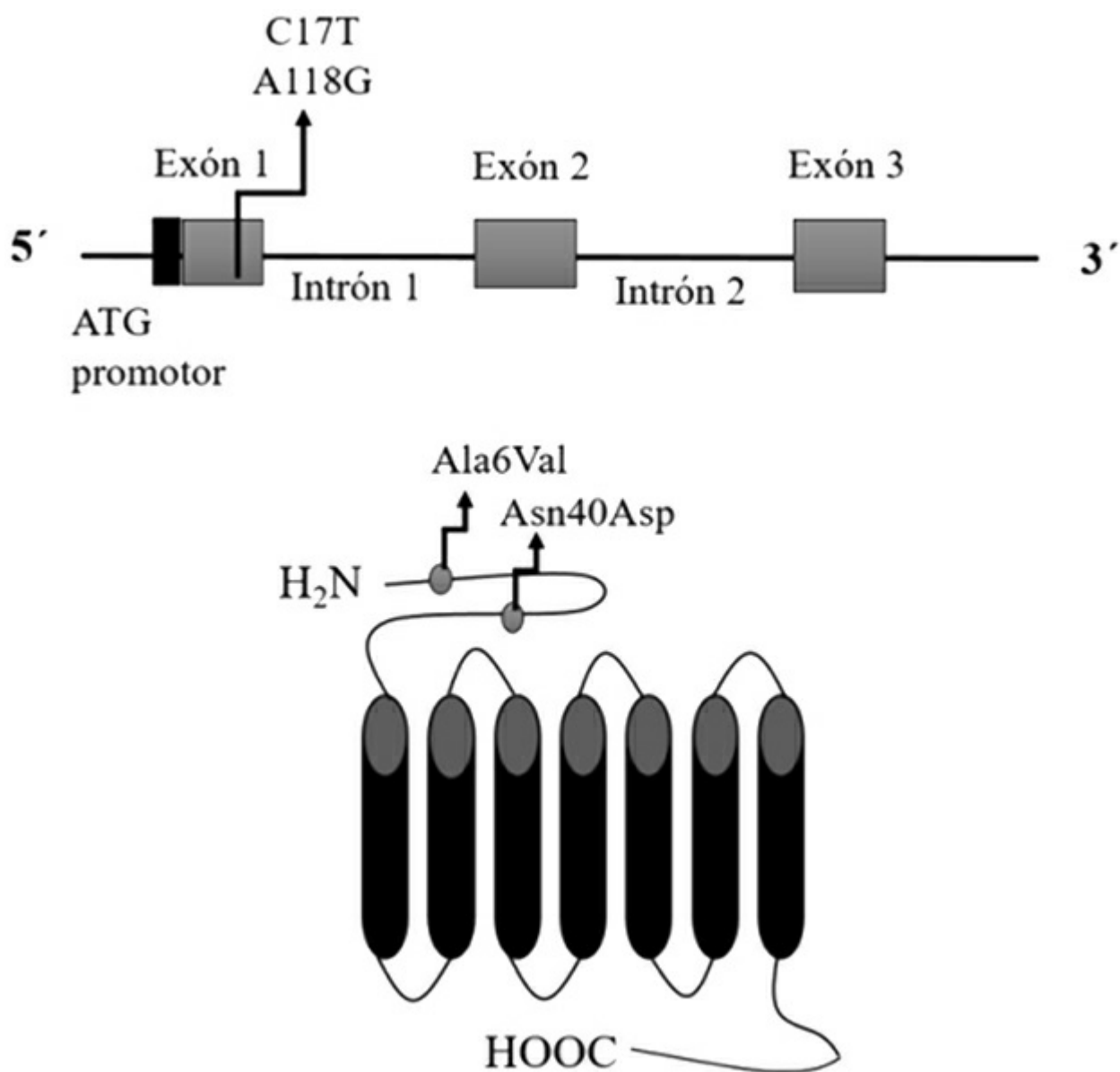
Los seguimientos genéticos en la clínica se realizan a través de la correlación entre los polimorfismos que poseen algunos genes de individuos alcohólicos, o bien, que provienen de familiares o padres con problemas de alcoholismo. El polimorfismo de un solo nucleótido (SNPs, por sus siglas en inglés) es el más frecuente en los estudios de asociación y puede existir tanto en regiones no codificantes como en regiones codificantes. Esto quiere decir que este tipo de polimorfismo puede modificar la expresión genética o las isoformas de una proteína.

En este sentido, A118G es uno de los polimorfismos que han generado mayor interés en el estudio de la dependencia al alcohol. Involucra un intercambio de nucleótidos Adenina (A) por Guanina (G) en la posición 118 del gen (véase la figura 2-3). A este polimorfismo se le considera de un solo nucleótido en el gen y codifica para el receptor μ opioide (OPRM1, por sus siglas en inglés). Se caracteriza por la sustitución del alelo Asn40 por un alelo Asp40 en el dominio N-terminal del receptor (Oswald y Wand, 2004). Como resultado, después de la traducción de los nucleótidos es posible identificar la sustitución de un aminoácido de Asparagina (Asn) por un Ácido aspártico (Asp) en la posición 40 de la proteína. Aunque a este polimorfismo se le denomina A118G, en la literatura se encuentra con mayor frecuencia con el nombre de Asn40Asp. El alelo Asp40 es el que induce cambios en el receptor μ opioide y modifica su actividad, de tal forma que la presencia de este polimorfismo se ha correlacionado de manera positiva con la dependencia al alcohol (Town et al., 1999). La variación genética debida al polimorfismo Asn40Asp en el receptor μ opioide también modula la sensibilidad dopaminérgica central durante la abstinencia al alcohol, así como la presencia de signos de abstinencia con mayor intensidad en comparación con sujetos que no poseen el polimorfismo en sus genes (Smolka et al., 1999).

Otro polimorfismo de un solo nucleótido es C17T, el cual está presente en la posición 17 del gen para OPRM1 (véase la figura 2-3). Se manifiesta mediante la sustitución de nucleótidos de una Citosina (C) por una Timidina (T). El polimorfismo C17T se describe como Ala6Val debido a que la sustitución de los nucleótidos corresponde a la traducción de un aminoácido de Alanina por Valina en la posición 6.

Este tipo de polimorfismos en el OPRM1 se ha correlacionado de forma positiva con la dependencia al alcohol y a otras sustancias (Berrettini et al., 1997; Bond et al., 1998).

Figura 2-3 Polimorfismos en el gen OPRM1 asociados a la dependencia al alcohol		
Polimorfismo	Efecto	Asociación
Ala6Val	Desconocido.	Dependencia al alcohol y otras sustancias como cocaína y opiáceos.
Asn40Asp	Las β -endorfinas tienen mayor afinidad por el receptor.	Dependencia al alcohol y otras sustancias como nicotina, anfetaminas y opiáceos. Mayor efectos subjetivos (craving). Mayor liberación de dopamina en el consumo crónico de alcohol. Aumenta la sensibilidad dopaminérgica en la abstinencia. Signos de abstinencia más pronunciados. Mejor respuesta a la terapia con naltrexona.



Notas: los polimorfismos C17T y A118G se localizan en el exón 1 del gen OPRM1. El intercambio de nucleótidos originado por los polimorfismos se traduce en Ala6Val y Asn40Asp en la porción amino terminal (H₂N) del receptor opioide. En la tabla se muestran las principales asociaciones con la dependencia al alcohol y la presencia de los polimorfismos.

Las mutaciones alélicas Asn40Asp y Ala6Val, localizadas en la región N-terminal del receptor, con frecuencia se relacionan con sujetos que son dependientes al alcohol (véase la figura 2-3). Algunos autores consideran que sí existe una asociación significativa entre la presencia del polimorfismo de un solo nucleótido y la dependencia al alcohol (Bart et al., 2005; Kranzler et al., 1998; Schinka et al., 2002; Town et al., 1999). Sin embargo, los estudios de asociación de los polimorfismos en el OPRM1 no han sido consistentes. Por ejemplo, algunos autores concluyen que no existe una asociación entre la variante alélica y el fenotipo, es decir, no encontraron una correlación entre la presencia del polimorfismo y la dependencia al alcohol (Arias et al., 2006; Bergen et al., 1997; Franke et al., 2001; Luo et al., 2003; Sander et al., 1998). Aunque existen investigaciones que no sustentan una correlación entre la presencia del polimorfismo Asn40Asp y el abuso del alcohol, es importante considerar que en los estudios de correlación o asociación coexisten variables ambientales como raza, sexo, etc., que podrían influir en estas diferencias. Cabe destacar que la presencia de este polimorfismo también se ha identificado en la dependencia a distintas sustancias de abuso, y aunque no es exclusivo de una sustancia en particular, parece estar relacionado de manera importante con la dependencia al alcohol (Schinka et al., 2002).

Entre los hallazgos más relevantes se encuentra la asociación del polimorfismo Asn40Asp en el gen OPRM1 y la respuesta a los diferentes tratamientos de dependencia al alcohol. Se ha identificado que los sujetos responden de distintas maneras dependiendo del genotipo o variante alélica en sus genes, lo cual ofrece una posibilidad terapéutica. Por ejemplo, el tratamiento con naltrexona disminuye los efectos eufóricos en bebedores sociales tanto en mujeres como en sujetos que poseen el alelo Asp40 (Setiawan et al., 2011). Los alcohólicos que poseen una o varias copias del alelo Asp40 tienen menor incidencia en recaídas cuando son tratados con naltrexona, en comparación con los sujetos homocigotos Asn40 (Oslin et al., 2003). Así, existen amplias revisiones de los hallazgos encontrados en los polimorfismos que proveen una alternativa para el tratamiento del alcoholismo con naltrexona considerando los factores farmacogenéticos (Goldman et al., 2005; Jonas et al., 2014). En este sentido, la presencia del polimorfismo Asp40 se ha correlacionado de manera positiva con la dependencia al alcohol y también con la presencia de signos de abstinencia con mayor intensidad, en contraste con sujetos que no poseen el polimorfismo en sus genes (Smolka et al., 1999). Lo anterior quiere decir que, a pesar de presentar signos de abstinencia más pronunciados, los individuos se recuperan y responden mejor a la terapia con naltrexona.

Al parecer, en los sujetos que poseen el polimorfismo Asn40Asp no hay cambios en la densidad de receptores ni en la secreción de β -endorfinas, más bien, se sugiere la presencia de modificaciones en la afinidad de las β -endorfinas para unirse al receptor. Por medio de un modelo in vitro se analizó la funcionalidad del receptor OPRM1 con la variante alélica Asn40Asp. En tal estudio se determinó que la afinidad de las β -

endorfinas para unirse al receptor en la variante Asp40 es hasta tres veces mayor. Además, existe un aumento en la activación de los canales rectificadores entrantes de potasio (GIRK) con respecto a la variante común Asn40 (Bond et al., 1998).

Algunas variantes en regiones no codificantes o intrones también se asocian con el abuso de alcohol; por ejemplo, el polimorfismo en el intrón 2 llamado IVS2 + 691C/G (Bergen et al., 1997) y las secuencias repetidas de dinucleótidos polimórficos (Kranzler et al., 1998). Además, se han identificado otros polimorfismos en la región del promotor OPRM1 y en la región 3 del gen de prodinorfina, así como en el intrón 2 de OPRK1 (gen que codifica al receptor κ opioide). Hasta el presente son pocos los polimorfismos en el receptor OPRK1 y su ligando la dinorfina, que se asocian con la dependencia al alcohol (Xuei et al., 2006). Aunque no existe una asociación determinante entre las variantes de otros subtipos de receptores y el fenotipo, en conjunto podrían jugar un papel importante en la dependencia al alcohol.

Existen diversos estudios que evalúan los efectos subjetivos antes y después del consumo de alcohol en sujetos que presentan el alelo Asp40. Estos individuos muestran una elevada sensación de vigor y una disminución del estado de ánimo negativo al principio de la ingesta de alcohol, en comparación con los individuos homocigotos Asn40. Cabe destacar que los efectos subjetivos de los sujetos van disminuyendo conforme sus niveles de alcohol en sangre aumentan (Ray et al., 2010). De acuerdo con otros estudios, los portadores del alelo Asp40 reportan una urgencia más alta del deseo de beber (craving) ante señales visuales (les muestran una botella de cerveza vacía), en comparación con los individuos Asn40 (Van den Wildenberg et al., 2007). Asimismo, se ha encontrado un alto deseo de beber en los portadores de Asp40 después de mostrarles imágenes cuyo contenido es estresante (Ray, 2011). Además, por medio de la tomografía por emisión de positrones se ha determinado que existe una asociación significativa de la liberación de dopamina en el estriado ventral como respuesta al alcohol en sujetos con el alelo Asp40 (Ramchandani et al., 2011). Estas evidencias sugieren que el polimorfismo en el OPRM1 influye tanto en la necesidad o urgencia por beber, como en los efectos reforzantes del alcohol en los individuos que poseen este genotipo.

Hallazgos genéticos en modelos animales

Durante las últimas tres décadas, los investigadores se han interesado en estudiar a fondo la relación que existe entre las diferencias individuales de la actividad del sistema opioide y el riesgo de la dependencia al alcohol. Estas diferencias han adquirido gran relevancia y se siguen analizando tanto en modelos animales como en humanos. Las aproximaciones genéticas más significativas en el estudio del consumo de alcohol se han realizado en modelos animales con roedores. De esta manera es posible equiparar las condiciones fisiológicas en el humano y explicar un fenómeno integrativo a nivel conductual, sistémico, celular y molecular. En este sentido, la ingeniería genética constituye una aproximación que permite estudiar la influencia de

los genes y de la herencia, así como los polimorfismos en los genes que predisponen una patología o trastorno en el individuo.

Una de las herramientas genéticas conocidas, que se ha generado a lo largo de los años, es la crianza selectiva o roedores seleccionados por su fenotipo. Ésta consiste en seleccionar y criar ratas que consumen grandes cantidades de alcohol. Los ejemplares son seleccionados por su alto (alrededor de 5-8 g/kg de alcohol) o bajo consumo (aproximadamente 1-3 g/kg de alcohol); además, por medio del cruce de varias generaciones se obtienen ratas seleccionadas genéticamente que se distinguen por su grado de preferencia por beber alcohol. Las ratas seleccionadas se conocen por sus siglas en inglés y se dividen en ratas que prefieren consumir alcohol (sP: sardinian alcohol preferring), (P: alcohol preferring) y las que prefieren no consumirlo (sNP: sardinian non preferring) (NP: non preferring) (Li et al., 1987). Otro tipo de clasificación en las ratas se realiza por medio de los consumos, como altas consumidoras de alcohol (HAD: high alcohol drinking) y bajas bebedoras de alcohol (LAD: low alcohol drinking) (Lumeng y Li, 1986); ratas alko alcohol (AA: alko alcohol) y no alcohol (ANA: alko non-alcohol) (Eriksson y Pikkarainen, 1968); Universidad de Chile abstemias (UChA) y Universidad de Chile bebedoras (UChB) (Quintanilla et al., 2006). De acuerdo con Elmer et al. (1988) existen ratones seleccionados por su alta preferencia por el alcohol (C57BL/2J) y los que tienen baja preferencia por consumirlo (DBA/2). Es importante mencionar que la mayoría de los roedores tiene una preferencia casi nula hacia el alcohol o etanol, por lo que requieren un proceso de inducción al consumo voluntario durante el cual se le ofrecen soluciones crecientes de alcohol o se adiciona un endulzante a la solución. Es decir, se intentan mimetizar las condiciones naturales y las diferencias observadas en los humanos. Los principales paradigmas que se evalúan en modelos animales se realizan a través de varias vías de administración del alcohol: intragástrica, intravenosa, oral o autoadministración, entre otras. Asimismo, se utiliza el paradigma de preferencia al alcohol, que consiste en que el roedor tiene la opción de elegir de manera libre entre dos botellas, una con agua y la otra con alcohol. Otro método es el condicionamiento operante, que consiste en presionar una palanca para que el sujeto reciba la dosis de alcohol deseada (Elmer et al., 1988; Koob y Weiss, 1992; Weiss y Porrino, 2002).

En las ratas genéticamente seleccionadas por su preferencia al alcohol, existen diferencias en la actividad del sistema opioide que están relacionadas con su consumo. Por ejemplo, se ha determinado que las ratas AA muestran una mayor expresión de ácido ribonucleico (RNAm) de POMC en la región del núcleo arqueado hipotalámico, así como un mayor contenido mayor de RNAm de proencefalina en la corteza prefrontal, en comparación con las ratas que no consumen alcohol (ANA) (Marinelli et al., 2000). Otro ejemplo son los ratones C57BL/6J que tienen una preferencia inherente por el consumo de alcohol y liberan una mayor cantidad de endorfinas cuando se les administra esta sustancia. De manera similar a las ratas AA, la expresión del RNAm de POMC en el hipotálamo de los ratones C57BL/6J también es mayor si se contrasta con los roedores que prefieren no beber alcohol (Se Waele y Gianoulakis, 1993). Existen numerosos estudios de este tipo, con cepas de ratas o ratones que prefieren consumir

alcohol y que, en términos generales, coinciden con la alta expresión basal de RNAm del precursor de las β -endorfinas. Estos hallazgos sugieren que las diferencias en la síntesis de β -endorfinas, en condiciones basales o innatas, son rasgos que pueden predisponer a los individuos al consumo exacerbado de alcohol.

El alto consumo de alcohol en las ratas AA se ha logrado interrumpir o bloquear mediante la administración de un antagonista no selectivo de los receptores opioides (naloxona), por lo que se sugiere la participación de los tres tipos de receptores en el mecanismo de recompensa del alcohol (Hyytia y Sinclair, 1993). A partir de esto, por medio de estudios farmacológicos, medición de la unión del agonista con el receptor (binding), autorradiografía de receptores, entre otras técnicas, ha sido posible estimar la densidad de receptores opioides en regiones neuronales específicas. De esta forma se ha establecido que los opioides endógenos participan de manera importante en la adquisición, reforzamiento y en la dependencia al alcohol, en particular cuando actúan sobre los receptores μ y δ localizados en estructuras meso-límbico-corticales (Froehlich, 1996; Hyytia y Sinclair, 1993; Li et al., 2001; Sanchis-Segura et al., 2005). Cabe destacar que por medio de la autorradiografía se ha observado que poseen una menor densidad de receptores κ en el hipotálamo y una densidad más alta de receptores μ en regiones del núcleo accumbens y amígdala en ratas que prefieren alcohol (AA), en comparación con las ratas que no lo prefieren (ANA) (De Waele et al., 1995). Por otro lado, se ha determinado que este tipo de ratas AA presentan una densidad más alta de receptores μ opioide en la región (shell) del núcleo accumbens y en la corteza prefrontal, en comparación con las ratas ANA (Marinelli et al., 2000). Del mismo modo, se ha identificado una mayor expresión de receptores μ opioide en regiones límbicas de las ratas PA (McBride et al., 1998; Soini et al., 1998). Por el contrario, las ratas genéticamente seleccionadas por su preferencia al alcohol (sP) muestran una disminución significativa en la densidad de los tres principales subtipos de receptores opioides en el núcleo accumbens y en el estriado. Sin embargo, cuando a este tipo de ratas se les da a beber alcohol, hay un aumento en la densidad de receptores principalmente en el estriado (Fadda et al., 1999). Estos autores sugieren que las ratas que prefieren beber alcohol aumentan su consumo debido a que necesitan compensar la baja actividad del sistema opioide endógeno. Aunque existen discrepancias en algunos resultados y diferencias en los componentes del sistema opioide en las ratas que tienen mayor preferencia por el alcohol, los hallazgos apoyan la importancia de la participación del sistema opioide en el consumo excesivo de esta sustancia. Además, las evidencias muestran una clara diferencia individual entre sujetos, en los componentes del sistema opioide endógeno y en regiones cerebrales que están involucradas en el sistema de recompensa.

Una estrategia genética directa es la mutación en genes relacionados y que son relevantes para el desarrollo de la dependencia al alcohol. Las modificaciones genéticas incluyen principalmente el silenciamiento e introducción de un gen en un locus del cromosoma. La herramienta más utilizada es la inactivación, delección o silenciamiento (knockout) de un gen en particular, a fin de conocer si está implicado en distintos paradigmas como la preferencia por el consumo de alcohol, libre elección,

autoadministración operante, entre otros aspectos (Crabbe et al., 2006; Charbogne et al., 2014). La mutación del receptor μ opioide en el fondo genético 129/Sv de ratones C57BL/6J (los que consumen altas cantidades de alcohol), ha demostrado que la ausencia de este receptor inhibe o disminuye el consumo de alcohol (Becker et al., 2002; Hall et al., 2001; Roberts et al., 2000). Además de estas implicaciones, se ha visto una mayor liberación de dopamina en el estriado durante la administración de alcohol en comparación con la variante naive (Job et al., 2007).

La ciencia ha desarrollado ratones con una mutación en genes específicos para que no sinteticen opioides endógenos; β -endorfinas (END-KO), encefalinas (ENK-KO) y dinorfinas (DYN-KO). Así, se determinó que en los ratones END-KO y ENK-KO se inhibe la preferencia de lugar condicionada (CPP, por sus siglas en inglés) inducida por el alcohol, lo cual sugiere la participación tanto de las β -endorfinas como de las encefalinas en este paradigma (Tseng et al., 2013). Sin embargo, existe evidencia de que la ausencia de β -endorfinas aumenta el consumo de alcohol bajo ciertas circunstancias (Grahame et al., 2000; Grisel et al., 1999, citados en Sanchis-Segura et al., 2005); y en otros casos, el consumo de alcohol se reduce (Racz et al., 2008). Asimismo, se ha determinado que la vulnerabilidad de un consumo excesivo de alcohol aumenta en los ratones DYN-KO (Femenia et al., 2010). Estos resultados, aun cuando son opuestos en algunos casos, indican una participación importante de los opioides endógenos en el consumo de alcohol. Además, existe amplia información acerca de la participación de otras moléculas en el consumo exacerbado de alcohol como canales iónicos, proteínas G, neuropéptido Y, leptina, colecistoquinina, proteínas cinasas, citocinas y quimiocinas en modelos de ratones transgénicos (Crabbe et al., 2006; Charbogne et al., 2014).

Por otro lado, se han desarrollado modelos con ratones transgénicos a los que se insertan porciones de un gen mutado (knock-in) con el propósito de estudiar el papel de diversos sistemas de neurotransmisión. En este sentido se pueden estudiar los polimorfismos que se han identificado en humanos y que se asocian con la dependencia al alcohol. Tal es el caso del polimorfismo en humanos A118G, que puede reproducirse en los ratones por medio de la inserción de vectores bacterianos. De esta manera, se introduce el gen A112G que modifica los aminoácidos que codifican a la Asparagina (Asn), y en su lugar, codifican al Ácido aspártico (Asp) (Asn38Asp). Esta mutación, denominada A112G en los ratones, se traduce en una disminución de la densidad de los receptores opioides. Aún no se han analizado paradigmas en el consumo de alcohol en estos ratones; sin embargo, datos provenientes de este genotipo, que es parecido al del polimorfismo en humanos, podrían brindar información complementaria en cuanto a mecanismos y tratamiento de la dependencia al alcohol en los portadores del polimorfismo (Mague y Blendy, 2010; Mague et al., 2009).

La importancia del consumo temprano y el factor hereditario de la dependencia al alcohol es un campo de interés que también se ha estudiado en modelos animales. Así, se ha encontrado que los descendientes de las ratas expuestas al alcohol durante la pubertad, presentan niveles bajos de β -endorfinas en el hipotálamo (Cicero et al., 1990). Otros estudios han determinado que las madres expuestas al alcohol durante el

embarazo tienen una descendencia que presenta bajos niveles de POMC en el núcleo arqueado hipotalámico. Además de los cambios en la expresión de genes, la exposición al alcohol produce una variedad de modificaciones epigenéticas (Robison y Nestler, 2011). Los procesos epigenéticos comprenden cambios en la organización del ADN o de las proteínas que se asocian de manera estrecha, pero sin ocasionar cambios en la secuencia de los genes. De una manera simplificada, la metilación del ADN, modificación de histonas o remodelamiento de la cromatina funcionan para activar o reprimir la transcripción de los genes (Jaenisch y Bird, 2003; Nestler, 2014). Hasta el presente, se han identificado diversas modificaciones epigenéticas en animales expuestos al alcohol tanto de manera aguda como crónica. Por mencionar un ejemplo, el consumo crónico de alcohol induce cambios en la expresión de genes a través de la metilación y la acetilación de histonas (Yohn et al., 2015). Esto significa que existen genes que se silenciaron o reprimieron dependiendo del proceso bioquímico que ocurrió en las histonas. Cabe señalar que en tales estudios existen evidencias de cambios epigenéticos a través de las generaciones. La transferencia de información epigenética entre varias generaciones puede ocurrir ya sea sin influencia ambiental directa (transgeneracional) o como resultado de una exposición directa a la sustancia de abuso (multigeneracional) (Skinner, 2011; Yohn et al., 2015). Sin embargo, aún no está claro si estos cambios tienen repercusiones biológicas o funcionales a largo plazo, dado que los cambios epigenéticos no interfieren con las secuencias del genoma y son temporales. Un fenómeno consistente es que los polimorfismos en los genes, así como los cambios epigenéticos durante el consumo de alcohol pueden transferirse a los descendientes. Por lo tanto, se trata de un campo de estudio al que sin duda se le dará mayor atención tanto en la clínica como en modelos animales para el estudio de la dependencia al alcohol y el desarrollo de la terapéutica.

Conclusiones

El sistema opioide endógeno es uno de los sistemas que participan de manera importante en el inicio, desarrollo y mantenimiento de la dependencia al alcohol. Aunque es uno de los sistemas más estudiados, hace falta más información para lograr una mejor integración de sus implicaciones. Es por ello que se siguen desarrollando nuevas técnicas y aproximaciones que permitirá tener un mayor conocimiento de los mecanismos que subyacen a los procesos adaptativos. En este sentido, tanto las aproximaciones en la clínica como los enfoques conductuales obtenidos de modelos animales, se complementan con las herramientas moleculares para identificar los mecanismos neurobiológicos involucrados en el consumo excesivo de alcohol.

Asimismo, al considerar las diferencias individuales o la carga genética en la actividad del sistema opioide y de otros sistemas de neurotransmisión en los sujetos alcohólicos, se puede tener una mejor visión de las implicaciones que se presentan desde el inicio hasta el mantenimiento de la dependencia al alcohol. La genética y los cambios adaptativos, sin duda, también repercutirán en los signos de abstinencia y en la eficacia del tratamiento. Por lo tanto, es importante seguir haciendo un consenso de los efectos observados a largo plazo en todos los niveles de investigación, de tal forma que se pueda entender cada vez más la comunicación entre los elementos que participan en la dependencia al alcohol.

Referencias

- Agrawal, A. y Lynskey, M.T. (2008). Are there Genetic Influences on Addiction: Evidence from Family, Adoption and Twin Studies. *Addiction*, 103(7), 1069-1081.
- Aguirre, J.C., Del Arbol, J.L., Raya, J., Ruiz-Requena, M.E. y Rico Irles, J. (1990). Plasma Beta-endorphin Levels in Chronic Alcoholics. *Alcohol*, 7(5), 409-412.
- Appel, S.B., Liu, Z., McElvain, M.A. y Brodie, M.S. (2003). Ethanol Excitation of Dopaminergic Ventral Tegmental Area Neurons is Blocked by Quinidine. *J Pharmacol Exp Ther*, 306(2), 437-446.
- Arias, A., Feinn, R. y Kranzler, H.R. (2006). Association of an Asn40Asp (A118G) Polymorphism in the Mu-opioid Receptor Gene with Substance Dependence: A Meta-Analysis. *Drug Alcohol Depend*, 83(3), 262-268.
- Banks, W.A., Wolf, K.M. y Niehoff, M.L. (2003). Effects of Chronic Ethanol on Brain and Serum Level of Methionine Enkephalin. *Peptides*, 24(12), 1935-1940.
- Bart, G., Kreek, M.J., Ott, J., LaForge, K.S., Proudnikov, D. y Pollak, L. (2005). Increased Attributable Risk Related to a Functional Mu-opioid Receptor Gene Polymorphism in Association with Alcohol Dependence in Central Sweden. *Neuropsychopharmacology*, 30(2), 417-422.
- Bazov, I., Kononenko, O., Watanabe, H., Kuntic, V., Sarkisyan, D. y Taqi, M.M. (2013). The Endogenous Opioid System in Human Alcoholics: Molecular Adaptations in Brain Areas Involved in Cognitive Control of Addiction. *Addict Biol*, 18(1), 161-169.
- Becker, A., Grecksch, G., Kraus, J., Loh, H.H., Schroeder, H. y Holtt, V. (2002). Rewarding Effects of Ethanol and Cocaine in Mu-opioid Receptor-deficient Mice. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 365(4), 296-302.
- Bergen, A.W., Kokoszka, J., Peterson, R., Long, J.C., Virkkunen, M. y Linnoila, M. (1997). Mu Opioid Receptor Gene Variants: Lack of Association with Alcohol Dependence. *Mol Psychiatry*, 2(6), 490-494.
- Berrettini, W.H., Hoehe, M.R., Ferraro, T.N., Demaria, P.A. y Gottheil, E. (1997). Human Mu Opioid Receptor Gene Polymorphisms and Vulnerability to Substance Abuse. *Addict Biol*, 2(3), 303-308.
- Bond, C., LaForge, K.S., Tian, M., Melia, D., Zhang, S. y Borg, L. (1998). Single-Nucleotide Polymorphism in the Human Mu Opioid Receptor Gene Alters Beta-endorphin Binding and Activity: Possible Implications for Opiate Addiction. *Proc Natl Acad Sci USA*, 95(16), 9608-9613.
- Boyadjieva, N.I. y Sarkar, D.K. (1994). Effects of Chronic Alcohol on Immunoreactive Beta-endorphin Secretion from Hypothalamic Neurons in Primary Cultures: Evidence for Alcohol Tolerance, Withdrawal, and Sensitization Responses. *Alcohol Clin Exp Res*, 18(6), 1497-1501.

- Brambilla, F., Zarattini, F., Gianelli, A., Bianchi, M. y Panerai, A. (1988). Plasma Opioids in Alcoholics after Acute Alcohol Consumption and Withdrawal. *Acta Psychiatr Scand*, 77(1), 63-66.
- Brawer, J.R., Beaudet, A., Desjardins, G.C. y Schipper, H.M. (1993). Pathologic Effect of Estradiol on the Hypothalamus. *Biol Reprod*, 49(4), 647-652.
- Brawer, J.R., Munoz, M. y Farookhi, R. (1986). Development of the Polycystic Ovarian Condition (PCO) in the Estradiol Valerate-treated Rat. *Biol Reprod*, 35(3), 647-655.
- Brawer, J.R., Naftolin, F., Martin, J. y Sonnenschein, C. (1978). Effects of a Single Injection of Estradiol Valerate on the Hypothalamic Arcuate Nucleus and on Reproductive Function in the Female Rat. *Endocrinology*, 103(2), 501-512.
- Brodie, M.S., Pesold, C. y Appel, S.B. (1999). Ethanol Directly Excites Dopaminergic Ventral Tegmental Area Reward Neurons. *Alcohol Clin Exp Res*, 23(11), 1848-1852.
- Butour, J.L., Moisand, C., Mazarguil, H., Mollereau, C. y Meunier, J.C. (1997). Recognition and Activation of the Opioid Receptor-like ORL 1 Receptor by Nociceptin, Nociceptin Analogs and Opioids. *Eur J Pharmacol*, 321(1), 97-103.
- Cicero, T.J., Adams, M.L., O'Connor, L., Nock, B., Meyer, E.R. y Wozniak, D. (1990). Influence of Chronic Alcohol Administration on Representative Indices of Puberty and Sexual Maturation in Male Rats and the Development of their Progeny. *J Pharmacol Exp Ther*, 255(2), 707-715.
- Civelli, O. (2008). The Orphanin FQ/nociceptin (OFQ/N) System. *Results Probl Cell Differ*, 46, 1-25.
- Clapp, P., Bhave, S.V. y Hoffman, P.L. (2008). How Adaptation of the Brain to alcohol Leads to Dependence: A Pharmacological Perspective. *Alcohol Res Health*, 31(4), 310-339.
- Cowen, M.S. y Lawrence, A.J. (1999). The Role of Opioid-dopamine Interactions in the Induction and Maintenance of Ethanol Consumption. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 23(7), 1171-1212.
- Cowen, M.S. y Lawrence, A.J. (2001). Alterations in Central Preproenkephalin mRNA Expression after Chronic Free-choice Ethanol Consumption by Fawn-hooded Rats. *Alcohol Clin Exp Res*, 25(8), 1126-1133.
- Crabbe, J.C., Phillips, T.J., Harris, R.A., Arends, M.A. y Koob, G.F. (2006). Alcohol-Related Genes: Contributions from Studies with Genetically Engineered Mice. *Addict Biol*, 11(3-4), 195-269.
- Crews, F.T., Morrow, A.L., Criswell, H. y Breese, G. (1996). Effects of Ethanol on Ion Channels. *Int Rev Neurobiol*, 39, 283-367.
- Chang, G.Q., Barson, J.R., Karatayev, O., Chang, S.Y., Chen, Y.W. y Leibowitz, S.F. (2010). Effect of Chronic Ethanol on Enkephalin in the Hypothalamus and Extra-hypothalamic Areas. *Alcohol Clin Exp Res*, 34(5), 761-770.
- Charbogne, P., Kieffer, B.L. y Befort, K. (2014). 15 Years of Genetic Approaches in Vivo for Addiction Research: Opioid Receptor and Peptide Gene Knockout in Mouse Models of Drug Abuse. *Neuropharmacology*, 76 Pt B, 204-217.
- Chen, Y., Mestek, A., Liu, J., Hurley, J.A. y Yu, L. (1993). Molecular Cloning and

- Functional Expression of a Mu-opioid Receptor from Rat Brain. *Mol Pharmacol*, 44(1), 8-12.
- De Waele, J.P. y Gianoulakis, C. (1993). Effects of Single and Repeated Exposures to Ethanol on Hypothalamic Beta-endorphin and CRH Release by the C57BL/6 and DBA/2 Strains of Mice. *Neuroendocrinology*, 57(4), 700-709.
- De Waele, J.P., Kiianmaa, K. y Gianoulakis, C. (1994). Spontaneous and Ethanol-stimulated in Vitro Release of Beta-endorphin by the Hypothalamus of AA and ANA Rats. *Alcohol Clin Exp Res*, 18(6), 1468-1473.
- De Waele, J.P., Kiianmaa, K. y Gianoulakis, C. (1995). Distribution of the Mu and Delta Opioid Binding Sites in the Brain of the Alcohol-preferring AA and Alcohol-avoiding ANA Lines of Rats. *J Pharmacol Exp Ther*, 275(1), 518-527.
- Del Arbol, J.L., Aguirre, J.C., Raya, J., Rico, J., Ruiz-Requena, M.E. y Miranda, M.T. (1995). Plasma Concentrations of Beta-endorphin, Adrenocorticotrophic Hormone, and Cortisol in Drinking and Abstinent Chronic Alcoholics. *Alcohol*, 12(6), 525-529.
- Desjardins, G.C., Beaudet, A. y Brawer, J.R. (1990). Alterations in Opioid Parameters in the Hypothalamus of Rats with Estradiol-induced Polycystic Ovarian Disease. *Endocrinology*, 127(6), 2969-2976.
- Desjardins, G.C., Brawer, J.R. y Beaudet, A. (1993). Estradiol is Selectively Neurotoxic to Hypothalamic Beta-endorphin Neurons. *Endocrinology*, 132(1), 86-93.
- Di Chiara, G. (1997). Alcohol and Dopamine. *Alcohol Health Res World*, 21(2), 108-114.
- Elmer, G.I., Meisch, R.A., Goldberg, S.R. y George, F.R. (1988). Fixed-ratio Schedules of Oral Ethanol Self-administration in Inbred Mouse Strains. *Psychopharmacology (Berl)*, 96(4), 431-436.
- Eriksson, K. y Pikkarainen, P.H. (1968). Differences between the Sexes in Voluntary Alcohol Consumption and Liver ADH-activity in Inbred Strains of Mice. *Metabolism*, 17(11), 1037-1042.
- Evans, C.J., Keith, D.E., Jr., Morrison, H., Magendzo, K. y Edwards, R.H. (1992). Cloning of a Delta Opioid Receptor by Functional Expression. *Science*, 258(5090), 1952-1955.
- Everitt, B.J. y Robbins, T.W. (2005). Neural Systems of Reinforcement for Drug Addiction: from Actions to Habits to Compulsion. *Nat Neurosci*, 8(11), 1481-1489.
- Fadda, P., Tronci, S., Colombo, G. y Fratta, W. (1999). Differences in the Opioid System in Selected Brain Regions of Alcohol-preferring and Alcohol-nonpreferring Rats. *Alcohol Clin Exp Res*, 23(8), 1296-1305.
- Femenia, T., Garcia-Gutierrez, M.S. Manzanares, J. (2010). CB1 Receptor Blockade Decreases Ethanol Intake and Associated Neurochemical Changes in Fawn-hooded rats. *Alcohol Clin Exp Res*, 34(1), 131-141.
- Franke, P., Wang, T., Nothen, M.M., Knapp, M., Neidt, H. y Albrecht, S. (2001). Nonreplication of Association between Mu-opioid-receptor Gene (OPRM1) A118G polymorphism and substance dependence. *Am J Med Genet*, 105(1), 114-

- Frias, J., Torres, J.M., Miranda, M.T., Ruiz, E. y Ortega, E. (2002). Effects of Acute Alcohol Intoxication on Pituitary-gonadal Axis Hormones, Pituitary-adrenal Axis Hormones, Beta-endorphin and Prolactin in Human Adults of both Sexes. *Alcohol Alcohol*, 37(2), 169-173.
- Froehlich, J.C. (1996). The Neurobiology of Ethanol-opioid Interactions in Ethanol Reinforcement. *Alcohol Clin Exp Res*, 20(8 Suppl), 181A-186A.
- Froehlich, J.C. (1997). Opioid Peptides. *Alcohol Health Res World*, 21(2), 132-136.
- Froehlich, J.C., Harts, J., Lumeng, L. y Li, T.K. (1987). Naloxone Aattenuation of Voluntary Alcohol Consumption. *Alcohol Alcohol Suppl*, 1, 333-337.
- Gein, S.V. y Baeva, T.A. (2011). Endogenous Opioid Peptides in Regulation of Innate Immunity Cell Functions. *Biochemistry (Mosc)*, 76(3), 309-319.
- Genazzani, A.R., Nappi, G., Facchinetti, F., Mazzella, G.L., Parrini, D. y Sinforiani, E. (1982). Central Deficiency of Beta-endorphin in Alcohol Addicts. *J Clin Endocrinol Metab*, 55(3), 583-586.
- Gianoulakis, C. (1990). Characterization of the Effects of Acute Ethanol Administration on the Release of Beta-endorphin peptides by the Rat Hypothalamus. *Eur J Pharmacol*, 180(1), 21-29.
- Gianoulakis, C. (1993). Endogenous Opioids and Excessive Alcohol Consumption. *J Psychiatry Neurosci*, 18(4), 148-156.
- Gianoulakis, C. (1996). Implications of Endogenous Opioids and Dopamine in Alcoholism: Human and Basic Science Studies. *Alcohol Alcohol Suppl*, 31(1), 33-42.
- Gianoulakis, C. (2001). Influence of the Endogenous Opioid System on High Alcohol Consumption and Genetic Predisposition to Alcoholism. *J Psychiatry Neurosci*, 26(4), 304-318.
- Gianoulakis, C., Beliveau, D., Angelogianni, P., Meaney, M., Thavundayil, J. y Tawar, V. (1989). Different Pituitary Beta-endorphin and Adrenal Cortisol Response to Ethanol in Individuals with High and Low Risk for Future Development of Alcoholism. *Life Sci*, 45(12), 1097-1109.
- Gianoulakis, C., Hutchison, W.D. y Kalant, H. (1988). Effects of Ethanol Treatment and Withdrawal on Biosynthesis and Processing of Proopiomelanocortin by the Rat Neurointermediate Lobe. *Endocrinology*, 122(3), 817-825.
- Gilpin, N.W. y Koob, G.F. (2008). Neurobiology of Alcohol Dependence: Focus on Motivational Mechanisms. *Alcohol Res Health*, 31(3), 185-195.
- Goldman, D., Oroszi, G., O'Malley, S. y Anton, R. (2005). Combine Genetics Study: the Pharmacogenetics of Alcoholism Treatment Response: Genes and Mechanisms. *J Stud Alcohol Suppl*(15), 56-64, discusión 33.
- Grahame, N.J., Mosemiller, A.K., Low, M.J. y Froehlich, J.C. (2000). Naltrexone and Alcohol Drinking in Mice Lacking Beta-endorphin by Site-directed Mutagenesis. *Pharmacol Biochem Behav*, 67(4), 759-766.
- Grisel, J.E., Mogil, J.S., Grahame, N.J., Rubinstein, M., Belknap, J.K. y Crabbe, J.C. (1999). Ethanol Oral self-administration is Increased in Mutant Mice with

Decreased Beta-endorphin Expression. *Brain Res*, 835(1), 62-67.

Grobin, A.C., Matthews, D.B., Devaud, L.L. y Morrow, A.L. (1998). The Role of GABA(A) Receptors in the Acute and Chronic Effects of Ethanol. *Psychopharmacology (Berl)*, 139(1-2), 2-19.

Guan, Y., Xiao, C., Krnjevic, K., Xie, G., Zuo, W. y Ye, J.H. (2012). GABAergic Actions Mediate opposite Ethanol Effects on Dopaminergic Neurons in the Anterior and Posterior Ventral Tegmental Area. *J Pharmacol Exp Ther*, 341(1), 33-42.

Guillemin, R., Vargo, T., Rossier, J., Minick, S., Ling, N. y Rivier, C. (1977). Beta-Endorphin and Adrenocorticotropin are Selected Concomitantly by the Pituitary Gland. *Science*, 197(4311), 1367-1369.

Hall, F.S., Sora, I. y Uhl, G.R. (2001). Ethanol Consumption and Reward are Decreased in Mu-opiate Receptor Knockout Mice. *Psychopharmacology (Berl)*, 154(1), 43-49.

Hart, A.B. y Kranzler, H.R. (2015). Alcohol Dependence Genetics: Lessons Learned from Genome-Wide Association Studies (GWAS) and Post-GWAS Analyses. *Alcohol Clin Exp Res*, 39(8), 1312-1327.

He, L. y Whistler, J.L. (2011). Chronic Ethanol Consumption in Rats Produces Opioid Antinociceptive Tolerance through Inhibition of Mu opioid Receptor Endocytosis. *PLoS One*, 6(5), e19372.

Heath, A.C., Bucholz, K.K., Madden, P.A., Dinwiddie, S.H., Slutske, W.S. y Bierut, L. J. (1997). Genetic and Environmental Contributions to Alcohol Dependence Risk in a National Twin Sample: Consistency of Findings in Women and Men. *Psychol Med*, 27(6), 1381-1396.

Heinz, A., Reimold, M., Wrase, J., Hermann, D., Croissant, B. y Mundle, G. (2005). Correlation of Stable Elevations in Striatal Mu-opioid Receptor Availability in Detoxified Alcoholic Patients with Alcohol Craving: A Positron Emission Tomography Study Using Carbon 11-labeled Carfentanil. *Arch Gen Psychiatry*, 62(1), 57-64.

Herz, A. (1997). Endogenous Opioid Systems and Alcohol addiction. *Psychopharmacology (Berl)*, 129(2), 99-111.

Heyser, C.J., Roberts, A.J., Schulteis, G. y Koob, G.F. (1999). Central Administration of an Opiate antagonist Decreases Oral Ethanol Self-administration in Rats. *Alcohol Clin Exp Res*, 23(9), 1468-1476.

Hoffman, P.L. (2003). NMDA Receptors in Alcoholism. *Int Rev Neurobiol*, 56, 35-82.

Hyytia, P. y Sinclair, J.D. (1993). Responding for Oral Ethanol after Naloxone Treatment by Alcohol-preferring AA Rats. *Alcohol Clin Exp Res*, 17(3), 631-636.

Ingram, S.L. y Williams, J.T. (1994). Opioid Inhibition of I_h Via Adenylyl Cyclase. *Neuron*, 13(1), 179-186.

Jaenisch, R. y Bird, A. (2003). Epigenetic Regulation of Gene Expression: How the Genome Integrates Intrinsic and Environmental Signals. *Nat Genet*, 33, suplemento, 245-254.

- Jin, W., Lee, N.M., Loh, H.H. y Thayer, S.A. (1994). Opioids Mobilize Calcium from Inositol 1,4,5-trisphosphate-sensitive Stores in NG108-15 Cells. *J Neurosci*, 14(4), 1920-1929.
- Job, M.O., Tang, A., Hall, F.S., Sora, I., Uhl, G.R. y Bergeson, S.E. (2007). Mu (mu) Opioid Receptor Regulation of Ethanol-induced Dopamine Response in the Ventral Striatum: Evidence of Genotype Specific Sexual Dimorphic Epistasis. *Biol Psychiatry*, 62(6), 627-634.
- Jonas, D.E., Amick, H.R., Feltner, C., Wines, R., Shanahan, E. y Rowe, C.J. (2014). Genetic Polymorphisms and Response to Medications for Alcohol use Disorders: a Systematic Review and Meta-analysis. *Pharmacogenomics*, 15(13), 1687-1700.
- Juarez, J., Camargo, G. y Gomez-Pinedo, U. (2006). Effects of Estradiol Valerate on Voluntary Alcohol Consumption, Beta-endorphin Content and Neuronal Population in Hypothalamic Arcuate Nucleus. *Pharmacol Biochem Behav*, 85(1), 132-139.
- Khachaturian, H., Lewis, M.E., Alessi, N.E. y Watson, S.J. (1985). Time of Origin of Opioid Peptide-containing Neurons in the Rat Hypothalamus. *J Comp Neurol*, 236(4), 538-546.
- Kimura, M. y Higuchi, S. (2011). Genetics of Alcohol Dependence. *Psychiatry Clin Neurosci*, 65(3), 213-225.
- Koob, G.F. y Weiss, F. (1992). Neuropharmacology of Cocaine and Ethanol Dependence. *Recent Dev Alcohol*, 10, 201-233.
- Kranzler, H.R., Gelernter, J., O'Malley, S., Hernandez-Avila, C. A. y Kaufman, D. (1998). Association of Alcohol or other Drug Dependence with Alleles of the Mu Opioid Receptor Gene (OPRM1). *Alcohol Clin Exp Res*, 22(6), 1359-1362.
- Kreek, M.J., Nielsen, D.A. y LaForge, K.S. (2004). Genes Associated with Addiction: Alcoholism, Opiate, and Cocaine Addiction. *Neuromolecular Med*, 5(1), 85-108.
- Kumar, S., Porcu, P., Werner, D.F., Matthews, D.B., Diaz-Granados, J.L. y Helfand, R.S. (2009). The Role of GABA(A) Receptors in the Acute and Chronic Effects of Ethanol: a Decade of Progress. *Psychopharmacology (Berl)*, 205(4), 529-564.
- Kuzmin, A., Bazov, I., Sheedy, D., Garrick, T., Harper, C. y Bakalkin, G. (2009). Expression of Pronociceptin and its Receptor is Downregulated in the Brain of Human Alcoholics. *Brain Res*, 1305 suplemento S80-85.
- Lam, M.P., Marinelli, P.W., Bai, L. y Gianoulakis, C. (2008). Effects of Acute Ethanol on Opioid Peptide Release in the Central Amygdala: An in Vivo Microdialysis Study. *Psychopharmacology (Berl)*, 201(2), 261-271.
- Lam, M. P., Nurmi, H., Rouvinen, N., Kiiianmaa, K. y Gianoulakis, C. (2010). Effects of Acute Ethanol on Beta-endorphin Release in the Nucleus Accumbens of Selectively Bred Lines of Alcohol-preferring AA and Alcohol-avoiding ANA Rats. *Psychopharmacology (Berl)*, 208(1), 121-130.
- Law, P.Y., Wong, Y.H. y Loh, H.H. (2000). Molecular Mechanisms and Regulation of Opioid Receptor Signaling. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 40, 389-430.
- Le Merrer, J., Becker, J.A., Befort, K. y Kieffer, B.L. (2009). Reward Processing by the Opioid System in the Brain. *Physiol Rev*, 89(4), 1379-1412.

- Levrán, O., Yuferov, V. y Kreek, M.J. (2012). The Genetics of the Opioid System and Specific Drug Addictions. *Hum Genet*, 131(6), 823-842.
- Li, T.K., Lumeng, L., McBride, W.J. y Murphy, J.M. (1987). Rodent Lines Selected for Factors Affecting Alcohol Consumption. *Alcohol Alcohol Suppl*, 1, 91-96.
- Li, T.K., Spanagel, R., Colombo, G., McBride, W.J., Porrino, L.J., y Suzuki, T. (2001). Alcohol Reinforcement and Voluntary Ethanol Consumption. *Alcohol Clin Exp Res*, 25(5 suplemento ISBRA), 117s-126s.
- Lumeng, L. y Li, T.K. (1986). The Development of Metabolic Tolerance in the Alcohol-Preferring P Rats: Comparison of Forced and Free-choice Drinking of Ethanol. *Pharmacol Biochem Behav*, 25(5), 1013-1020.
- Luo, X., Kranzler, H.R., Zhao, H. y Gelernter, J. (2003). Haplotypes at the OPRM1 Locus are Associated with Susceptibility to Substance Dependence in European-Americans. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 120b(1), 97-108.
- Mague, S.D. y Blendy, J.A. (2010). OPRM1 SNP (A118G): Involvement in Disease Development, Treatment Response, and Animal Models. *Drug Alcohol Depend*, 108(3), 172-182.
- Mague, S.D., Isiegas, C., Huang, P., Liu-Chen, L.Y., Lerman, C. y Blendy, J.A. (2009). Mouse Model of OPRM1 (A118G) Polymorphism has Sex-specific Effects on Drug-Mediated Behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106(26), 10847-10852.
- Mansour, A., Fox, C.A., Akil, H. y Watson, S.J. (1995). Opioid-receptor mRNA Expression in the Rat CNS: Anatomical and Functional Implications. *Trends Neurosci*, 18(1), 22-29.
- Mansour, A., Fox, C.A., Burke, S., Akil, H. y Watson, S.J. (1995). Immunohistochemical Localization of the Cloned mu Opioid Receptor in the Rat CNS. *J Chem Neuroanat*, 8(4), 283-305.
- Mansour, A., Fox, C. A., Burke, S., Meng, F., Thompson, R.C. y Akil, H. (1994). Mu, Delta, and Kappa Opioid Receptor mRNA Expression in the Rat CNS: An in situ Hybridization Study. *J Comp Neurol*, 350(3), 412-438.
- Marinelli, P.W., Quirion, R. y Gianoulakis, C. (2003). Estradiol Valerate and Alcohol Intake: A Comparison between Wistar and Lewis Rats and the Putative Role of Endorphins. *Behav Brain Res*, 139(1-2), 59-67.
- Marinelli, P.W., Bai, L., Quirion, R. y Gianoulakis, C. (2005). A Microdialysis Profile of Met-enkephalin Release in the Rat Nucleus Accumbens Following Alcohol Administration. *Alcohol Clin Exp Res*, 29(10), 1821-1828.
- Marinelli, P.W., Kiianmaa, K. y Gianoulakis, C. (2000). Opioid Propeptide mRNA Content and Receptor Density in the Brains of AA and ANA Rats. *Life Sci*, 66(20), 1915-1927.
- Marinelli, P.W., Quirion, R. y Gianoulakis, C. (2003). A Microdialysis Profile of Beta-endorphin and Catecholamines in the Rat Nucleus Accumbens Following Alcohol Administration. *Psychopharmacology (Berl)*, 169(1), 60-67.
- McBride, W.J., Chernet, E., McKinzie, D.L., Lumeng, L. y Li, T.K. (1998). Quantitative Autoradiography of Mu-opioid Receptors in the CNS of Alcohol-

- naive Alcohol-preferring P and -nonpreferring NP Rats. *Alcohol*, 16(4), 317-323.
- Mendez, M. (2013). Role of Endogenous Opioid Systems in Alcohol Reinforcement and Dependence Mechanisms. *Salud Mental*, 36(3), 211-218.
- Mendez, M., Barbosa-Luna, I.G., Perez-Luna, J.M., Cupo, A. y Oikawa, J. (2010). Effects of Acute Ethanol Administration on Methionine-enkephalin Expression and Release in Regions of the Rat Brain. *Neuropeptides*, 44(5), 413-420.
- Mendez, M., Leriche, M. y Calva, J.C. (2001). Acute Ethanol Administration Differentially Modulates Mu Opioid Receptors in the Rat Meso-accumbens and Mesocortical Pathways. *Brain Res Mol Brain Res*, 94(1-2), 148-156.
- Mendez, M. y Morales-Mulia, M. (2006). Ethanol Exposure Differentially Alters Pro-enkephalin mRNA Expression in Regions of the Mesocorticolimbic System. *Psychopharmacology (Berl)*, 189(1), 117-124.
- Naber, D., Soble, M.G. y Pickar, D. (1981). Ethanol Increases Opioid Activity in Plasma of Normal Volunteers. *Pharmacopsychiatry*, 14(5), 160-161.
- Nestler, E.J. (2014). Epigenetic Mechanisms of Drug Addiction. *Neuropharmacology*, 76 Pt B, 259-268.
- Okamoto, T., Harnett, M.T. y Morikawa, H. (2006). Hyperpolarization-activated Cation Current (I_h) is an Ethanol Target in Midbrain Dopamine Neurons of Mice. *J Neurophysiol*, 95(2), 619-626.
- Oliva, J.M., Ortiz, S., Perez-Rial, S. y Manzanares, J. (2008). Time Dependent Alterations on Tyrosine Hydroxylase, Opioid and Cannabinoid CB1 Receptor Gene Expressions after Acute Ethanol Administration in the Rat Brain. *Eur Neuropsychopharmacol*, 18(5), 373-382.
- Olive, M.F., Koenig, H.N., Nannini, M.A. y Hodge, C.W. (2001). Stimulation of Endorphin Neurotransmission in the Nucleus Accumbens by Ethanol, Cocaine, and Amphetamine. *J Neurosci*, 21(23), Rc184.
- Oslin, D.W., Berrettini, W., Kranzler, H.R., Pettinati, H., Gelernter, J. y Volpicelli, J.R.. (2003). A Functional Polymorphism of the Mu-opioid Receptor Gene is Associated with Naltrexone Response in Alcohol-dependent Patients. *Neuropsychopharmacology*, 28(8), 1546-1552.
- Oswald, L.M. y Wand, G.S. (2004). Opioids and Alcoholism. *Physiol Behav*, 81(2), 339-358.
- Pasternak, G.W. (2011). *The Opiate Receptors*, 2a ed. Nueva York: Humana.
- Popp, R.L. (1995). *The Effect of an Acute Ethanol Exposure on the Rat Brain POMC Opiopeptide System*. Austin: University of Texas at Austin.
- Popp, R.L. y Erickson, C.K. (1998). *The Effect of an Acute Ethanol Exposure on the Rat Brain POMC Opiopeptide System*. *Alcohol*, 16(2), 139-148.
- Quintanilla, M.E., Israel, Y., Sapag, A. y Tampier, L. (2006). The UChA and UChB Rat Lines: Metabolic and Genetic Differences Influencing Ethanol Intake. *Addict Biol*, 11(3-4), 310-323.
- Racz, I., Schurmann, B., Karpushova, A., Reuter, M., Cichon, S. y Montag, C. (2008). The Opioid Peptides Enkephalin and Beta-endorphin in Alcohol Dependence. *Biol Psychiatry*, 64(11), 989-997.

- Ramchandani, V.A., Umhau, J., Pavon, F.J., Ruiz-Velasco, V., Margas, W. y Sun, H. (2011). A Genetic Determinant of the Striatal Dopamine Response to Alcohol in Men. *Mol Psychiatry*, 16(8), 809-817.
- Rasmussen, D.D., Bryant, C.A., Boldt, B.M., Colasurdo, E.A., Levin, N. y Wilkinson, C.W. (1998). Acute Alcohol Effects on Opiomelanocortinergic Regulation. *Alcohol Clin Exp Res*, 22(4), 789-801.
- Ray, L.A. (2011). Stress-induced and Cue-induced Craving for Alcohol in Heavy Drinkers: Preliminary Evidence of Genetic Moderation by the OPRM1 and CRH-BP Genes. *Alcohol Clin Exp Res*, 35(1), 166-174.
- Ray, L.A., Miranda, R., Jr., Tidey, J.W., McGeary, J.E., MacKillop, J. y Gwaltney, C. J. (2010). Polymorphisms of the Mu-opioid Receptor and Dopamine D4 Receptor Genes and Subjective Responses to Alcohol in the Natural Environment. *J Abnorm Psychol*, 119(1), 115-125.
- Reid, L.D., Marinelli, P.W., Bennett, S.M., Fiscala, L.T., Narciso, S.P. y Oparowski, C.J. (2002). One Injection of Estradiol Valerate Induces Dramatic Changes in Rats' Intake of Alcoholic Beverages. *Pharmacol Biochem Behav*, 72(3), 601-616.
- Reid, M.L., Hubbell, C.L. y Reid, L.D. (2003). A Pharmacological Dose of Estradiol Can Enhance Appetites for Alcoholic Beverages. *Pharmacol Biochem Behav*, 74(2), 381-388.
- Roberts, A.J., McDonald, J.S., Heyser, C.J., Kieffer, B.L., Matthes, H.W. y Koob, G. F. (2000). Mu-Opioid Receptor Knockout Mice do not Self-administer Alcohol. *J Pharmacol Exp Ther*, 293(3), 1002-1008.
- Robison, A.J. y Nestler, E.J. (2011). Transcriptional and Epigenetic Mechanisms of Addiction. *Nat Rev Neurosci*, 12(11), 623-637.
- Saland, L.C., Hastings, C.M., Abeyta, A. y Chavez, J.B. (2005). Chronic Ethanol Modulates δ and Mu-opioid Receptor Expression in Rat CNS: Immunohistochemical Analysis with Quantitative Confocal Microscopy. *Neurosci Lett*, 381(1-2), 163-168.
- Sanchis-Segura, C., Grisel, J.E., Olive, M.F., Ghazizadeh, S., Koob, G.F. y Roberts, A.J. (2005). Role of the Endogenous Opioid System on the Neuropsychopharmacological Effects of Ethanol: New Insights about an Old Question. *Alcohol Clin Exp Res*, 29(8), 1522-1527.
- Sander, T., Gscheidel, N., Wendel, B., Samochowiec, J., Smolka, M. y Rommelspacher, H. (1998). Human Mu-opioid Receptor Variation and Alcohol Dependence. *Alcohol Clin Exp Res*, 22(9), 2108-2110.
- Schinka, J.A., Town, T., Abdullah, L., Crawford, F.C., Ordorica, P.I. y Francis, E. (2002). A Functional Polymorphism within the Mu-opioid Receptor Gene and Risk for Abuse of Alcohol and other Substances. *Mol Psychiatry*, 7(2), 224-228.
- Seizinger, B. R., Holtt, V. y Herz, A. (1984). Effects of Chronic Ethanol Treatment on the in Vitro Biosynthesis of Pro-opiomelanocortin and its Posttranslational Processing to Beta-endorphin in the Intermediate Lobe of the Rat Pituitary. *J Neurochem*, 43(3), 607-613.
- Setiawan, E., Pihl, R.O., Cox, S.M., Gianoulakis, C., Palmour, R.M. y Benkelfat, C.

- (2011). The Effect of Naltrexone on Alcohol's Stimulant Properties and Self-administration Behavior in Social Drinkers: Influence of Gender and Genotype. *Alcohol Clin Exp Res*, 35(6), 1134-1141.
- Sim-Selley, L.J., Sharpe, A.L., Vogt, L.J., Brunk, L.K., Selley, D.E. y Samson, H.H. (2002). Effect of Ethanol Self-administration on Mu and Delta-opioid Receptor-mediated G-protein Activity. *Alcohol Clin Exp Res*, 26(5), 688-694.
- Sirohi, S., Bakalkin, G. y Walker, B.M. (2012). Alcohol-induced Plasticity in the Dynorphin/kappa-opioid Receptor System. *Front Mol Neurosci*, 5, 95.
- Skinner, M.K. (2011). Environmental Epigenetic Transgenerational Inheritance and Somatic Epigenetic Mitotic Stability. *Epigenetics*, 6(7), 838-842.
- Smolka, M., Sander, T., Schmidt, L.G., Samochowiec, J., Rommelspacher, H. y Gscheidel, N. (1999). Mu-opioid Receptor Variants and Dopaminergic Sensitivity in Alcohol Withdrawal. *Psychoneuroendocrinology*, 24(6), 629-638.
- Soini, S.L., Ovaska, T., Honkanen, A., Hyytia, P. y Korpi, E.R. (1998). Brain Opioid Receptor Binding of [3H]CTOP and [3H]Naltrindole in Alcohol-preferring AA and Alcohol-avoiding ANA Rats. *Alcohol*, 15(3), 227-232.
- Sprouse-Blum, A.S., Smith, G., Sugai, D. y Parsa, F.D. (2010). Understanding Endorphins and their Importance in Pain Management. *Hawaii Med J*, 69(3), 70-71.
- Stacey, D., Clarke, T.K. y Schumann, G. (2009). The Genetics of Alcoholism. *Curr Psychiatry Rep*, 11(5), 364-369.
- Stein, C. y Kuchler, S. (2013). Targeting Inflammation and Wound Healing by Opioids. *Trends Pharmacol Sci*, 34(6), 303-312.
- Strat, Y.L., Ramoz, N., Schumann, G. y Gorwood, P. (2008). Molecular Genetics of Alcohol Dependence and Related Endophenotypes. *Curr Genomics*, 9(7), 444-451.
- Szumliniski, K. y Woodward, J.J. (2014). Capítulo 10. Glutamate Signaling in Alcohol Abuse and Dependence. En *Neurobiology of Alcohol Dependence*, pp. 173-206. San Diego: Academic Press.
- Theile, J.W., Morikawa, H., Gonzales, R.A. y Morrisett, R.A. (2008). Ethanol Enhances GABAergic Transmission onto Dopamine Neurons in the Ventral Tegmental Area of the Rat. *Alcohol Clin Exp Res*, 32(6), 1040-1048.
- Theile, J.W., Morikawa, H., Gonzales, R.A. y Morrisett, R.A. (2009). Role of 5-hydroxytryptamine_{2C} Receptors in Ca²⁺-Dependent Ethanol Potentiation of GABA Release onto Ventral Tegmental Area Dopamine Neurons. *J Pharmacol Exp Ther*, 329(2), 625-633.
- Thompson, R.C., Mansour, A., Akil, H. y Watson, S.J. (1993). Cloning and Pharmacological Characterization of a Rat Mu Opioid Receptor. *Neuron*, 11(5), 903-913.
- Town, T., Abdullah, L., Crawford, F., Schinka, J., Ordorica, P.I. y Francis, E. (1999). Association of a Functional Mu-opioid Receptor Allele (+118A) with Alcohol Dependency. *Am J Med Genet*, 88(5), 458-461.
- Trigo, J.M., Martin-Garcia, E., Berrendero, F., Robledo, P. y Maldonado, R. (2010).

- The Endogenous Opioid System: A common Substrate in Drug Addiction. *Drug Alcohol Depend*, 108(3), 183-194.
- Tseng, A., Nguyen, K., Hamid, A., Garg, M., Marquez, P. y Lutfy, K. (2013). The Role of Endogenous Beta-endorphin and Enkephalins in Ethanol Reward. *Neuropharmacology*, 73, 290-300.
- Turchan, J., Przewlocka, B., Toth, G., Lason, W., Borsodi, A. y Przewlocki, R. (1999). The Effect of Repeated Administration of Morphine, Cocaine and Ethanol on Mu and Delta Opioid Receptor Density in the Nucleus Accumbens and Striatum of the Rat. *Neuroscience*, 91(3), 971-977.
- Van den Wildenberg, E., Wiers, R.W., Dessers, J., Janssen, R.G., Lambrichs, E.H. y Smeets, H.J. (2007). A Functional Polymorphism of the Mu-opioid Receptor Gene (OPRM1) Influences Cue-induced Craving for Alcohol in Male Heavy Drinkers. *Alcohol Clin Exp Res*, 31(1), 1-10.
- Verhulst, B., Neale, M.C. y Kendler, K.S. (2015). The Heritability of Alcohol Use Disorders: A Meta-analysis of Twin and Adoption Studies. *Psychol Med*, 45(5), 1061-1072.
- Vescovi, P.P., Coiro, V., Volpi, R., Giannini, A. y Passeri, M. (1992). Plasma Beta-endorphin, but not Met-enkephalin Levels are Abnormal in Chronic Alcoholics. *Alcohol Alcohol*, 27(5), 471-475.
- Vollstadt-Klein, S., Wichert, S., Rabinstein, J., Buhler, M., Klein, O. y Ende, G. (2010). Initial, Habitual and Compulsive Alcohol Use is Characterized by a Shift of Cue Processing from Ventral to Dorsal Striatum. *Addiction*, 105(10), 1741-1749.
- Weerts, E.M., Wand, G.S., Kuwabara, H., Munro, C.A., Dannals, R.F. y Hilton, J. (2011). Positron Emission Tomography Imaging of Mu- and Delta-opioid Receptor Binding in Alcohol-dependent and Healthy Control Subjects. *Alcohol Clin Exp Res*, 35(12), 2162-2173.
- Weiss, F. y Porrino, L.J. (2002). Behavioral Neurobiology of Alcohol Addiction: Recent Advances and Challenges. *J Neurosci*, 22(9), 3332-3337.
- Whistler, J.L. y von Zastrow, M. (1999). Dissociation of Functional Roles of Dynamin in Receptor-mediated Endocytosis and Mitogenic Signal Transduction. *J Biol Chem*, 274(35), 24575-24578.
- Williams, T.M., Davies, S.J., Taylor, L.G., Daglish, M.R., Hammers, A. y Brooks, D.J. (2009). Brain Opioid Receptor Binding in Early Abstinence from Alcohol Dependence and Relationship to Craving: an [¹¹C]diprenorphine PET Study. *Eur Neuropsychopharmacol*, 19(10), 740-748.
- Xiao, C. y Ye, J.H. (2008). Ethanol Dually Modulates GABAergic Synaptic Transmission onto Dopaminergic Neurons in Ventral Tegmental Area: Role of Mu-opioid Receptors. *Neuroscience*, 153(1), 240-248.
- Xiao, C., Zhou, C., Li, K. y Ye, J.H. (2007). Presynaptic GABAA Receptors Facilitate GABAergic Transmission to Dopaminergic Neurons in the Ventral Tegmental Area of Young Rats. *J Physiol*, 580(Pt.3), 731-743.
- Xuei, X., Dick, D., Flury-Wetherill, L., Tian, H.J., Agrawal, A. y Bierut, L. (2006).

- Association of the Kappa-opioid System with Alcohol Dependence. *Mol Psychiatry*, 11(11), 1016-1024.
- Yasuda, K., Raynor, K., Kong, H., Breder, C.D., Takeda, J. y Reisine, T. (1993). Cloning and Functional Comparison of Kappa and Delta Opioid Receptors from Mouse Brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 90(14), 6736-6740.
- Yohn, N.L., Bartolomei, M.S. y Blendy, J.A. (2015). Multigenerational and Transgenerational Inheritance of Drug Exposure: The Effects of Alcohol, Opiates, Cocaine, Marijuana, and Nicotine. *Prog Biophys Mol Biol*, 118(1-2), 21-33.
- Yu, Y., Zhang, L., Yin, X., Sun, H., Uhl, G.R. y Wang, J.B. (1997). Mu Opioid Receptor Phosphorylation, Desensitization, and Ligand Efficacy. *J Biol Chem*, 272(46), 28869-28874.
- Zhang, J., Ferguson, S.S., Barak, L. S., Bodduluri, S.R., Laporte, S.A. y Law, P.Y. (1998). Role for G Protein-coupled Receptor Kinase in Agonist-specific Regulation of Mu-opioid Receptor Responsiveness. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 95(12), 7157-7162.
- Zuo, Z. (2005). The Role of Opioid Receptor Internalization and Beta-arrestins in the Development of Opioid Tolerance. *Anesth Analg*, 101(3), 728-734, tabla de contenido.

**CAPÍTULO 3 PSICOESTIMULANTES:
EFECTOS, USO TERAPÉUTICO Y POTENCIAL
ADICTIVO**

**Jorge Juárez González
Rocío Erandi Heyer Osorno
Daisy Marili Gómez Ordoñez**

Introducción

Cuando una sustancia es introducida al organismo por cualquier vía y tiene algún efecto, se debe a que ha encontrado un blanco de acción en algún órgano o sistema; de otra manera, cuando no hay ninguna reacción, se considera que la sustancia es inocua y es desechada por algún medio de excreción. La mayoría de los fármacos son usados para fines terapéuticos o cosméticos; sin embargo, fuera de la prescripción médica, algunos de estos son utilizados con propósitos recreativos, lo que implica un potencial adictivo, conocido o probable.

Existen diversos factores, como el mecanismo de acción, el sinergismo farmacológico o la concurrencia de condiciones funcionales del organismo que pueden predisponer el abuso en el consumo de ciertos fármacos por encima de sus efectos terapéuticos. Más aún, hay sustancias que son modificadas o diseñadas de forma específica para fines recreativos, lo cual lleva implícito, en muchos casos, un poder adictivo exacerbado.

Uno de los ideales en farmacología es obtener una sustancia que tenga de manera exclusiva los efectos deseados, sin embargo, lograr este objetivo es prácticamente imposible, ya que por lo general, el consumo o administración de cualquier fármaco produce efectos colaterales que tienen diferentes grados de nocividad en el organismo. En algunos casos se conoce el mecanismo de acción por medio del cual se produce un efecto colateral, pero en otros no, y este conocimiento se complica aún más al considerar que el mismo mecanismo de acción de una sustancia en la célula puede tener un efecto diferente dependiendo del órgano, estructura o sistema de neurotransmisión sobre el cual actúe.

En el caso de los psicoestimulantes, se conoce que existen mecanismos de acción en común entre los distintos tipos; no obstante, en algunos casos existen diferencias evidentes, en otros son sutiles y en ocasiones son desconocidas. Esto le confiere a cada uno de ellos diferentes propiedades que pueden derivar en un uso terapéutico, recreativo o una combinación de ambos. El uso recreativo de los psicoestimulantes suele estar basado en el potencial adictivo de la sustancia. Por eso, para los fines de este capítulo es importante conocer a detalle los mecanismos de acción de cada uno de los fármacos en general y de los psicoestimulantes en particular, lo cual es prioritario para discriminar aquellas características que le confieren un efecto particular a cada sustancia.

Psicoestimulantes: uso clínico y recreativo

Entre los psicoestimulantes de uso clínico, uno de los más prescritos es sin duda el metilfenidato (metil alfa-fenil-alfa [2- piperidil] acetato), el cual es un fármaco estimulante derivado de la piperidina, que fue sintetizado por primera vez en el año de 1944. En 1955, la Administración de Alimentos y Medicamentos de EUA (Food and Drug Administration, FDA) aprobó el uso del metilfenidato para el tratamiento de la letargia inducida por fármacos, la depresión leve y la narcolepsia. Dos años después, este fármaco fue comercializado en EUA por la compañía farmacéutica Ciba-Geigy con el nombre de Ritalin® (Roffé, 2007) y prescrito para el tratamiento de fatiga, depresión y narcolepsia. Desde 1960, el metilfenidato ha sido utilizado de manera amplia como tratamiento para el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) con eficacia en 60 a 70% de los casos (Volkow et al., 2002), por lo que en poco tiempo remplazó a la anfetamina como fármaco de primera elección para este padecimiento. En la actualidad está aprobado por la FDA para el tratamiento del TDAH y de la narcolepsia, aunque también suele utilizarse para tratar la depresión (Morton y Stockton, 2000).

En general, se cree que los estimulantes mejoran diversas funciones cognitivas y signos conductuales al optimizar la transmisión dopaminérgica y noradrenérgica en la corteza prefrontal (CPF), de manera particular en sujetos con una disfunción en estos sistemas, como ocurre en pacientes con TDAH (Arnsten y Li, 2005). Pese al extenso uso clínico del metilfenidato desde hace más de 50 años, su mecanismo de acción no se conoce por completo. No obstante, se cree que sus efectos terapéuticos se deben a su capacidad de bloquear la recaptura de dopamina (DA) y noradrenalina (NA) en la terminal presináptica de las neuronas, lo cual tiene como consecuencia una mayor concentración de DA y NA en el espacio extracelular (Leonard et al., 2004).

Se sabe que el metilfenidato comparte características estructurales y farmacológicas con la cocaína y la anfetamina, lo cual ha generado la hipótesis de que este fármaco podría tener un abuso potencial significativo; asimismo, esto ha generado controversia con relación a la seguridad para su uso clínico (Kollins et al., 2001). Se ha reportado el uso intranasal e intravenoso del metilfenidato con fines recreativos (Garland, 1998; Jaffe, 1991; Massello y Carpenter, 1999; Parran y Jasinski, 1991). Además, existe evidencia de que el uso recreativo del metilfenidato es amplio entre adolescentes y estudiantes universitarios. En ese contexto se le conoce con el nombre de vitamina R, skippy o droga inteligente, ya que también se utiliza para mejorar el rendimiento escolar (Kollins et al., 2001). En 2013, la Administración para el Control de Drogas (Drug Enforcement Administration, DEA) expresó su preocupación por el incremento en la prevalencia del uso recreativo del metilfenidato y su consecuente abuso. En efecto, el metilfenidato se encuentra en la categoría II de la clasificación de drogas o sustancias de la DEA y es considerado como una sustancia con alto potencial de abuso (DEA, 2016). En consecuencia, se han realizado diversos estudios para investigar el

posible abuso del metilfenidato tanto en humanos como en animales.

Es usual que los estudios de conducta en laboratorio evalúen los efectos reforzantes de una droga a través del grado de autoadministración de la misma (Kollins et al., 2001). Por medio de un estudio realizado en monos Rhesus se encontró una tasa de respuesta similar en la autoadministración intravenosa de cocaína y de metilfenidato en dosis semejantes (Johanson y Schuster, 1975). En otro estudio efectuado con ratas entrenadas para autoadministrarse d-anfetamina (un isómero de la anfetamina), se encontró que éstas no modifican su tasa de autoadministración cuando dicha sustancia es reemplazada por una solución con metilfenidato (Nielsen et al., 1984). Como se ha observado en monos, el metilfenidato induce tasas de autoadministración intravenosa similares a las de la cocaína con la misma dosis en ratas (Collins et al., 1984). De manera similar, cuando el metilfenidato es administrado por vía intravenosa en pacientes con abuso de cocaína, estos experimentan un estado de elevación o de high que les resulta casi indistinguible del efecto inducido por la administración intravenosa de cocaína (Wang et al., 1997). En una tarea de discriminación de drogas realizada en humanos, en donde los sujetos reciben entrenamiento previo para discriminar la d-anfetamina del placebo, el metilfenidato sustituye por completo a la d-anfetamina (produce un patrón de respuesta similar), sin embargo, se requiere de una dosis oral mayor (Heishman y Henningfield, 1991). Por su parte, Kollins et al., (2009) encontraron que los efectos reforzantes de dosis orales de metilfenidato son significativamente mayores en adultos diagnosticados con TDAH, que en adultos que no padecen este trastorno. Esta observación se obtuvo después de aplicar una tarea en donde los participantes debían trabajar para ganar porciones de una dosis total de metilfenidato, recibida con anterioridad en una sesión de muestra bajo condiciones doble-ciego; sin embargo, estos efectos no se correlacionaron con los reportes subjetivos de euforia, lo cual sugiere que el efecto reforzante podría deberse a una reducción de síntomas más que a sus efectos psicoestimulantes. De manera semejante, un estudio en niños con diagnóstico de TDAH mostró que en un procedimiento de elección a doble ciego, en donde el sujeto tiene la oportunidad de elegir qué droga le es administrada, el metilfenidato fue preferido de manera considerable más que el placebo (MacDonald y Kollins, 2000). Por otro lado, un estudio que evaluó los efectos subjetivos del metilfenidato en humanos reportó que la d-anfetamina es más potente que el metilfenidato al producir estos efectos (grado de euforia y de placer en general), aun cuando el tipo de efectos resulta similar en ambas drogas (Smith y Davis, 1977).

Como ya se mencionó, el mecanismo de acción del metilfenidato es similar a otros estimulantes cuyo potencial adictivo es conocido. Se sabe que los efectos reforzantes agudos de la cocaína y de la anfetamina se deben en buena parte a su capacidad de aumentar la actividad dopaminérgica en el sistema meso límbico cortical, también denominado sistema de recompensa del cerebro (Bressan y Crippa, 2005). En este sentido, pese a que la cocaína afecta la transmisión serotoninérgica en mayor medida que el metilfenidato (Berridge, 2006), ambas drogas son muy similares en la acción que tienen sobre el sistema dopaminérgico; además, las dos parecen tener la misma

potencia para bloquear el transportador de dopamina (DAT) (Gatley et al., 1999; Volkow et al., 1999b), producen incrementos similares en los niveles sinápticos de DA (Volkow et al., 1999a) y su distribución regional en el cerebro es muy parecida (Volkow et al., 1995). Sin embargo, el abuso del metilfenidato sigue siendo bastante menor que el de la cocaína, lo cual es posible que se deba a factores culturales y a la disponibilidad de la droga (Volkow et al., 2002). Asimismo, se sabe que las características farmacocinéticas de una sustancia pueden producir distintos patrones de abuso (Kollins et al., 2001), es decir, la distribución rápida de una droga en el cerebro parece afectar las propiedades reforzantes de la misma; por lo tanto, a menor intervalo de tiempo entre la administración y la percepción de los efectos, es mayor el potencial adictivo de la sustancia (Volkow et al., 2002). Mientras que la administración intravenosa del metilfenidato es similar a la cocaína en cuanto al curso inicial de la percepción del estado de high y tiene una tasa de absorción similar en el cerebro, la tasa de eliminación entre ambas drogas es distinta (Volkow et al., 1995). Es decir, la lenta eliminación del metilfenidato del cerebro podría interferir en la frecuencia de su autoadministración; en contraste, la rapidez con la que se elimina la cocaína del cerebro podría explicar su administración más repetida. Lo anterior podría contribuir al menor abuso del metilfenidato con respecto a la cocaína pese a que su mecanismo de acción es similar (Volkow et al., 2002). La vía de administración de la droga también es un factor importante, así, la lenta tasa de absorción del metilfenidato cuando es administrado de manera oral, también podría interferir con sus efectos reforzantes; por ejemplo, los reportes subjetivos de estado de high son mucho más bajos cuando el metilfenidato es administrado de forma oral que cuando se inyecta por vía intravenosa (Volkow et al., 1999b).

Efectos en la plasticidad cerebral

La exposición crónica a estimulantes también desencadena una serie de mecanismos de adaptación celular que parecen ser críticos para la dependencia. Entre estos mecanismos compensatorios se encuentran cambios en la señalización celular, modificaciones estructurales de la célula, por ejemplo, en la densidad de las espinas dendríticas, así como alteraciones en la expresión de genes y proteínas (Steiner y Van Waes, 2013). En este sentido, se ha propuesto que el consumo repetido de drogas de abuso produce cambios a largo plazo en la plasticidad estructural de las neuronas, lo cual puede repercutir en los procesos de aprendizaje y memoria (Robinson y Kolb, 2004). En efecto, se sabe que la exposición repetida a estimulantes induce cambios persistentes en la densidad de espinas dendríticas (prolongaciones de las dendritas donde tienen lugar la mayoría de las aferencias sinápticas de la neurona) y en la ramificación dendrítica en algunas regiones del cerebro (Robinson y Kolb, 2004). También se ha descrito que la exposición crónica de metilfenidato y cocaína en ratones produce un aumento en la densidad de espinas dendríticas en neuronas espinosas medianas, llamadas así por la proyección radial de sus dendritas, que además poseen

una densa cantidad de espinas dendríticas); así como en el estriado, un tipo de neuronas GABAérgicas que constituyen alrededor de 90% de las neuronas estriatales. No obstante, estos cambios plásticos difieren entre una y otra droga. Así, el metilfenidato aumenta la densidad de espinas dendríticas de neuronas espinosas medianas que expresan receptores dopaminérgicos de tipo D1 en la corteza (shell) y zona central (core) del núcleo accumbens, y de neuronas espinosas medianas que expresan receptores dopaminérgicos tipo D2 en la corteza del accumbens. De acuerdo con Kim et al. (2009), la cocaína incrementa la densidad de espinas dendríticas en ambos tipos de neuronas espinosas medianas en todas las regiones del estriado (accumbens y estriado dorsal). La anfetamina también produce incrementos en la densidad de espinas dendríticas en neuronas espinosas medianas de la corteza y zona central del núcleo accumbens; sin embargo, no se hace una distinción de estas neuronas según el tipo de receptor dopaminérgico que expresan (Robinson y Kolb, 1997). La administración de cocaína también incrementa la densidad de espinas dendríticas en las dendritas basilares de células piramidales de la corteza prefrontal (CPF) medial en ratas adultas, mientras que la anfetamina no tiene efectos sobre estas dendritas (Robinson y Kolb, 1997).

Estas modificaciones en la densidad de espinas dendríticas persisten por varios meses después de haber interrumpido la droga y se cree que pueden dar lugar a una reorganización persistente en los patrones de conectividad sináptica de estas regiones. Aún no se sabe cómo estos cambios estructurales alteran los circuitos neuronales y de qué forma contribuyen a la conducta adictiva, sin embargo, se cree que de alguna manera explican la naturaleza persistente de la adicción (Robinson y Kolb, 2004).

Efectos sobre la expresión génica

La alteración en la expresión génica también juega un papel importante, puesto que comprende cambios moleculares con posibilidad de persistir lo suficiente para mediar trastornos de conducta que pueden durar toda la vida, como ocurre con la conducta adictiva (Steiner y Van Waes, 2013). Hasta la fecha, los cambios más robustos en la expresión génica, que son inducidos por la cocaína, se han observado en ciertas regiones del núcleo estriado (Harlan y García, 1998). Varios estudios han mostrado que la anfetamina y la cocaína provocan la expresión significativa de ciertos neuropéptidos (neurotransmisores pequeños a nivel molecular, formados por la unión de uno o más aminoácidos), como son la sustancia P (Hurd y Herkenham, 1992; Steiner y Gerfen, 1993; Drago et al., 1996; Jaber et al., 1995), la neurotensina (Adams et al., 2001) y la dinorfina (Sivam, 1989; Hurd y Herkenham, 1992; Hurd y Herkenham, 1993; Steiner y Gerfen, 1993; Jaber et al., 1995) en neuronas nigro-estriadas, al igual que la expresión de genes inmediatos tempranos (o de rápida expresión) en el estriado (Berretta et al., 1992; Cenci et al., 1992; Badiani et al., 1999) y en regiones motoras y sensoriales de la corteza (Johansson et al., 1994; Unal et al., 2009). Estos genes de expresión rápida se utilizan como marcadores de actividad celular debido a su acelerada y transitoria

inducción cuando la neurona incrementa su actividad.

La administración aguda de metilfenidato, al igual que la cocaína y la anfetamina aumenta de manera significativa la expresión de la sustancia P (Yano y Steiner, 2005b) y de la neurotensina (Alburges et al., 2011) en el estriado, pero no de la dinorfina (Yano y Steiner, 2005b). De la misma manera, la administración aguda y repetida de metilfenidato induce la expresión de ciertos genes inmediatos tempranos en el estriado y en la corteza cerebral, pero a diferencia de la cocaína, los cambios inducidos por el metilfenidato tienden a distribuirse más en áreas rostrales y mediales de la corteza (Yano y Steiner, 2005a; Cotterly et al., 2007) y sus efectos en la región caudal del estriado son menos robustos que los inducidos por la administración de cocaína (Unal et al., 2009).

Otro mecanismo neuroadaptativo bien establecido que ocurre después de la exposición repetida (crónica) a estimulantes, es la represión de la expresión de ciertos genes en los que, al inicio, fue inducida su expresión de manera significativa por la administración aguda de la droga (Steiner y Van Waes, 2013). Esta represión se ha observado en varios genes de inducción temprana (c-Fos, Zif268, Homer1a, entre otros) después de la administración crónica de anfetamina y cocaína en el núcleo accumbens (Hope et al., 1992) y el estriado (Allen et al., 2010; Steiner y Gerfen, 1993; Unal et al., 2009). Este mismo efecto se ha observado en la administración repetida de metilfenidato (Cotterly et al., 2007; Chase et al., 2003); sin embargo, en contraste con la cocaína, que reprime a un nivel similar la inducción de los genes Zif268 y Homer1a en el estriado (Unal et al., 2009), el tratamiento crónico con metilfenidato sólo produce represión de la inducción de Zif268 (Cotterly et al. 2007).

Aún se desconoce el rol exacto que la sobreexpresión o represión de algunos genes tienen sobre la adicción, pero se cree que dan lugar a una disfunción neuronal que podría contribuir a las manifestaciones conductuales de la adicción a los psicoestimulantes (Steiner y Van Waes, 2013). Hasta el momento existe evidencia de alteraciones en la expresión de algunos neuropéptidos en adictos a la cocaína (Hurd y Herkenham, 1992) y de un aumento en la expresión de la dinorfina en el estriado que se relaciona con síntomas de abstinencia a la cocaína (Yoo et al., 2012). Sin embargo, no existen estudios en los que se relacione la alteración en la expresión de los genes para estos péptidos con la posible adicción al metilfenidato.

Es probable que las diferencias entre el metilfenidato y otros psicoestimulantes también se deban a su mecanismo de acción. En contraste con el metilfenidato, la cocaína y las anfetaminas elevan en un grado significativo los niveles extracelulares de serotonina (Steiner y Van Waes, 2013). Varios estudios muestran que la serotonina contribuye de manera significativa en diversos efectos conductuales de la cocaína (Filip et al., 2005; Müller y Huston, 2006). Así, cuando se aumenta la transmisión serotoninérgica por medio de un fármaco bloqueador del transportador de serotonina (SERT), como fluoxetina o citalopram, junto con la administración de metilfenidato, se produce un patrón de respuesta molecular y conductual que es similar al de la cocaína. La administración conjunta de estos fármacos también potencia la expresión aguda de

los genes de inducción temprana, de sustancia P y de dinorfina en el estriado (Van Waes et al., 2010; Van Waes et al., 2012). En términos conductuales, la administración de un bloqueador del SERT incrementa la actividad motriz inducida por el metilfenidato (Borycz et al., 2008) y aumenta la sensibilidad a la recompensa inducida por cocaína en ratas (Warren et al., 2011).

Efecto sobre receptores

Aun cuando el sustrato neurobiológico que subyace al abuso y dependencia de los psicoestimulantes implica una interacción compleja entre varios sistemas de neurotransmisión (Howell y Kimmel, 2008), la mayoría de los estudios se han enfocado en conocer los efectos de corto y largo plazo que estas sustancias tienen sobre el sistema dopaminérgico. En el ámbito farmacológico se distinguen dos familias de receptores celulares de DA: la familia D1, que incluye a los subtipos D1 y D5; y la familia D2, que comprende a los subtipos, D2, D3 y D4) (Nader et al., 2002).

Diversos estudios proponen que el grado de expresión o disponibilidad de receptores dopaminérgicos en el cerebro está implicado en los procesos de adquisición y mantenimiento de la adicción, sin embargo, los resultados encontrados son contradictorios. Por ejemplo, en una investigación realizada con monos, la autoadministración intravenosa de cocaína de manera crónica (aproximadamente por 100 días) aumentó de manera significativa la densidad de receptores D1 en ciertas regiones estriales (caudado dorsolateral y ventromedial, putamen dorsal y central, la corteza del accumbens y en el tubérculo olfatorio), mientras que la densidad de receptores D2 se redujo en todas las regiones del estriado (Nader et al., 2002). Por otro lado, la autoadministración intravenosa de cocaína en monos por 18 a 22 meses disminuyó de forma significativa la densidad de receptores D1 en el estriado, con excepción de la región rostral del accumbens, así como de receptores D2 en el estriado, pero no en la sustancia negra o en el área tegmental ventral (Moore et al., 1998a, 1998b).

Por otro lado, algunos estudios realizados con tomografía por emisión de positrones (TEP) en humanos mostraron niveles menores de receptores D2 en la corteza y estriado en pacientes con abuso de cocaína (Volkow et al., 1990; Volkow et al., 1993). En contraste, en un análisis post mortem de personas con historial de abuso a cocaína no se encontraron alteraciones en la expresión de RNAm de receptores D1 y D2 en el accumbens, estriado dorsal o en la sustancia negra (Meador-Woodruff et al., 1993). Mientras que la administración de anfetamina disminuyó la densidad de receptores estriales de tipo D2 después de su administración intravenosa aguda en gatos (Ginovart et al., 2004), y tras su administración subcutánea repetida en monos, después de 7 y 14 días de haber sido retirada (Ginovart et al., 1999). Esta misma reducción de receptores D2 en el estriado se ha encontrado en pacientes con abuso a metanfetaminas (Volkow et al., 2001). Con base en estos resultados queda una incógnita: si los receptores que presentan reducción son autorreceptores o receptores postsinápticos, ya

que su función es diferente y, por lo tanto, también lo sería la interpretación del fenómeno observado. Es decir, si hay una disminución de autorreceptores se produciría un fenómeno de sensibilización, pues con ello se reduciría la retroalimentación a la neurona de que hay un exceso de DA y, como resultado, no habría un decremento en la síntesis y liberación del neurotransmisor como ocurre en condiciones normales. Si fuera una reducción de receptores postsinápticos, la actividad dopaminérgica sería disminuida en las vías de proyección de este neurotransmisor, y una posible interpretación de ello sería un efecto de subregulación compensatorio ante un exceso de DA generado por la acción del psicoestimulante.

El metilfenidato también produce alteraciones sobre la disponibilidad de receptores dopaminérgicos en el cerebro. Así, la administración intravenosa aguda de metilfenidato en adultos con TDAH reduce la disponibilidad de receptores D2/D3 en varias regiones del estriado (caudado, putamen y accumbens) y en la CPF, mientras que su administración crónica disminuye la disponibilidad de estos receptores en la CPF, el putamen y accumbens, pero no en el caudado (Volkow et al., 2012). De acuerdo con un estudio realizado con ratas, el tratamiento oral con metilfenidato iniciado en la adolescencia temprana resulta en una reducción de la disponibilidad de receptores D2 después de dos meses de tratamiento, así como en un aumento después de ocho meses de tratamiento en el estriado (Thanos et al., 2007). Por el contrario, un estudio efectuado con monos no encontró cambios sobre la disponibilidad de receptores D2 en el estriado tras la administración oral crónica (un año) de metilfenidato (Gill et al., 2012).

Estos resultados divergentes reflejan diferencias en los regímenes de dosificación, el tiempo de exposición a la droga y el periodo de abstinencia de la misma (Nader et al., 2002). Sin embargo, se ha visto que factores como el contexto ambiental en el que se consume la droga, o bien, si ésta es autoadministrada o su administración es forzada (por el experimentador), tienen un impacto diferencial sobre las alteraciones en el sistema dopaminérgico (Nader et al., 2002; Volkow, et al. 2004).

Se desconoce el mecanismo exacto por el cual estas drogas alteran la disponibilidad de receptores dopaminérgicos en ciertas regiones del cerebro, pero se cree que la reducción en la densidad de receptores D1 y D2 en el estriado puede reflejar un mecanismo regulatorio como respuesta a las altas concentraciones de DA extracelulares secundarias a los efectos farmacológicos agudos del psicoestimulante (Ginovart et al., 1999; Volkow et al., 1993; Volkow et al., 2001; Moore et al., 1998b). Esta subexpresión de receptores de DA podría explicar los síntomas de anhedonia, ansiedad y depresión observados en adictos a psicoestimulantes durante el periodo de abstinencia (Ginovart et al., 1999). Además, existe evidencia de que la disponibilidad de receptores D2 en el estriado puede modular la respuesta gratificante a las drogas de abuso en sujetos no adictos, de manera particular en aquellos con menor disponibilidad de receptores D2 en el estriado, que parecen tener más vulnerabilidad al abuso de sustancias en comparación con los que tienen una mayor disponibilidad de estos receptores (Volkow et al., 2004).

Por otro lado, se ha observado que la activación de los autorreceptores 5-HT_{1A} puede facilitar la adicción a la cocaína y la metanfetamina, debido a que limitan la respuesta serotoninérgica al inhibir su síntesis en los núcleos del rafe y su liberación en las proyecciones de estos. En contraste, la activación de los receptores 5-HT_{1A} a nivel postsináptico inhiben la expresión de varias conductas que se han relacionado de manera directa con la adicción, como es la impulsividad y la hiperactividad motora (Muller et al., 2007).

Efecto sobre los transportadores de neurotransmisores

Existe evidencia de que el consumo de psicoestimulantes, además de actuar en los transportadores de diversos neurotransmisores también afecta su densidad. Los transportadores son estructuras proteicas que están presentes en las membranas celulares y están implicados en procesos de liberación, recaptación y reciclaje de neurotransmisores en las sinapsis que están reguladas por sistemas de transporte (Amara y Arriza 1993; Gether et al., 2006)

En estudios realizados en humanos consumidores de cocaína se encontró una correlación positiva entre el grado de ocupación del DAT en el estriado y la percepción subjetiva del high después de la administración de cocaína (Volkow et al., 1997), de la misma manera que ocurre con la administración de metilfenidato (Volkow et al., 1999c). Estos datos son importantes si se toma en cuenta que los cambios en el DAT son predictores de los efectos gratificantes tanto de la cocaína como del metilfenidato (Tilley et al., 2009).

Con el fin de identificar alteraciones en la liberación de DA y la interacción de cada compuesto con el DAT, se realizó un estudio en animales con autoadministración de metilfenidato (0.56 mg/kg/infusión) o de cocaína (1.5 mg/kg) por un periodo de cinco días (Calipari et al., 2014). Los resultados fueron divergentes, pues en el caso de la cocaína se observó una disminución en los niveles del DAT, así como una reducción en la liberación de DA en el núcleo accumbens, lo cual sugiere el decremento de la función de la terminal dopaminérgica. Por el contrario, la autoadministración de MPH aumentó los niveles del DAT, así como la tasa de liberación de DA, lo cual indicaría un incremento en la funcionalidad de las terminales de este neurotransmisor en la misma estructura. En conclusión, estos autores sugieren que ambas sustancias poseen efectos farmacodinámicos opuestos y que los factores que gobiernan los mecanismos adaptativos del sistema dopaminérgico, ante estas drogas, son complejos y requieren de un análisis más profundo, más allá de la participación del bloqueo de la recaptura de DA. En ese estudio, en particular se debe considerar la dosis de cada fármaco, que es considerablemente más alta en el caso de la cocaína.

El metilfenidato se ha caracterizado como un bloqueador del DAT; sin embargo, su

mecanismo de acción es muy complejo, ya que al parecer posee características tanto de bloqueador como de liberador (Calipari et al., 2015). Estos autores encontraron que el aumento en los niveles del DAT, como consecuencia de su sobreexpresión en ratones transgénicos o por la autoadministración de metilfenidato, produce un amplio incremento en la tasa de recaptura, lo cual se correlacionó de forma positiva con la potencia de inhibición de la recaptura del neurotransmisor en el caso de la anfetamina y el metilfenidato, una correlación que no se observó para la cocaína. Al parecer, el metilfenidato se asemeja más a un liberador de DA en lo que se refiere a la inhibición de su recaptura. Sin embargo, sus efectos sobre la estimulación para la liberación de DA son similares a los de la cocaína. Este resultado es congruente con hallazgos que muestran que el metilfenidato incrementa tanto los efectos reforzantes como la potencia para inhibir la recaptura de DA de la anfetamina y la metanfetamina, pero esto no ocurre en el caso de la cocaína (Calipari et al., 2013).

La importancia del tiempo de exposición a una droga se hizo evidente en un estudio en el que se entrenó a monos Rhesus para que se autoadministraran cocaína por vía intravenosa durante 5 días, 3.3 meses o 1.5 años; así, se observó que la exposición más breve (cinco días) provocó un decremento moderado en la densidad del DAT en el cuerpo estriado, lo cual fue determinado post mortem por medio de autorradiografía cuantitativa (Letchworth et al., 2001). Por su parte, la exposición más larga (1.5 años), produjo un aumento de la densidad del DAT a nivel estriatal y fue más pronunciada en el núcleo accumbens. Es importante destacar que el incremento del DAT con la administración a largo plazo de cocaína en primates no humanos se relaciona de manera estrecha con los aumentos observados en el tejido post mortem de los humanos adictos a la cocaína (Little et al., 1993; Staley et al., 1994). En un estudio de Macey et al. (2003) se describe que la autoadministración crónica de cocaína en los primates sobreexpresa el transportador de norepinefrina (NET) y disminuye el metabolismo cerebral en el núcleo del lecho de la estría terminal, una región del cerebro que juega un papel clave en el síndrome de abstinencia y en el restablecimiento de la autoadministración de cocaína inducida por estrés. En estudios post mortem se ha observado que la exposición crónica a la cocaína también aumenta la expresión del NET en la corteza insular (Mash et al., 2005).

Por su parte, Lipton et al (2008) realizaron un estudio con el objetivo de observar si dosis moderadas de MDMA (3,4 metilen-dioxi-metanfetamina) podían favorecer la supervivencia de las neuronas de DA y el crecimiento de sus neuritas en etapas fetales en ratas (fetos con 14 días de gestación). Estos investigadores describen que la MDMA puede aumentar la expresión del DAT, así como la supervivencia de las neuronas dopaminérgicas del mesencéfalo ventral en cultivo y que ello depende de la dosis. También encontraron que las dosis que favorecen estos procesos son 7.5, 37.5 y 75 mM y que, por el contrario, una dosis de 750 mM puede provocar toxicidad neuronal, lo que resulta en la pérdida total de las células. Con el fin de determinar si otro compuesto con mayor afinidad para el DAT podría bloquear el efecto de supervivencia inducido por la MDMA, a los cultivos celulares se añadieron diferentes dosis de

metilfenidato, y de esta manera se encontró que tal sustancia atenúa el efecto de supervivencia neuronal promovido por la MDMA. También se observó que la reducción progresiva de las dosis de metilfenidato mantenía la supervivencia neuronal inducida por la MDMA. En general, estos autores sugieren que, durante el desarrollo embrionario, la metanfetamina puede aumentar la supervivencia de las neuronas dopaminérgicas pero no de sus dendritas y que dicha supervivencia neuronal se da a través de su acción en el DAT. Es importante recordar que durante el desarrollo hay una pérdida normal de estas neuronas, lo cual es un fenómeno necesario para la adecuada funcionalidad de los sistemas de neurotransmisión, es decir, facilitar la supervivencia neuronal en ciertas etapas del desarrollo no necesariamente es un fenómeno benéfico.

Mediante el uso de TEP se encontró que la densidad del DAT parece elevarse poco después de la abstinencia de cocaína y tiende a normalizarse en el curso de la abstinencia en humanos (Malison et al., 1998). De la misma manera, se ha visto que los niños que son expuestos en etapa prenatal a la metanfetamina muestran una disminución en el tamaño del cuerpo estriado, así como un decremento en la densidad del DAT y de receptores D2 en esta misma región. También se ha descrito que la exposición a metanfetamina disminuye la densidad del DAT y SERT, así como del transportador vesicular de las monoaminas, de manera particular en regiones del cuerpo estriado en humanos (Chang et al., 2007).

Por su parte, Han y Gu (2006) describen que la cocaína bloquea a los tres transportadores de monoaminas (DAT, SERT y NET), de manera diferencial y en concentraciones que van de un rango de 0.2 a 0.7 μM . En comparación, el metilfenidato inhibe al DAT y NET con alrededor de 0.1 μM , y para inhibir a SERT requiere de una concentración 1000 veces más alta (alrededor de 100 μM). Por otro lado, tanto la anfetamina como la metanfetamina presentan mayor potencia y afinidad sobre NET, puesto que requieren dosis relativamente bajas (alrededor de 0.1 μM) para inhibir a este transportador; mientras que para inhibir al DAT se necesita una concentración aproximada a 0.6 μM y para el SERT se requieren dosis significativamente mayores (entre 10 y 40 μM). En contraste, el MDMA, que es otro derivado anfetamínico, parece tener una mayor potencia para SERT que para DAT. Con base en esto se deduce que la potencia relativa de determinado fármaco para inhibir, ya sea a DAT, NET o SERT, es determinante en el estudio de los sistemas de neurotransmisión que son afectados o alterados por los psicoestimulantes, lo que además influye en el poder adictivo diferencial de cada fármaco.

Interacción con los transportadores vesiculares de monoaminas

Los transportadores vesiculares de monoaminas (VMAT) son proteínas de transporte que están integradas a las membranas de las vesículas sinápticas. Son responsables de

introducir las monoaminas del citoplasma celular al interior de las vesículas sinápticas para su posterior liberación al medio extracelular (Wimalasena, 2011); por lo tanto, son componentes esenciales para la transmisión química entre neuronas. Hay dos tipos de VMAT que son muy similares, pero tienen un perfil farmacológico y distribución en tejidos distintos, los cual ha sido identificado hasta el momento: VMAT1 y VMAT2. VMAT1 se expresa de forma exclusiva en células endocrinas del intestino, estómago y del sistema nervioso simpático; mientras que VMAT2 se expresa principalmente en neuronas del sistema nervioso simpático y en todas las neuronas monoaminérgicas del SNC (Weihe et al., 1994), incluyendo aquellas que expresan DA, 5-HT, NE, adrenalina e histamina (Eiden y Weihe, 2014). La neurotoxicidad y las propiedades adictivas de varios psicoestimulantes se relacionan, por lo menos de manera parcial, con su interferencia con la función de VMAT2 (Wimalasena, 2011). En este sentido, es claro que el VMAT2 es requerido para los efectos reforzantes de los psicoestimulantes. Así, el aumento de DA que induce la anfetamina y la metanfetamina en la sinapsis, de manera inicial requiere de la acción del VMAT2 para regular la preservación de la DA en el citoplasma, y luego, del transporte reverso del DAT para liberarla al espacio sináptico. Por su parte, los bloqueadores del DAT (cocaína, metilfenidato, modafinilo, entre otros) realizan su acción después de que la DA ha sido capturada en las vesículas por el VMAT2 y liberada al medio extracelular (Eiden y Weihe, 2014).

De acuerdo con los estudios de Schwartz *et al.* (2007), el VMAT2 puede ser alterado por la exposición a estimulantes. Así, la administración de cocaína por un lapso de cinco días incrementa la densidad del VMAT2 en la CPF y en el estriado en ratas. Es posible que dicha alteración se deba a un mecanismo compensatorio para aumentar la capacidad de almacenamiento de las vesículas, a fin de prevenir la depleción de las monoaminas debido al bloqueo de su recaptura (Schwartz et al., 2007). No obstante, estudios post mortem en humanos muestran una disminución de la densidad de VMAT2 en el estriado de consumidores crónicos de cocaína, lo cual refleja un posible daño de las fibras dopaminérgicas por el uso prolongado de la droga (Wilson et al., 1996; Little et al., 2003). Además, aquellos consumidores con reportes de desórdenes en el estado de ánimo muestran una reducción aún mayor en los niveles del VMAT2, lo cual indica que la pérdida de este transportador puede contribuir, por lo menos en parte, a los cambios anímicos y motivacionales que se observan en pacientes adictos a la cocaína (Little et al., 2003). Por otro lado, dosis altas y frecuentes de metanfetamina reducen los niveles de VMAT2 estriatales en ratas, lo que sugiere un efecto neurotóxico sobre las terminales nerviosas (Frey, Kilbourn, & Robinson, 1997). No obstante, este efecto no se observa cuando las dosis de metanfetamina son moderadas y se administran con menor frecuencia (Frey et al., 1997). Asimismo, en un estudio post mortem de consumidores jóvenes de metanfetamina no se encontró una reducción en los niveles de VMAT2 (Wilson et al., 1996), lo cual es posible que se deba a la gran variabilidad observada en la muestra o a que las dosis consumidas no fueron suficientemente altas o frecuentes para dañar a las fibras dopaminérgicas. Sin embargo, no se puede descartar que una reducción de VMAT2 refleja una subexpresión del mismo y no una pérdida de las terminales nerviosas.

Se sabe que la anfetamina y sus derivados incrementan la DA en el citoplasma a través de varios mecanismos, y uno de ellos es a través de la inhibición de la enzima monoaminoxidasa, lo cual reduce su degradación. Otro mecanismo es a través de la subexpresión del VMAT2, que reduce la internalización de la DA en las vesículas (Riddle et al., 2007). En tanto, la cocaína y otros inhibidores del DAT reducen la DA en el citoplasma al bloquear la recaptura de DA extracelular. Así, el VMAT2 podrían estar sujeto a los cambios que inducen estas sustancias sobre los niveles citoplasmáticos de la DA u otras monoaminas; por lo tanto, se puede esperar que tengan efectos diferenciales a corto y largo plazo. En efecto, algunos estudios in vitro muestran que la administración aguda de anfetamina y metanfetamina puede alterar la distribución de VMAT2 en la terminal nerviosa de neuronas dopaminérgicas, de manera distinta a como lo hacen la cocaína y el metilfenidato (Riddle et al., 2007; Riddle et al., 2002).

La función del VMAT2 también se ha explorado con modelos animales knockout. Se sabe que ratones homocigotos para VMAT2 (que no expresan el gen para VMAT2) tienen deficiencias en el crecimiento y mueren a los pocos días de su nacimiento (Wang et al., 1997). En cambio, los ratones heterocigotos de VMAT2 (que expresan la mitad de los niveles normales de VMAT2) presentan un desarrollo en apariencia normal, no obstante, muestran una reducción de 40% en los niveles estriatales de DA y responden de manera diferente a los psicoestimulantes (Wang et al., 1997). Así, en estos ratones, la anfetamina produce una menor preferencia por el contexto asociado a su consumo en una tarea de condicionamiento de lugar (Takahashi et al., 1997), lo cual sugiere que niveles normales de VMAT2 son necesarios para que la anfetamina pueda inducir sus efectos gratificantes por completo. Además, ratones heterocigotos de VMAT2 presentan mayor actividad motriz al ser administrados con anfetamina (Takahashi et al., 1997; Wang et al., 1997) o cocaína (Wang et al., 1997), en comparación con ratones normales. Una hipersensibilidad de los receptores dopaminérgicos D1 y D2 en estos ratones permite explicar este fenómeno, ya que el pretratamiento con antagonistas de receptores D1 y D2 bloquea el efecto potenciador de la cocaína sobre la actividad motriz (Wang et al., 1997).

Los efectos del bloqueo farmacológico del VMAT2 también se han investigado en animales. Por ejemplo, un estudio realizado en ratas muestra que el pretratamiento con lobelina, un fármaco que bloquea la actividad del VMAT2, atenúa la hiperactividad motora inducida por la anfetamina (Miller et al., 2001) y reduce la autoadministración y propiedades discriminativas de la metanfetamina (Harrod et al., 2001; Miller et al., 2001). Además, in vitro, la lobelina reduce el efecto de liberación de DA que produce la metanfetamina (Wilhelm et al., 2008). El pretratamiento con lobelano, un análogo de la lobelina, también disminuye la autoadministración de metanfetamina en ratas (Neugebauer et al., 2007). Asimismo, por medio del bloqueo competitivo del funcionamiento de VMAT2, el lobelano reduce la liberación de DA inducida por la metanfetamina (Nickell et al., 2010). De esta manera, se ha planteado que la lobelina y sus análogos pueden ser usados para tratar el abuso a la metanfetamina. No obstante,

aunque es claro que este tipo de sustancias alteran la función, distribución y disponibilidad del VMAT2, se requieren más estudios para esclarecer cómo su regulación dinámica o su pérdida, pueden contribuir a la adquisición o mantenimiento de la adicción a psicoestimulantes, y si la intervención farmacológica a nivel de VMAT2 representa una estrategia segura y eficaz para su tratamiento.

Modafinilo

El modafinilo es un fármaco promotor de la vigilia aprobado para el tratamiento de la narcolepsia, la somnolencia excesiva causada por la apnea-hipopnea obstructiva del sueño y para el síndrome de trastorno del sueño por el cambio de turnos de trabajo (Cephalon, 2015). Aunque el modafinilo comparte características neuroquímicas y conductuales con los psicoestimulantes, se considera que tiene un menor riesgo de abuso y de efectos secundarios, por lo que existe un gran interés con relación a su posible uso clínico para diversas condiciones neuropsiquiátricas que en la actualidad son tratadas con psicoestimulantes (Minzenber y Carter, 2007). El modafinilo es abordado de manera independiente en el presente capítulo debido a que, aun cuando comparte diversas características con los psicoestimulantes típicos, en la literatura no se le considera como tal; no obstante, su análisis es importante debido a que diversos estudios apoyan su uso para el tratamiento del TDAH, la dependencia a la cocaína, y como auxiliar en el tratamiento de la depresión (Ballon y Feifel, 2006).

Aunque su mecanismo de acción no se conoce con precisión, se sabe que el modafinilo bloquea al DAT en monos (Madras et al., 2006) y en ratas (Zolkowska et al., 2009). En humanos, el modafinilo en dosis terapéuticas orales bloquea de manera significativa el DAT en el estriado, de manera particular en los núcleos caudado, putamen y accumbens (Kim et al., 2014; Volkow et al., 2010), además de que produce un aumento en los niveles de DA en estas regiones (Volkow et al., 2010). Estos resultados son similares a los obtenidos con una dosis terapéutica de metilfenidato (Volkow et al., 2010). A diferencia de la cocaína y la anfetamina, las cuales interactúan con todos los transportadores de monoaminas (DAT, NET y SERT), el modafinilo parece ser un inhibidor bastante selectivo de la recaptura de DA. Estudios in vitro, muestran que el modafinilo no tiene efectos sobre el NET o el SERT (Mignot et al., 1994; Zolkowska et al., 2009). No obstante, por medio de un estudio in vivo de (se encontró que el modafinilo se une al NET en el tálamo de monos y que in vitro inhibe, aunque de manera leve, la recaptura de NE y 5-HT en células transfectadas humanas. También existe evidencia de que el modafinilo afecta a otros sistemas de neurotransmisión. En este sentido, se ha visto que altera de manera indirecta la liberación de GABA, glutamato e histamina en regiones específicas del cerebro (Minzenber y Carter, 2007).

A nivel conductual, el modafinilo promueve el estado de vigilia e incrementa la actividad motriz de manera similar a los psicoestimulantes comunes (Minzenber y Carter, 2007); no obstante, los estudios que evalúan su potencial adictivo muestran resultados contradictorios. Así, el modafinilo no induce su autoadministración

intravenosa en ratas (Deroche-Gamonet et al., 2002) y no produce una preferencia por el contexto ambiental asociado a su consumo en una tarea de preferencia de lugar condicionado, una prueba en la que se evalúan los efectos reforzantes de una droga en función de su asociación a un contexto ambiental en particular (Deroche-Gamonet et al., 2002). Por otro lado, el modafinilo restablece la preferencia de lugar condicionada por la cocaína después de su extinción en ratas (Bernardi et al., 2009) y sustituye por completo a la cocaína en monos con entrenamiento previo para discriminar la cocaína del vehículo (Newman et al., 2010). En ratas, sustituye de manera parcial a la d-anfetamina (Quisenberry et al., 2013), a la anfetamina y a la cocaína (Dopheide et al., 2007), aunque también se ha descrito que al ensayar con dosis de 30, 100 y 300 mg/kg de modafinilo en la rata por vía intraperitoneal se logró sustituir por completo a la cocaína con la dosis más alta (300 mg/kg) en una tarea de discriminación de estímulos (Paterson et al., 2010).

Estudios en humanos muestran que, en dosis clínicas, el modafinilo no sustituye a la cocaína en una tarea de discriminación de drogas y no afecta los reportes subjetivos de placer o de estado de high en sujetos que abusan de la cocaína (Rush et al. 2002). De la misma manera, el modafinilo no difiere del placebo en una tarea de discriminación de drogas ni altera los reportes subjetivos de estado de high o de interés por su consumo posterior (Vosburg et al., 2010). En hombres con historial de abuso de drogas, tanto el modafinilo como el metilfenidato son distinguidos del placebo, sin embargo, el modafinilo produce un perfil de efectos subjetivos distinto del metilfenidato y, en general, al de compuestos similares a la anfetamina (Jasinski, 2000). Además, en humanos sanos, no se observa un incremento en su autoadministración, salvo en condiciones de mayor demanda conductual (Stoops et al., 2005).

Como ya se mencionó, los aspectos farmacocinéticos de una sustancia pueden influir en su abuso potencial (Kollins et al., 2001). En este sentido, el modafinilo tiene algunas características que, en teoría, reducen su riesgo de abuso. Así, este fármaco tiene una vida media de eliminación bastante prolongada (12 a 15 horas) (Robertson y Hellriegel, 2003), en comparación con el metilfenidato (2 a 3 horas), (Kimko et al., 1999) y a la cocaína (.5 a 1.5 horas) (Inaba, 1989), lo cual permite que su frecuencia de administración sea baja. En la práctica clínica se prescribe una sola administración de modafinilo al día, en lugar de las 2 a 3 administraciones diarias que requiere el tratamiento con metilfenidato (Jasinski, 2000). Asimismo, su administración en clínica se limita a la vía oral, lo cual suele reducir la biodisponibilidad de una sustancia, ya que al ser insoluble en agua se dificulta su administración intravenosa (una de las vías de administración de la cocaína y metanfetamina en humanos adictos a estas sustancias), y también se degrada con el calor, lo cual impide que el metilfenidato sea efectivo si es fumado (Jasinski, 2000). En los estudios con animales se administra por las siguientes vías: intravenosa, intraperitoneal e intracerebro ventricular, además de la oral.

En cuanto a los cambios en la expresión génica, los estudios que evalúan los efectos del modafinilo son bastante limitados y la mayoría investiga la expresión del gen c-Fos

como marcador de activación neuronal para identificar los sistemas neuronales implicados en la regulación de la vigilia. Un estudio realizado en gatos mostró que la administración tanto de anfetamina como de metilfenidato aumenta la expresión de c-Fos en un gran número de neuronas en el cuerpo estriado y en toda la corteza cerebral, de manera especial en las áreas afectadas por la DA, mientras que el modafinilo tiene un marcaje neuronal mínimo en estas estructuras, pero sí aumenta la expresión de c-fos en el núcleo anterior hipotalámico y en áreas adyacentes (Lin et al., 1996). No obstante, un estudio efectuado en ratas muestra que el modafinilo aumenta la expresión de c-fos en el estriado (caudado y putamen) y en el núcleo accumbens (Scammell et al., 2000; Gozzi et al., 2012), como ocurre con la administración aguda de cocaína, anfetamina y metilfenidato. También induce la expresión de c-fos en la corteza cingulada, el núcleo central de la amígdala, el núcleo tuberomamilar hipotalámico y en las neuronas hipocretinérgicas del hipotálamo, neuronas implicadas en la regulación del ciclo de sueño-vigilia (Scammell et al., 2000).

Por medio de un estudio realizado en ratones se identificó la alteración de la expresión de varios genes por la exposición al modafinilo en el accumbens, la CPF y el ATV, aunque esta última fue la región más afectada. Se encontró que los genes afectados en el ATV están relacionados con cambios neuronales y su actividad (desarrollo neuronal, secreción de neurotransmisores, morfología del sistema nervioso, entre otras) y con respuestas conductuales como locomoción, aprendizaje condicionado y dependencia a sustancias (De Ron et al., 2016).

Aun cuando se sabe que el modafinilo bloquea de manera selectiva al DAT, y que los receptores D1 y D2 son esenciales para su efecto promotor de la vigilia (Qu et al., 2008; Young y Geyer, 2010), aún no existen estudios que investiguen las consecuencias de su administración aguda o crónica sobre la densidad de receptores dopaminérgicos o de transportadores de DA, en ninguna región cerebral. Tampoco hay estudios que exploren sus efectos sobre el número de espinas dendríticas.

Los fármacos que interactúan con el DAT se han dividido en dos categorías: los inhibidores del DAT (cocaína y compuestos similares) que bloquean la recaptura de DA pero no son translocados a través de la membrana celular; y los sustratos del DAT (anfetamina y compuestos similares), que son translocados de manera activa a través de la membrana y compiten con el tránsito de DA al interior de la célula a través del DAT y la liberan al espacio intersináptico mediante un mecanismo de transporte inverso. Como ya se mencionó, el modafinilo se considera un inhibidor atípico del DAT, al igual que la benztropina, el bupropion y el GBR12909 (vanoxerina), debido a que muestra una serie de efectos neuroquímicos y conductuales distintos a los de la cocaína (Schmitt et al., 2013). El bajo potencial de abuso que tienen estos compuestos ha cambiado la antigua noción de que al aumentar los niveles extracelulares de DA, todas las drogas que interactúan con el DAT poseen un riesgo de abuso importante. En este sentido, se ha visto que diferentes ligandos del DAT estabilizan distintos estados conformacionales en éste al momento de interactuar con él (Schmitt y Reith, 2011; Loland et al., 2008). Se ha descrito que los inhibidores atípicos del DAT, incluyendo el

modafinilo, la benzotropina, el bupropion y el GBR12090 facilitan la conformación “abierto hacia el interior” del DAT, en donde los sitios de unión del transportador están disponibles hacia el medio intracelular, mientras que la cocaína y el metilfenidato facilitan la conformación “abierto hacia el exterior”, en la cual, el transportador se encuentra preparado para la unión con el ligando; o la conformación “ocluida”, que es la fase intermedia entre la unión con el ligando y su traslocación hacia el interior de la célula (Schmitt y Reith, 2011). Estos resultados coinciden con un estudio realizado por Loland et al. (2008), en el cual, en una prueba de discriminación de drogas en ratas y en el grado de estimulación motora en ratones se observó que compuestos análogos a la cocaína promueven la conformación “abierto hacia el exterior” del transportador y se comportan de manera similar a la cocaína. En contraste, aquellos compuestos análogos a la benzotropina y el rimcazol (dos inhibidores atípicos del DAT con mayor afinidad y selectividad hacia este transportador que la cocaína), promueven la conformación “abierto hacia el interior” del transportador, no sustituyen por completo a la cocaína en la tarea de discriminación de drogas y estimulan en menor grado la actividad motora (Loland et al., 2008). Los hallazgos anteriores sugieren la posibilidad de que el tipo de conformación del DAT que se establece al unirse un compuesto dado, desencadene eventos intracelulares de señalización variados, es decir, que el tipo de interacción ligando-DAT podría transducir una señal distinta al interior de la célula, que en última instancia permitiría explicar el perfil de efectos neurofisiológicos y conductuales único del modafinilo y de otros inhibidores atípicos del DAT, lo que incluye su bajo potencial de abuso (Schmitt et al., 2013).

Conclusiones

Se puede concluir que, no obstante las evidencias que sugieren que el metilfenidato tiene potencial para el abuso en su consumo, son raros los casos de abuso o dependencia a este psicoestimulante prescrito a personas con TDAH (Kollins, 2007). Lo anterior apoya la idea de que su riesgo de abuso depende de la vía y la frecuencia de su administración, así como de la dosis suministrada. La escasa eficacia del metilfenidato para afectar de manera significativa al sistema serotoninérgico, así como las diferencias en el patrón de cambios moleculares que induce cuando se compara con estimulantes que tienen un potencial adictivo elevado y descrito de manera amplia, también tienen un papel importante en el abuso potencial de este fármaco. Es necesario señalar que la acción farmacológica y la eficacia terapéutica de una sustancia también dependen del estado funcional del organismo sobre el que actúa, en particular si están afectados los sistemas de neurotransmisión sobre los cuales tiene acción el fármaco de manera directa o indirecta, es decir, el metilfenidato tiene efectos diferentes en pacientes con TDAH en comparación con sujetos sanos, ya que en los primeros se presupone una afectación de los sistemas (o en alguno de estos) de neurotransmisión sobre los que actúa este psicoestimulante. Como ejemplo de ello se puede mencionar que el metilfenidato ayuda a reducir la actividad motora en personas hiperactivas con TDAH, pero la incrementa en sujetos sanos debido a que en este último caso resaltarían las propiedades clásicas de un psicoestimulante.

Por otro parte, no todas las drogas que actúan sobre el DAT tienen efectos similares a los de la cocaína o las anfetaminas. Se ha encontrado que algunos compuestos que actúan de forma selectiva sobre el DAT exhiben propiedades reforzantes mucho más moderadas (menor potencial de abuso), como es el caso de los llamados “inhibidores atípicos del DAT”, entre los cuales se incluye el modafinilo, la benztropina, el bupropion y el GBR12090 (Schmitt et al., 2013). El perfil farmacológico de estas sustancias se ha considerado como parte de la búsqueda de nuevos agentes terapéuticos para el tratamiento de trastornos relacionados con alteraciones en el sistema dopaminérgico, como ocurre en el TDAH y en la adicción a los psicoestimulantes. No obstante, el sinergismo farmacológico debe considerarse como un factor importante, ya que la administración conjunta de sustancias que por separado tienen un efecto terapéutico relevante o no poseen potencial apreciable para su abuso, sí podría mejorar sus propiedades terapéuticas; no obstante, también existe la posibilidad de que sus efectos faciliten su uso recreativo.

Referencias

- Adams, D., Hanson, G. y Keefe, K., (2001). Differential effects of Cocaine and Methamphetamine on Neurotensin/neuromedin N and Preprotachykinin Messenger RNA Expression in Unique Regions of the Striatum. *Neuroscience*, 102, 843-851.
- Alburges, M.E., Hoonakker, A.J., Horner, K.A., Fleckenstein, A.E. y Hanson, G.R. (2011). Methylphenidate Alters Basal Ganglia Neurotensin Systems through Dopaminergic Mechanisms: A Comparison with Cocaine Treatment. *Journal of Neurochemistry*, 117(3), 470-478.
- Allen, J., Wilkinson, M., Soo, E., Hui, J., Chase, T. y Carrey, N. (2010). Chronic Low dose Adderall XR Down-regulates c-fos Expression in Infantile and Prepubertal Rat Striatum and Cortex. *Neuroscience*, 169(4), 1901-1912.
- Amara, S. y Arriza, J. (1993). Neurotransmitter Transporters: Three Distinct Gene Families. *Curr Opin Curr Opin Neurobiol*, 3, 337-44.
- Arnsten, A. y Li, B. (2005). Neurobiology of Executive Functions: Catecholamine Influences on Prefrontal Cortical Functions. *Biological Psychiatry*, 57(11), 1377-1384.
- Badiani, A., Oates, M., Day, H., Watson, S., Akil, H. y Robinson, T. (1999). Environmental Modulation of Amphetamine-induced c-fos Expression in D1 versus D2 Striatal Neurons. *Behav Brain Res*, 103:203-209.
- Ballon, J.S. y Feifel, D. (2006). A Systematic Review of Modafinil: Potential Clinical Uses and Mechanisms of Action. *J Clin Psychiatry*, 67 (4), 554-566.
- Bernardi, R.E., Lewisc, K., Matthew Lattala, A. y Berger, S.P. (2009). Modafinil Reinstates a Cocaine Conditioned Place Preference Following Extinction in Rats. *Behav Brain Res.*, 48(suplemento 2), 1-6.
- Berretta, S., Robertson, H. y Graybiel, A. (1992). Dopamine and Glutamate Agonists Atimulate Neuron-specific Expression of Fos-like Protein in the Striatum. *J Neurophysiol*, 68, 767-777.
- Berridge, C.W. (2006). Neural Substrates of Psychostimulant-Induced Arousal. *Neuropsychopharmacology*, 31(11), 2332-2340.
- Borycz, J., Zapata, A., Quiroz, C., Volkow, N. y Ferre, S. (2008). 5-HT(1B) Receptor-Mediated Serotonergic Modulation of Methylphenidate-induced Locomotor Activation in Rats. *Neuropsychopharmacology*, 33, 619-626.
- Bressan, R. y Crippa, J. (2005). The Role of Dopamine in Reward and Pleasure Behaviour-Review of Data from Preclinical Research. *Acta Psychiatrica Scandinavica. Supplementum*, 111(427), 14-21.
- Calipari, E., Ferris, M., Melchior, J., Bermejo, K., Salahpour, A. y Roberts, D. (2014). Methylphenidate and Cocaine Self-administration Produce Distinct Dopamine Terminal Alterations. *Addict. Biol*, 19, 145-155.

- Calipari, E.S., Ferris, M.J., Salahpour, A., Caron, M.G. y Jones, S.R. (2013). Methylphenidate Amplifies the Potency and Reinforcing Effects of Amphetamines by Increasing Dopamine Transporter Expression. *Extramural.Research Support*, 4, 2720.
- Calipari, E., Ferris, M., Siciliano, C. y Jones, S. (2015). Differential Influence of Dopamine Transport Rate on the Potencies of Cocaine, Amphetamine, and Methylphenidate. *ACS Chem.Neurosci*, 6, 155-162.
- Cenci, M., Campbell, K., Wictorin, K yBjorklund, A. (1992). Striatal c-fos Induction by Cocaine or Apomorphine occurs Preferentially in Output Neurons Projecting to the Substantianigra in the Rat. *Eur J Neurosci*, 4, 376-380.
- Cephalon Inc (2015). Medication Guide Provigil (modafinil tablets). Recuperado de: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/drugsafety/ucm231722.pdf>
- Chang, L., Alicata, D., Ernst, T. y Volkow, N. (2007). Structural and Metabolic Brain changes in the Striatum Associated with Methamphetamine Abuse. *Addiction*, 102, suplemento 1, 16-32.
- Chase, T., Brown, R., Carrey, N. y Wilkinson, M. (2003). Daily Methylphenidate Administration Attenuates c-fos Expression in the Striatum of Prepubertal Rats. *Neuroreport*, 14, 769-772.
- Collins, R., Weeks J.R., Cooper, M., Good, P. y Russell, R. (1984). Prediction of Abuse Liability of Drugs using IV Self-administration by Rats. *Psychopharmacology (Berl)*, 82, 6-13.
- Cotterly, L., Beverley, J., Yano, M. y Steiner, H. (2007). Dysregulation of Gene Induction in Corticostriatal Circuits after Repeated Methylphenidate Treatment in Adolescent Rats: Differential Effects on zif 268 and Homer 1a. *Eur J Neurosci*, 25, 3617-3628.
- De Ron, P., Dremier, S., Winlow, P., Jenkins, A., Hanon, E. y Nogueira da Costa, A. (2016). Correlating Behaviour and Gene Expression end Points in the Dopaminergic System after Modafinil Administration in Mouse. *European Neuropsychopharmacology*, 26(4), 729-740.
- Deroche-Gamonet, V., Darnaudéry, M., Bruins-Slot, L., Piat, F., Le Moal, M. y Piazza, P. (2002). Study of the Addictive Potential of Modafinil in Naive and Cocaine-Experienced Rats. *Psychopharmacology*, 161(4), 387-395.
- Dopheide, M.M., Morgan, R.E., Rodvelt, K.R., Schachtman, T.R. y Miller, D.K. (2007). Modafinil Evokes Striatal [3H]dopamine Release and Alters the Subjective Properties of Stimulants. *European Journal of Pharmacology*, 568(1-3), 112-123.
- Drago, J., Gerfen, C., Westphal, H. y Steiner, H. (1996). D1 Dopamine Receptor-deficient Mouse: Cocaine-induced Regulation of Immediate-early Gene and Substance P Expression in the Striatum. *Neuroscience*, 74, 813-823.
- Drug Enforcement Administration (2016). Methylphenidate. Drug Enforcement Administration (2016). Drug Scheduling. Center for Substance Abuse Research. Recuperado de <http://cesar.umd.edu/>
- Eiden, L.E. yWeihe, E. (2014). VMAT2: A Dynamic Regulator of Brain

Monoaminergic Neuronal Function Interacting with Drugs of Abuse. *Ann N Y AcadSci*, 86-98.

- Filip, M., Frankowska, M., Zaniewska, M., Gołda, A. y Przegaliński, E. (2005). The Serotonergic System and its Role in Cocaine Addiction. *Pharmacological Reports*, 57(6), 685-700.
- Frey, K., Kilbourn, M. y Robinson, T. (1997). Reduced Striatal Vesicular Monoamine Transporters after Neurotoxic but not after Behaviorally-sensitizing Doses of Methamphetamine. *European Journal of Pharmacology*, 334(2-3), 273-279.
- Garland, E. (1998). Intranasal Abuse of Prescribed Methylphenidate. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 37(6), 573-574.
- Gatley S., Volkow N., Gifford A., Fowler J., Dewey S., Ding, Y.& y Logan, J. (1999). Dopamine-transporter Occupancy after Intravenous Doses of Cocaine and Methylphenidate in Mice and Humans. *Psychopharmacology*, 146, 93-100.
- Gether, U., Andersen, P., Larsson, O. y Schousboe, A. (2006). Neurotransmitter Transporters: Molecular Function of Important Drug Targets. *Trends PharmacolSci*, 27, 375-83.
- Gill, K., Pierre, P., Daunais, J., Bennett, A., Martelle S., Gage H. y Porrino, L. (2012). Chronic Treatment with Extended Release Methylphenidate does Not Alter Dopamine Systems or Increase Vulnerability for Cocaine Self-Administration: A Study in Nonhuman Primates. *Neuropsychopharmacology*, 37(12), 2555-2565.
- Ginovart, N., Farde, L., Halldin, C. ySwahn, C. (1999). Changes in Striatal D2-receptor Density Following Chronic Treatment with Amphetamine as Assessed with PET in Nonhuman Primates. *Synapse*, 31(2), 154-162.
- Ginovart, N., Wilson A., Houle S. y Kapur, S. (2004). Amphetamine Pretreatment Induces a Change in Both D2-Receptor Density and Apparent Affinity: A [11C]raclopride Positron Emission Tomography Study in Cats. *Biological Psychiatry*, 55(12), 1188-1194.
- Gozzi, A., Colavito, V., Seke Etet, P.F., Montanari, D., Fiorini, S., Tambalo, S., Bentivoglio, M. (2012). Modulation of Fronto-Cortical Activity by Modafinil: A Functional Imaging and Fos Study in the Rat. *Neuropsychopharmacology*.
- Han, D.D. y Gu, H.H. (2006). Comparison of the Monoamine Transporters from Human and Mouse in their Sensitivities to Psychostimulant Drugs. *BMC.Pharmacol*, 6, 6.
- Harlan, R. y Garcia, M. (1998). Drugs of Abuse and Immediate-early Genes in the Forebrain. *MolNeurobiol*, 16, 221-267.
- Harrod, S.B., Dwoskin, L.P., Crooks, P., Klebaur, J.E. y Bardo, M.T. (2001). Lobeline Attenuates d-methamphetamine Self-administration in Rats. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 298(1), 172-179.
- Heishman S. y Henningfield, J. (1991). Discriminative Stimulus Effects of d-amphetamine, Methylphenidate, and Diazepam in Humans. *Psychopharmacology (Berl)*, 103, 436-442.
- Hope, B., Kosofsky, B., Hyman, S. y Nestler, E. (1992). Regulation of Immediate Early Gene-Expression and Ap-1 Binding in the Rat Nucleus-Accumbens by

- Chronic Cocaine. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 89(13), 5764-5768.
- Howell, L. y Kimmel, H. (2008). Monoamine Transporters and Psychostimulant Addiction. *Biochemical Pharmacology*, 75 (1), 196-217.
- Hurd, Y. y Herkenham, M. (1992). Influence of a Single Injection of Cocaine, Amphetamine or GBR 12909 on mRNA Expression of Striatal Neuropeptides. *Mol Brain Res*, 16: 97-104.
- Hurd, Y. y Herkenham, M. (1993). Molecular Alterations in the Neostriatum of Human Cocaine Addicts. *Synapse*, 13, 357-369.
- Inaba, T. (1989). Cocaine: Pharmacokinetics and Biotransformation in man. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 67, 1154-1157.
- Jaber, M., Cador, M., Dumartin, B., Normand, E., Stinus, L. y Bloch, B. (1995). Acute and Chronic Amphetamine Treatments Differently Regulate Neuropeptide Messenger RNA Levels and Fos Immunoreactivity in Rat Striatal Neurons. *Neuroscience*, 65(4), 1041-1050.
- Jaffe, S. (1991). Intranasal Abuse of Prescribed Methylphenidate by an Alcohol and Drug-Abusing Adolescent with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 30, 773- 5.
- Jasinski, D.R. (2000). An Evaluation of the Abuse Potential of Modafinil Using Methylphenidate as a Reference. *Journal of Psychopharmacology*, 14(1), 53-60.
- Johanson, C. y Schuster, C. (1975). A Choice Procedure for Drug Reinforcers: Cocaine and Methylphenidate in the Rhesus Monkey. *J.Pharmacol.Exp.Ther.*, 193, 676-688.
- Johansson, B., Lindstrom, K. y Fredholm, B.B. (1994). Differences in the Regional and Cellular Localization of c-fos Messenger RNA Induced by Amphetamine, Cocaine and Caffeine in the Rat. *Neuroscience*, 59(4), 837-849.
- Kim, Y., Teylan, M., Baron, M., Sands, A., Nairn, A. Y Greengard, P. (2009). Methylphenidate Induced Dendritic Spine Formation and DeltaFosB Expression in Nucleus Accumbens. *Proc Natl AcadSci USA*, 106(8), 2915-2920.
- Kim, W., Tateno, A., Arakawa, R., Sakayori, T. y Ikeda, Y. (2014). In Vivo Activity of Moda finil on Dopamine Transporter Measured with Positron Emission Tomography and [18 F] FE-PE2I. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 17, 697-703.
- Kimko, H.C., Cross, J.T. y Abernethy, D.R. (1999). Pharmacokinetics and Clinical Effectiveness of Methylphenidate. *Clinical Pharmacokinetics*, 37(6), 457-470.
- Kollins, S. (2003). Comparing the Abuse Potential of Methylphenidate versus Other Stimulants: A Review of Available Evidence and Relevance to the ADHD patient. *J.Clin Psychiatry*, 64 (11), 14-18.
- Kollins, S.H. (2007). Abuse Liability of Medications Used to Treat Attention-deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). *American Journal on Addictions*, 16(suplemento 1), 35-44.
- Kollins, S., MacDonald, E. y Rush, C. (2001). Assessing the Abuse Potential of Methylphenidate in Nonhuman and Human Subjects: A Review. *Pharmacol.*

Biochem.Behav, 68, 611-627.

- Kollins, S.H., English, J., Robinson, R., Hallyburton, M. y Chrisman, A.K. (2009). Reinforcing and Subjective Effects of Methylphenidate in Adults with and without Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). *Psychopharmacology*, 204(1), 73-83.
- Leonard, B., McCartan, D., White, J. y King, D. (2004). Methylphenidate: A Review of its Neuropharmacological, Neuropsychological and Adverse Clinical Effects. *Human Psychopharmacology*, 19 (3), 151-180.
- Letchworth, S., Nader, M., Smith, H., Friedman, D. y Porrino, L. (2001). Progression of Changes in Dopamine Transporter Binding Site Density as a Result of Cocaine Self Administration in Rhesus Monkeys. *J Neurosci*, 21, 2799-807.
- Lin, J.S., Hou, Y. y Jouvet, M. (1996). Potential Brain Neuronal Targets for Amphetamine, Methylphenidate, and Modafinil-induced Wakefulness, Evidenced by c-fos Immunocytochemistry in the Cat. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93(24), 14128-14133.
- Lipton, J., Tolod, E., Thompson, V., Pei, L., Paumier, K. y Terpstra, B. (2008). 3, 4-Methylenedioxy-N-methamphetamine (ecstasy) Promotes the Survival of Fetal Dopamine Neurons in Culture. *Neuropharmacology*, 55, 851-859.
- Little, K., Kirkman, J., Carroll, F., Clark, T. y Duncan, G. (1993). Cocaine Use Increases [3H]WIN 35428 Binding Sites in Human Striatum. *Brain Res*, 628, 17-25.
- Little, K.Y., Krolewski, D.M., Zhang, L. y Cassin, B.J. (2003). Loss of Striatal Vesicular Monoamine Transporter Protein (VMAT2) in Human Cocaine Users. *American Journal of Psychiatry*, 160(1), 47-55.
- Loland, C.J., Desai, R.I., Zou, M.F., Cao, J., Grundt, P., Gerstbrein, K. y Gether, U. (2008). Relationship between Conformational Changes in the Dopamine Transporter and Cocaine-like Subjective Effects of Uptake Inhibitors. *Molecular Pharmacology*, 73(3), 813-823.
- MacDonald E. y Kollins, S. (2000). Assessing there in Forcing Effects of Methylphenidate in Children Diagnosed with ADHD Using a Choice Procedure. *Drug and Alcohol Depend*, 60, S134.
- Macey, D., Smith, H., Nader, M yPorrino, L. (2003). Chronic Cocaine Self-administration Upregulates the Norepinephrine Transporter and Alters Functional Activity in the Bed Nucleus of the Stria Terminalis of the Rhesus Monkey. *J Neurosci*, 23, 12-6.
- Madras, B.K., Xie, Z., Lin, Z., Jassen, A., Panas, H., Lynch, L. y Fischman, A.J. (2006). Modafinil Occupies Dopamine and Norepinephrine Transporters in Vivo and Modulates the Transporters and Trace Amine Activity in Vitro. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 319(2), 561-569.
- Malison, R., Best, S., Van Dyck, C., McCance, E., Wallace, E. y Laruelle, M. (1998). Elevated Striatal Dopamine Transporters during Acute Cocaine Abstinence as Measured by [123I] Beta-CIT SPECT. *Am J Psychiatry*, 155, 83-4.
- Mash, D., Ouyang, Q., Qin, Y. y Pablo, J. (2005). Norepinephrine Transporter

- Immunoblotting and Radioligand Binding in Cocaine Abusers. *J Neurosci Methods*, 143, 79-85.
- Massello, W. y Carpenter, D. (1999). Fatality due to the Intranasal Abuse of Methylphenidate (Ritalin). *J Forensic Sci*, 44, 220-221
- Meador-Woodruff, J., Little, K., Damask, S., Mansour, A. Y Watson, S. (1993). Effects of Cocaine on Dopamine Receptor Gene Expression: A Study in the Postmortem Human Brain. *Biological Psychiatry*, 34(6), 348-55.
- Mignot, E., Nishino, S., Guilleminault, C. y Dement, W.C. (1994). Modafinil Binds to the Dopamine Uptake Carrier Site with Low Affinity. *Sleep*, 17(5), 436-437.
- Miller, D.K., Crooks, P.A., Teng, L., Witkin, J.M., Munzar, P., Goldberg, S.R. y Dwoskin, L. P. (2001). Lobeline Inhibits the Neurochemical and Behavioral Effects of Amphetamine. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 296(3), 1023-1034.
- Minzenberg, M.J. y Carter, C.S. (2007). Modafinil: A Review of Neurochemical Actions and Effects on Cognition. *Neuropsychopharmacology*, 33 (7), 1477-1502.
- Moore R., Vinsant S., Nader M.,A., Porrino L. y Friedman, D. (1998a). Effect of Cocaine Self-administration on Dopamine D2 Receptors in Rhesus Monkeys. *Synapse*, 30(1), 88-96.
- Moore, R., Vinsant, S., Nader, M., Porrino, L. y Friedman, D. (1998b). Effect of Cocaine Self-administration on Striatal Dopamine D1 Receptors in Rhesus Monkeys. *Synapse*, 28(1), 1, 9.
- Morton, W. y Stockton, G. (2000). Methylphenidate Abuse and Psychiatric Side Effects. *Primary Care Companion to. The Journal of Clinical Psychiatry*, 2(5), 159-164.
- Müller, C.P. y Huston, J.P. (2006). Determining the Region-specific Contributions of 5-HT Receptors to the Psychostimulant Effects of Cocaine. *Trends in Pharmacological Sciences*, 27(2), 105-112.
- Müller, C., Carey, R., Huston, J. y De Souza Silva, M.A. (2007). Serotonin and Psychostimulant Addiction: Focus on 5-HT1A-receptors. *Prog Neurobiol*, 81(3), 133-178.
- Nader, M., Daunais, J., Moore, T., Nader, S., Moore, R., Smith, H. y Porrino, L.J. (2002). Effects of Cocaine Self-administration on Striatal Dopamine Systems in Rhesus Monkeys: Initial and Chronic Exposure. *Neuropsychopharmacology*, 27(1), 35-46.
- Neugebauer, N.M., Harrod, S.B., Stairs, D.J., Crooks, P.A., Dwoskin, L.P. y Bardo, M.T. (2007). Lobelane Decreases Methamphetamine Self-administration in Rats. *European Journal of Pharmacology*, 571(1), 33-38.
- Newman, J.L., Negus, S.S., Lozama, A., Prisinzano, T.E. y Mello, N.K. (2010). Behavioral Evaluation of Modafinil and the Abuse-related Effects of Cocaine in Rhesus Monkeys. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 18(5), 395-408.
- Nickell, J.R., Krishnamurthy, S., Norrholm, S., Deaciuc, G., Siripurapu, K.B., Zheng,

- G. y Dwoskin, L.P. (2010). Lobelane Inhibits Methamphetamine-evoked Dopamine Release Via Inhibition of the Vesicular Monoamine Transporter-2. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 332(2), 612-621.
- Nielsen, J., Duda, N., Mokler, D. y Moore, K. (1984). Self-administration of Central Stimulants by Rats: A Comparison of the Effects of d-amphetamine, Methylphenidate and McNeil 4612. *Pharmacol.Biochem.Behav*, 20, 227-232.
- Parran, T. y Jasinski, D. (1991). Intravenous Methylphenidate Abuse. Prototype for Prescription Drug Abuse. *Arch Intern Med*, 151(4), 781-783.
- Paterson, N.E., Fedolak, A., Olivier, B., Hanania, T., Ghavami, A. y Caldarone, B. (2010). Psychostimulant-like Discriminative Stimulus and Locomotor Sensitization Properties of the Wake-promoting Agent Modafinil in Rodents. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 95(4), 449-56.
- Qu, W.M., Huang, Z.L., Xu, X.H., Matsumoto, N. y Urade, Y. (2008). Dopaminergic D1 and D2 Receptors are Essential for the Arousal Effect of Modafinil. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 28(34), 8462-8469.
- Quisenberry, A.J., Prisinzano, T. y Baker, L.E. (2013). Combined Effects of Modafinil and d-amphetamine in Male Sprague-Dawley Rats Trained to Discriminate d-amphetamine. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 110, 208-215.
- Riddle, E.L., Hanson, G.R. y Fleckenstein, A.E. (2007). Therapeutic Doses of Amphetamine and Methylphenidate Selectively Redistribute the Vesicular Monoamine Transporter-2. *Therapeutic Doses of Amphetamine and Methylphenidate Selectively Redistribute the Vesicular Monoamine Transporter*, 2, 571(1), 25-28.
- Riddle, E.L., Topham, M.K., Haycock, J.W., Hanson, G.R. y Fleckenstein, A.E. (2002). Differential Trafficking of the Vesicular Monoamine Transporter-2 by Methamphetamine and Cocaine. *European Journal of Pharmacology*, 449(1-2), 71-74.
- Robertson Jr, P. y Hellriegel, E.T. (2003). Clinical Pharmacokinetic Profile of Modafinil. *Clinical Pharmacokinetics*, 42 (2), 123-137.
- Robinson, T. y Kolb, B. (1997). Persistent Structural Modifications in Nucleus Accumbens and Prefrontal Cortex Neurons Produced by Previous Experience with Amphetamine. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 17(21), 8491-8497.
- Robinson, T.E. y Kolb, B. (1999). Alterations in the Morphology of Dendrites and Dendritic Spines in the Nucleus Accumbens and Prefrontal Cortex Following Repeated Treatment with Amphetamine or Cocaine. *European Journal of Neuroscience*, 11(5), 1598-1604.
- Robinson, T.E. y Kolb, B. (2004). Structural Plasticity Associated with Exposure to Drugs of Abuse. *Neuropharmacology*, 47, suplemento 1, 33-46.
- Roffé, F. (2007). *Drugs: The Facts about Ritalin*. Nueva York. Marshall Cavendish.
- Rush, C.R., Kelly, T.H., Hays, L.R. y Wooten, A.F. (2002). Discriminative-stimulus Effects of Modafinil in Cocaine-trained Humans. *Drug and Alcohol Dependence*,

67(3), 311-322.

- Scammell, T.E., Estabrooke, I.V, McCarthy, M.T., Chemelli, R.M., Yanagisawa, M., Miller, M.S. y Saper, C.B. (2000). Hypothalamic Arousal Regions are Activated during Modafinil- Induced Wakefulness. *The Journal of Neuroscience*, 20(22), 8620-8628.
- Schmitt, K.C. y Reith, M.E.A. (2011). The Atypical Stimulant and Nootropic Modafinil Interacts with the Dopamine Transporter in a Different Manner than Classical Cocaine-like Inhibitors. *PLoS ONE*, 6(10).
- Schmitt, K.C., Rothman, R.B. y Reith, M.E.A. (2013). Nonclassical Pharmacology of the Dopamine Transporter: Atypical Inhibitors, Allosteric Modulators, and Partial Substrates. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 346(1), 2-10.
- Schwartz, K., Nachman, R., Yossifoff, M., Sapir, R., Weizman, A. y Rehavi, M. (2007). Cocaine, but not Amphetamine, Short Term Treatment Elevates the Density of Rat Brain Vesicular Monoamine Transporter 2. *Journal of Neural Transmission*, 114(4), 427-430.
- Sivam, S. (1989). Cocaine Selectively increases Striatonigral Dynorphin Levels by a Dopaminergic Mechanism. *J PharmacolExpTher*, 250, 818-824.
- Smith, R.C. y Davis, J.M. (1977). Comparative Effects of d-amphetamine, l-amphetamine, and Methylphenidate on Mood in Man. *Psychopharmacology (Berl)*, 53, 1-12.
- Staley, J, Hearn, W., Ruttenber, A., Wetli, C. y Mash, D. (1994). High Affinity Cocaine Recognition Sites on the Dopamine Transporter are Elevated in Fatal Cocaine Overdose Victims. *J PharmacolExpTher*, 271, 1678-85.
- Steiner H. y Gerfen, C. (1993). Cocaine-induced c-fos Messenger RNA is Inversely Related to Dynorphin Expression in Striatum. *J Neurosci*, 13, 5066-5081.
- Steiner, H. y Van Waes, V. (2013). Addiction-related Gene Regulation: Risks of Exposure to Cognitive Enhancers vs. other Psychostimulants. *Progress in Neurobiology*, 100(1), 60-80.
- Stoops, W.W., Lile, J.A., Fillmore, M.T., Glaser, P.E.A. y Rush, C.R. (2005). Reinforcing Effects of Modafinil: Influence of Dose and Behavioral Demands Following Drug Administration. *Psychopharmacology*, 182(1), 186-193.
- Takahashi, N., Miner, L. L., Sora, I., Ujike, H., Revay, R.S., Kostic, V. y Uhl, G.R. (1997). VMAT2 Knockout Mice: Heterozygotes Display Reduced Amphetamine-Conditioned Reward, Enhanced Amphetamine Locomotion, and Enhanced MPTP Toxicity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 94(18), 9938-9943.
- Thanos, P., Michaelides M., Benveniste H., Wang G. y Volkow, N. (2007). Effects of Chronic Oral Methylphenidate on Cocaine Self-administration and Striatal Dopamine D2 Receptors in Rodents. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 87(4), 426-433.
- Tilley, M., O'Neill, B., Han, D. y Gu, H. (2009). Cocaine does Not Produce Reward in Absence of Dopamine Transporter Inhibition. *Neuroreport*, 20(1), 9-12.

- Unal, C., Beverley, J., Willuhn, I. y Steiner, H.(2009). Long-lasting Dysregulation of Gene Expression in Corticostriatal Circuits after Repeated Cocaine Treatment in Adult Rats: Effects on Zif 268 and Homer 1a. *Eur J Neurosci*, 29, 1615-1626.
- Van Waes, V., Beverley, J., Marinelli, M. y Steiner, H. (2010). Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressants Potentiate Methylphenidate (Ritalin)-induced Gene Regulation in the Adolescent Striatum. *Eur J Neurosci*, 32, 435-447.
- Van Waes, V., Carr, B., Beverley, J. y Steiner, H. (2012). Fluoxetine Potentiation of Methylphenidate-induced Neuropeptide Expression in the Striatum Occurs Selectively in Direct Pathway (striatonigral) Neurons. *J Neurochem*, 122, 1054-1064.
- Volkow, N., Ding, Y., Fowler, J., Wang, G., Logan, J., Gatley, S., Dewey, S., Ashby, C., Lieberman, J., Hitzemann, R. y Wolf, A. (1995). Is Methylphenidate Like Cocaine? Studies on their Pharmacokinetics and Distribution in Human Brain. *Arch Gen Psychiatry*, 52, 456:463.
- Volkow, N., Fowler, J., Gatley, J., Dewey, S., Wang, G., Logan, J., Ding, D., Franceschi, D., Gifford, A., Morgan, A., Pappas, N. y King, P. (1999a). Comparable Changes in Synaptic Dopamine Induced by Methylphenidate and Cocaine in the Baboon Brain. *Synapse*, 31, 59-66.
- Volkow, N., Fowler, J., Wang, G. y Swanson, J. (2004). Dopamine in Drug Abuse and Addiction: Results from Imaging Studies and Treatment Implications. *Molecular Psychiatry*, 9(6), 557-69.
- Volkow, N., Fowler, J., Wang, G., Ding, Y. y Gatley, S. (2002). Role of Dopamine in the Therapeutic and Reinforcing Effects of Methylphenidate in Humans: Results from Imaging Studies. *European Neuropsychopharmacology*, 12(6), 557-566.
- Volkow, N., Fowler, J., Wang, G., Hitzemann, R., Logan, J. y Schlyer, D. (1993). Decreased Dopamine D2 Receptor Availability is Associated with Reduced Frontal Metabolism in Cocaine Abusers. *Synapse*, 14, 169-177.
- Volkow, N., Fowler, J., Wolf, A., Schlyer, D., Shiue, C. y Alpert, R. (1990). Effects of Chronic Cocaine Abuse on Postsynaptic Dopamine Receptors. *Am J Psychiatry*, 147(6), 719-724.
- Volkow, N., Wang, G., Fischman, M., Foltin, R., Fowler, J. y Abumrad, N. (1997). Relationship between Subjective Effects of Cocaine and Dopamine Transporter Occupancy. *Nature*, 386, 827-30.
- Volkow, N., Wang, G., Fowler, J., Fischman, M., Foltin, R., Abumrad, N., Gatley, S., Logan, J., Wong, C., Gifford, A., Ding, Y., Hitzemann, R. y Pappas, N. (1999b). Methylphenidate and Cocaine have Similar in Vivo Potency to Block the Dopamine Transporters in the Human Brain. *Life Sci*, 65, 7- 12.
- Volkow, N., Wang, G., Fowler, J., Gatley, S., Logan, J. y Ding Y. (1999c). Blockade of Striatal Dopamine Transporters by Intravenous Methylphenidate is not Sufficient to Induce Self-reports of ‘‘high’’. *J PharmacolExpTher*, 288, 14-20.
- Volkow, N., Wang, G., Fowler, J., Logan, J., Franceschi, D. y Maynard, L. (2002). Relationship between Blockade of Dopamine Transporters by Oral Methylphenidate and the Increases in Extracellular Dopamine: Therapeutic

Implications. *Synapse*, 43, 181-187.

- Volkow, N.D., Fowler, J.S., Logan, J., Alexoff, D., Zhu, W., Telang, F. y Apelskog-Torres, K. (2010). Effects of Modafinil on Dopamine and Dopamine Transporters in the Male Human Brain: Clinical Implications. *Jama*, 301(11), 1148-1154.
- Volkow, N.D., Wang, G.J., Tomasi, D., Kollins, S.H., Wigal, T.L., Newcorn, J.H. y Swanson, J.M. (2012). Methylphenidate-Elicited Dopamine Increases in Ventral Striatum are Associated with Long-Term Symptom Improvement in Adults with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Journal of Neuroscience*, 32(3), 841-849.
- Volkow, N., Chang, L., Wang, G., Fowler, J., Ding, Y., Sedler, M. y Pappas, N. (2001). Low Level of Brain Dopamine D2 Receptors in Methamphetamine Abusers: Association with Metabolism in the Orbitofrontal Cortex. *American Journal of Psychiatry*, 158(12), 2015-2021.
- Vosburg, S.K., Hart, C.L., Haney, M., Rubin, E. y Foltin, R.W. (2010). Modafinil does not Serve as a Reinforcer in Cocaine Abusers. *Drug Alcohol Depend*, 106(2-3), 233-236.
- Wang, Y.M., Gainetdinov, R.R., Fumagalli, F., Xu, F., Jones, S.R., Bock, C.B. y Caron, M.G. (1997). Knockout of the Vesicular Monoamine Transporter 2 Gene Results in Neonatal Death and Supersensitivity to Cocaine and Amphetamine. *Neuron*, 19(6), 1285-1296.
- Wang, G., Volkow, N., Hitzemann, R., Wong, C., Angrist, B., Burr, G., Pascani, K., Pappas, N. Lu, A. Cooper, T. y Lieberman, J.A. (1997). Behavioral and Cardiovascular Effects of Intravenous Methylphenidate in Normal Subjects and Cocaine Abusers. *Eur Addict Res*, 3, 49-54.
- Wilhelm, C.J., Johnson, R.A., Amy, J., Eshleman, A. y Janowsky, A. (2008). Lobeline Effects on Tonic and Methamphetamine-induced Dopamine Release. *Biochem Pharmacol*, 144(5), 724-732.
- Warren, B., Iniguez, S., Alcantara, L., Wright, K., Parise, E., Weakley, S. y Bolaños-Guzman, C. (2011). Juvenile Administration of Concomitant Methylphenidate and Fluoxetine Alters Behavioral Reactivity to Reward and Mood related Stimuli and Disrupts Ventral Tegmental Area Gene Expression in Adulthood. *J Neurosci*, 31, 10347-10358.
- Weihe, E., Schäfer, M.K.H., Erickson, J.D. y Eiden, L.E. (1994). Localization of Vesicular Monoamine Transporter Isoforms (VMAT1 and VMAT2) to Endocrine Cells and Neurons in rRat. *Journal of Molecular Neuroscience*, 5(3), 149-164.
- Wilson, J.M., Kalasinsky, K.S., Levey, A.I., Bergeron, C., Reiber, G., Anthony, R.M. y Kish, S. (1996). Striatal Dopamine Nerve Terminal Markers in Human, Chronic Methamphetamine Users. *Nature Medicine*, 2(6), 699-730.
- Wilson, J.M., Shannak, K., Kish, S.J., Levey, A.I., Bergeron, C., Deck, J. y Niznik, H.B. (1996). Striatal Dopamine, Dopamine Transporter, and Vesicular Monoamine Transporter in Chronic Cocaine Users. *Annals of Neurology*, 40(3), 428-439.
- Wimalasena, K. (2011). Vesicular Monoamine Transporters: Structure-function,

- Pharmacology, and Medicinal Chemistry. *Medicinal Research Reviews*, 31(4), 483-519.
- Yano, M. y Steiner, H. (2005a). Methylphenidate (Ritalin) induces Homer 1a and zif 268 Expression in Specific Corticostriatal Circuits. *Neuroscience*, 132, 855-865.
- Yano, M. y Steiner, H. (2005b). Topography of Methylphenidate (Ritalin)-induced Gene Regulation in the Striatum: Differential Effects on c-fos, Substance P and Opioid Peptides. *Neuropsychopharmacology*, 30, 901-915.
- Yoo, J., Kitchen, I. y Bailey, A. (2012). The Endogenous Opioid System in Cocaine Addiction: What Lessons have Opioid Peptide and Receptor Knockout Mice Taught us. *Br J Pharmacol*, 166, 1993-2014.
- Young, J.W. y Geyer, M.A. (2010). Action of Modafinil. Increased Motivation Via the Dopamine Transporter Inhibition and D1 receptors? *Biological Psychiatry*, 67(8), 784-787.
- Zolkowska, D., Jain, R., Rothman, R.B., Partilla, J.S., Roth, B.L., Setola, V. y Baumann, M. H. (2009). Evidence for the Involvement of Dopamine Transporters in Behavioral Stimulant Effects of Modafinil. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 329(2), 738-746.

CAPÍTULO 4 DERIVADOS ANFETAMÍNICOS

Elena Escubedo
Jordi Camarasa
David Pubill
Raúl López-Arnau

Breve introducción histórica de los derivados anfetamínicos

La historia de las drogas psicoestimulantes inició en China, ya que desde hace más de 5 000 años, en esa región se tiene constancia de la utilización de una planta denominada Ma Huang, que se usaba para el tratamiento del asma y que contiene como principio activo la efedrina, la cual constituye la base estructural de las anfetaminas. En 1887, la anfetamina fue sintetizada por primera vez como producto racémico por el químico alemán L. Eldeano, con la intención de introducir en el mercado un nuevo estimulante respiratorio. De inicio se comercializó con el nombre de Benzedrina® como un inhalador para la congestión nasal, sin que se fijara la atención en el efecto psicoestimulante del compuesto.

Así, en el decenio de 1930-39, la d-anfetamina (isómero dextro) se incorporó al arsenal terapéutico en forma de inhalador como un producto de venta sin receta y como un medicamento indicado para el tratamiento de los resfriados y el asma. Pero muy pronto apareció el uso recreativo de la d-anfetamina. El inhalador se convirtió en el sustituto lícito de la cocaína, que en 1914 fue declarada ilegal en EUA (Escohotado, 1996).

A partir de 1940 la d-anfetamina comenzó a utilizarse como adelgazante, ya que era bien conocida su capacidad de disminuir la sensación de apetito y prolongar el tiempo entre comidas. Sin embargo, pronto se vio que este efecto no persistía cuando se hacían estudios a largo plazo, ya que la cantidad total de alimentos ingeridos no es significativamente inferior pues, por las características de estos productos, los pacientes comen con más rapidez.

Durante la Segunda Guerra Mundial la d-anfetamina fue utilizada para disminuir la sensación de cansancio y la fatiga, lo cual hizo que se sintetizaran grandes cantidades de esta sustancia. Al finalizar la contienda había grandes stocks. ¿Qué hacer con ellos? Pues bien, al terminar el conflicto bélico, el gobierno japonés vendió casi todas las existencias de anfetamina a sus ciudadanos, por lo que en 1954 se estimó que 2% de la población japonesa era adicta a la anfetamina.

Un derivado de la d-anfetamina es la metanfetamina, la cual es más potente y fácil de obtener que su antecesora. Fue sintetizada por primera vez en 1919, precisamente en Japón. El polvo cristalino era soluble en agua, por lo que era fácil de inyectar. Durante la Guerra de Vietnam fue utilizada para aumentar la vigilancia, la confianza, los sentimientos de fuerza mayor y suprimir el apetito de los combatientes (Yudko et al., 2003). En EUA, durante el decenio de 1950-59, los comprimidos fabricados de manera legal tanto de d-anfetamina como de metanfetamina (comercializada con el nombre de Metedrina®) fueron utilizados por estudiantes universitarios, conductores de camiones y atletas. Tras declarar la ilegalidad de la cocaína, la metanfetamina se convirtió en su sustituto ideal. En el decenio de 1960-69, el mercado de la metanfetamina ya era una actividad por completo ilícita; y de este compuesto tan sólo se contemplaba su uso recreacional (Usó, 1996).

De entre los derivados anfetamínicos con potencial adictivo cabe citar que en la

víspera de Navidad de 1912, la compañía farmacéutica Merck presentó el registro de una nueva patente sobre un derivado de la d-anfetamina, la 3,4 metilendioximetanfetamina o MDMA, que luego se conoció con el nombre de éxtasis, como precursor de un medicamento que se consideraba que sería efectivo en el control de las hemorragias. A pesar de algunos rumores, no existen pruebas concluyentes de que Merck fuera consciente de que se trataba de un compuesto psicoactivo.

Gracias a un material desclasificado de 1969, se sabe que el ejército estadounidense llevó a cabo experimentos con MDMA en animales de laboratorio. Lo que se esperaba descubrir no está claro, pero la investigación fue etiquetada como “sensible”. Asimismo, en 1959 la compañía Merck inició estudios para investigar el uso potencial de la MDMA como un psicoestimulante (López-Muñoz et al., 2004).

En 1972, la policía de Chicago por primera vez efectuó la confiscación de MDMA en una discoteca, y de esta manera se inauguró el binomio drogas de síntesis y fiestas, que a partir de entonces se denominaría raves parties (Camí, 1995). El consumo de éxtasis se disparó, por lo que el gobierno de EUA y luego otros países europeos tomaron conciencia del problema. El desenfreno llegó al límite cuando un sacerdote, Michael Clegg, comenzó abiertamente a vender MDMA en Texas, incluso se autodenominó “el misionero del éxtasis”. Era el año de 1984 y fue cuando el gobierno federal estadounidense decretó la ilegalidad del éxtasis.

El último capítulo de este viaje alrededor de los derivados anfetamínicos lo constituyen las denominadas smart drugs o legal highs, a las cuales es fácil acceder a través de tiendas on-line. Si en España, en el decenio de 1980-89 la droga de abuso predominante fue la heroína con las consecuencias que son bien conocidas de fallecimientos, infecciones, etc., en el decenio de 1990-99 la cocaína ocupó su lugar como la droga de mayor consumo. A finales del siglo XX, el éxtasis fue el principal representante.

A partir de 2008, cuando se restringió el acceso a los precursores necesarios para la síntesis de la MDMA y disminuyó de manera notable su consumo, el mercado ilegal reaccionó con las nuevas drogas emergentes. El concepto de droga emergente hace referencia a aquellas sustancias de síntesis introducidas en los últimos 10 años, que se han relacionado con el ambiente de las discotecas y son comercializadas a través de internet.

La mayoría de las 41 sustancias psicotrópicas nuevas, que fueron identificadas en 2010, son catinonas o cannabinoides sintéticos. Con 15 nuevos derivados detectados en ese año, las catinonas sintéticas constituyen en la actualidad, después de las fenetilaminas, la segunda familia más grande de drogas que están bajo vigilancia del sistema establecido por la Unión Europea (UE).

Las llamadas catinonas, de las que se hablará más adelante, son compuestos sintéticos derivados del alcaloide principal del khat, una planta que ya se conocía y se usaba por su capacidad estimulante en la zona del cuerno de África (Somalia y Yemen). De entre los derivados sintéticos, la mefedrona o 4-metilmecatínona es el más abundante. La metilona, otro derivado sintético, presenta en su estructura el grupo metilendioxi, lo cual la asemeja de manera notable a la MDMA.

Desde 2007 existe constancia de la venta a través de internet de mefedrona, donde este compuesto se ofrece como abono para plantas, también como sal de baño, o bien, como reactivo químico para investigación y siempre con la advertencia “no apto para el consumo humano”.

Se consume como tal o como falso éxtasis y las vías de administración son diversas: oral, inhalatoria, rectal, intramuscular y endovenosa. Los únicos datos de los efectos en humanos proceden de los propios consumidores, quienes refieren unos efectos simpaticomiméticos muy similares a los de las anfetaminas y de intensidad intermedia entre el éxtasis y la cocaína. El registro de algunos fallecimientos relacionados de manera directa con la mefedrona, provocaron que las autoridades del Reino Unido decretaran su prohibición en abril del 2010, seguida por una Directiva de la UE de diciembre de 2010. En España, la ilegalidad de esta sustancia tiene como fecha febrero de 2011.

La metanfetamina

Durante mucho tiempo y aún en la actualidad, la metanfetamina ha constituido un grave problema de salud pública. Uno de los países más afectados por el abuso de esta sustancia son EUA, donde alrededor de 569 000 personas mayores de 12 años consumen de forma habitual metanfetamina con finalidades no médicas (National Survey on Drug Use y Health, 2014).

En México, entre 2010 y 2014, se apreció un incremento cercano a seis puntos en el consumo de metanfetaminas. Entre 2007 y 2014, el consumo de anfetaminas en el mes previo a la Encuesta Nacional de Adicciones registró una tasa media de crecimiento real de 6.9% por año para el éxtasis y de 3.8% para la metanfetamina. Las regiones Nororiental y Occidental de México destacan como las dos zonas del país donde se han registrado mayores aumentos de este consumo; sin embargo, las regiones Noroccidental y Occidental se perfilan como las zonas donde más se concentra este consumo (Díaz et al., 2015).

¿Qué es la metanfetamina?

La metanfetamina es una molécula derivada de la feniletilamina, la (RS)-N-metil-1-fenilpropan-2-amina.

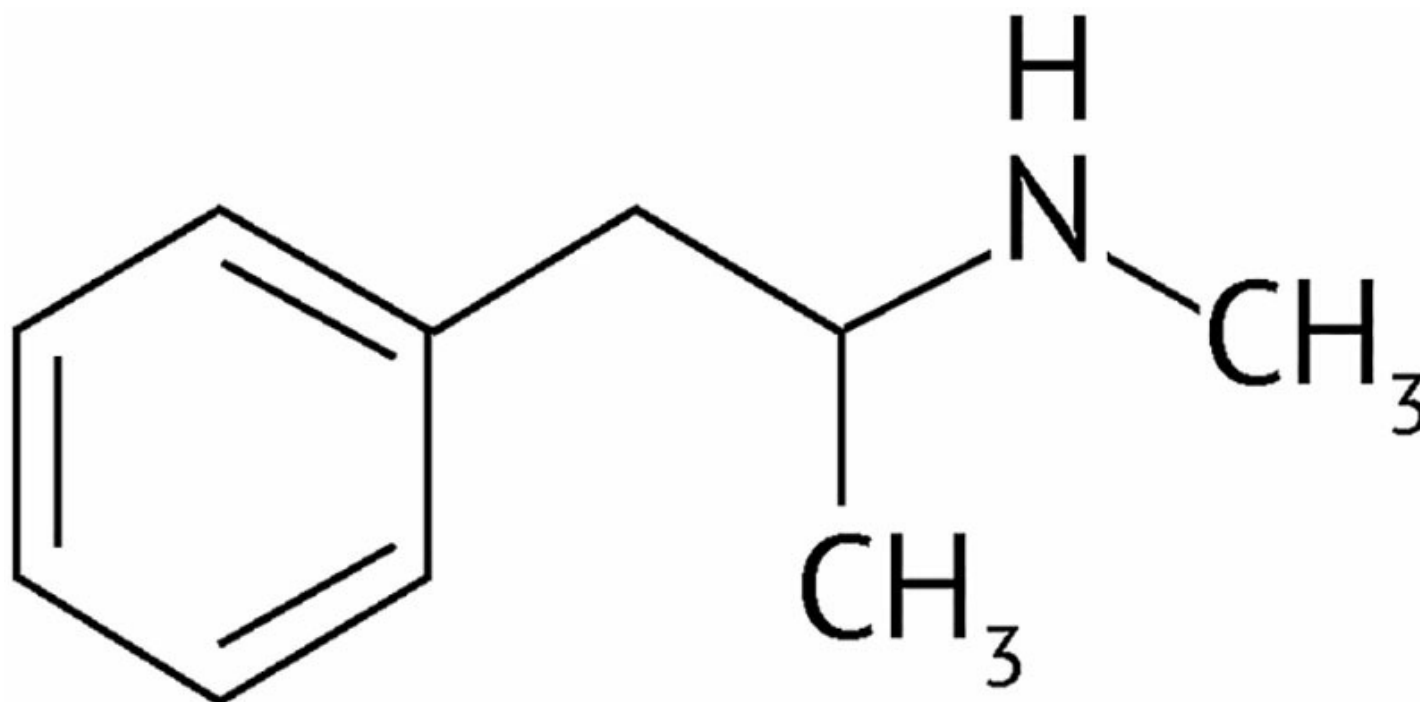


Figura 4-1. Estructura de la metanfetamina

Actúa como un psicoestimulante de elevado poder adictivo que afecta el Sistema

Nervioso Central (SNC). También se le conoce con los nombres de anfeta, meta o tiza en español, y como speed, meth y chalk en inglés. El clorhidrato de metanfetamina se presenta en forma de grandes cristales transparentes parecidos al hielo, que se pueden inhalar fumándolos, por eso, en esta forma se le conoce como hielo (ice). Como metanfetamina base, es un polvo blanco o color hueso, cristalino, inodoro y muy amargo que se puede ingerir o inhalar por la nariz. También se puede mezclar con un líquido e inyectarse. En la forma de cristal se fuma en una pequeña pipa de vidrio (NIDA, 2014a).

La anfetamina y la metanfetamina son sustancias psicoestimulantes que poseen estructura química y propiedades farmacodinámicas muy semejantes (Balster y Schuster, 1973). De inicio, la metanfetamina fue desarrollada como un derivado de la anfetamina con finalidades terapéuticas, sin embargo, pronto se apreció que difería de ésta en que cuando se usan en dosis similares, los niveles de metanfetamina que alcanzan el SNC son mayores y más rápidos; por lo tanto, es una droga estimulante más poderosa con efectos más duraderos y dañinos sobre el SNC que la anfetamina. La mayor liposolubilidad de la metanfetamina favorece su paso a través de la barrera hematoencefálica, lo cual es fundamental para su elevada capacidad reforzadora o adictiva. Además, la metanfetamina tiene una vida media mayor que otros psicoestimulantes, y como resultado, produce efectos conductuales de mayor duración: 8 a 13 horas en el caso de la metanfetamina y 1 a 3 horas en el de la cocaína (Barr et al., 2006).

Tanto por vía oral como por vía inhalatoria (cuando se fuma) o nasal (esnifa) las dosificaciones son parecidas, pero la “subida” o “subidón” (high) es mucho más intenso por la vía inhalatoria, es menor por la vía nasal y más lento por la oral. Sin embargo, la duración del estado eufórico es en sentido opuesto.

Los principales efectos de la metanfetamina son la sensación de energía y euforia, con un incremento en el nivel de alerta y rendimiento intelectual, así como disminución de la necesidad de dormir y comer.

Así como ocurre con otros estimulantes similares, el consumo de metanfetamina con frecuencia se realiza en ciclos de abuso desmesurado (o atracón) y desplome (binge y crash). Debido a que los efectos placenteros de la metanfetamina desaparecen antes de que lo haga su concentración en la sangre, los usuarios tratan de mantener la sensación de euforia durante más tiempo usando la droga de manera repetida. En algunos casos, las personas que abusan de la metanfetamina se entregan a la droga en una forma excesiva y continua que se conoce como “corrida” (run); incluso, dejan de comer y de dormir mientras continúan con el abuso de la droga, a veces durante varios días (NIDA, 2013).

Mecanismo de acción de la metanfetamina

La metanfetamina es un estimulante adrenérgico indirecto, es decir, estimula la liberación de noradrenalina (NA) de sus depósitos internos (vesículas sinápticas), aunque su efecto no se circunscribe a este neurotransmisor (NT), sino que también se manifiesta a nivel de dopamina (DA) y en menor grado de serotonina (5-HT). Esta falta de selectividad por un NT se debe a que esta droga afecta los procesos de liberación y recaptación del NT, que en el caso de la NA y la DA son muy parecidos. La liberación de 5-HT comparte mecanismos similares con las anteriores, por lo que también resulta afectada (Fleckenstein et al., 2000).

Neurotransmisión noradrenérgica-dopaminérgica

El soma neuronal produce ciertas enzimas que están implicadas en la síntesis de la mayoría de los NT. Estas enzimas actúan sobre determinadas moléculas precursoras captadas por la neurona para formar el correspondiente NT. Éste se almacena en la terminación nerviosa dentro de vesículas sinápticas gracias a un transportador vesicular (VMAT) dependiente de protones, de tal manera que la vesícula posee un pH ácido en su interior que asegura el correcto funcionamiento del VMAT. Cuando llega un impulso nervioso a la neurona presináptica, éste produce la apertura de los canales de calcio voltaje-dependientes, entonces el ion entra en la neurona y desencadena el proceso de liberación del NT al espacio sináptico. En concreto, el calcio precipita el movimiento de las vesículas hacia la membrana plasmática, donde se fusionarán con dicha membrana liberando el contenido vesicular a la hendidura sináptica. Este proceso se conoce como exocitosis.

Los NT que se difunden a través de la hendidura sináptica se unen de inmediato a sus receptores y los activan induciendo una respuesta fisiológica. La interacción NT-receptor concluye con rapidez para que el mismo receptor pueda ser activado de nuevo. Para ello, el NT es captado de inmediato o reabsorbido por la terminación presináptica (recaptación-1) a través de un transportador (véase el transportador de dopamina [DAT] en figura 4-2), y en el interior de la terminal volverá a ser almacenado en la vesícula sináptica; pero antes, en el mismo citosol, una pequeña parte sufrirá un proceso de degradación mediado por las enzimas correspondientes (monoamino oxidasa [MAO] y catecol-O-metiltransferasa [COMT]) (Mangels, 2003).

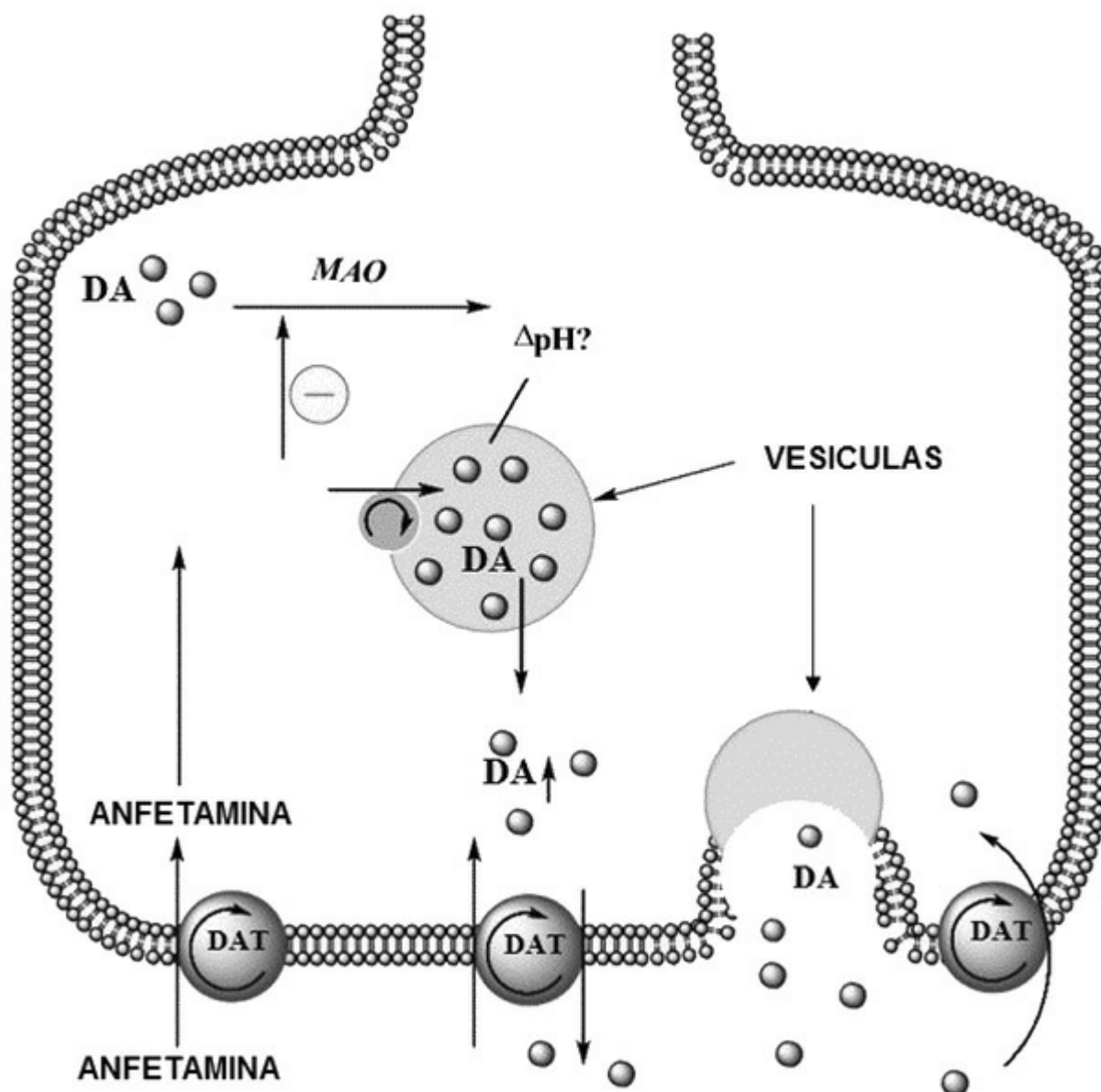


Figura 4-2. Efecto de las anfetaminas sobre una terminal neuronal dopaminérgica. Dopamina (DA); monoamino oxidasa (MAO); transportador de dopamina (DAT); gradiente de pH (DpH) (tomado con autorización de López-Arnau, 2014)(Termina figura)

La estructura de la metanfetamina se parece tanto a la de la NA y la DA, que puede ser llevada al interior de las terminales adrenérgicas y dopaminérgicas por medio del mecanismo de transporte o recaptación tipo 1. Una vez en la terminal, se une al VMAT y es captada hacia el interior de las vesículas sinápticas provocando una alcalinización de dichos orgánulos. A continuación se produce una liberación del NT de la vesícula al citosol.

Es probable que el movimiento de la anfetamina, del citoplasma al interior de la vesícula sináptica, promueva este transporte reverso de monoaminas (Erickson et al., 1996; Reith y Coffey, 1994), ya que es un fenómeno general de las proteínas transportadoras. Sin embargo, también se propone que la entrada de la metanfetamina al interior de la vesícula sináptica produce una alteración en el gradiente

electroquímico de protones que es necesaria para el almacenamiento vesicular del NT (Sulzer et al., 1995; Sulzer y Rayport, 1990). Ya sea que uno de estos mecanismos sea el responsable, o ambos los sean, la metanfetamina produce una salida del NT de la vesícula sináptica al citosol, donde la degradación del mismo no se producirá porque la propia metanfetamina es un inhibidor de la MAO. El NT acumulado en el citosol será liberado al espacio sináptico por un fenómeno conocido como transporte reverso, el cual es distinto a la exocitosis que media la liberación de NT cuando llega un impulso nervioso. Esta reversión del transportador, que funciona en sentido inverso transportando de adentro a fuera de la terminal, es la razón por la que se dice que la metanfetamina además actúa como un inhibidor de la recaptación de NA, DA y 5-HT, ya que los transportadores funcionan en sentido contrario.

En resumen, todo este proceso ocasiona concentraciones muy elevadas de NA y DA en el citosol y en la sinapsis (en menor grado de 5-HT), lo que en ocasiones puede derivar en una toxicidad para las terminales nerviosas.

Efectos agudos o inmediatos de la metanfetamina

A dosis moderadas, la metanfetamina es un poderoso estimulante del SNC que reduce la sensación de fatiga y favorece la atención, y al mismo tiempo disminuye el sueño y el apetito (NIDA, 2013). De ahí se deriva el uso que se le dio a las anfetaminas en diversas contiendas bélicas con el fin de mantener despiertos a los soldados durante muchas horas. También explica su aplicación en el tratamiento de la narcolepsia y la obesidad.

En la década de 1970-79 se difundió el uso de las anfetaminas entre los estudiantes para facilitar la concentración y estudiar durante más horas. En los últimos años esta práctica ha vuelto a ser común, aunque para este fin ahora se utilizan psicoestimulantes comercializados para el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (Ilieva et al., 2013; NIDA, 2014b).

Los efectos placenteros de las anfetaminas se deben a un notable aumento de la concentración de DA en la sinapsis, en especial a nivel del núcleo accumbens (Nacc). La DA es un NT que media la motivación, la experiencia del placer y también la función motora. Su aumento en el Nacc es un mecanismo de acción compartido por la mayoría de las drogas de abuso.

Sin embargo, a las mismas dosis que esta sustancia reporta algún efecto deseable, también puede causar una variedad de problemas cardiovasculares, incluyendo un aumento en la frecuencia cardíaca, latido irregular del corazón y elevación de la presión arterial. Una sobredosis de la droga puede aumentar la temperatura corporal a niveles peligrosos (hipertermia) y producir convulsiones (Alldredge et al., 1989), que si no se tratan de inmediato tienen resultados fatales (NIDA, 2013).

Efectos a largo plazo de la metanfetamina

El consumo de metanfetaminas puede provocar efectos adversos a nivel neuropsiquiátrico, tanto en el caso de la exposición aguda a la droga como por su consumo en “atracción”, en su retirada o abstinencia, así como en el uso crónico. Los efectos más problemáticos se relacionan con la adicción, estados psicóticos y comportamiento agresivo, pero también se describe una gran variedad de alteraciones de la función cognitiva (véase la tabla 4-1).

Tabla 4-1. Efectos adversos neuropsiquiátricos y comorbilidades asociados al consumo de metanfetamina					
Síntomas			Hallazgos neurobiológicos		Comorbilidad
Consumo agudo o en atracción	Retirada	Consumo crónico	Molecular	Regional	
Problemas cognitivos (errores en la recuperación de episodios de la memoria)	Depresión	Adicción a la metanfetamina	↓Niveles tirosina hidroxilasa, ↓transportador de DA y de 5-HT, ↓receptores dopamina D2	Aumento y disminución del metabolismo energético	Abuso de otras sustancias adictivas
Síntomas psicóticos	Fatiga	Psicosis	Sensibilización a la liberación de DA	Cambios en la densidad de la materia gris	Trastornos del estado de ánimo
Ansiedad	Alteraciones del sueño	Esquizofrenia (?)		Reducción de la integridad neuronal	Ansiedad
Insomnio	Agitación	Ansiedad, insomnio		Cambios en la densidad de la materia blanca	Trastorno por déficit de atención e hiperactividad
Agresividad	Irritabilidad	Deterioro cognitivo		Activación microglial	Trastorno de personalidad antisocial
	Dificultades de concentración	Tendencias suicidas		Alteración de los patrones EEG	Enfermedad de Parkinson (?)
Fuente: adaptada de Harro (2015).					

La frecuencia con la que aparecen efectos adversos de este tipo se relaciona de manera directa con el tiempo y dosis de consumo. Aunque estos síntomas pueden desaparecer, algunos persisten durante un largo periodo (Harro, 2015).

El primer efecto adverso de un consumo crónico de metanfetamina que debe señalarse es la adicción a esta sustancia (Pérez-Mañá et al., 2013). La adicción es una enfermedad crónica que tiene recaídas y que se caracteriza por la búsqueda y uso compulsivo de la droga; además, es acompañada por cambios funcionales y moleculares en el cerebro (NIDA, 2013). Con el abuso crónico de metanfetamina se puede desarrollar tolerancia a sus efectos placenteros. Entonces, con el fin de intensificar dichos efectos, los consumidores toman dosis más elevadas de la anfetamina, la consumen con mayor frecuencia o cambian la forma de administración.

Una vez establecido el cuadro de adicción, cuando el consumidor crónico de

metanfetamina cesa el uso de esta sustancia aparece el síndrome de abstinencia, cuya sintomatología de perfil depresivo incluye: depresión, ansiedad, agotamiento y un deseo irrefrenable por la droga (craving).

Pero independientemente del cuadro adictivo, el consumo crónico de metanfetamina genera cuadros que incluyen confusión, insomnio, pérdidas de memoria, trastornos emocionales y comportamiento violento. No obstante, son de especial gravedad los síntomas psicóticos que pueden manifestarse durante largo tiempo (meses o años después de abandonar el consumo), y que incluyen paranoia, alucinaciones y estereotipias (actividad motora repetitiva sin objetivo alguno) (Rusyniak, 2013).

El consumo abusivo y crónico de metanfetamina también se ha relacionado con trastornos cognitivos (Dean et al., 2013). Los estudios con neuroimágenes cerebrales muestran alteraciones en el sistema dopaminérgico que se asocian a una disminución en la velocidad motriz y a un deterioro en el aprendizaje verbal (Scott et al., 2007). Asimismo, se producen cambios estructurales y funcionales en las áreas del cerebro que se relacionan con las emociones y la memoria, lo cual explica muchos de los problemas emocionales y cognitivos que se observan en estos consumidores. Su persistencia o reversibilidad es materia de debate. En un estudio clínico realizado con neuroimágenes se demostró una recuperación en algunas regiones del cerebro después de una abstinencia prolongada (a los dos años, pero no a los seis meses), aunque en otras regiones, las funciones continúan alteradas después de dos años de abstinencia (Wang et al., 2004).

Los usuarios de metanfetamina pueden presentar depresión e ideación suicida mientras se produce el consumo de la droga o, de manera especial, tras la retirada (Kalechstein et al., 2007; Scott et al., 2007).

También es muy frecuente la pérdida importante de peso y la aparición de caries dental. El grado de la caries varía en gran medida, aunque es un fenómeno característico que se relaciona con el consumo de esta sustancia, de manera que se conoce con el nombre de meth mouth, e incluye caries extendida y fracturas en los dientes, lo que lleva a la pérdida de algunas o de todas las piezas dentales. Incluso, en varios informes se vinculan a la caries dental asociada con la metanfetamina con los efectos corrosivos de los productos químicos residuales de la síntesis de la droga o de sustancias que se añaden para adulterarla, como el amoníaco anhidro (presente en fertilizantes), fósforo rojo (presente en cajas de fósforos) y litio (presente en baterías) que, al fumarlos o inhalarlos podrían desgastar la capa de esmalte que protege al diente. También es probable que en este grado de caries dental influyan otros factores, como la xerostomía (boca seca por falta de salivación) que produce la metanfetamina, los periodos prolongados de mala higiene oral, el consumo frecuente de bebidas carbonadas y el clásico bruxismo (apretar y rechinar los dientes de forma involuntaria) que acompaña a la toma de anfetaminas (Curtis, 2006; Saini et al., 2005).

Comorbilidad de la metanfetamina

Se estima que los adictos a metanfetamina pueden consumir entre 500 y 1 400 mg de sustancia al día, repartidos en 1 a 5 tomas, y más de 20 veces por mes (Dean et al., 2013; Simon et al., 2002). Tal cantidad de sustancia supone un importante estrés para el correcto funcionamiento cerebral. Como consecuencia de esta sobrecarga, los estudios post mortem han mostrado anormalidades estructurales y bioquímicas en el cerebro de estos individuos. Los efectos hipertensivos de la metanfetamina suponen la frecuente aparición de hemorragias intracerebrales y subaracnoideas (Cadet et al., 2014; Olsen, 1977).

El sistema nigro-estriatal muestra signos de un déficit dopaminérgico que puede predisponer a un trastorno motor tipo parkinsoniano (Rusyniak, 2013). La enfermedad de Parkinson implica la pérdida de las neuronas dopaminérgicas en la sustancia nigra con déficit dopaminérgico en el núcleo putamen, mientras que el abuso de metanfetamina provoca alteraciones en las terminales nerviosas dopaminérgicas que están situadas en el núcleo caudado, pero no en el soma que se ubica en la sustancia nigra (Moszczynska et al., 2004). Además, una vez que los usuarios abandonan el consumo de manera definitiva, la lesión dopaminérgica se recupera (Volkow et al., 2001).

Por último, no se ha podido demostrar la interdependencia de distintas alteraciones psiquiátricas comórbidas entre los consumidores de metanfetamina. El consumo de metanfetamina es común en pacientes con trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) (Jaffe et al., 2005; Matsumoto et al., 2005) y se asocia con problemas cognitivos y de funcionamiento cotidiano más severos que los que se asocian de forma exclusiva con el TDAH (Obermeit et al., 2013). Debido a que el TDAH se desarrolla antes de que se inicie el consumo de metanfetamina, la coocurrencia se ha interpretado como una especie de automedicación. Uno de los genes implicados en el TDAH es el que codifica para la cadherina-13, también se ha asociado con la susceptibilidad a la dependencia a la metanfetamina (Hart et al., 2012). La sintomatología del TDAH es amplia, incluso si se expresa a nivel subclínico puede afectar la capacidad de adaptación social y predisponer al abuso de sustancias adictivas (Kiive y Harro, 2013)

La 3,4-metilendioximetanfetamina (MDMA, éxtasis)

La MDMA es un derivado anfetamínico que tiene una estructura química muy particular (el grupo metilendioxi unido al anillo bencénico) (véase la figura 4-3) que se relaciona con la sustancia alucinógena mescalina y con neurotransmisores de tipo monoamina como la serotonina y la dopamina, lo cual le confiere propiedades estimulantes y conductuales especiales, en comparación con otras sustancias como la metanfetamina.

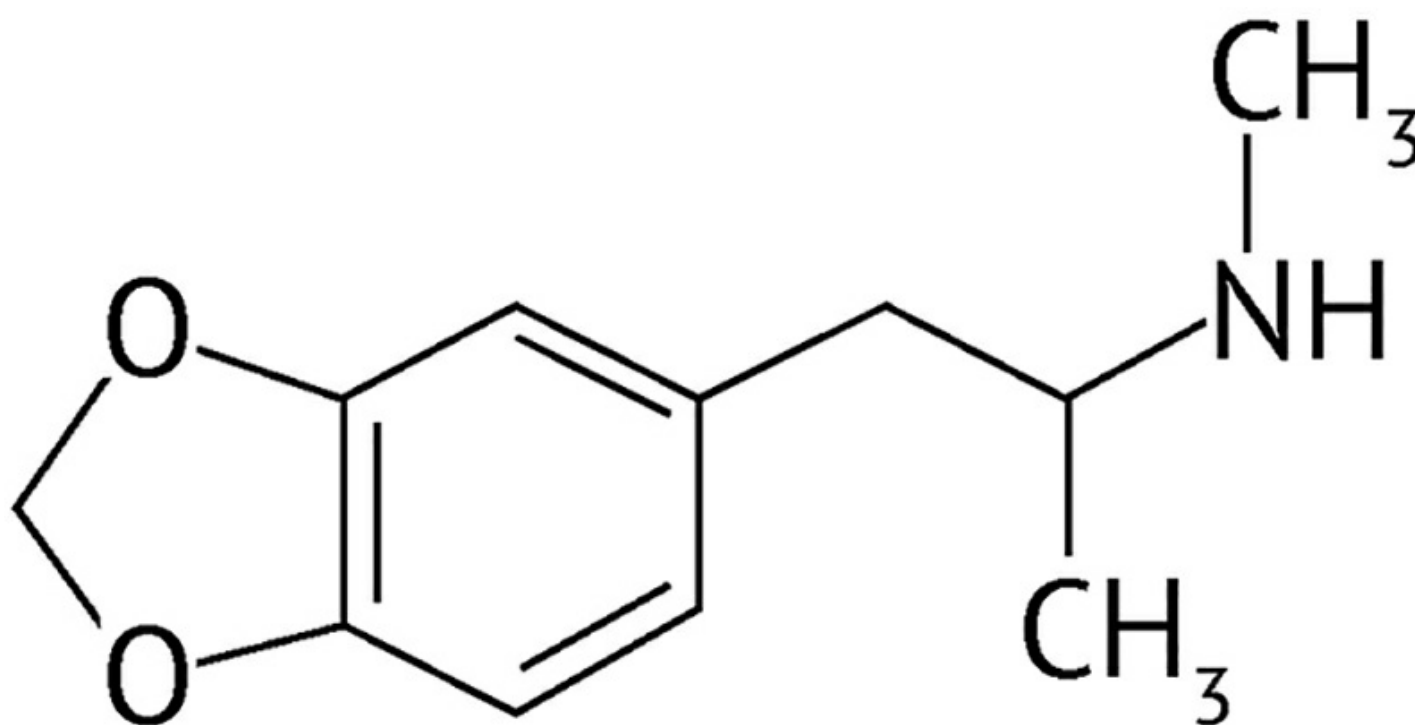


Figura 4-3. Estructura de la MDMA

Como se mencionó al inicio de este capítulo, la MDMA fue sintetizada y patentada por Merck en 1912 con el nombre de Metilsafrilamina®, como precursora de compuestos terapéuticamente activos. Se presenta como una mezcla de dos estereoisómeros (+/-), de los cuales el S-(+) es el más potente sobre sus principales dianas. Aunque se difundió información acerca de que el laboratorio pretendía su comercialización como supresor del apetito, la revisión de los archivos originales que llevaron a cabo Freudenmann et al. (2006) demuestra que no fue así y que hasta 1953 no se realizaron pruebas en humanos ni con fines militares (Pentney, 2001). En 1976, el químico californiano Alexander Shulgin sintetizó y experimentó con la droga y, como resultado, fue el primero en describir que la MDMA era una sustancia psicoactiva. De este modo, la MDMA fue presentada y utilizada por psicoterapeutas como herramienta coadyuvante de la psicoterapia, debido a sus propiedades empatógenas que incrementaban la autoestima del paciente y la comunicación con el terapeuta; entonces se le denominaba ADAM. De este modo se detectaron algunos

efectos colaterales, como el incremento de la tensión arterial, frecuencia cardíaca o ansiedad transitoria (Greer y Strassmann, 1985; Grinspoon y Bakalar, 1986). Esto provocó que, en 1977, en Reino Unido se decretara la ilegalidad de la MDMA. Mientras que a inicios del decenio de 1980-89 se empezó a utilizar en EUA como droga recreativa, “para pasárselo bien” y “buena para bailar”, y entonces adquirió la denominación de éxtasis, la cual sugería sus deseados efectos. Hasta que en 1985, la Drug Enforcement Administration (DEA) decretó la ilegalidad de la MDMA debido a su alto potencial de abuso, la ausencia de utilidad clínica, la falta de seguridad para ser usada bajo supervisión médica y la evidencia de que podía causar neurotoxicidad. La MDMA se vende de manera ilegal en forma de comprimidos para su administración oral, los cuales son coloreados y grabados con logotipos característicos. Suele consumirse en fiestas rave, techno o dance que se celebran en espacios multitudinarios. Gracias a sus efectos desinhibidores, estimulantes y supresores de la fatiga, esta droga facilita las relaciones personales y permite soportar largas sesiones de baile. El contenido en MDMA de los comprimidos de éxtasis varía en gran medida según el lote y fabricante (2 a 130 mg) (Parrott, 2004) y, con frecuencia, la sustancia es adulterada con otras drogas que pueden ser otros derivados anfetamínicos u otro tipo de sustancias que no tienen que ver con estos. Es importante mencionar que, a medida que fue posible controlar las moléculas utilizadas como precursores de su síntesis (safrol), ésta se hacía más difícil, y por lo tanto la pureza de los comprimidos disminuía. La producción de safrol se concentró en pocos países, como China e India, pero con los Juegos Olímpicos de Pekín, también se empezó a controlar más en ese país. A mediados del decenio de 1990-99, la pureza de los comprimidos de MDMA tocó fondo y, en años recientes, parece que su producción se ha vuelto a incrementar tras la importante pérdida de mercado que sufrió a principios del decenio de 2000-2010. De acuerdo con datos de 2013 de la United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC, 2015), a nivel mundial se estima que hay 18.8 millones de consumidores de éxtasis. Según el informe del observatorio europeo sobre drogas y toxicomanías de 2015 (EMCDDA, 2015), la prevalencia del consumo de éxtasis en Europa se ha estancado, con unas cifras de consumo de 0.6% (2.1 millones) en personas de 15 a 64 años y de 1.4% en jóvenes adultos de 15 a 34 años (1.8 millones de personas). En América, estas cifras son menores. Sin embargo, su producción y consumo se incrementaron en la última década en países del Este y Sudeste asiáticos, así como en Oceanía, que se convirtieron en los principales productores y distribuidores a nivel global (UNODC, 2015). En la actualidad, estas cifras se han reducido, a la vez que se ha observado un incremento en la producción de metanfetamina y nuevos psicoestimulantes de síntesis.

En años recientes se ha vuelto a proponer el uso de la MDMA en psicoterapia. En concreto, se han realizado algunos ensayos en humanos donde se utiliza como adyuvante en el tratamiento del estrés postraumático, con resultados positivos (Mithoefer et al., 2011, 2012), por lo que se espera su posible autorización para este fin en el año 2021.

Mecanismo de acción de la MDMA

La MDMA afecta al SNC y al sistema nervioso periférico, ya que actúa principalmente sobre los sistemas de monoaminas. Los estudios realizados con animales de experimentación han demostrado que la MDMA provoca la liberación de 5-HT y, en menor grado, de DA y NA de las terminales neuronales (Johnson et al., 1986; Schmidt et al., 1987). Tiempo después se demostró que, de manera similar a la anfetamina y la metanfetamina, la MDMA interacciona con los transportadores de monoaminas para provocar su liberación mediante un proceso no exocitótico (Berger et al., 1992; Crespi et al., 1997). Se trata, por lo tanto, de una droga en la que predomina la propiedad serotoninérgica (que es conferida por el grupo metilendioxi) (Montgomery et al., 2007), que es capaz de inhibir *in vitro* la función de los transportadores, pues de manera inicial se comporta como un sustrato de ese transportador y así compite con los sustratos naturales, las monoaminas y, después, induce el funcionamiento reverso del transportador para liberarlos al espacio sináptico. Esto explicaría, de inicio, la salida del NT recién sintetizado, antes de incorporarse a las vesículas. La administración previa de bloqueadores selectivos del SERT como la fluoxetina, inhibe los efectos agudos de la MDMA al impedir su interacción con éste y su posterior entrada al citosol (Gudelsky y Nash, 1996; Mechan et al., 2002).

El mecanismo por medio del cual la MDMA induce la liberación de monoaminas es complejo. Se ha descrito que la MDMA es capaz de alterar el almacenamiento vesicular, principalmente de 5-HT, al comportarse como sustrato del VMAT y revertir su funcionamiento, de manera análoga a como ocurre con el transportador de membrana. De este modo, la concentración citoplasmática de 5-HT presenta un enorme incremento y es liberada al espacio sináptico a través del SERT, mediante transporte reverso (Berger et al., 1992; Wichems et al., 1995; Gudelski y Nash, 1996; Crespi et al., 1997; Baumann et al., 2005; Partilla et al., 2006). El VMAT usa un gradiente de protones para funcionar, de manera que las anfetaminas, dadas sus características de base débil, pueden neutralizar dicho gradiente y bloquear la incorporación de las monoaminas sintetizadas en el citosol a las vesículas (Fleckenstein y Hanson, 2003).

Estudios a nivel molecular también han demostrado que las anfetaminas como la MDMA son capaces de inducir cambios rápidos en la población de SERT, mediados por fosforilación a través de la proteína cinasa C (PKC), que provoca una rápida redistribución de estos desde la membrana plasmática a compartimentos endosomales (Ramamoorthy y Blakely, 1999; Cervinski et al., 2005; Jayanthi y Ramamoorthy, 2005). Esto se traduce en una disminución de la recaptación de 5-HT que se revierte con el paso del tiempo.

Además, la MDMA se comporta como un agonista débil de los receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A} ($K_i = 0 \mu\text{M}$) (Sadzot et al., 1989) y como un inhibidor de la MAO A, lo cual contribuye a potenciar los efectos de las monoaminas liberadas (Leonardi y Azmitia, 1994). Por último, la MDMA inhibe de forma prolongada la enzima limitante de la síntesis de 5-HT, la triptófano hidroxilasa (TPH) (Stone et al., 1988). Todo esto provoca que, después de la ingesta de éxtasis, se produzca una

escasez de 5-HT de cierta duración, hasta que la actividad biosintética vuelva a reponer los depósitos vaciados.

De forma paralela, experimentos realizados en animales han demostrado que la MDMA también induce la liberación de DA y en menor grado de NA, principalmente a través de mecanismos indirectos que son mediados por la previa activación de receptores 5-HT (Crespi et al., 1997; Gudelski y Yamamoto, 2008;).

Efectos neuropsiquiátricos de la MDMA

En humanos, los efectos neuropsiquiátricos producidos por la MDMA inician entre los 20 y 60 minutos posteriores a la ingestión oral, y llegan a su punto máximo entre 60 y 90 minutos después. Su duración oscila entre 3 y 5 horas, después de las cuales es frecuente repetir la toma. Dichos efectos se deben a que hay un predominio de la propiedad serotoninérgica. Así, ya sea por la 5-HT liberada o por sus moderados efectos agonistas, en los seres humanos se produce una activación de los receptores 5-HT_{2A} que, en el SNC, se traduce en que, con las dosis normalmente utilizadas, se provoca una alteración de las percepciones sin llegar a las alucinaciones (Sadzot et al., 1989). De este modo, la música, los sonidos, las luces y el contacto personal se perciben alterados y potenciados, por lo que se experimenta una sensación placentera y deseable que invita al baile y a relacionarse con los demás de forma desinhibida. Asimismo, desaparece la sensación de apetito y cansancio, lo que permite soportar largas sesiones de baile (Peroutka et al., 1988; Davison y Parrott, 1997; Parrott y Stuart, 1997). Como consecuencia de esta hiperactivación nerviosa, también aparecen otros síntomas como bruxismo, tensión mandibular, midriasis y una leve sensación de náusea.

Cuando desaparecen los efectos suele aparecer un periodo de depresión o “bajón”, debido al vaciamiento de las reservas de 5-HT y al tiempo que se necesita para restaurarlas. Esto puede provocar el deseo de volver a administrarse la droga o a tomar otros estimulantes para combatir dicho estado, aunque no se considera un verdadero síndrome de abstinencia.

La MDMA provoca liberación de DA en el Nacc, lo cual activa el sistema de recompensa y por ello es capaz de generar adicción. Los estudios realizados en animales y humanos (revisado por Roger-Sánchez et al., 2016) demuestran que, en determinadas pautas de tratamiento, produce condicionamiento y recompensa en modelos murinos. En humanos, la frecuencia del consumo de MDMA se relaciona de manera significativa con la expectativa de un resultado placentero, y no presenta un potencial adictivo tan alto como la metanfetamina o la cocaína. Sin embargo, se ha informado de casos de personas que han desarrollado dependencia y que, debido a que se considera una droga de bajo riesgo, no han tomado conciencia de ello para disminuir el consumo o solicitar ayuda.

Efectos tóxicos de la MDMA

El consumo abusivo de MDMA está asociado a efectos tóxicos agudos a mediano y largo plazo. Entre la toxicidad aguda destaca la hipertermia, la aparición de hiperactividad/hiperexcitación que puede desembocar en psicosis, síndrome serotoninérgico, confusión mental y fallo cardíaco, hepático o renal. A pesar de la toxicidad descrita, el número de muertes relacionadas con el consumo de MDMA es relativamente bajo si se compara con el gran número de personas expuestas a esta droga (Schifano et al., 2003).

Se asume que muchos de los efectos tóxicos agudos de la MDMA se relacionan de manera directa con su concentración plasmática. Asimismo, el estudio de dichos efectos a partir del consumo en condiciones no controladas conlleva la dificultad adicional del desconocimiento de la dosis real administrada, la presencia de adulteraciones y el policonsumo de otras drogas (Forrest, 2003). Esto se complica con el hecho de que, a concentraciones elevadas, la MDMA presenta una farmacocinética no lineal, y debido a que las enzimas que participan en su metabolismo son altamente polimórficas en la especie humana. Entre éstas destaca el citocromo CYP2D6: las personas que tienen una baja actividad de dicha enzima tienden a acumular más MDMA en el organismo y, en teoría, tienen más riesgo de desarrollar toxicidad aguda. Sin embargo, en los metabolizadores rápidos, esta enzima es inactivada con rapidez por la MDMA, lo cual los convierte también en metabolizadores lentos frente a dosis posteriores.

La hipertermia es un efecto agudo que merece mención especial. Ésta se produce por un desajuste del centro termorregulador debido a la liberación masiva de 5-HT y, como la MDMA se suele consumir en ambientes con una alta densidad humana e intensa actividad física, se produce un elevado incremento de la temperatura corporal y de pérdida de líquidos por sudoración. La hipertermia, además de los riesgos fisiológicos que conlleva per se, se le ha relacionado con la neurotoxicidad (ver más adelante). Por su parte, la deshidratación y la pérdida de electrolitos, acompañadas de la ingesta masiva de agua baja en sales, puede conducir a un fallo renal y un shock (Greene et al., 2003). La hiperactivación de receptores serotoninérgicos a nivel cardíaco puede ser responsable de algunos casos de infarto y muerte (Möller et al., 2010).

La toxicidad a medio y largo plazo se asocia con una neurodegeneración del sistema serotoninérgico (neurotoxicidad). Se han realizado numerosas investigaciones tanto en animales de experimentación como en humanos, encaminadas a estudiar y determinar el mecanismo responsable de dicha neurotoxicidad. Si bien los resultados apuntan a una combinación de varios factores (revisado por Capela et al., 2009), todas las investigaciones coinciden en la aparición de cambios neuroquímicos y morfológicos de las neuronas serotoninérgicas a largo plazo, que se resumen en una disminución de los niveles de 5-HT y de su principal metabolito (ácido 5-hidroxi-indolacético, 5-HIAA), una disminución de sus transportadores, de la actividad TPH y la degeneración del axón de la neurona serotoninérgica (Battaglia et al., 1988; Ricaurte

et al., 2000). La hipertermia favorece dicha toxicidad, mientras que la hipotermia la atenúa. Muchos trabajos atribuyen este problema a un metabolito tóxico de la MDMA, aunque el estrés oxidativo que es producido por especies reactivas de oxígeno (ROS), parece ser el ejecutor final del daño. La fuente de los ROS, entre los que destacan peróxidos de hidrógeno y el peroxinitrito, podría ser diversa: oxidación mitocondrial de la 5-HT atrapada en el interior de la terminal tras el bloqueo del SERT; metabolismo por la MAO-B de la dopamina que pudo ser recaptada cuando las terminales serotoninérgicas se encuentran mermados de 5-HT; así como la excitotoxicidad mediada por la liberación concomitante de glutamato o la activación sostenida de receptores nicotínicos permeables al calcio (Pubill et al., 2011). Las ROS dañan las mitocondrias, así como diversos componentes estructurales como los lípidos de membrana y los ácidos nucleicos.

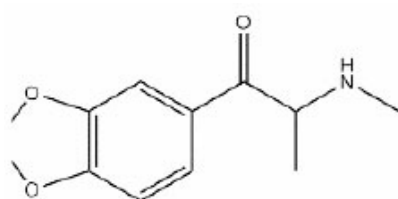
En términos clínicos, esta neurodegeneración se relaciona con una pérdida gradual de las funciones cognitivas, como la memoria y la concentración, así como la habilidad para realizar tareas complejas (Parrott, 2013). También se observa que los sujetos que consumen MDMA presentan una impulsividad y agresividad mayores, así como un comportamiento violento, en ocasiones. Además, también se ha observado una mayor incidencia de patologías psiquiátricas (depresión, psicosis, entre otras), además de manifestaciones como temblores y espasmos musculares.

En estudios tomográficos realizados en sujetos humanos no consumidores, consumidores recientes y ex consumidores, se han evidenciado reducciones significativas en la densidad de SERT en los consumidores, es decir, los que llevaban un largo periodo de abstinencia habían recuperado de manera total o parcial dicha densidad (McCann et al., 1998; Reneman et al., 2001; McCann et al., 2008). Al estudiar la relación entre la densidad del SERT y la puntuación en las pruebas cognitivas, sólo se encontró una correlación directa y positiva en los individuos control, que se perdía en los consumidores, lo cual indica que la recuperación del SERT no necesariamente comprende el restablecimiento de las capacidades cognitivas mermadas.

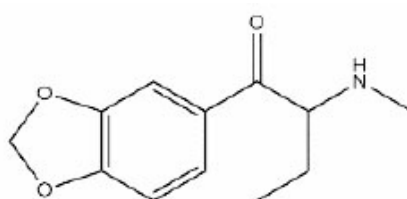
Nuevos derivados anfetamínicos: las catinonas sintéticas

El mercado actual de las drogas de abuso parece ser más dinámico y cada vez está menos basado en una serie de sustancias extraídas de plantas. Esto también ha generado cambios en sus pautas de consumo. La evolución en este campo es extremadamente rápida, ya que aparecen nuevas sustancias a un ritmo creciente y a la vez alarmante. El número de nuevas sustancias psicoactivas en el mercado mundial se duplicó en el periodo 2009-2013. En diciembre de 2013, el número de esas sustancias que fue comunicado por la Oficina de las Naciones Unidas Contra la Droga y el Delito (ONUDD, 2014) llegó a 348 frente a 251 en julio de 2012 y 166 en 2009. La falta de datos farmacológicos y toxicológicos dificulta cualquier especulación sobre las consecuencias para la salud de su consumo a largo plazo, aunque cada vez hay más datos de que algunas de estas sustancias causan problemas que requieren tratamiento médico e incluso se han registrado casos de muerte (EMCDDA, 2013).

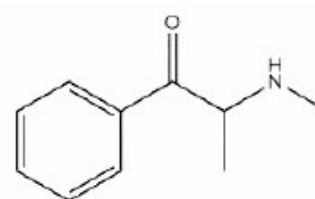
En los últimos años destaca la aparición de nuevos agonistas sintéticos de receptores cannabinoides, fenetilaminas, piperazinas y en especial de catinonas sintéticas. La estructura química de la catinona, principal alcaloide del khat (*Catha Edulis* L.) se considera como el prototipo a partir del cual se han desarrollado un gran número de derivados. Existen alrededor de 30 catinonas sintéticas, y todas pueden ser consideradas como derivados de fenetilamina con un grupo cetona en la posición β de la cadena lateral (véase la figura 4-4).



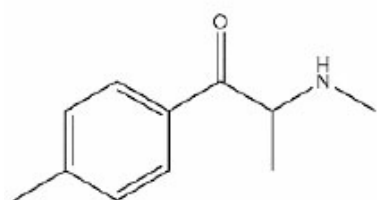
METILONA



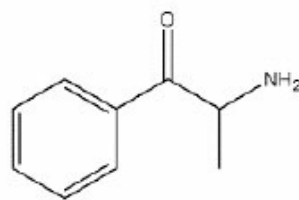
BUTILONA



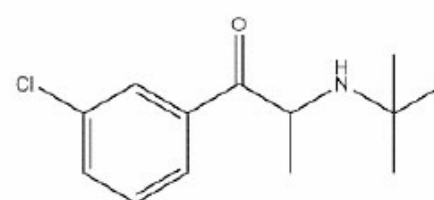
METCATINONA



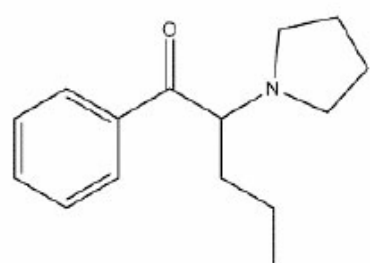
MEFEDRONA



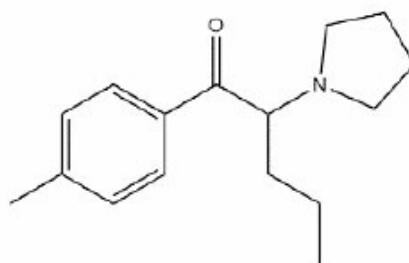
CATINONA



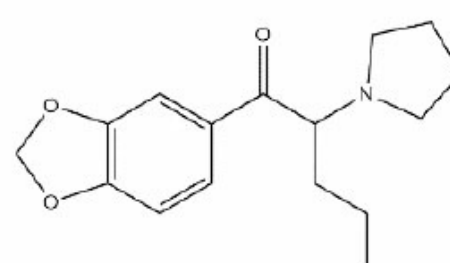
BUPROPION



alfa-PVP



PIROVALERONA



MDPV

Figura 4-4. Estructura química de la catinona y de las principales catinonas sintéticas

Debido a la similitud estructural de dichas catinonas sintéticas con las anfetaminas, así como por sus efectos estimulantes, se les ha clasificado como los nuevos derivados anfetamínicos o nuevos estimulantes. Estas nuevas sustancias son conocidas en el mercado de las drogas como “euforizantes legales”, “abono para plantas”, “sales de baño”, “productos químicos de investigación” o “reactivos de laboratorio”; además, son vendidas a través de internet en los llamados head shops, smart shops, gasolineras, etc., por lo general en forma de polvo blanco o amarillento, incluso ya encapsulado y con la indicación de “no aptas para el consumo humano” con la intención de esquivar la legislación referente a las drogas de abuso (Dargan et al., 2011; Coppola y Mondola, 2012; Bretteville-Jensen et al., 2013). Su producción se realiza en gran medida en China y en países del sureste asiático (EMCDDA, 2011).

La dosis promedio oscila entre los 5 y 300 mg, y depende de la catinona sintética consumida debido a las grandes diferencias que existen entre estas sustancias con respecto a su potencial psicoestimulante. La forma más común de consumo es por aspiración nasal o por vía oral, aunque también se pueden administrarse por vía intravenosa (Prosser y Nelson, 2012). Aunque el consumo de estas sustancias principalmente tiene carácter recreativo entre jóvenes, se ha observado cierta difusión

en poblaciones de consumidores habituales. En países que han informado de problemas de escasez de heroína se observa cierta tendencia a la sustitución de opiáceos por catinonas. No está claro por qué se sustituye la heroína por vía endovenosa por las catinonas, pero tal evolución podría vincularse a la fácil disponibilidad y la “alta calidad” de las nuevas drogas (EMCDDA, 2013).

El término “nuevas” no necesariamente se refiere a su creación, sino a que son sustancias que aparecieron recientemente en el mercado y que no han sido incorporadas en la Convención Única de 1961 sobre Estupefacientes ni por el Convenio sobre Sustancias Psicotrópicas de 1971. Además, su estrecha relación estructural con las anfetaminas y sus análogos propició el interés en el desarrollo de algunos de estos compuestos para uso terapéutico. Tal es el caso de la metcatinona (efedrona), que fue sintetizada por primera vez en 1928 (Hyde et al., 1928) y utilizada como antidepresivo en la antigua Unión Soviética durante las décadas de 1930-39 y 1940-49, pero posteriormente fue desarrollada como un potente estimulante del sistema nervioso central (Cozzi y Foley, 2003). Por otro lado, también se planteó el uso de la pirovalerona para el tratamiento de la fatiga crónica, la letargia y la obesidad, pero no tuvo éxito debido al abuso y dependencia que generaba en sus consumidores (Gardos y Cole, 1971; Goldberg et al., 1973; Kriikku et al., 2011).

En la actualidad, el bupropion es el único derivado de la catinona que está comercializado e indicado para el tratamiento de la depresión y la adicción al tabaco (ACMD, 2010). Sin embargo, las catinonas sintéticas han proliferado como drogas de abuso, entre las que destacan la 4-metilmetcatinona (mefedrona), la 3,4-metilendioximetcatinona (metilona) y la 3,4-metilendioxipirovalerona (MDPV) como las más consumidas (Spiller et al., 2011).

Durante los últimos años, los derivados de la catinona han sido sometidos a una intensa legislación. Sin embargo, su estatus legal varía entre países y se encuentra en continuo cambio, debido a su prohibición de manera individual, así como por las continuas modificaciones en su estructura con la intención de aprovechar un vacío legal para su consumo y distribución. En 2010, Reino Unido dio un paso sin precedentes al recomendar que un amplio abanico de derivados de la catinona fuera incluido en la Clase B de sustancias controladas (Morris, 2010). Desde entonces, la mefedrona se encuentra controlada en todos los Estados miembros de la Unión Europea (EMCDDA, 2010). Hasta hace relativamente poco tiempo, las catinonas sintéticas se encontraban desclasificadas en EUA; sin embargo, su consumo era ilegal gracias a la Ley de análogos de 1986. Cabe destacar que dicha legislación no criminaliza la posesión o fabricación de este tipo de sustancias, a menos que su intención se dirija hacia el consumo humano. En 2013, la DEA finalmente clasificó de forma permanente tanto a la mefedrona como a la metilona y la MDPV, en la Lista I de sustancias controladas. Un año más tarde, 10 nuevos derivados de la catinona, entre los que se encontraban la butilona, la alfa-pirrolidinopentiofenona (α -PVP) o la pentedrona, fueron incluidas en dicha lista (DEA, 2013, 2014). En México ya existen ciertos sistemas de vigilancia y datos captados en centros de tratamiento y administración de justicia; no obstante, la aparición de estas nuevas sustancias

psicoestimulantes en Latinoamérica es un fenómeno que por ahora se considera nuevo.

Mecanismo de acción de las catinonas

Como muchas otras drogas psicoestimulantes, las catinonas sintéticas actúan sobre el sistema de neurotransmisión monoaminérgico (Hadlock et al., 2011; López-Arnau et al., 2012; Martínez-Clemente et al., 2012). Las sustancias que interactúan con los transportadores de monoaminas se clasifican en dos grandes grupos: como sustratos del transportador (tipo anfetamina) o como bloqueadores del transportador (tipo cocaína). El aumento de las concentraciones de monoaminas en el espacio sináptico se produce en ambos casos. Sin embargo, mientras que los sustratos del transportador producen una liberación de monoaminas desde el interior de la terminal presináptica mediante transporte reverso, los bloqueadores del transportador simplemente se limitan a inhibir la recaptación de NT mediante el bloqueo de éste (Fleckenstein et al., 2000; Rothman y Baumann, 2003). Además, existe cierta selectividad para la interacción con los distintos transportadores de monoaminas, lo cual da lugar a efectos comportamentales diferenciados.

Mientras que las sustancias selectivas sobre el DAT presentan un potente efecto psicoestimulante y un elevado poder adictivo, las que actúan principalmente sobre el SERT producen una sensación de bienestar y empatía; incluso, estas últimas son conocidas como empatógenos o entactógenos.

Debido al gran número de derivados de la catinona, su mecanismo de acción difiere dependiendo de cada sustancia. Por un lado, derivados como la mefedrona, la metilona, la butilona o la nafirona se comportan como sustratos del transportador, que varían la funcionalidad normal del mismo y liberan el neurotransmisor hacia el espacio sináptico, actuando como inhibidores no selectivos de la recaptación de catecolaminas, a excepción de la nafirona, la cual es un liberador principalmente de 5-HT (Baumann et al., 2012, 2013; Simmler et al., 2013; López-Arnau et al., 2012; Martínez-Clemente et al., 2012). Por otro lado, sustancias como la MDPV, la pirovalerona o la α -PVP, poseen un mecanismo de acción similar al de la cocaína, es decir, actúan como bloqueadores selectivos del DAT y NET, sin tener efecto sobre el SERT. Sin embargo, poseen una potencia sobre la inhibición de la recaptación de monoaminas entre 10 y 50 veces superior a la de la cocaína, por lo que son sustancias altamente euforizantes y a la vez tienen un gran potencial adictivo (Baumann et al., 2013; Simmler et al., 2013, 2014; Eshleman et al., 2013; Cameron et al., 2013).

Efectos agudos o inmediatos de las catinonas

Dada su similitud estructural con la MDMA o la d-anfetamina, las catinonas sintéticas

también comparten una parte de sus efectos como estimulantes del SNC, como ya se comentó, a través de una disrupción del sistema monoaminérgico. Entre los efectos deseados que relatan los consumidores se encuentran un aumento de la sociabilidad o empatía, de la energía, del apetito sexual o de la euforia (Winstock et al., 2011).

Por otro lado, los efectos adversos más comunes producidos por el consumo de catinonas sintéticas son: agitación, ansiedad, insomnio, irritabilidad y psicosis. Además, las catinonas sintéticas producen taquicardia, bruxismo, pérdida del apetito, hipertermia, aumento del ritmo cardíaco, de la presión arterial e incluso pueden provocar un infarto de miocardio, fallo hepático y renal, así como ideaciones suicidas y conductas agresivas (Prosser y Nelson, 2012; Gershman y Fass, 2012; Spiller et al., 2011).

Cabe destacar que dicho comportamiento violento, o en muchos casos de automutilación, es producido por los derivados de la catinona. Incluso, ésta es una de las principales causas de muerte asociadas al consumo de este tipo de sustancias. En animales de experimentación también se ha observado este tipo de comportamientos, acompañados de un excesivo acicalamiento y estereotipias agresivas (Fantegrossi et al., 2012; Marusich et al., 2012). Sin embargo, las catinonas sintéticas no son los únicos estimulantes que producen esta clase de efectos (Shishido et al., 2000; Wagner et al., 2004).

El tratamiento de la conducta agresiva consiste en el uso de dosis bajas de benzodiacepinas, antipsicóticos o incluso propofol, para controlar la agitación excesiva y los síntomas psicóticos (Spiller et al., 2011).

Efectos a largo plazo de las catinonas

Debido a su reciente y repentina incursión en el mercado, se conoce muy poco acerca de los efectos a largo plazo que producen las catinonas sintéticas en humanos. Sin embargo, existen suficientes datos farmacológicos y toxicológicos en animales de experimentación como para no menospreciar el potencial toxicológico y adictivo de este tipo de sustancias.

Por ejemplo, la pérdida de la función del DAT y el SERT se encuentra asociada a la neurotoxicidad dopaminérgica y serotoninérgica a largo plazo tras la exposición a sustancias como las anfetaminas (Fleckenstein et al., 2007). Algunas catinonas, como la mefedrona o la metilona, también comparten dicha pérdida sobre la función de estos transportadores, lo cual produce un descenso de los niveles de neurotransmisor, así como una disminución del número y de la función de estos y de las enzimas responsables de la biosíntesis de monoaminas en ciertas regiones cerebrales, en especial sobre la corteza frontal y el hipocampo (Hadlock et al., 2011; Martínez-Clemente et al., 2014; López-Arnau et al., 2014a, 2014b, 2015; Den Hollander et al., 2013). Sin embargo, a diferencia de la metanfetamina o la d-anfetamina, en ambas sustancias el estriado no parece resultar afectado por un efecto neurotóxico a nivel dopaminérgico (Angoa-Pérez et al., 2013; López-Arnau et al., 2014a, 2014b, 2015;

Martínez-Clemente et al., 2014). Además, se tiene evidencia de que tanto la mefedrona como la metilona están involucradas en ciertos deterioros cognitivos (Den Hollander et al., 2013; Motbey et al., 2012; López-Arnau et al., 2014b, 2015).

También existen claras evidencias, provenientes de estudios en animales de experimentación, que demuestran las propiedades reforzantes y de recompensa, así como el potencial de abuso producido por algunos de estos derivados de la catinona. Desde un punto de vista neurobiológico, la estimulación de la transmisión dopaminérgica en el área mesolímbica parece ser el mecanismo clave que induce la adicción y que, de manera especial, influye sobre el comportamiento de autoadministración (Willuhn et al., 2010; Espana y Jones, 2013). En concreto, los estudios realizados con sustancias como la mefedrona, la metilona o la MDPV han confirmado el potencial que tienen para producir ciertos patrones de autoadministración en modelos animales (Aarde et al., 2013a, 2013b; Hadlock et al., 2011; Motbey et al., 2013; Watterson et al., 2012a, 2012b). De hecho, se ha demostrado que muchas de estas catinonas sintéticas producen una potente estimulación dopaminérgica sobre el Nacc, que es el área clave en el circuito de recompensa del cerebro (Kehr et al., 2011; Baumann et al., 2012; Schindler et al., 2016). Además, estas sustancias son capaces de desarrollar la respuesta sobre la autoestimulación intracraneal, y al mismo tiempo poseen un gran potencial de recompensa, a un nivel comparable con el de otras drogas de abuso como la cocaína, la heroína o la metanfetamina (Lisek et al., 2012; Fantegrossi et al., 2013; Watterson et al., 2012b; Karlsson et al., 2014).

De acuerdo con los datos que están disponibles en la actualidad, el consumo frecuente de catinonas sintéticas produce dependencia, tolerancia, síndrome de abstinencia y un deseo intenso por su consumo compulsivo, mejor conocido como craving (Winstock et al., 2011; Freeman et al., 2012). Además, al resultado de ciertos cambios neuroadaptativos asociados principalmente con el desarrollo de un incremento en la sensibilidad a la reexposición de la droga, se le conoce como sensibilización (Robinson y Berridge, 1993).

En años recientes se ha demostrado, en modelos animales, no sólo sensibilización tras el consumo de algunas de estas catinonas sintéticas (Gregg et al., 2013), sino también una sensibilización cruzada a cocaína, de manera concreta, después de un consumo prolongado de MDPV (Buenrostro-Jáuregui et al., 2016).

Comorbilidad e intoxicaciones letales por catinonas

Con base en la comorbilidad, se pueden clasificar dos grupos de consumidores de drogas de abuso, cada uno de ellos con un perfil distinto. Un grupo es conformado por aquellos consumidores con enfermedades psiquiátricas (patología dual), mientras que el segundo grupo se caracteriza por la simple adicción o dependencia a la droga

(EMCDDA, 2005). Los datos disponibles muestran que el uso frecuente de dosis elevadas de catinonas sintéticas produce tolerancia, dependencia y un fuerte síndrome de abstinencia tras el abandono de su consumo (CDC, 2011). Además, se cree que dicho consumo también puede producir importantes trastornos del sueño y paranoia (Coppola y Mondola, 2012). Los suicidios derivados de profundos cuadros depresivos, son la forma más común de autolesión fatal, ya sea por arma de fuego, autolesión con arma blanca o arrojándose al vacío (Schifano et al., 2012; Marinetti y Antonides, 2013).

Por otro lado, un importante número de intoxicaciones letales se han relacionado con la mefedrona, metilona, MDPV, butilona o metcatinona. Sin embargo, en muchos de estos casos el correspondiente análisis ha revelado la presencia de múltiples sustancias, lo cual impide establecer una relación causal con la catinona (Prosser y Nelson, 2012). A modo de ejemplo, en algunos de los casos publicados, la víctima ingresaba en estado febril, comatoso, con taquicardia e hipertensión y, a pesar de los cuidados médicos, la causa de la muerte se atribuyó al síndrome serotoninérgico provocado por el consumo de metilona y butilona (Warrick et al., 2012). Pearson et al. (2012) también informaron el caso de tres jóvenes hospitalizados debido al consumo de metilona. En muertes relacionadas con el consumo de mefedrona se han detectado concentraciones post mortem en sangre de entre 0.13 y 22 mg/L (Maskell et al., 2001; Torrance y Cooper, 2010). De forma paralela, en un caso relativamente reciente de muerte tras el consumo de MDPV, se encontraron concentraciones en plasma y orina de 82ng/ml y 670ng/ml, respectivamente (Murray et al., 2012).

Hoy en día, el abuso de drogas sigue siendo motivo de preocupación debido, en gran medida, a sus efectos perjudiciales sobre la salud y sus consecuencias sociales. A pesar del actual estado ilegal o alegal de estas nuevas drogas psicoestimulantes en algunos países, las catinonas sintéticas prevalecen como drogas de abuso. Todos los datos demuestran el potencial toxicológico a nivel del SNC y cardiovascular, además del elevado riesgo de abuso y dependencia producido por el consumo de estas nuevas catinonas sintéticas. Sin embargo, aún existe un desconocimiento amplio del perfil farmacológico y toxicológico de este tipo de sustancias. Por ello, no cabe duda que es necesario incentivar su estudio, tanto a nivel preclínico como clínico, así como establecer las medidas adecuadas para la prevención de su consumo.

Conclusiones

- Los derivados anfetamínicos, y en concreto la metanfetamina y su derivado la 3,4-metilendioximetanfetamina (MDMA o éxtasis), siguen gozando de una elevada popularidad como drogas recreativas. Ambas sustancias tuvieron su auge a finales del siglo pasado y su regulación como sustancias estupefacientes se llevó a cabo en la mayoría de los países. En los inicios del presente siglo, las restricciones en cuanto a los productos necesarios para la síntesis de MDMA hizo surgir una alternativa a esos derivados anfetamínicos, entonces aparecieron en el mercado ilegal las denominadas nuevas “drogas emergentes”, que son comercializadas principalmente por internet y se dividen en dos grupos principales: los cannabinoides sintéticos y las catinonas. Debido a su falta de regulación inicial, a estas nuevas drogas se le denominó como legal high, y pronto se extendió su uso y abuso con fines recreativos en el marco de la llamada “cultura de las discotecas”. Con respecto a las catinonas, de manera concreta se considera que:
- Son unos potentes estimulantes del SNC y, de forma similar al MDMA, aumentan la empatía, la actividad sexual y la euforia.
- Su estatus legal varía entre países y se encuentra en continuo cambio debido a su prohibición de manera individual y a las continuas modificaciones en su estructura. Aunque en México ya existen algunos datos acerca de su consumo, en Latinoamérica, en general, se considera un fenómeno relativamente nuevo.
- A corto plazo provocan importantes efectos adversos que afectan sobre todo al sistema cardiovascular, aunque también se han descrito signos de ideaciones suicidas y conductas agresivas.
- Son capaces de generar adicción y esto ha quedado plenamente demostrado en modelos animales donde se utilizan diferentes paradigmas. Cabe destacar que la potencia de la MDPV como inhibidora selectiva del DAT, permite extrapolar un efecto estimulante y adictivo superior al de la cocaína.
- Aunque aún no existen estudios definitivos en humanos, se han descrito fenómenos de tolerancia, síndrome de abstinencia y un deseo intenso por su consumo compulsivo, pero los datos son escasos.
- Un factor presente en el abuso de los derivados anfetamínicos es el consumo de estos junto con otras drogas de abuso (en especial alcohol y cannabis), lo cual conlleva nuevos riesgos para la salud, los cuales aún son poco identificados.

Referencias

- Aarde, S.M., Huang, P.K., Creehan, K.M., Dickerson, T.J. y Taffe, M.A. (2013a). The Novel Recreational Drug 3,4-methylenedioxypyrovalerone (MDPV) is a Potent Psychomotor Stimulant: Self-administration and Locomotor Activity in Rats. *Neuropharmacology*, 71, 130-140.
- Aarde, S.M., Angrish, D., Barlow, D.J., Wright Jr. M.J., Vandewater, S.A., Creehan, K.M., Hoseknecht, K.L., Dickerson, T.J. y Taffe, M.A. (2013b). Mephedrone (4-methylmethcathinone) Supports Intravenous Self-administration in Sprague-Dawley and Wistar rats. *Addiction Biology*, 18, 786-799.
- Advisory Council on the Misuse of Drugs ACMD (2010). Consideration of the Cathinones.
- Allredge, B.K., Lowenstein, D.H. y Simon, R.P. (1989). Seizures Associated with Recreational Drug Abuse. *Neurology*, 39, 1037-1039.
- Angoa-Pérez, M., Kane, M.J., Briggs, D.I., Francescutti, D.M., Sykes, C.E., Shah, M.M., Thomas, D.M. y Kuhn, D.M. (2013). Mephedrone does not Damage Dopamine Nerve Endings of the Striatum, but Enhances the Neurotoxicity of Methamphetamine, Amphetamine, y MDMA. *Journal of Neurochemistry*, 125, 102-110.
- Balster, R.L. y Schuster, C.R. (1973). A Comparison of d-amphetamine, l-amphetamine, and Methamphetamine Self-administration in Rhesus Monkeys. *Pharmacology Biochemistry y Behavior*, 1, 67-71.
- Barr, A.M., Panenka, W.J., MacEwan, G.W., Thornton, A.E., Lang, D.J., Honer, W. G. y Lecomte, T. (2006). The Need for Speed: An Update on Methamphetamine Addiction. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 31, 301-313.
- Battaglia, G., Yeh, S.Y. y De Souza, E.B. (1988). MDMA-Induced Neurotoxicity: Parameters of Degeneration y Recovery of Brain Serotonin Neurons. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 29, 269-274.
- Baumann, M.H., Clark, R.D., Budzynski, A.G., Partilla, J.S., Blough, B.E. y Rothman, R.B. (2005). N-substituted Piperazines Abused by Humans Mimic the Molecular Mechanism of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, or “ecstasy”). *Neuropsychopharmacology*, 30, 550-560.
- Baumann, M.H., Ayesta, M.A., Partilla, J.S., Sink, J.R., Shulgin, A.T., Daley, P.F., Brandt, S.D., Rothman, R.B., Ruoho, A.E. y Cozzi, N.V. (2012). The Designer Methcathinone Analogs, Mephedrone and Methylone, are Substrates for Monoamine Transporters in Brain Tissue. *Neuropsychopharmacology*, 37, 1192-1203.
- Baumann, M.H., Partilla, J.S. y Lehner, K.R. (2013). Psychoactive “Bath Salts”: Not so Soothing. *European Journal of Pharmacology*, 698, 1-5.
- Berger, U.V., Gu, X. F. y Azmitia, E.C. (1992). The Substituted Amphetamines 3,4-

- methylenedioxymethamphetamine, Methamphetamine, p-chloroamphetamine and Fenfluramine Induce 5-hydroxytryptamine Release Via a Common Mechanism Blocked by Fluoxetine and Cocaine. *European Journal of Pharmacology*, 215, 153-160.
- Bretteville-Jensen, A.L., Tuv, S.S., Bilgrei, O.R., Fjeld, B. y Bachs, L. (2013). Synthetic Cannabinoids and Cathinones: Prevalence and Markets. *Forensic Sciences Review*, 25, 7-26.
- Buenrostro-Jáuregui, M., Ciudad-Roberts, A., Moreno, J., Muñoz-Villegas, Arnau, R., Pubill, D., Escubedo, E. y Camarasa, J. (2016). Changes in CREB and deltaFosB are Associated with the Behavioural Sensitization Induced by Methylenedioxypyrovalerone. *Journal of Psychopharmacology*, 30(7), 707-12.
- Cadet, J.L., Bisagno, V. y Milroy, C.M. (2014). Neuropathology of Substance Use Disorders. *Acta Neuropathologica*, 127, 91-107.
- Cameron, K., Kolanos, R., Vekariya, R., De Felice, L. y Glennon, R.A. (2013). Mephedrone y Methylenedioxypyrovalerone (MDPV), Major Constituents of “Bath Salts”, Produce opposite Effects at the Human Dopamine Transporter. *Psychopharmacology (Berl)*, 227, 493-499.
- Camí, J. (1995). *Farmacología y toxicología de la MDMA (éxtasis)*, pp 131-134. Madrid. Citran.
- Capela, J.P., Carmo, H., Remiao, F., Bastos, M.L., Meisel, A. y Carvalho, F. (2009). Molecular and Cellular Mechanisms of Ecstasy-induced Neurotoxicity: An Overview. *Molecular Neurobiology*, 39, 210-271.
- Centers for Control y Prevention (CDC) (2011). Emergency Visits after Use of a Drug Sold as “Bath Salts”. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 60, 624-627.
- Cervinski, M.A., Foster, J.D. y Vaughan, R.A. (2005). Psychoactive Substrates Stimulate Dopamine Transporter Phosphorylation and Down-regulation by Cocaine-sensitive and Protein kinase C-dependent Mechanisms. *Journal of Biological Chemistry*, 280, 40442-40449.
- Coppola, M. y Mondola, R. (2012). Synthetic Cathinones: Chemistry, Pharmacology and Toxicology of a New Class of Designer Drugs of Abuse Marketed as “Bath Salts” or “Plant Food”. *Toxicology Letters*, 211, 144-149.
- Cozzi, N.V. y Foley, K.F. (2003). Methcathinone is a Substrate for the Serotonin Uptake Transporter. *Pharmacology and Toxicology*, 93, 219-225.
- Crespi, D., Mennini, T. y Gobbi, M. (1997). Carrier-dependent y Ca(2+)-dependent 5-HT y Dopamine Release Induced by (+)-amphetamine, 3,4-methylenedioxymethamphetamine, p-chloroamphetamine y (+)-fenfluramine. *British Journal of Pharmacology*, 121, 1735-1743.
- Curtis, E.K. (2006). Meth Mouth: A Review of Methamphetamine Abuse and its Oral Manifestations. *General Dentistry*, 54, 125-129.
- Dargan, P.I., Sedefov, R., Gallegos, A. y Wood, D.M. (2011). The Pharmacology and Toxicology of the Synthetic Cathinone Mephedrone (4-methylmethcathinone). *Drug Testing Analysis*, 3, 454-463.
- Davison, D. y Parrott, A.C. (1997). Ecstasy (MDMA) in Recreational Users: Self-

Reported Psychological and Physiological Effects. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 12, 221-226.

Dean, A.C., Groman, S.M., Morales, A.M. y London, E.D. (2013). An Evaluation of the Evidence that Methamphetamine Abuse Causes Cognitive Decline in Humans. *Neuropsychopharmacology*, 38, 259-274.

Den Hollander, B., Rozov, S., Linden, A.M., Uusi-Ouraki, M., Ojanper, I. y Korpi, E.R. (2013). Long-term Cognitive and Neurochemical Effects of "Bath Salts" Designer Drugs Methylone and Mephedrone. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 103, 501-509.

Díaz, D.B., Gutiérrez, A.D., Fernández, C. y Sánchez-Huesca, R. (2015). Consumo de sustancias y características sociodemográficas de solicitantes de tratamiento ambulatorio en una red de atención especializada en México: análisis comparativo entre 2007 y 2014. *Revista Internacional de Investigación en Adicciones*, 1, 16-26.

Drug Enforcement Administration (DEA) (2013). Establishment of Drug Codes for 26 Substances. Final rule. *Federal Registry*, 78, 664-666.

Drug Enforcement Administration (DEA) (2014). Schedules of Controlled Substances: Temporary Placement of 10 Synthetic Cathinones into Schedule I. *Federal Registry*, 79: 12938-12943.

Erickson, J.D., Schafer, M.K., Bonner, T.I., Eiden, L.E. y Weihe, E. (1996). Distinct Pharmacological Properties and Distribution in Neurons and Endocrine Cells of two Isoforms of the Human Vesicular Monoamine Transporter. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93, 5166-5171. Escotado, A. (1996). Historia elemental de las drogas, pp. 43-49. Madrid: Alianza Cien.

Eshleman, A.J., Wofrum, K.M., Hatfield, M.G., Johnson, R.A., Murphy, K.V. y Janowsky, A. (2013). Substituted Methcathinones Differ in Transporter and Receptor Interactions. *Biochemical Pharmacology*, 85, 1803-1815.

Espana, R.A. y Jones, S.R. (2013). Presynaptic Dopamine Modulation by Stimulant Self-administration. *Frontiers in Bioscience*, 5, 261-276.

European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA) (2005). Co-morbidity. Drug use and Mental Disorders. *Drugs in Focus. Briefing of the European-Monitoring Centre for Drugs y Drug Addiction*.

European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA) (2010). Council Decision (2010/759/EU) of 2 December 2010 on Submitting 4-methylmethcathinone (Mephedrone) to Control Measures.

European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA) (2011). Report on the Risk Assessment of Mephedrone: In the Framework of the Council Decision on New Psychoactive Substances. *Risk Assessments*.

European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA) (2013). Trends and Development. *European Drug Report 2013*.

European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA) (2015). Trends and Developments. *European Drug Report 2015*.

- Fantegrossi, W.E., Gannon, B.M., Zimmerman, S.M. y Rice, K.C. (2013). In Vivo Effects of Abused "Bath Salt" Constituent 3,4-methylenedioxypyrovalerone (MDPV) in Mice: drug discrimination, thermoregulation, and Locomotor Activity. *Neuropsychopharmacology*, 38, 563-573.
- Fleckenstein, A.E., Gibb, J.W. y Hanson, G.R. (2000). Differential Effects of Stimulants on Monoaminergic Transporters: Pharmacological Consequences and Implications for Neurotoxicity. *European Journal of Pharmacology*, 406, 1-13.
- Fleckenstein, A.E. y Hanson, G.R. (2003). Impact of Psychostimulants on Vesicular Monoamine Transporter function. *European Journal of Pharmacology*, 479, 283-289.
- Fleckenstein, A.E., Volz, T.J., Riddle, E.L., Gibb, J.W. y Hanson, G.R. (2007). New Insights into the Mechanism of Action of Amphetamines. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 47, 681-698.
- Forrest, A.R. (2003). Dataset on Deaths Related to Taking Ecstasy Looks Incomplete. *British Medical Journal*, 326, 823.
- Freeman, T.P., Morgan, C.J., Vaughn-Jones, J., Hussain, N., Karimi, K. y Curran, H.V. (2012). Cognitive and Subjective Effects of Mephedrone and Factors Influencing Use of a "New Legal High". *Addiction*, 107, 792-800.
- Freudenmann, R.W., Oxler, F. y Bernschneider-Reif, S. (2006). The Origin of MDMA (Ecstasy) Revisited: The True Story Reconstructed from the Original Documents. *Addiction*, 101, 1241-1245.
- Gardos, G. y Cole, J.O. (1971). Evaluation of Pyrovalerone in Chronically Fatigued Volunteers. *Current Therapy Research Clinical and Experimental*, 13, 631-635.
- Gershman, J.A. y Fass, A.D. (2012). Synthetic Cathinones ("Bath Salts"): Legal and Health Care Challenges. *Pharmacology and Toxicology*, 37, 571-595.
- Goldberg, J., Gardos, G. y Cole, J.O. (1973). A Controlled Evaluation of Pyrovalerone in Chronically Fatigued Volunteers. *International Pharmacopsychiatry*, 8, 60-69.
- Greene, S.L., Dargan, P.I., O'connor, N., Jones, A.L. y Kerins, M. (2003). Multiple Toxicity from 3,4-methylenedioxymethamphetamine ("Ecstasy"). *American Journal of Emergency Medicine*, 21, 121-124.
- Greer, G. y Strassman, R.J. (1985). Information on "Ecstasy". *American Journal of Psychiatry*, 142, 1391.
- Gregg, R.A., Tallarida, C.S., Reitz, A.B. y Rawls, S.M. (2013). Mephedrone Interactions with Cocaine: Prior Exposure to the "Bath Salts" Constituent Enhances Cocaine-induced Locomotor Activation in Rats. *Behavioural Pharmacology*, 24, 684-688.
- Grinspoon, L. y Bakalar, J.B. (1986). Can Drugs be Used to Enhance the Psychotherapeutic Process? *American Journal of Psychotherapy*, 40, 393-404.
- Gudelsky, G.A. y Nash, J.F. (1996). Carrier-mediated Release of Serotonin by 3,4-methylenedioxymethamphetamine: Implications for Serotonin-dopamine Interactions. *Journal of Neurochemistry*, 66, 243-249.
- Gudelsky, G.A. y Yamamoto, B.K. (2008). Actions of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) on Cerebral Dopaminergic,

Serotonergic and Cholinergic Neurons. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 90, 198-207.

Hadlock, G.C., Webb, K.M., McFadden, L.M., Chu, P.W., Ellis, J.D., Allen, S.C., Andrenyak, D.M., Vieira-Brock, P.L., German, C.L., Conrad, K.M., Hoonakker, A.J., Gibb, J.W., Wilkins, D.G., Hanson, G.R. y Fleckenstein, A.E. (2011). 4-Methylmethcathinone (Mephedrone): Neuropharmacological Effects of a Designer Stimulant of Abuse. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 339, 530-536.

Harro, J. (2015). Chapter Nine-Neuropsychiatric Adverse Effects of Amphetamine y Methamphetamine. En A. L. y K. S. Pille Taba (Ed.). *International Review of Neurobiology. The Neuropsychiatric Complications of Stimulant Abuse*, vol. 120, 179-204. Nueva York: Academic Press.

Harro, J. (2015). Neuropsychiatric Adverse Effects of Amphetamine and Methamphetamine. En A. L. y K. S. Pille Taba (Ed.) *International Review of Neurobiology. The Neuropsychiatric Complications of Stimulant Abuse*, vol. 120, 179-204. Nueva York: Academic Press.

Hart, A.B., Engelhardt, B.E., Wardle, M.C., Sokoloff, G., Stephens, M., Wit, H. y Palmer, A.A. (2012). Genome-Wide Association Study of d -Amphetamine Response in Healthy Volunteers Identifies Putative Associations, Including Cadherin 13 (CDH13). *Plos One*, 7, e42646.

Hyde, J.F., Browning, E. y Adams, R. (1928). Synthetic Homologs of d,l-ephedrine. *Journal of the American Chemical Society*, 50, 2287-2292.

Ilieva, I., Boland, J. y Farah, M.J. (2013). Objective and Subjective Cognitive Enhancing Effects of Mixed Amphetamine Salts in Healthy eople. *Neuropharmacology*, 64, 496-505.

Jaffe, C., Bush, K.R., Straits-Troster, K., Meredith, C., Romwall, L., Rosenbaum, G. y Cherrier, M. (2005). A Comparison of Methamphetamine-dependent Inpatients Childhood Attention Deficit Hyperactivity Disorder Symptomatology. *Journal of Addictive Diseases*, 24, 133-152.

Jayanthi, L.D. y Ramamoorthy, S. (2005). Regulation of Monoamine Transporters: Influence of Psychostimulants and Therapeutic Antidepressants. *The AAPS Journal*, 7, E728-E738.

Johnson, M.P., Hoffman, A.J. y Nichols, D.E. (1986). Effects of the Enantiomers of MDA, MDMA and Related Analogues on [3H]Serotonin and [3H]Dopamine Release from Superfused Rat Brain Slices. *European Journal of Pharmacology*, 132, 269-276.

Kalechstein, A.D., De La Garza, R., Mahoney, J.J., Fantegrossi, W.E., y Newton, T. F. (2007). MDMA Use and Neurocognition: A Meta-analytic Review. *Psychopharmacology*, 189, 531-537.

Karlsson, L., Andersson, M., Kronstrand, R. y Kugelberg, F.C. (2014). Mephedrone, Methylone y 3,4-methylenedioxypyrovalerone (MDPV) Induce Conditioned Place Preference in Mice. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*, 115, 411-416.

- Kiive, E. y Harro, J. (2013). The Effect of Serotonin Transporter Gene Promoter Polymorphism on Adolescent and Adult ADHD Symptoms and Educational Attainment: A Longitudinal Study. *European Psychiatry*, 28, 372-378.
- Kriikku, P., Wilhelm, L., Schwarz, O. y Rintatalo, J. (2011). New Designer Drug of Abuse: 3,4-Methylenedioxypyrovalerone (MDPV). Findings from Apprehended Drivers in Finland. *Forensic Science International*, 210, 195-200.
- Leonardi, E.T. y Azmitia, E.C. (1994). MDMA (Ecstasy) Inhibition of MAO Type A y type B: Comparisons with Fenfluramine and Fluoxetine (Prozac). *Neuropsychopharmacology*, 10, 231-238.
- Lisek, R., Xu, W., Yuvasheva, E., Chiu, Y.T., Reitz, A.B., Liu-Chen, L.Y. y Rawls, S.M. (2012). Mephedrone ("Bath Salt") Elicits Conditioned Place Preference and Dopamine-sensitive Motor Activation. *Drug and Alcohol Dependence*, 126, 257-262.
- López-Arnau, R. (2014). Nuevas drogas psicoestimulantes. Estudio farmacológico y neurotoxicológico de la metilona. Tesis doctoral. Universidad de Barcelona.
- López-Arnau, R., Martínez-Clemente, J., Abad, S., Pubill, D., Camarasa, J. y Escubedo, E. (2014a). Repeated Doses of Methylone, a New Drug of Abuse, Induce Changes in Serotonin and Dopamine Systems in the Mouse. *Psychopharmacology (Berl.)*, 231, 3119-3129.
- López-Arnau, R., Martínez-Clemente, J., Abad, S., Pubill, D., Escubedo, E. y Camarasa, J. (2014b). Serotonergic Impairment and Memory Deficits in Adolescent Rats after Binge Exposure of Methylone. *Journal of Psychopharmacology*, 28, 1053-1063.
- López-Arnau, R., Martínez-Clemente, J., Pubill, D., Escubedo, E. y Camarasa, J. (2012). Comparative Neuropharmacology of Three Psychostimulant Cathinone Derivates: Butylone, Mephedrone and Methylone. *British Journal of Pharmacology*, 167, 407-420.
- López-Arnau, R., Martínez-Clemente, J., Rodrigo, T., Pubill, D., Camarasa, J. y Escubedo, E. (2015). Neuronal Changes and Oxidative Stress in Adolescent Rats after Repeated Exposure to Mephedrone. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 286, 27-35.
- López-Muñoz, F., Rubio, M., González-Martínez, G. y Álamo, C. (2004). Éxtasis (3,4-metilendioximetanfetamina, MDMA): aspectos farmacológicos, clínicos y criminológicos. *Trastornos Adictivos*, 6, 16-38.
- Mangels, J. (2003). Synaptic Transmission. Recuperado el 29 de abril de 2016 de <http://www.columbia.edu/cu/psychology/courses/1010/mangels/neuro/transmission/>
- Marinetti, L.J. y Antonides, H.M. (2013). Analysis of Synthetic Cathinones Commonly Found in Bath Salts in Human Performance and Post mortem Toxicology: Method Development, Drug Distribution and Interpretation of Results. *Journal of Analytical Toxicology*, 37, 135-146.
- Martínez-Clemente, J., Escubedo, E., Pubill, D. y Camarasa, J. (2012). Interaction of Mephedrone with Dopamine and Serotonin Targets in Rats. *European Neuropsychopharmacology*, 22, 231-236.

- Martínez-Clemente, J., López-Arnau, R., Abad, S., Pubill, D., Escubedo, E. y Camarasa, J. (2014). Dose y Time-dependent Selective Neurotoxicity Induced by Mephedrone in Mice. *Plos One*, 9, e99002.
- Marusich, J.A., Grant, K.R., Blough, B.E. y Wiley, J.L. (2012). Effects of Synthetic Cathinones Contained in “Bath Salts” on Motor Behavior and a Functional Observational Battery in Mice. *Neurotoxicology*, 33, 1305-1313.
- Maskell, P.D., Paoli, G., De Seneviratne, C. y Pounder, D.J. (2011). Mephedrone (4-methylmethcathinone)-Related Deaths. *Journal of Analytical Toxicology*, 35, 188-191.
- Matsumoto, T., Kamijo, A., Yamaguchi, A., Iseki, E. y Hirayasu, Y. (2005). Childhood Histories of Attention-deficit Hyperactivity Disorders in Japanese Methamphetamine and Inhalant Abusers: Preliminary Report. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 59, 102-105.
- McCann, U.D., Szabo, Z., Scheffel, U., Dannals, R.F. y Ricaurte, G.A. (1998). Positron Emission Tomographic Evidence of Toxic Effect of MDMA (“Ecstasy”) on Brain Serotonin Neurons in Human Beings. *Lancet*, 352, 1433-1437.
- McCann, U.D., Szabo, Z., Vranesic, M., Palermo, M., Mathews, W.B. y Ravert, H.T. (2008). Positron Emission Tomographic Studies of Brain Dopamine and Serotonin Transporters in Abstinent (+/-)3,4-methylenedioxymethamphetamine (“Ecstasy”) Users: Relationship to Cognitive Performance. *Psychopharmacology (Berl)*, 200, 439-450.
- Mechan, A.O., Esteban, B., O’Shea, E., Elliott, J.M., Colado, M.I. y Green, A.R. (2002). The Pharmacology of the Acute Hyperthermic Response that Follows Administration of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, “Ecstasy”) to Rats. *British Journal of Pharmacology*, 135, 170-180.
- Mithoefer, M.C., Wagner, M.T., Mithoefer, A.T., Jerome, L. y Doblin, R. (2011). The Safety and Efficacy of {+/-}3,4-methylenedioxymethamphetamine-assisted Psychotherapy in Subjects with Chronic, Treatment-resistant Posttraumatic Stress Disorder: The First Randomized Controlled Pilot Study. *Journal of Psychopharmacology*, 25, 439-452.
- Mithoefer, M.C., Wagner, M.T., Mithoefer, A.T., Jerome, L., Martin, S.F. y Yazar-Klosinski, B. (2013). Durability of Improvement in Post-traumatic Stress Disorder Symptoms and Absence of Harmful Effects or Drug Dependency after 3,4-methylenedioxymethamphetamine-assisted Psychotherapy: A Prospective Long-term Follow-up Study. *Journal of Psychopharmacology*, 27, 28-39.
- Möller, M., Volz, J., Paliege, R., Lenz, C., Gradaus, R. y Neuzner, J. (2010). Ecstasy-induced Myocardial Infarction in a Teenager: Rare Complication of a Widely Used Illicit Drug. *Clinical Research in Cardiology*, 99, 849-851.
- Montgomery, T., Buon, C., Eibauer, S., Guiry, P.J., Keenan, A.K. y McBean, G.J. (2007). Comparative Potencies of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) Analogues as Inhibitors of [3H]Noradrenaline and [3H]5-HT Transport in Mammalian Cell Lines. *British Journal of Pharmacology*, 152, 1121-1130.
- Morris, K. (2010). UK Places Generic Ban on Mephedrone Drug Family. *Lancet* 375,

1333-1334.

- Moszczynska, A., Fitzmaurice, P., Ang, L., Kalasinsky, K.S., Schmunk, G.A., Peretti, F.J. y Aiken, S.S. (2004). Why is Parkinsonism not a Feature of Human Methamphetamine Users? *Brain*, 127, 363-370.
- Motbey, C.P., Karanges, E., Li, K.M., Wilkinson, S., Winstock, A.R., Ramsay, J., Hicks, C., Kendig, M.D., Wyatt, N., Callaghan, P.D. y McGregor, I.S. (2012). Mephedrone in Adolescent Rats: Residual Memory Impairment and Acute but not Lasting 5-HT Depletion. *Plos One*, 7, e45473.
- Murray, B.L., Murphy, C.M. y Beuhler, M.C. (2012). Death Following Recreational Use of Designer Drug Bath Salts Containing 3,4-Methylenedioxypyrovalerone (MDPV). *Journal of Medical Toxicology*, 8, 69-75.
- National Institute on Drug Abuse (NIDA) (2013). Research Reports: Methamphetamine. NIDA Publications. Recuperado el 29 de abril de 2016 de <https://www.drugabuse.gov/publications/research-reports/methamphetamine/what-methamphetamine>
- National Institute on Drug Abuse (NIDA) (2014a). Drug Facts: Methamphetamine. Recuperado el 29 de abril de 2016 de <https://www.drugabuse.gov/publications/drugfacts/methamphetamine>
- National Institute on Drug of abuse (NIDA) (2014b). Drug Facts: Stimulant ADHD Medications: Methylphenidate and Amphetamines. Recuperado el 29 de abril de 2016 de <https://www.drugabuse.gov/publications/drugfacts/stimulant-adhd-medications-methylphenidate-amphetamines>
- Obermeit, L.C., Cattie, J.E., Bolden, K.A., Marquine, M.J., Morgan, E.E., Franklin, D.R. y Atkinson, J.H. (2013). Attention-deficit/Hyperactivity Disorder among Chronic Methamphetamine Users: Frequency, Persistence, and Adverse Effects on Everyday Functioning. *Addictive Behaviors*, 38, 2874-2878.
- Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito (ONUDD) (2014). Nuevas sustancias psicoactivas. Informe mundial sobre las drogas.
- Olsen, E. R. (1977). Intracranial Hemorrhage and Amphetamine Usage. Review of the Effects of Amphetamines on the Central Nervous System. *Angiology*, 28, 464-471.
- Parrott, A.C. (2004). Is Ecstasy MDMA? A Review of the Proportion of Ecstasy Tablets Containing MDMA, their Dosage Levels, and the Changing Perceptions of Purity. *Psychopharmacology (Berl)*, 173, 234-241.
- Parrott, A.C. (2013). MDMA, Serotonergic Neurotoxicity, and the Diverse Functional Deficits of Recreational "Ecstasy" Users. *Neuroscience y Biobehavioral Reviews*, 37, 1466-1484.
- Parrott, A.C. y Stuart, M. (1997). Ecstasy (MDMA), Amphetamine, and LSD: Comparative Mood Profiles in Recreational Polydrug Users. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 12, 501-504.
- Partilla, J.S., Dempsey, A.G., Nagpal, A.S., Blough, B.E., Baumann, M.H. y Rothman, R.B. (2006). Interaction of Amphetamines and Related Compounds at the Vesicular Monoamine Transporter. *Journal of Pharmacology and Experimental*

Therapeutics, 319, 237-246.

- Pearson, J.M., Hargraves, T.L., Hair, L.S., Massucci, C.J., Frazee, C.C., Garg, U. y Pietak, B.R. (2012). Three Fatal Intoxications due to Methylone. *Journal of Analytical Toxicology*, 36, 444-451.
- Pentney, A.R. (2001). An Exploration of the History and Controversies Surrounding MDMA y MDA. *Journal of Psychoactive Drugs*, 33, 213-221.
- Pérez-Mañá, C., Castells, X., Torrens, M., Capellà, D., y Farre, M. (2013). Efficacy of Psychostimulant Drugs for Amphetamine Abuse or Dependence. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 9, CD009695.
- Peroutka, S.J., Newman, H. y Harris, H. (1988). Subjective Effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine in Recreational Users. *Neuropsychopharmacology*, 1, 273-277.
- Prosser, J.M. y Nelson, L.S. (2012). The Toxicology of Bath Salts: A Review of Synthetic Cathinones. *Journal of Medical Toxicology*, 8, 33-42.
- Pubill, D., Garcia-Rates, S., Camarasa, J. y Escubedo, E. (2011). Neuronal Nicotinic Receptors as New Targets for Amphetamine-induced Oxidative Damage and Neurotoxicity. *Pharmaceuticals*, 4, 822-847.
- Ramamoorthy, S. y Blakely, R.D. (1999). Phosphorylation and Sequestration of Serotonin Transporters Differentially Modulated by Psychostimulants. *Science*, 285, 763-766.
- Reith, M.E. y Coffey, L.L. (1994). Structure-activity Relationships for Cocaine Congeners in Inhibiting Dopamine Uptake into Rat Brain Synaptic Vesicles and Bovine Chromaffin Granule Ghosts. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 271, 1444-1452.
- Reneman, L., Lavalaye, J., Schmand, B., De Wolff, F.A., Van Den, B.W. y Den Heeten, G.J. (2001). Cortical Serotonin Transporter Density and Verbal Memory in Individuals who Stopped Using 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA or "Ecstasy"): Preliminary Findings. *Archives of General Psychiatry*, 58, 901-906.
- Ricaurte, G.A., Yuan, J. y McCann, U.D. (2000). (+/-)3,4-Methylenedioxymethamphetamine ("Ecstasy")-Induced Serotonin Neurotoxicity: Studies in Animals. *Neuropsychobiology*, 42, 5-10.
- Robinson, T.E. y Berridge, K.C. (1993). The Neural Basis of Drug Craving: An Incentive-sensitization Theory of Addiction. *Brain Research Reviews*, 18, 247-291.
- Roger-Sánchez, C., García-Pardo, M.P., Rodríguez-Arias, M., Miñarro, J. y Aguilar, M.A. (2016). Neurochemical Substrates of the Rewarding Effects of MDMA: Implications for the Development of Pharmacotherapies to MDMA Dependence. *Behavioural Pharmacology*, 27, 116-32.
- Rothman, R.B. y Baumann, M.H. (2003). Monoamine Transporters and Psychostimulant Drugs. *European Journal of Pharmacology*, 479, 23-40.
- Rusyniak, D.E. (2013). Neurologic Manifestations of Chronic Methamphetamine Abuse. *Psychiatric Clinics of North America*, 36, 261-275.

- Saini, T., Edwards, P.C., Kimmes, N.S., Carroll, L.R., Shaner, J.W. y Dowd, F.J. (2005). Etiology of Xerostomia and Dental Caries among Methamphetamine Abusers. *Oral Health and Preventive Dentistry*, 3, 189-195.
- Schifano, F., Corkery, J. y Ghodse, A.H. (2012). Suspected and Confirmed Fatalities Associated with Mephedrone (4-methylmethcathinone, “meow meow”) in the United Kingdom. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 32, 710-714.
- Schifano, F., Oyefeso, A., Webb, L., Pollard, M., Corkery, J. y Ghodse, A.H. (2003). Review of Deaths Related to Taking Ecstasy, England and Wales, 1997-2000. *British Medical Journal*, 326, 80-81.
- Schindler, C.W., Thorndike, E.B., Goldberg, S.R., Lehner, K.R., Cozzi, N.V., Brandt, S.D. y Baumann, M.H. (2016). Reinforcing and Neurochemical Effects of the “Bath Salts” Constituents 3,4-methylenedioxypyrovalerone (MDPV) and 3,4-methylenedioxy-N-methylcathinone (methylone) in Male Rats. *Psychopharmacology (Berl.)*, 233, 1981-1990.
- Schmidt, C.J., Levin, J.A. y Lovenberg, W. (1987). In vitro and in vivo Neurochemical Effects of Methylenedioxymethamphetamine on Striatal Monoaminergic Systems in the Rat Brain. *Biochemical Pharmacology*, 36, 747-755.
- Scott, J.C., Woods, S.P., Matt, G.E., Meyer, R.A., Heaton, R.K., Atkinson, J.H. y Grant, I. (2007). Neurocognitive Effects of Methamphetamine: A Critical Review and Meta-analysis. *Neuropsychology Review*, 17, 275-297.
- Shishido, T., Watanabe, Y., Kato, K., Horikoshi, R. y Niwa, S.I. (2000). Effects of Dopamine, NMDA, Opiate and Serotonin-related Agents on Acute Methamphetamine-induced Self-injurious Behavior in Mice. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 66, 579-83.
- Simmler, L.D., Buser, T.A., Donzelli, M., Schramm, Y., Dieu, L.H., Huwyler, J., Chaboz, S., Hoener, M.C. y Liechti, M.E. (2013). Pharmacological Characterization of Designer Cathinones in vitro. *British Journal of Pharmacology*, 168, 458-470.
- Simmler, L.D., Rickli, A., Hoener, M.C. y Liechti, M.E. (2014). Monoamine Transporter and Receptor Interaction Profiles of a New Series of Designer Cathinones. *Neuropharmacology*, 79, 152-160.
- Simon, S.L., Richardson, K., Dacey, J., Glynn, S., Domier, C.P., Rawson, R.A. y Ling, W. (2002). A Comparison of Patterns of Methamphetamine and Cocaine Use. *Journal of Addictive Diseases*, 21, 35-44.
- Spiller, H.A., Ryan, M.L., Weston, R.G. y Jansen, J. (2011). Clinical Experience with and Analytical Confirmation of “Bath Salts” and “Legal Highs” (Synthetic Cathinones) in the United States. *Clinical Toxicology*, 49, 499-505.
- 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. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 247, 79-87.
- Sulzer, D. y Rayport, S. (1990). Amphetamine and other Psychostimulants Reduce pH Gradients in Midbrain Dopaminergic Neurons and Chromaffin Granules: A Mechanism of Action. *Neuron*, 5, 797-808.

- Sulzer, D., Chen, T.K., Lau, Y.Y., Kristensen, H., Rayport, S. y Ewing, A. (1995). Amphetamine Redistributes Dopamine from Synaptic Vesicles to the Cytosol and Promotes Reverse Transport. *Journal of Neuroscience*, 15, 4102-4108.
- Torrance, H. y Cooper, G. (2010). The Detection of Mephedrone (4-methylmethcathinone) in 4 Fatalities in Scotland. *Forensic Science International*, 202, e62-e63.
- United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC) (2015). *World Drug Report 2015*.
- Usó, J.C. (1996). Drogas y cultura de masas, pp. 223-226. Madrid: Taurus.
- Volkow, N.D., Chang, L., Wang, G.J., Fowler, J.S., Franceschi, D., Sedler, M. y Gatley, S.J. (2001). Loss of Dopamine Transporters in Methamphetamine Abusers Recovers with Protracted Abstinence. *Journal of Neuroscience*, 21, 9414-9418.
- Wagner, G.C., Avena, N., Kita, T., Nakashima, T., Fisher, H. y Halladay, A.K. (2004). Risperidone Reduction of Amphetamine-induced Self-injurious Behavior in Mice. *Neuropharmacology*, 46, 700-708.
- Wang, G.J., Volkow, N.D., Chang, L., Miller, E., Sedler, M., Hitzemann, R. y Zhu, W. (2004). Partial Recovery of Brain Metabolism in Methamphetamine Abusers after Protracted Abstinence. *American Journal of Psychiatry*, 161, 242-248.
- Warrick, B.J., Wilson, J., Hedge, M., Freeman, S., Leonard, K. y Aaron, C. (2012). Lethal Serotonin Syndrome after Methylone and Butylone Ingestion. *Journal of Medical Toxicology*, 8, 65-68.
- Watterson, L.R., Hood, L., Sewalia, K., Tomek, S.E., Yahn, S., Johnson, C.T., Wegner, S., Blough, B.E., Marusich, J.A. y Olive, M.F. (2012a). The Reinforcing and Rewarding Effects of Methylone, a Synthetic Cathinone Commonly Found in "Bath Salts". *Journal of Addictive Research and Therapy*, suplemento 9, 1-8.
- Watterson, L.R., Kufahl, P.R., Nemirovsky, N.E., Sewalia, K., Grabenauer, M., Thomas, B.F., Marusich, J.A., Wegner, S. y Olive, M.F. (2012b). Potent Rewarding and Reinforcing Effects of the Synthetic Cathinone 3,4-methylenedioxypyrovalerone (MDPV). *Addiction Biology*, 19, 165-174.
- Wichems, C. H., Hollingsworth, C.K. y Bennett, B.A. (1995). Release of Serotonin Induced by 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) and other Substituted Amphetamines in Cultured Fetal Raphe Neurons: Further Evidence for Calcium-independent Mechanisms of Release. *Brain Research*, 695, 10-18.
- Willuhn, I., Wanat, M.J., Clark, J.J. y Phillips, P.E. (2010). Dopamine Signaling in the Nucleus Accumbens of Animals Self-administering Drugs of Abuse. *Current Topics in Behavioral Neuroscience*, 3, 29-71.
- Winstock, A., Mitcheson, L., Ramsey, J., Davies, S. Puchnarewicz, M. y Marsden, J. (2011). Mephedrone: Use, Subjective Effects and Health Risks. *Addiction*, 106, 1991-1996.
- Yudko, E., Hall, H.V., McPherson, S.B. (2003). *Methamphetamine Use: Clinical y Forensic Aspects*, pp. 177-190. Boca Ratón: CRC Press.

CAPÍTULO 5 USO DE LA MARIHUANA Y SUS EFECTOS SOBRE EL CEREBRO Y LA CONDUCTA

Olga Inozemtseva
Hugo Enrique Salazar Rodríguez
Adrián Emilio Núñez Carranza

Introducción

La marihuana es la sustancia psicoactiva más usada en el mundo. Según datos del United Nations Office on Drug and Crime (UNODC, 2013), más de 181 millones de personas en el mundo la consumen. De acuerdo con los datos del National Institute on Drug Abuse (NIDA, 2013), 67.5% de los usuarios de drogas reportan el consumo de marihuana como sustancia de impacto, es decir, como la sustancia principal o de primera elección. En México, la Encuesta Nacional de Adicciones (ENA, 2011) señala que la marihuana es la droga ilegal de mayor consumo, ya que 1.2% de la población general entre 12 y 65 años la consume.

En la actualidad, la marihuana se consume principalmente con fines recreativos o religiosos, aunque la creciente despenalización de su uso en diferentes países está favoreciendo su uso medicinal y para fines científicos.

Propiedades botánicas de la planta

La planta del cannabis proviene de la familia de las cannabáceas. Su nombre científico es *Cannabis Sativa* o cáñamo, que es la traducción literal del latín al español (Ángeles-López et al., 2014). Existen tres principales especies de cannabis: *Cannabis Sativa*, *Cannabis Indica* y *Cannabis Ruderalis* Janisch (Schultes et al., 1974). Se considera que *C. Indica* y *C. Ruderalis* Janisch son subespecies de la *C. Sativa*; por lo tanto, se acostumbra utilizar el término *Cannabis Sativa* para referirse a cualquiera de las tres especies (Thomas y ElSohly, 2016). Las principales diferencias entre los tres tipos de plantas de cannabis se refieren al grosor y color de las hojas, así como al tamaño de la planta. Es decir, las hojas de la *C. Indica* son mucho más gruesas, con un color más oscuro y la longitud de la planta tiende a ser menor (hasta 3 m) que la *C. Sativa*, cuyo tallo puede medir hasta los 6 m. Mientras que la *C. Sativa* suele tener una mayor concentración de Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC) (principal sustancia psicoactiva de la planta) y una menor cantidad de cannabidiol (CBD), la *C. Indica* contiene menor cantidad de THC y mayor de CBD (Thomas y ElSohly, 2016).

Se cree que el origen de la planta es Asia central, aunque debido a su diversidad botánica se le puede encontrar tanto en zonas tropicales como templadas, lo cual no permite conocer con exactitud su origen (Clarke y Watson, 2007).

El cannabis es una planta dioica (macho y hembra en plantas diferentes), florece una vez al año, su polinización se realiza por medio del viento y se reproduce a través de las semillas, las cuales maduran entre 3 y 8 semanas después de haber sido polinizadas (Clarke y Watson, 2007). El ciclo inicia en la primavera con la germinación de las semillas. Después del solsticio de verano, cuando las noches empiezan a ser más largas se induce el florecimiento, y a principios de otoño termina su ciclo (Ángeles-López et al., 2014), el cual tiene una duración de 4 a 6 meses (Clarke y Watson, 2007).

Las flores secas, las hojas subyacentes y los tallos de las plantas hembras son las partes que por lo general se consumen. También se consume la resina concentrada de las flores de la planta hembra, que se denomina hachís. Estas partes de la planta de cannabis poseen una mayor concentración de los componentes activos que la caracterizan; además, la planta hembra tiene una mayor concentración de cannabinoides que la planta macho (Clarke y Watson, 2007; Thomas y ElSohly, 2016). Hasta ahora se han encontrado un total de 545 compuestos químicos en la planta de cannabis, de los cuales 104 son cannabinoides (Thomas y ElSohly, 2016). El principal compuesto psicoactivo es el THC y es el cannabinoide más abundante en la planta. Además del THC, en la planta se han identificado compuestos psicoactivos como el CBD y el cannabinol (CBN), entre otros, que tienen efectos importantes sobre el Sistema Nervioso Central (SNC) y varios sistemas del organismo.

Se cree que la concentración del THC en la planta varía según su ubicación geográfica. Así, en los lugares más cercanos al ecuador la concentración del THC en la planta suele ser más alta. Por otro lado, el cannabis cultivado en México tiene la fama

de que sus efectos son poderosos debido a sus altos niveles de cannabinoides, sin embargo, no existe una evidencia científica de ello (Ángeles-López et al., 2014).

Breve perspectiva histórica del cultivo y uso del cannabis

El THC fue aislado por primera vez en 1964 por Mechoulam y Gaoni; sin embargo, el uso de cannabis con fines medicinales, recreativos y religiosos tiene una larga historia. El cannabis es una planta ancestral que ha sido cultivada por el hombre desde hace aproximadamente 6 mil años (Schultes et al., 1974; Merlin, 2003), uno de sus usos fue la fabricación de productos textiles que se obtenían del tallo de la planta, aunque también ha sido utilizada con motivos religiosos y fines medicinales (Jiang et al., 2006).

El primer registro como planta de uso medicinal data de alrededor del año 2700 a.C. (Ángeles-López et al., 2014), cuando el emperador chino, Huang Ti, elaboró un libro de la medicina antigua China, en el que aparecían recetas de medicinas con cannabis (Ramos-Atance y Fernández-Ruiz, 2000). Durante varios siglos, la civilización china continuó haciendo tratados de medicina botánica en donde se incluía a la planta del cannabis y también se describían las propiedades psicoactivas de la misma (Ramos-Atance y Fernández-Ruiz, 2000).

En la India, el cannabis se utilizaba con fines religiosos y se decía que el Dios Shiva había traído la planta para “el uso y alegría del pueblo”. Debido a sus propiedades curativas, los hindúes asociaron esta idea con la bondad de los dioses y por eso utilizaban el cannabis en rituales religiosos que relacionaban de manera estrecha con sus efectos curativos (Ramos-Atance y Fernández-Ruiz, 2000).

Los griegos y romanos cultivaban la planta de cannabis para obtener las fibras que utilizaban para elaborar cuerdas y textiles. Tal parece que el uso de esta planta con fines religiosos o recreativos no fue muy popular en estas culturas, sin embargo, el uso médico sí destacó debido a sus propiedades antiinflamatorias y analgésicas (Ramos-Atance y Fernández-Ruiz, 2000).

Durante la Edad Media no existió un avance significativo en el uso médico o textil del cannabis, debido al poco avance científico de la época; además, existía un gran estigma con respecto a la alteración que sufría la consciencia al usar la planta de manera recreativa, a tal nivel que en muchas ocasiones se interpretaba como locura o brujería y, con frecuencia, su uso era castigado con la sentencia a muerte.

Durante la conquista y la expansión del islam, el cannabis fue distribuido y utilizado en otras regiones, ya que a diferencia del alcohol, su consumo no fue negado por el profeta Mahoma. De hecho, la palabra hashish proviene del árabe “hierva”. Los médicos árabes encontraron varias propiedades medicinales del cannabis, pero pusieron énfasis en su característica para inducir el apetito. En la actualidad, esta planta se utiliza en el tratamiento de enfermedades como la anorexia para inducir el deseo de

comer.

En la península ibérica, el cannabis fue introducido durante el periodo de invasión árabe; después, de manera paulatina llegó al continente americano en la época de la conquista española. La introducción del cannabis a México data del año 1531, durante la colonia española, y se utilizaba con fines de producción textil (Ángeles-López et al., 2014).

En EUA y Canadá, esta planta fue llevada con fines medicinales por los ingleses durante la época en que conquistaron estos territorios. La medicina inglesa tenía mucha influencia de la medicina hindú. Sin embargo, el uso médico del cannabis tanto en Inglaterra como en EUA, e inclusive en la India, se prohibió a mediados del siglo XX, y con ello empezó la penalización de su consumo, distribución y cultivo en el mundo entero. El principal motivo de la prohibición fueron los efectos psicoactivos que esta planta produce, que aunados a la creación de medicamentos sintéticos como los barbitúricos y analgésicos que parecían ser más eficaces que la marihuana, terminaron por eclipsar su uso médico.

Hoy en día, en la mayoría de los países del mundo, el cultivo, distribución y venta de marihuana con cualquier fin son penalizados por la ley. Sin embargo, existen países, como por ejemplo Holanda, Uruguay y algunos estados de EUA, donde está permitido el consumo, distribución y venta de la marihuana con fines medicinales, científicos e incluso recreativos. Con base en sus propiedades medicinales, en varios países se trata de promover la legalización del consumo de marihuana con fines terapéuticos y científicos.

Farmacología de los cannabinoides

Los cannabinoides son compuestos químicos que básicamente se pueden encontrar de tres maneras: 1) de forma natural en la planta de la marihuana (fitocannabinoides); 2) de forma sintética, es decir, creados por el hombre; y 3) producidos por el propio organismo (endocannabinoides). Entre los fitocannabinoides, el más popular y con mayores propiedades psicoactivas es el THC. También existen otros fitocannabinoides tales como Δ^8 -tetrahidrocannabinol (Δ^8 -THC), el CBD y el CBN (ElSohly, 2007; Grotenhermen, 2003; Koob y Le Moal, 2006), sus efectos son ejercidos tanto en el SNC como en el sistema nervioso periférico (SNP). Un ejemplo de los cannabinoides sintéticos es el WIN 55,212-2, que con frecuencia se utiliza para investigaciones científicas con animales. Entre los endocannabinoides, la anandamida y 2-araquidonilglicerol (2-AG) son de los más importantes (Grotenhermen, 2003).

La función principal de los cannabinoides es inhibir el metabolismo a nivel macromolecular y lograr una amplia gama de efectos sobre los sistemas enzimáticos, la secreción de hormonas y otros neurotransmisores de casi todo el SNC, con lo cual se obtienen efectos psicológicos y fisiológicos diversos, como se verá más adelante.

Farmacodinamia del THC

El sistema endocannabinoide

El blanco del THC es el sistema endocannabinoide, el cual es un sistema de señalización retrograda neuronal que está involucrado en una serie de circuitos neuronales distribuidos básicamente en todo el SNC y parte del SNP. Este sistema está constituido por los receptores CB1 y CB2, los cuales son receptivos a cannabinoides endógenos: la anandamida y el 2-AG. Los fitocannabinoides y los cannabinoides sintéticos actúan como agonistas exógenos de estos receptores (ElSohly, 2007).

Los receptores CB1 y CB2 forman parte de la superfamilia de los receptores insertados en la membrana celular y son acoplados a proteínas G (Grotenhermen, 2003). El receptor CB1 se encuentra distribuido en distintos sistemas en el cerebro que están relacionados con diversas funciones cognitivas y motoras. Por ejemplo, su gran concentración se ha evidenciado en ganglios basales, cerebelo, mesencéfalo y corteza frontal (áreas cerebrales asociadas con el control de actividades motoras), hipocampo y corteza sensorial (áreas responsables de la memoria y aprendizaje), tálamo (percepción sensorial) y amígdala (generación de las emociones). Además, el CB1 se observa en el hipotálamo, tallo y médula espinal, es decir, las estructuras relacionadas con diversas funciones autónomas y endocrinas. Hasta ahora no se han identificado diferencias significativas en la distribución de este receptor entre hombres y mujeres, ni entre

jóvenes y personas de edad adulta media (Van Laere et al., 2008). El receptor CB2 se encuentra principalmente en células del sistema inmunológico (Grant y Cahn, 2005). La activación de los receptores CB1 da lugar a los típicos efectos conductuales conocidos tras el consumo de cannabis, mientras que la activación de los CB2 no los produce (Grotenhermen, 2006).

Mecanismos de acción de los cannabinoides

Los receptores CB actúan a través del mecanismo de segundos mensajeros. La molécula de un cannabinoide, al unirse a su receptor acoplado a una proteína G, inhibe la enzima adenilato ciclasa reduciendo los niveles de AMPc intracelulares, lo cual produce un efecto inhibitorio en la célula que reduce la liberación del neurotransmisor presente en la terminal presináptica (Deadwyler et al., 1995; Devane et al., 1988).

Parte del mecanismo de acción de los cannabinoides se relaciona con la inhibición o activación de los canales iónicos, en particular de los de calcio (Ca) y potasio (K). La activación del receptor cannabinoide inhibe los canales de calcio y por lo tanto impide la liberación del neurotransmisor de la terminal presináptica; sin embargo, no produce sensibilización del neurotransmisor en la terminal postsináptica y tampoco reduce la cantidad de vesículas que contiene el neurotransmisor, más bien parece inhibir su tránsito hacia la membrana presináptica (Sullivan, 1999). En cuanto a los canales de K se ha encontrado que los cannabinoides incrementan la corriente de potasio dependiente de voltaje, lo cual evoca la hiperpolarización de las terminales axónicas y, por ende, inhibe el potencial de acción de la célula por un incremento en el umbral de disparo (Deadwyler et al., 1995).

Los endocannabinoides se sintetizan a partir de lípidos de la membrana postsináptica, los cuales se producen bajo demanda y no se almacenan en vesículas. Su producción surge como consecuencia del aumento en el calcio intracelular de la neurona postsináptica, y actúan en los receptores CB1 ubicados en las neuronas presinápticas modulando la liberación de neurotransmisores (Romero et al.) como glutamato, GABA, noradrenalina, dopamina, acetilcolina y serotonina (Inversen, 2001; Grant y Cahn, 2005).

Efectos del THC sobre sistemas de neurotransmisión

Como ya se mencionó, una de las principales acciones del THC es modular la liberación de diversos neurotransmisores a través de la unión con los receptores CB1, de los cuales destaca la inhibición de la liberación del glutamato y del ácido γ -aminobutírico (GABA) (Szabo y Schlicker, 2005; Van de Giessen et al., 2016; Volkow et al., 2014). El TCH también tiene efectos en la modulación de las monoaminas como la dopamina (DA), la noradrenalina y la serotonina (5HT), además de algunos péptidos

opioides.

Una de las acciones más descritas como efecto del THC, es la modulación de la liberación del GABA, lo cual se ha observado en casi todas las áreas donde hay receptores CB1, como lo es el hipocampo (Tsou et al., 1998), los ganglios basales (Herkenham et al., 1991), el cerebelo (Pacheco et al., 1993) y la corteza (Volkow et al., 2014).

También se ha reportado un incremento en la liberación de la DA en áreas específicas del estriado debido al efecto del THC (Bossong et al., 2009). Una posible explicación de la liberación de la DA en el estriado, es que podría deberse a la acción indirecta del THC sobre la inhibición de la liberación del GABA y glutamato en el núcleo accumbens (NAcc) y el área tegmental ventral (ATV) (Bossong et al., 2009; Volkow, 2014). En consumidores crónicos se ha reportado una disminución en la liberación basal de la DA en el estriado (Van de Giessen et al., 2016), aunada a un decremento en el número de receptores D2/D3 en la misma estructura (Bossong et al., 2009).

Los agonistas cannabinoides también tienen efectos sobre el decremento en la liberación de otros neurotransmisores, como noradrenalina y glutamato en el hipocampo; y serotonina en la corteza de ratones, pero no en la de ratas; así como de acetilcolina en la corteza y el hipocampo, lo cual puede variar según la dosis administrada (Szabo y Schlicker, 2005).

Es evidente que el consumo de marihuana modifica varios sistemas cerebrales a través de la activación del sistema endocannabinoide, lo que a su vez altera, la funcionalidad de las estructuras involucradas en el procesamiento motor, cognitivo y emocional con una gran densidad de los receptores CB1, tales como el hipocampo, el hipotálamo y los ganglios basales (Romero et al., 1998).

Farmacocinética de THC

Una de las variables principales en la farmacocinética de cualquier sustancia es su vida media, que se refiere al tiempo en el que la molécula es eliminada de un fluido a 50% de su concentración máxima. Así, se calcula que la vida media del THC en plasma es de aproximadamente 93.3 min en consumidores ocasionales, mientras que en los consumidores frecuentes aumenta alrededor de 116.8 min (Huestis, 2007).

La biodisponibilidad del cannabis depende de la vía de administración de la sustancia. Así, la forma más típica de su consumo es a través de la inhalación del humo del cigarrillo de marihuana. Un cigarrillo típico de marihuana contiene alrededor de 0.35 a 0.50 g de marihuana, de los cuales sólo de 0.3 a 10% es THC; y al ser inhalado por vía pulmonar, entre 10 y 35% del principio activo entra a la circulación de los usuarios regulares alcanzando su pico máximo en el plasma entre los 3 y 10 min. La biodisponibilidad de la sustancia administrada por esta vía varía según la dinámica personal de fumar, es decir, es afectada por la profundidad, duración y frecuencia de las inhalaciones, aunque también influye si el consumidor es ocasional o sistemático

(Torres y Fiesta, 2012; Grotenhermen, 2003). Al simular en computadora el proceso de inhalación de marihuana con una concentración del THC de 60 y 20%, controlando todas las variables que dependen de las diferencias interpersonales, se observó el pico máximo de la concentración sistémica entre los 15 y 30 min después haber fumado (Huestis, 2007).

La segunda vía de administración más frecuente es la oral. Ésta tiene una baja biodisponibilidad debido al metabolismo intestinal. De acuerdo con varios estudios, la biodisponibilidad por esta vía en promedio varía entre 6 y 7%, con una alta variabilidad interpersonal (entre 2 y 14%). El metabolismo intestinal parcial de la sustancia logra retrasar sus efectos psicoactivos, por lo que el pico máximo de concentración se alcanza entre los 60 y 120 min posteriores a su ingestión. En algunos casos este pico máximo de concentración se registra a las 4 horas e incluso hasta las 6 horas (Grotenhermen, 2003).

Existen otras vías de administración menos frecuentes que de manera predominante se utilizan con fines médicos o de investigación, éstas son: la sublingual, transdérmica, intravenosa, oftálmica y rectal. En un estudio realizado con conejos a los que se les administró THC por vía oftálmica se encontró una biodisponibilidad de entre 6 y 40%, y el pico de concentración más alto que se identificó en el plasma fue después de una hora (Chiang et al., 1983). Por vía rectal se observó una máxima biodisponibilidad del THC de 13.5% en un estudio con monos (ElSohly et al., 1991a). En otro estudio efectuado con perros, a los que se les administraron supositorios vía rectal con una dosis equivalente a 10 mg de THC, se encontró una biodisponibilidad mucho mayor de entre 52 y 62% (ElSohly et al., 1991b).

Es importante mencionar que 90% del THC que llega a la sangre se concentra en el plasma y otro 10% en los eritrocitos. Después de los primeros segundos de haber llegado a la sangre, el THC penetra con rapidez a los tejidos con una alta concentración vascular en órganos como el hígado, el corazón, los pulmones, el cerebro, el tejido graso, los músculos, los riñones, entre otros. Su rápida distribución por los tejidos se debe a la gran liposolubilidad y su distribución a través del plasma (Grotenhermen, 2003). La molécula del THC se almacena principalmente en el tejido graso transformado en metabolitos no psicoactivos, y se libera de éste de forma lenta, por esta razón sus metabolitos pueden ser detectados en el organismo varias semanas después de que se consumió la sustancia. El estudio de la distribución del THC en el cerebro es de gran importancia para entender la relación entre las dosis del THC consumidas y los efectos conductuales (Huestis, 2007). Debido al bajo contenido de grasa en el cerebro, menos de 1% del THC que penetra al organismo se retiene en éste. Así, Adams y Martin (citados en Huestis, 2007), al buscar la dosis del THC requerida para inducir el efecto farmacológico en humanos, determinaron que un cigarro de cannabis cuyo contenido de THC se ubica entre 2 y 22 mg, puede liberar entre 0.2 y 4.4 mg de éste considerando entre 10 y 25% de biodisponibilidad por la vía inhalada. Sólo 1% de esta dosis en su máxima concentración fue encontrada en el cerebro, lo cual indica que únicamente la concentración 2 a 4 µg del THC penetra al cerebro. La mayor metabolización de la molécula del THC ocurre en el hígado, y en menor medida

en el corazón y los pulmones.

Los principales metabolitos del THC son el 11-hydroxy-THC (11-OH-THC) y 11-nor-9-carboxy THC (THC-COOH). En el plasma, el 11-OH-THC es detectable después de 5 min de haber inhalado el THC (Manno et al., 2001) y alcanza su pico de máxima concentración a los 15 min (rango de 9 a 23min). El pico máximo de concentración del THC-COOH es detectable aproximadamente a los 81 min (rango de 32 a 133 min). Mientras que el THC-COOH se mantiene en el organismo durante más tiempo; en dosis bajas todavía es detectable a los 3.5 días, y a concentraciones altas a los 6.3 días (Huestis et al., 1992).

En el hígado, el THC es metabolizado a través de la hidroxilación microsomal y la oxidación catalizada por enzimas del complejo de citocromo P450 (CYP) (Grotenhermen, 2003). El 11-OH-THC surge de la hidroxilación del THC, a partir del sistema enzimático hepático CYP 450, y su posterior oxidación da como resultado el THC-COOH (Huestis et al. 1995). Se han encontrado alrededor de 100 metabolitos diferentes que se derivan del THC, de los cuales, el 11-OH-THC y el THC-COOH son los más estudiados debido a que tienen una permanencia más prolongada en el organismo, incluso mayor que el THC, así como una evolución más estable en cuanto a su eliminación (Karschner et al., 2009).

Los metabolitos cannabinoides son eliminados en forma de ácidos libres por medio de la orina (20 a 35%) y las heces (65 a 80%). Mediante el uso de un protocolo de extracción a través de una hidrólisis enzimática se han observado las fluctuaciones en la concentración del THC y sus metabolitos por medio de la orina. La concentración del THC en orina alcanza su pico máximo promedio de 9.1 ng/mL (rango 1.5 a 21.5 ng/mL), dos horas después de haber fumado una dosis de 1.77% de THC en un cigarrillo; ante una dosis mayor de THC (concentración de 3.58% por cigarrillo), el nivel máximo del THC en orina también se registró a las dos horas de haber fumado con una concentración de 21.5 ng/mL (rango 3.2 a 53.3 ng/mL). La concentración del THC por debajo de los límites de detección (1.5 ng/mL) se registró después de cinco horas de haber consumido la dosis de THC baja (1.77%) y siete horas después de la dosis alta (3.58%). El 11-OH-THC alcanza su concentración máxima en orina a las tres horas de haber fumado; ante la dosis de THC de 1.77% su concentración promedio es de 48.7 ng/mL (rango 14.0 a 79.3 ng/mL); y ante la dosis de 3.58% la concentración promedio es de 77.3 ng/mL (rango 27.4 a 169 ng/mL). El THC-COOH llega a su pico máximo después de cuatro horas de haber consumido la sustancia, en una concentración promedio de 94.0 ± 62.7 ng/mL y de 179.4 ± 146.9 ng/mL ante la dosis baja y alta del THC, respectivamente. Ambos metabolitos se siguen detectando ocho horas después del consumo del THC (Manno et al., 2001). De acuerdo con los datos presentados en este apartado y otras evidencias reportadas en la literatura, las concentraciones del THC y de sus metabolitos en los fluidos y tejidos corporales son muy variables y dependen de varios factores, como la cantidad, frecuencia de consumo y vía de administración, además de la dieta, edad, sexo, cantidad de líquidos que consume la persona, masa corporal, entre otros aspectos.

La eliminación completa de los metabolitos del THC del organismo es lenta. El

consumo de la dosis única del THC puede ser detectado a través de sus metabolitos en la orina hasta 12 días después, pero usualmente su detección en la orina es posible entre los 3 y 5 días posteriores al consumo (Grotenhermen, 2003). La molécula de THC, depositada en la grasa corporal, es liberada de forma lenta con el tiempo, aunque parece que ésta ya no tiene efectos psicoactivos. La cantidad de THC acumulada en grasa tiene relación con la dosis y frecuencia de consumo (Huestis et al., 1995). El THC-COOH es el último metabolito que se elimina del organismo (Huestis et al., 1995). Se ha reportado que ante una única exposición a la marihuana, en promedio los metabolitos se encuentran en la orina hasta 72 horas después. Mientras que en consumidores crónicos se ha identificado la presencia de metabolitos en la orina hasta entre 14 y 36 días después de su último consumo (Ellis et al., 1985). Tal parece que la acumulación de los metabolitos en tejidos adiposos es la responsable de que estos se sigan observando en muestras de orina hasta varias semanas después del último consumo.

Es evidente que la farmacocinética del THC es muy compleja e inestable, ya que depende de varios factores tanto personales como de consumo. Es importante conocer la farmacocinética de esta sustancia para poder entender mejor sus efectos sobre el organismo en general y de manera particular sobre el SNC.

Efectos de los cannabinoides sobre el SNC

Por su naturaleza de señalización retrograda, el sistema endocannabinoide está involucrado en múltiples procesos de neuromodulación, los cuales tienen una función de respuesta para proteger las células nerviosas ante agentes nocivos externos e internos, entre los que se puede mencionar el estrés oxidativo, excitotoxicidad, inflamación e hipertermia. Se ha observado que los cannabinoides contenidos en la marihuana producen estos efectos neuroprotectores, además se ha sugerido que pueden tener otros usos considerados como terapéuticos, ya que producen efectos analgésicos, orexigénicos y anticancerígenos. Sin embargo, estos efectos benéficos de los cannabinoides contrastan con los aspectos negativos descritos, como la asociación entre consumo de cannabis y esquizofrenia, alteraciones en la memoria, alteraciones del neurodesarrollo y sensibilización de los circuitos de recompensa. A continuación se detallarán cada uno de estos efectos, así como los procesos mencionados.

Efecto antioxidante

En la vida diaria, durante el envejecimiento normal y en ciertas condiciones patológicas como la esclerosis lateral amiotrófica, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer se puede observar la presencia del estrés oxidativo en las células nerviosas, que es ocasionado por especies reactivas de oxígeno tales como radicales libres y peróxidos que dañan de manera irreversible a las células nerviosas. Las especies reactivas del oxígeno son moléculas altamente reactivas que contienen oxígeno y pueden ser generadas como productos de distintos procesos celulares. En cantidades pequeñas, las especies reactivas del oxígeno participan en una gran variedad de procesos celulares; sin embargo, en porciones mayores pueden ocasionar lesión e incluso la muerte de células nerviosas. Se ha observado que algunos cannabinoides tienen un efecto antioxidante neuroprotector, tal como el Δ^9 -THC y el CBD (Hampson et al., 2000). El mecanismo de acción de este efecto antioxidante aún no está claro, pues que al parecer no están involucrados los receptores para cannabinoides CB1 y CB2 (Marsicano et al., 2002). Sin embargo, se ha observado que las especies reactivas del oxígeno pueden neutralizarse al entrar en contacto directo con los cannabinoides debido a su composición química (Borges et al., 2013).

Efecto antiexcitotóxico

Como su nombre lo refiere, la excitotoxicidad es la toxicidad en las células por exceso de excitación, y ocurre de manera particular en las células glutamatérgicas debido a la activación excesiva de los receptores de glutamato, lo que a su vez permite el ingreso de calcio a la célula en niveles que resultan tóxicos para la misma. Los receptores CB1

están acoplados a la proteína G de las células glutamatérgicas, y cuando esta proteína se activa, se reduce la disponibilidad de AMP cíclico intracelular y con esto disminuye la liberación de glutamato y, por ende, la activación de los receptores NMDA y AMPA-Kainato, que permiten la entrada de calcio a la célula y con ello disminuyen la cantidad de calcio intracelular. Por medio de este mecanismo de acción tanto los cannabinoides como los endocannabinoides previenen la excitotoxicidad (Zhuang et al., 2005; Shouman et al., 2006).

Efecto antiinflamatorio

El sistema inmune tiene varios mecanismos de defensa ante amenazas patógenas como bacterias, virus, tumores o agentes extraños que se introducen al organismo. Uno de estos mecanismos depende de la expresión de citosinas o citoquinas proinflamatorias, las cuales, como su nombre lo indica, producen inflamación en el tejido para que otros elementos del sistema inmune puedan penetrar a éste y combatan las amenazas. La mayoría de las citosinas se expresan fuera del SNC en células que pertenecen al sistema inmune. La barrera hematoencefálica (BHE) no permite que las citosinas lleguen al cerebro en condiciones normales; sin embargo, durante la activación intensa del sistema inmune dichas células logran entrar en contacto con las células nerviosas y provocan su inflamación al superar las uniones endoteliales de los vasos sanguíneos que conforman la BHE. En experimentos realizados con ratas se ha descrito que, durante eventos de traumatismo craneal cerrado, los endocannabinoides 2-AG protegen la BHE manteniendo su permeabilidad y evitando la expresión de citosina proinflamatoria en el cerebro (Panikashvili et al., 2006). El endocannabinoide 2-AG actúa a través del receptor CB2, el cual se expresa en mayor medida fuera del cerebro y está presente en las células del sistema inmune (Basu y Dittel, 2011).

Efecto hipotérmico

De acuerdo con estudios realizados desde los decenios de 1970-70 y 1980-89, la administración del cannabinoide Δ^9 -THC producía efectos de hipotermia en ratones (Lawrence y Pertwee, 1973; Freeman y Martin, 1983), por medio de su acción en el hipotálamo (Fitton y Pertwee, 1982). El hipotálamo es un área del cerebro que está ubicada en el diencéfalo por debajo del tálamo y se relaciona con distintas funciones endocrinas, entre las cuales destacan: la regulación de la temperatura corporal, así como de los ciclos de vigilia y sueño, hambre y saciedad. Los receptores CB1 están presentes en el hipotálamo y aunque su densidad en esta zona es baja, aparentemente tienen una elevada actividad en los procesos neuroendocrinos (Fernandez-Ruiz et al., 1997). Además de los fitocannabinoides, se ha documentado que el endocannabinoide anandamida también induce el efecto de hipotermia (Crawley et al., 1993). Independientemente de que se ha sugerido la participación del hipotálamo en este

fenómeno, en la actualidad aún no se conoce con exactitud el mecanismo de acción por medio del cual ocurre la hipotermia, pero se tiene clara la participación de los receptores CB1, los cuales además deben actuar en sinergia con los receptores de dopamina D2. En un estudio realizado por Nava et al. (2000) se observó que el efecto de la hipotermia inducido por los cannabinoides se revertía ante la administración de los antagonistas no sólo del THC, sino también de los receptores D2, lo cual sugiere la acción sinérgica de ambos tipos de receptores para que se manifieste el efecto de la hipotermia en el organismo.

Efecto analgésico

El efecto analgésico producido por los cannabinoides fue de los primeros en observarse después del descubrimiento del Δ^9 -THC. A mediados del decenio de 1970-79 ya se realizaban estudios acerca del THC y sus propiedades analgésicas tanto en humanos como en ratas y perros. Sin embargo, los mecanismos de acción no se conocían con certeza y fue hasta inicios del decenio de 90-99 cuando se descubrieron los receptores CB1 y CB2, y en consecuencia los endocannabinoides Anandamida y 2-AG. Con ello se comenzó a dilucidar el posible mecanismo a nivel neuronal que participa en el efecto analgésico del cannabis. En especial se han estudiado dos posibles vías de acción del efecto analgésico del cannabis: la primera se relaciona con la acción de los endocannabinoides a nivel del tronco del encéfalo en el bulbo raquídeo, de manera específica en la médula rostral ventromedial (MRV) (Meng et al 1998) y también en la sustancia gris periacueductal (SGP) que se encuentra en el mesencéfalo (Lichtman et al., 1996). Tanto la MRV como la SGP están involucradas en el procesamiento del dolor debido a que tienen proyecciones hacia la médula espinal; además, participan al inhibir o facilitar la transmisión de estímulos nociceptivos provenientes de receptores distribuidos en todo el cuerpo. En este sentido, los cannabinoides modulan la información de dolor y lo hacen actuando en sinergia con el sistema opioide. El mecanismo de acción específico de los cannabinoides parece estar mediado por receptores CB1 de interneuronas GABAérgicas que inhiben neuronas glutamatérgicas. Es decir, los cannabinoides disminuyen la actividad de las neuronas GABAérgicas que por lo general inhiben las vías glutamatérgicas descendentes de la SGP y la MRV, las cuales tienen la función de inhibir los estímulos nociceptivos ascendentes. Entonces, al estar más activas estas vías descendentes, se inhiben los estímulos dolorosos provenientes del cuerpo (Lau y Vaughan, 2014).

La segunda vía del efecto analgésico del cannabis involucra a la amígdala y la corteza prefrontal medial (mCPF). Es muy conocida la función de la amígdala en el procesamiento de la valencia emocional de los estímulos, incluidos los nociceptivos o dolorosos; también se ha descrito la participación del núcleo central de la amígdala en la antinocicepción inducida por morfina en ratas (Manning, 1998), además de la antinocicepción inducida por cannabinoides en monos Rhesus (Manning et al., 2001) y ratas (Manning et al., 2003). Por otro lado, Lee et al. (2013) sugieren que los

cannabinoides, en interacción con la amígdala, participan en la modulación de la percepción del dolor, haciendo menos displacenteros los estímulos nociceptivos. Los mecanismos de acción involucrados en esta segunda vía aún no son claros pero también podrían involucrar a la mCPF. En este sentido, se ha observado la activación de la amígdala asociada a un decremento en la actividad de la mCPF durante el dolor crónico (Ji et al., 2010). Ji y Neugebauer (2014) describen que la activación conjunta de los receptores CB1 y de los receptores mGluR5 para glutamato en neuronas de la mCPF, abate la hiperactividad de la amígdala que se produce con el dolor crónico en modelos animales, lo cual reduce o modifica la percepción del dolor en el sujeto.

Efecto orexigénico

La estimulación del apetito es uno de los efectos más conocidos de la marihuana; incluso, en la actualidad se producen medicamentos a base de cannabinoides como el Dronabinol® y la Nabilona®, los cuales se utilizan para mejorar la ingesta calórica en pacientes con VIH, anorexia o que tienen cáncer y son tratados con quimioterapia. También se han desarrollado medicamentos contra la obesidad como el Rimonabant®, cuya fórmula está basada en bloqueadores de los receptores cannabinoides; sin embargo, fue retirado del mercado porque no sólo provocaba disminución del apetito sino que también inducía síntomas de depresión (Horder et al., 2010). Al parecer, el sistema endocannabinoide participa en la regulación del apetito y de la ingesta de alimento por medio de dos rutas en el sistema nervioso: la primera involucra áreas y funciones hipotalámicas y la otra está relacionada con circuitos de recompensa. En el núcleo paraventricular del hipotálamo, los cannabinoides, al activar los receptores CB1 reducen la liberación de la hormona liberadora de corticotropinas (Di et al., 2003), la cual está asociada a un efecto anorexígeno o de disminución del apetito (Heinrichs et al., 1993). Por otro lado, los circuitos de recompensa son importantes para la ingesta alimentaria, debido a que funcionan como mediadores de los procesos motivacionales de búsqueda de alimento. En estos procesos motivacionales participan áreas en las que están involucradas las vías dopaminérgicas, las cuales inician en la base del mesencéfalo en el ATV, pasan por el núcleo accumbens (NAcc) hasta llegar a la CPF y otras áreas como hipocampo y amígdala. En el ATV se ha observado que los cannabinoides producen inhibición de neuronas que liberan GABA (Szabo et al., 2002). Dichas neuronas GABAérgicas tienen la función de inhibir la liberación de la DA en las neuronas del ATV que se proyectan hacia el NAcc; por lo tanto, los cannabinoides producen una mayor actividad de la DA en los circuitos de recompensa al impedir la inhibición de las neuronas GABA. En cuanto al NAcc, también se ha observado que los receptores CB1 juegan un papel importante en la ingesta de comida. Se ha reportado que, al bloquearlos con el antagonista Rimonabant®, se produce un decremento en la liberación de la DA ocasionada por la presencia de un alimento con sabor agradable (Melis et al., 2007).

Efecto anticancerígeno

Debido a los déficits cognitivos que se han observado en consumidores crónicos de cannabis, se han realizado bastantes estudios orientados a la búsqueda de toxicidad celular inducida por los cannabinoides y sus mecanismos de acción (Lawston et al., 2000; Downer et al., 2003). Aunque no se han encontrado evidencias acerca de la toxicidad en células sanas, se descubrió que el tratamiento con cannabinoides provocaba apoptosis en gliomas o células cancerígenas surgidas de las células gliales (Galve-Roperh et al., 2000; Carracedo et al., 2004). Además del efecto antitumoral en gliomas, se ha observado inhibición del crecimiento de cáncer de pulmón y sus metástasis (Preet et al., 2008), o bien, se ha reportado aceleración del crecimiento en tumores intestinales cuando hay disminución o pérdida de los receptores CB1 (Wang et al., 2008), lo cual sugiere que estos receptores tienen un papel importante en los procesos cancerígenos. Es importante recordar que los receptores CB1 están acoplados a una proteína G que desencadena múltiples eventos dentro de la célula. Por ejemplo, en células cancerígenas de mama, el endocannabinoide anandamida disminuye la adenil ciclasa y activa las vías de las proteínas quinasas activadas por mitógenos, lo cual produce una subregulación de los receptores de prolactina y de receptores de tirosina quinasa, que resulta en una disminución de la proliferación de este tipo de células cancerígenas (Melck et al., 1999). Otro mecanismo de acción descrito en la literatura ocurre en las células glioma C6, donde los cannabinoides activan la función proapoptótica de las proteínas BAD de la familia Bcl-2. Esto ocurre porque los cannabinoides inhiben la actividad de las proteínas quinasa activadas por mitógenos y de las proteínas quinasas B, lo cual impide la activación de las proteínas BAD que promueven procesos de apoptosis (Ellert-Miklaszewska et al., 2005). Asimismo, se han mencionado mecanismos que involucran al cannabidiol con la subexpresión de genes como el ID-1, que también está asociado con el crecimiento celular (McAllister et al., 2007). Al parecer, son varios los mecanismos por medio de los cuales los cannabinoides actúan como tratamiento antitumoral; sin embargo, aún se requieren más estudios que ayuden a conocer con mayor profundidad todos estos fenómenos.

Asociación entre cannabis y esquizofrenia

Como se mencionó antes, también se han descrito efectos negativos asociados al consumo de cannabis. En la actualidad se cree que principalmente son factores genéticos y ambientales durante el neurodesarrollo los que influyen en la aparición de la esquizofrenia. Así, el consumo de cannabis se ha descrito de manera amplia como un factor de tipo ambiental que puede facilitar la manifestación de esta patología (Davis et

al., 2016). Incluso se ha observado una asociación entre el consumo de marihuana y la aparición temprana de la enfermedad (Donoghue et al., 2014). También se ha descrito que pacientes con esquizofrenia que consumen marihuana tienen mayores síntomas positivos (delirios, alucinaciones, pensamiento desordenado, entre otros) y mayores consecuencias negativas en comparación con aquellos que no la consumen o que dejan de consumirla (Clausen et al., 2014), así como mayor riesgo de recaídas (Linszen, Dingemans & Lenior, 1994). Además, los pacientes con psicosis se muestran más sensibles a los efectos pro-psicóticos y presentan más alteraciones del estado de ánimo inducidas por el cannabis (Henquet et al., 2010).

D'Souza et al. (2005) observaron que el $\Delta 9$ -THC está asociado a la exacerbación de síntomas psicóticos y déficits cognitivos en pacientes con esquizofrenia.

Aun no son claros los mecanismos de acción que intervienen en la interacción del cannabis y la esquizofrenia; no obstante, se cuenta con evidencia de la participación del sistema endocannabinoide en esta enfermedad. Al comparar a los pacientes esquizofrénicos con personas sanas se observaron diferencias en la disponibilidad de receptores CB1 en áreas como la CPF dorsolateral (Dean et al., 2001), corteza cingulada anterior (Zavitsanou et al., 2004) y corteza cingulada posterior (Newell et al., 2006). También se han descrito niveles más altos de anandamida, medidos en el fluido cerebroespinal (Leweke et al., 1999) y en sangre (De Marchi et al., 2003) durante las fases agudas de la enfermedad. Existe la hipótesis de que en concentraciones altas durante las fases agudas de la esquizofrenia, la anandamida ejerce un efecto protector o compensatorio, ya que Giuffrida et al. (2004) reportaron una correlación negativa entre los niveles de anandamida y los síntomas psicóticos. Por su parte, Leweke et al. (2012) describieron un efecto antipsicótico del cannabinoide CBD, que aparentemente promueve niveles más altos de anandamida al inhibir su degradación intracelular vía la enzima ácido graso amida hidrolasa, también llamada FAAH por sus siglas en inglés. Es importante mencionar que tanto el $\Delta 9$ -THC como el CBD están presentes en la planta de marihuana en distintas cantidades, y que estos dos cannabinoides han mostrado efectos contrarios en su interacción con la esquizofrenia, pues mientras el cannabidiol podría ser benéfico al incrementar la disponibilidad de anandamida, el $\Delta 9$ -THC podría ser perjudicial al exacerbar los síntomas psicóticos.

Cannabis y circuitos de recompensa

Una de las teorías que se han descrito para explicar las adicciones es la teoría de la droga de puerta de entrada (Gateway Drug Theory), y en especial el cannabis se ha estudiado como una de las drogas que facilitan el abuso y la dependencia de sustancias más nocivas en un futuro (Fergusson et al., 2006; Secades-Villa et al., 2015). Un componente central en la dependencia a sustancias es la interacción de cada una de las drogas con los circuitos cerebrales de recompensa. Las sustancias de abuso interactúan con estos circuitos por medio de un mecanismo de acción específico, por lo que inciden de manera directa o indirecta sobre la liberación de DA. Los receptores CB1 se

encuentran distribuidos en todo el SNC, incluyendo las áreas del sistema mesolímbico-cortical. Este receptor es muy abundante en regiones como la CPF, el hipocampo y la amígdala, zonas desde las cuales parten eferencias hacia el NAcc y que, por lo tanto, intervienen en los mecanismos de recompensa. En el ATV, el cannabis actúa sobre interneuronas gabaérgicas, que en condiciones normales tienen una función inhibitoria sobre las neuronas dopaminérgicas de esta zona. Como ya se mencionó, tanto cannabinoides como endocannabinoides se acoplan a receptores CB1 de las neuronas gabaérgicas inhibiendo la liberación del GABA y desinhibiendo a las neuronas dopaminérgicas del ATV, las cuales liberan la DA durante periodos de tiempo más prolongados en diferentes áreas del circuito de recompensa incluyendo el NAcc (Szabo et al., 2002). Este mecanismo de acción es similar al que tiene el alcohol sobre el ATV. Autores como Hungund et al. (2003) y Wang et al. (2003) han mostrado evidencias de la participación del receptor CB1 en la preferencia de consumo de alcohol y la liberación de la DA en el NAcc, lo cual sugiere que los cannabinoides y endocannabinoides pueden modular los efectos placenteros del alcohol.

Asimismo, en estudios con modelos animales se ha descrito que la exposición al cannabis en la etapa adolescente puede incrementar los efectos adictivos de otras sustancias tales como la nicotina (Panlilio et al., 2013) y los opiáceos (heroína) (Ellgren et al., 2007). Los mecanismos que subyacen a estos fenómenos aún no son claros pero se ha observado que el sistema endocannabinoide, por medio de los receptores CB1, tiene una participación activa en fenómenos neuroplásticos de depresión a largo plazo en neuronas del ATV que se asocian con el “aprendizaje adictivo” (Liu et al., 2010), en neuronas del NAcc (Robbe et al., 2002) y en neuronas del estriado que se relacionan con el control motor y la formación de hábitos (Gerdeman et al., 2002). Estas evidencias sugieren un efecto de sensibilización de los circuitos de recompensa inducido por el consumo crónico de cannabis durante las etapas del desarrollo, lo cual podría afectar no sólo el curso de la dependencia del cannabis sino también de otras drogas. Debido a este fenómeno se considera que el cannabis es una droga de “puerta de entrada”.

Efectos del cannabis sobre la cognición

El efecto que una droga puede producir sobre el funcionamiento cognitivo depende de varios factores, y uno de ellos es la toxicidad de la sustancia sobre el SNC. En este sentido, el cannabis se considera como una droga “blanda”, poco tóxica, que incluso posee algunas propiedades neuroprotectoras, antioxidantes y antiinflamatorias en el SNC. Por lo tanto, el efecto negativo de la marihuana sobre el funcionamiento cognitivo no está bien establecido, pero se ha propuesto que depende de varios factores tales como el tipo de consumo, agudo o crónico, esporádico o sistemático, la dosis, la frecuencia y la edad de inicio, entre otros.

Los efectos agudos son aquellos que se producen de forma casi inmediata después de haber consumido la sustancia. La característica principal del efecto agudo de los cannabinoides es una lentificación en la reacción ante los estímulos externos, dificultades en la coordinación motora, incremento en el tiempo de reacción, sensación de relajación y euforia (Grotenhermen, 2003). A nivel cognitivo se ha descrito que la administración aguda del THC provoca la alteración en la percepción del tiempo, dificultades en la concentración y el razonamiento, lentificación general en el procesamiento de información y de resolución de problemas, así como deterioro en el funcionamiento ejecutivo, de manera particular en la memoria de trabajo y el control inhibitorio (Grotenhermen, 2003).

Los efectos agudos de los cannabinoides se han estudiado en condiciones experimentales ante diversas dosis y en diferentes tipos de consumidores. Así, Ramaekers et al. (2006) administraron dos dosis distintas (250mg/kg y 500mg/kg) del THC y placebo a las personas consumidoras ocasionales y midieron su efecto sobre tales funciones ejecutivas, como control motor (Critical Tracking task), planeación (Tower of London task), control inhibitorio motor (Stop Signal task) y toma de decisiones (Iowa Gambling task). Los resultados obtenidos muestran que la administración del THC tuvo un efecto negativo en todas las tareas, excepto en el Iowa Gambling task. Los participantes mostraron diferencias significativas en la ejecución de las tareas bajo ambas dosis del THC en comparación con su propia ejecución ante la administración del placebo; sin embargo, el tamaño del efecto al comparar los grupos fue más grande ante la dosis de 500 mg/kg que ante la de 250 mg/kg. El efecto de la sustancia fue más notorio durante los primeros 45 min después de la administración de la sustancia y desaparecían aproximadamente a las seis horas de su administración. Los autores concluyeron que el consumo agudo y consistente de marihuana, tanto en dosis altas como bajas, produce alteraciones significativas en las funciones ejecutivas y en el control motor.

Con el objetivo de determinar si la administración aguda de la sustancia modifica las características del control inhibitorio oculomotor, Ploner et al. (2002) estudiaron a participantes que tenían experiencia con el consumo de marihuana, pero que no eran consumidores regulares. Ellos estuvieron reclutados durante dos días, bajo condiciones controladas de consumo de alimento, agua y sustancias psicoactivas. El primer día se

les aplicaron las tareas de movimientos oculares, que consistieron en una tarea prosacádica (movimiento ocular en el mismo sentido que el estímulo) y dos del control inhibitorio oculomotor (antisacádica, es decir, movimiento en sentido contrario al del estímulo, y de memoria guiada) bajo condiciones basales. En el segundo día se les administró la dosis única oral de 10 mg de THC y se realizó el registro ocular ante las mismas tareas. En la tarea prosacádica los participantes presentaron latencias considerablemente mayores ante la condición de THC frente a la condición basal. En la tarea de memoria guiada de la sácada se observaron diferencias significativas entre las condiciones en la precisión de la sácada. En la condición de THC los participantes presentaron un mayor número de errores y de sácadas anticipatorias. En la tarea antisacádica, el grupo en la condición de THC tuvo un número mucho más alto de errores de dirección. Los autores concluyeron que el sistema cannabinoide participa de manera importante en el control de los movimientos oculares, que probablemente es mediado por la actividad de la sustancia nigra pars reticulata y de DLPFC, que son las estructuras donde se ha registrado una alta densidad de receptores CB1.

Los efectos crónicos de una sustancia son todos aquellos que se derivan del consumo continuo y prolongado, por lo general son menos acentuados que los efectos agudos pero más duraderos. Entre los consumidores crónicos de marihuana, en las personas que no se encuentran bajo los efectos agudos de la sustancia, se ha reportado la presencia de déficits cognitivos en atención, memoria, funcionamiento ejecutivo, procesamiento de información, pensamiento, entre otras (Ellis et al., 1985; Grotenhermen, 2003; Karschner et al., 2009; Volkow, 2014); sin embargo, los resultados de los estudios sobre los déficits cognitivos en los consumidores crónicos son inconsistentes y se enfocan en la pregunta de si estos déficits son permanentes o transitorios, es decir, si desaparecen después de un periodo breve de abstinencia.

En el artículo publicado por Shrivastava et al. (2011) se mencionan varios estudios donde se ha demostrado la persistencia de los déficits cognitivos a largo plazo en consumidores de marihuana, en la memoria prospectiva y en el control oculomotor básico. Sin embargo, otros estudios indican que los déficits cognitivos en los consumidores de marihuana pueden ser revertidos después de cuatro semanas de abstinencia (Huestegge et al., 2008; Pope et al. 2001). Por otro lado, Schreiner y Dunn (2012) realizaron un metaanálisis con 13 estudios donde analizaron la presencia de los déficits cognitivos a los 25 días de abstinencia. Los autores no encontraron persistencia del déficit en ninguno de los dominios cognitivos considerados.

Las discrepancias entre los resultados se deben a varios factores, uno de ellos es la edad del inicio del consumo. Algunos estudios han demostrado que las personas que inician el consumo de marihuana antes de los 17 años tienen un alto riesgo de convertirse en consumidores crónicos y presentar alteraciones cognitivas persistentes, aun cuando estén en abstinencia (Dragt et al., 2010; Huestegge et al., 2008).

La dosis y frecuencia del consumo también se han considerado como factores de importancia para la manifestación de alteraciones cognitivas. Pope y Yurgelun-Todd (1996) estudiaron la ejecución de diferentes tareas cognitivas en 65 usuarios clasificados como “pesados” o consumidores regulares de marihuana, es decir, que la

consumieron por lo menos 27 de los últimos 30 días, y los compararon con un grupo de usuarios “ligeros” u ocasionales, cuyo consumo no fue mayor a tres días de los últimos 30. Ambos grupos se mantuvieron en abstinencia por lo menos durante las 19 horas previas al registro. Los resultados obtenidos en esta investigación mostraron que los usuarios “pesados” presentaron un mayor déficit en atención y funciones ejecutivas, lo cual se evidenció mediante un mayor número de perseveraciones en el Wisconsin Card Sorting test y un menor aprendizaje de la lista de palabras.

Asimismo, se ha descrito una correlación negativa entre el número de cigarrillos fumados y el desempeño en tareas de memoria, funciones ejecutivas, velocidad psicomotora y destreza manual, que persiste aún a los 28 días de abstinencia (Bolla et al., 2002). Además, los consumidores “pesados” (entre 78 y 117 cigarrillos a la semana) tuvieron una peor ejecución que los consumidores “ligeros” (entre 2 y 14 cigarrillos a la semana) en 24 de 35 medidas cognitivas con una diferencia significativa en cinco de éstas. Al compararlos con consumidores “medianos” (entre 18 y 70 cigarrillos a la semana) se obtuvieron diferencias en 2 de 35 medidas. Entre los consumidores “medianos” y “ligeros” se observaron diferencias significativas en cuatro medidas cognitivas a favor de los segundos. Los autores concluyeron que las personas que consumen grandes cantidades de marihuana presentan un déficit cognitivo detectable aun después de un mes de abstinencia.

De manera similar, en una investigación de Fried et al. (2002) se reportó un CI general significativamente más bajo en los consumidores crónicos, quienes fumaban más de cinco cigarrillos por semana, que aquellos que fumaban de forma ocasional y menos de cinco cigarrillos por semana. Los resultados de tal estudio sugieren una vez más que el uso continuo de marihuana y la dosis ingerida puede ser un factor determinante en la manifestación del déficit cognitivo.

Con base en las evidencias empíricas, parece ser que el proceso cognitivo más vulnerable a los efectos nocivos de los cannabinoides es la memoria. Se ha reportado que la memoria resulta afectada no sólo en los consumidores activos o en los que se encuentran en abstinencia, sino también en personas expuestas a los cannabinoides durante la etapa prenatal sin que sean consumidores en etapas posteriores de la vida. Así, Smith et al. (2006) encontraron alteraciones neurofuncionales durante la realización de una tarea de memoria de trabajo visoespacial en un grupo de adolescentes que en su etapa prenatal fueron expuestos al THC, en comparación con un grupo control. Los grupos no tuvieron diferencias significativas en cuanto al desempeño en la tarea; no obstante, se revelaron discrepancias considerables en el funcionamiento cerebral durante la ejecución. En el grupo expuesto a THC se observó una mayor activación en el giro frontal medio e inferior izquierdos, el giro parahipocampal izquierdo, el giro occipital medio izquierdo y en el cerebelo izquierdo, así como una menor activación en el giro frontal medio e inferior derechos, en comparación con el grupo control.

En modelos animales se ha visto que la exposición a cannabinoides durante edades tempranas induce déficits persistentes en memoria y aprendizaje que permanecen en la etapa adulta (Oshea y Mallet, 2005; Oshea et al., 2006). Estos déficits podrían

explicarse por medio de alteraciones en procesos de neuroplasticidad y neurogénesis asociados a la exposición al Δ^9 -THC (Steel et al., 2014). Es ampliamente conocido que las neuronas de la región CA1 del hipocampo están relacionadas con los procesos de memoria y aprendizaje; también se ha visto que, en estas funciones, los déficits inducidos por el Δ^9 -THC están mediados por los receptores CB1 localizados en neuronas de CA1 (Wise et al., 2009). Al parecer, los mecanismos de acción subyacentes involucran procesos neuroplásticos como la depresión a largo plazo (LTD) y la potenciación a largo plazo (LTP). Esto ocurre cuando son activados los receptores CB1 que se ubican en neuronas glutamatérgicas de CA1, debido a que se produce una disminución de la liberación de glutamato a niveles por debajo de los necesarios para inducir la despolarización postsináptica, y en consecuencia se interrumpen los procesos necesarios para la LTD y la LTP (Misner y Sullivan, 1999; Maier et al., 2012).

Otras funciones cognitivas donde de manera consistente se han registrado alteraciones en los consumidores de marihuana, independientemente del diseño metodológico, son la atención y las funciones ejecutivas. Éstas son las funciones que se relacionan de manera estrecha con la actividad de la corteza prefrontal y los ganglios basales, que son las regiones donde se presenta una alta concentración de receptores CB1 (Bolla et al., 2002). A pesar de que la presencia de alteraciones cognitivas en los consumidores de marihuana es un tema que se ha estudiado de forma amplia, éste sigue siendo polémico y contradictorio, por lo que se requiere de mayores investigaciones con diversas aproximaciones metodológicas.

Conclusiones

La marihuana es una sustancia de abuso con una farmacodinamia y farmacocinética complejas, y cuyo efecto dual sobre el organismo y el SNC cuenta con un amplio sustento. Por un lado tiene acciones positivas como los efectos antiinflamatorios, antioxidantes, analgésicos, entre otros descritos. Por otra parte, la marihuana es una droga de abuso que conlleva el riesgo de desarrollar la dependencia hacia su consumo. Su uso está asociado con efectos negativos sobre la cognición tanto en el consumo agudo como en el crónico, con efectos que incluso pueden ser permanentes. Además, el consumo de esta sustancia, sobre todo durante el desarrollo, puede inducir sensibilización de circuitos de recompensa, y como consecuencia facilitar el abuso y dependencia a otras sustancias en el futuro. Además, la marihuana es considerada como un agente que puede desencadenar la manifestación de enfermedades psiquiátricas. Por lo tanto, es importante hacer una discriminación adecuada de las propiedades de esta sustancia considerando tanto sus características positivas como el daño que puede ocasionar al individuo.

Referencias

- Ángeles-López, G.E., Brindis, F., Cristians-Niizawa, S. y Ventura-Martínez, R. (2014). Cannabis sativa L., una planta singular. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 45(4).
- Basu, S. y Dittel, B.N. (2011). Unraveling the Complexities of Cannabinoid Receptor 2 (CB2) Immune Regulation in Health and Disease. *Immunol Res*, 51(1), 26-38.
- Bolla, K.I., Brown, K., Eldreth, D., Tate, K. y Cadet, J.L. (2002). Dose-related Neurocognitive Effects of Marijuana Use. *Neurology*, 59, 1337-1343.
- Borges, R.S., Batista, J., Jr., Viana, R.B., Baetas, A.C., Orestes, E., Andrade, M.A., Honorio, K.M. y da Silva, A.B. (2013). Understanding the Molecular Aspects of Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol as Antioxidants. *Molecules*, 18(10), 12663-12674.
- Bosson, M.G., van Berckel, B.N., Boellaard, R., Zuurman, L., Schuit, R.C. y Windhorst, A.D. (2009). Delta9-tetrahydrocannabinol Induces Dopamine Release in the Human Striatum. *Neuropsychopharmacology*, 34, 759-66.
- Carracedo, A., Geelen, M.J., Diez, M., Hanada, K., Guzman, M. y Velasco, G. (2004). Ceramide Sensitizes Astrocytes to Oxidative Stress: Protective Role of Cannabinoids. *Biochem J*, 380(Pt 2), 435-440.
- Chiang, C.W., Barnett, G. y Brine, D. (1983). Systemic Absorption of Delta 9-tetrahydrocannabinol after Ophthalmic Administration to the Rabbit. *J Pharm Sci*; 72(2), 136-138.
- Clarke, R.C. y Watson, D.P. (2007). Cannabis and Natural Cannabis Medicines. En ElSohly M. A. (Ed.). *Marijuana and the Cannabinoids*, pp. 1-16. Nueva Jersey: Humana Press.
- Clausen, L., Hjorthoj, C.R., Thorup, A., Jeppesen, P., Petersen, L., Bertelsen, M. y Nordentoft, M. (2014). Change in Cannabis Use, Clinical Symptoms and Social Functioning among Patients with First-episode Psychosis: a 5-year Follow-up Study of Patients in the OPUS Trial. *Psychol Med*, 44(1), 117-126.
- Crawley, J.N., Corwin, R.L., Robinson, J.K., Felder, C.C., Devane, W.A. y Axelrod, J. (1993). Anandamide, an Endogenous Ligand of the Cannabinoid Receptor, Induces Hypomotility and Hypothermia in Vivo in Rodents. *Pharmacol Biochem Behav*, 46(4), 967-972.
- Davis, J., Eyre, H., Jacka, F.N., Dodd, S., Dean, O., McEwen, S., Debnath, M., McGrath, J., Maes, M., Amminger, P., McGorry, P. D., Pantelis, C. y Berk, M. (2016). A Review of Vulnerability and Risks for Schizophrenia: Beyond the Two Hit Hypothesis. *Neurosci Biobehav Rev*, 65, 185-194.
- Deadwyler, S.A., Hampson, R.E., Mu, J., Whyte, A. y Childers, S. (1995). Cannabinoids Modulate Voltage Sensitive Potassium A-current in Hippocampal Neurons Via a cAMP Dependent Process. *J Pharmacol Exp Ther*, 273, 734-743.

- Dean, B., Sundram, S., Bradbury, R., Scarr, E. y Copolov, D. (2001). Studies on [3H]CP-55940 Binding in the Human Central Nervous System: Regional Specific Changes in Density of Cannabinoid-1 Receptors Associated with Schizophrenia and Cannabis Use. *Neuroscience*, 103(1), 9-15.
- De Marchi, N., De Petrocellis, L., Orlando, P., Daniele, F., Fezza, F. y Di Marzo, V. (2003). Endocannabinoid Signalling in the Blood of Patients with Schizophrenia. *Lipids Health Dis*, 2, 5.
- Devane, W.A., Dysarz, F.A., Johnson, M.R., Melvin, L.S. y Howlett, A.C. (1988). Determination and Characterization of a Cannabinoid Receptor in Rat Brain. *Mol Pharmacol*, 34, 605-613.
- Di, S., Malcher-Lopes, R., Halmos, K.C. y Tasker, J.G. (2003). Nongenomic Glucocorticoid Inhibition Via Endocannabinoid Release in the Hypothalamus: A Fast Feedback Mechanism. *J Neurosci*, 23(12), 4850-4857.
- Donoghue, K., Doody, G.A., Murray, R.M., Jones, P. B., Morgan, C., Dazzan, P., Hart, J., Mazzoncini, R. y Maccabe, J.H. (2014). Cannabis Use, Gender and Age of Onset of Schizophrenia: Data from the AESOP Study. *Psychiatry Res*, 215(3), 528-532.
- Downer, E.J., Fogarty, M.P. y Campbell, V.A. (2003). Tetrahydrocannabinol-induced Neurotoxicity Depends on CB1 Receptor-mediated c-Jun N-terminal Kinase Activation in Cultured Cortical Neurons. *Br J Pharmacol*, 140(3), 547-557.
- Dragt, S., Nieman, D.H., Becker, H.E., van de Fliert, R., Dingemans, P.M., de Haan, L. y Linszen, D.H. (2010). Age of Onset of Cannabis Use is Associated with Age of Onset of High-risk Symptoms for Psychosis. *Can J Psychiatry*, 55(3), 165-171.
- D'Souza, D.C., Abi-Saab, W.M., Madonick, S., Forselius-Bielen, K., Doersch, A., Braley, G., Gueorguieva, R., Cooper, T. B. y Krystal, J.H. (2005). Delta-9-Tetrahydrocannabinol Effects in Schizophrenia: Implications for Cognition, Psychosis, and Addiction. *Biol Psychiatry*, 57(6), 594-608.
- Ellert-Miklaszewska, A., Kaminska, B. y Konarska, L. (2005). Cannabinoids Down-Regulate PI3K/Akt and Erk Signalling Pathways and Activate Proapoptotic Function of Bad Protein. *Cell Signal*, 17(1), 25-37.
- Ellis, G.M., Jr., Mann, M.A., Judson, B.A., Schramm, N.T. y Tashchian, A. (1985). Excretion Patterns of Cannabinoid Metabolites after Last Use in a Group of Chronic Users. *Clin Pharmacol Ther*, 38(5), 572-578.
- Ellgren, M., Spano, S.M. y Hurd, Y.L. (2007). Adolescent Cannabis Exposure Alters Opiate Intake and Opioid Limbic Neuronal Populations in Adult Rats. *Neuropsychopharmacology*, 32(3), 607-615.
- ElSohly, M.A., Stanford, D.F., Harland, E.C., Hikal, A.H., Walker, L.A. y Jones, A.B. (1991a). Rectal Bioavailability of Delta-9-tetrahydrocannabinol from the Hemisuccinate Ester in Monkeys, *J Pharm Sci*, 80(10) 942-5.
- ElSohly, M.A., Stanford, D.F., Harland, E.C., Hikal, A.H., Walker, L.A. y Jones, A.B. (1991a). Rectal Bioavailability of Delta-9-tetrahydrocannabinol from the Hemisuccinate Ester in Monkeys, *J Pharm Sci*, 80(10) 942-5.
- ElSohly, M.A., Little, T.L., Jr., Hikal, A., Harland, E., Stanford, D.F. y Walker, L.

- (1991b). Rectal Bioavailability of Delta-9-tetrahydrocannabinol from Various Esters. *Pharmacol Biochem Behav*, 40(3), 497-502.
- Fergusson, D.M., Boden, J.M. y Horwood, L.J. (2006). Cannabis Use and other Illicit Drug Use: Testing the Cannabis Gateway Hypothesis. *Addiction*, 101(4), 556-569.
- Fernandez-Ruiz, J.J., Munoz, R.M., Romero, J., Villanua, M.A., Makriyannis, A. y Ramos, J.A. (1997). Time Course of the Effects of Different Cannabimimetics on Prolactin and Gonadotrophin Secretion: Evidence for the Presence of CB1 Receptors in Hypothalamic Structures and their Involvement in the Effects of Cannabimimetics. *Biochem Pharmacol*, 53(12), 1919-1927.
- Fitton, A.G. y Pertwee, R.G. (1982). Changes in Body Temperature and Oxygen Consumption Rate of Conscious Mice Produced by Intrahypothalamic and Intracerebroventricular Injections of Delta 9-tetrahydrocannabinol. *Br J Pharmacol*, 75(2), 409-414.
- Freeman, A.S. y Martin, B.R. (1983). Interactions between Phencyclidine and Delta 9-tetrahydrocannabinol in Mice Following Smoke Exposure. *Life Sci*, 32(10), 1081-1089.
- Fried, P., Watkinson, B., James, D. y Gray, R. (2002). Current and Former Marijuana Use: Preliminary Findings of a Longitudinal Study of Effects on IQ in Young Adults. *CMAJ*, 166(7), 887-891.
- Galve-Roperh, I., Sanchez, C., Cortes, M.L., Gomez del Pulgar, T., Izquierdo, M. y Guzman, M. (2000). Anti-tumoral Action of Cannabinoids: Involvement of Sustained Ceramide Accumulation and Extracellular Signal-regulated Kinase Activation. *Nat Med*, 6(3), 313-319.
- Gerdeman, G.L., Ronesi, J. y Lovinger, D.M. (2002). Postsynaptic Endocannabinoid Release is Critical to Long-term Depression in the Striatum. *Nat Neurosci*, 5(5), 446-451.
- Giuffrida, A., Leweke, F.M., Gerth, C.W., Schreiber, D., Koethe, D., Faulhaber, J., Klosterkotter, J. y Piomelli, D. (2004). Cerebrospinal Anandamide Levels are Elevated in Acute Schizophrenia and are Inversely Correlated with Psychotic Symptoms. *Neuropsychopharmacology*, 29(11), 2108-2114.
- Grant, I. y Cahn, B.R. (2005). Cannabis and the Endocannabinoid Modulators: Therapeutic Promises and Challenges. *Clinical Neuroscience Research*, 5, 185-199.
- Grotenhermen, F. (2003). Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Cannabinoids. *Clinical Pharmacokinetics*, 42, 327-360.
- Grotenhermen, F. (2006). Los Cannabinoides y el Sistema Endocannabinoide. *Cannabinoids*, 1(1), 10-14 (versión española).
- Hampson, A.J., Grimaldi, M., Lolic, M., Wink, D., Rosenthal, R. y Axelrod, J. (2000). Neuroprotective Antioxidants from marijuana. *Ann N Y Acad Sci*, 899, 274-282.
- Heinrichs, S.C., Menzaghi, F., Pich, E.M., Hauger, R. L. y Koob, G.F. (1993). Corticotropin-releasing Factor in the Paraventricular Nucleus Modulates Feeding Induced by Neuropeptide Y. *Brain Res*, 611(1), 18-24.

- Henquet, C., van Os, J., Kuepper, R., Delespaul, P., Smits, M., Campo, J.A. y Myin-Germeys, I. (2010). Psychosis Reactivity to Cannabis Use in Daily Life: An Experience Sampling Study. *Br J Psychiatry*, 196(6), 447-453.
- Herkenham, M., Lynn, A.B., de Costa, B.R., Richfield, E.K. (1991). Neuronal Localization of Cannabinoid Receptors in the Basal Ganglia of the Rat. *Brain Research*, 547, 267-274.
- Horder, J., Harmer, C.J., Cowen, P.J. y McCabe, C. (2010). Reduced Neural Response to Reward Following 7 Days Treatment with the Cannabinoid CB1 Antagonist Rimonabant in Healthy Volunteers. *Int J Neuropsychopharmacol*, 13(8), 1103-1113.
- Huestegge, L., Radach, R. y Kunert, H.J. (2008). Long-term Effects of Cannabis on Oculomotor Function in Humans. *Journal of Psychopharmacology*, 1-9.
- Huestis, M.A. (2007). Human Cannabinoid Pharmacokinetics. *Chemistry & Biodiversity*, 4, 1770-1804.
- Huestis, M.A., Henningfield, J.E. y Cone, E.J. (1992). Blood Cannabinoids: I. Absorption of THC and Formation of 11-OH-THC and THCCOOH during and after Smoking Marijuana. *J Anal Toxicol*, 16(5), 276-282.
- Huestis, M.A., Michell, J.M. y Cone, E.J. (1995). Detection Times of Marijuana Metabolites in Urine by Immunoassay and GC-MS. *Journal of Analytical Toxicology*, 19, 443-449.
- Hungund, B.L., Szakall, I., Adam, A., Basavarajappa, B.S. y Vadasz, C. (2003). Cannabinoid CB1 Receptor Knockout Mice Exhibit Markedly Reduced Voluntary Alcohol Consumption and Lack Alcohol-induced Dopamine Release in the Nucleus Accumbens. *J Neurochem*, 84(4), 698-704.
- Iversen, L.L. (2001). *The Science of Marijuana*. Oxford: Oxford University Press.
- Ji, G., Sun, H., Fu, Y., Li, Z., Pais-Vieira, M., Galhardo, V. y Neugebauer, V. (2010). Cognitive Impairment in Pain through Amygdala-driven Prefrontal Cortical Deactivation. *J Neurosci*, 30(15), 5451-5464.
- Ji, G. y Neugebauer, V. (2014). CB1 Augments mGluR5 Function in Medial Prefrontal Cortical Neurons to Inhibit Amygdala Hyperactivity in an Arthritis Pain Model. *Eur J Neurosci*, 39(3), 455-466.
- Jiang, H.J., Li, X., Zhao, Y., Ferguson, D.K., Hueber, F., Bera, S., Li, C. (2006). A New Insight into Cannabis sativa (Cannabaceae) Utilization from 2500-year-old Yanghai Tombs, Xinjiang, China. *Journal of Ethnopharmacology*, 108, 414-422.
- Karschner, E.L., Schwilke, E.W., Lowe, R.H., Darwin, W.D., Pope, H.G., Herning, R., Huestis, M.A. (2009). Do Delta9-tetrahydrocannabinol Concentrations Indicate Recent Use in Chronic Cannabis Users? *Addiction*, 104(12), 2041-2048.
- Koob, G.F. y Moal, M.L. (2006). *Cannabinoids. En Neurobiology of addiction*. Londres: Elsevier.
- Lau, B.K. y Vaughan, C.W. (2014). Descending Modulation of Pain: the GABA Disinhibition Hypothesis of Analgesia. *Curr Opin Neurobiol*, 29, 159-164.
- Lawrence, D.K. y Pertwee, R.G. (1973). Brain Levels of Delta1-tetrahydrocannabinol and its Metabolites in Mice Tolerant to the Hypothermic Effect of Delta1-

- tetrahydrocannabinol. *Br J Pharmacol*, 49(2), 373-375.
- Lawston, J., Borella, A., Robinson, J.K. y Whitaker-Azmitia, P.M. (2000). Changes in Hippocampal Morphology following Chronic Treatment with the Synthetic Cannabinoid WIN 55,212-2. *Brain Res*, 877(2), 407-410.
- Lee, M.C., Ploner, M., Wiech, K., Bingel, U., Wanigasekera, V., Brooks, J., Menon, D.K. y Tracey, I. (2013). Amygdala Activity Contributes to the Dissociative Effect of Cannabis on Pain Perception. *Pain*, 154(1), 124-134.
- Leweke, F.M., Giuffrida, A., Wurster, U., Emrich, H. M. y Piomelli, D. (1999). Elevated Endogenous Cannabinoids in Schizophrenia. *Neuroreport*, 10(8), 1665-1669.
- Leweke, F.M., Piomelli, D., Pahlisch, F., Muhl, D., Gerth, C.W., Hoyer, C., V, Hellmich, M. y Koethe, D. (2012). Cannabidiol Enhances Anandamide Signaling and Alleviates Psychotic Symptoms of Schizophrenia. *Transl Psychiatry*, 2, e94.
- Lichtman, A.H., Cook, S.A. y Martin, B.R. (1996). Investigation of Brain Sites Mediating Cannabinoid-induced Antinociception in Rats: Evidence Supporting Periaqueductal Gray Involvement. *J Pharmacol Exp Ther*, 276(2), 585-593.
- Linszen, D.H., Dingemans, P.M. y Lenior, M.E. (1994). Cannabis Abuse and the Course of Recent-onset Schizophrenic Disorders. *Arch Gen Psychiatry*, 51(4), 273-279.
- Liu, Z., Han, J., Jia, L., Maillet, J.C., Bai, G., Xu, L., Jia, Z., Zheng, Q., Zhang, W., Monette, R., Merali, Z., Zhu, Z., Wang, W., Ren, W. y Zhang, X. (2010). Synaptic Neurotransmission Depression in Ventral Tegmental Dopamine Neurons and Cannabinoid-associated Addictive Learning. *PLoS One*, 5(12), e15634.
- Maier, N., Morris, G., Schuchmann, S., Korotkova, T., Ponomarenko, A., Bohm, C., Wozny, C. y Schmitz, D. (2012). Cannabinoids Disrupt Hippocampal Sharp Wave-ripples Via Inhibition of Glutamate Release. *Hippocampus*, 22(6), 1350-1362.
- Manning, B.H. (1998). A Lateralized Deficit in Morphine Antinociception after Unilateral Inactivation of the Central Amygdala. *J Neurosci*, 18(22), 9453-9470.
- Manning, B.H., Merin, N.M., Meng, I.D. y Amaral, D.G. (2001). Reduction in Opioid- and Cannabinoid-induced Antinociception in Rhesus Monkeys after Bilateral Lesions of the Amygdaloid Complex. *J Neurosci*, 21(20), 8238-8246.
- Manning, B.H., Martin, W.J. y Meng, I.D. (2003). The Rodent Amygdala Contributes to the Production of Cannabinoid-induced Antinociception. *Neuroscience*, 120(4), 1157-1170.
- Manno, J.E., Manno, B.R., Kemp, P.M., Alford, D.D., Abukhalaf, I.K. y Fitzgerald, M.J. (2001). Temporal Indication of Marijuana Use can be Estimated from Plasma and Urine Concentrations of Δ^9 -tetrahydrocannabinol, 11-hydroxy- Δ^9 tetrahydrocannabinol, and 11-nor- Δ^9 -tetrahydrocannabinol-9-carboxylic Acid. *Journal of Analytical Toxicology*, 25(7), 538-49.
- Marsicano, G., Moosmann, B., Hermann, H., Lutz, B. y Behl, C. (2002). Neuroprotective Properties of Cannabinoids against Oxidative Stress: Role of the

- Cannabinoid Receptor CB1. *J Neurochem*, 80(3), 448-456.
- McAllister, S.D., Christian, R.T., Horowitz, M.P., Garcia, A. y Desprez, P.Y. (2007). Cannabidiol as a Novel Inhibitor of Id-1 Gene Expression in Aggressive Breast Cancer Cells. *Mol Cancer Ther*, 6(11), 2921-2927.
- Melck, D., Rueda, D., Galve-Roperh, I., De Petrocellis, L., Guzman, M. y Di Marzo, V. (1999). Involvement of the CAMP/protein Kinase A Pathway and of Mitogen-activated Protein Kinase in the Anti-proliferative Effects of Anandamide in Human Breast Cancer Cells. *FEBS Lett*, 463(3), 235-240.
- Melis, T., Succu, S., Sanna, F., Boi, A., Argiolas, A. y Melis, M.R. (2007). The Cannabinoid Antagonist SR 141716A (Rimonabant) Reduces the Increase of Extra-cellular Dopamine Release in the Rat Nucleus Accumbens Induced by a Novel High Palatable Food. *Neurosci Lett*, 419(3), 231-235.
- Meng, I.D., Manning, B.H., Martin, W.J. y Fields, H.L. (1998). An Analgesia Circuit Activated by Cannabinoids. *Nature*, 395(6700), 381-383.
- Merlin, M.D. (2003). Archaeological Evidence for the Tradition of Psychoactive Plant Use in the Old World. *Economic Botany*, 57, 295-323.
- Misner, D.L. y Sullivan, J.M. (1999). Mechanism of Cannabinoid Effects on Long-term Potentiation and Depression in Hippocampal CA1 Neurons. *J Neurosci*, 19(16), 6795-6805.
- National Institute on Drug Abuse (2017). Drug Facts. Marijuana. Recuperado el 11 de agosto de 2017 de https://d14rmgtrwzf5a.cloudfront.net/sites/default/files/df_marijuana_feb2017.pdf (pág. no localizada)
- Nava, F., Carta, G. y Gessa, G.L. (2000). Permissive Role of dopamine D2 Receptors in the Hypothermia Induced by D9-Tetrahydrocannabinol in Rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 66(1), 183-187.
- Newell, K.A., Deng, C. y Huang, X.F. (2006). Increased Cannabinoid receptor Density in the Posterior Cingulate Cortex in Schizophrenia. *Exp Brain Res*, 172(4), 556-560.
- O'Shea, M. y Mallet, P.E. (2005). Impaired Learning in Adulthood Following Neonatal Delta9-THC Exposure. *Behav Pharmacol*, 455-461.
- O'Shea, M., McGregor, I.S. y Mallet, P.E. (2006). Repeated Cannabinoid Exposure During Perinatal, Adolescent or Early Adult Ages Produces similar Longlasting Deficits in Object Recognition and Reduced Social Interaction in Rats. *J Psychopharmacol*, 20(5), 611-621.
- Pacheco M.A., Ward S.J., Childers S.R. (1993). Identification of Cannabinoid Receptors in Cultures of Rat Cerebellar Granule Cells. *Brain Res*, 603, 102-110.
- Panikashvili, D., Shein, N.A., Mechoulam, R., Trembovler, V., Kohen, R., Alexandrovich, y Shohami, E. (2006). The Endocannabinoid 2-AG Protects the Blood-Brain Barrier after Closed Head Injury and Inhibits mRNA Expression of Proinflammatory Cytokines. *Neurobiol Dis*, 22(2), 257-264.
- Panlilio, L.V., Zanettini, C., Barnes, C., Solinas, M. y Goldberg, S.R. (2013). Prior Exposure to THC Increases the Addictive Effects of Nicotine in Rats.

- Neuropsychopharmacology, 38(7), 1198-1208.
- Ploner, C.J., Tschirch, A., Ostendorf, F., Dick, S., Gaymard, B.M., Rivaud-Pechoux, S. y Stadelmann, A.M. (2002). Oculomotor Effects of Delta-9-tetrahydrocannabinol in Humans: Implications for the Functional Neuroanatomy of the Brain Cannabinoid System. *Cereb Cortex*, 12(10), 1016-1023.
- Pope, H.G., Jr. y Yurgelun-Todd, D. (1996). The Residual Cognitive Effects of Heavy Marijuana Use in College Students. *JAMA*, 275(7), 521-527.
- Pope, H.G., Jr., Gruber, A.J., Hudson, J.I., Huestis, M.A. y Yurgelun-Todd, D. (2001). Neuropsychological Performance in Long-term Cannabis Users. *Arch Gen Psychiatry*, 58(10), 909-915.
- Preet, A., Ganju, R.K. y Groopman, J.E. (2008). Delta9-Tetrahydrocannabinol Inhibits Epithelial growth Factor-induced Lung Cancer Cell Migration in Vitro as well as its growth and Metastasis in Vivo. *Oncogene*, 27(3), 339-346.
- Ramaekers, J.G., Kauert, G., van Ruitenbeek, P., Theunissen, E.L., Schneider, E. y Moeller, M.R. (2006). High-potency Marijuana Impairs Executive Function and Inhibitory Motor Control. *Neuropsychopharmacology*, 31, 2296-2303.
- Ramos-Atance, J.A. y Fernández-Ruiz, J. (2000). Uso de los cannabinoides a través de la historia. En J. Bobes y A. Calafat (Eds). *Monografía cannabis* (pp. 19-30). Recuperado de [https://www.uv.es/=cholz/Cannabis%20\(PND\).pdf](https://www.uv.es/=cholz/Cannabis%20(PND).pdf)
- Robbe, D., Kopf, M., Remaury, A., Bockaert, J. y Manzoni, O.J. (2002). Endogenous Cannabinoids Mediate Long-term Synaptic Depression in the Nucleus Accumbens. *Proc Natl Acad Sci USA*, 99(12), 8384-8388.
- Romero J., de Miguel R., Ramos J.A. y FernándezRuiz J.J. (1998). The Activation of Cannabinoid Receptors in Striatonigral GABAergic Neurons Inhibited GABA Uptake. *Life Sci*, 62, 351-363.
- Schreiner, A.M. y Dunn, M.E. (2012). Residual Effects of Cannabis Use on Neurocognitive Performance after Prolonged Abstinence: A Meta-analysis. *Exp Clin Psychopharmacol*, 20(5), 420-429.
- Schultes, R.E., Klein, W.M., Plowman, T. y Lockwood, T.E. (1974) Cannabis: An Example of Taxonomic Neglect. *Botanical Museum Leaflets, Harvard University*, 23, 337-367.
- Secades-Villa, R., Garcia-Rodriguez, O., Jin, C.J., Wang, S. y Blanco, C. (2015). Probability and Predictors of the Cannabis Gateway Effect: A National Study. *Int J Drug Policy*, 26(2), 135-142.
- Secretaría de Salud (2011). Encuesta nacional contra las adicciones. Drogas ilícitas. Recuperado el 11 de agosto de 2017 de http://www.conadic.salud.gob.mx/pdfs/ENA_2011_DROGAS_ILICITAS_.pdf
- Shouman, B., Fontaine, R.H., Baud, O., Schwendimann, L., Keller, M., Spedding, M., Lelievre, V. y Gressens, P. (2006). Endocannabinoids Potently Protect the Newborn Brain against AMPA-kainate Receptor-mediated Excitotoxic Damage. *Br J Pharmacol*, 148(4), 442-451.
- Shrivastava, A., Johnston, M. y Tsuang, M. (2011). Cannabis Use and Cognitive Dysfunction. *Indian Journal of Psychiatry*, 53(3), 187-191.

- Smith, A.M., Fried, P.A., Hogan, M.J. y Cameron, I. (2006). Effects of Prenatal Marijuana on Visuospatial Working Memory: An fMRI Study in Young Adults. *Neurotoxicol Teratol*, 28(2), 286-295.
- Steel, R.W., Miller, J.H., Sim, D.A. y Day, D.J. (2014). Delta-9-tetrahydrocannabinol Disrupts Hippocampal Neuroplasticity and Neurogenesis in Trained, but not Untrained Adolescent Sprague-Dawley Rats. *Brain Res*, 1548, 12-19.
- Sullivan J.M. (1999). Mechanisms of Cannabinoid-receptor-mediated Inhibition of Synaptic Transmission in Cultured Hippocampal Piramidal Neurons. *J Neurophysio*, 182, 1286-1294.
- Szabo, B. Y Schlicker, E. (2005). Effects of Cannabinoids on Neurotransmission. En Pertwee, R.G., (Ed.), *Cannabinoids* (pp. 327-365). Berlin: Springer-Verlag.
- Szabo, B., Siemes, S. Y Wallmichrath, I. (2002). Inhibition of GABAergic Neurotransmission in the Ventral Tegmental Area by Cannabinoids. *Eur J Neurosci*, 15(12), 2057-2061.
- Thomas, B.F. y ElSohly, M. (2016). *The Analytical Chemistry of Cannabis. Quality Assessment, Assurance, and Regulation of Medicinal Marijuana and Cannabinoid Preparations*. Cambridge: Elsevier-RTI Press.
- Torres, G. y Fiesta, F. (2012). Efectos de la marihuana en la cognición: una revisión desde la perspectiva neurobiológica. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*, 29(1), 127-34.
- Tsou, K., Brown, S., Sañudo-Peña, M.C., Mackie, K., Walker, J.M. (1998). Immunohistochemical Distribution of Cannabinoid-CB1 Receptors in the Rat Central Nervous System. *Neuroscience*, 83, 393-411.
- Turkanis, S.A., Partlow, L.M., Karler, R. (1991). Delta-9-tetrahydrocannabinol Depresses Inward Sodium Current in Mouse Neuroblastoma Cells. *Neuropharmacology*, 30, 73-77.
- United Nations Office on Drug and Crime (2013). *World Drug Report*. Recuperado el 11 de agosto de 2017 de https://www.unodc.org/unodc/secured/wdr/wdr2013/World_Drug_Report_2013.pdf
- Van de Giessen, E., Weinstein, J.J., Cassidy, C.M., Haney, M., Dong, Z. y Abi-Dargham, A. (2016). Deficits in Striatal Dopamine Release in Cannabis Dependence. *Molecular Psychiatry*, 1-8.
- Van Laere, K., Goffin, K., Casteels, C., Dupont, P., Mortelmans, L. y de Hoon, J. (2008). Gender-dependent Increases with Healthy Aging of the Human Cerebral Cannabinoid-type 1 Receptor Binding Using [(18)F]MK-9470 PET. *Neuroimage*, 39(4), 1533-1541.
- Volkow, N.D., Wang, G.J., Frank Telang, F., Joanna, S. Fowler, J.S., Alexoff, D., Logan, J., Jayne, M. Y Wong, C., Tomasi, D. (2014). Decreased Dopamine Brain Reactivity in Marijuana Abusers is Associated with Negative Emotionality and Addiction Severity. *Proc Natl Acad Sci*, 111(30), 3149-3156.
- Wang, L., Liu, J., Harvey-White, J., Zimmer, A. y Kunos, G. (2003). Endocannabinoid Signaling Via Cannabinoid Receptor 1 is Involved in Ethanol Preference and its Age-dependent Decline in Mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 100(3), 1393-1398.

Wang, D.,

Wang, H., Ning, W., Backlund, M.G., Dey, S.K. y DuBois, R.N. (2008). Loss of Cannabinoid Receptor 1 Accelerates Intestinal Tumor Growth. *Cancer Res*, 68(15), 6468-6476.

Wise, L.E., Thorpe, A.J. y Lichtman, A.H. (2009). Hippocampal CB(1) Receptors Mediate the Memory Impairing Effects of Delta(9)-tetrahydrocannabinol. *Neuropsychopharmacology*, 34(9), 2072-2080.

Zavitsanou, K., Garrick, T. y Huang, X.F. (2004). Selective Antagonist [3H]SR141716A Binding to Cannabinoid CB1 Receptors is Increased in the Anterior Cingulate Cortex in Schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 28(2), 355-360.

Zhuang, S.Y., Bridges, D., Grigorenko, E., McCloud, S., Boon, A., Hampson, R.E. y Deadwyler, S.A. (2005). Cannabinoids Produce Neuroprotection by Reducing Intracellular Calcium Release from Ryanodine-sensitive Stores. *Neuropharmacology*, 48(8), 1086-1096.

**CAPÍTULO 6 ALTERACIONES NEUROFUNCIONALES Y
DE CONDUCTA RELACIONADAS CON EL ABUSO EN EL
CONSUMO DE DROGAS**

Patricia Muñoz Villegas

Introducción

El adicto a drogas de abuso presenta patrones compulsivos en el consumo de las mismas, invierte gran parte de su tiempo en buscar la sustancia, usarla y recuperarse de sus efectos; sin embargo, no todos los que se inician en el consumo de las drogas generan abuso o dependencia. Con base en esto, ¿qué factores son determinantes para que una persona genere dependencia a una sustancia? ¿Esta dependencia sólo depende de la sustancia, de la persona o de las circunstancias en que se consume? ¿En qué momento del consumo se producen alteraciones neurofuncionales en el cerebro? ¿Estos cambios son reversible?

La adicción a drogas es un trastorno crónico y recurrente, en el que la búsqueda y el consumo de la sustancia se hacen de forma compulsiva y repetitiva a pesar de las consecuencias negativas que produce. Las drogas de abuso tienen en común la inducción de estados placenteros en el consumidor (euforia en las fases iniciales del consumo), o bien, una disminución de la ansiedad. Su consumo produce adaptación, sensibilización, búsqueda exacerbada y recaída (Camí y Farré, 2003; Nestler, 2005; Kõks, 2015; Volkow et al., 2016). En el caso del consumo crónico de psicoestimulantes se producen cambios adaptativos en la citoarquitectura y la bioquímica del cerebro, los cuales son responsables de los efectos conductuales característicos tras su ingesta. Estos cambios pueden persistir por semanas o años y es difícil corregirlos (Kõks, 2015).

Las etapas de la adicción se pueden dividir en tres estadios: 1) consumo e intoxicación, 2) retirada (withdrawal) y síndrome de abstinencia y, 3) preocupación y deseo (craving). Cada una de estas etapas se asocia con la activación de vías neurobiológicas específicas, con efectos fisiológicos y conductuales característicos (Becker y Koob, 2016; Koob, 2013; Volkow et al., 2016), los cuales varían en tipo e intensidad.

Por lo anterior, es necesario tener en cuenta que los efectos conductuales observados tras el consumo de drogas de abuso dependen de múltiples factores como: tipo de sustancia, edad de inicio del consumo, dosis, vía de administración, sexo del consumidor, tipo de consumo (recreativo, terapia farmacológica, social), interacción con otras drogas, existencia de patologías previas, genética, entre otros. Ante este panorama tan complejo surge una pregunta: ¿cómo se estudian estas conductas y su relación con los cambios en el cerebro?

Como se sabe, muchos de los avances en neurociencia se deben al uso de modelos animales, los cuales permiten a los investigadores hacer estudios de la conducta, patologías; realizar manipulaciones genéticas, farmacológicas e inmunológicas; observar cambios neurodegenerativos; así como efectuar intervenciones con terapias farmacológicas, efectos ambientales, entre otras actividades. En el caso del estudio de las adicciones, un modelo animal debe imitar las conductas observadas en el humano tras el consumo de drogas. Con base en las conductas o respuestas observadas es posible citar dos principales categorías: las que emplean conductas incondicionadas y

las que requieren el estudio de respuestas condicionadas. Además, los modelos animales empleados en ciencia para el estudio de estas conductas se basan en la administración repetida de la sustancia, que resulta en la respuesta conductual incrementada después de la exposición. Este fenómeno se conoce como sensibilización y se asocia con cambios estructurales en el cerebro (Köks, 2015; Robinson y Berridge, 1993, 2001).

El objetivo de este capítulo es describir las alteraciones neurofuncionales tras el consumo repetido de drogas y los modelos animales cuyo uso es más común para analizar estas respuestas condicionadas y no condicionadas; asimismo, se expone cómo los investigadores emplean estas técnicas para comparar los mecanismos de acción de distintas sustancias de abuso. Así, cada modelo animal descrito en este capítulo cuenta con los tres objetivos básicos como modelo: 1) determinar el potencial de abuso de la sustancia, 2) contrastar la eficacia de un tratamiento, y 3) establecer la relación de los cambios observados en el cerebro tras la administración de la droga (Nader, 2015).

Desarrollo de la adicción

Las drogas modulan la expresión de los genes implicados en la plasticidad neuronal a través de modificaciones epigenéticas y posiblemente del ARN y, en última instancia, alteran las cascadas de señalización intracelular y los circuitos neuronales implicados en los cambios de larga duración asociados con la adicción (Nestler, 2001; Volkow y Morales, 2015).

Un aspecto importante a considerar cuando se habla de adicciones son las características intrínsecas del consumidor, es decir, no todos los consumidores de drogas son adictos ni todos generan dependencia ante la exposición periódica a la sustancia. Así, los cambios observados en el cerebro están relacionados de manera estrecha tanto con las características intrínsecas del organismo (edad, presencia de patologías, sexo, genes) como con la autodeterminación y la responsabilidad del consumidor, pues en la mayoría de los casos el consumo es voluntario, un acto hedónico como tal. De acuerdo con esto se puede entender que la adicción es el resultado final de la repetición de conductas voluntarias (Everitt et al., 2008; Everitt y Robbins, 2013; Volkow et al., 2016). Además, se debe tener en cuenta que, ante otras conductas motivadas, el valor del incentivo tiene una estrecha relación con el valor de la recompensa, lo cual significa que ante más esfuerzo realizado por una persona para obtenerlo, también estará dispuesta a soportar consecuencias negativas mayores con el fin de obtenerlo. Sin embargo, ante recompensas naturales (comida, sexo), las células dopaminérgicas (DA) dejan de disparar después de su obtención repetida, saciando la necesidad del individuo. En el caso de las sustancias adictivas, esquivan esta saciedad natural y continúan incrementando los niveles de DA, lo cual explica por qué surgen conductas compulsivas en personas consumidoras de drogas cuando se busca una recompensa natural (Volkow et al., 2016).

Antes de profundizar en los cambios producidos en el cerebro cuando hay adicción a drogas, se debe recordar que la sinapsis en el sistema nervioso central (SNC) se lleva a cabo de dos maneras: de forma eléctrica y por transmisión química. En esta última, el medio de comunicación son moléculas llamadas neurotransmisores y no hay una continuidad estructural entre las terminales presinápticas y postsinápticas. Las terminales presinápticas contienen vesículas en las que se almacena el neurotransmisor, el cual se libera hacia el espacio intersináptico como respuesta al flujo de calcio (Ca^{+2}), que es consecuencia de la llegada previa de un potencial de acción. Las moléculas del neurotransmisor se difunden por este espacio y se unen a receptores específicos en la membrana de la célula postsináptica.

El efecto de un neurotransmisor en la neurona postsináptica no sólo depende de sus propiedades, sino también de las del receptor al que se une. Al final, tras la liberación del neurotransmisor, éste puede tener varios destinos: la unión con su receptor postsináptico específico, su recaptura por proteínas presentes en la terminal presináptica (transportadoras), su unión a autorreceptores en la misma terminal presináptica que lo liberó, su difusión por el espacio extracelular o su degradación por

enzimas (Juárez et al., 2013; Kandel et al., 2000).

La DA es el principal neurotransmisor catecolaminérgico (en su estructura química presenta un grupo catecol), que actúa en el SNC y se origina a partir del aminoácido L-tirosina. Además, tiene dos familias de receptores: D1-like y D2-like. Existen cinco tipos de receptores DA, todos ellos acoplados a proteínas G, los receptores de la familia D1-like (D1R y D5R) se encuentran acoplados a proteínas Gs, se localizan principalmente en terminales postsinápticas y estimulan la formación del nucleótido AMPc; los receptores de la familia D2-like (D2R, D3R y D4R) impiden la formación de AMPc, activan canales de potasio (K⁺) e inhiben la entrada de Ca²⁺ a la célula a través de canales dependientes de voltaje y se localizan tanto en terminales presinápticas como en postsinápticas. Para obtener más información acerca del mecanismo de acción de los receptores DA se sugiere leer Kandel et al. (2000).

Los receptores de la familia D1-like juegan un papel crucial en el desarrollo de la adicción, ya que se relacionan con la sensibilidad a las drogas. Tras el consumo crónico de drogas se observan cambios neuroadaptativos en las estructuras asociadas con recompensas, es decir, primero se presenta una regulación al alza de D1R, lo cual tiene como consecuencia un aumento de la respuesta de estos receptores. En el caso de D2-like existen discrepancias con respecto a su respuesta, mientras que en algunos estudios realizados en roedores se ha identificado una regulación ascendente; en otros se ha descrito falta de cambios en la densidad de D2R y en otros una regulación a la baja tras la administración crónica de drogas (Everitt et al., 2008; Juárez et al., 2013).

Las vías neuronales que están involucradas en la conducta adictiva integran el sistema DA mesolímbico-cortical que se origina en las neuronas del área tegmental ventral (ATV). Todas las sustancias de abuso, de manera directa o indirecta, actúan sobre este sistema. El ATV juega un papel primordial en la búsqueda de recompensas, aprendizaje, motivación y en algunos desórdenes neuropsiquiátricos como la adicción y la depresión (Barker et al., 2016; Nestler, 2001, 2005; Wise, 2004). Diversos estudios han demostrado el papel específico que juegan las neuronas procedentes del ATV en procesos asociados con recompensas, como la toma de decisiones y la motivación (Salamone y Correa, 2002; Salamone et al., 2016), la flexibilidad cognitiva, el valor saliente del incentivo (Robinson y Berridge, 1993, 2001), el aprendizaje, o el establecimiento de la memoria (Goodman y Packard, 2016). Las neuronas DA del ATV también participan en el procesamiento de respuestas aversivas, en el caso de la adicción a drogas durante el periodo de abstinencia (Barker et al., 2016; Grieder et al., 2014; Koob, 2013).

Las neuronas DA que se localizan en el ATV proyectan a estructuras límbicas como el núcleo accumbens (NAcc), la amígdala (AMY) y el hipocampo. Este circuito se ha implicado en el procesamiento estímulo-respuesta, incluyendo el proceso de estímulos relacionados con las sustancias de abuso en los efectos gratificantes, la memoria y las respuestas condicionadas que se asocian con el craving, y con los cambios emocionales y motivacionales observados en el síndrome de abstinencia (Camí y Farré, 2003; Volkow y Morales, 2015; Wise, 2008).

El sistema DA mesolímbico-cortical también incluye proyecciones que van del

ATV a la corteza prefrontal (CPF), orbitofrontal (COF) y a la corteza cingulada anterior (CCA), las cuales están involucradas en el craving y en el consumo compulsivo de las sustancias. Además, este sistema trabaja en paralelo con otras vías de neurotransmisión e interactúa con ellas por medio de proyecciones de neuronas GABAérgicas del NAcc al ATV y a la CPF, además de proyecciones glutamatérgicas (GLU) de la CPF al NAcc y al ATV (Geisler y Wise, 2008; Camí y Farré, 2003; Volkow y Morales, 2015).

Las neuronas DA del ATV reciben inervaciones de neuronas GABAérgicas locales, del NAcc, del globo pálido y del núcleo tegmental rostromedial, entre otras. La función de estas proyecciones es regular la tasa de disparo de las neuronas DA. Es probable que los cambios tónicos y fásicos en el disparo de las neuronas DA, provocados por la administración repetida de drogas, sean un reflejo de la plasticidad ocasionada en estas regiones del cerebro y en sus sistemas de transmisión. En los patrones fásicos (rápidos) de disparo, estos cambios modifican la frecuencia de disparo en las sinapsis glutamatérgicas cortico-estriales, y de esta forma alteran la señalización en la expresión de los receptores a DA, D1R y D2R en las neuronas GABAérgicas de las neuronas espinales mediales (MSNs por sus siglas en inglés) (Volkow y Morales, 2015).

A su vez, las neuronas DA del ATV proyectan de manera predominante al NAcc, donde la DA actúa sobre los receptores D1R, D2R y D3R que se expresan principalmente en las neuronas MSNs. Las neuronas excitatorias estriales que expresan D1R (D1R-MSNs) lo hacen vía directa del estriado; en cambio, las que expresan D2R (D2R-MSNs) lo hacen por vía indirecta y actúan de forma inhibitoria. Los receptores D3 se localizan en especial con D1R-MSNs, con los que se heteromerizan potenciando así su función (se sugiere leer Cortés et al., 2016; Heidbreder y Newman, 2010). Las vías directas e indirectas del estriado ventral (EV) ejercen un papel distinto en la modulación de las recompensas y la motivación. Se ha descrito que la vía directa se asocia con recompensas, mientras que la indirecta se relaciona con los castigos y conductas aversivas (Volkow y Morales, 2015; Kravitz et al., 2012).

De esta forma, la estimulación de los receptores DA de la vía directa median de la misma manera las recompensas, mientras que los receptores DA, influidos por la inhibición de la vía indirecta, se oponen a las respuestas aversivas. Lo anterior explica por qué los efectos máximos gratificantes en el consumo de drogas se obtienen cuando la DA se une a ambos receptores (D1R y D2R). En contraste, en el estriado dorsal (ED) ambas vías están por completo aisladas y en el NAcc, D1R-MSNs y D2R-MSNs proyectan al globo pálido ventral. Para que una sustancia de abuso sea reforzante debe inducir un incremento de DA lo suficientemente grande para estimular a los receptores de baja afinidad D1R, además de los D2R, activando la vía directa e inhibiendo la indirecta (Kravitz et al., 2012). La estimulación de D1R en el NAcc es suficiente por sí sola para producir reforzamiento a drogas, mientras que no es el caso para D2R. Así, los efectos máximos reforzantes ocurren cuando ambos receptores son activados (Caine et al., 2002, 2007; Volkow y Morales, 2015).

Se sabe que tanto D1R-MSNs como D2R-MSNs no disparan de forma independiente durante el consumo de drogas, y que un incremento en la liberación de

DA puede estimular a un tipo de neuronas pero inhibir a las otras. De esta forma es como el equilibrio entre la señalización en el estriado a través de la vía directa (mediada por D1-R) y la indirecta (mediada por D2R) subyace a las respuestas a drogas; mientras que un desequilibrio entre estas vías puede ser la causa de los cambios en el comportamiento que se observan en la adicción (Volkow y Morales, 2015).

La acción temprana de los psicoestimulantes en el ATV se considera el evento celular crítico en la sensibilización conductual. Las sustancias adictivas activan estas áreas asociadas a recompensas, ocasionando un fuerte incremento en la liberación de DA. A nivel de receptores, este incremento produce una señal estimulante que desencadena un aprendizaje relacionado con ese estímulo, que en su carácter operacional puede considerarse como “condicionado”. Ante la exposición repetida del mismo estímulo, las células DA detienen su disparo en respuesta a la recompensa, en lugar de incrementar la respuesta anticipada al estímulo condicionado (Volkow et al., 2016). En consecuencia, los circuitos neuronales en el NAcc son activados para ejecutar la conducta. Se ha descrito que la exposición repetida de anfetaminas en ratas produce sensibilización (incremento de la actividad locomotora), lo cual sugiere que las neuronas en ATV son cruciales para la sensibilización conductual de drogas psicoestimulantes, mientras que el NAcc es esencial para la expresión de la conducta (Köks, 2015). En las fases iniciales de la adicción se producen cambios plásticos en las estructuras del cerebro implicadas en el aprendizaje y la memoria, y que son responsables de las conductas observadas durante la abstinencia, el craving y la recaída.

Por otro lado, se sugiere que el incremento en la actividad locomotora (conducta incondicionada), característico tras el consumo inicial de drogas psicoestimulantes (anfetaminas, cocaína, nicotina), es un indicativo del riesgo potencial de abuso de la sustancia (Nader, 2015).

Así, es posible entender a la adicción como el producto final de una serie de etapas que involucran estructuras cerebrales específicas, así como la liberación incrementada de neurotransmisores en áreas del cerebro que están involucradas no sólo en la respuesta ante estímulos gratificantes (sistema límbico), sino en estructuras superiores encargadas de funciones ejecutivas como el aprendizaje, la toma de decisiones, la impulsividad, la planeación, entre otras, las cuales explican los cambios en el comportamiento observados en el adicto. De esta forma, los procesos cerebrales que suceden durante el consumo e intoxicación son diferentes a los observados durante la retirada y el síndrome de abstinencia y, finalmente en el craving, donde es común que el adicto reincida en el consumo de la sustancia.

La capacidad de las drogas de abuso para incrementar los niveles de DA en el NAcc y la activación de respuestas condicionadas tanto en sujetos adictos como en los que no lo son, demuestran que los cambios en los niveles de DA no pueden explicar por sí solos la adicción a sustancias; además, la adicción surge de manera gradual y, como ya se mencionó, es variable en función de diversos factores que incluyen el tipo de sustancia (más rápido para psicoestimulantes y metanfetaminas que para el cannabis), así como el patrón de la edad de consumo (más rápido en adolescentes que

en adultos). La transición de un consumo controlado a uno compulsivo se ha relacionado con cambios en las estructuras asociadas al reforzamiento a drogas (NAcc) y al establecimiento de hábitos (ED); además, se plantea que la velocidad con que se establece la adicción también es influenciada por los genes (Everitt y Robbins, 2013; Volkow y Morales, 2015).

Así, la adicción a drogas es el punto final de una serie de transiciones a partir de su consumo inicial, cuando la sustancia es ingerida de forma voluntaria y genera estados positivos y placenteros. La pérdida de control sobre el patrón de consumo sucede cuando surge la habituación estímulo-respuesta, donde el consumo se vuelve compulsivo y a la persona le resulta muy difícil dejar de ingerir la sustancia, pues depende de ésta de manera física y psicológica. Es en este punto donde se establece la adicción.

La transición del consumo voluntario a la ingesta de forma habitual, progresiva y por último compulsiva es el resultado de cambios en los núcleos que controlan la conducta, del estriado ventral y dorsal mediados por sus inervaciones DA, junto con el decremento progresivo en el control que ejerce la CPF sobre la búsqueda y el consumo de la sustancia (Everitt et al., 2008; Everitt y Robbins, 2013; Volkow y Morales, 2015).

Dopamina y adicción

El incremento en los niveles de DA, provocado por el consumo de drogas, desencadena diversas formas de plasticidad sináptica que pueden producir el fortalecimiento o la debilitación de las conexiones sinápticas en las estructuras cerebrales relacionadas con las recompensas. Estos cambios dependen en gran medida de la mejora o el “silenciamiento” epigenético de la expresión génica y de la edición del ARN (modulación de traslación). El Δ FOSB es uno de los factores transcripcionales implicados en estos cambios plásticos de larga duración que son inducidos por la exposición repetida a drogas (Nestler, 2001; Volkow y Morales, 2015).

Esta plasticidad inducida por el consumo de drogas evoca los mismos procesos moleculares que participan en la potenciación a largo plazo (long-term potentiation, LTP por sus siglas en inglés) y en la depresión a largo plazo (long-term depression, LTD por sus siglas en inglés), implicados en el aprendizaje y la memoria.

La LTP es una intensificación en la comunicación entre dos neuronas que resulta de la estimulación sincronizada de ambas, mientras que la LTD es un tipo de plasticidad neuronal en la que hay una reducción (depresión) de la eficacia en la sinapsis neuronal. Los cambios en la fuerza sináptica que se producen como resultado de la LTP se asocian con las sinapsis más grandes y las espinas dendríticas, en cambio, los que se manifiestan en la LTD implican sinapsis más pequeñas y espinas dendríticas. Estas modificaciones sinápticas generan memoria a largo plazo en los efectos gratificantes y el condicionamiento en las drogas de abuso, los cuales modificarán la conducta (Nestler, 2001, 2005; Volkow y Morales, 2015).

La exposición repetida a drogas se relaciona con una regulación a la baja en la expresión de receptores D2 en el estriado, incluyendo al NAcc. Esto se ha confirmado en roedores y primates no humanos, así como en animales con tendencia a autoadministrarse drogas. En roedores, los bajos niveles en D2R estriales se relacionan con la impulsividad y la administración compulsiva escalada de cocaína (Everitt et al., 2008; Volkow et al., 2016).

Los bajos niveles de D2R en el estriado pueden reducir la inhibición de DA de la vía indirecta. Los receptores D2R tienen una afinidad muy alta a la DA, por lo que se pueden estimular ante niveles bajos del neurotransmisor obtenidos a partir del disparo tónico de las células. La reducción de D2R, mediada por la inhibición de la vía indirecta, puede disminuir la estimulación tálamo-cortical y posteriormente reducir la actividad en la CPF. Esta reducción de los receptores D2R tanto en el EV como en el ED en adictos a drogas se ha relacionado con el decremento en la actividad en las regiones corticales (CPF, CCA y COF). Como ya se mencionó, tanto la CCA como la COF son necesarias para el autocontrol y el procesamiento de las propiedades salientes de los reforzadores, mientras que su disfunción se asocia con la tendencia a desarrollar conductas compulsivas e impulsivas (Volkow y Morales, 2015; Volkow et al., 2016). De esta forma, los bajos niveles de D2R en el estriado pueden modular el consumo compulsivo de sustancias, junto con las deficiencias en la CPF que inhibe las

respuestas y la flexibilidad conductual en función de los cambios en los estímulos ambientales.

Dado que la estimulación DA de D1R se asocia con un incremento en las propiedades gratificantes de las drogas (recompensa), el incremento en la activación de D1R y D2R durante el periodo de intoxicación podría contribuir al consumo compulsivo de la sustancia.

En el caso de D3R se han encontrado altos niveles de ARNm, que para este tipo de receptor se expresa en el sistema DA-mesolímbico originado en ATV y que proyecta hacia regiones límbicas, incluyendo la subregión Shell del NAcc (NAcc-Shell) y la “amígdala extendida”, conformada por la cama del núcleo de la estría terminal y del núcleo central de la amígdala, lo cual se ha implicado en el proceso de transición a la adicción. Se ha descrito que en el NAcc se produce una sobreexpresión de estos receptores durante el consumo crónico de cocaína y que su bloqueo interfiere con el valor gratificante de la misma. También se ha encontrado ARNm-D3R en el circuito CPFm-NAcc-pálido ventral, el cual juega un papel importante en los estímulos asociados a las drogas y en el estrés que se presenta durante la abstinencia, es decir, el responsable de inducir la conducta de búsqueda de la sustancia (Heidbreder y Newman, 2010; Volkow y Morales, 2015).

Las respuestas cerebrales asociadas al consumo de drogas se han investigado por medio de técnicas de neuroimagen. Así, se ha encontrado que en usuarios de cocaína la exposición a señales (estímulos) relacionadas con esta sustancia activa la liberación de DA en el ED, un efecto que se asocia con el craving. Sin embargo, esto no se observó en consumidores de tabaco cuando fueron expuestos a estímulos asociados a la nicotina, mientras que la exposición a estímulos asociados al alcohol en sujetos sanos mostró un decremento de DA. En estudios realizados con resonancia magnética funcional (fMRI por sus siglas en inglés), también se ha observado que la exposición a este tipo de estímulos en adictos se relaciona con un incremento en la activación del NAcc y del ATV, no sólo por el incremento de DA, sino también por la estimulación excitatoria derivada de las terminales GLU en el NAcc y en el mesencéfalo (Volkow et al., 2010; Volkow y Morales, 2015).

La vía ATV-NAcc es una de las más importantes en los efectos gratificantes agudos producidos por todas las drogas de abuso. Cabe destacar que todas las sustancias capaces de producir adicción aumentan los niveles de DA en el NAcc, y esto ocurre a través de su interacción con distintas dianas moleculares (targets) dependiendo el tipo de sustancia (Nestler, 2001, 2005; Volkow et al., 2010). En la tabla 6-1 se mencionan algunos de los mecanismos por medio de los cuales algunas drogas incrementan los niveles de DA en el NAcc, así como su diana (se sugiere leer Nestler, 2001).

Tabla 6-1. Mecanismos por medio de los cuales algunas sustancias de abuso incrementan los niveles de dopamina.		
Sustancia	Diana	Mecanismos de acción
Alcohol	Múltiples dianas, incluyendo receptores GABA y GLU.	• Facilita la neurotransmisión GABAérgica, que puede provocar la desinhibición de las neuronas DA de ATV mediante la inhibición de interneuronas GABA. • Mediante la inhibición de las terminales GLU. • Puede actuar sobre receptores opioides.
Psicoestimulantes	DAT auto receptores, canales iónicos.	• Bloqueo del DAT a nivel de las terminales presinápticas de las proyecciones DA del ATV. • Bloqueo de auto receptores en las terminales presinápticas. • Inhibición de la enzima MAO. • Liberación de DA de las vesículas sinápticas.
Nicotina	Receptores colinérgicos nicotínicos.	• Activación directa de las neuronas DA del ATV por la estimulación de sus receptores ($\alpha 4\beta 2$). • Activación indirecta en las terminales GLU hacia las neuronas DA del ATV. • Otras sustancias contenidas en el tabaco también inhiben a la enzima MAO.
Cannabinoides	CB1R	• Incrementan la actividad DA en la vía mesolímbica. • Modulan la señalización DA a través de los receptores CB1 y en terminales GABA y GLU.
Opioides	Receptores mu, Kappa y delta.	• Producen la desinhibición de las neuronas DA del ATV por la inhibición de las interneuronas GABA que contienen MOR. • Por su activación directa en el estriado.
Fuente: Volkow et al., 2011 y Nestler, 2005. Notas: $\alpha 4\beta 2$: receptor nicotínico; ATV: Área Tegmental Ventral; CB1R: Receptor a Cannabinoides; DA: Dopamina; DAT: Transportador de dopamina; GLU: Glutamato; MAO: Monoamino oxidasa; NAcc: Núcleo Accumbens; MOR: receptor opioide mu.		

En el caso de las drogas de diseño (sintetizadas a partir de sustancias químicas “no naturales” con efecto opiáceo, alucinógeno o estimulante), sus efectos están relacionados con las propiedades farmacológicas de la sustancia, dependen de su pureza, vía de administración, la interacción con otras drogas, la dosis y la presencia de patologías previas. En el caso del 3,4-metilendioxirovalerona o MDPV, es una potente catinona sintética con efectos sobre el sistema monoaminérgico. Se ha descrito que las catinonas sintéticas ejercen su efecto primario sobre los transportadores monoaminérgicos (López-Arnau et al., 2012), de igual forma que la cocaína o el éxtasis (Glennon, 2014). El MDPV inhibe de manera selectiva a las proteínas transportadoras a DA y noradrenalina (DAT y NET), con una acción mínima sobre el transportador serotoninérgico (SERT), es hasta 10 veces más potente que la cocaína y presenta una alta permeabilidad a la barrera hematoencefálica (Baumann et al., 2013; Karlsson et al., 2014; King et al., 2014). Con base en experimentos realizados en animales, en estudios in vitro e in vivo, a nivel conductual el MDPV produce afectaciones similares a las generadas por la cocaína y las anfetaminas; sin embargo, los efectos son más potentes y prolongados con esta catinona, lo cual puede ser explicado por medio de su mecanismo farmacológico. En comparación con la cocaína, el MDPV es hasta 50 veces más afín al DAT, 10 veces más al NET y 10 veces menos que el SERT. En estudios con microdiálisis in vivo realizadas en ratas, se encontró que el MDPV incrementa la concentración extracelular de DA en NAcc hasta 10 veces más que la cocaína (Schindler et al., 2015). Por lo anterior, el MDPV es un potente reforzador en la rata, similar a las metanfetaminas y la cocaína (Schindler et al., 2015; Simmler et al., 2013). En años recientes, en el grupo de trabajo de la autora de este capítulo se encontró un aumento en la densidad y la función del DAT en estriado después de la exposición a MDPV, lo cual podría ser una respuesta tipo “rebote”

similar a la que presenta la cocaína, y podría contribuir en la adquisición de dependencia y recaída de esta sustancia (Muñoz-Villegas et al., 2015).

Por otro lado, en estudios previos se encontró que el tratamiento con alcohol (6.0 g/kg de peso) durante los días 8 al 20 de gestación en la rata produce crías hiperactivas e impulsivas con respecto a sus controles isocalóricos (Juárez et al., 2013; Juárez y Guerrero-Álvarez, 2015; Muñoz-Villegas et al., 2016), además se sabe que esta exposición a alcohol produce una disminución en la actividad de las neuronas DA del ATV (Choong y Shen, 2004; Wang et al., 2006; Xu y Shen, 2001), la cual puede ser revertida tras el tratamiento con psicoestimulantes como anfetaminas y metilfenidato (MP) (Choong y Shen, 2004; Xu y Shen, 2001). Por su parte, Kim et al. (2012) reportaron que el alcohol durante la gestación produce hiperactividad, inatención, impulsividad y un incremento en la expresión del DAT y el NET en CPF y en EV.

Así, la DA juega un papel crítico en la adicción a las drogas, pues su impacto sobre el sistema de recompensa es crucial, ya que en una persona adicta existe una disminución en su capacidad de experimentar placer ante recompensas naturales (sexo, comida, etc.), y por ello necesita de la gratificación a través de la sustancia objeto de la adicción, a fin de evitar las consecuencias negativas asociadas a los bajos niveles de neurotransmisor y a la disminución en la expresión de receptores.

En el caso de las drogas de diseño (sintetizadas a partir de sustancias químicas “no naturales” con efecto opiáceo, alucinógeno o estimulante), sus efectos están relacionados con las propiedades farmacológicas de la sustancia, dependen de su pureza, vía de administración, la interacción con otras drogas, la dosis y la presencia de patologías previas. En el caso del 3,4-metilendioxipirovalerona o MDPV, es una potente catinona sintética con efectos sobre el sistema monoaminérgico. Se ha descrito que las catinonas sintéticas ejercen su efecto primario sobre los transportadores monoaminérgicos (López-Arnau et al., 2012), de igual forma que la cocaína o el éxtasis (Glennon, 2014). El MDPV inhibe de manera selectiva a las proteínas transportadoras a DA y noradrenalina (DAT y NET), con una acción mínima sobre el transportador serotoninérgico (SERT), es hasta 10 veces más potente que la cocaína y presenta una alta permeabilidad a la barrera hematoencefálica (Baumann et al., 2013; Karlsson et al., 2014; King et al., 2014). Con base en experimentos realizados en animales, en estudios in vitro e in vivo, a nivel conductual el MDPV produce afectaciones similares a las generadas por la cocaína y las anfetaminas; sin embargo, los efectos son más potentes y prolongados con esta catinona, lo cual puede ser explicado por medio de su mecanismo farmacológico. En comparación con la cocaína, el MDPV es hasta 50 veces más afín al DAT, 10 veces más al NET y 10 veces menos que el SERT. En estudios con microdiálisis in vivo realizadas en ratas, se encontró que el MDPV incrementa la concentración extracelular de DA en NAcc hasta 10 veces más que la cocaína (Schindler et al., 2015). Por lo anterior, el MDPV es un potente reforzador en la rata, similar a las metanfetaminas y la cocaína (Schindler et al., 2015; Simmler et al., 2013). En años recientes, en el grupo de trabajo de la autora de este capítulo se encontró un aumento en la densidad y la función del DAT en estriado después de la exposición a MDPV, lo cual podría ser una respuesta tipo “rebote” similar a la que presenta la cocaína, y podría contribuir en la adquisición de dependencia y recaída de esta sustancia (Muñoz-Villegas et al., 2015).

Por otro lado, en estudios previos se encontró que el tratamiento con alcohol (6.0 g/kg de peso) durante los días 8 al 20 de gestación en la rata produce crías hiperactivas e impulsivas con respecto a sus controles isocalóricos (Juárez et al., 2013; Juárez y Guerrero-Álvarez, 2015; Muñoz-Villegas et al., 2016), además se sabe que esta exposición a alcohol produce una disminución en la actividad de las neuronas DA del ATV (Choong y Shen, 2004; Wang et al., 2006; Xu y Shen, 2001), la cual puede ser revertida tras el tratamiento con psicoestimulantes como anfetaminas y metilfenidato (MP) (Choong y Shen, 2004; Xu y Shen, 2001). Por su parte, Kim et al. (2012) reportaron que el alcohol durante la gestación produce hiperactividad, inatención, impulsividad y un incremento en la expresión del DAT y el NET en CPF y en EV.

Así, la DA juega un papel crítico en la adicción a las drogas, pues su impacto sobre el sistema de recompensa es crucial, ya que en una persona adicta existe una disminución en su capacidad de experimentar placer ante recompensas naturales (sexo, comida, etc.), y por ello necesita de la gratificación a través de la sustancia objeto de la adicción, a fin de evitar las consecuencias negativas asociadas a los bajos niveles de neurotransmisor y a la disminución en la expresión de receptores.

Alteraciones neurofuncionales asociadas a la adicción

Como ya se mencionó, las drogas pueden trabajar como reforzadores en pruebas de aprendizaje, con lo cual se han establecido fuertes asociaciones estímulo-droga que facilitan la adquisición de la sustancia y el mantenimiento de la adicción. En este proceso están involucrados distintos tipos de memoria, los cuales son mediados por diversos sistemas neuronales (Goodman y Packard, 2016).

¿Qué se sabe de las estructuras involucradas en estos procesos? De inicio se realizaron experimentos en roedores en el laberinto radial, un paradigma clásico para analizar la memoria. El aparato consiste en ocho brazos equidistantes colocados de forma radial en torno a una zona circular central. Al final de cada brazo se coloca el reforzador, el cual no es visible desde el centro del aparato. Este paradigma sirve para evaluar memoria espacial y memoria no espacial asociada con estímulos reforzantes (la comida es el clásico). De esta forma se observó que el hipocampo, el ED y la AMY están involucrados en este proceso. El hipocampo codifica el conocimiento explícito sobre la asociación entre señales-eventos en el contexto del consumo de drogas pero no codifica las respuestas conductuales. Sin embargo, la información adquirida por el hipocampo se puede utilizar para generar las respuestas de comportamiento apropiadas para recibir el reforzamiento por drogas (Packard et al., 1989; Goodman y Packard, 2016). A su vez, el ED codifica las relaciones entre los estímulos asociados a la droga y las respuestas conductuales. De esta forma, ante un estímulo asociado a la droga se activa una respuesta conductual para su consumo (p. ej., presionar una palanca).

La AMY codifica las relaciones pavlovianas-asociativas, a fin de facilitar la asociación contexto-recompensa en el consumo de drogas. Así, los animales condicionados responden de forma similar a la como lo hicieron cuando se les administró la droga, y esto significa que los estímulos condicionados activan respuestas condicionadas, incluyendo los estados emocionales (evitar un estímulo aversivo) (Maren, 2001; McGaugh, 2004; Goodman y Packard, 2016).

Como ya se mencionó, la CPF y el NAcc son blanco de terminales DA cuya funcionalidad es significativa a corto y largo plazo en el uso de drogas de abuso como la cocaína. Por otro lado, se ha descrito que la CPF se activa durante procesos de atención y memoria de trabajo, tanto la CPF como el NAcc se involucran en procesos de aprendizaje asociativo (respuesta ante señales), ante el consumo de cocaína y en pruebas con incentivos motivacionales. Por su parte, el NAcc-shell se relaciona con aspectos farmacológicos de drogas como la cocaína y con los efectos condicionados ante sustancias como la morfina y la nicotina (Ikegami et al., 2007). En adictos, la disfunción en la señalización DA y GLU en áreas prefrontales del cerebro produce una disminución de la capacidad para resistir el fuerte impulso de consumir drogas o la decisión de dejar de hacerlo. Esto explica por qué los adictos que expresan su deseo de dejar de consumir sustancias continúan haciéndolo de forma compulsiva, a pesar de su intención de no hacerlo. De esta forma, la alteración en la señalización en los circuitos de regulación prefrontal, junto con los cambios en el sistema de recompensa y de

respuestas emocionales, produce un desequilibrio que es crucial para el desarrollo de la conducta compulsiva en adictos, y que se suma a la incapacidad de detener el consumo de forma voluntaria a pesar de las consecuencias negativas del mismo (Nestler, 2005; Volkow et al., 2016).

Además del importante papel que juega la DA en el efecto reforzante de las drogas psicoestimulantes, los receptores kappa (κ) de péptidos opioides actúan en los efectos reforzantes de opiáceos, el GABA y los péptidos opioides en los efectos reforzantes del alcohol, mientras que la DA y el GLU influyen en el incremento de la relevancia de los incentivos ante el consumo repetido de drogas (Koob, 2013; Nestler, 2005).

El consumo crónico de drogas también produce alteraciones en el factor liberador de corticotropina (CRF, por sus siglas en inglés). El cese abrupto en el consumo de drogas favorece la activación de CRF, el cual afecta a las neuronas de la amígdala extendida. Cabe destacar que estas neuronas se caracterizan por su participación en el miedo y otros estados aversivos, inervan muchas regiones del cerebro anterior y del tallo cerebral, su activación durante el periodo inmediato de abstinencia media los síntomas emocionales y somáticos negativos, y puede contribuir al craving y la recaída (Nestler, 2005; Koob, 2013). Además de la activación del CRF, la noradrenalina (NA) y las dinorfinas (Dyn) son reclutadas en la amígdala extendida durante el estado de abstinencia y se sabe que el bloqueo del sistema opioide κ puede suprimir tanto los efectos de la estimulación aversiva como el estrés producido por el cese en el consumo de las drogas (Koob, 2013).

Es probable que la expresión de los genes a nivel neural sea regulada por distintos tipos de factores de transcripción; hasta ahora, dos factores de transcripción han sido implicados en la adicción: la proteína de unión del AMPc (CREB) y el Δ FOSB (Nestler, 2001).

La excesiva activación del sistema de recompensa desencadena adaptaciones neurobiológicas “dentro” del mismo durante la abstinencia, lo cual incluye la activación de AMPc y CREB, la regulación a la baja de D2R y el decremento de la tasa de disparo de las neuronas DA del ATV. Al progresar la dependencia y la concurrencia de los efectos negativos de los periodos de abstinencia ocurren dos fenómenos: la activación de la retroalimentación por las dinorfinas que producirá el decremento de la actividad DA, así como el reclutamiento de NA-CRF extrahipotalámica en la amígdala extendida. La facilitación del sistema de estrés en la CPF exacerba los cambios neuroadaptativos entre el sistema, mientras contribuye a la persistencia de los estados negativos durante el periodo de anticipación/craving (véase la figura 6-1) (Koob, 2013).

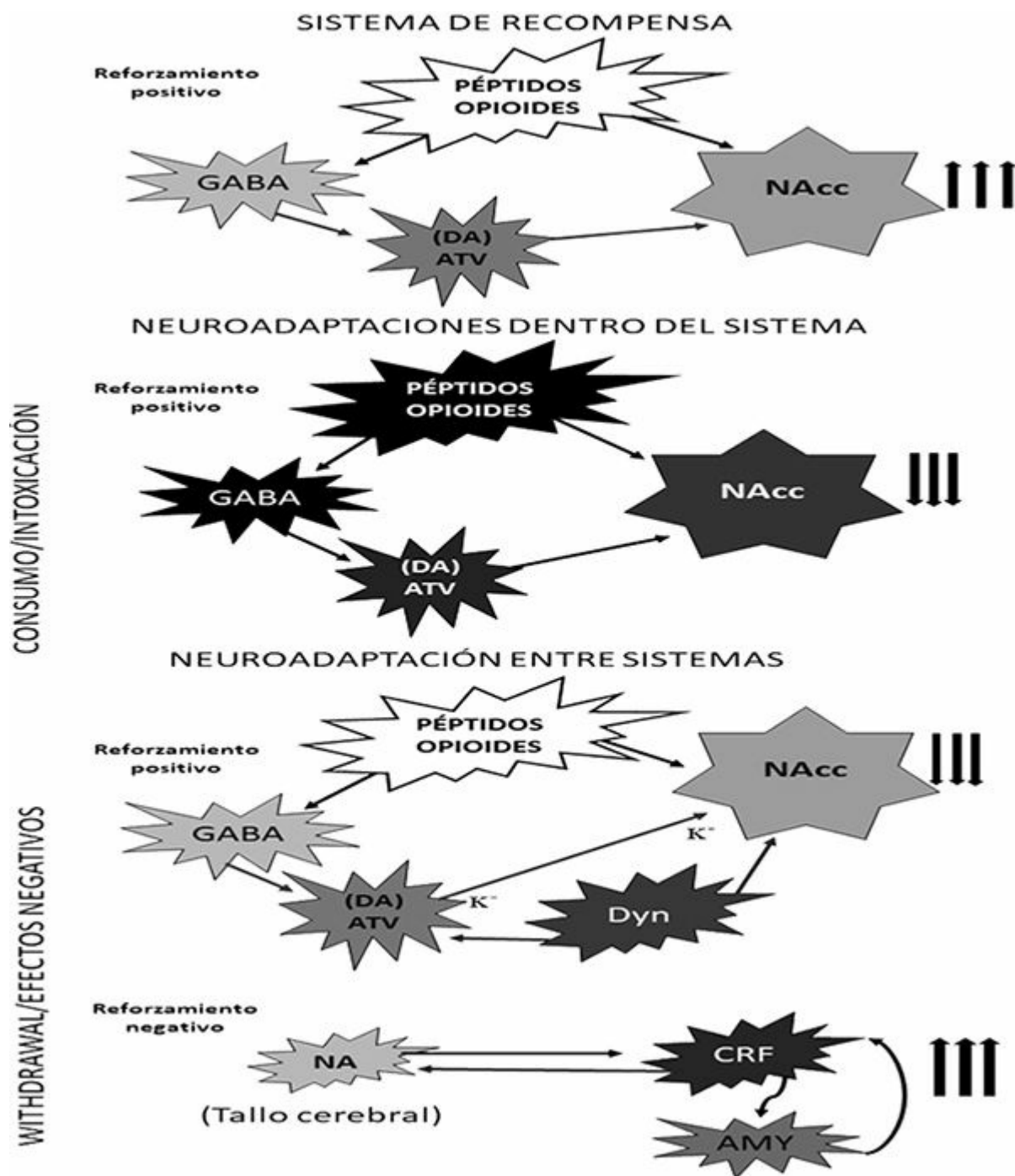


Figura 6-1. Diagrama de los cambios en el sistema de recompensa durante la adicción a drogas.

Notas: DA: dopamina; ATV: área tegmental ventral; Dyn: dinorfinas; AMY: amígdala; NAcc: núcleo accumbens; CRF: factor liberador de corticotropina; NA: noradrenalina; κ : Sistema opioide.

La adicción se produce de forma gradual y su aparición ocurre de forma predominante durante la adolescencia. En esta etapa aún continúa el desarrollo del cerebro, por lo que es más susceptible a los efectos de las sustancias de abuso, y este factor contribuye a la alta vulnerabilidad de los adolescentes a experimentar con drogas

y desarrollar una conducta adictiva. La adolescencia también es un periodo muy plástico, donde se subdesarrollan las redes neuronales necesarias para los juicios y respuestas propias de un adulto (CPF), ya que en esta etapa los jóvenes aún no regulan las emociones de manera adecuada. Además, se ha descrito que los niños y adolescentes que presentan cambios o disfunciones en las regiones cortico-frontales o tendencia a conductas de “búsqueda novedosa” o altos niveles de impulsividad (p. ej., TDAH y SFA), tienen mayor riesgo de consumo de sustancias de abuso (Volkow et al., 2016; Koob, 2013).

Alteraciones conductuales en la adicción

La adicción a drogas involucra desórdenes en el control de impulsos y de conductas compulsivas, lo cual se asocia a una fuente de motivación importante: el reforzamiento negativo. De esta forma, en la adicción a las drogas se presenta el progreso de una fuente positiva de reforzamiento que, de hecho, involucra varios elementos de impulsividad, hacia la sensibilización del cerebro estresado y un sistema antirrecompensa que puede involucrar diversos elementos de compulsividad, y ambos forman un poderoso proceso de reforzamiento negativo (Koob, 2013).

El interés por la sensibilización conductual surgió hace más de 20 años, cuando Robinson y Berridge (1993) postularon que la exposición repetida a una droga puede hacerla más atractiva en términos de “búsqueda”, incluso cuando los efectos eufóricos de la sustancia disminuyen tras su exposición crónica. Estos autores emplearon el término “incentivo saliente” para describir la necesidad exacerbada por el consumo que se desarrolla tras la exposición repetida a una droga. A su vez, el consumo repetido de una droga proporciona propiedades incentivas a los estímulos ambientales, lo cual favorece el consumo de la sustancia (Robinson y Berridge, 2001; Weiss, 2010).

El incentivo saliente asociado a la droga está ligado a cambios neuroadaptativos que hacen que el sistema de recompensa se vuelva hipersensible a la droga. El gusto por la droga (liking) puede dissociarse de su búsqueda (wanting), pues una vez que el sistema de recompensa está sensibilizado surgirán patrones de conducta compulsivos por la búsqueda de la droga (Robinson y Berridge, 2001; Camarini y Pautassi, 2016).

De esta forma, la exposición a un estímulo relacionado con la droga puede evocar el deseo de consumo durante la abstinencia, así como provocar respuestas automáticas que conducen a su búsqueda y recaída sin recurrir al deseo consciente o a sentimientos distintos de craving (Weiss, 2010).

Además, los adictos en abstinencia con frecuencia están expuestos a diversos factores externos de riesgo, al mismo tiempo que sufren los efectos negativos de la retirada de la sustancia (ansiedad, alteraciones en el estado de ánimo, trastornos de sueño, etc.) como resultado de los cambios neuroadaptativos (Weiss, 2010). Por lo anterior, no es extraño que muchos adictos en rehabilitación reincidan en el consumo de sustancias de abuso, pues la severidad de los síntomas presentados durante la abstinencia, así como la exposición continua a estímulos asociados a la droga conducen a un estado de craving que desaparece cuando se consume de nuevo la sustancia.

De acuerdo con estudios realizados en animales, los estímulos ambientales asociados con los efectos gratificantes de una sustancia influyen en la búsqueda de la misma (p. ej., condicionamiento de lugar) y en el caso de adictos al alcohol, se ha observado que los estímulos o eventos asociados al alcohol pueden evocar el deseo de su consumo, lo cual puede llevar a la recaída durante la abstinencia (Monti et al., 1993; Weiss, 2010).

Por otro lado, el estrés juega un papel importante en la recaída a drogas de abuso y alcohol. Por ejemplo, adictos a cocaína en rehabilitación presentan ansiedad, pánico,

desórdenes de sueño, síntomas somáticos y craving durante la desintoxicación. Incluso, se ha descrito que los cambios neuroadaptativos duran más que los síntomas físicos y que la desintoxicación en un adicto (Weiss, 2010). Asimismo, se ha documentado que en personas adictas al alcohol, tras el cese en el consumo de esta sustancia, experimentan síntomas negativos como ansiedad, alteraciones en el estado de ánimo, estrés incrementado, entre otros.

También se han observado en animales los efectos negativos mayores durante la retirada aguda tras la exposición crónica de etanol, con incremento en los niveles de ansiedad en el laberinto en cruz elevado (Elevated Plus Maze, EPM por sus siglas en inglés), en las respuestas acústicas, en pruebas de interacción social, así como déficits ante recompensas (Breese et al., 2004). Por otro lado, se sabe que el bloqueo del sistema opioide κ puede suprimir los efectos de los estímulos aversivos, así como el estrés producido por las drogas durante la fase aguda de abstinencia.

Estos cambios en el sistema de motivación y recompensa producen un incremento en la necesidad en consumir drogas de abuso y en los estímulos asociados a las drogas, también se presenta un decremento en la motivación hacia recompensas naturales junto con la alteración en las funciones ejecutivas. Por lo tanto, se genera una pobre capacidad de autocontrol en el consumo de drogas que se desencadena por medio de señales (estímulos condicionados), estados emocionales o por la incapacidad de soportar la demora de la recompensa, que además es influenciada por variaciones en el estado de ánimo, lo cual produce un incremento en la sensibilidad ante estímulos estresantes y disforia. Este conjunto de estados emocionales se conoce como “el lado oscuro de la adicción”, y se refiere al decremento en la funcionalidad normal del circuito de recompensa y el reclutamiento de los sistemas estresores del cerebro (Koob, 2013).

El reforzamiento positivo se define como el proceso por el cual la presentación de estímulos incrementa la probabilidad de que se emita una respuesta; por su parte, el reforzamiento negativo es el proceso por medio del cual se incrementa la probabilidad de que se emita una respuesta tras la eliminación de un estímulo aversivo (o un estado aversivo en el caso de la adicción). Distintas aproximaciones teóricas se pueden superponer en los estadios de la adicción; el caso de la psicología experimental (reforzamiento positivo o negativo), de la psicología social (autorregulación del fracaso) y el de neurobiología (sensibilización y adaptación). Se cree que estas etapas se alimentan una de la otra, por lo que se vuelven más intensas y finalmente conducen a la adicción (Koob, 2013).

Modelos animales en el estudio de la adicción

Con el propósito de emular el fenotipo de la conducta adictiva con un modelo animal, los investigadores buscan que los animales ingieran de forma compulsiva la sustancia a pesar de los efectos adversos de la misma. Como dato interesante, sólo 10% de animales experimentales desarrollan el fenotipo de adicción (Volkow y Morales, 2015). Algo similar sucede en los humanos, pues se ha descrito que en EUA sólo 6.7% de adolescentes entre 12 y 17 que nunca han consumido tabaco lo harán en el próximo año, 15.9% comenzará a consumir alcohol, 6% cannabis, 1% cocaína y 3.7% opioides (Seedall y Anthony, 2013).

A lo largo de este capítulo se describió que la sensibilización a las drogas se basa en la administración repetida de la sustancia, que resulta en la respuesta conductual incrementada después de la exposición. (Robinson y Berridge, 1993, 2001; Kōks, 2015). En roedores, la sensibilización suele evaluarse por medio de la actividad locomotora en el campo abierto, donde administra la droga de interés al animal durante varios días y después se le coloca en el campo abierto para registrar su actividad; a continuación el animal permanece en periodo de abstinencia (retirada); y por último se le administra la sustancia (challenge) y se registra de nuevo su actividad locomotora en el campo abierto. En el caso de los psicoestimulantes, los animales sensibilizados a la droga presentarán niveles mayores de actividad en el challenge con respecto a aquellos en los que la sustancia no produjo sensibilización conductual. En páginas previas se explicó que dosis bajas de MDPV (0.3 mg/kg), producen un incremento en la actividad locomotora entre 160-200% ante el reto de cocaína o MDPV (challenge), lo cual evidencia la sensibilización cruzada entre el MDPV y la cocaína. Además, el MDPV produce un incremento en la expresión de Δ FosB y CREB total en estriado (Buenrostro-Jáuregui et al., 2016).

Además de producir sensibilización, las drogas de abuso producen condicionamiento. En este sentido, se han empleado distintos paradigmas animales de comportamiento para estudiar los sustratos neurales involucrados en la adicción, en especial los efectos eufóricos y gratificantes de las sustancias, incluyendo autoestimulación, autoadministración y preferencia por condicionamiento de lugar (Conditioned Place Preference, CPP por sus siglas en inglés).

La preferencia por el condicionamiento de lugar es un paradigma empleado para valorar los efectos reforzantes o aversivos (Conditioned Place Aversion, CPA por sus siglas en inglés) de sustancias de abuso. Por lo general se emplea para evaluar las propiedades motivacionales de drogas como cocaína, morfina, anfetaminas, benzodiacepinas, alcohol, así como de nuevas drogas de diseño. En el CPP, las propiedades gratificantes del compuesto se asocian con las características particulares del ambiente (lugar). La prueba consiste de tres etapas: pretest, donde el animal explora de manera libre los compartimentos que conforman el aparato; condicionamiento, en el cual los animales son tratados con la droga de estudio y de inmediato son colocados en su compartimento no-preferente en el aparato durante 30

minutos, al día siguiente se administra el vehículo y se colocan en su compartimento preferente. Este procedimiento se repite hasta un total de cuatro ciclos de condicionamiento; y por último se realiza el test, que es cuando el animal explora libremente el aparato. Después del condicionamiento, si los animales permanecen más tiempo en el compartimiento asociado a la droga, ésta posee propiedades reforzantes, si sucede lo contrario, la sustancia es aversiva (Camí y Farré, 2003). En el caso del MDPV, se ha reportado que induce CPP en roedores (Karlsson et al., 2014; King et al., 2014).

Por otro lado, se conoce que tras el consumo de drogas como cocaína, MDMA o anfetaminas, durante el periodo de abstinencia se experimenta ansiedad (síndrome de abstinencia). El laberinto en cruz elevado (elevated plus maze, EPM por sus siglas en inglés) es una herramienta empleada de manera regular para medir los niveles de ansiedad. El aparato consiste en dos brazos cerrados que se cruzan con dos abiertos y se encuentra entre 50 y 60 cm sobre el nivel del suelo. La prueba consiste en analizar el tiempo de permanencia en los brazos cerrados (mayor ansiedad) con respecto a los abiertos (Alves et al., 2014; Craige et al., 2015). Como ya se explicó, tras la administración aguda de MDPV (4.5 mg/kg) por 10 días, se observa un incremento en los niveles de ansiedad durante el periodo de abstinencia inmediata; sin embargo, este efecto no se encontró en el caso de dosis bajas de MDPV ni en esquemas de administración que imitaban el consumo de “fin de semana” (Muñoz-Villegas et al., 2015).

También se sabe que durante el síndrome de abstinencia a drogas como la cocaína o las anfetaminas se suele experimentar depresión; en roedores, la prueba de nado forzado (Forced Swimming Test, FST por sus siglas en inglés) se emplea para evaluar las características depresivas o antidepresivas de una sustancia. Los roedores (ratón o rata) se colocan de manera individual en un cilindro de vidrio con agua a 25 ± 1 °C, a un nivel de 15 cm para el ratón y 25 cm para la rata. Al principio el animal nada y hace movimientos de escape, después tiende a permanecer inmóvil, lo cual se considera así cuando permanece flotando en el agua o realiza los movimientos mínimos para permanecer sobre ésta. El incremento en el tiempo de inmovilidad es considerado un reflejo de los efectos depresivos asociados a la droga (Bogdanova et al., 2013; Can et al., 2012).

En páginas previas se mencionó que el consumo de drogas establece fuertes asociaciones estímulo-droga, lo cual facilita su adquisición y con el tiempo la adicción, por lo tanto, los procesos de aprendizaje y memoria están implicados. Existen distintos paradigmas para evaluar la memoria en roedores: el laberinto radial (8-Arm Radial Maze, 8-ARM por sus siglas en inglés), que ya fue descrito en este capítulo. Es un paradigma clásico de memoria de trabajo espacial y no espacial relacionado con estímulos reforzantes. Esta prueba permite evaluar la memoria de trabajo espacial en roedores, los cuales deben recordar los brazos que ya visitaron previamente en cada nuevo ensayo para no cometer un error. La táctica de respuesta se basa en el aprendizaje previo acerca de la relación entre claves distales y cada uno de los brazos del laberinto, así se evita ingresar a los brazos ya visitados. Se sabe que la

administración aguda de metadona afecta la exactitud y la ejecución en el 8-ARM, un efecto que no se observa en un tratamiento crónico. Así, los procesos de memoria asociados a estímulos-recompensa resultan afectados dependiendo de la dosis y de la cronicidad del tratamiento (Cummins et al., 2012).

Si bien los modelos animales se emplean en ciencia para imitar las conductas observadas en el humano y relacionarlas con los cambios neurofisiológicos en el cerebro, en la literatura es común encontrar discrepancias sobre estos, y aunque los protocolos conductuales que se emplean están descritos desde hace bastante tiempo, con frecuencia los investigadores realizan modificaciones a los mismos con base en su experiencia, las características de la sustancia a probar, el tipo de animal (rata, ratón, cobayo, pez, etc.), la cepa a la que pertenece, la edad, el sexo, entre otros factores. Como ya se mencionó, en el caso del estudio de las adicciones, su fundamento es la administración repetida de la droga para producir una respuesta conductual incrementada después de su exposición y que el animal continúe consumiéndola a pesar de los efectos negativos de su uso (Köks, 2015; Robinson y Berridge, 1993, 2001).

No es propósito del presente capítulo analizar todos los factores involucrados en el proceso de la adquisición de una adicción; sin embargo, se considera importante mencionar un factor que ha captado el interés de varios grupos de trabajo: las diferencias sexuales. El efecto de las hormonas parece ser más relevante durante la adquisición del consumo de drogas y tiene menor influencia cuando el consumo compulsivo se ha establecido. Por ejemplo, las ratas hembras en general adquieren la capacidad de autoadministrarse drogas más rápido que los machos, presentan un síndrome de abstinencia más motivado y una alta recaída de consumo (en modelos de craving) (Becker y Koob, 2016).

Se han descrito cuatro tipos de diferencias sexuales en modelos animales: cualitativas, cuantitativas, poblacionales y por mecanismos subyacentes distintos. En el caso de las diferencias cuantitativas (machos y hembras difieren en la magnitud de su respuesta), donde el ensayo es el mismo, uno de los sexos presenta una mayor respuesta que el otro. Es común observar esto en estudios dosis-respuesta, por ejemplo, ante la administración de drogas psicoestimulantes las hembras muestran una respuesta locomotora mayor que los machos, así como una sensibilización conductual mayor (Becker y Koob, 2016). Las diferencias poblacionales son aquellas en las que se identifican diferencias sexuales en la incidencia, prevalencia o la distribución en ensayos individuales. Por ejemplo, en ratas Sprague Dawley se ha observado que un porcentaje más alto de hembras (50%), prefieren cocaína sobre alimento apetecible con respecto a los machos (25%) en un esquema de autoadministración; sin embargo, las conductas mostradas durante el consumo de cocaína son las mismas para machos y hembras (Perry et al., 2013).

En algunas conductas o procesos la expresión de un rasgo puede parecer igual en hombres y mujeres; no obstante, existen diferencias sexuales en los mecanismos neurales que controlan dichas conductas, por ejemplo, en mujeres y hombres se expresa CRF pero existen diferencias en las vías intracelulares para su liberación.

También puede haber efectos por el ciclo estral o menstrual (dependiendo de la especie) e influencias de las hormonas gonadales en un rasgo determinado. Algunos investigadores consideran necesario comenzar sus experimentos observando los efectos del ciclo estral en una conducta en particular. Para algunos rasgos esto resulta oportuno, pero en muchas conductas la presencia o ausencia de diferencias sexuales es lo suficientemente robusta por sí misma, así la mayoría de hembras utilizadas en un experimento se encontrarán en distintos estadios del ciclo estral al momento de evaluarlas. Se recomienda leer Becker y Koob (2016) para profundizar en el papel de las diferencias sexuales en las adicciones.

Conclusiones

En conclusión, el consumo repetido de drogas de abuso provoca cambios neurofuncionales a nivel celular y molecular que subyacen a las alteraciones en el comportamiento y tienen como punto final el establecimiento de la adicción. La combinación entre el decremento de la eficiencia del sistema de recompensa y el reclutamiento de sistemas antirrecompensa provee una fuente de reforzamiento negativo que conforma la búsqueda compulsiva de la sustancia y contribuye a la recaída.

El uso de modelos animales para analizar estas conductas condicionadas y no condicionadas ayuda al investigador a determinar el potencial de abuso de la sustancia, la eficacia de los tratamientos, así como la relación de los cambios en el cerebro tras la administración de la droga. Los avances en el estudio de las adicciones gracias al uso de modelos animales son útiles para el desarrollo de una nueva era de tratamientos, así como terapias personalizadas más eficaces para personas dependientes de sustancias.

Referencias

- Alves, C.J., Magalhães, A., Melo, P., De Sousa, L., Tavares, M.A., Monteiro, P.R.R. y Summavielle, T. (2014). Long-term Effects of Chronic Cocaine Exposure throughout Adolescence on Anxiety and Stress Responsivity in a Wistar Rat Model. *Neuroscience*, vol. 277, 334-335.
- Barker, D.J., Root, D.H., Zhang, S. y Morales, M. (2016). Multiplexed Neurochemical Signaling by Neurons of the Ventral Tegmental Area. *Journal of Chemical Neuroanatomy*.
- Baumann, M.H., Partilla, J.S. y Lehner, K.R. (2013). Psychoactive ‘‘bath salts’’: Not so Soothing. *European Journal of Pharmacology*, 698, 1-5.
- Becker, J.B. y Koob, J.F. (2016). Sex Differences in Animal Models: Focus on Addiction. *Pharmacological Reviews*, 68, 242-263.
- Bogdanova, O.V., Kanekar, S., D’Anci, K.E. y Renshaw, P.F. (2013). Factors Influencing Behavior in the Forced Swim Test. *Physiology & Behavior*, 118, 227-239.
- Breese, G.R., Knapp, D.J., Overstreet, D.H. (2004). Stress Sensitization of Ethanol Withdrawal-induced Reduction in Social Interaction: Inhibition by CRF-1 and Benzodiazepine Receptor Antagonists and a 5-HT_{1A}-receptor Agonist. *Neuropsychopharmacology*, 29, 470-482.
- Buenrostro-Jáuregui, M., Ciudad-Roberts, A., Moreno, J., Muñoz-Villegas, P., López-Arnau, R., Pubill, D., Escubedo, E. y Camarasa, J. (2016). Changes in CREB and DeltaFosB are Associated with the Behavioural Sensitization Induced by Methylenedioxypyrovalerone. *Journal of Psychopharmacology*, 1-6.
- Caine, S.B., Negus, S.S., Mello, N.K., Patel, S., Bristow, L., Kulagowski, J., Vallone, D., Saiardi, A y Borrelli, E. (2002). Role of Dopamine D₂-like Receptors in Cocaine Self-administration: Studies with D₂ Receptor Mutant Mice and Novel D₂ Receptor Antagonists. *The Journal of Neuroscience*, 22, 2977-2988.
- Caine, S.B., Thomsen, M., Gabriel, K.I., Berkowitz, J.S., Gold, L.H., Koob, G.F., Tonegawa, S., Zhang, J. y Xu, M. (2007). Lack of Self-administration of Cocaine in Dopamine D₁ Receptor Knock-out mice. *The Journal of Neuroscience*, 27, 13140-13150.
- Camarini, R. y Pautassi, R.M. (2016). Behavioral Sensitization to Ethanol: Neural Basis and Factors that Influence its Acquisition and Expression. *Brain Research Bulletin*.
- Camí, J. y Farré, M. (2003). Mechanisms of Disease. Drug Addiction. *The New England Journal of Medicine*, 349, 975-86.
- Can, A., Dao, D.T., Arad, M., Terrillion, C.E., Piantadosi, S.C., Gould, T.D. (2012). The Mouse Forced Swim Test. *Journal of Visualized Experiments*, 59, e3638.
- Choong, K.C. y Shen, R.Y. (2004). Methylphenidate Restores Ventral Tegmental Area

- Dopamine Neuron Activity in Prenatal Ethanol-Exposed Rats by Augmenting Dopamine Neurotransmission. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 309, 444–451.
- Cortés, A., Moreno, E., Rodríguez-Ruiz, M., Canela, E.I. y Casadó, V. (2016). Targeting the Dopamine D3 Receptor: An Overview of Drug Design Strategies. *Expert Opinion on Drug Discovery*.
- Craige, C.P., Lewandowski, S., Kirby, L.G. y Unterwald, E.M. (2015). Dorsal Raphe 5-HT_{2C} Receptor and GABA Networks Regulate Anxiety Produced by Cocaine Withdrawal. *Neuropharmacology*, 93, 41-51.
- Cummins, E., Allen, G.P., Ricchetti, A., Boughner, E., Christenson, K., Haines, M., Limebeer, C.L., Parker, L.A. y Leri, F. (2012). The Effects of Acute and Chronic Steady State Methadone on Memory Retrieval in Rats. *Psychopharmacology*, 222, 225-235.
- Cunningham, C.L., Gremel, C.M. y Groblewski, P.A. (2006). Drug-induced Conditioned Place Preference and Aversion in Mice. *Nature Protocols*, 1 (4), 1662-1670.
- Daza-Losada, M., Do Couto, B.R., Manzanedo, C., Aguilar, M.A., Rodríguez-Arias, M. y Miñarro, J. (2007). Rewarding Effects and Reinstatement of MDMA-induced CPP in Adolescent Mice. *Neuropharmacology*, 32, 1750-1759.
- Everitt, B.J., Belin, D., Economidou, D., Pelloux, Y., Dalley, J.W. y Robbins, T.W. (2008). Review. Neural Mechanisms Underlying the Vulnerability to Develop Compulsive Drug-seeking Habits and Addiction. *Philosophical transactions of the Royal Society of London*, 363, 3125-3135.
- Everitt, B.J. y Robbins, T.W. (2013). From the Ventral to the Dorsal Striatum: Devolving Views of their Roles in Drug Addiction. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 37, 1946-1954.
- Geisler, S. y Wise, R.A. (2008). Functional Implications of Glutamatergic Projections to the Ventral. *Reviews in the Neuroscience*, 19 (4-5), 227-244.
- Glennon, R.A. (2014). Bath Salts, Mephedrone, and Methylenedioxypyrovalerone as Emerging Illicit Drugs that will Need Targeted Therapeutic Intervention. *Advances in Pharmacology*, 69, 581-620.
- Goodman, J. y Packard, M.G. (2016). Memory Systems and the Addicted Brain. *Frontiers in Psychiatry*, 7, 24.
- Grieder, T.E., Herman, M.A., Contet, C., Tan, L.A., Vargas-Perez, H., Cohen, A. y George, O. (2014). VTA CRF Neurons Mediate the Aversive Effects of Nicotine Withdrawal and Promote Intake Escalation. *Nature neuroscience*, 17(12), 1751-1758.
- Heidbreder, C.A. y Newman, A.H. (2010). Current Perspectives on Selective Dopamine D₃ Receptor Antagonists as Pharmacotherapeutics for Addictions and Related Disorders. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1187, 4-34.
- Ikegami, A., D'Souza, M.S. y Duvauchelle, C.L. (2007). Experience-Dependent Effects of Cocaine Self-Administration/Conditioning on Prefrontal and Accumbens Dopamine Responses. *Behavioral Neuroscience*, 121(2), 389-400.

- Juárez, J., Barrios De Tomasi, E., Buenrostro-Jáuregui, M. y Muñoz-Villegas, P. (2013). Adicción farmacológica y conductual. En E., Matute y A., González Garrido (Coords.). Cerebro y Drogas. Guadalajara, Jalisco: El Manual Moderno.
- Juárez, J., Muñoz-Villegas, P., Guerrero-Álvarez, A. y Flores-Ocampo, P. (2013). Assessing Impulsivity in Prepubertal Male Rats: A Novel Device and Method to Assess Motor and Cognitive Impulsivity. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 21(4), 315-322.
- Juárez, J. y Guerrero-Álvarez, A. (2015). Effects of Methylphenidate and Atomoxetine on Impulsivity and Motor Activity in Preadolescent Rats Prenatally-treated with Alcohol. *Behavioral Neuroscience*, 129 (6), 756-764.
- Kandel, E.R., Schwartz, J.H. y Jessell, T.M. (2000). *Principles of Neural Science*, 4a ed. (pp 191-208). Nueva York: McGraw-Hill.
- Karlsson, L., Andersson, M., Kronstrand, R. y Kugelberg, F.C. (2014). Mephedrone, Methylone and 3,4-Methylenedioxypyrovalerone (MDPV). Induce Conditioned Place Preference in Mice. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 115, 411-416.
- Kim, P., Park, J.H., Choi, C.S., Choi, I., Joo, S.H., Kim, M.K., Kim, S.Y., Kim, K.C., Park, S.H., Kwon, K.J., Lee, J., Han, S-H., Ryu, J.H., Cheong, J.H., Han, J.Y., Ko, K.N. y Shin, C.Y. (2012). Effects of Ethanol Exposure during Early Pregnancy in Hyperactive, Inattentive and Impulsive Behaviors and MeCP2 Expression in Rodent Offspring. *Neurochemical Research*, 38(3), 620-631.
- King, H.E., Wetzell, B., Rice, K.C. y Riley, A.L. (2014). An Assessment of MDPV-Induced Place Preference in Adult Sprague-Dawley Rats. *Drug and Alcohol Dependence*, 146, 116-119.
- Köks, S. (2015). Experimental Models on Effects of Psychostimulants. The Neuropsychiatric Complications of Stimulant Abuse. [International Review of Neurobiology](#), 120, 107-129.
- Koob, G.F. (2013). Negative Reinforcement in Drug Addiction: The Darkness within. *Current Opinion in Neurobiology*, 23, 559-563.
- Kravitz, A.V., Tye, L.D. y Kreitzer, A.C. (2012). Distinct Roles for Direct and Indirect Pathway Striatal Neurons in Reinforcement. *Nature Neuroscience*, 15, 816-818.
- López-Arnau, R., Martínez-Clemente, J., Pubill, D., Escubedo, E. y Camarasa, J. (2012). Comparative Neuropharmacology of Three Psychostimulant Cathinone Derivatives: Butylone, Mephedrone and Methylone. *The British Journal of Pharmacology*, 167, 407-420.
- Maren, S. (2001). Neurobiology of Pavlovian Fear Conditioning. *The Annual Review of Neuroscience*, 24(1), 897-931.
- McGaugh, J.L. (2004). The Amygdala Modulates the Consolidation of Memories of Emotionally Arousing Experiences. *The Annual Review of Neuroscience*, 27, 1-28.
- Monti, P.M., Rohsenow, D.J., Rubonis, A.V., Niaura, R.S., Sirota, A.D., Colby, S.M. y Abrams, D.B. (1993). Alcohol Cue Reactivity: Effects of Detoxification and Extended Exposure. *Journal of Studies on Alcohol*, 54, 235-245.

- Muñoz-Villegas, P., Buenrostro, M., Moreno, J., Gutiérrez, A., Ciudad, A.M., López-Arnau, R., Camarasa, J., Pubill, D. y Escubedo, E. (2015). Cocaine-like Properties of a New Drug of Abuse: MDPV. 16 Congreso de la Spanish Society of Neuroscience, Granada, España.
- Muñoz-Villegas, P., Rodríguez, V.M., Giordano, M. y Juárez, J. (2016). Risk-taking, Locomotor Activity and Dopamine Levels in the Nucleus Accumbens and Medial Prefrontal Cortex in Rats Treated Prenatally with Alcohol. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 153, 88-96.
- Nader, M.A. (2016). Animal Models for Addiction Medicine: From vulnerable Phenotypes to Addicted Individuals. *Progress in Brain Research*, 224.
- Nestler, E.J. (2001). Molecular Basis of Long-term Plasticity Underlying Addiction. *Natural Reviews Neuroscience*, 2(3), 119-128.
- Nestler, E.J. (2005). Is there a Common Molecular Pathway for Addiction? *Nature Neuroscience*, 8(11), 1445-1449.
- Packard, M.G., Hirsh, R. y White, N.M. (1989). Differential Effects of Fornix and Caudate Nucleus Lesions on two Radial Maze Tasks: Evidence for Multiple Memory Systems. *The Journal of Neuroscience*, 9 (5), 1465-72.
- Perry, A.N., Westenbroek, C., Jagannathan, L. y Becker, J.B. (2015). The Roles of Dopamine and α 1-adrenergic Receptors in Cocaine Preferences in Female and Male Rats. *Neuropsychopharmacology*, 40, 2696-2704.
- Robinson, T.E., Berridge, K.C. (1993). The Neural Basis of Drug Craving: an Incentive-sensitization Theory of Addiction. *Brain Research Reviews*, 18, 247-291.
- Robinson, T.E., Berridge, K.C. (2001). Incentive-sensitization and Addiction. *Addiction*, 96, 103-114.
- Salamone, J.D. y Correa, M. (2002). Motivational Views of Reinforcement: Implications for Understanding the Behavioral Functions of Nucleus Accumbens Dopamine. *Behavioural Brain Research*, 137(1-2), 3-25.
- Salamone, J.D., Yohn, S.E., López-Cruz, L., San Miguel, N. y Correa, M. (2016). Activational and Effort-related Aspects of Motivation: Neural Mechanisms and Implications for Psychopathology. *Brain*, 139 (5), 1325-1347.
- Schindler, C.W., Thorndike, E.B., Goldberg, S.R., Lehner, K.R., Cozzi, N.V., Brandt, S.D. y Baumann, M.H. (2015). Reinforcing and Neurochemical Effects of the “bath salts” Constituents 3,4-methylenedioxypyrovalerone (MDPV) and 3,4-methylenedioxy-N-methylcathinone (Methylone) in Male Rats. *Psychopharmacology*, 233(10), 1981-1990.
- Seedall, R.B. y Anthony, J.C. (2013). Risk Estimates for Starting Tobacco, Alcohol, and other Drug Use in the United States: Male-Female Differences and the Possibility that ‘limiting time with friends’ is Protective. *Drug and Alcohol Dependence*, 133, 751-753.
- Simmler, L.D., Buser, T.A., Donzelli, M., Schramm, Y., Dieu, L-H., Huwyler, J., Chaboz, S., Hoener, M.C. y Liechti, M.E. (2013). Pharmacological Characterization of Designer Cathinones in Vitro. *British Journal of*

- Pharmacology, 168, 458-470.
- Volkow, N.D. y Morales, M. (2015). The Brain on Drugs: from Reward to Addiction. *Cell*, 162(4), 712-725.
- Volkow, N.D., Koob, G.F. y McLellan, A.T. (2016). Neurobiologic Advances from the Brain Disease Model of Addiction. *The New England Journal of Medicine*, 374, 363-371.
- Volkow, N.D., Wang, J.J., Fowler, J.S., Tomasi, D. y Telang, F. (2010). Addiction: Beyond Dopamine Reward Circuitry. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(37), 15037-42.
- Wang, J., Haj-Dahmane, S. y Shen, R. (2006). Effects of Prenatal Ethanol Exposure on the Excitability of Ventral Tegmental Area Dopamine Neurons in Vitro. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 319, 857-863.
- Weiss, F. (2010). Advances in Animal Models of Relapse for Addiction Research. EnC.M., Kuhn y G.F., Koob (Eds.). *Advances in the Neuroscience of Addiction*, 2a ed. Boca Raton, Florida: CRC Press-Taylor & Francis.
- Wise, R.A. (1996). Neurobiology of Addiction. *Current Opinion in Neurobiology*, 6, 243-251.
- Wise, R.A. (2004). Dopamine, Learning, and Motivation. *Nature Reviews Neuroscience*, 5, 483-494.
- Wise, R.A. (2008). Dopamine and Reward: The Anhedonia Hypothesis 30 years on. *Neurotoxicity Research*, 14(2-3), 169-183.
- Xu, C. y Shen, R.Y. (2001). Amphetamine Normalizes the Electrical Activity of Dopamine Neurons in the Ventral Tegmental Area Following Prenatal Ethanol Exposure. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 297, 746-752

**CAPÍTULO 7 EL LADO OSCURO DEL PLACER:
NEUROTOXICIDAD DE LAS DROGAS DE ABUSO**

**Mario H. Buenrostro-Jáuregui
Raúl López-Arnau**

Introducción

El consumo de drogas es, desde hace varias décadas, un severo problema de salud pública a nivel mundial. La Organización Mundial de la Salud (WHO, por sus siglas en inglés de *World Health Organization*) estima que 5.2% de la población mundial (alrededor de 243 millones de personas) han consumido algún tipo de droga ilegal, por lo menos una vez en el último año (WHO, 2014a). Las drogas de abuso se pueden agrupar en estimulantes, analgésicos, narcóticos, hipnóticos, así como antidepresivos, nicotina y alcohol (Büttner y Weis, 2004; Büttner, 2011). Las drogas más consumidas a nivel mundial son el alcohol y el tabaco, seguidos por drogas ilegales como el cannabis, los derivados anfetamínicos, opioides, el éxtasis y la cocaína (WHO, 2014a; 2014b; 2015).

La adicción se ha definido como el comportamiento compulsivo por adquirir y consumir una sustancia o involucrarse en una actividad que resulta gratificante o placentera (Juárez *et al.*, 2013), donde se presenta una dependencia física y psicológica al incentivo. El uso compulsivo de la droga es una característica de suma importancia en la adicción a sustancias de abuso, pues a pesar de las severas consecuencias que se presentan en la vida de la persona, ésta enfoca todas sus energías y recursos para obtener y consumir la sustancia (Corominas *et al.*, 2007; Hyman *et al.*, 2006). Como se describe en otros capítulos de la presente obra, se sabe que el consumo de drogas debe su potencial adictivo a la acción que éstas ejercen sobre el sistema mesolímbico cortical, el cual es parte fundamental en los procesos motivacionales y de recompensa del cerebro. La dopamina (DA) del área tegmental ventral (ATV) de la vía mesolímbica cortical es fundamental para que se produzcan los efectos de recompensa de las drogas de abuso como etanol (Koyama *et al.*, 2007), cocaína, opiáceos y otras (Brodie *et al.*, 1999). El consumo de la mayoría de las drogas de abuso produce efectos altamente reforzantes y placenteros. Sin embargo, también conlleva efectos secundarios tóxicos en el cerebro que ocasionan alteraciones conductuales, neurológicas y sociales tanto a corto como a largo plazo (Cunha-Oliveira *et al.*, 2008).

Cuando un agente físico, biológico o químico produce de manera directa o indirecta, algún efecto adverso permanente o reversible en la estructura o función del sistema nervioso, tanto central como periférico, se dice que genera neurotoxicidad (Erinoff, 1995). Debido a las importantes consecuencias neurotóxicas que pueden tener las drogas de abuso, el objetivo del presente capítulo es describir las vías y los mecanismos mediante los cuales estos efectos se producen, en particular por el uso de alcohol, cannabis, derivados anfetamínicos (incluyendo el éxtasis), opioides y cocaína.

Drogas de abuso en números

Con el fin de entender en su justa dimensión el problema que representa la adicción a sustancias de abuso, en este apartado se presentan de manera breve los últimos datos de

su consumo que los autores tienen a su alcance. La Organización Mundial de la Salud (OMS), en su Informe global sobre alcohol y salud (*Global Status Report on Alcohol and Health*) (WHO, 2014b), reportó que 38.3% de la población a nivel mundial de 15 años o más ha consumido alcohol en los pasados 12 meses. También, en el año 2012, se atribuyeron 3.3 millones de muertes a su consumo, es decir, alrededor de 5.9% de todos los decesos a nivel global. Con respecto al consumo de tabaco, la Organización de las Naciones Unidas (ONU), a través del Informe sobre la epidemia mundial de tabaquismo (*Report on the Global Tobacco Epidemic*) (WHO, 2015), reportó que en 2013, 21% de los adultos a nivel mundial eran fumadores recurrentes, de los cuales, cerca de 950 millones eran hombres y 177 millones mujeres.

Con relación a las drogas ilegales, en la tabla 7-1 se presenta un resumen de las principales cifras del Informe Mundial sobre las Drogas (*World Drug Report*) (WHO, 2014a). En este mismo informe también se reportó que en el año 2012 se produjeron más de 183 000 muertes relacionadas con el uso de drogas ilegales de abuso, es decir, una tasa de mortalidad de 40 muertes por millón de personas de entre 15 y 64 años.

Tabla 7-1. Cifras en porcentajes sobre la población total de 2014				
Consumo de las principales drogas de abuso (cifras 2014)				
Droga	Mundial	México	España	EUA
Alcohol	16.0 (6.2)	19.7 (7.2)	19.7 (11.2)	23.2 (9.2)
Tabaco ²⁰¹⁵	21.00	8.00	26.00	14.00
Marihuana	3.80	1.20	9.60	14.80
Anfetaminas	0.70	0.12	0.70	1.90
Opioides	0.60	0.38	0.23	6.10
MDMA	0.40	0.04	0.70	1.20
Cocaína	0.37	0.50	2.70	2.30
Fuente: WHO, 2014a Notas: en el caso del alcohol se muestra la prevalencia de episodios de consumo excesivo. Entre paréntesis se muestra el consumo en litros <i>per cápita</i> en la población general de EUA. (Textos de la figura 7-1)				

Las cifras anteriores muestran la gravedad del problema. Por si esto fuera poco, el consumo de sustancias de abuso no sólo produce la muerte, sino que también pueden generar varios trastornos neurológicos, tales como desinhibición conductual, inestabilidad emocional, depresión, anhedonia, impulsividad, agresividad y trastornos motores, además de déficits en los procesos de motivación, cognición, percepción y atención (Cunha-Oliveira *et al.*, 2008; Pau *et al.*, 2002; Majewska, 1996).

Neurotoxicidad

La toxicidad que las diferentes drogas de abuso producen sobre el sistema nervioso depende tanto de la frecuencia de uso como del tipo de sustancia que se consume. El cerebro es altamente sensible a los efectos tóxicos no sólo de estas sustancias, sino de muchas otras y de factores ambientales como la temperatura elevada y el ruido intenso, que inclusive pueden incrementar los efectos neurotóxicos de las drogas (Capela *et al.*, 2006). Esto se debe en gran medida a que el cerebro es uno de los órganos con mayor actividad metabólica del cuerpo, lo cual requiere un alto consumo de energía y de oxígeno, y a su vez se traduce en calor. De hecho, la temperatura basal del cerebro en humanos se encuentra por encima (alrededor de 1 °C) de la temperatura normal de la sangre, y entre 0.2-0.8 °C más que la del cuerpo (Sharma, 1999). Una temperatura cerebral alta puede ser responsable de actividad neuronal anormal, lo cual puede provocar disfunción en el cerebro, así como neurotoxicidad (véase Kiyatkin, 2005). Otro factor fundamental que hace muy sensible al cerebro es el estrés oxidativo. Esto se debe principalmente a que se consume una gran cantidad de oxígeno, a su alto contenido de ácidos grasos poliinsaturados, la baja concentración de antioxidantes y la presencia de metales de transición (Cunha-Oliveira *et al.*, 2008). También se ha sugerido que la hipertermia, junto con la generación de radicales libres, tras la administración de psicoestimulantes u otras drogas de abuso incluyendo opioides, son una factor importante para inducir neurotoxicidad (Namiki *et al.*, 2005). Se ha reportado que la morfina, heroína, cocaína, los derivados anfetamínicos y los cannabinoides incrementan la temperatura cerebral y esto puede generar daño celular, dando lugar a alteraciones mentales a largo plazo e incluso neurodegeneración (Sharma *et al.*, 2007). Además, la propia hipertermia se asocia a un grave estrés oxidativo y a la generación de radicales libres (Sharma *et al.*, 1999). Así, cuando se produce toxicidad en las neuronas, se puede originar una disfunción o incluso la muerte neuronal por apoptosis, ocasionando un daño que por lo general es irreversible y que a su vez puede desencadenar complicaciones neurológicas o psiquiátricas como depresión, pérdida de memoria, detrimento cognitivo y una posible predisposición a la esquizofrenia (Büttner, 2011).

Como ya se mencionó, prácticamente todas las drogas de abuso producen un incremento en la liberación de DA de la vía mesolímbica cortical. Un dato importante acerca de la DA es que, además de ser un neurotransmisor también se puede comportar como una neurotoxina debido a que es fácilmente oxidable; también puede inducir estrés oxidativo y, por ende, la muerte celular tanto de las propias células dopaminérgicas como de las células aledañas (Cunha-Oliveira *et al.*, 2007).

Como se puede revisar en otros capítulos de la presente obra, la DA a nivel sináptico puede ser recaptada mediante el transportador de DA (DAT, por sus siglas en inglés de *Dopamine Active Transporter*), almacenada en vesículas y posteriormente reutilizada; o bien, puede ser metabolizada por dos vías. Una de ellas es mediante la enzima monoamino oxidasa (MAO), que cataliza la DA produciendo ácido 3,4-

dihidroxifenilacético (DOPAC) y peróxido de hidrógeno (H₂O₂).

Además, la autooxidación de la DA produce el anión superóxido ($\bullet\text{O}_2^-$) y peróxido de hidrógeno, los cuales pueden reaccionar con los iones metálicos de transición como el hierro, y de esta manera catalizan las reacciones de Haber-Weiss y de Fenton, originando radicales hidroxilo ($\bullet\text{OH}$) altamente tóxicos. Incluso, el superóxido ($\bullet\text{O}_2^-$) puede reaccionar con el óxido nítrico formando el peroxinitrito (ONOO⁻) (Cadet y Brannock, 1998). Las células humanas cuentan con sistemas antioxidantes que suelen ser bastante eficaces. Sin embargo, cuando son rebasados por la cantidad de radicales libres, iones de oxígeno y peróxidos, que en conjunto se les conoce como especies reactivas del oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés de *Reactive Oxygen Species*) (véase la tabla 7-2) y especies reactivas del nitrógeno (RNS, por sus siglas en inglés de *Reactive Nitrogen Species*), estos pueden llevar a la oxidación de macromoléculas muy importantes a nivel celular, como aminoácidos (que son fundamentales para la formación de proteínas), fosfolípidos (como el que conforman las membranas citoplasmáticas) e incluso ácidos nucleicos (ADN), lo que a la larga llevará a la célula a su muerte (Cadet y Brannock, 1998).

Tabla 7-2. Especies reactivas del oxígeno o ROS por sus siglas en inglés de (*Reactive Oxygen Species*), causantes del estrés oxidativo

Especies reactivas del oxígeno ROS (<i>Reactive Oxygen Species</i>)
H ₂ O ₂ Peróxido de hidrógeno
$\bullet\text{OH}$ Radical hidroxilo
ON OO— Peroxinitrito
$\bullet\text{O}_2^-$ Superóxido

El sistema antioxidante endógeno cuenta con un grupo de enzimas que inactivan a los radicales libres, iones de oxígeno y peróxidos. La enzima superóxido dismutasa (SOD) cataliza la dismutación de superóxido en oxígeno y peróxido de hidrógeno. A su vez, la enzima glutatión peroxidasa (GPx) inactiva el peróxido de hidrógeno utilizándolo para catalizar la reacción de oxidación de glutatión a glutatión disulfuro. Mientras que la catalasa descompone el peróxido de hidrógeno en oxígeno y agua. Para el mantenimiento de la homeostasis dentro de la célula es fundamental que las especies reactivas del oxígeno se encuentren en niveles adecuados, para lo cual son fundamentales tanto las enzimas antes mencionadas como los antioxidantes exógenos, por ejemplo vitaminas A, C y E, el propio glutatión y la coenzima Q, entre otros. De no mantener el equilibrio entre antioxidantes y oxidantes se puede producir gran daño celular e incluso la muerte de la célula por apoptosis (Benedi *et al.*, 2004).

La apoptosis es la muerte celular programada. Mediante este sistema se pueden eliminar las células dañadas, innecesarias, viejas o desconocidas, lo cual, en

condiciones normales, auxilia durante el proceso de desarrollo y también ayuda a prevenir enfermedades potenciales. Éste es un proceso fisiológico normal, controlado a través de mecanismos propios de la célula, que puede ser activado por esta misma o por agentes externos. Por estímulos internos implica la permeabilización de la membrana mitocondrial, que involucra la translocación del citocromo C al citoplasma (Rosse *et al.*, 1998). Este proceso es regulado por la familia de proteínas asociadas a la permeabilidad mitocondrial *B-cell lymphoma* (Bcl) (Korsmeyer, 1995), en la cual se encuentran dos grandes subgrupos: uno de proteínas pro-apoptóticas como las Bax (*bcl-2-like protein 4 X*) o Bad (*Bcl-2-associated death promoter*), y otro de proteínas antiapoptóticas como la Bcl-2 (*B-cell lymphoma 2*). Las primeras dos promueven la liberación del citocromo C, mientras que la última lo impide. Una vez fuera de la mitocondria, el citocromo C produce el apoptosoma que surge de la unión del propio citocromo C con el factor de activación de la apoptosis o Apaf-1 (*Apoptosis protease-activating factor-1*). A su vez, este complejo activa de forma directa a la cisteína proteasa dependiente de aspartato (caspasa) 9, que activa a las proteínas efectoras de la apoptosis, la caspasa 3 y caspasa 7, las cuales funcionan por proteólisis, por lo que se da una degradación de las proteínas mediante peptidasas (Riedl y Salvesen, 2007).

En particular, la activación de la caspasa 3 ha demostrado ser muy importante en la inducción de muerte celular por apoptosis, en parte, debido a su capacidad para escindir proteínas nucleares y estructurales (Hampton *et al.*, 1998). También existen vías independientes de caspasas mediadas por el factor inductor de apoptosis (AIF, por sus siglas en inglés de *Apoptosis-inducing Factor*) donde, una vez fuera de la mitocondria, el AIF llega al núcleo y produce la condensación de los cromosomas y la posterior fragmentación del ADN, lo que termina en muerte celular.

Por otro lado, la apoptosis por estímulos exógenos envuelve a la activación de receptores pro-apoptóticos (receptores FAS, *First Apoptosis Signal*; TNF, *Tumor Necrosis Factor*) en la membrana de la célula (Kroemer y Martin, 2005). Existen varias formas en las que las células apoptóticas pueden morir, algunas de éstas son: la fragmentación en cuerpos apoptóticos unidos a membrana, la condensación de la cromatina, la contracción celular y la fragmentación del ADN.

Otra vía que puede llevar a la muerte celular es la activación de la proteína supresora de tumores p53, cuya función es activar otras proteínas para reparar el ADN dañado, impedir la replicación celular cuando se reconoce un daño irreparable en el ADN (lo cual impediría la formación de tumores) y, por último, la activación de la apoptosis. Aunque la activación de la proteína p53 favorece la reparación del ADN dañado por diferentes causas, su acumulación excesiva promueve la activación de las proteínas pro-apoptóticas, lo que termina con la muerte celular. Esta proteína p53 puede ser activada por el daño al ADN, por estrés oxidativo, la expresión de oncogenes, el incremento excesivo de calcio intracelular, entre otras causas (Lieber *et al.*, 2008). Las principales vías de neurotoxicidad antes expuestas se esquematizan en la figura 7-1.

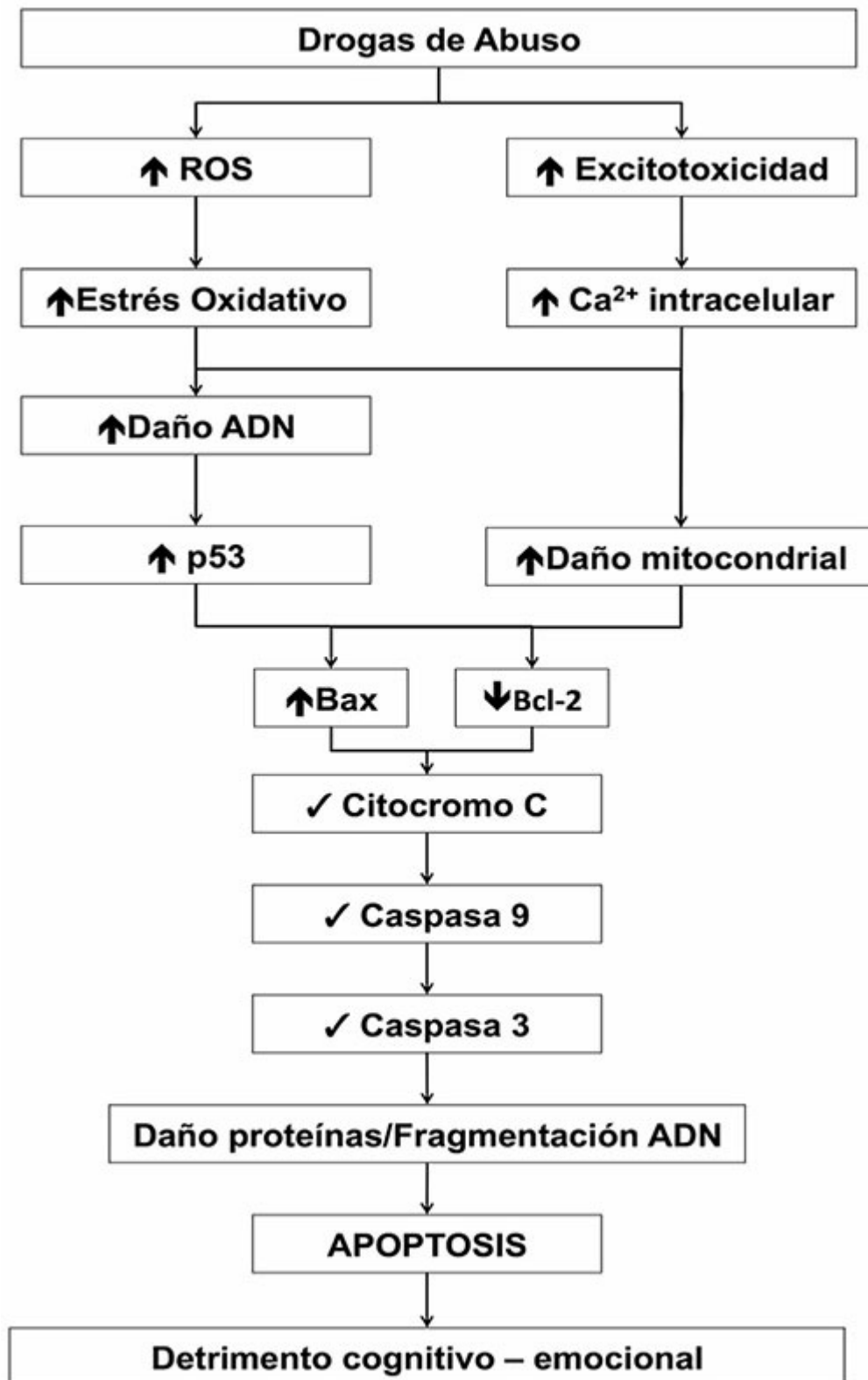


Figura 7-1. Vías generales por las que las drogas de abuso producen neurotoxicidad.

Notas: ↑ aumento; ↓ disminución; ✓ ✓ activación; ROS, Especies reactivas de oxígeno (*Reactive Oxygen Species*); Bax, proteína pro-apoptótica Bax (*Bcl-2-like protein 4*); Bcl-2, proteína anti-apoptótica Bcl-2 (*B-cell lymphoma 2*); ADN, Ácido desoxirribonucleico.

Tanto la muerte neuronal como la neuroinflamación son dos respuestas entrelazadas en las enfermedades neurodegenerativas. Las células gliales son las responsables de la regulación de la respuesta inmunológica a nivel del sistema nervioso central (SNC), ya sea mediante la eliminación del tejido dañado o la inactivación de agentes potencialmente dañinos. Sin embargo, una sobreactivación de dicho sistema puede producir lo que se conoce como neuroinflamación, dando lugar a cambios en la denominada plasticidad sináptica e incluso neurodegeneración (Hayley *et al.*, 2005; Leonard, 2007; Patterson, 2015). La activación glial, en especial la microglía, produce la liberación de citoquinas tanto proinflamatorias como antiinflamatorias, cuyo efecto final depende del balance entre ambas respuestas contrarias. Un aumento de la respuesta proinflamatoria, como es el caso de un incremento en los niveles de TNF- α , puede conllevar una pérdida progresiva principalmente de neuronas dopaminérgicas en la sustancia nigra (SN), de un modo similar al observado en la enfermedad de Parkinson (Qin *et al.*, 2007).

A continuación se presentan los mecanismos y vías específicas por medio de los cuales las principales drogas de abuso producen neurotoxicidad.

Alcohol

El alcohol etílico o etanol es, por mucho, la droga más consumida a nivel global, lo cual se debe no sólo a sus efectos gratificantes y ansiolíticos, sino también a que es legal en la gran mayoría de los países del mundo, y a que se obtiene con bastante facilidad prácticamente de cualquier alimento que contenga azúcar, ya que es producto de su fermentación. Todo lo anterior facilita y potencia su consumo y abuso. El alcohol tiene una amplia distribución en el organismo debido a sus características químicas, las cuales facilitan que se difunda con facilidad, sin embargo, las propiedades adictivas del alcohol dependen de su acción en el cerebro, de manera particular en el sistema mesolímbico-cortical (Juárez y Buenrostro-Jáuregui, 2015). Se sabe que tiene propiedades eufóricas, desinhibitorias y depresoras del SNC, que desencadenan diversos efectos como somnolencia, relajación, desinhibición, euforia y hasta sueño con dosis altas. Esto se debe a la interacción del alcohol con sus dianas, que involucran varios sistemas de neurotransmisión (Spanagel, 2009). Para el propósito de este apartado sólo se describirán las consecuencias más significativas con relación a los efectos neurotóxicos. Se sabe que el alcohol tiene interacción con receptores ionotrópicos, es decir, aquellas proteínas ubicadas sobre la membrana celular y cuya función es permitir el intercambio de ciertos iones, principalmente el receptor del ácido γ -aminobutírico tipo A (GABAA) y el receptor N-metil-D-aspartato (NMDA). El GABA es el principal neurotransmisor inhibitorio del sistema nervioso, mientras que el glutamato (GLU) es el principal excitador. Por un lado, el etanol potencia las propiedades inhibitorias del receptor GABAA; y por otro, bloquea la acción excitadora del GLU sobre el receptor NMDA (Diamond y Gordon, 1997; Spanagel, 2009). Estos efectos se observan principalmente a dosis medias y bajas (5-20 mM), mientras que a dosis altas (> 40 mM) se ha reportado que puede inhibir los canales de Ca^{2+} y K^{+} , así como activar al receptor nicotínico de acetilcolina y aumentar la liberación de DA y GLU en el núcleo *accumbens* (NAcc) (Alonso-Loeches y Guerri, 2011). También se han reportado que ciertas cinasas pueden modular los efectos del etanol; por ejemplo, la proteína cinasa C (PKC) parece aumentar su efecto inhibitorio, mientras que la proteína cinasa Fyn lo disminuye (Spanagel, 2009). Como ya se mencionó, el alcohol incrementa la liberación de DA en el NAcc, así como en corteza prefrontal, hipotálamo y amígdala, estructuras clave del sistema meso-límbico-cortical relacionadas con la percepción gratificante y reforzamiento a estímulos (Juárez y Buenrostro-Jáuregui, 2015). El mecanismo mediante el cual esto se produce, se debe a que el alcohol facilita la liberación de opioides endógenos como las β -endorfinas en el ATV. Estos opioides actúan sobre las interneuronas GABA al unirse a receptores tipo μ , disminuyendo su actividad neuronal, y por lo tanto, producen un decremento en la inhibición sobre las neuronas dopaminérgicas, y así facilitan la liberación de DA (Olive *et al.*, 2001; Juárez y Barrios de Tomasi, 2009). Se ha propuesto que esto contribuye a las propiedades reforzantes y motivacionales del alcohol (Olive *et al.*, 2001). Con respecto a sus propiedades ansiolíticas, este efecto parece estar asociado a la capacidad que tiene el

etanol de unirse a receptores GABA incrementando su actividad, lo cual es un factor que puede favorecer la afición por el consumo de alcohol (Juárez y Vázquez-Cortés, 2003).

El consumo excesivo de alcohol conlleva graves riesgos para la salud. Es ampliamente conocido que las personas alcohólicas pueden desarrollar cirrosis hepática, que a su vez también contribuye a las consecuencias que esta sustancia, por sí misma, tiene sobre la estructura y función del cerebro, pues incluso puede generar daño cerebral. Se ha reportado que los alcohólicos presentan una reducción en el peso del cerebro, y no sólo esto, sino que también existe una correlación con la cantidad y la frecuencia de consumo de alcohol (Harding *et al.*, 1996). La exposición prenatal al alcohol puede causar severos problemas durante el desarrollo tanto en el sistema nervioso como en otros sistemas; de hecho, este tipo de alteraciones se agrupan en los llamados trastornos del espectro alcohólico fetal, cuyos casos más severos presentan retraso mental, malformaciones del sistema nervioso y déficits en el desarrollo craneofacial y del crecimiento (Luo, 2014). Debido a la gran importancia que estas patologías poseen, un gran número de investigaciones se están llevando a cabo, tanto *in vivo* como *in vitro*, en modelos animales expuestos al alcohol de manera prenatal y posnatal. Se ha reportado que la administración de etanol pre y posnatal induce la expresión de genes para la transcripción de citoquinas y quimiocinas, e incrementa los niveles de radicales libres desequilibrando las vías de señalización que producen apoptosis. Además, inhibe la maduración, diferenciación y migración de neuronas en el cerebro en desarrollo (Kumar *et al.*, 2013). También existen datos que señalan que los principales eventos que impiden el adecuado desarrollo neuronal de las diferentes áreas del cerebro son la liberación del citocromo C desde la mitocondria, la consiguiente activación de la caspasa-3, la degradación de ADN y, por último, la inducción de apoptosis (Brocardo *et al.*, 2011).

El propio metabolismo del etanol facilita los efectos neurotóxicos de esta sustancia, principalmente por la producción de radicales libres. Por un lado la enzima alcohol deshidrogenasa oxida el etanol a acetaldehído, mientras que el citocromo P450-2E1 (CYP2E1) también lo convierte en acetaldehído y peróxido de hidrógeno. Estos dos últimos metabolitos incrementan de manera significativa la cantidad de ROS y RNS a través de la activación transcripcional de las enzimas NADPH oxidasa, xantina oxidasa y la enzima óxido nítrico sintetasa inducible (iNOS, por sus siglas en inglés de *Inducible Nitric Oxide Synthase*) que, como ya se mencionó, oxidan las proteínas, lípidos y ADN, lo cual conduce a la muerte celular por apoptosis (Kumar *et al.*, 2013). Se ha descrito que el etanol, en neuronas corticales fetales *in vitro*, produce ROS e induce la despolarización de la membrana mitocondrial, lo que posteriormente lleva a la muerte neuronal por apoptosis (Ramachandran *et al.*, 2003). Además de la producción de radicales libres, en el cerebelo de crías de ratas también se ha encontrado que el etanol administrado de forma posnatal reduce los niveles de enzimas antioxidantes mediante la interrupción de las vías que promueven la transcripción de genes citoprotectores, como es el caso de las enzimas SOD, GPx y la quinina oxidoreductasa NADPH, entre otras (Kumar *et al.*, 2013). También se ha reportado que

la exposición continua a etanol en cultivos celulares estimula las células gliales, lo que produce una regulación a la alza de citoquinas (MAP cinasas) y mediadores inflamatorios (proteína cinasa p38), tanto en neuronas como en astroglia; y de esta manera, se activan vías de señalización y factores de transcripción asociados a procesos inflamatorios mediados por la vía de la caspasa- γ , lo que lleva a la muerte celular (Vallés *et al.*, 2004). Otros mecanismos de neurotoxicidad inducidos por el consumo crónico de etanol son el daño acumulativo en el ADN y el bloqueo de los mecanismos de reparación del mismo, lo cual provoca inestabilidad genómica y la muerte neuronal. Se ha sugerido que el etanol probablemente modifique parte del metabolismo crítico para la síntesis de precursores de ADN, reparación y metilación, lo cual es importante para el mantenimiento de la estabilidad genómica (Kruman *et al.*, 2012). También se sabe que una excesiva estimulación de los receptores NMDA por el GLU puede llevar a la muerte neuronal, ya que la exposición crónica a etanol incrementa la sensibilidad del receptor NMDA, aumentando la probabilidad de muerte neuronal por excitotoxicidad. La excesiva actividad de este receptor a GLU suele producir una alta acumulación de Ca^{2+} intracelular, y aunque el mecanismo por el cual el etanol ocasiona una supersensibilidad en el receptor NMDA no es del todo conocido, se ha sugerido que quizá se debe a un incremento en la densidad de receptores o a un cambio en la composición de las subunidades, entre otros aspectos (Chandler *et al.*, 1997). Los datos antes presentados sugieren con claridad que el etanol es una sustancia de abuso que produce neurotoxicidad mediante diferentes vías, y puede llevar al desarrollo de enfermedades, malformaciones o alteraciones motoras y cognitivas durante el desarrollo fetal, así como en el resto de las etapas posteriores de vida postnatal.

Marihuana (cannabis)

Como ya se mencionó, la marihuana es la droga ilícita más consumida a nivel global. Por lo regular, el consumo de cannabis para fines recreativos se realiza a través de la inhalación, producto de la pirólisis de preparados de marihuana, hachís o aceite de hachís que contienen algún porcentaje de tabaco u otro material. La ingesta oral también es popular en forma de postres, panes o galletas. Existen alrededor de 400 compuestos en la planta, aunque sólo alrededor de 60 de ellos son cannabinoides. El delta 9-tetrahidrocanabinol (THC) se considera el ingrediente psicoactivo más importante (Welch, 2005) y su concentración se deriva de acuerdo a su origen, oscilando entre 1 y 20% en el cigarro de marihuana, de 10 a 20% en el hachís, o hasta 15 a 30% en el aceite de hachís (Ashton, 2001). Sus efectos pueden durar desde 20 a 30 minutos hasta 2 a 4 horas (Büttner, 2011). Esta droga puede tener efectos depresores, analgésicos, sedativos y ansiolíticos a nivel central, aunque en ocasiones también se le clasifica como una sustancia psicodélica del tipo alucinógeno. Un metaanálisis de las investigaciones más recientes encontró que el cannabis parece tener este efecto dual dependiente de la dosis y la pauta de administración (Sarne *et al.*, 2011). Se ha descrito que niveles elevados de marihuana en el organismo suelen inducir efectos inhibitorios, mientras que concentraciones bajas poseen efectos estimulatorios (Sarne *et al.*, 2011).

El THC produce sus efectos debido a su unión a dos tipos de receptores cannabinoides: los CB1 y los CB2. El receptor CB1 se expresa principalmente en el SNC, de manera particular en SN, ganglios basales, hipocampo, cerebelo, corteza frontal, en áreas del sistema mesolímbico dopaminérgico y en el lóbulo temporal (Herkenham, 1992). El receptor CB1 funciona de forma especial mediante la inhibición presináptica, mientras que el CB2 facilita la liberación de citosinas y se encuentra básicamente en las células inmunes. El THC tiene efectos en diferentes sistemas de neurotransmisión, entre los que destaca un patrón trifásico en DA y 5-HT; en un inicio se ha observado una disminución en los niveles de DA y un incremento en los de 5-HT; después este patrón se invierte aumentando de manera sostenida los niveles de DA y bajando los de serotonina; y en una tercera fase se observa un retorno a los niveles basales de ambos neurotransmisores (Carvey, 1998). Los cannabinoides pueden incrementar la actividad dopaminérgica de la vía mesolímbica (Ameri, 1998), lo que podría explicar las propiedades reforzantes y su potencial adictivo. Debido a que no se han encontrado receptores cannabinoides en neuronas dopaminérgicas, se ha propuesto que la liberación de DA debe ser a través de un mecanismo de inhibición de las interneuronas GABAérgicas (muy similar al de los opioides). También se plantea la opción de una interacción cannabinoide-opioide, ya que la liberación de DA inducida por THC puede ser inhibida por antagonistas de receptores μ (Tanda *et al.*, 1997).

Incluso, hoy en día existe controversia en la comunidad científica sobre los posibles efectos neurotóxicos y neuroprotectores del cannabis. Este debate se ha extendido ampliamente en la sociedad, en particular entre los consumidores de cannabis,

popularizando la idea de que el consumo de marihuana u otras presentaciones de cannabis no produce ningún daño en el cerebro en especial o en la salud en general. Lo cierto es que los resultados publicados a lo largo de las últimas décadas son inconsistentes y en ocasiones contradictorios, pues parece que se ha subestimado el efecto neurotóxico de esta droga durante mucho tiempo. En este apartado se presentarán algunos datos que apoyan a una u otra posición. Cabe aclarar que el sistema endocannabinoide es de suma complejidad y aún se desconoce mucho de su intrincado funcionamiento, así como de su papel en fenómenos neuroprotectores o neurotóxicos; por otro lado, no es objeto de este capítulo abordarlo a detalle. Por lo anterior, se sugiere al lector interesado en estudiar este tema con un mayor grado de profundidad, hacer una revisión de material especializado, como los trabajos de Piomelli (2003), Di Marzo (2008) y Fowler *et al.* (2010).

En términos generales existe una baja letalidad por el consumo de cannabis, lo cual se debe en parte a que no existen o es muy baja la cantidad de receptores cannabinoides en áreas del tallo cerebral, bulbo raquídeo y el hipotálamo, que son las estructuras encargadas de controlar funciones cardiovasculares y respiratorias (Ameri, 1999). Aunque es común que la marihuana se use con fines recreativos, también se le han atribuido efectos medicinales. Hace ya bastante tiempo se había sugerido el uso del THC con estos fines. Un metaanálisis de publicaciones científicas sobre el tema, describe que la evidencia apoya el uso selectivo de preparaciones puras de THC para tratar algunos efectos secundarios de la quimioterapia para el cáncer o para estimular el apetito. Sin embargo, el mismo estudio declara que la evidencia, bajo ninguna circunstancia apoya la reclasificación de la marihuana como medicamento prescrito (Voth y Schwartz, 1997). Una encuesta realizada a científicos especialistas, por parte de la prestigiosa revista científica *New England Journal of Medicine*, encontró que la mayoría de los médicos recomendaría el uso de la marihuana medicinal bajo ciertas circunstancias. Sin embargo, un gran número de voces de todos los campos pidió más investigación científica para alimentar la discusión del tema con evidencia experimental sólida (Adler y Colbert, 2013).

En 2017 se publicó un artículo en la revista *Nature Medicine*, en donde los investigadores encontraron que la administración crónica (28 días) de microdosis de THC (3mg/kg/día) revirtió el deterioro cognitivo asociado a la edad en ratones viejos; además, se observó un incremento en su ejecución en tareas de memoria visoespacial, memoria a largo plazo y aprendizaje, en comparación con el grupo control. Los autores concluyen que las preparaciones de cannabis y THC que se utilizan con fines medicinales tienen un excelente historial de seguridad y no producen efectos secundarios adversos cuando se administran en dosis bajas a personas mayores. Por lo tanto, el tratamiento crónico de dosis bajas con THC o extractos de cannabis podría ser una estrategia potencial para frenar o incluso para revertir el deterioro cognitivo en los ancianos (Bilkei-Gorzo *et al.*, 2017).

Por otra parte, se ha reportado que el THC puede producir neurotoxicidad y, por lo tanto, inducir la muerte neuronal por apoptosis en cultivos celulares (Chan *et al.*, 1998; Campbell, 2001). En cultivos neuronales de hipocampo tratados con THC en

concentraciones bajas (0.5 μM), comparables a los niveles encontrados en plasma humano después del consumo de marihuana, se encontró encogimiento de los cuerpos celulares y el núcleo, así como fragmentación de ADN, lo cual es un indicador de apoptosis (Chan *et al.*, 1998). A pesar de la dosis baja a la que fueron sometidas las células, se reportó muerte dentro de los primeros seis días después de la exposición a la droga. De hecho, cuando se les sometió a una concentración mayor de THC (10 μM) las neuronas murieron en tan sólo 3 horas. Chan *et al.* (1998) encontraron que las neuronas del hipocampo son mucho más sensibles al THC que las células corticales, por lo que esta mayor neurotoxicidad puede explicar las deficiencias en la memoria después de un consumo prolongado y constante de marihuana. Asimismo, se ha reportado que la activación del receptor CB1 induce a la manifestación de genes de expresión inmediata como Krox24, Krox20 y Jun B (Bouaboula *et al.*, 1995), así como un incremento en la actividad del factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras *kappa* de las células B activadas (NF- κB), lo que a su vez activa la expresión de un gran número de genes, como los del factor de necrosis tumoral (TNF) y otras citoquinas (Chan *et al.*, 1998). Como se mencionó anteriormente, el TNF induce la muerte celular por apoptosis. Chan *et al.* (1998) sugieren que la activación de esta vía por la administración de THC puede requerir la liberación de ácido araquidónico y la generación de especies reactivas del oxígeno (ROS) para que se produzca la neurotoxicidad por THC. Esto se debe a que sus efectos neurotóxicos fueron eliminados por la vitamina E, inhibidores de la fosfolipasa A2 y ciclooxigenasa, lo cual sugiere que la activación del receptor CB1 por el THC puede mediar la estimulación de la vía de la ciclooxigenasa generando radicales libres, lo que en última instancia conlleva a la lipoperoxidación de la membrana y a la muerte celular.

También se ha encontrado que, en cultivos de neuronas corticales, el THC induce cambios morfológicos y bioquímicos característicos de la apoptosis, como la degradación estructural de la membrana, fragmentación del ADN, liberación del citocromo C mitocondrial y activación de la vía de la caspasa 3 (Campbell, 2001). Al respecto, Campbell (2001) ha sugerido como posible mecanismo el hecho de que el THC se acople a proteínas G sensibles a la exotoxina Pertussis, que después promueven la translocación del citocromo C mitocondrial hacia el citosol, incrementando así la actividad de la proteasa cisteína caspasa 3. Se ha publicado que en consumidores crónicos de marihuana, el rendimiento en pruebas de atención, memoria y procesamiento de información compleja se ve disminuido durante semanas, meses e incluso años después de haber abandonado su consumo (Solowij, 2006). En años recientes, se encontraron alteraciones en la calidad de toma de decisiones y planeación ejecutiva en adultos jóvenes que consumieron cannabis más de una vez por semana durante al menos los últimos 12 meses (Grant *et al.*, 2012).

Además, independientemente de los efectos neurotóxicos del THC, se ha descrito que el consumo de marihuana fumada es un factor de riesgo en las enfermedades respiratorias. Esto se debe a que esta sustancia incrementa la exposición al carcinógeno benzopireno en el orden de 50% más que en el cigarro de tabaco (Hoffman *et al.*, 1975); también representa una exposición cinco veces mayor a la carboxihemoglobina

y tres veces más al alquitrán en comparación con el tabaco (Wu *et al.*, 1983). De acuerdo con lo anterior es posible concluir que el uso de cannabis se encuentra lejos de ser seguro para el ser humano, de manera especial en forma de marihuana fumada, y que su consumo podría acarrear alteraciones cognitivas y motoras graves.

Derivados anfetamínicos

Los derivados anfetamínicos, incluyendo la d-anfetamina (AMPH), la metanfetamina (METH) o la 3,4-metilendioximetanfetamina (MDMA), se encuentran entre las drogas de abuso más consumidas en todo el mundo. Todas estas sustancias de origen sintético se agrupan bajo la denominación de drogas de síntesis o drogas de diseño. Son sustancias psicoactivas creadas a partir de la modificación de la estructura química de determinados productos naturales, como la efedrina, principio activo de la *Ephedra*. Desde finales del siglo XX y principios del XXI, las anfetaminas han invadido las discotecas y lugares de ocio nocturno de todo el mundo. También han sido utilizadas, incluso hasta hoy en día, como agentes para la mejora del rendimiento físico-deportivo o intelectual y con el objetivo de mantenerse activo y despierto durante las largas noches de estudio.

Las anfetaminas son sustancias psicoestimulantes que actúan como sustratos del DAT, del transportador de serotonina (SERT) y noradrenalina (NET), inhibiendo la recaptación de neurotransmisores al actuar como agonistas competitivos. Además, las anfetaminas son capaces de modificar la funcionalidad de dichos transportadores, ya que liberan neurotransmisores hacia el espacio sináptico dando lugar a un aumento en los niveles extracelulares de DA, serotonina (5HT) y noradrenalina (NA), principales responsables de los efectos psicoactivos de estas sustancias (Green *et al.*, 2003; Sitte y Freissmuth, 2010). Una vez en el interior de la terminal, las anfetaminas poseen la capacidad de inhibir la recaptación de monoaminas a través del transportador vesicular de monoaminas (VMAT), aumentando así la cantidad del neurotransmisor en el interior de la terminal disponible para su posterior liberación (Sulzer *et al.*, 1995). Al mismo tiempo, las anfetaminas también pueden aumentar la cantidad de aminas disponibles para su liberación mediante la inhibición de la MAO (Scorza *et al.*, 1997).

El abuso de este tipo de sustancias está asociado con diversos problemas tanto neurológicos como psiquiátricos. Muchas de las complicaciones neuropsiquiátricas pueden estar, en parte, relacionadas con la capacidad de estas sustancias de producir efectos neurotóxicos, lo cual incluye un deterioro de las terminales dopaminérgicas y serotoninérgicas, así como una activación tanto astro- como microglial e incluso muerte neuronal.

La afinidad de estas sustancias por el DAT, NET y SERT difiere entre ellas. De hecho, la MDMA posee una afinidad mucho mayor por el SERT, en comparación con otros derivados anfetamínicos como la AMPH o la METH (Capela *et al.*, 2009). La selectividad de la METH, la AMPH y la MDMA por los diferentes transportadores de monoaminas también se asocia a cierta especificidad en sus efectos a nivel neurotóxico, tal y como se verá más adelante.

Anfetaminas y metanfetaminas

El consumo prolongado de AMPH está asociado a alteraciones de la atención y memoria, así como a problemas de aprendizaje y dificultades en la toma de decisiones (McKetin y Mattick, 1997; Rogers *et al.*, 1999; Ornstein *et al.*, 2000). Dichas complicaciones neuropsiquiátricas parecen estar relacionadas con los efectos neurotóxicos producidos por el consumo de AMPH.

El mecanismo por el cual la AMPH produce neurotoxicidad parece incluir tanto su propia captación por las terminales dopaminérgicas, la liberación de DA, la consecuente producción de ROS, así como la muerte celular dependiente de la activación de p53. Tal y como se comentó anteriormente, la AMPH produce una redistribución de la DA desde las vesículas sinápticas hacia el citosol, seguida de una liberación del neurotransmisor hacia el espacio sináptico mediante un cambio en la funcionalidad del transportador. El metabolismo de dicha DA va acompañado de la producción de radicales hidroxilo (Huang *et al.*, 1997) y superóxido (Krasnova *et al.*, 2001), principales protagonistas en la destrucción de los terminales monoaminérgicos. Tras el consumo de AMPH, la producción de ROS puede exceder la capacidad de las enzimas antioxidantes, como la SOD, la catalasa o la GPx, de taponar o menguar su efecto tóxico (Cadet y Brannock, 1998) produciendo la degeneración del axón dopaminérgico. Dicha neurodegeneración se refleja en una disminución de la actividad de la enzima limitante en la biosíntesis de DA, la tirosina hidroxilasa (TH) (Ellison *et al.*, 1978), un vaciado de la cantidad de DA a largo plazo (Wagner *et al.*, 1980), e incluso una disminución del VMAT (Krasnova *et al.*, 2001).

Al igual que la AMPH, la METH es una neurotoxina principalmente dopaminérgica (Callaghan *et al.*, 2010, 2012; Curtin *et al.*, 2015). Sin embargo, también es capaz de producir, en menor medida, neurotoxicidad a nivel serotoninérgico (Krasnova y Cadet, 2009; Silva *et al.*, 2014), glutamatérgico (Miyazaki *et al.*, 2013; Zhang *et al.*, 2014), GABAérgico (Zhang *et al.*, 2006; Shen *et al.*, 2013) y colinérgico (Lim *et al.*, 2014). Además, del mismo modo que en la AMPH, se ha demostrado que la administración repetida de METH a roedores produce neurodegeneración de los terminales dopaminérgicos, de manera especial en el estriado, reduciendo tanto la actividad como la cantidad de TH, el número de DAT y de VMAT, así como los niveles de DA y de sus principales metabolitos (Ares-Santos *et al.*, 2012, 2014; Granado *et al.*, 2011a, 2011b). Dicha pérdida persistente de los axones dopaminérgicos también parece estar relacionada con la pérdida de cuerpos neuronales dopaminérgicos en la SN (Granado *et al.*, 2011b; Ares-Santos *et al.*, 2012).

Los mecanismos responsables de la neurotoxicidad producida por AMPH y METH son complejos y en muchos casos se encuentran involucrados varios procesos. Del mismo modo que la AMPH, el estrés oxidativo parece jugar un papel crucial en la neurotoxicidad de la METH a través de la producción de ROS y RNS (Cubells *et al.*, 1994; Toborek *et al.*, 2013). Además, dichas especies reactivas podrían ser las responsables de la disfunción mitocondrial observada tras la exposición a METH,

mediante la inhibición del complejo II de la cadena de transporte de electrones (Brown y Yamamoto, 2003; Brown *et al.*, 2005).

De forma paralela, el estrés oxidativo también se encuentra relacionado de manera directa con un deterioro del ADN y con una acumulación de la proteína p53 (Lombard *et al.*, 2005), cuya activación se ha demostrado que participa en los procesos apoptóticos (Culmsee y Mattson, 2005). En concreto, tanto la AMPH como la METH son capaces de producir una activación de p53, induciendo una regulación al alza de Bax, una proteína proapoptótica, así como una regulación a la baja de Bcl-2, una proteína antiapoptótica (Krasnova *et al.*, 2005; Stumm *et al.*, 1999; Cadet *et al.*, 2001; Jayanthi *et al.*, 2001).

Además, la hipertermia también parece jugar un papel importante en la respuesta neurotóxica inducida por la AMPH y la METH, ya que un aumento de la temperatura produce un incremento en la formación de radicales libres, así como una potenciación de los efectos citotóxicos de ROS (Lin *et al.*, 1991; Kil *et al.*, 1996; Bowyer *et al.*, 1994; Miller y O'Callaghan, 1994).

Aunque la afinidad que tiene la AMPH con el DAT es mayor que la METH (Howell y Kimmel, 2008), esta última es un psicoestimulante más potente, adictivo y peligroso que la AMPH. Esto se debe, principalmente, a que la METH es una sustancia más lipofílica que la AMPH y, por lo tanto, es capaz de atravesar con más facilidad la barrera hematoencefálica, así como de poseer la capacidad añadida de introducirse en la célula de una forma mucho más simple a través de difusión pasiva (Steinkellner *et al.*, 2011), por lo que produce una mayor liberación de DA y de Ca²⁺ intracelular en comparación con la AMPH.

Tanto la AMPH como la METH pueden desencadenar una respuesta inflamatoria en aquellas áreas donde existe un deterioro de las terminales dopaminérgicas. En concreto, la METH produce una activación microglial en el estriado, corteza e hipocampo de roedores (Escubedo *et al.*, 1998; Guilarte *et al.*, 2003; Pubill *et al.*, 2003; Thomas *et al.*, 2004). Dicha microgliosis parece ser activada por la formación de las dopaquinonas resultantes de la oxidación de la DA citosólica acumulada (Kuhn *et al.*, 2006). Además, se sabe que un exceso de GLU, uno de los neurotransmisores más abundantes en el cerebro, es uno de los principales responsables de la excitotoxicidad, mediada principalmente por un aumento de las concentraciones intracelulares de Ca²⁺ (Bruno *et al.*, 1992; Nicholls, 2004). De hecho, se ha demostrado cómo la sobreactivación de los receptores de GLU favorece la proliferación microglial, mientras que el antagonismo de estos parece disminuirla o incluso suprimirla (Neumann, 2001; Thomas y Kuhn, 2005). La idea por la cual se cree que el GLU se encuentra involucrado en la neurotoxicidad inducida por METH, se basa en la capacidad de esta sustancia de liberar grandes cantidades de dicho neurotransmisor, de manera especial en las mismas regiones cerebrales en las cuales se observa una activación microglial (Nash *et al.*, 1988; Baldwin *et al.*, 1993; Marshall *et al.*, 1993; Abekawa *et al.*, 1994; Mark *et al.*, 2004).

Los efectos neurotóxicos producidos por la METH y la AMPH en humanos parecen similares a los observados en animales de experimentación. Estudios de neuroimagen

en consumidores habituales de METH han mostrado tanto reducciones en los niveles de DAT como alteraciones en la memoria y en las capacidades motoras (Volkow *et al.*, 2001). Además, existen evidencias de ciertos cambios neurodegenerativos en la SN asociados a una reducción de la captación de DA en el estriado (Büttner, 2011; Todd *et al.*, 2013). Por todo ello, se puede esperar que los consumidores de METH sean más susceptibles a padecer ciertas enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Parkinson (Granado *et al.*, 2013). De hecho, estudios epidemiológicos recientes muestran evidencias de que los individuos con un largo historial de consumo de METH tienen doble riesgo de desarrollar la enfermedad de Parkinson (Callaghan *et al.*, 2010).

MDMA

La 3,4-metilendioximetanfetamina (MDMA), también conocida como éxtasis, es un psicoestimulante de la familia de las anfetaminas. Sin embargo, difiere de éstas debido a la presencia de un grupo metilendioxi en la estructura química, lo cual le confiere cierta similitud con la mescalina, una sustancia alucinógena. Como resultado de dicha semejanza, la MDMA comparte efectos farmacológicos tanto de la AMPH como de la mescalina. El mecanismo de acción de la MDMA es muy similar al de la AMPH, y que produce una liberación de monoaminas (DA, 5HT, NA) en el espacio sináptico. La principal diferencia es que mientras la AMPH posee mayor actividad adrenérgica y dopaminérgica, la MDMA es más activa a nivel serotoninérgico (White *et al.*, 1996).

Existe cierta especificidad de la MDMA con respecto a la neurotoxicidad, de acuerdo con la especie a estudiar. En ratas o primates no humanos, la MDMA es selectivamente neurotóxica a nivel del sistema serotoninérgico; mientras que en ratones, la MDMA se comporta como una neurotoxina principalmente a nivel dopaminérgico, tal y como se verá más adelante.

Un gran número de estudios neuroquímicos realizados en ratas muestra que la MDMA, en ciertas regiones cerebrales como la corteza, el estriado y el hipocampo, es capaz de producir una disminución de los niveles de 5HT y su principal metabolito, el ácido 5-hidroxiindolacético (5HIAA), así como una reducción tanto de la densidad de SERT como de la actividad de la triptófano hidroxilasa (TPH), enzima limitante en la biosíntesis de 5HT, lo cual da lugar a un efecto neurodegenerativo que puede perdurar por semanas, meses e incluso años (Xie *et al.*, 2006; O'Hearn *et al.*, 1988; Molliver *et al.*, 1990; Fischer *et al.*, 1995; O'Shea *et al.*, 2006; Schmidt y Taylor, 1987; Stone *et al.*, 1986; Battaglia *et al.*, 1988). No obstante, dentro de una misma especie, como podría ser la rata, la MDMA parece afectar de un modo diferente, debido a que algunas cepas son mucho más sensibles a sus efectos neurotóxicos. El ejemplo más obvio es el de la cepa de ratas *Dark Agouti*, las cuales requieren una sola dosis de 10 mg/kg de MDMA para producir una reducción significativa del contenido de 5HT (Colado *et al.*, 1995). Sin embargo, en otras cepas de ratas, como *Sprague-Dawley*, *Hooded Lister* o *Wistar*, no sólo se requiere un aumento de la dosis sino también un mayor número de dosis para producir una pérdida similar de 5HT (Shankaran *et al.*, 1999; Colado *et al.*, 1993; Aguirre *et al.*, 1998).

Tal y como se explicó en párrafos anteriores, a diferencia de la rata o el primate no humano, el ratón parece ser la excepción en el perfil neurotóxico de la MDMA, pues en éste se produce una merma principalmente de los niveles de DA y sus metabolitos, así como una disminución de DAT, lo cual da lugar a una degeneración de las terminales nerviosas dopaminérgicas en el estriado (O'Shea *et al.*, 2001; Johnson *et al.*, 2004; Johnson *et al.*, 2000; Colado *et al.*, 2001; Stone *et al.*, 1987; O'Callaghan y Miller, 1994; Fantegrossi *et al.*, 2008; Fornai *et al.*, 2001; Taraska *et al.*, 1997; Izco *et al.*, 2007). En cambio, del mismo modo que en la rata, en el ratón también se observan ciertas diferencias entre cepas, pues algunas son más susceptibles a los efectos

neurotóxicos de la MDMA que otras (Thomas *et al.*, 2004; Taraska *et al.*, 1997).

La MDMA además posee un efecto poiquiloterma, ya que produce una respuesta hipotérmica en ratas mientras éstas se mantienen a temperatura ambiente baja; en cambio, a temperaturas más elevadas la MDMA es capaz de producir una marcada hipertermia (Green *et al.*, 2005). Aunque la temperatura corporal parece jugar un papel modulador en la neurotoxicidad inducida por MDMA (Malberg *et al.*, 1996; Farfel *et al.*, 1992), pues ésta es exacerbada por un aumento de la temperatura ambiental (O'Shea *et al.*, 2005), la hipertermia no parece ser un factor esencial (O'Shea *et al.*, 1998; Capela *et al.*, 2009).

El mecanismo por el cual se cree que la MDMA produce neurotoxicidad es, en muchos aspectos, similar al de otros derivados anfetamínicos, ya que está basado tanto en el estrés oxidativo como en la excitotoxicidad generada (véase la revisión Cadet *et al.*, 2007). Sin embargo, algunos estudios han demostrado que la administración intracerebroventricular de MDMA no produce neurotoxicidad por sí misma, incluso a dosis mayores que las que demuestran efectos neurotóxicos tras la administración periférica (Paris y Cunningham, 1992; Esteban *et al.*, 2001; Escobedo *et al.*, 2005). Este hecho, junto con las diferencias observadas entre especies y cepas de una misma especie, sugiere que para poder desarrollar dicha neurotoxicidad es imprescindible una activación metabólica previa de esta sustancia (McCann y Ricaurte, 1991; Chu *et al.*, 1996). Al parecer, muchas de las diferencias entre especies, cepas e incluso sexo en lo que a la neurotoxicidad de la MDMA se refiere, están relacionadas de manera directa con las diferencias observadas también en el metabolismo de esta sustancia (véase la revisión Capela *et al.*, 2009).

Por otro lado, existen estudios que sugieren que el mecanismo por el cual la MDMA produce degeneración axonal serotoninérgica podría consistir, en un primer momento, en la inducción de liberación masiva de 5HT, la cual provoca un vaciado de las terminales serotoninérgicas, que hace a éstas más vulnerables al proceso tóxico. A su vez, la MDMA aumentaría la liberación de DA, que sería captada hacia el interior de las terminales serotoninérgicas mermadas, en las cuales, la DA sería desaminada por la MAO-B generando en última instancia ROS (véase la figura 7-2) (Sprague *et al.*, 1994; López-Muñoz *et al.*, 2004).

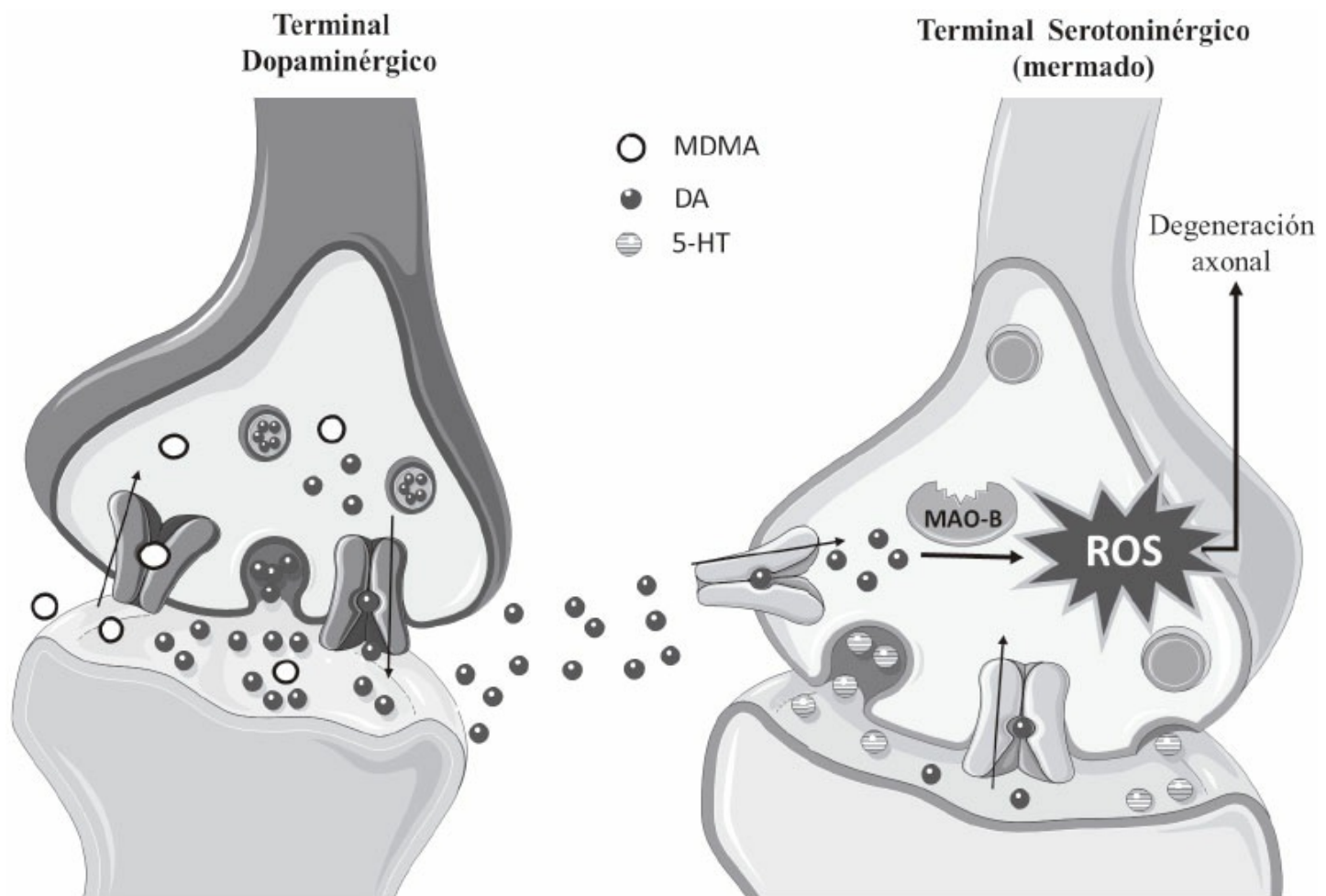


Figura 7-2. Mecanismo hipotético de neurotoxicidad por MDMA sobre los terminales serotoninérgicos.

Fuente: imagen creada a partir de <http://www.servier.com/Powerpoint-image-bank> utilizando elementos CC by 3.0.

Estudios a nivel preclínicos han demostrado que la MDMA también es capaz de producir una activación astrogliar en el hipocampo de rata (Ádori *et al.*, 2006; Pubill *et al.*, 2003; O’Callaghan y Miller, 1994), así como una activación tanto astrogliar como microgliar en el estriado (Granado *et al.*, 2008; Costa *et al.*, 2013; Frau *et al.*, 2013b), corteza (Herndon *et al.*, 2014; Costa *et al.*, 2014), e hipocampo de ratón (Costa *et al.*, 2014; Lopez-Rodriguez *et al.*, 2014). Sin embargo, a diferencia del pensamiento general de la comunidad científica con relación a los efectos neurotóxicos de la MDMA, existen ciertos autores que se refieren a los déficits serotoninérgicos observados en rata, no como biomarcadores de neurotoxicidad, sino simplemente como una neuroadaptación del cerebro (Kovács *et al.*, 2007; Wang *et al.*, 2004, 2005, 2007; Baumann *et al.*, 2007). Dichas afirmaciones se basan en algunos estudios en los que se observa una ausencia de la respuesta inflamatoria incluso cuando se producen ciertos déficits a nivel serotoninérgico (Wang *et al.*, 2004, 2005, 2007). Es por todo ello que, hoy en día, aún es necesario seguir investigando acerca de los efectos a largo plazo de

la MDMA con el objetivo de caracterizar por completo los factores determinantes, así como el papel de la respuesta glial en el contexto de la neurotoxicidad inducida por MDMA.

Aunque es difícil extrapolar a humanos los resultados obtenidos en animales de experimentación (véase la revisión de De la Torre y Farré, 2004), existe un creciente consenso en el cual se cree que la MDMA también es neurotóxica en humanos. Gran parte de los estudios realizados sobre los efectos a largo plazo de la MDMA en humanos se basan en métodos de medida indirectos, tales como la cuantificación de los metabolitos de la 5HT en el líquido cefalorraquídeo y estudios de neuroimagen. Mediante este tipo de técnicas se ha demostrado una disminución significativa de los niveles de 5HIAA, así como de la densidad de SERT en consumidores habituales o ex consumidores de MDMA (McCann *et al.*, 1994, 1998, 1999, 2005, 2008).

Cocaína

La cocaína es el principal alcaloide de las hojas de la planta de la coca (*Erythroxylon coca*). Aunque su aparición es anterior, fue a partir del decenio de 1980-89 cuando la adicción a esta sustancia empezó a constituir uno de los problemas sanitarios más importantes en el campo de las drogodependencias. Su mecanismo de acción se basa, como otras muchas drogas de abuso, en la inhibición de la recaptación de monoaminas, en especial de DA, neurotransmisor relacionado principalmente con el placer. Además, la cocaína es capaz de unirse a los canales iónicos dependientes de voltaje e inhibir las corrientes de entrada de Na⁺ y de salida de K⁺, por lo que también actúa como anestésico local (Heard *et al.*, 2008). La cocaína bloquea el DAT, dando lugar a un aumento de las concentraciones extracelulares de DA, que posteriormente produce una estimulación de los receptores dopaminérgicos postsinápticos (véase la revisión de Cunha-Oliveira *et al.*, 2008). Además de inhibir el transportador de membrana, la cocaína afecta al VMAT-2 favoreciendo el almacenaje de catecolaminas en el interior de las vesículas sinápticas. Los autores sugieren que existe una relación causal entre la disminución de DAT y el aumento en la actividad de VMAT-2 (Brown *et al.*, 2001). La inhibición concomitante del DAT y el aumento del retiro vesicular de la dopamina inducida por la cocaína puede causar un cambio en la proporción de dopamina citosol/vesicular, al incrementar la cantidad de neurotransmisores empaquetados en cada vesícula antes de su liberación, lo cual contribuye a un mayor incremento de la dopamina sináptica ante un estímulo despolarizante (Brown *et al.*, 2001). El resultado de ambos mecanismos produce una descompensación de la relación entre la dopamina citosólica y la vesicular, incrementando las concentraciones de DA en las vesículas listas para su liberación por exocitosis, y así contribuye a la acumulación de DA en la hendidura sináptica tras el estímulo nervioso (Brown *et al.*, 2001).

La neurotoxicidad producida por la cocaína parece compartir ciertos aspectos de algunas enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Parkinson, en la cual se encuentra involucrada una disfunción a nivel dopaminérgico. Otras de las características observadas tanto en el consumo abusivo de cocaína como en algunas enfermedades neurodegenerativas incluyen estrés oxidativo, una disfunción mitocondrial y apoptosis, tal y como se verá a continuación.

Se cree que el estrés oxidativo producido por la exposición a cocaína se debe a la presencia de ciertos metabolitos de esta sustancia (Kovacic *et al.*, 2005), a la acumulación de DA y sus metabolitos, así como a una desregulación de las defensas antioxidantes (véase la revisión de Cunha-Oliveira *et al.*, 2008). La DA, como se comentó anteriormente, puede ser metabolizada de modo intracelular por la MAO-A, y en menor medida por la MAO-B, generando en última instancia DOPAC y peróxido de hidrogeno (Marchiti *et al.*, 2007). Sin embargo, la autooxidación de la DA en el espacio extracelular parece ser más relevante en la producción de estrés oxidativo inducido por la cocaína, dando lugar a la formación de quinonas, aniones superóxido y peróxido de hidrogeno (Hastings, 2009). Además, la cocaína afecta a las enzimas

antioxidantes, encargadas de proteger a la célula contra los radicales libres y otras especies reactivas, como por ejemplo el peróxido de hidrógeno. La exposición aguda a cocaína aumenta las concentraciones de peróxido de hidrogeno tanto en la corteza prefrontal como en el estriado de rata (Dietrich *et al.*, 2005), lo que a su vez disminuye la actividad de la enzima catalasa en las mismas estructuras cerebrales de ratón (Macedo *et al.*, 2005). La cocaína también es capaz de disminuir las concentraciones de glutatión y de la actividad de la enzima GPx en el hipocampo de rata (Muriach *et al.*, 2010). Todos estos cambios, producidos tras la administración de cocaína, parecen estar relacionados con los déficits observados a nivel de aprendizaje y memoria en modelos animales (Muriach *et al.*, 2010).

Se ha demostrado además que la cocaína es capaz de incrementar las concentraciones extracelulares de GLU en ciertas regiones cerebrales, tales como el ATV, el Nacc, la corteza prefrontal o el estriado (Williams y Stekette 2004). Un aumento de dichas concentraciones, del mismo modo que ocurre con algunos derivados anfetamínicos, está asociado a procesos excitotóxicos, ya que el aumento de GLU produce una sobreactivación tanto de los receptores NMDA como de los receptores metabotrópicos de GLU del grupo I, dando lugar a un aumento de las concentraciones de Ca^{2+} intracelular que contribuye al efecto neurotóxico de esta sustancia (véase la figura 7-3) (Rego y Oliveira, 2003).

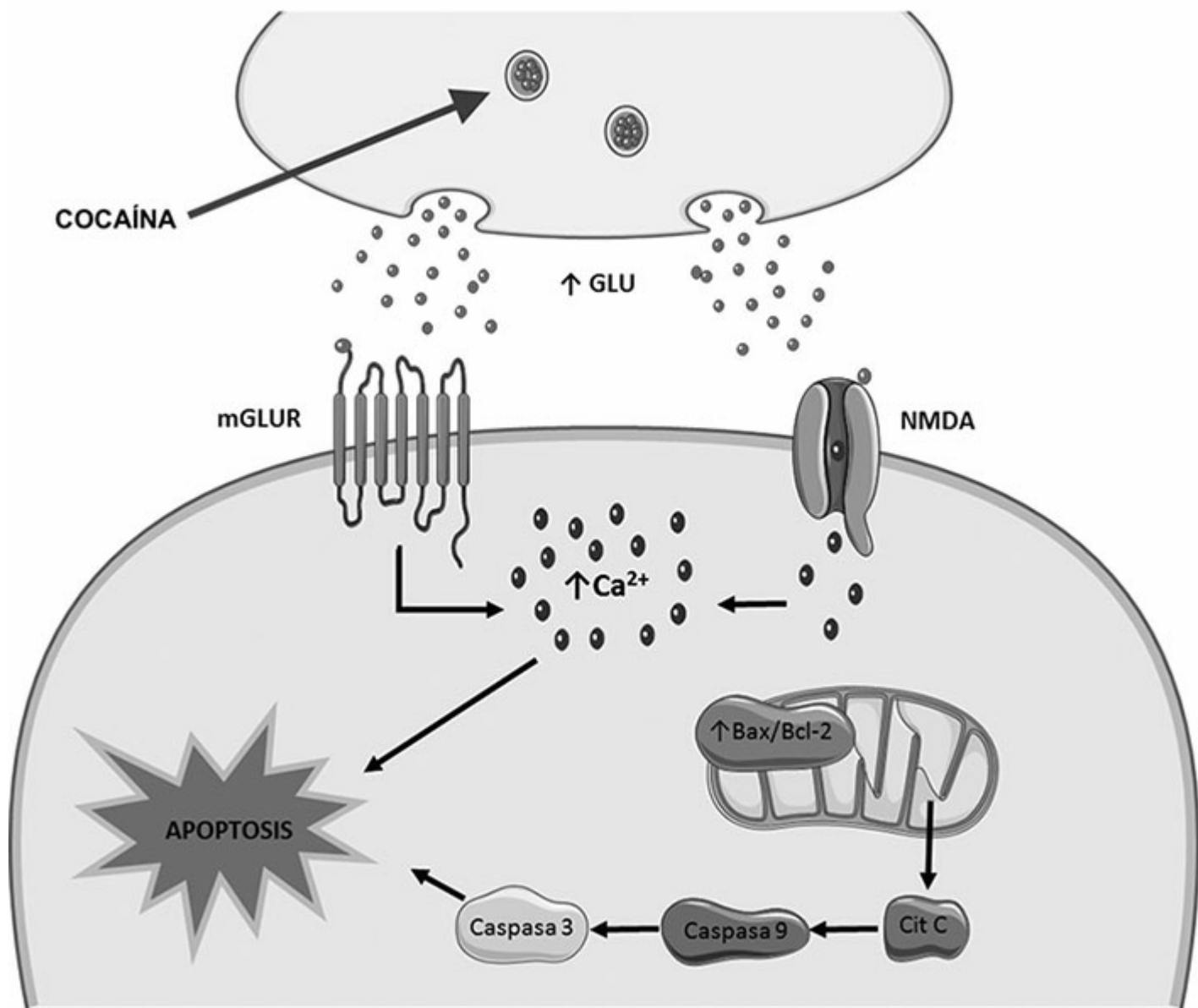


Figura 7-3. Mecanismo representativo por el cual la cocaína induce excitotoxicidad dando lugar a la muerte celular por apoptosis.

Fuente: imagen creada a partir de <http://www.servier.com/Powerpoint-image-bank> utilizando elementos CC by 3.0.

La neurotoxicidad inducida por la cocaína parece estar relacionada con la muerte celular por apoptosis, ya sea a través de la activación de ciertas caspasas, la pérdida del potencial de mitocondria o mediante la liberación de citocromo c (Cunha-Oliveira *et al.*, 2008). En concreto, se ha demostrado, *in vitro*, que la muerte celular producida tras la exposición a cocaína se relaciona con una disminución de los niveles de la proteína antiapoptótica Bcl-2, con lo cual se altera el cociente Bax/Bcl-2 dando lugar a la activación de caspasa 3 y desencadenando la muerte celular por apoptosis (véase la figura 7-3) (Lepsch *et al.*, 2009). Sin embargo, todavía se desconoce si esta

desregulación de Bax/Bcl-2 es consecuencia del aumento de la transmisión glutamatérgica, o si la cocaína es, en sí misma, la responsable de alterar los niveles de estas proteínas al actuar directamente sobre la mitocondria.

En muestras de cerebro *post mortem* de consumidores habituales de cocaína se ha observado, por medio de técnicas de unión al VMAT2 en las que se utilizan radioligandos específicos, una pérdida de terminales dopaminérgicas (Little *et al.*, 2003). Sin embargo, al mismo tiempo, y a diferencia de los derivados anfetamínicos, se ha observado un incremento en la densidad de DAT, así como un aumento de la recaptación de DA (Little *et al.*, 1993; Staley *et al.*, 1994; Mash *et al.*, 2002; Malison *et al.*, 1998). Dicha disminución de las terminales dopaminérgicas, junto con un incremento de la funcionalidad del DAT podría causar lo que se conoce como hipodopaminergia, la causa principal de los síntomas de abstinencia, depresión y *craving* en consumidores habituales de cocaína (Little *et al.*, 2009).

Opioides

Se les llama opioides al grupo de sustancias que muestran afinidad por los receptores con el mismo nombre y se dividen en: opioides endógenos, que son sintetizados dentro del propio cuerpo como las endorfinas, las encefalinas o las dinorfinas; y los opioides exógenos, que pueden ser opiáceos derivados del opio como la morfina, o los sintéticos o semisintéticos, como la codeína y la heroína. La mayoría de los opioides exógenos son utilizados tanto para fines recreativos como médicos, y entre las sustancias de abuso más empleadas se encuentran la morfina y la heroína (Juárez y Buenrostro-Jáuregui, 2015). El sistema opioide endógeno es fundamental para la modulación del dolor, el control de los mecanismos de recompensa de conductas como la sexual, el juego patológico y el consumo de drogas de abuso, entre otros (Bodnar y Klein, 2006).

La morfina es un agonista opioide con gran afinidad por los receptores tipo μ (Reingardiene *et al.*, 2008) y es considerada una droga altamente adictiva, aunque también es muy usada como medicamento. Por su parte, la heroína (diacetilmorfina) es una droga semisintética derivada de la morfina que tiene una afinidad relativamente baja por los receptores opioides μ . Sin embargo, se metaboliza con rapidez a morfina y a 6-monoacetilmorfina (6-MAM) en el SNC, por lo que se comporta de manera similar a la morfina.

La heroína es una de los opioides más utilizados y más adictivos en el mundo, lo cual la convierte en una droga muy peligrosa. De hecho, se estima que la mortalidad de los adictos a heroína es de 6 a 20 veces mayor que en la población general de grupos similares en edad y género (Babín, 2011). El consumo de morfina o heroína por lo general es por vía intravenosa y de inicio produce euforia extrema que puede durar muchos minutos, seguida por un estado de ensoñación placentero acompañado de somnolencia y analgesia. Tanto la morfina como la heroína incrementan los niveles de DA porque actúan directamente sobre los receptores opioides localizados en el ATV y el NAcc (Trigo *et al.*, 2010). Dicho efecto se produce mediante varias vías independientes. Una de las más importantes es a través de la activación de los receptores opioides μ de las interneuronas GABA localizadas en el ATV (Steffensen *et al.*, 2006), lo cual reduce la liberación de GABA (que es el principal neurotransmisor inhibitorio del SNC). Esto produce una disminución en la inhibición de las células dopaminérgicas del ATV, lo que a su vez incrementa la liberación de DA. Estas células proyectan al NAcc y otras estructuras del sistema de recompensa (Johnson y North, 1992), produciendo los efectos reforzadores y placenteros tras el consumo de la droga.

Otra vía importante es la que activa los receptores μ y δ que se encuentran en los terminales sinápticos de las neuronas glutamatérgicas en el NAcc, de proyecciones provenientes de la corteza prefrontal. Estas neuronas controlan una vía de retroalimentación inhibitoria directa sobre las neuronas dopaminérgicas del ATV, mediada por proyecciones de células dinorfinérgicas y GABAérgicas del NAcc (Trigo *et al.*, 2010). Así, los opioides disminuyen la inhibición tónica en ATV, incrementando la liberación de DA hacia el NAcc y otras estructuras (Juárez y Buenrostros-Jáuregui,

2015).

El mecanismo por el cual se produce neurotoxicidad por el consumo de opioides aún no está del todo descrito. Sin embargo, se han reportado efectos neurotóxicos de la morfina (Lim *et al.*, 2005) y de la heroína (Tramullas *et al.*, 2008) mediante estrés oxidativo, hipertermia y disfunción mitocondrial que finalmente llevan a la apoptosis. Por ejemplo, se ha reportado que los opioides son capaces de inducir disfunción neuronal por apoptosis en la corteza e hipocampo en ratones (Tramullas *et al.*, 2008), así como en neuronas corticales de rata (Cunha-Oliveira *et al.*, 2007), neuronas humanas de fetos (Hu *et al.*, 2002), y en células PC12 (Oliveira *et al.*, 2002). De hecho, de acuerdo con un estudio realizado con morfina, se sugiere que la neurotoxicidad que producen los opioides exógenos contribuye a los mecanismos subyacentes a la tolerancia a los opioides (Mayer *et al.*, 1999). Se ha mostrado que en el hipocampo y la corteza cerebral de ratón, la exposición crónica a heroína induce una regulación al alza de proteínas proapoptóticas como FAS, FASL y BAD (Tramullas *et al.*, 2008). También se ha reportado que existe una inhibición de neurogénesis en la zona subgranular del hipocampo, tanto en el consumo crónico de morfina como de heroína (Eisch *et al.*, 2000). Estos hallazgos son importantes, pues se sabe que esto puede resultar en efectos a largo plazo sobre el aprendizaje, la memoria y la cognición.

Como se mencionó al inicio del capítulo, la hipertermia es un factor importante en la neurotoxicidad inducida por drogas de abuso. En el caso de los opioides, se ha reportado en ratas que una dosis de 10 mg/kg de morfina induce hipertermia 60 minutos después de su administración, al incrementar la temperatura corporal de 37.6 ± 0.43 °C a 40.22 ± 29.2 °C (Sharma *et al.*, 2007). Además, el consumo de drogas de abuso ilegales conlleva peligros adicionales que son ajenos a la propia sustancia y que pueden incrementar sus efectos neurotóxicos. Por ejemplo, se ha reportado que la heroína de baja calidad y con un grado de pureza de 27% fue más tóxica para las células PC12 que la heroína con 62% de pureza (Oliveira *et al.*, 2002). Esta última induce una gran activación de caspasa-3 en neuronas corticales de rata, mientras que el clorhidrato de heroína cercano a 100% de pureza, apenas tiene activación de esta caspasa. También la heroína de baja calidad y pureza, que por lo general se compra en la calle, produce una pérdida significativa del potencial de la membrana mitocondrial (Cunha-Oliveira *et al.*, 2007).

Se ha reportado que tanto la morfina como la heroína de baja calidad y pureza producen apoptosis mediante la activación de caspasas (Lim *et al.*, 2005), y la liberación del citocromo C (Cunha-Oliveira *et al.*, 2007). Con respecto al estrés oxidativo provocado por el consumo de opioides exógenos, se ha reportado que la administración de heroína induce una disminución en la actividad de las principales enzimas antioxidantes, como la catalasa, SOD y GPx, en el cerebro de ratones. También incrementa el daño oxidativo en el ADN, así como la oxidación de proteínas y la peroxidación de lípidos (Xu *et al.*, 2006). Asimismo, se ha detectado fragmentación de ADN en cerebros de ratones tratados con heroína mediante el método *Terminal Deoxynucleotidyl Transferase dUTP Nick end Labeling* (TUNEL por sus siglas en inglés), el cual detecta la fragmentación del ADN al marcar la parte terminal

de los ácidos nucleicos (Tramullas *et al.*, 2008). Con base en la evidencia presentada, es posible concluir que el abuso de sustancias opioides induce neurotoxicidad, lo cual podría provocar diferentes problemas de salud, así como alteraciones cognitivas importantes.

Conclusiones

Después de presentar un resumen de las evidencias científicas existentes sobre los efectos, mecanismos y vías de neurotoxicidad ocasionada por el consumo de algunas de las drogas de abuso más conocidas, se concluye que todas producen, de un modo u otro, importantes daños a nivel del SNC, los cuales parecen estar mediados principalmente por el estrés oxidativo inducido, la excitotoxicidad provocada o la neuroinflamación generada. Todas las sustancias descritas desencadenan diferentes cascadas de reacciones enzimáticas y factores de señalización que pueden llevar incluso a la muerte neuronal por apoptosis.

En particular, el uso del alcohol, la marihuana, los derivados anfetamínicos (incluyendo el éxtasis), los opioides y la cocaína representan un gran riesgo para la salud pública, no sólo por su gran poder adictivo sino también por sus efectos tóxicos sobre el SNC que ponen en grave peligro la integridad emocional, intelectual y cognitiva de sus consumidores.

Referencias

- Abekawa, T., Ohmori, T. y Koyama, T. (1994). Effects of Repeated Administration of a High Dose of Methamphetamine on Dopamine and Glutamate Release in Rat Striatum and Nucleus Accumbens. *Brain Research*, 643, 276-281.
- Adler, J.N. y Colbert, J.A. (2013). Medicinal Use of Marijuana—Polling Results. *New England Journal of Medicine*, 368(22), 866-868.
- Ádori, C., Andó, R.D., Kovács, G.G. y Bagdy, G. (2006). Damage of Serotonergic Axons and Immunolocalization of Hsp27, Hsp72, and Hsp90 Molecular Haperones after a Single Dose of MDMA Administration in Dark Agouti rat: Temporal, Spatial, and Cellular Patterns. *Journal of Comparative Neurology*, 497, 251-269.
- Aguirre, N., Ballaz, S., Lasheras, B. y Del Rio, J. (1998). MDMA (Ecstasy') Enhances 5-HT 1A Receptor Density and 8-OH-DPAT-induced Hypothermia: Blockade by Drugs Preventing 5-hydroxytryptamine Depletion. *European Journal of Pharmacology*, 346, 181-188.
- Alfonso-Loeches, S. y Guerri, C. (2011). Molecular and Behavioral Aspects of the Actions of Alcohol on the Adult and Developing Brain. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 48, 19-47.
- Ameri, A. (1999). The Effects of Cannabinoids on the Brain. *Progress in Neurobiology*, 58, 315-348.
- Ares-Santos, S., Granado, N., Espadas, I., Martinez-Murillo, R. y Moratalla, R. (2014). Methamphetamine Causes Degeneration of Dopamine Cell Bodies and Terminals of the Nigrostriatal Pathway Evidenced by Silver Staining. *Neuropsychopharmacology*, 39, 1066-1080.
- Ares-Santos, S., Granado, N., Oliva, I., O'Shea, E., Martin, E.D., Colado, M.I. y Moratalla, R. (2012). Dopamine D(1) Receptor Deletion Strongly Reduces Neurotoxic Effects of Methamphetamine. *Neurobiology of Disease*, 45, 810-820.
- Ashton, C.H. (2001). Pharmacology and Effects of Cannabis: A Brief Review. *The British Journal of Psychiatry*, 178, 101-106.
- Babín, F.A. (2011). Epidemiología e impacto de las adicciones. En M.P., García-Portilla, M.A., Landabaso y C., Roncero (Eds.). *Manual de trastornos adictivos*, pp. 55-62). España: Enfoque Editorial.
- Baldwin, H.A., Colado, M.I., Murray, T.K., De Souza, R.J. y Green, A.R. (1993). Striatal Dopamine Release *in vivo* following Neurotoxic Doses of Methamphetamine and Effect of the Neuroprotective Drugs, Chlormethiazole and Dizocilpine. *British Journal of Pharmacology*, 108, 590-596.
- Battaglia, G., Yeh, S.Y. y De Souza, E.B. (1988). MDMA-induced Neurotoxicity: Parameters of Degeneration and Recovery of Brain Serotonin Neurons. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 29, 269-274.

- Baumann, M.H., Wang, X. y Rothman, R.B. (2007). 3, 4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA) Neurotoxicity in Rats: A Reappraisal of Past and Present Findings. *Psychopharmacology*, 189, 407-424.
- Benedí, J., Arroyo, R., Romero, C., Martín-Aragón, S. y Villar, A.M. (2004). Antioxidant Properties and Protective Effects of a Standardized Extract of *Hypericum Perforatum* on Hydrogen Peroxide-induced Oxidative Damage in PC12 Cells. *Life Sciences*, 75, 1263-1276.
- Bilkei-Gorzo, A., Albayram, O., Draffehn, A., Michel, K., Piyanova, A., Oppenheimer, H. y Zimmer, A. (2017). A Chronic Low Dose of [Delta] 9-tetrahydrocannabinol (THC) Restores Cognitive Function in Old Mice. *Nature Medicine*, 23, 782-787.
- Bodnar, R.J. y Klein, G.E. (2006). Endogenous Opiates and Behavior: 2005. *Peptides*, 27, 3391-3478.
- Bouaboula, M., Bourrié, B., Rinaldi-Carmona, M., Shire, D., Le Fur, G. y Casellas, P. (1995). Stimulation of Cannabinoid Receptor CB1 Induces krox-24 Expression in Human Astrocytoma Cells. *Journal of Biological Chemistry*, 270, 13973-13980.
- Bowyer, J.F., Davies, D.L., Schmued, L., Broening, H.W., Newport, G.D., Slikker Jr, W. y Holson, R.R. (1994). Further Studies of the Role of Hyperthermia in Methamphetamine Neurotoxicity. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 268, 1571-1580.
- Brocardo, P.S., Gil-Mohapel, J. y Christie, B.R. (2011). The Role of Oxidative Stress in Fetal Alcohol Spectrum Disorders. *Brain Research Reviews*, 67, 209-225.
- Brodie, M.S., Pesold, C. y Appel, S.B. (1999). Ethanol Directly Excites Dopaminergic Ventral Tegmental Area Reward Neurons. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 23, 1848-1852.
- Brown, J.M., Hanson, G.R. y Fleckenstein, A.E. (2001). Regulation of the Vesicular Monoamine Transporter-2: A Novel Mechanism for Cocaine and other Psychostimulants. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 296, 762-767.
- Brown, J.M. y Yamamoto, B.K. (2003). Effects of Amphetamines on Mitochondrial Function: Role of Free Radicals and Oxidative Stress. *Pharmacology & Therapeutics*, 99, 45-53.
- Brown, J.M., Quinton, M.S. y Yamamoto, B.K. (2005). Methamphetamine Induced Inhibition of Mitochondrial Complex II: Roles of Glutamate and Peroxynitrite. *Journal of Neurochemistry*, 95, 429-436.
- Bruno, V., Scapagnini, U. y Canonico, P.L. (1992). Excitatory Amino Acids and Neurotoxicity. *Functional Neurology*, 8, 279-292.
- Büttner, A. (2011). Review: The Neuropathology of Drug Abuse. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 37, 118-134.
- Büttner, A. y Weis, S. (2004). Central Nervous System Alterations in Drug Abuse. *Forensic Pathology Reviews*, pp. 79-136. Nueva York: Humana Press.
- Cadet, J.L. y Brannock, C. (1998). Free Radicals and the Pathobiology of Brain Dopamine Systems. *Neurochemistry International*, 32, 117-131.
- Cadet, J.L., Jayanthi, S., McCoy, M.T., Vawter, M. y Ladenheim, B. (2001). Temporal

- Profiling of Methamphetamine-induced Changes in Gene Expression in the Mouse Brain: Evidence from cDNA Array. *Synapse*, 41, 40-48.
- Cadet, J.L., Krasnova, I.N., Jayanthi, S. y Lyles, J. (2007). Neurotoxicity of Substituted Amphetamines: Molecular and Cellular Mechanisms. *Neurotoxicity Research*, 11, 183-202.
- Callaghan, R.C., Cunningham, J.K., Sajeew, G. y Kish, S.J. (2010). Incidence of Parkinson's Disease among Hospital Patients with Methamphetamine-use Disorders. *Movement Disorders*, 25, 2333-2339.
- Callaghan, R.C., Cunningham, J.K., Sykes, J. y Kish, S.J. (2012). Increased Risk of Parkinson's disease in Individuals Hospitalized with conditions Related to the Use of Methamphetamine or other Amphetamine-type Drugs. *Drug and Alcohol Dependence*, 120, 35-40.
- Campbell, V.A. (2001). Tetrahydrocannabinol-induced Apoptosis of Cultured Cortical Neurones is Associated with Cytochrome c Release and Caspase-3 Activation. *Neuropharmacology*, 40, 702-709.
- Capela, J.P., Carmo, H., Remião, F., Bastos, M.L., Meisel, A. y Carvalho, F. (2009). Molecular and Cellular Mechanisms of Ecstasy-induced Neurotoxicity: An Overview. *Molecular Neurobiology*, 39, 210-271.
- Capela, J.P., Meisel, A., Abreu, A.R., Branco, P.S., Ferreira, L.M., Lobo, A.M. y Carvalho, F. (2006). Neurotoxicity of Ecstasy Metabolites in Rat Cortical Neurons, and Influence of Hyperthermia. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 316, 53-61.
- Carvey, P. (1998). Drugs of Abuse and Adiction. En P.M. Carvey (Comp.). *Drug Action in the Central Nervous System*, pp. 352-359. Oxford, Reino Unido: Oxford University Press.
- Chan, G.C.K., Hinds, T.R., Impey, S. y Storm, D.R. (1998). Hippocampal Neurotoxicity of Δ^9 -tetrahydrocannabinol. *The Journal of Neuroscience*, 18, 5322-5332.
- Chandler, L.J., Sutton, G., Norwood, D., Sumners, C. y Crews, F.T. (1997). Chronic Ethanol Increases n-methyl-d-aspartate-stimulated Nitric Oxide Formation but not Receptor Density in Cultured Cortical Neurons. *Molecular Pharmacology*, 51, 733-740.
- Chu, T., Kumagai, Y., Di Stefano, E.W. y Cho, A.K. (1996). Disposition of Methylenedioxymethamphetamine and Three Metabolites in the Brains of Different Rat Strains and their Possible Roles in Acute Serotonin Depletion. *Biochemical Pharmacology*, 51, 789-796.
- Colado, M.I. y Richard, A. (1995). The Spin Trap reagent α -phenyl-N-tert-butyl nitrone Prevents 'Ecstasy'-induced Neurodegeneration of 5-hydroxytryptamine neurones. *European Journal of Pharmacology*, 280, 343-346.
- Colado, M.I., Camarero, J., Mechan, A.O., Sanchez, V., Esteban, B., Elliott, J.M. y Green, A.R. (2001). A Study of the Mechanisms Involved in the Neurotoxic Action of 3, 4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, 'Ecstasy') on Dopamine Neurones in Mouse Brain. *British Journal of Pharmacology*, 134,

1711-1723.

- Colado, M.I., Murray, T.K. y Green, A.R. (1993). 5-HT Loss in Rat Brain following 3, 4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA), p-chloroamphetamine and Fenfluramine Administration and Effects of Chlormethiazole and Dizocilpine. *British Journal of Pharmacology*, 108, 583-589.
- Corominas M., Roncero C., Bruguera E. y Casas M. (2007). Sistema dopaminérgico y adicciones. *Revista de Neurología*, 44 (1), 23-31.
- Costa, G., Frau, L., Wardas, J., Pinna, A., Plumitallo, A. y Morelli, M. (2013). MPTP-Induced Dopamine Neuron Degeneration and Glia Activation is Potentiated in MDMA-Pretreated Mice. *Movement Disorders*, 28, 1957-1965.
- Costa, G., Simola, N. y Morelli, M. (2014). MDMA Administration during Adolescence Exacerbates MPTP-induced Cognitive Impairment and Neuroinflammation in the Hippocampus and Prefrontal Cortex. *Psychopharmacology*, 231, 4007-4018.
- Cubells, J.F., Rayport, S., Rajendran, G. y Sulzer, D. (1994). Methamphetamine Neurotoxicity involves Vacuolation of Endocytic Organelles and Dopamine-dependent Intracellular Oxidative Stress. *The Journal of Neuroscience*, 14, 2260–2271.
- Culmsee, C. y Mattson, M.P. (2005). p53 in Neuronal Apoptosis. *Biochemical and Biophysical Research Communication*, 331, 761-777.
- Cunha-Oliveira, T., Rego, A.C. y Oliveira, C.R. (2008). Cellular and Molecular Mechanisms Involved in the Neurotoxicity of Opioid and Psychostimulant Drugs. *Brain Research Reviews*, 58, 192-208.
- Cunha-Oliveira, T., Rego, A.C., Garrido, J., Borges, F., Macedo, T. y Oliveira, C.R. (2007). Street Heroin Induces Mitochondrial Dysfunction and Apoptosis in Rat Cortical Neurons. *Journal of Neurochemistry*, 101, 543-554.
- Curtin, K., Fleckenstein, A.E., Robison, R.J., Crookston, M.J., Smith, K.R. y Hanson, G.R. (2015). Methamphetamine/Amphetamine Abuse and Risk of Parkinson's Disease in Utah: A Population-based Assessment. *Drug and Alcohol Dependence*, 146, 30-38.
- De la Torre, R. y Farré, M. (2004). Neurotoxicity of MDMA (Ecstasy): The Limitations of Scaling from Animals to Humans. *Trends in Pharmacological Sciences*, 25, 505-508.
- Di Marzo, V. (2008). Targeting the Endocannabinoid System: to Enhance or Reduce? *Nature Reviews Drug Discovery*, 7, 438-455.
- Diamond, I. y Gordon, A.S. (1997). Cellular and Molecular Neuroscience of Alcoholism. *Physiological Reviews*, 77, 1-20.
- Dietrich, J.B., Mangeol, A., Revel, M.O., Burgun, C., Aunis, D. y Zwiller, J. (2005). Acute or Repeated Cocaine Administration Generates Reactive Oxygen Species and Induces Antioxidant Enzyme Activity in Dopaminergic Rat Brain Structures. *Neuropharmacology*, 48, 965-974.
- Eisch, A.J., Barrot, M., Schad, C.A., Self, D.W. y Nestler, E.J. (2000). Opiates Inhibit Neurogenesis in the Adult Rat Hippocampus. *Proceedings of the National*

Academy of Sciences, 97, 7579-7584.

- Ellison, G., Eison, M.S., Huberman, H.S. y Daniel, F. (1978). Long-term Changes in Dopaminergic Innervation of Caudate Nucleus after Continuous Amphetamine Administration. *Science*, 201, 276-278.
- Erinoff, L. (1995). General Considerations in Assessing Neurotoxicity Using Neuroanatomical Methods. *Neurochemistry International*, 26, 111-114.
- Escobedo, I., O'Shea, E., Orio, L., Sanchez, V., Segura, M., Torre, R. y Colado, M.I. (2005). A Comparative Study on the Acute and Long-term Effects of MDMA and 3, 4-dihydroxymethamphetamine (HHMA) on Brain Monoamine Levels after i.p. or striatal Administration in Mice. *British Journal of Pharmacology*, 144, 231-241.
- Escubedo, E., Guitart, L., Sureda, F.X., Jimenez, A., Pubill, D., Pallas, M., Camins, A., y Camarasa, J. (1998). Microgliosis and Down-regulation of Adenosine Transporter Induced by Methamphetamine in Rats. *Brain Research*, 814, 120-126.
- Esteban, B., O'Shea, E., Camarero, J., Sanchez, V., Green, A.R. y Colado, M.I. (2001). 3, 4-Methylenedioxymethamphetamine Induces Monoamine Release, but not Toxicity, when Administered Centrally at a Concentration occurring Following a Peripherally Injected Neurotoxic Dose. *Psychopharmacology*, 154, 251-260.
- Fantegrossi, W.E., Ciullo, J.R., Wakabayashi, K.T., De La Garza, R., Traynor, J.R., y Woods, J.H. (2008). A Comparison of the Physiological, Behavioral, Neurochemical and Microglial Effects of Methamphetamine and 3, 4-methylenedioxymethamphetamine in the Mouse. *Neuroscience*, 151, 533-543.
- Farfel, G.M., Vosmer, G.L. y Seiden, L.S. (1992). The N-methyl-D-aspartate Antagonist MK-801 Protects against Serotonin Depletions Induced by Methamphetamine 3, 4-methylenedioxymethamphetamine and p-chloroamphetamine. *Brain Research*, 595, 121-127.
- Fischer, C., Hatzidimitriou, G., Wlos, J., Katz, J. y Ricaurte, G. (1995). Reorganization of Ascending 5-HT Axon Projections in Animals Previously Exposed to the Recreational Drug ($\pm$) 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "Ecstasy"). *The Journal of Neuroscience*, 15, 5476-5485.
- Fornai, F., Giorgi, F.S., Gesi, M., Chen, K., Alessri, M.G. y Shih, J.C. (2001). Biochemical Effects of the Monoamine Neurotoxins DSP-4 and MDMA in Specific Brain Regions of MAO-B-deficient Mice. *Synapse*, 39, 213-221.
- Fowler, C.J., Rojo, M.L. y Rodriguez-Gaztelumendi, A. (2010). Modulation of the Endocannabinoid System: Neuroprotection or Neurotoxicity? *Experimental Neurology*, 224, 37-47.
- Frau, L., Simola, N., Plumitallo, A. y Morelli, M. (2013). Microglial and Astroglial Activation by 3, 4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) in Mice Depends on S (+) Enantiomer and is Associated with an Increase in Body Temperature and Motility. *Journal of Neurochemistry*, 124, 69-78.
- Granado, N., Ares-Santos, S. y Moratalla, R. (2013). Methamphetamine and Parkinson's Disease. *Parkinson's Disease*, 308052.

- Granado, N., Ares-Santos, S., Oliva, I., O'Shea, E., Martin, E.D., Colado, M.I. y Moratalla, R. (2011a). Dopamine D2-receptor Knockout Mice are Protected against Dopaminergic Neurotoxicity Induced by Methamphetamine or MDMA. *Neurobiology of Disease*, 42, 391–403.
- Granado, N., Lastres-Becker, I., Ares-Santos, S., Oliva, I., Martin, E., Cuadrado, A. y Moratalla, R. (2011b). Nrf2 Deficiency Potentiates Methamphetamine-Induced Dopaminergic Axonal Damage and Gliosis in the Striatum. *Glia*, 59, 1850-1863.
- Granado, N., O' Shea, E., Bove, J., Vila, M., Colado, M. y Moratalla, R. (2008). Persistent MDMA-induced Dopaminergic Neurotoxicity in the Striatum and Substantia Nigra of Mice. *Journal of Neurochemistry*, 107, 1102-1112.
- Grant, J.E., Chamberlain, S.R., Schreiber, L. y Odlaug, B.L. (2012). Neuropsychological Deficits Associated with Cannabis Use in Young Adults. *Drug and Alcohol Dependence*, 121, 159-162.
- Green, A.R., Mehan, A.O., Elliott, J.M., O'Shea, E. y Colado M.I. (2003). The Pharmacology and Clinical Pharmacology of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, 'Ecstasy'). *Pharmacological Reviews*, 55, 463-508.
- Green, A.R., O'Shea, E., Saadat, K.S., Elliott, J.M. y Colado, M.I. (2005). Studies on the Effect of MDMA ('Ecstasy') on the Body Temperature of Rats Housed at Different Ambient Room Temperatures. *British Journal of Pharmacology*, 146, 306-312.
- Guilarte, T.R., Nihei, M.K., McGlothan, J.L. y Howard, A.S. (2003). Methamphetamine-induced Deficits of Brain Monoaminergic Neuronal Markers: Distal Axotomy or Neuronal Plasticity. *Neuroscience*, 122, 499-513.
- Hampton, M.B., Fadeel, B. y Orrenius, S. (1998). Redox Regulation of the Caspases during Apoptosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 854, 328-335.
- Harding, A.J., Halliday, G.M., Ng, J.L.F., Harper, C.G. y Kril, J.J. (1996). Loss of Vasopressin-immunoreactive Neurons in Alcoholics is Dose-related and Time-dependent. *Neuroscience*, 72, 699-708.
- Hastings, T.G. (2009). The Role of Dopamine Oxidation in Mitochondrial Dysfunction: Implications for Parkinson's disease. *Journal of Bioenergetics and Biomembranes*, 41, 469-472.
- Hayley, S., Poulter, M.O., Merali, Z. y Anisman, H. (2005). The Pathogenesis of Clinical Depression: Stressor- and Cytokine-induced Alterations of Neuroplasticity. *Neuroscience*, 135, 659-678.
- Heard, K., Palmer, R. y Zahniser, N.R. (2008). Mechanisms of Acute Cocaine Toxicity. *The Ppen Pharmacology Journal*, 2, 70.
- Herkenham, M. (1992). Cannabinoid Receptor Localization in Brain: Relationship to Motor and Reward Systems. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 654, 19-32.
- Herndon, J.M., Cholanians, A.B., Lau, S.S. y Monks, T.J. (2014). Glial Cell Response to 3, 4-(±)-Methylenedioxymethamphetamine and Its Metabolites. *Toxicological Sciences*, 138, 130-138.

- Hoffman, D., Brunneman, D.K., Gori, G.B. y Wynder, E.L. (1975). On the Carcinogenicity of Marijuana Smoke. *Recent Advances in Phytochemistry*, 9, 63-68.
- Howell, L.L. y Kimmel, H.L. (2008). Monoamine Transporters and Psychostimulant Addiction. *Biochemical Pharmacology*, 75, 196-217.
- Hu, S., Sheng, W.S., Lokensgard, J.R. y Peterson, P.K. (2002). Morphine Induces Apoptosis of Human Microglia and Neurons. *Neuropharmacology*, 42, 829-836.
- Huang, N.K., Wan, F.J., Tseng, C.J. y Tung, C.S. (1997). Amphetamine Induces Hydroxyl Radical Formation in the Striatum of Rats. *Life Sciences*, 61, 2219-2229.
- Hyman, S.E., Malenka, R.C. y Nestler, E.J. (2006). Neural Mechanisms of Addiction: The Role of Reward-related Learning and Memory. *Annual Review of Neuroscience*, 29, 565-598.
- Izco, M., Marchant, I., Escobedo, I., Peraile, I., Delgado, M., Higuera-Matas, A. y Colado, M.I. (2007). Mice with Decreased Cerebral Dopamine Function Following a Neurotoxic Dose of MDMA (3, 4-methylenedioxymethamphetamine, "Ecstasy") Exhibit Increased Ethanol Consumption and Preference. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 322, 1003-1012.
- Jayanthi, S., Deng, X., Bordelon, M., McCoy, M.T. y Cadet, J.L. (2001). Methamphetamine Causes Differential Regulation of Pro-death and Anti-death Bcl-2 Genes in the Mouse Neocortex. *The FASEB Journal*, 15, 1745-1752.
- Johnson, E.A., O'Callaghan, J.P. y Miller, D.B. (2004). Brain Concentrations of d-MDMA are Increased after Stress. *Psychopharmacology*, 173, 278-286.
- Johnson, E.A., Sharp, D.S. y Miller, D.B. (2000). Restraint as a Stressor in Mice: Against the Dopaminergic Neurotoxicity of d-MDMA, Low Body Weight Mitigates Restraint-induced Hypothermia and Consequent Neuroprotection. *Brain Research*, 875, 107-118.
- Johnson, S.W. y North, R.A. (1992). Opioids Excite Dopamine Neurons by Hyperpolarization of Local Interneurons. *The Journal of Neuroscience*, 12, 483-488.
- Juárez, J. y Barrios de Tomasi, E. (2009). El cerebro como rector de los componentes motivacionales de la conducta. En E., Matute (Eds.), *Cerebro: conducta y cognición*. México: Universidad de Guadalajara.
- Juárez, J. y Vázquez-Cortés, C. (2013). Alcohol intake in Social and Isolation Housing before Puberty and its Effects on Alcohol Consumption in the Adulthood. *Developmental Psychobiology*, 43, 200-207.
- Juárez, J., Barrios De Tomasi, E., Muñoz-Villegas, P. y Buenrostro-Jáuregui, M. (2013). Adicción farmacológica y conductual. En A.G., González-Garrido y E., Matute (Eds.). *Cerebro y conducta*, pp. 9-31. México: El Manual Moderno.
- Juárez, J. y Buenrostro-Jáuregui, M.H. (2015). Circuitos cerebrales involucrados en el consumo de drogas de abuso. En M., Hernández, A., Sanz y M., Guevara (Eds.). *Circuitos cerebrales implicados en la cognición y conducta*, pp. 103-146.

México: Editorial Universidad de Guadalajara.

- Kil, H.Y., Zhang, J. y Piantadosi, C.A. (1996). Brain Temperature Alters Hydroxyl Radical Production during Cerebral Ischemia/Reperfusion in Rats. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 16, 100-106.
- Kiyatkin, E.A. (2005). Brain Hyperthermia as Physiological and Pathological Phenomena. *Brain Research Reviews*, 50, 27-56.
- Korsmeyer, S.J. (1995). Regulators of Cell Death. *Trends in Genetics*, 11, 101-105.
- Kovacic, P. (2005). Role of Oxidative Metabolites of Cocaine in Toxicity and Addiction: Oxidative Stress and Electron Transfer. *Medical Hypotheses*, 64, 350-356.
- Kovacs, G.G., Ando, R.D., Adori, C., Kirilly, E., Benedek, A., Palkovits, M. y Bagdy, G. (2007). Single Dose of MDMA Causes Extensive Decrement of Serotonergic Fibre Density without Blockage of the Fast Axonal Transport in Dark Agouti Rat Brain and Spinal Cord. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 33, 193-203.
- Koyama, S., Brodie, M.S. y Appel, S.B. (2007). Ethanol Inhibition of m-current and Ethanol-induced Direct Excitation of Ventral Tegmental Area Dopamine Neurons. *Journal of Neurophysiology*, 97, 1977.
- Krasnova, I.N. y Cadet, J.L. (2009). Methamphetamine Toxicity and Messengers of Death. *Brain Research Review*, 60, 379-407.
- Krasnova, I.N., Ladenheim, B. y Cadet, J.L. (2005). Amphetamine Induces Apoptosis of Medium Spiny Striatal Projection Neurons Via the Mitochondria-Dependent Pathway. *The FASEB Journal*, 19, 851-853.
- Krasnova, I.N., Ladenheim, B., Jayanthi, S., Oyler, J., Moran, T.H., Huestis, M.A. y Cadet, J.L. (2001). Amphetamine-induced Toxicity in Dopamine Terminals in CD-1 and C57BL/6J mice: Complex Roles for Oxygen-based Species. *Neuroscience*, 107, 265-274.
- Kroemer, G. y Martin, S.J. (2005). Caspase-independent Cell Death. *Nature Medicine*, 11, 725-730.
- Kruman, I.I., Henderson, G.I. y Bergeson, S.E. (2012). DNA Damage and Neurotoxicity of Chronic Alcohol Abuse. *Experimental Biology and Medicine*, 237, 740-747.
- Kuhn, D.M., Francescutti-Verbeem, D.M. y Thomas, D.M. (2006). Dopamine Quinones Activate Microglia and Induce a Neurotoxic Gene Expression Profile: Relationship to Methamphetamine-induced Nerve Ending Damage. *Annals of the New York Academy of Science*, 1074, 31-41.
- Kumar, A., LaVoie, H.A., DiPette, D.J. y Singh, U.S. (2013). Ethanol Neurotoxicity in the Developing Cerebellum: Underlying Mechanisms and Implications. *Brain Sciences*, 3, 941-963.
- Leonard, B. E. (2007). Inflammation, depression and dementia: are they connected? *Neurochemical research*, 32, 1749-1756.
- Lepsch, L.B., Munhoz, C.D., Kawamoto, E.M., Yshii, L.M., Lima, L. S., Curi-Boaventura, M. F. y Scavone, C. (2009). Cocaine Induces Cell Death and

- Activates the Transcription Nuclear Factor Kappa-B in PC12 Cells. *Molecular Brain*, 2, 3.
- Lieber, C.S., Leo, M.A., Wang, X. y DeCarli, L.M. (2008). Alcohol Alters Hepatic FoxO1, p53, and Mitochondrial SIRT5 Deacetylation Function. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 373, 246-252.
- Lim, G., Wang, S., Lim, J.A. y Mao, J. (2005). Activity of Adenylyl Cyclase and Protein Kinase A Contributes to Morphine-induced Spinal Apoptosis. *Neuroscience Letters*, 389, 104-108.
- Lim, S.A., Kang, U.J. y McGehee, D.S. (2014). Striatal Cholinergic Interneuron Regulation and Circuit Effects. *Frontiers in Synaptic Neuroscience*, 21, 6-22.
- Lin, P.S., Quamo, S., Ho, K.C. y Gladding, J. (1991). Hyperthermia Enhances the Cytotoxic Effects of Reactive Oxygen Species to Chinese Hamster Cells and Bovine Endothelial Cells *in vitro*. *Radiation Research*, 126, 43-51.
- Little, K.Y., Kirkman, J.A., Carroll, F.I., Clark, T.B. y Duncan, G.E. (1993). Cocaine use Increases [3H]WIN 35428 Binding Sites in Human Striatum. *Brain Research*, 628, 17-25.
- Little, K.Y., Krolewski, D.M., Zhang, L. y Cassin, B.J. (2003). Loss of Striatal Vesicular Monoamine Transporter Protein (VMAT2) in Human Cocaine Users. *American Journal of Psychiatry*, 160, 47-55.
- Little, K.Y., Ramssen, E., Welchko, R., Volberg, V., Roland, C. J. y Cassin, B. (2009). Decreased Brain Dopamine Cell Numbers in Human Cocaine Users. *Psychiatry Research*, 168, 173-180.
- Lombard, D.B., Chua, K.F., Mostoslavsky, R., Franco, S., Gostissa, M. y Alt, F.W. (2005). DNA Repair, Genome Stability, and Aging. *Cell*, 120, 497-512.
- López-Muñoz, F., Rubio, G., González-Martínez, E. y Álamo, C. (2004). Éxtasis (3, 4-metilendioximetanfetamina, MDMA): aspectos farmacológicos, clínicos y criminológicos. *Trastornos Adictivos*, 6, 16-38.
- Lopez-Rodriguez, A.B., Llorente-Berzal, A., Garcia-Segura, L.M. y Viveros, M.P. (2014). Sex-dependent Long-Term Effects of Adolescent Exposure to THC and/or MDMA on Neuroinflammation and Serotonergic and Cannabinoid Systems in Rats. *British Journal of Pharmacology*, 171, 1435-1447.
- Luo, J. (2014). Autophagy and Ethanol Neurotoxicity. *Autophagy*, 10, 2099-2108.
- Macêdo, D.S., de Vasconcelos, S.M.M., Dos Santos, R.S., Aguiar, L.M.V., Lima, V. T.M., Viana, G.S.B. y de Sousa, F.C.F. (2005). Cocaine Alters Catalase Activity in Prefrontal Cortex and Striatum of Mice. *Neuroscience Letters*, 387, 53-56.
- Majewska, M.D. (1996). Cocaine Addiction as a Neurological Disorder: Implications for Treatment. *NIDA - Research Monographs*, 163, 1-26.
- Malberg, J.E., Sabol, K.E. y Seiden, L.S. (1996). Co-administration of MDMA with Drugs that Protect against MDMA Neurotoxicity Produces Different Effects on Body Temperature in the Rat. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 278, 258-267.
- Malison, R.T., Best, S.E., van Dyck, C.H., McCance, E.F., Wallace, E.A., Laruelle, M. e Innis, R.B. (1998). Elevated Striatal Dopamine Transporters during Acute

- Cocaine Abstinence as Measured by [123I] β -CIT SPECT. *American Journal of Psychiatry*, 155,832-834.
- Marchitti, S.A., Deitrich, R.A. y Vasiliou, V. (2007). Neurotoxicity and Metabolism of the Catecholamine-derived 3, 4-dihydroxyphenylacetaldehyde and 3, 4-dihydroxyphenylglycolaldehyde: The Role of Aldehyde Dehydrogenase. *Pharmacological Reviews*, 59, 125-150.
- Mark, K.A., Soghomonian, J.J. y Yamamoto, B.K. (2004). Highdose Methamphetamine Acutely Activates the Striatonigral Pathway to Increase Striatal Glutamate and Mediate Long Term Dopamine Toxicity. *The Journal of Neuroscience*, 24, 11449-11456.
- Marshall, J.F., O'Dell, S.J. y Weihmuller, F.B. (1993). Dopamine-glutamate Interactions in Methamphetamine-induced Neurotoxicity. *Journal of Neural Transmission/General Section JNT*, 91, 241-254.
- Mash, D.C., Pablo, J., Ouyang, Q., Hearn, W.L. y Izenwasser, S. (2002). Dopamine Transport Function is Elevated in Cocaine Users. *Journal of Neurochemistry*, 81, 292-300.
- Mayer, D.J., Mao, J., Holt, J. y Price, D.D. (1999). Cellular Mechanisms of Neuropathic Pain, Morphine Tolerance, and their Interactions. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 96, 7731-7736.
- McCann, U.D., Mertl, M., Eligulashvili, V. y Ricaurte, G.A. (1999). Cognitive Performance in ($\pm$) 3, 4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "Ecstasy") Users: A Controlled Study. *Psychopharmacology*, 143, 417-425.
- McCann, U.D., Ricaurte, G.A. y Ciraulo, D.A. (1991). Lasting Neuropsychiatric Sequelae of (+/-) Methylenedioxymethamphetamine ("Ecstasy") in Recreational Users. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 11, 302-305.
- McCann, U.D., Ridenour, A., Shaham, Y. y Ricaurte, G.A. (1994). Serotonin Neurotoxicity after ($\pm$) 3, 4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA; "Ecstasy"): A Controlled Study in Humans. *Neuropsychopharmacology*, 10, 129-138.
- McCann, U.D., Szabo, Z., Scheffel, U., Dannals, R.F. y Ricaurte, G.A. (1998). Positron Emission Tomographic Evidence of Toxic Effect of MDMA ("Ecstasy") on Brain Serotonin Neurons in Human Beings. *The Lancet*, 352, 1433-1437.
- McCann, U.D., Szabo, Z., Seckin, E., Rosenblatt, P., Mathews, W.B., Ravert, H.T. y Ricaurte, G.A. (2005). Quantitative PET Studies of the Serotonin Transporter in MDMA Users and Controls Using [11C]McN5652 and [11C]DASB. *Neuropsychopharmacology*, 30, 1741-1750.
- McCann, U.D., Szabo, Z., Vranesic, M., Palermo, M., Mathews, W.B., Ravert, H.T., y Ricaurte, G.A. (2008). Positron Emission Tomographic Studies of Brain Dopamine and Serotonin Transporters in Abstinent ($\pm$) 3, 4-methylenedioxymethamphetamine ("Ecstasy") Users: Relationship to Cognitive Performance. *Psychopharmacology*, 200, 439-450.
- McKetin, R. y Mattick, R.P. (1997). Attention and Memory in Illicit Amphetamine Users. *Drug and Alcohol Dependence*, 48, 235-242.

- Miller, D.B. y O'Callaghan, J.P. (1994). Environment, Drug and Stress-induced Alterations in Body Temperature Affect the Neurotoxicity of Substituted Amphetamines in the C57BL/6J Mouse. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 270, 752-760.
- Miyazaki, M., Noda, Y., Mouri, A., Kobayashi, K., Mishina, M., Nabeshima, T. y Yamada, K. (2013). Role of Convergent Activation of Glutamatergic and Dopaminergic Systems in the Nucleus Accumbens in the Development of Methamphetamine Psychosis and Dependence. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 16, 1341-1350.
- 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. *Annals of the New York Academy of Science*, 600, 649-664.
- Muriach, M., López-Pedrajas, R., Barcia, J.M., Sanchez-Villarejo, M.V., Almansa, I., y Romero, F.J. (2010). Cocaine Causes Memory and Learning Impairments in Rats: Involvement of Nuclear Factor Kappa B and Oxidative Stress, and Prevention by Topiramate. *Journal of Neurochemistry*, 114, 675-684.
- Namiki, M., Mori, T., Sawaguchi, T., Ito, S. y Suzuki, T. (2005). Underlying Mechanism of Combined Effect of Methamphetamine and Morphine on Lethality in Mice and Therapeutic Potential of Cooling. *Journal of Pharmacological Sciences*, 99, 168-176.
- Nash, J.F. Jr., Meltzer, H.Y. y Gudelsky, G.A. (1988). Elevation of Serum Prolactin and Corticosterone Concentrations in the Rat after the Administration of 3,4-methylenedioxymethamphetamine. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 245, 873-879.
- Neumann, H. (2001). Control of Glial Immune Function by Neurons. *Glia*, 36, 191-199.
- Nicholls, D.G. (2004). Mitochondrial Dysfunction and Glutamate Excitotoxicity Studied in Primary Neuronal Cultures. *Current Molecular Medicine*, 4, 149-177.
- O'Callaghan, J.P. y Miller, D.B. (1994). Neurotoxicity Profiles of Substituted Amphetamines in the C57BL/6J Mouse. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 270, 741-751.
- O'Hearn, E., Battaglia, G., De Souza, E.B., Kuhar, 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. *The Journal of Neuroscience*, 8, 2788-2803.
- Olive, M.F., Koenig, H.N., Nannini, M.A. y Hodge, C.W. (2001). Stimulation of Endorphin Neurotransmission in the Nucleus Accumbens by Ethanol, Cocaine, and Amphetamine. *The Journal Neuroscience*, 21, 184.
- Oliveira, M.T., Rego, A.C., Morgadinho, M.T., Macedo, T.R.A. y Oliveira, C.R. (2002). Toxic Effects of Opioid and Stimulant Drugs on Undifferentiated PC12 Cells. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 965, 487-496.
- Ornstein, T.J., Iddon, J.L., Baldacchino, A.M., Sahakian, B.J., London, M., Everitt,

- B.J. y Robbins, T.W. (2000). Profiles of Cognitive Dysfunction in Chronic Amphetamine and Heroin Abusers. *Neuropsychopharmacology*, 23, 113-126.
- O'Shea, E., Escobedo, I., Orio, L., Sanchez, V., Navarro, M., Green, A.R. y Colado, M.I. (2005). Elevation of Ambient Room Temperature has Differential Effects on MDMA-induced 5-HT and Dopamine Release in Striatum and Nucleus Accumbens of Rats. *Neuropsychopharmacology*, 30, 1312-1323.
- O'Shea, E., Esteban, B., Camarero, J., Green, A.R. y Colado, M.I. (2001). Effect of GBR 12909 and Fluoxetine on the Acute and Long Term Changes Induced by MDMA ('Ecstasy') on the 5-HT and Dopamine Concentrations in Mouse Brain. *Neuropharmacology*, 40, 65-74.
- 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. *British Journal of Pharmacology*, 148, 778-785.
- Paris, J.M. y Cunningham, K.A. (1992). Lack of Serotonin Neurotoxicity after Intraraphe Microinjection of (+)-3, 4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA). *Brain Research Bulletin*, 28, 115-119.
- Patterson, S.L. (2015). Immune Dysregulation and Cognitive Vulnerability in the Aging Brain: Interactions of Microglia, IL-1 β , BDNF and Synaptic Plasticity. *Neuropharmacology*, 96(Pt A), 11-18.
- Pau, C.W., Lee, T.M. y Shui-fun, F.C. (2002). The Impact of Heroin on Frontal Executive Functions. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 17, 663-670.
- Piomelli, D. (2003). The Molecular Logic of Endocannabinoid Signalling. *Nature Reviews Neuroscience*, 4, 873-884.
- Pubill, D., Canudas, A.M., Pallas, M., Camins, A., Camarasa, J. y Escubedo, E. (2003). Different Glial Response to Methamphetamine- and Methylenedioxymethamphetamine- Induced Neurotoxicity. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 367, 490-499.
- Qin, L., Wu, X., Block, M.L., Liu, Y., Breese, G.R., Hong, J.S., Knapp, D.J. y Crews, F.T. (2007). Systemic LPS Causes Chronic Neuroinflammation and Progressive Neurodegeneration. *Glia*, 55, 453-462.
- Ramachandran, V., Watts, L.T., Maffi, S.K., Chen, J., Schenker, S. y Henderson, G. (2003). Ethanol-induced Oxidative Stress Precedes Mitochondrially Mediated Apoptotic Death of Cultured Fetal Cortical Neurons. *Journal of Neuroscience Research*, 74, 577-588.
- Rego, A.C. y Oliveira, C.R. (2003). Mitochondrial Dysfunction and Reactive Oxygen Species in Excitotoxicity and Apoptosis: Implications for the Pathogenesis of Neurodegenerative Diseases. *Neurochemical Research*, 28, 1563-1574.
- Reingardiene, D., Jodžiūniene, L. y Lazauskas, R. (2008). Methadone Treatment and

- its Dangers. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 45, 419-425.
- Riedl, S.J. y Salvesen, G.S. (2007). The Apoptosome: Signalling Platform of Cell Death. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 8, 405-413.
- Rogers, R.D., Everitt, B.J., Baldacchino, A., Blackshaw, A.J., Swainson, R., Wynne, K., y Robbins, T.W. (1999). Dissociable Deficits in the Decision-making Cognition of Chronic Amphetamine Abusers, Opiate Abusers, Patients with Focal Damage to Prefrontal Cortex, and Tryptophan- Depleted Normal Volunteers: Evidence for Monoaminergic Mechanisms. *Neuropsychopharmacology*, 20, 322-339.
- Rossé, T., Olivier, R., Monney, L., Rager, M., Conus, S., Fellay, I. y Borner, C. (1998). Bcl-2 Prolongs Cell Survival after Bax-induced Release of Cytochrome c. *Nature*, 391, 496-499.
- Sarne, Y., Asaf, F., Fishbein, M., Gafni, M. y Keren, O. (2011). The Dual Neuroprotective-Neurotoxic Profile of Cannabinoid Drugs. *British Journal of Pharmacology*, 163, 1391-1401.
- Schmidt, C.J. y Taylor, V.L. (1987). Depression of Rat Brain Tryptophan Hydroxylase Activity Following the Acute Administration of Methylenedioxymethamphetamine. *Biochemical Pharmacology*, 36, 4095-4102.
- Scorza, M.C., Carrau, C., Silveira, R., Zapata-Torres, G., Cassels, B.K. y Reyes-Parada, M. (1997). Monoamine Oxidase Inhibitory Properties of some Methoxylated and Alkylthio Amphetamine Derivatives: Structure-activity Relationships. *Biochemical Pharmacology*, 54, 1361-1369.
- Shankaran, M., Yamamoto, B.K. y Gudelsky, G.A. (1999). Involvement of the Serotonin Transporter in the Formation of Hydroxyl Radicals Induced by 3, 4-methylenedioxymethamphetamine. *European Journal of Pharmacology*, 385, 103-110.
- Sharma, H.S. (1999). Pathophysiology of Blood-brain Barrier, Brain Edema and Cell Injury Following Hyperthermia: New Role of Heat Shock Protein, Nitric Oxide and Carbon Monoxide. *Thesis, Acta Univ Upsal*, 830.
- Sharma, H.S., Drieu, K., Alm, P. y Westman, J. (1999). Upregulation of Neuronal Nitric Oxide Synthase, Edema and Cell Injury Following Heat Stress are Reduced by Pretreatment with EGB-761 in the Rat. *Journal of Thermal Biology*, 24, 439-445.
- Sharma, H.S., Sjoquist, P.O. y Ali, S.F. (2007). Drugs of Abuse-induced Hyperthermia, Blood-brain Barrier Dysfunction and Neurotoxicity: Neuroprotective Effects of a New Antioxidant Compound H-290/51. *Current Pharmaceutical Design*, 13, 1903-1923.
- Shen, H., Mohammad, A., Ramroop, J. y Smith, S.S. (2013). A Stress Steroid Triggers Anxiety Via Increased Expression of $\alpha 4\beta\delta$ GABAA Receptors in Methamphetamine Dependence. *Neuroscience*, 254, 452-475.
- Silva, C.D., Neves, A.F., Dias, A.I., Freitas, H.J., Mendes, S.M., Pita, I. y Pereira, F.C. (2014). A Single Neurotoxic Dose of Methamphetamine Induces a Long-lasting Depressive-like Behaviour in Mice. *Neurotoxicity Research*, 5, 295-304.

- Sitte, H.H. y Freissmuth, M. (2010). The Reverse Operation of Na⁺/Cl⁻ -Coupled Neurotransmitter Transporters– why Amphetamines Take two to Tango. *Journal of Neurochemistry*, 112, 340-355.
- Solowij, N. (2006). *Cannabis and Cognitive Functioning*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Spanagel, R. (2009). Alcoholism: A Systems Approach from Molecular Physiology to Addictive Behavior. *Physiological Reviews*, 89, 649-705.
- Sprague, J.E., Huang, X., Kanthasamy, A. y Nichols, D.E. (1994). Attenuation of 3, 4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) Induced Neurotoxicity with the Serotonin Precursors Tryptophan and 5-hydroxytryptophan. *Life Sciences*, 55, 1193-1198.
- Staley, J.K., Hearn, W.L., Rutenber, A.J., Wetli, C.V. y Mash, D.C. (1994). High Affinity Cocaine Recognition Sites on the Dopamine Transporter are Elevated in Fatal Cocaine Overdose Victims. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 271, 1678-1685.
- Steffensen, S.C., Stobbs, S.H., Colago, E.E., Lee, R.S., Koob, G.F., Gallegos, R.A. y Henrik-Sen, S.J. (2006). Contingent and Non-contingent Effects of Heroin on Mu-opioid Receptor-containing Ventral Tegmental Area GABA Neurons. *Experimental Neurology*, 202, 139-151.
- Steinkellner, T., Freissmuth, M., Sitte, H.H. y Montgomery, T. (2011). The Ugly Side of Amphetamines: Short- and Long-term Toxicity of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, 'Ecstasy'), Methamphetamine and D Amphetamine. *Biological Chemistry*, 392, 103-115.
- Stone, D.M., Hanson, G.R. y Gibb, J.W. (1987). Differences in the Central Serotonergic Effects of Methylenedioxymethamphetamine (MDMA) in Mice and Rats. *Neuropharmacology*, 26, 1657-1661.
- Stone, D.M., Stahl, D.C., Hanson, G.R. y Gibb, J.W. (1986). The Effects of 3, 4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA) and 3, 4-Methylenedioxyamphetamine (MDA) on Monoaminergic Systems in the Rat Brain. *European Journal of pharmacology*, 128, 41-48.
- Stumm, G., Schlegel, J., Schafer, T., Wurz, C., Mennel, H.D., Krieg, J.C. y Vedder, H. (1999). Amphetamines Induce Apoptosis and Regulation of bcl-x Splice Variants in Neocortical Neurons. *The FASEB Journal*, 13, 1065-1072.
- Sulzer, D., Chen, T.K., Lau, Y.Y., Kristensen, H., Rayport, S. y Ewing, A. (1995). Amphetamine Redistributes Dopamine from Synaptic Vesicles to the Cytosol and Promotes Reverse Transport. *The Journal of Neuroscience*, 15, 4102-4108.
- Tanda, G., Pontieri, F.E. y Di Chiara, G. (1997). Cannabinoid and Heroin Activation of Mesolimbic Dopamine Transmission by a Common μ 1 Opioid Receptor Mechanism. *Science*, 276, 2048-2050.
- Taraska, T. Y Finnegan, K.T. (1997). Nitric Oxide and the Neurotoxic Effects of Methamphetamine and 3, 4-methylenedioxymethamphetamine. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 280, 941-947.
- Thomas, D.M., Dowgiert, J., Geddes, T.J., Francescutti-Verbeem, D., Liu, X. y Kuhn,

- D.M. (2004). Microglial Activation is a Pharmacologically Specific Marker for the Neurotoxic Amphetamines. *Neuroscience Letters*, 367, 349-354.
- Thomas, D.M. y Kuhn, D.M. (2005). MK-801 and Dextromethorphan Block Microglial Activation and Protect against Methamphetamine-induced Neurotoxicity. *Brain Research*, 1050, 190-198.
- Thomas, D.M., Walker, P.D., Benjamins, J.A., Geddes, T.J. y Kuhn, D.M. (2004). Methamphetamine Neurotoxicity in Dopamine Nerve Endings of the Striatum is Associated with Microglial Activation. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 311, 1-7.
- Toborek, M., Seelbach, M.J., Rashid, C.S., András, I.E., Chen, L., Park, M. y Esser, K.A. (2013). Voluntary Exercise Protects against Methamphetamine-induced Oxidative Stress in Brain Microvasculature and Disruption of the Blood-brain Barrier. *Molecular Neurodegeneration*, 8, 22.
- Todd, G., Noyes, C., Flavel, S.C., Della Vedova, C.B. y Spyropoulos, P. (2013). Illicit Stimulant use is Associated with Abnormal Substantia Nigra Morphology in Humans. *PloS One* 8, e56438.
- Tramullas, M., Martínez-Cué, C. y Hurlé, M.A. (2008). Chronic Administration of Heroin to Mice produces Up-regulation of Brain Apoptosis-related Proteins and Impairs Spatial Learning and Memory. *Neuropharmacology*, 54, 640-652.
- Trigo, J.M., Martín-García, E., Berrendero, F., Robledo, P. y Maldonado, R. (2010). The Endogenous Opioid System: A Common Substrate in Drug Addiction. *Drug and Alcohol Dependence*, 108, 183-194.
- Vallés, S.L., Blanco, A.M., Pascual, M. y Guerri, C. (2004). Chronic Ethanol Treatment Enhances Inflammatory Mediators and Cell Death in the Brain and in Astrocytes. *Brain Pathology*, 14, 365-371.
- Volkow, N.D., Chang, L., Wang, G.J., Fowler, J.S., Leonido-Yee, M., Franceschi, D., y Miller, E.N. (2001). Association of Dopamine Transporter Reduction with Psychomotor Impairment in Methamphetamine Abusers. *American Journal of Psychiatry*, 158, 377-382.
- Voth, E.A. y Schwartz, R.H. (1997). Medicinal Applications of Delta-9-tetrahydrocannabinol and Marijuana. *Annals of Internal Medicine*, 126(10), 791-798.
- Wagner, G.C., Ricaurte, G.A., Johanson, C.E., Schuster, C.R. y Seiden, L.S. (1980). Amphetamine Induces Depletion of Dopamine and Loss of Dopamine Uptake Sites in Caudate. *Neurology*, 30, 547-550.
- Wang, X., Baumann, M.H., Dersch, C.M. y Rothman, R. B. (2007). Restoration of 3, 4-methylenedioxymethamphetamine-induced 5-HT Depletion by the Administration of L-5-hydroxytryptophan. *Neuroscience*, 148, 212-220.
- Wang, X., Baumann, M.H., Xu, H. y Rothman, R.B. (2004). 3, 4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) Administration to Rats Decreases Brain Tissue Serotonin but not Serotonin Transporter Protein and Glial Fibrillary Acidic Protein. *Synapse*, 53, 240-248.
- Wang, X., Baumann, M.H., Xu, H., Morales, M. y Rothman, R.B. (2005). (±)-3, 4-

- Methylenedioxymethamphetamine Administration to Rats does not Decrease Levels of the Serotonin Transporter Protein or Alter its Distribution between Endosomes and the Plasma Membrane. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 314, 1002-1012.
- Welch, S. (2005). The Neurobiology of Marijuana. En J.H., Lowinson, P., Ruiz, R.B., Millman y J.G., Langrod (Eds.) *Substance Abuse*. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins.
- White, S.R., Obradovic, T., Imel, K.M. y Wheaton, M.J. (1996). The Effects of Methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "Ecstasy") on Monoaminergic Neurotransmission in the Central Nervous System. *Progress in Neurobiology*, 49, 455-479.
- Williams, J.M. y Steketee, J.D. (2004). Cocaine Increases Medial Prefrontal Cortical Glutamate Overflow in Cocaine-sensitized Rats: a Time Course Study. *European Journal of Neuroscience*, 20, 1639-1646.
- World Health Organization (2014a). *World Drug Report 2014*. WHO.
- World Health Organization (2014b). *Global Status Report on Alcohol and Health*. WHO
- World Health Organization (2015). *WHO Report on the Global Tobacco Epidemic, 2015: Raising Taxes on Tobacco*.
- Wu, T.C., Tashkin, D.P., Djahed, B. y Rose, J.E. (1988). Pulmonary Hazards of Smoking Marijuana as Compared with Tobacco. *New England Journal of Medicine*, 318, 347-351.
- Xie, T., Tong, L., McLane, M.W., Hatzidimitriou, G., Yuan, J., McCann, U. y Ricaurte, G.A. (2006). Loss of Serotonin Transporter Protein after MDMA and other Ring-substituted Amphetamines. *Neuropsychopharmacology*, 31, 2639-2651.
- Xu, B., Wang, Z., Li, G., Li, B., Lin, H., Zheng, R. y Zheng, Q. (2006). Heroin-Administered Mice Involved in Oxidative Stress and Exogenous Antioxidant-Alleviated Withdrawal Syndrome. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 99, 153-161.
- Zhang, S., Jin, Y., Liu, X., Yang, L., Ge ZjWang, H., Li, J. y Zheng, J. (2014). Methamphetamine Modulates Glutamatergic Synaptic Transmission in rat Primary Cultured Hippocampal Neurons. *Brain Research*, 1582, 1-11.
- Zhang, X., Lee, T.H., Xiong, X., Chen, Q., Davidson, C., Wetsel, W.C. y Ellinwood, E.H. (2006). Methamphetamine Induces Long-term Changes in GABAA Receptor alpha2 Subunit and GAD67 Expression. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 351, 300-305.

**CAPÍTULO 8 LA SOBREALIMENTACIÓN:
¿REGULACIÓN, GRATIFICACIÓN O ADICCIÓN?**

**Gabriela González Martin
Jesús Mata Luévanos
Jorge Juárez González**

Regulación de la ingesta alimentaria

La ingestión de alimentos tiene una función primordial para la supervivencia de los organismos, ya que a través de los nutrimentos se obtiene la energía y se realizan funciones de generación y mantenimiento de los tejidos. Debido a la relevancia de este proceso para conservar la vida, los organismos han desarrollado múltiples estrategias fisiológicas con la finalidad de que el aporte energético a las células permanezca constante en los intervalos entre los eventos de ingestión de alimentos y ante condiciones de ayuno (Escobar y Aguilar, 2002). Dichos mecanismos fisiológicos que regulan la ingesta de alimentos pueden dividirse en tres grandes tipos: mecanismos relacionados con el acto de comer, mecanismos metabólicos y energéticos, y mecanismos neurales (Mendieta-Zerón, *et al.* 2007).

Se han identificado dos señales principales para el hambre: las señales de corto plazo, que regulan el tamaño de cada toma de alimentos; y las señales de largo plazo, que regulan el peso corporal en su conjunto. Las señales de corto plazo son fundamentalmente las propiedades químicas del alimento que actúan en la boca estimulando la conducta de alimentación, mientras que en el aparato digestivo y el hígado inhiben la toma de alimentos. La eficacia de las señales de corto plazo está regulada por las señales de largo plazo que se reflejan en el peso corporal (Kupfermann *et al.* 2001). Estas dos señales dependen de una regulación central a través de regiones hipotalámicas, como el núcleo arqueado (ARC), núcleo paraventricular (PVN), núcleo dorsomedial (DMH), área hipotalámica ventromedial (VMH) y área hipotalámica lateral (LH), además de las estructuras no hipotalámicas como el núcleo del tracto solitario (NTS); asimismo, precisan de un control periférico a través de órganos del tracto gastrointestinal (estómago, intestino, páncreas e hígado), entre otros. La interacción entre estos sistemas está mediada por señales nerviosas, hormonales, de neuropéptidos, nutrimentales y metabólicas. El tracto gastrointestinal informa al sistema nervioso central de la ingesta de alimentos y de la homeostasis energética a través de señales de distensión y metabólicas, mediadas por presorreceptores y quimiorreceptores, así como por señales neuroendocrinas específicas (Solomon y Martínez, 2006).

El ARC contiene por lo menos dos grupos distintos de neuronas que controlan el balance de energía, por ejemplo, neuronas que contienen los neuropéptidos orexígenos como la proteína relacionada con agouti (AgRP) y neuropéptido Y (NPY), así como neuronas que contienen los neuropéptidos anorexígenos proopiomelanocortina (POMC) y transcriptor relacionado con cocaína y anfetaminas (CART). Desde ARC, las neuronas se proyectan a las neuronas de “segundo orden” en el PVN, VMH, el DMH, y LH. Estas neuronas de segundo orden proyectan al NTS en el tronco cerebral y al núcleo dorsomotor del vago (DMV). Esta comunicación entre las vías del hipotálamo y el tronco cerebral caudal, en respuesta a las señales de saciedad relacionadas con la comida, es esencial para la regulación a largo plazo de la homeostasis energética (Hillebrand *et al.*, 2002; Malacara, 2004).

La regulación de la ingesta no es un proceso exclusivo del sistema nervioso central, sino que en ésta también participan señales periféricas, las cuales llegan al sistema

nervioso central por vía neural (a través del nervio vago) o por vía humoral, como secreciones endocrinas que se vierten al torrente sanguíneo (Álvarez *et al.*, 2009).

Algunas de las señales periféricas anorexígenas son la colecistoquinina (CCK), el péptido YY (PYY), la leptina y la insulina. La grelina es la única hormona de origen gastrointestinal con efecto orexigénico y con mayor potencia estimuladora del apetito que puede medirse en circulación periférica (Álvarez *et al.*, 2009; Malacara, 2004; González-Jiménez y Río-Valle, 2012; Salvador y Frühbeck, 2005; Solomon y Martínez, 2006).

Además de lo antes mencionado, la ingesta de alimento también es modulada por la participación de diferentes sistemas de neurotransmisión, como el serotoninérgico (Fernstrom, 1987; Spring y Pingitore, 1991; Racine *et al.*, 2009), colinérgico (Avena y Rada, 2012; Mark *et al.*, 1992), opioide (Bodnar, 2004; Grossman *et al.*, 2003; Peciña y Berridge, 2005; Yeomans y Gray, 2002), GABAérgico (Sandoval-Salazar *et al.*, 2013; Stratford y Kelley, 1997) y endocannabinoide (Bermúdez-Silva *et al.*, 2009; Carr *et al.*, 2008; Fattore *et al.*, 2010; Matias *et al.*, 2008; Richard *et al.*, 2009; Vettor y Pagano, 2009).

Patrones alimentarios y periodos críticos del desarrollo

Un periodo crítico es un tiempo específico en el que una conducta puede modificarse o establecerse de manera relativamente permanente. Se han descrito periodos tempranos, es decir, los que son cercanos al nacimiento, como lo más críticos para algunas conductas como el lenguaje (Choubsaz y Gheitury, 2016; Rakhlin *et al.*, 2015). La conducta alimentaria parece ser un caso similar, pues se ha demostrado que la nutrición en etapas tempranas puede afectar la predisposición a la ganancia de peso corporal (Thompson y Bentley, 2013); no obstante, no hay un consenso en la equivalencia de las etapas, puesto que distintos estudios señalan que los periodos críticos para la adquisición y establecimiento de estas conductas ocurren desde la gestación hasta la preadolescencia, e incluso la adolescencia, y por lo tanto incluyen la infancia.

En cuanto a la conducta alimentaria y los distintos aspectos relacionados con ella (propiedades del alimento, estado metabólico del sujeto, experiencias previas con otros alimentos, etc.), se han realizado diversos estudios en humanos (Drewnowski *et al.*, 1992; Karhunen *et al.*, 2008; Wang *et al.*, 2002); y también con modelos animales, ya sea en ratas (Berner *et al.*, 2008; Caton *et al.*, 2009; Lalanza *et al.*, 2014), en ratones (Mei *et al.*, 2014; Frazier *et al.*, 2008; Kim *et al.*, 2013), conejos (Prebble y Meredith, 2014; Gallois *et al.*, 2005), monos (Hutsell *et al.*, 2016; Ramsey *et al.*, 2005), entre otros.

Elegir un alimento depende de diversos factores, los cuales se pueden agrupar en dos grandes categorías (Barbano *et al.*, 2009):

- Las características intrínsecas del alimento, es decir, las de tipo organoléptico (todas aquellas cualidades físicas y orosensoriales de la materia); el contenido macro y micro nutricional diferencial; y el contenido calórico, entre otros (Berthoud, 2012; Ong y Muhlhausler, 2014).
- Las características extrínsecas del consumible, es decir, todo lo que no depende del alimento por sí mismo, como el estado motivacional del sujeto; su historia asociativa individual, y todas aquellas experiencias que el sujeto ha experimentado con relación a ciertos tipos de alimento; la naturaleza del comportamiento requerido para alcanzar un alimento; la palatabilidad del mismo, entre otros aspectos (Barbano y Cador, 2007; Corwin *et al.*, 1998).

La palatabilidad del alimento se refiere a qué tan atractivo al gusto es éste. Las características hedónicas del alimento y, de hecho, la palabra palatabilidad proviene de “paladar” y hace referencia a ello. Para cada sujeto la palatabilidad es distinta, aunque por norma general hay alimentos que son altamente atractivos o apetecibles (p. ej., los alimentos dulces). También se conoce que aquellos alimentos con una alta palatabilidad suelen ser hipercalóricos, es decir, con un alto aporte de kilocalorías por gramo.

La alimentación se considera una conducta motivada y cuenta con dos fases importantes para ser definida como una recompensa: por una parte, tiene un componente anticipatorio (Barbano y Cador 2007) que pone en acción todos los mecanismos necesarios para que el sujeto busque y desee una recompensa; y cuando ésta se alcanza surge el componente consumatorio, el cual tiene que ver con la emergencia de sensaciones placenteras y la abolición de las displacenteras (Barbano y Cador, 2005), y de esta manera se genera una sensación de bienestar y satisfacción. Estas dos fases ejercen un bucle de retroalimentación, en el que se busca una recompensa, se alcanza, se desea y después se refuerza la consecución de la conducta.

En este proceso, la dopamina está involucrada en los componentes anticipatorios, lo que se conoce como el “desear” (*wanting*) un incentivo (Schultz, 2012); por su parte, los péptidos opioides parecen estar más relacionados con el componente consumatorio (Berthoud, 2004; Gosnell y Levine, 2009; Zhang y Kelley, 1997), lo que se conoce como el “gustar” (*liking*) de un estímulo.

Ambos sistemas de neurotransmisión actúan en áreas cerebrales que “codifican” para recompensas (Berridge, 2009), sean alimentos o drogas, como el núcleo *accumbens*, pálido ventral, corteza prefrontal, ínsula, etc. (Volkow *et al.*, 2011). Estas estructuras cerebrales integran el conocido sistema de recompensa del sistema nervioso central (Barbano y Cador, 2007; Wang *et al.*, 2002). De manera similar a lo que ocurre con algunas drogas, estas estructuras y sistemas de neurotransmisión se activan con el alimento (Avena *et al.*, 2008; Gearhard *et al.*, 2011; Colantuoni *et al.*, 2002), en particular con el apetecible, lo cual hace pensar que este último podría tener componentes adictivos.

Se conoce que estos sistemas de neurotransmisión (dopaminérgico y opioide) se encuentran en proceso de maduración en momentos tempranos del desarrollo (Lukie *et al.*, 2014; Panigrahy *et al.*, 1998; Cortez *et al.*, 2010), de manera específica en etapas como la infancia, la preadolescencia y la adolescencia, las cuales representan periodos críticos para la afectación de conductas que como se sabe, activan estos sistemas de neurotransmisión.

Alimentación de la madre y sus efectos en las crías: elección nutrimental y sustrato neural

Diversos estudios postulan que la conducta alimentaria no sólo está sujeta a periodos críticos del desarrollo, sino que podría ser “programable” por la alimentación de la madre, en distintos aspectos (Joaquim *et al.*, 2016; Raveh *et al.*, 2016; Huot *et al.*, 2016). Esto podría tener diversas explicaciones, entre ellas la genética y la ambiental.

Algunos estudios han señalado que la exposición de la madre a cierto tipo de alimento hipercalórico tiene repercusiones en los patrones alimentarios de las crías (Wen *et al.*, 2013; Bayol *et al.*, 2007).

Etapas gestacional

Esta etapa, que comprende desde la concepción hasta el momento del parto, podría estar sujeta a factores externos que promuevan cambios diferenciales en las crías. Existen diversas explicaciones para los cambios que genera una “programación fetal”, entre ellos, hay quienes afirman que la genética podría causar un cambio importante (McAdam y Boutin, 2003), aunque esta postura es aún debatible. Otra forma de explicar estos efectos es a través de cambios en la funcionalidad intrínseca de ciertos sistemas de neurotransmisión, en específico aquellos relacionados con la homeostasis, la motivación y las recompensas. Además, se sugiere que los cambios tempranos pueden ser más estables que aquellos cambios ocurridos en etapas tardías.

Asimismo, existe información acerca de que el número de células de grasa (adipocitos) es determinado por el desarrollo en una etapa temprana, en roedores; sólo una severa desnutrición prenatal podría reducir de manera drástica el número de adipocitos (Eisen y Leatherwood, 1978). Con base en lo anterior, el número de estas células queda establecido al nacer y sólo hay dos formas de ganar peso: a través del aumento de los adipocitos en una temprana edad, o debido al sobrecrecimiento de estas células durante una etapa posterior.

Lactancia

La exposición temprana de la madre a ciertos alimentos hipercalóricos puede cambiar la calidad de la leche, en cuanto a cantidad y contenido macro y micro nutrimental (Woodside *et al.*, 2012). Se conoce que algunas hormonas están presentes en la leche materna, como la leptina, que sólo se encuentran en ésta y que eliminarla de la dieta podría causar repercusiones ulteriores (Palou y Picó, 2009). La leptina, una hormona que es secretada por las células adiposas, contribuye a la finalización de los episodios de alimentación, por lo cual se considera una hormona anorexígena, ya que inhibe la alimentación (Koros *et al.*, 2009) debido a su acción a nivel central. Se ha postulado

que la exposición temprana a la leptina puede tener beneficios, dado que los sujetos jóvenes tendrían la posibilidad de regular su alimentación a los niveles requeridos, de acuerdo con el papel intrínseco de esta hormona; por otro lado, la falta de exposición a esta hormona durante la lactancia podría perjudicar la salud de las crías y dejar secuelas que pueden permanecer a lo largo de la vida de estos (Attig *et al.*, 2008).

Se ha descrito que un periodo corto de alimentación con leche materna está relacionado con mayor riesgo de ganancia de peso (Tulldahl *et al.*, 1999), además es posible que los infantes alimentados con pecho sean capaces de regular su ingesta calórica total de forma más eficiente que los no alimentados con leche materna (Agostoni *et al.*, 1999). También se puede deducir que un sujeto expuesto a la alimentación con leche materna puede elegir cuándo dejar de comer, mientras que uno alimentado con fórmula especial tendrá un régimen elegido por un encargado (p. ej., cuidador o madre) y no por sus necesidades metabólicas.

La alimentación durante el desarrollo: elección nutrimental y sustrato neural

Etapa infantil

Al terminar el periodo de lactancia, el consumo de alimento se va convirtiendo en una elección más que una asignación. Esta elección dependerá, a partir de ese momento, de todas aquellas características antes mencionadas (las cualidades intrínsecas y extrínsecas del alimento).

Hay evidencia que apoya que el ser humano nace con la capacidad de sentir saciedad por sí mismo, pero estas señales pueden ser disminuidas por el efecto del ambiente. Rolls *et al.* (2000) demostraron que al dar cierta cantidad de alimentos a niños de 3 y 5 años, los de 5 años consumen más mientras haya comida disponible, mientras que la ingesta de los niños de 3 años no varía al cambiar las porciones. Esta situación muestra la influencia del ambiente (en este caso la disponibilidad de alimento) y cómo la edad tiene un papel importante.

En apoyo a estos datos, se ha reportado que los niños en edad preescolar (Kral *et al.*, 2007) y en edad escolar (Johnson y Taylor-Holloway, 2006) tienen la capacidad de regular su consumo calórico cuando se les presentan alimentos con un alto contenido de calorías. Sin embargo, se observa que entre más jóvenes son los niños su respuesta es más eficiente ante las señales fisiológicas de hambre y saciedad, pero en el caso de los más grandes ocurre lo contrario, pues reaccionan en mayor grado a la porción que les proporcionan (Ello-Martin *et al.*, 2005). Birch y Deysher (1986) mencionan que existe una compensación calórica durante la ingesta de uno u otro alimento por parte de niños jóvenes, es decir, evitan comer una cantidad de energía extra si se encuentran saciados; mientras que los niños mayores y los adultos fallan al tratar de hacer esta compensación (véase una extensa revisión de este tema en Birch y Fisher, 1997). A este fenómeno se le han dado explicaciones alternas; por ejemplo, Cecil *et al.* (2005) coinciden en que, en lugar de una compensación calórica total, sólo existe un ajuste mínimo y que en realidad este cambio es una tendencia más que una verdadera compensación. Otros investigadores (Zandstra *et al.*, 2000) han demostrado que ninguno de los grupos que analizaron (niños, adultos jóvenes y adultos mayores) fueron capaces de compensar de forma adecuada su consumo de kilocalorías cuando recibieron un alimento previo a la comida, lo cual añade el factor de la frecuencia de los episodios de alimentación, o bien, del grado de privación o saciedad alimentaria.

Por otro lado, existe un fenómeno denominado “termina tu plato” (Clark *et al.*, 2007), el cual intenta explicar por qué en la actualidad la obesidad se ha incrementado de sobremanera. Desde la infancia, la mayoría de los seres humanos sólo están expuestos al alimento que les proveen sus padres, y también a las cantidades que ellos establecen. Este fenómeno hace referencia a la directriz de los padres sobre los infantes

de “terminar su plato”, es decir, deben comerse toda la porción que les han proporcionado. Esto podría tener un efecto importante en el desarrollo del sujeto joven, puesto que puede ocurrir una especie de “programación” que haría que éste siempre opte por terminarse su plato. Sin saberlo, los padres podrían estar promoviendo hábitos alimentarios con probable permanencia de largo plazo.

Etapa prepuberal

Esta etapa ocurre antes de que se establezca de manera evidente la acción activadora de las hormonas sexuales propias de la pubertad; no obstante, se caracteriza por cambios en la secreción hormonal, suficientes para que el sujeto ya no sea considerado infante. En la rata macho, estos cambios ocurren alrededor del día 26, lo cual coincide con el descenso testicular; mientras que en la hembra son evidentes con la apertura vaginal, alrededor del día 35 (Colciago *et al.*, 2009). Además, en estos roedores es importante estudiar esta etapa, puesto que la lactancia ha concluido y su ingesta alimentaria es autónoma.

Algunos autores consideran a la etapa prepuberal como crucial o sensible para una “programación” nutrimental (Zhang *et al.*, 2007; Frazier *et al.*, 2008; Eisen y Leatherwood, 1978; Shalev *et al.*, 2010). Sin embargo, la literatura aún no ha presentado datos contundentes acerca del periodo crítico de mayor impacto sobre el peso corporal (Shehadeh *et al.*, 2008).

Se conoce que el contenido macronutrimental de la comida tiene un papel importante en la ganancia de peso corporal; por ejemplo, se ha encontrado que las ratas expuestas en la preadolescencia a una dieta baja en grasa y alta en carbohidratos muestran mayor ganancia de peso corporal que los grupos expuestos a un alimento alto en grasa, bajo en carbohidratos o a uno con mediana cantidad tanto de grasa como de carbohidratos (Shahkhalili *et al.*, Acheson, 2011). Esto sugiere que la manera en que se distribuye la energía en forma de macronutrientes (grasa, carbohidrato) en la dieta, afecta el desarrollo de tejido adiposo en la preadolescencia.

Al modificar el contenido macronutrimental de la dieta proporcionada a animales experimentales (ratas) preadolescentes, se encontró un cambio en el peso corporal en la adultez, en aquellas ratas que estuvieron expuestas a grasas y carbohidratos en la etapa juvenil; mientras que en esta etapa temprana no se presentaron cambios. Se han propuesto diversas explicaciones al respecto, entre ellas, que la afectación de los sistemas de neurotransmisión implicados en la alimentación, aún en proceso de maduración, podría ser insuficiente para causar cambios en el consumo de alimento o en el peso corporal a temprana edad, pero que esta manipulación podría dejar una huella permanente en dichos sistemas, cuyo efecto se manifiesta en la edad adulta. Por otro lado, se ha planteado que, debido a las necesidades metabólicas de los animales, los cambios no se aprecian en edades tempranas, mientras que en otro momento del desarrollo sí son evidentes (Mata-Luévanos, 2015).

Pubertad y adolescencia

La pubertad y la adolescencia son etapas de una gran influencia hormonal; incluso, se ha descrito que los cambios experimentados en éstas repercuten de manera importante en la adultez. Así, se ha observado una tasa de mortalidad más alta en grupos de sujetos que presentan sobrepeso y obesidad en la adolescencia en comparación con los sujetos con peso normal (Must *et al.*, 1992).

Debido al mayor grado de impulsividad característica de esta etapa, al pobre control cognitivo y a la toma de decisiones riesgosa (Leshem, 2016; Lockwood *et al.*, 2016), es más probable que se presenten trastornos de la conducta alimentaria, por ejemplo, comer en ausencia de hambre, o lo que se conoce como hambre hedónica. De hecho, se ha observado que comer en ausencia de hambre es un predictor fuerte para trastornos de la alimentación en la adolescencia. Al analizar estos patrones erráticos de alimentación en la infancia, se ha visto que los adolescentes obtienen puntuaciones altas en escalas de autorreporte sobre conductas de atracón (Balantekin *et al.*, 2017).

Durante la adolescencia, los cambios hormonales que ocurren son acompañados de cambios conductuales. Se ha reportado que las mujeres que iniciaron un régimen dietario en edades tempranas del desarrollo, son más propensas a obtener puntuaciones altas en inventarios de psicopatología (Chung *et al.*, 2016). Esto podría indicar una correlación entre la impulsividad (expresada como un intento temprano de restricción calórica) y un mayor grado de psicopatología. Esta relación quizá se deba a la fuerte influencia de las hormonas en los individuos de esta edad, así como a la falta de maduración de la corteza prefrontal, la cual está relacionada de manera estrecha con la toma de decisiones y el control inhibitorio. Se ha descrito que, al comparar un grupo control de adolescentes contra tres distintos grupos con trastornos alimentarios (trastornos de la alimentación en general, anorexia nervosa y bulimia), los tres últimos grupos obtenían puntuaciones más altas en escalas de psicopatología (p. ej., ansiedad, depresión, perfeccionismo, ideación paranoide) (Naor-Ziv y Glicksohn, 2016), lo cual indica un menor grado de control cognitivo en estos sujetos.

Adultez

La mayoría de los datos sobre conducta alimentaria provienen de investigaciones realizadas en adultos. Por ejemplo, se ha descrito que los sujetos a esta edad no son capaces de regular su consumo calórico al incrementar el tamaño de las porciones de alimento (Diliberti *et al.*, 2004).

La percepción hedónica de los alimentos, o palatabilidad, juega un papel importante en la elección de uno en particular (Barbano & Cador, 2007); y esta percepción se puede asociar con el contenido calórico, pues se ha visto que entre mayor densidad energética tiene un alimento, suele ser más atractivo. Esta característica resulta en un

riesgo importante para la salud, ya que si un alimento de este tipo es consumido en altas cantidades, se aumenta el riesgo de desarrollar sobrepeso y obesidad.

En los animales, los mecanismos de regulación de la ingesta alimentaria parecen regularse de manera más adecuada; en ratas, por ejemplo, se ha encontrado que al exponerlas a un alimento rico en grasa, disminuyen el consumo de alimento estándar para alcanzar un consumo de kilocalorías similar al de las ratas que sólo estaban expuestas al alimento estándar (Corwin *et al.*, 1998).

A pesar de lo que se ha descrito con relación a las grasas, un consumo de alimento rico en grasas poliinsaturadas (p. ej., grasa vegetal) en etapas tempranas, parece prevenir el desarrollo de obesidad en etapas posteriores, cuando en la adultez existe una exposición a una dieta obesogénica (Shahkhalili *et al.*, 2011). Una dieta con estas características, en animales, busca remedar el ambiente obesogénico al que está expuesto el ser humano, y que consiste en abundante disponibilidad de alimento, fácil acceso a éste y alto contenido hipercalórico, sin contar el constante bombardeo publicitario que ejercen los medios (Blundell *et al.*, 2005).

Mientras que los alimentos de mayor elección son los dulces o grasos, se ha aportado evidencia de que una combinación de estas características resulta más atractiva que una u otra por separado (Blundell y MacDiarmid, 1997; Mata-Luévanos, 2015). Así, el contenido calórico de los alimentos ejerce un poder innegable sobre la ganancia de peso, puesto que una entrada de energía mayor al gasto promueve el almacenaje de energía en forma de tejido adiposo.

Sobrealimentación en humanos

Como se describió en páginas anteriores, los organismos generan estrategias fisiológicas para la regulación de la ingesta de alimentos con el fin de mantener un estado óptimo de balance energético. Sin embargo, a pesar del exhaustivo estudio de los mecanismos que controlan dicha homeostasis entre la cantidad de energía ingerida, su gasto y la adiposidad, la investigación aún está incompleta. Se sugiere que dichos procesos de regulación deberían ajustarse a la alimentación con aquellas necesidades de energía a fin de mantener una masa corporal y adiposidad estables; sin embargo, en los humanos dicho proceso parece no estar bien regulado o el comportamiento alimentario anómalo propicia una regulación deficiente.

A pesar de que la etiología de la obesidad es multifactorial, la principal causa es el desequilibrio energético, es decir, la sobrealimentación, ya que se ingieren más calorías de las que se gastan. Entre los factores determinantes están los hábitos alimenticios y la actividad física, los cuales son resultado de la gran disponibilidad que existe de alimentos con alto contenido energético (ricos en carbohidratos y lípidos), del aumento del tamaño de las porciones de dichos alimentos y del sedentarismo de la sociedad moderna. Dicho desequilibrio de energía conduce a un almacenamiento de exceso de energía en los adipocitos, que presentan tanto hipertrofia como hiperplasia. El exceso de lípidos y glucosa postprandiales circulan a través de la corriente sanguínea y son absorbidos por el páncreas, el hígado y el tejido adiposo. Además, el almacenamiento de triglicéridos en los adipocitos genera la hipertrofia de estos. Tales procesos de hipertrofia e hiperplasia adiposa están asociados con anomalías intracelulares de la función de los adipocitos, en particular del retículo endoplásmico y el estrés mitocondrial, lo cual tiene consecuencias sistémicas intracelulares incluyendo la resistencia a la insulina de los adipocitos; producción de adipocinas, ácidos grasos libres y mediadores inflamatorios; además de la promoción de la disfunción sistémica que conduce a manifestaciones clínicas y secuelas de la obesidad (Ferranti y Mozaffarian, 2008).

La ingesta excesiva en los humanos está dividida en dos tipos de sobrealimentación: activa y pasiva. La sobrealimentación activa puede ser inducida por una serie de condiciones tales como: un impulso por consumir alimentos por encima del apetito natural (que es desencadenado por estímulos tanto internos como externos), un defecto constitucional en la regulación del apetito, una respuesta psicológica inadecuada al estrés y alteraciones físicas o farmacológicas del centro de la saciedad del hipotálamo. Mientras que la sobrealimentación pasiva es un fenómeno independiente, en el cual, el consumo apropiado de alimentos es afectado por la falta de actividad física (Prentice, 2001). Hoy en día, el logro en la estabilidad del peso corporal parece cada vez más difícil de obtener. En la vida cotidiana, el ser humano está rodeado de estímulos que influyen en su comportamiento; algunos estímulos aumentan la comodidad y el bienestar, pero promueven un estado calórico positivo. Existe evidencia de que diversas actividades modernas sedentarias promueven el

consumo excesivo de alimentos, como ver televisión, el uso de juegos de video, el trabajo cognitivo, escuchar música y dormir poco (Chaput *et al.*, 2010).

Además del sedentarismo existen otros factores contextuales del medio ambiente, tales como la disponibilidad de alimentos palatables de alto contenido energético. Además, el proceso de saciedad se altera con facilidad por la introducción de diferentes alimentos en una comida (efecto de la variedad), la presencia de otros (contexto social) y las tareas que compiten entre sí (distracción). Asimismo, las características que hacen a los individuos más o menos susceptibles a las señales situacionales pueden favorecer el comer en exceso (Hetherington, 2007).

Por otro lado, existe evidencia de que hay una relación muy estrecha entre la alimentación y las emociones en sentido bidireccional, es decir, los estados emocionales y de ánimo pueden influir en la conducta alimentaria y viceversa (Gibson, 2006). De este modo, la influencia de la emoción sobre la alimentación incluye la desinhibición o restricción alimenticia, mientras que el alimento tiene un efecto de modulación sobre los estados afectivos. Según el investigador Michael Macht (citado en Silva, 2007), la participación de las emociones en la alimentación deben entenderse mediante un modelo de cinco vías. De manera específica, el rol de las emociones en la alimentación se expresa en una o más de las siguientes facetas: a) el control de la elección de alimentos depende de emociones inducidas por estos; b) las emociones intensas suprimen la ingesta de alimento; c) las emociones positivas y negativas dificultan el control cognitivo de la conducta alimenticia; d) las emociones negativas inducen la alimentación para regular dichas emociones, y e) las emociones modulan la alimentación en congruencia con la experiencia emocional en curso. En este contexto, las diferencias individuales tienen un papel fundamental en la modulación de los puntos c y d.

Por lo tanto, la ingesta de alimentos en ausencia de hambre, dada por los factores antes mencionados y las actividades de la vida moderna, hace hincapié en que el valor hedónico del consumo de alimentos juega un papel importante; así, la recompensa y la búsqueda de placer es lo que en la mayoría de las ocasiones provoca comer en exceso.

Modelos animales para el estudio de la sobrealimentación

El aumento de la incidencia de la obesidad y trastornos alimenticios ha promovido la investigación dirigida a la comprensión de la etiología de las conductas alimentarias anormales. Además de los factores metabólicos, la obesidad es causada por comer en exceso, e incluso, la evidencia existente hasta el momento sugiere que algunos individuos pueden desarrollar conductas similares a las adictivas al consumir alimentos de sabor agradable o apetecible.

Una de las principales razones del limitado progreso en el desarrollo de estrategias de tratamiento para la sobrealimentación, es que las causas y consecuencias fisiológicas y neurológicas de esta condición no se conocen y por ello no es fácil estudiarlas en seres humanos. Así, ha sido necesario abordar el problema mediante el estudio en modelos animales para avanzar en la comprensión de este tipo de fenómenos. Varios autores mencionan algunos de los modelos desarrollados hasta el momento (Baik, 2013; Corwin *et al.*, 2011; Corwin y Buda-Levin, 2004; Di Segni *et al.*, 2014; Foulds *et al.*, 2009; Hone-Blanchet y Fecteau, 2014; Mathes *et al.*, 2009; Parylak *et al.*, 2011; Smith y Robbins, 2012), en especial Corwin y colaboradores (2004, 2012) hacen una descripción de estos modelos, los cuales se resumen a continuación:

Sham-feeding o alimentación simulada

Este modelo fue descrito originalmente por Van Vort y Smith (Smith, 1989; Van Vort, 1988 en Corwin y Buda-Levin, 2004). En éste, los sujetos son sometidos a una alimentación simulada debido a la implementación de fístulas gástricas, las cuales permiten que el alimento se drene antes de llegar al tracto gastrointestinal. En estas condiciones, las ratas consumen grandes cantidades de alimento líquido en breves periodos con relación a los controles con la fístula cerrada. Además, este efecto se puede demostrar de manera repetida durante largos periodos.

Asimismo, existen pruebas de que los niveles de varios neuromoduladores que participan en el control del tamaño de la comida están alterados en los trastornos de sobrealimentación. Por lo tanto, este modelo es de gran utilidad para el estudio de los mecanismos básicos de interés para la sobrealimentación.

Estimulación de la ingesta basada en estrés

Se ha sugerido que el estrés puede ser un mediador de la ingesta de tipo compulsivo en los seres humanos, por lo tanto, se ha incorporado como un factor relevante en los

modelos de sobrealimentación. Una variedad de factores estresantes, tales como pinchar el rabo, choque eléctrico, ruido, separación materna y restricción del espacio de movimiento, se ha utilizado para estimular la ingesta de alimentos en modelos animales (Grilo y Masheb, 2001; Soukup *et al.*, 1990; Wilson y Cantor, 1986 en Corwin y Buda-Levin, 2004).

El estrés puede ser inducido de forma aguda o crónica. Cuando se estresa a los sujetos de manera aguda, el efecto de esto sobre la ingesta se observa en el corto tiempo, ya sea durante o después de la tensión; mientras que cuando el estrés es crónico, los efectos se observan a largo plazo, después de que ha pasado un determinado tiempo entre la tensión y la evaluación de la ingesta.

Con estos modelos es posible estudiar la relación afectiva, metabólica y endócrina relacionada con la sobrealimentación, también permite estudiar si dichos factores predisponen a los sujetos a tener una mayor ganancia de peso corporal.

Hiperfagia inducida por programa

Los comportamientos inducidos por programas, descritos por primera vez por Skinner y Morse en 1957 (en Corwin y Buda-Levin, 2004), van dirigidos hacia un reforzador secundario (por ejemplo, agua potable) cuando un animal responde bajo programas de reforzamiento operante para un reforzador diferente primario (por ejemplo, presionar una palanca para obtener alimento). Este comportamiento puede ser inducido con fiabilidad cuando están en vigor programas operantes de intervalo (basados en el tiempo) y estos se han caracterizado como no regulados y excesivos. Por ejemplo, la ingesta de agua inducida por programa, por lo general es de dos a tres veces mayor que el control de 24 horas de ingesta y puede sumar hasta la media de peso corporal de la rata dentro de una sesión de aproximadamente tres horas (Falk, 1961,1971, citado en Corwin y Buda-Levin, 2004).

Este modelo también puede proporcionar un medio novedoso para inducir el exceso en el consumo no regulado, tal como ocurre durante la sobrealimentación.

Acceso limitado o intermitente

Este modelo no incluye la restricción de energía para inducir atracones (por ejemplo, Corwin *et al.*, 2011) sino que se basa en un acceso limitado e intermitente a un alimento apetecible para inducir un aumento en la ingesta. El principal hallazgo en este modelo es que a medida que el acceso a la comida apetecible disminuye, su consumo aumenta de manera significativa cuando este alimento es reexpuesto después de cierto tiempo. Por ejemplo, cuando las ratas sólo tienen acceso a un alimento alto en grasa durante 2 horas, tres veces a la semana, la cantidad que ingieren en este corto periodo es muy alta, aproximadamente 70% de energía en comparación con lo que consume el grupo control durante 24 horas.

Este modelo se apoya en la hipótesis de “los alimentos prohibidos” en la sobrealimentación en humanos, la cual sugiere que el exceso en la alimentación de las personas se debe a que se ha limitado el acceso a esos comestibles. Los alimentos prohibidos por lo general son altos en grasa y ricos en sacarosa, tales como los aperitivos y postres. Mientras que el acceso autoimpuesto limitado a ciertos alimentos se relaciona con atracones; el acceso limitado impuesto por otros también puede contribuir a incrementar el consumo posterior de esos alimentos, incluso en ausencia de hambre. Debido a que las ratas no son privadas de alimento, el modelo tiene relevancia, ya que existe el exceso de ingesta en ausencia de hambre, como se ha descrito para el trastorno de atracones.

Sobrealimentación con base en ciclos de Restricción-Realimentación (R-R)

En este modelo se utiliza la restricción alimenticia diaria (12 horas de privación) seguida de la presentación de comida apetecible (12 horas de acceso) con el propósito de aumentar la ingesta de estos alimentos (en los que predominan las soluciones azucaradas). En concreto, las ratas reciben la comida apetecible después de un periodo de privación de alimentos. En este modelo se ha observado que, con el paso de los días, las ratas tienen un incremento en la ingesta cada vez mayor en la primera o las primeras dos horas de acceso al alimento apetecible.

Este enfoque tiene relevancia para los atracones en los seres humanos, en los casos que estos se intercalan con periodos de privación de energía. En este modelos, el peso corporal por lo general disminuye durante la fase de restricción y vuelve a la normalidad durante la fase de realimentación (Carillo *et al.*, 2003; Colantuoni *et al.*, 2001, citado en Corwin y Buda-Levin, 2004; Colantuoni *et al.*, 2002).

Acceso limitado, restricción del alimento y ciclos de luz/oscuridad

En este modelo, utilizado por Bello *et al.* (2009), se emplea una combinación de los modelos antes mencionados incorporando los ciclos de luz/oscuridad. Para estimular una ingesta de tipo atracón los animales tienen acceso a un alimento apetecible (manteca vegetal endulzada) durante las primeras dos horas del comienzo del ciclo de oscuridad en dos días (no contiguos) cada semana. Al final, se les priva 22 horas antes del acceso al alimento apetecible (el resto de la semana tienen acceso *ad libitum* al alimento estándar).

Por lo tanto, junto con el acceso intermitente y limitado a un alimento palatable, este enfoque hace uso de la privación de alimentos para estimular la ingesta.

La obesidad como resultado de la sobrealimentación.

Los patrones de alimentación de los humanos y las cualidades nutrimentales de los alimentos han cambiado a lo largo de los años. De manera particular, en las grandes ciudades se privilegia la palatabilidad por encima del valor nutricional, lo que redundo en sobrealimentación y, en la mayoría de los casos, en un inadecuado balance nutrimental.

Existen muchas teorías que intentan dar una explicación razonable a la sobrealimentación que resulta en obesidad. Una teoría que ha ganado fuerza a lo largo de los años, es la del genotipo ahorrativo (Frazier *et al.*, 2008), la cual plantea que el sistema homeostático del ser humano se adaptó para la carencia de alimento, pero no para la plenitud de éste, lo cual es un remanente de patrones ancestrales en el ser humano; en otras palabras, el cuerpo se prepara en momentos de hambruna, donde tiene que aprovechar al máximo los pocos alimentos que pueda recibir, pero al recibir un exceso de estos, al organismo le resulta muy difícil contrarrestar ese consumo en gran cantidad con algún efecto compensatorio (p. ej., disminución de la alimentación, aumento en la actividad física, incremento de la tasa metabólica).

Este genotipo ahorrativo se ha tratado de simular en modelos animales pero los resultados han sido negativos, puesto que no se ha logrado causar un aumento de peso sostenible debido a la alta disponibilidad de alimento. Es discutible que, al menos en la rata, los mecanismos metabólicos de estos animales sean tan distintos a los del ser humano, y que resulte imposible causar un desajuste o una desadaptación de estos debido al consumo de alimento disponible a libre demanda.

Por otro lado se ha observado que, cuando los animales están expuestos a un alimento obesogénico (p. ej., con un contenido hipercalórico) tienden a ganar peso y su consumo calórico aumenta, ya que por lo regular este tipo de alimentos suelen ser muy atractivos al gusto. Sin embargo, una vez que este alimento es retirado, los animales no tardan más de una semana en recuperar su peso normal. Hasta donde se sabe, sólo se ha logrado causar un efecto perdurable en un modelo animal, en un grupo de ratas que fue expuesto en la preadolescencia (p. ej., 23 a 41 días de edad) a su alimento estándar, a un alimento rico en grasas y a otro alimento rico en carbohidratos; después, recibieron una dieta obesogénica en la adultez (p. ej., día 50 a 105 de edad). Dos semanas después de retirada esta última dieta se observó que los animales de este grupo perdieron peso, en comparación con los demás grupos (que recibieron otros macronutrientes como grasa, carbohidratos, o sólo alimento estándar) y este cambio se mantuvo estable por largo tiempo. Este resultado sugiere un cambio homeorrético en un parámetro metabólico, lo cual indica que una manipulación a temprana edad ejerce un efecto relativamente duradero sobre la ganancia de peso (Mata-Luévanos, 2015). Cabe mencionar que este cambio fue superior a una pérdida de 5% de peso, lo cual, en clínica, sería significativo. Aunque este resultado arroja nueva información acerca del tema de la sobrealimentación, se observó lo contrario a lo que se podría esperar con el tipo de manipulación experimentada; además, aún no se cuenta con un modelo animal

adecuado que genere obesidad duradera cuando los animales tienen la libre opción de comer diferentes dietas hipercalóricas y balanceadas a nivel nutrimental.

Otro tipo de obesidad en modelos animales es aquella que se genera cuando a los animales se les quita o agrega un gen (*knock-out*, *knock-in*) que expresan para exacerbar una acción anorexígena en el primer caso y orexígena en el segundo (Perez-Leighton *et al.*, 2013; Moran, 2008; Marco *et al.*, 2012). No obstante, esto en realidad no ayuda mucho en la comprensión de los mecanismos subyacentes a la sobrealimentación que genera obesidad.

En la investigación de los aspectos moleculares de la conducta alimentaria se han encontrado datos interesantes, por ejemplo, se ha reportado que el consumo de alimento apetecible y con alta densidad calórica podría generar cambios a nivel celular en distintas regiones (Volkow *et al.*, 2011), de manera particular en aquellas que se relacionan con la homeostasis (Archer *et al.*, 2004; Marco *et al.*, 2013) y con la percepción de recompensa (Colantuoni *et al.*, 2002; Gedeon *et al.*, 2001). Por ejemplo, se ha descrito que el consumo de alimentos con alta densidad calórica provoca una subexpresión de receptores de neuropéptido Y (que tiene una estrecha relación con la ingesta alimentaria) en regiones como el núcleo arqueado del hipotálamo (región con funciones homeostáticas en el sistema nervioso central), lo cual tendría efectos importantes en la conducta alimentaria (Archer *et al.*, 2004).

Con respecto a la llamada “epidemia” de la obesidad, se han llevado a cabo intensos debates científicos, sobre todo con relación a los mecanismos de regulación, y como resultado se proponen por lo menos tres puntos de vista (Berthoud, 2012):

Para que el peso corporal sobrepase los valores conocidos como normales, debe existir al menos alguna alteración en el hipotálamo, la región principal que regula la homeostasis.

El regulador homeostático actúa principalmente para defender contra la baja de suministros, pero no contra el aumento de nutrientes, lo cual implica que el organismo reaccione de manera favorable y adaptativa frente a la carencia de alimento, pero no cuando existe en abundancia.

El último punto de vista, además de incluir una afección en el hipotálamo, propone agregar otras áreas del cerebro como el tallo cerebral, los ganglios basales y los sistemas cortico-límbico en un circuito mayor, lo que implica adicionar aspectos motivacionales, de aprendizaje y hedónicos.

La sobrealimentación: ¿gratificación o adicción?

Además de que los alimentos son consumidos para mantener el equilibrio energético en niveles homeostáticos, también son ingeridos por sus propiedades hedónicas, independientemente de su contenido calórico. Debido a que la sobrealimentación está involucrada con varios problemas de salud, incluyendo desórdenes afectivos, abuso de sustancias y obesidad, ha crecido el interés en el estudio de los diversos factores que intervienen en este tipo de conducta alimentaria no adaptativa y su relación con la constante disponibilidad de alimentos altamente apetecibles que existe hoy en día. Es importante recalcar que los individuos no sólo comen por la sensación de hambre. El sabor de los alimentos, y en particular la palatabilidad (medida subjetiva de lo grato al paladar que puede ser un alimento), influyen de manera importante en la elección de los alimentos que se van a ingerir. El consumo de estos alimentos (ya sea altos en azúcares o grasas) se ha relacionado con la activación de mecanismos de recompensa, motivacionales y hedónicos del sistema nervioso central (SNC). En otras palabras, el consumo (y posible consumo excesivo) de alimentos ricos en lípidos y carbohidratos podría no depender de la necesidad de los nutrientes por sí mismos, sino de sus propiedades hedónicas.

Además de los efectos del consumo de alimentos en los mecanismos homeostáticos, estos también afectan a los sistemas del cerebro asociados con el placer y la recompensa (Yi Ong *et al.*, 2013). Cuando se ingiere un alimento que resulta agradable (así como cuando se lleva a cabo cualquier otra actividad placentera) se activa en el cerebro el sistema de recompensa, del cual forman parte el sistema dopaminérgico del área tegmental ventral, el núcleo *accumbens*, el pálido ventral y la amígdala (Berridge, 2009). El núcleo *accumbens* (NAc) es una región del cerebro que parece desempeñar un papel crucial en el comportamiento relacionado con reforzadores naturales, tales como la ingestión de alimentos, ya que recibe información desde el tronco cerebral en respuesta al gusto y sensaciones gastrointestinales de los alimentos ingeridos a través de una conexión directa con el núcleo del tracto solitario. También hay una conexión entre el núcleo *accumbens* y el hipotálamo lateral, la cual es importante para la homeostasis energética (Erlanson-Albertsson, 2005). Aunque hay muchos sistemas de neurotransmisores dentro de esta región, los estudios sobre los efectos de recompensa de la comida se han centrado en tres sistemas de señalización que se refieren a los opioides endógenos, la dopamina y la serotonina.

Las neuronas secretoras de dopamina del ATV proyectan al cuerpo estriado ventral (incluyendo el NAc), que después transmite señales a otras partes del sistema límbico, incluyendo la corteza prefrontal (CPF), la amígdala, y el hipocampo, y de esta manera forman la vía mesolímbica-cortical dopaminérgica. Por otro lado, la vía nigroestriatal envía señales desde la sustancia negra al cuerpo estriado dorsal (relacionado con el control motor), así como respuestas motivacionales relacionadas con la recompensa. En estas vías, los receptores dopaminérgicos D1 (DRD1) o D2 (DRD2) parecen tener un papel importante; estos se encuentran en varias partes del cerebro, incluyendo el

NAc. También el sistema opioide es de gran relevancia en los procesos de recompensa, e incluye a los péptidos opioides endógenos encefalina, dinorfina y b-endorfina, y sus respectivos receptores δ , κ y μ . Estos péptidos opioides y sus receptores se distribuyen por todo el cerebro, pero los que más se relacionan con la recompensa de los alimentos se encuentran en el ATV, NAc y el pálido ventral (Castro y Berridge, 2014; Peciña y Berridge, 2005). Es importante destacar que los péptidos opioides y la dopamina parecen regular la alimentación de manera interdependiente, a través de sus interacciones en el ATV y el NAc. Por último, otras áreas frontales como la corteza prefrontal medial (CPFm) y la ínsula también están relacionadas con el procesamiento hedónico y las características quimiosensoriales (Jezzini *et al.*, 2013).

Todas las estructuras cerebrales antes mencionadas actúan de manera conjunta para regular el aprendizaje sobre las propiedades hedónicas de los alimentos, para lo cual desplazan la atención y el esfuerzo hacia la obtención de recompensas de comida y regulan el valor de incentivo de los estímulos ambientales que predicen la disponibilidad de dichas recompensas (Dagher, 2009, citado en Kenny, 2011).

Con base en lo anterior, una de las preguntas que además de despertar un gran interés ha generado un cúmulo importante de investigación es: ¿este tipo de ingesta es sólo un proceso de gratificación o los organismos pueden generar dependencia a los alimentos? Así, el consumo exagerado de estos, acoplado a una pérdida de control sobre la ingesta (a pesar del conocimiento de sus consecuencias negativas), sugiere que comer en exceso puede ser una forma de adicción; cabe aclarar que adicción se entiende como el uso compulsivo e incontrolable de una sustancia, a expensas de casi todas las actividades cotidianas y en ciclos que cada vez se intensifican más (Melichar y Daglish, 2001). Para contestar a esta interrogante, varios investigadores se han dedicado a estudiar a detalle estos procesos. Por ejemplo, en un estudio neuroquímico realizado por Small *et al.* (2003), siete participantes sanos fueron sometidos a un escaneo de tomografía por emisión de positrones (PET), una condición se realizó después de 16 horas de ayuno y otra luego del consumo de una comida favorita (después de 16 horas de ayuno). Antes y después de cada escáner, los participantes dieron puntuaciones de hambre/saciedad y su deseo de comer. Además, justo después del consumo de la comida favorita calificaron la sensación de agrado de dicho alimento. Los resultados mostraron que la alimentación se asocia con la liberación de dopamina en el cuerpo estriado dorsal, pero no en el ventral, y que la cantidad de dopamina liberada se correlaciona con el grado de placer experimentado.

Los autores sugieren que la dopamina puede jugar un papel más importante en el deseo que en el gusto. Estudios experimentales realizados en animales también han demostrado que el acceso a alimentos altamente apetecibles (por lo general ricos en azúcar) desencadena una potente liberación de dopamina en el núcleo *accumbens*. Rada *et al.* (2005), encontraron que ratas bajo un régimen intermitente de 12 horas de acceso a sacarosa-alimento escalaron su ingesta de sacarosa y consumieron una gran cantidad en la primera hora de acceso. Además, liberaron cantidades significativas de dopamina en el núcleo *accumbens* en la primera hora de acceso a la sacarosa. Dichas mediciones se llevaron a cabo los días 1, 2 y 21. Las ratas del grupo control que fueron

privadas de manera similar por 12 horas, pero tenían acceso a la sacarosa sólo durante 1 hora los días 1 y 21 del experimento, mostraron una disminución de la respuesta a dopamina la segunda vez que la consumían. Este también fue el caso de las ratas que tuvieron acceso *ad libitum* al azúcar o las ratas con acceso intermitente a alimento estándar. Los autores concluyen que en la medida en que la ingesta intermitente de alimentos palatables, tal como azúcar, produce una escalada en la ingesta, la liberación resultante de DA puede causar dependencia de manera similar a lo que ocurre con la administración repetida de una droga de abuso.

En un estudio realizado por Geiger *et al.* (2009), se investigó si la obesidad inducida por la dieta en ratas está vinculada a los cambios en la neurotransmisión dopaminérgica en el núcleo *accumbens*. Para ello utilizaron ratas hembras *Sprague-Dawley* de tres meses de edad, las cuales fueron expuestas a una dieta de tipo cafetería para inducir obesidad, o a una dieta de alimento estándar de laboratorio para mantener un aumento de peso normal. Los niveles de dopamina extracelular fueron medidos por microdiálisis *in vivo*. Después de 15 semanas, las ratas alimentadas con la dieta de cafetería se convirtieron en obesas (> 20% de aumento en el peso corporal) y mostraron niveles más bajos de dopamina extracelular en el *accumbens* que las ratas de peso normal. La liberación de dopamina en el núcleo *accumbens* de ratas obesas fue estimulada por la dieta de cafetería, pero permaneció insensible a la dieta de alimento estándar. Estos resultados sugieren que los déficits en la neurotransmisión mesolímbica de dopamina están vinculados a la obesidad inducida por la dieta; además, los autores concluyen que la liberación deprimida de dopamina puede llevar a los animales obesos a compensar este déficit comiendo alimentos palatables, ya que estos liberan mayor dopamina en comparación con el alimento estándar.

Los opioides también tienen un papel significativo en el placer por comer. En un estudio doble ciego (control-placebo), se evaluaron los efectos de 50 mg de naltrexona sobre la alimentación y el apetito subjetivo en 20 voluntarios varones (Yeomans y Gray, 1997). Los resultados mostraron que, después del tratamiento, los participantes tuvieron un consumo significativamente menor de los alimentos agradables, en contraste con la condición placebo o con el día de familiarización de dichos alimentos. La naltrexona también redujo tanto la sensación de palatabilidad de ambos alimentos como la tasa global de alimentación. En general, estos datos sugieren un papel específico para los opioides en la estimulación del apetito a través de la palatabilidad. Por otro lado, Blasio *et al.* (2013) realizaron un estudio en ratas para comprender el papel del sistema opioide en la corteza prefrontal medial en los aspectos consumatorios y motivacionales de la sobrealimentación, con el fin de determinar si un antagonista opioide (naltrexona), administrado de manera sistémica, es capaz de suprimir el consumo y motivación para obtener un alimento altamente apetecible. Estos autores entrenaron a ratas macho para obtener una recompensa azucarada (completa a nivel nutricional) altamente apetecible (*Palatable rats*) o una dieta estándar (*Chow rats*) durante una hora al día. Luego se evaluaron los efectos del antagonista de receptores de opioides (naltrexona) administrado de forma sistémica o específica en el núcleo *accumbens* o la corteza prefrontal medial, mediante un programa de razón fija1

(FR1) y en un programa de razón progresiva de refuerzo para alimentos. Estos autores encontraron que las ratas del grupo *Palatable rats*, con rapidez escalaron cuatro veces su consumo. Cuando se administró de forma sistemática la naltrexona en el núcleo *accumbens*, se redujeron las respuestas para obtener comida en el programa FR1 y la motivación para comer en el programa de razón progresiva en ratas *Chow* y *Palatable* (la ingesta de agua también resultó afectada); en cambio, cuando se administró naltrexona en la corteza prefrontal medial, los efectos fueron muy selectivos para las ratas con sobrealimentación, es decir, esta sustancia no afectó las respuestas a la comida en las ratas *Chow*. Estos datos sugieren que la neuroadaptación del sistema opioide en la corteza prefrontal medial se produce después de un acceso intermitente a la alimentación altamente apetecible, que puede ser responsable del desarrollo de la sobrealimentación.

Muchos de los comportamientos y cambios neuroquímicos que son característicos en el abuso de drogas también son observados en algunos modelos de animales con sobrealimentación estudiados hasta el momento. El síndrome de abstinencia, en particular, es un conjunto de síntomas observados cuando un individuo reduce o detiene el consumo de una droga después de un periodo prolongado de ingesta o cuando se le administra un antagonista opioide. En humanos, estos síntomas incluyen escalofríos, sudoración, vómito, entre otras reacciones negativas (Koof y Le Moal, 2008). En roedores, los síntomas de abstinencia observados son: ansiedad (Sarnyai *et al.*, 1995), depresión comportamental, respuestas somáticas como temblor, castaño de dientes y sacudidas de cabeza (Colantuoni *et al.*, 2002). En este último, los autores encontraron que ratas con acceso diario de 12 horas a glucosa y alimento estándar, y el resto de las 12 horas del día con privación de alimentos, muestran signos somáticos similares a los observados en la abstinencia de opiáceos tras la administración subcutánea de una dosis relativamente alta (3 mg/kg) de naloxona (antagonista opioide). Entre los síntomas observados se encuentran: castaño de dientes, temblor en patas delanteras, sacudidas de cabeza y ansiedad (esta último se midió en el laberinto en cruz elevado). Además, se encontró que la administración de naloxona, a ratas alimentadas de manera intermitente con azúcar, produce una depresión del comportamiento. En este experimento las ratas tuvieron una prueba inicial de nado forzado durante 5 minutos, en la que se midió el comportamientos de escape (nadar y escalar) y el comportamiento pasivo (flotar). Después, las ratas se dividieron en cuatro grupos y fueron expuestas a diferentes regímenes alimenticios durante 21 días: sacarosa intermitente y alimento estándar, alimento estándar intermitente, sacarosa y alimento estándar *ad libitum*, y por último alimento estándar *ad libitum*. En el día 22, las ratas alimentadas de forma intermitente recibieron su alimento y todas fueron inyectadas con naloxona (3 mg/kg, sc), antes de realizar otra prueba de nado forzado. En el grupo que fue alimentado de manera intermitente con sacarosa y alimento estándar, el comportamiento de escape fue suprimido significativamente en comparación con los controles alimentados *ad libitum* con sacarosa y alimento estándar, y con aquellos que recibieron alimento estándar *ad libitum*. Esta disminución en el comportamiento de escape, que fue reemplazado por un comportamiento pasivo

(flotar), sugiere que las ratas experimentaron depresión conductual durante la abstinencia provocada por la naloxona (Kim, Avena y Hoebel, no publicado; véase Avena *et al.*, 2008a).

También se ha observado que con ausencia de manipulación farmacológica, cuando se utiliza el mismo régimen de 12 horas de privación, seguido de 12 horas de acceso a una solución de sacarosa a 10%, más alimento estándar durante 28 días, los sujetos muestran signos espontáneos de ansiedad (medida con el laberinto en cruz elevado) 24 o 36 horas después de la última sesión de acceso a la sacarosa, en comparación con el grupo control. Además, se observó un incremento extracelular concomitante de acetilcolina y un decremento en la liberación de dopamina en la región *shell* del núcleo *accumbens* (Avena *et al.*, 2008b). Estos resultados sugieren que la privación del alimento apetecible crea un estado de ansiedad y una alteración del balance de dopamina y acetilcolina en el núcleo *accumbens*, que es similar a los efectos de abstinencia a los opiáceos producidos por la naloxona (Avena y Rada, 2012).

Es importante destacar que hay evidencia de que no todos los alimentos apetecibles tienen el mismo efecto en la expresión de comportamientos similares al síndrome de abstinencia (Avena, 2010; Corwin y Buda-Lewin, 2004). En un estudio realizado por Bocarsly *et al.* (2011), a un modelo de acceso limitado se incorporó una variedad de dietas ricas en grasas y azúcar, incluyendo algunas con balance nutricional. Otras eran suplementos a una dieta estándar, similar a una comida rápida, lo que por lo general se consume durante los atracones. En las dietas también se incluyeron varias texturas, como alimentos sólidos, un suplemento semisólido y dieta líquida. Las ratas que consumieron el alimento combinado con grasa y azúcar no mostraron indicios significativos de abstinencia cuando se les administró naloxona, ni cuando se les retiró de manera espontánea el acceso a este alimento; mientras que los sujetos que sólo tenían acceso al alimento azucarado, sí mostraron signos de abstinencia tras la administración de naloxona (comparados con el grupo control que sólo tenía acceso al alimento estándar). Los autores argumentan que la inclusión de grasa en la dieta pudo haber interferido con la expresión de los signos de abstinencia. Otra posible explicación es que la dinámica metabólica de los carbohidratos y las grasas es diferente; así, es posible que las variaciones en los niveles de azúcar en sangre durante su retiro, más evidentes en el grupo de sólo acceso al azúcar, produjeron signos de abstinencia más notorios. Estos hallazgos sugieren que el síndrome de abstinencia no se observa como respuesta a la sobrealimentación de cualquier tipo de dieta apetecible, en particular en aquellas que son ricas en grasa, a diferencia de las dietas altas en azúcar, de las cuales se sabe que ejercen efectos más notorios sobre el sistema opioide del cerebro. Por lo tanto, la aparición de los signos de abstinencia como resultado de la ingesta compulsiva, parece ser dependiente del macronutriente o de su densidad en la ingesta.

De acuerdo con Avena *et al.* (2009), la relativa falta de signos de abstinencia después de la sobrealimentación de alimentos grasosos enfatiza la importancia del sistema opioide en la diferenciación de los azúcares y las grasas, y sus efectos posteriores sobre el comportamiento. El neuropéptido galanina y sus sitios de unión se

expresan en áreas del cerebro importantes para la recompensa en el uso de drogas y comida (Nikolova *et al.*, 2013). La galanina es considerada un péptido estimulado por grasa debido a que su expresión se incrementa en estas regiones del cerebro, en respuesta a una comida rica con este macronutriente (Akabayashi *et al.*, 1994), y se ha demostrado que la inyección hipotalámica de galanina promueve la ingesta de grasa con preferencia sobre los carbohidratos (Tempel *et al.*, 1988). Además, la inyección periférica de un agonista de galanina sintético (galnon), disminuye los signos de abstinencia de opiáceos en ratones dependientes de morfina (Zachariou *et al.*, 2003), por lo tanto, la galanina podría ser un regulador endógeno negativo de recompensa opiácea mediante la atenuación de algunos de los efectos conductuales y neuroquímicos de los opiáceos. De acuerdo con estos datos, es posible que la falta de signos de abstinencia en ratas con ingesta compulsiva de alimentos altos en grasa pueda ser causada por la activación endógena de galanina inducida por grasa, lo cual inhibiría algunos efectos indeseables de los opioides.

No obstante, un estudio realizado por Teegarden y Bale (2007) demuestra signos de abstinencia utilizando alimentos altos en lípidos. Estos investigadores realizaron un análisis conductual, fisiológico y bioquímico para examinar cambios en las vías de recompensa y estrés después de la exposición crónica, y su posterior restricción, a una dieta preferida (ya sea alta en grasa o en carbohidratos). Para ello, los ratones ($n = 12$) se mantuvieron durante cuatro semanas, ya sea con la dieta alta en grasa o con la dieta alta en carbohidratos. Después de cuatro semanas con dietas preferidas, un grupo de ratones fue restringido de esta condición y la dieta preferida se sustituyó por alimento estándar ($n = 7$). Los resultados fueron significativos en los cambios de comportamiento de excitación y ansiedad, expresión del factor liberador de corticotropina y expresión de moléculas de señalización relacionadas con la recompensa en respuesta a la dieta alta en grasa altamente preferida, durante la abstinencia. Además, los ratones que fueron retirados de la dieta rica en grasas soportaron un ambiente aversivo para obtener acceso al alimento preferido.

Asimismo, se han realizado estudios de resonancia magnética funcional en humanos para discriminar la activación relacionada con el *craving* de la activación generada por hambre o el gusto (Pelchat *et al.*, 2004). Estos autores estudiaron dos grupos de participantes, a uno de los grupos se les dio una dieta nutricionalmente adecuada pero monótona, la cual consistía en un alimento único, homogéneo y completo a nivel nutricional (*Boost*, con sabor a vainilla, *Mead Johnson Nutritionals*), que no contiene lactosa y proporciona la cantidad diaria recomendada de proteínas y 24 vitaminas y minerales, además podían tomar la cantidad de agua que desearan (1.5 días antes de la resonancia); mientras que el otro grupo consumió una dieta variada sin restricciones (podían comer todo tipo de alimentos que desearan) con acceso a la dieta monótona para que, este grupo, también pudiera familiarizarse con ella. Durante la sesión de análisis se pidió a todos los sujetos imaginar dos alimentos que en realidad les gustaran mucho y que, por supuesto, fueron prohibidos de manera temporal a los miembros del grupo de la dieta monótona. Estos bloques se alternaron con otros bloques, durante los cuales los participantes se imaginaron la dieta monótona o

descansaban. Los resultados fueron bastante concluyentes. Todos los participantes en el grupo de la dieta monótona experimentaron antojos al imaginar los alimentos que les gustaban y nadie experimentó antojos al imaginar la dieta monótona. Además, se determinaron las áreas de activación específicas del *craving* por medio de un doble proceso de sustracción. Entre éstas se identificó el núcleo caudado, el hipocampo y la ínsula (áreas involucradas en la manifestación de *craving* por drogas). Por lo tanto, este trabajo apoya la hipótesis de sustrato común para el *craving* de alimentos y drogas de abuso. La representación destacada de estructuras de memoria y de integración sensorial en el estudio es consistente con el papel central de la memoria sensorial de la experiencia del *craving* a los alimentos.

Conclusiones

Estos hallazgos soportan la noción teórica del consumo exacerbado de comida como una adicción, en la cual está comprendido el sustrato neuroquímico, neuroanatómico y de conducta. También cabe destacar que aquellos alimentos que parecen generar dependencia son especialmente altos en contenido energético, en particular aquellos con gran cantidad de carbohidratos, lípidos o una combinación de ambos. Los hallazgos en esta línea del conocimiento siguen generando investigación que ha servido y seguirá propiciando el desarrollo de tratamientos integrales tanto psicológicos como farmacológicos, a fin de intervenir en el problema de la sobrealimentación crónica, la ingesta compulsiva y trastornos de atracón que pueden derivar en sobrepeso, obesidad y obesidad mórbida.

Es indudable que el alimento como incentivo primario tiene componentes de regulación biológica y de gratificación, el problema surge cuando la búsqueda de gratificación rebasa los límites de la homeostasis y genera componentes con características que, con base en hallazgos científicos, pueden considerarse como parte integral de una conducta adictiva.

Referencias

- Agostoni, C., Grandi, F., Gianni, M.L., Silano, M., Torcoletti, M., Giovannini, M. y Riva, E. (1999). Growth Patterns of Breast Fed and Formula Fed Infants in the First 12 Months of Life: An Italian Study. *Arch Dis Child*, 81(5), 395-9.
- Akabayashi, A., Koenig, J.I., Watanabe, Y., Alexander, J.T. y Leibowitz, S.F. (1994). Galanin-containing Neurons in the Paraventricular Nucleus: A Neurochemical Marker for Fat Ingestion and Body Weight Gain. *Proc Natl Acad Sci USA*., 91, 10375-10379.
- Álvarez, M., González, L.C., Lozano, M.G., Fontans, S., Romaní, M., Vigo, E. y Mallo, F. (2009). Las hormonas gastrointestinales en el control de la ingesta de alimentos. *Endocrinología y Nutrición*, 56(6), 317-330.
- Archer, Z.A., Rayner, D.V. y Mercer, J.G. (2004). Hypothalamic Gene Expression is Altered in Underweight but Obese Juvenile Male Aprague-dawley Rats Fed a High-energy Diet. *Journal of Nutrition*, 134, 1369-1374.
- Attig, L., Solomon, G., Ferezou, J., Abdennebi-Najar, L., Taouis, M., Gertler, A. y Djiane, J. (2008). Early Postnatal Leptin Blockage Leads to a Long-term Leptin Resistance and Susceptibility to Diet-induced Obesity in Rats. *Int J Obes (Lond)*, 32(7), 1153-60.
- Avena N.M. (2010). The Study of Food Addiction Using Animal Models of Binge Eating. *Appetite* 55, 734-737.
- Avena, N.M., Bocarsly, M.E., Rada, P.V., Kim, A. y Hoebel, B.G. (2008b). After Daily Bingeing on a Sucrose Solution, Food Deprivation Induces Anxiety and Accumbens Dopamine/acetylcholine Imbalance. *Physiology & Behavior*, 94, 309-315.
- Avena, N.M., Rada, P.V. y Hoebel, B.G. (2009). Sugar and Fat Bingeing have Notable Differences in Addictive-like behavior. *Journal of Nutrition*, 139, 623-628.
- Avena, N.M y Rada, P.V. (2012). Cholinergic Modulation of Food and Drug Satiety and Withdrawal. *Physiology & Behavior*, 106, 332-336.
- Baik, J.H. (2013). Dopamine Signaling in Food Addiction: Role of Dopamine D2 Receptors. *BMB Reports*, 46(11), 519-526.
- Balantekin, K.N., Birch, L.L. y Savage, J.S. (2017). Eating in the Absence of Hunger during Childhood Predicts Self-reported Binge Eating in Adolescence. *Eating Behaviors*, 24, 7-10.
- Barbano, M.F. y Cador, M. (2005). Various Aspects of Feeding can be Partially Dissociated in the Rat by the Incentive Properties of Food and the Physiological State. *Behavioral Neuroscience*, 119(5), 1244-1253.
- Barbano, M.F. y Cador, M. (2007). Opioids for Hedonic Experience and Dopamine to get Ready for It. *Psychopharmacology*, 191(3), 497-506.
- Barbano, M.F., Le Saux, M. y Cador, M. (2009). Involvement of Dopamine and

- Opioids in the Motivation to Eat: Influence of Palatability, Homeostatic State, and Behavioral Paradigms. *Psychopharmacology*, 203, 475-487.
- Bayol, S.A., Farrington, S.J. y Stickland, N.C. (2007). A Maternal “Junk Food” Diet in Pregnancy and Lactation Promotes an Exacerbated Taste for “Junk Food” and a Greater Propensity for Obesity in Rat off Spring. *Br J Nutr*, 98(4), 843-51.
- Bello, N.T., Guarda, A.S., Terrillion, C.E., Redgrave, G.W., Coughlin, J.W. y Moran, T.H. (2009). Repeated Binge Access to a Palatable Food alters Feeding Behavior, Hormone Profile, and Hindbrain c-Fos Responses to a Test Meal in Adult Male Rats. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 297(3), R622-R631.
- Bermúdez-Silva, F.J., Suárez, J., Nadal, A. y Rodríguez de Fonseca, F. (2009). The Role of the Pancreatic Endocannabinoid System in Glucose Metabolism. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 23, 87-102.
- Berner, L.A., Avena, N.M. y Hoebel, B.G. (2008). Bingeing, Self-restriction, and Increased Body Weight in Rats with Limited Acces to a Sweet-fat Diet. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 16(9), 1998-2002.
- Berridge, K.C. (2009). ‘Liking’ and ‘Wanting’ Food Rewards: Brain Substrates and Roles in Eating disorders. *Physiology and Behavior*, 97(5), 537-550.
- Berthoud, H.R. (2004). Mind versus Metabolism in the Control of Food intake and Energy Balance. *Physiol Behav*, 81(5), 781-93.
- Berthoud, H.R. (2012). The Neurobiology of Food Intake in an Obesogenic Environment. *Proc Nutr Soc*, 71(4), 478-487.
- Birch, L.L. y Fisher, J.O. (1997). Food Intake Regulation in Children. Fat and Sugar Substitutes and Intake. *Ann N Y Acad Sci*, 819,194-220.
- Blasio, A., Steardo, L., Sabino, V. y Cottone, P. (2014), Opioid System in the Medial Prefrontal Cortex Mediates Binge-like Eating. *Addiction Biology*, 19(4), 652-662.
- Blundell, J.E., Stubbs, R.J., Golding, C., Croden, F., Alam, R., Whybrow, S., Le Noury, J., y Lawton, C.L. (2005). Resistance and Susceptibility to Weight Gain: Individual Variability in Response to a High-fat Diet. *Physiol Behav*, 86(5), 614-22.
- Bocarsly M.E., Berner L.A., Hoebel B.G. y Avena N.M. (2011). Rats that Binge Eat Fat-rich Food do not Show Somatic Signs or Anxiety Associated with Opiate-like Withdrawal: Implications for Nutrient-specific Food Addiction Behaviors. *Physiology & Behavior*, 104, 865-872.
- Bodnar, R.J. (2004). Endogenous Ppioids and Feeding Behavior: a 30-year Historical Perspective. *Peptides*, 25, 697-725.
- Caton, S.J., Yinglong, B., Burget, L., Spangler, L.J., Tschöp, M.H. y Biddlingmaier, M. (2009). Low-carbohydrate High-fat Diets: Regulation of Energy Balance and Body Weight Regain in Rats. *Obesity (Silver Spring)*, 17(2), 283-9.
- Carr, T.P, Jesch, E.D. y Brown, A.W. (2008). Endocannabinoids, Metabolic Regulation, and the Role of Diet. *Nutrition Research*, 28, 641-650.
- Cecil, J.E., Palmer, C.N., Wrieden, W., Murrie, I., Bolton-Smith, C., Watt, P., Wallis, D.J. y Hetherington, M.M. (2005). Energy Intakes of Children after Preloads:

- Adjustment, not Compensation. *Am J Clin Nutr*, 82(2), 302-8.
- Chaput, J.P., Klingenberg, L., Astrup, A. y Sjödin, A.M. (2011). Modern Sedentary Activities Promote Overconsumption of Food in our Current Obesogenic Environment. *Obesity Reviews*, 12, e12-e20.
- Choubsaz, Y. y Gheitury, A. (2016). Is Semantics Affected by Missing a Critical Period? Evidence from the Persian Deaf. *J Psycholinguist Res*, 1-12.
- Chung, Y.I., Kim, J.K. Lee, J.H. y Jung, Y.C. (2016). *Eat Weight Disord*, abril, 23.
- Clark, H.R., Goyder, E., Bissell, P., Blank, L. y Peters, J. (2007). How do Parents' Child-feeding Behaviours Influence Child Weight? Implications for Childhood Obesity Policy. *Journal of Public Health*, 29(2), 132-141.
- Colantuoni, C., Rada, P., McCarthy, J., Patten, C., Avena, N.M., Chadeayne, A. y Hoebel, B.G. (2002). Evidence that Intermittent, Excessive Sugar Intake Causes Endogenous Opioid Dependence. *Obesity Research*, 10(6), 478-488.
- Colciago, A., Casati, L., Mornati, O., Vergoni, A.V., Santagostoni, A., Celotti, F. y Negri-Cesi, P. (2009). Chronic Treatment with Polychlorinated Biphenyls (PCB) during Pregnancy and Lactation in the Rat Part 2: Effects on Reproductive Parameters, on Sex Behavior, on Memory Retention and on Hypothalamic Expression of Aromatase and 5alpha-reductases in the Pffspring. *Toxi Appl Pharmacol*, 239(1), 46-54.
- Cortez, A.M., Charntikov, S., Der-Ghazarian, T., Horn, L.R., Crawford, C.A. y MacDougall, S.A. (2010). Age-dependent Effects of k-opioid Receptor Stimulation on Cocaine-induced Stereotyped Behaviors and Dopamine Overflow in the Caudate-putamen: An in vivo Microdialysis Study. *Neuroscience*, 169(1), 203-213.
- Corwin, R.L., Avena, N.M. y Boggiano, M.M. (2011). Feeding and Reward: Perspectives from Three Rat Models of Binge Eating. *Physiology & Behavior*, 104, 87-97.
- Corwin, R.L. y Babbs, R.K. (2012). Rodent Models of Binge Eating: Are they Models of Addiction? *ILAR Journal*, 53(1), 23-34.
- Corwin, R.L. y Buda-Levin, A. (2004). Behavioral Models of Binge-type Eating. *Physiology & Behavior*, 82, 123-130.
- Corwin, R.L., Wojnicki, F.H., Fisher, J.O., Dimitriou, S.G., Rice, H.B. y Young, M.A. (1998). Limited Access to a Aietary Fat Option Affects Ingestive Behavior but not Body Composition in Male Rats. *Physiology and Behavior*, 65(3), 545-553.
- Di Segni, M., Patrono, E., Patella, L., Puglish-Allegra, S. y Ventura, R. (2014). Animal Models of Compulsive Eating Behaviour. *Nutrients*, 6, 4591-4609.
- Diliberti, N., Bordi, P.L., Conklin, M.T., Roe, L.S. yRolls, B.J. (2004). Increased Portion Size Leads to Increased Energy Intake in a Restaurant Meal. *Obes Res*, 12(3), 562-8.
- Drewnowski, A., Kurth, C., Holden-Wiltse, J. y Saari, J. (1992). Food Preferences in Human Obesity: Carbohydrates versus Fats. *Appetite*, 18(3), 207-21.
- Eisen, E.J. y Leatherwood, J.M. (1978). Effect of Postweaning Feed Restriction on Adipose Cellularity and Body Composition in Polygenic Obese Mice. *Journal of*

- Nutrition*, 108(10), 1663-1672.
- Ello-Martin, J.A., Ledikwe, J.H. y Rolls, B.J. (2005). The Influence of Food Portion Size and Energy Density on Energy Intake: Implications for Weight Management. *Am J Clin Nutr*, 82(1), 236S-241S.
- Erlanson-Albertsson, C. (2005). How Palatable Food Disrupts Appetite Regulation. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*, 97, 61-73.
- Escobar, C. y Aguilar, R. (2002). Alertamiento e ingestión de alimentos. En M., Hernández (Ed.). *Motivación animal y humana* (pp. 87-98). México: El Manual Moderno.
- Fattore, L., Melis, M., Fadda, P., Pistis, M. y Fratta, W. (2010). The Endocannabinoid System and Nondrug Rewarding Behaviours. *Experimental Neurology*, 224, 23-36.
- Fernstrom, J.D. (1987). Food-induced Changes in Brain Serotonin Synthesis: Is there a Relationship to Appetite for Specific Macronutrients? *Appetite*, 8, 163-182.
- Ferranti, S. y Mozaffarian, D. (2008). The Perfect Storm: Obesity, Adipocyte Dysfunction, and Metabolic Consequences. *Clinical Chemistry*, 54(6), 945-955.
- Foulds Mathes W., Brownley K.A., Mo X. y Bulik C.M. (2009). The Biology of Binge eating. *Appetite*, 52, 545-553.
- Frazier, C.R., Mason, P., Zhuang, X. Y Beeler, J.A. (2008). Sucrose Exposure in Early Life Alters Adult Motivation and Weight gain. *PLoS ONE*, 3(9), e3221.
- Gallois, M., Gidenne, T., Fortun-Lamothe, L., Le Huerou-Luron, I. y Lallès, J.P. (2005). An Early Stimulation of Solid Feed Intake Slightly Influences the Morphological Gut Maturation in the Rabbit. *Reprod Nutr Dev*, 45(1), 109-22.
- Gearhardt, A.N., Yokum, S., Orr, P.T., Stice, E., Corbin, W.R. y Brownell, K.D. (2011). Neural Correlates of Food Addiction. *Archives of General Psychiatry*, 68(8), 808-816.
- Gedeon, Y., Ramesh, G.T., Wellman, P.J. y Jadhav, A.L. (2001). Changes in Mesocorticolimbic Dopamine and D1/D2 Receptor Levels after Low Level Lead Exposure: A Time Course Study. *Toxicology Letters*, 123, 217-226.
- Geiger, B.M., Haburcak, M., Avena, N.M., Moyer, M.C., Hoebel, B.G. y Pothos, E.N. (2009). Deficits of Mesolimbic Dopamine Neurotransmission in Rat Dietary Obesity. *Neuroscience*, 159(4), 1193-1199.
- Gibson, E. (2006). Emotional Influences on Food Choice: Sensory, Physiological and Psychological Pathways. *Physiology & Behavior*, 89, 53-61.
- González-Jiménez, E. y Río-Valle, J.S. (2012). Regulación de la ingesta alimentaria y del balance energético: factores y mecanismos implicados. *Nutrición Hospitalaria*, 27(6), 1850-1859.
- Gosnell, B.A. y Levine, A.S. (2009). Reward Systems and Food Intake: Role of Opioids. *Int J Obes (Lond)*, 33(2), S54-8.
- Grossman, H.C., Hadjimarkou, M.M., Silva, R.M, Giraudo, S.Q. y Bodnar, R.J. (2003). Interrelationships between μ Opioid and Melanocortin Receptors in Mediating Food Intake in Rats. *Brain Research*, 991, 240-244.
- Hetherington, M.M. (2007). Cues to Overeat: Psychological Factors Influencing

- Overconsumption. *Proceedings of the Nutrition Society*, 66, 113-123.
- Hillebrand, J.J.G., de Wied, D. y Adan, R.A.H. (2002). Neuropeptides, Food Intake and Body Weight Regulation: A Hypothalamic Focus. *Peptides*, 23, 2283-2306.
- Hone-Blanchet, A. y Fecteau, S. (20014). Overlap of Food Addiction and Substance Use Disorders Definitions: Analysis of Animal and Human Studies. *Neuropharmacology*, 85, 81-90.
- Huot, P.S., Ly, A., Szeto, I.M., Reza-López, S.A., Cho, D., Kim, Y.I. y Anderson, G.H. (2016). Maternal and Postweaning Folic Acid Supplementation Interact to Influence Body Weight, Insulin Resistance, and Food Intake Regulatory Gene Expression in Rat Offspring in a Sex-specific Manner. *Appl Physiol Nutr Metab*, 41(4), 411-20.
- Hutsell, B.A., Cheng, K., Rice, K.C., Negus, S.S. y Bansk, M.L. (2016). Effects of Kappa Opioid Receptor Antagonist nor-binaltorphimine (nor-BNI) on Cocaine versus Food Choice and Extended-access Cocaine Intake in Rhesus monkey. *Addict Biol*, 21(2), 360-373.
- Jezzini, A., Mazzucato, L., La Camera, G. y Fontanini, A. (2013). Processing of Hedonic and Chemosensory Features of Taste in Medial Prefrontal and Insular Networks. *The Journal of Neuroscience*, 33(48), 18966-18978.
- Joaquim, A.O., Coelho, C.P., Motta, P.D., Felício, L.F., Bondan, E.F., Teodorov, E., Martins, M.F., Kirsten, T.B., Bonamin, L.V. y Bernardi, M.M. (2016). Maternal Food Restriction in Rats of the F0 Generation Increases Retroperitoneal Fat, the Number and Size of Adipocytes and Induces Periventricular Astrogliosis in Female F1 and Male F2 Generations. *Reprod Fertil Dev*, 29(7), 1340-1348.
- Johnson, S.L. y Taylor-Holloway, L.A. (2006). Non-hispanic White and Hispanic Elementary School Children's Self-regulation of Energy Intake. *Am J Clin Nutr*, 83(6), 1276-1282.
- Karhunen L.J., Juvonen, K.R., Huotari, A., Purhonen, A.K. y Herzig, K.H. (2008). Effect of Protein, Fat, Carbohydrate and Fibre on Gastrointestinal Peptide Release in Humans. *Regulatory Peptides*, 149, 70-78.
- Kenny, P.J. (2011). Reward Mechanisms in Obesity: New Insights and Future Directions. *Neuron* 69, 664-679.
- Kim, M., Bae, S. y Lim, K.M. (2013). Impact of High Fat Diet-induced Obesity on the Plasma Levels of Monoamine Neurotransmitters in c57bl/6 Mice. *Biomolecules & Therapeutics*, 21(6), 476-480.
- Koob, G.F. y Le Moal M. (2008). Neurobiological Mechanisms for Ppponent Motivational Processes in Addiction. *Philosophical Transactions of The Royal Society*, 363, 3113-3123.
- Koros, C., Boukouvala, s G., Gerozissis, K. y Kitraki, E. (2009). Fat Diet Affects Leptin Receptor Levels in the Rat Cerebellum. *Nutrition*, 25, 85-87.
- Kral, T.V., Stunkard, A.J., Berkowitz, R.I., Stallings, V.A., Brown, D.D. y Faith, M.S. (2007). Daily Food Intake in Relation to Dietary Energy Density in the Free-Living Environment: A Prospective Analysis of Children Born at Different Risk of Obesity. *Am J Clin Nutr*, 86(1), 41-7.

- Kupfermann, I., Kandel, E.R. e Iversen, S. (2001). Estados de motivación y adictivos. En Kandel, E.R., Schwart, J.H. y Jessell, T.M. (Ed.) *Principios de neurociencia* (pp. 998-1013). Madrid: McGraw-Hill Interamericana.
- Lalanza, J.F., Caimari, A., del Bas, J.M., Torregrosa, D., Cigarroa, I., Pallàs, M., Capdevila, L., Arola, L. y Escorihuela, R.M. (2014). Effects of a Post-weaning Cafeteria Diet in Young Rats: Metabolic Syndrome, Reduced Activity and Low Anxiety-like Behaviour. *PLoS One*, 9(1), e85049.
- Leshem, R. (2016). Brain Development, Impulsivity, Risky Decision Making, and Cognitive Control: Integrating Cognitive and Socioemotional Processes during Adolescence-an Introduction to the Special Issue. *Developmental Neuropsychology*, 41(1-2), 1-5.
- Lockwood, J., Daley, D., Townsend, E. y Sayal, K. (2016). Impulsivity and Self-harm in Adolescence: A Systematic Review. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, noviembre, 5.
- Lukie, C.N., Montazer-Hojat, S. y Holroyd, C.B. (2014). Developmental Changes in the Reward Positivity: An Electrophysiological Trajectory of Reward Processing. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 9, 191-199.
- MacAdam, A.G. y Boutin, S. (2003). Effects of Food Abundance on Genetic and Maternal Variation in Growth Rate of Juvenile Red Squirrels. *J Evol Biol*, 16(6), 1249-56.
- Malacara, J.M. (2004). Mecanismos regulatorios de la ingestión de alimentos. ¿Al fin un tratamiento a la vista?. *Revista de Endocrinología y Nutrición*, 12(4), 188-198.
- Marco, A., Kisliouk, T., Weller, A. y Meiri, N. (2013). High Fat Diet Induces Hypermethylation of the Hypothalamic Pomc Promoter and Obesity in Post-Weaning Rats. *Psychoneuroendocrinology*, 38(12), 2844-2853.
- Marco, A., Schroeder, M. y Weller, A. (2012). Feeding and Reward: Ontogenic Changes in an Animal Model of Obesity. *Neuropharmacology*, 62, 2447-2454.
- Mark, G.P., Rada, P., Pothos, E. y Hoebel, B.G. (1992). Effects of Feeding and Drinking on Acetylcholine Release in the Nucleus Accumbens, Striatum, and Hippocampus of Freely Behaving Rats. *Journal of Neurochemistry*, 58, 2269-2274.
- Martinez, J.A. (2000). Bodyweight Regulation: Causes of Obesity. *Proceedings of the Nutrition Society*, 59, 337-345.
- Mata-Luévanos, J.A. (2015). *Exposición a diferentes macronutrientes durante la preadolescencia y sus efectos en el consumo de dietas estándar y obesogénica en la edad adulta*. (Tesis de maestría). Universidad de Guadalajara, Jalisco, México.
- Mathes, W.F., Brownley, K.A., Mo, X. y Bulik, C.M. (2009). The Biology of Binge Eating. *Appetite*, 52(3), 545-553.
- Matias, I., Vergoni, A.V., Petrosino, S., Ottani, A., Pocai, A., Bertolini, A. y di Marzo, V. (2008). Regulation of Hypothalamic Endocannabinoid Levels by Neuropeptides and Hormones Involved in Food Intake and Metabolism: Insulin and Melanocortins. *Neuropharmacology*, 54, 206-2012.
- Mei, S., Yang, X., Guo, H., Gu, H., Zha, L., Cai, J., Li, X., Liu, Z., Bennett, B.J., He,

- L. y Cao, W. (2014). A Small Amount of Dietary Carbohydrate Can Promote the HFD-induced Insulin Resistance to a Maximal Level. *PLoS One*, 9(7), e100875.
- Melichar, J.K., Daglish, M.R.C. y Nutt, D.J. (2001). Addiction and Withdrawal-Currentviews. *Current Opinion in Pharmacology*, 1, 84-90.
- Mendieta-Zerón, H., López, M. y Diéguez, C. (2007). Regulación hipotalámica de la ingesta por nutrientes y estado metabólico. *Revista Española de Obesidad*, 5(6), 351-362.
- Moran, T.H. (2008). Unraveling the Obesity of OLETF Rats. *Physiol Behav*, 94(1), 71-78.
- Must, A., Jacques, P.F., Dallal, G.E., Bajema, C.J. Y Dietz, W.H. (1992). Long-term Morbidity and Mortality of Overweight Adolescents. A Follow-up of the Harvard Growth Study of 1922 to 1935. *N Engl J Med*, 327(19), 1350-5.
- Naor-Ziv, R. y Glicksohn, J. (2016). Investigating Cognitive Deficits as Risk Factor for Developing Eating Disorders during Adolescence. *Developmental Neuropsychology*, 41, 1-2, 107-124.
- Nikolova, Y.S., Singhi, E.K., Drabant, E.M. y Hariri, A.R. (2013). Reward-related Ventral Striatum Reactivity Mediates Gender-specific Effects of a Galanin Remote Enhancer Haplotype on Problem Drinking. *Genes, Brain and Behavior*, 12, 516-524.
- Ong, Z.Y. y Muhlhausler, B.S. (2014). Consuming a Low-fat Diet from Weaning to Adulthood Reverses the Programming of Food Preferences in Male, but not in Female, Offspring of 'Junk Food'-Fed Rat Dams. *Acta Physiologica*, 210(1), 127-141.
- Palou, A. y Picó, C. (2009). Leptin Intake during Lactation Prevents Obesity and Affects Food Intake and Food Preferences in Later Life. *Appetite*, 52(1), 249-252.
- Panigrahy, A., Sleeper, L.A., Assmann, S., Rava, L.A., White, W.F. y Kinney, H.C. (1998). Developmental Changes in Heterogeneous Patterns of Neurotransmitter Receptor Binding in the Human Interpeduncular Nucleus. *J Comp Neurol*, 390(3), 322-32.
- Parylak S.L., Koob G.F. y Zorrilla E.P. (2011).The Dark Side of Food Addiction. *Physiology & Behavior*, 104, 149-156.
- Peciña, S. y Berridge, K. (2005). Hedonic Hot Spot in Nucleus Accumbens Shell: Where do μ -opioids Cause Increased Hedonic Impact of Sweetness? *The Journal of Neuroscience*, 25(50), 11777-11786.
- Pelchat, M.L., Johnson. A., Chan, R., Valdez, J. y Ragland, J.D. (2004). Images of Desire: Food Craving Activation during fMRI. *Neuroimage*, 23, 1486-1493.
- Perez-Leighton, C.E., Butterick-Peterson, T.A., Billington, C.J. y Kotz, C.M. (2013). Role of Orexin Receptors in Obesity: from Cellular to Behavioral Evidence. *Int J Obes (Lond)*, 37(2), 167-174.
- Prebble, J.L. y Meredith, A.L. (2014). Food and Water Intake and Selective Feeding in Rabbits on four Feeding Regimes. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)*, 98(5), 991-1000.
- Prentice, A.M. (2001). Overeating: The Health Risks. *Obesity Research*, 9, 234S-238S.

- Racine, S.E., Culbert, K.M., Larson, C.L. y Klump K.L. (2009). The Possible Influence of Impulsivity and Dietary Restraint on Associations between Serotonin Genes and Binge Eating. *Journal of Psychiatric Research*, 43(16), 1278-1286.
- Rada P., Avena N.M. y Hoebel B.G. (2005). Daily Bingeing on Sugar Repeatedly Releases Dopamine in the Accumbens Shell. *Neuroscience*, 134, 737-744.
- Rakhlin, N., Hein, S., Doyle, N., Hart, L., Macomber, D., Ruchkin, V., Tan, M. y Grigorenko, E.L. (2015). Language Development of Internationally Adopted Children: Adverse Early Experiences outweigh the Age of Acquisition Effect. *J Commun Disord*, 57, 66-80.
- Ramsey, J.J., Kemnitz, J.W., Newton, W., Hagopian, K., Patterson, T.A. y Swick, A.G. (2005). Food Intake in *Rhesus* monkeys following Central Administration of Orexins. *Regul Pept*, 124(1-3), 209-14.
- Raveh, S., Vogt, D. y Kölliker, M. (2016). Maternal Programming of Offspring in Relation to Food Availability in an Insect (*Foricula auricularia*). *Proc Biol Sci*, 283(1828).
- Richard, D., Guesdon, B. y Timofeeva, E. (2009). The Brain Endocannabinoid System in the Regulation of Energy Balance. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 23, 17-32.
- Rolls, B.J., Engell, D. y Birch, L.L. (2000). Serving Portion Size Influences 5-year-old but not 3-year-old Children's Food Intake. *Journal of the American Dietetic Association*, 100(2), 232-234.
- Salvador, J. y Frühbeck, G. (2005). Regulación de la ingesta alimentaria: una perspectiva clínica. *Endocrinología y Nutrición*, 52(8), 404-430.
- Sandoval-Salazar, C., Ramírez-Emiliano, J. y Solís-Ortiz, S. (2013). El sistema de inhibición GABAérgico implicado en la regulación de la ingesta alimentaria y obesidad. *Revista Mexicana de Neurociencia*, 14(5), 262-271.
- Sarnyai, Z., Bíró, E., Gardi, J., Vecsernyés, M., Julesz, J. y Telegdy, G. (1995). Brain Corticotropin-releasing Factor Mediates 'Anxiety-like' Behavior Induced by Cocaine Withdrawal in Rats. *Brain Research*, 675, 89-97.
- Schultz, W. (2012). Updating Dopamine Reward Signals. *Current Opinion in Neurobiology*, 23, 1-10.
- Shahkhalili, Y., Macé, K., Moulin, J., Zbinden, I. y Acheson, K.J. (2011). The Fat: Carbohydrate Energy Ratio of the Weaning Diet Programs later Susceptibility to Obesity in Male Sprague-Dawley Rats. *American Society for Nutrition: The Journal of Nutrition*, 141(1), 81-86.
- Shalev, U., Tylor, A., Schuster, K., Frate, C., Tobin, S. y Woodside, B. (2010). Long-term Physiological and Behavioral Effects of Exposure to a Highly Palatable Diet during the Perinatal and Post-weaning Periods. *Physiology and Behavior*, 101(4), 494-502.
- Shehadeh, N., Weitzer-Kish, H., Shamir, R., Shihab, S. y Weiss, R. (2008). Impact of Early Postnatal Weight Gain and Feeding Patterns on Body Mass Index in Adolescence. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism*, 21, 9-15.
- Silva, J.R. (2006). Sobrealimentación inducida por la ansiedad. Parte I: Evidencia

- conductual, afectiva, metabólica y endocrina. *Terapia Psicológica*, 5(2), 141-154.
- Small, D.M., Jones-Gotman, M. y Dagher, A. (2003). Feeding-induced Dopamine Release in Dorsal Striatum Correlates with Meal Pleasantness Ratings in Healthy Human Volunteers. *Neuroimage*, 19(4), 1709-1715.
- Smith, D.G. y Robbins, T.W. (2012). The Neurobiological Underpinnings of Obesity and Binge Eating: A Rationale for Adopting the Food Addiction Model. *Biological Psychiatry*, 73(9), 804-10.
- Solomon, A. y Martínez, J.A. (2006). Participación del sistema nervioso y del tracto gastrointestinal en la homeostasis energética. *Revista de Medicina de la Universidad de Navarra*, 50(1), 27-37.
- Spangler, R., Wittkowski, K.M., Goddard, N.L., Avena, N.M., Hoebel, B.G. y Leibowitz, S.F. (2004). Opiate-like Effects of Sugar on Gene Expression in Reward Areas of the Rat Brain. *Molecular Brain Research*, 124, 134-142.
- Spring, B. y Pingitore, R. (1991). Serotonergic Agents in Obesity: from Animal Trials to Human Clinical Studies. *Reviews in Contemporary Pharmacotherapy*, 2, 61-78.
- Stratford, T.R. y Kelley, A.E. (1997). GABA in the Nucleus Accumbens Shell Participates in the Central Regulation of Feeding Behavior. *Journal of Neuroscience*, 17, 4434-4440.
- Teegarden S.L. y Bale T.L. (2007). Decreases in Dietary Preference Produce Increased Emotionality and Risk for Dietary Relapse. *Biological Psychiatry*, 61, 1021-1029.
- Tempel, D., Leibowitz, K. y Leibowitz, S. (1988). Effects of PVN Galanin on Macronutrient Selection. *Peptide*, 9, 309-314.
- Thompson, A.L. y Bentley, M.E. (2013). The Critical Period of Infant Feeding for the Development of Early Disparities in Obesity. *Soc Sci Med*, 97.
- Tulldahl, J., Pettersson, K., Andersson, S.W. y Hulthén, L. (1999). Mode of Infant Feeding and Achieved Growth in Adolescence: Early Feeding Patterns in Relation to Growth and Body Composition in Adolescence. *Obes Res*, 7(5), 431-7.
- Vettor, R. y Pagano, C. (2009). The Role of the Endocannabinoid System in Lipogenesis and Fatty Acid Metabolism. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 23, 51-63.
- Volkow, N.D., Wang, G.J. y Baler, R.D. (2011). Reward, Dopamine and the Control of Food Intake: Implications for Obesity. *Trends in Cognitive Sciences*, 15(1), 37-46.
- Wang, G.J., Volkow, N.D. y Fowler, J.S. (2002). The Role of Dopamine in Motivation for Food in Humans: Implications for Obesity. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 6(5), 601-609.
- Wen, L.M., Simpson, J.M., Rissel, C. y Baur, L.A. (2013). Maternal “Junk Food” Diet during Pregnancy as a Predictor of High Birthweight: Findings from the Healthy Beginnings Trial. *Birth*, 40(1): 46-51.
- Woodside, B., Budin, R., Wellman, M.K. y Abizaid, A. (2012). Many Mouths to Feed: the Control of Food Intake during Lactation. *Front Neuroendocrinol*, 33(3), 301-

- Yeomans, M.R. y Gray, R.W. (1997). Effects of Naltrexone on Food Intake and Changes in Subjective Appetite after Eating: Evidence for Opioid Involvement in the Appetizer Effect. *Physiology & Behavior*, 62, 15-21.
- Yeomans, M.R. y Gray, R.W. (2002). Opioid Peptides and the Control of Human Ingestive Behavior. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 26(6), 713-728.
- Yi Ong, Z.Y., Wanasuria, A.F., Lin, M.Z.P., Hiscock, J. y Muhlhausler, B.S. (2013). Chronic Intake of a Cafeteria Diet and Subsequent Abstinence: Sex-specific Effects on Gene Expression in the Mesolimbic Reward System. *Appetite*, 65, 189-199.
- Zachariou, V., Brunzell, D., Hawes, J., Stedman, D., Bartfai, T., Steriner, R., Wynick, D., Langel, Ü. y Picciotto, M. (2003). The Neuropeptide Galanin Modulates Behavioral and Neurochemical Signs of Opiate Withdrawal. *Proc Natl Acad Sci USA*, 100(15), 9028-9033.
- Zandstra, E.H., Mathey, M.F., Graaf, C., & van Staveren, W.A. (2000). Short-term Regulation of Food Intake in Children, Young Adults and the Elderly. *Eur J Clin Nutr*, 54(3), 239-46.
- Zhang, M. y Kelley, A. (1997). Opiate Agonists Microinjected into the Nucleus Accumbens Enhance Sucrose Drinking in Rats. *Psychopharmacology*, 132, 350-360.
- Zhang, X.H., Hua, J.Z., Wang, S.R. y Sun, C.H. (2007). Post-weaning Isocaloric Hypersoybean Oil versus a Hyper-carbohydrate Diet Reduces Obesity in Adult Rats Induced by a High-fat Diet. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 16(1), 368-373.

**CAPÍTULO 9 TRASTORNOS ALIMENTARIOS:
DEL PLACER A LA ADICCIÓN**

**Eliana Barrios De Tomasi
Mariana Alvarado Bañuelos
Víctor Hugo Castillo Campohermoso**

Introducción

Uno de los grandes problemas actuales en los países tanto desarrollados como en vías de desarrollo son las enfermedades relacionadas con la conducta alimentaria, que cada vez afectan más a la población. Estos padecimientos son un factor de riesgo de otras enfermedades que conllevan la ausencia laboral, pérdidas económicas, deterioro de la vida personal e inclusive a la muerte; también cabe destacar que, a pesar de ser problemas individuales, afectan el entorno social.

Pero, ¿qué son los trastornos de la conducta alimentaria? Son enfermedades que se caracterizan por una alteración persistente en la alimentación o el comportamiento relacionado con esta conducta, y que se traduce en afecciones en el consumo o en la absorción de los alimentos que entorpecen de forma seria la salud física o el funcionamiento psicosocial (DSM-5).

Resultados de diversos estudios poblacionales han encontrado que, aunque depende del trastorno, afectan en mayor medida a las mujeres que a los hombres (aunque en los últimos años se ha incrementado el número de casos en varones). Otro de los factores es la baja autoestima y la obsesión sobre la imagen corporal, la cual ocurre con mayor probabilidad entre los 13 y 18 años de edad.

En el caso de la obesidad, se consideraba un problema de salud característico de países con altos estándares de vida, sin embargo, con la propagación por todo el mundo de la comida denominada “chatarra”, en la actualidad también se observa en los países en desarrollo. No se han encontrado diferencias significativas con relación al sexo, aunque la tendencia indica que este padecimiento afecta más a las mujeres que a los hombres a partir de los 20 años o más, aunque esta relación se invierte en infantes.

En los últimos años se han incrementado estos trastornos debido a la gran cantidad de información que se transmite en todos los medios de comunicación. Por otro lado, también están los factores genéticos, fisiológicos, bioquímicos, etc., que influyen sobre estas enfermedades haciéndolas multifactoriales y de difícil tratamiento.

Comer en exceso o mantener una figura delgada tiene un componente placentero para la persona que padece estos trastornos, pero ¿cómo deja de ser una conducta placentera y adquiere características por las que se le puede considerar una adicción? En este capítulo se dará evidencia teórica y experimental con relación a los factores neurobiológicos y genéticos que pueden hacer que estos comportamientos se vuelvan incontrolables.

Alimento y drogas de abuso: componentes neurobiológicos comunes

Es importante destacar que además de ser motivada por las demandas metabólicas (al presentarse una disminución en el estado energético del organismo), la conducta alimentaria también cumple una función hedónica basada en la recompensa y se ha planteado que puede producir características neurobiológicas similares a las generadas durante la administración de drogas, en especial con el consumo de alimentos placenteros y ricos en azúcar (Díaz y Vázquez, 2002; Hadad y Knackstedt, 2014).

En este componente hedónico de la recompensa existen vías neuronales involucradas en el procesamiento del sabor como son, tallo cerebral, puente, núcleo accumbens (NAcc), pálido ventral, amígdala y corteza prefrontal (Grill y Norgren, 1978). En estos circuitos, el sistema opioide surge como un objetivo clave en la experiencia hedónica de la alimentación (Pecina et al., 2003). A su vez, los opioides endógenos están expresados a lo largo del sistema límbico y contribuyen al procesamiento de señales de reforzamiento; al mismo tiempo, el alimento apetecible incrementa la expresión genética de dichos opioides (Will et al., 2003). Por otro lado, se ha encontrado que la estimulación del receptor opioide μ en el NAcc incrementa el consumo (y la preferencia) de alimentos ricos en grasas y azúcares (Zhang y Kelley, 2002). También se sabe que, tanto el consumo de alimentos ricos en sacarosa como de alcohol, estimulan la liberación de β -endorfina en el hipotálamo (Dum et al., 1983; Gianoulakis, 2001; Yamamoto et al., 2000); además, el antagonista opioide naltrexona reduce el consumo de soluciones con sacarina y alcohol. Estos resultados sugieren que la inactivación de los receptores opioides bloquea las propiedades gratificantes de ambos estímulos (Cooper, 1983; Myers et al., 1986).

Otro neurotransmisor que favorece el componente hedónico de la conducta es la dopamina. La señalización dopaminérgica en el NAcc parece jugar un papel importante tanto en la fase preparatoria como en la consumatoria de la ingestión (Balcita-Pedicino y Sesack, 2007); además regula el consumo de alimentos no sólo a través de la modulación de sus propiedades gratificantes (Martel y Fantino, 1996), sino también al facilitar el condicionamiento al estímulo (alimento), el cual impulsa la motivación para consumirlo (Kiyatkin y Gratton, 1994). El sistema mesolímbico dopaminérgico media mecanismos de aprendizaje y reforzamiento asociados con una recompensa positiva, tales como el incremento del consumo de comida apetecible en un animal hambriento (Robinson et al., 2007). En estudios con modelos animales se ha encontrado que cuando alimentos altos en azúcar son consumidos en forma de “atracción” se observan mayores niveles de dopamina extracelular, lo que ocasiona cambios compensatorios comparables a los observados en el abuso de drogas (Avena et al., 2009).

Por otra parte, la autoadministración de drogas como alcohol, cocaína y heroína produce un incremento en la liberación de glutamato en el NAcc (Gass et al., 2011; Lalumiere y Kalivas, 2008; Mcfarland et al., 2003); asimismo, el antagonista glutamatérgico memantina (selectivo para receptores glutamatérgicos de tipo NMDA)

actúa reduciendo el consumo de alimento apetecible, incluso una vez terminado el tratamiento (Popik et al., 2011).

Bulimia nerviosa

La palabra bulimia proviene del griego boulimos, que a su vez se deriva de la fusión de βούς = bous y significa “buey” y λιμός = limos que quiere decir “hambre”, por lo que es probable que se refiera al hambre necesaria para devorar un buey o una vaca (Crichton, 1996; Rava y Silber, 2004). Se conoce que desde la época de la antigua Roma, los episodios de atracón seguidos del vómito autoinducido para seguir comiendo eran una práctica común. Los emperadores Claudio y Vitelio (41-54 y 69 a.C., respectivamente) son de las primeras figuras históricas de las que se tiene documentado que solían realizar estas prácticas de atracón y vómito de manera regular. Quizá la diferencia más importante entre la bulimia nerviosa y sus hábitos alimentarios es la ausencia de la psicopatología descrita por Russell en 1979. Es decir, los hábitos de dichos personajes parecían enfocarse en la gratificación que proporcionaba participar en grandes banquetes, en una época en la que el interés por la comida era estimulado por la creciente importación de especies exóticas; mientras que, por otro lado, la bulimia nerviosa presenta un rasgo psicopatológico característico: el miedo extremo a la gordura (Crichton, 1996). Un amplio rango de variantes (desde el latín bulimus o del francés antiguo bolisme, que significa apetito insaciable) fue utilizado en escritos médicos entre los siglos XV y XVIII, en los cuales se abarcó desde el más común, la bulimia, hasta bulimiasis, bolismos, cynorexia, sitomania, fames bovina, fames canina, entre otros padecimientos. Estos términos han sido descritos de manera consistente a lo largo de los siglos; incluso, se cree que la gran cantidad de denominaciones se debe a que el síntoma de la bulimia se ha manifestado en conjunto con otros signos y síntomas formando variantes muy similares y, por lo tanto, ha dado origen a diversas descripciones (Parry-Jones y Parry-Jones, 1991). Un ejemplo es la bulimia causada por la presencia de gusanos en el estómago, a la que se denominó bulimia verminosa justo para aludir a estos. La primera descripción de esta variante corresponde a Alexander Trallianus (Almenara, 2006). Por otra parte, Galeno le dio el nombre de kynos orexia (hambre canina) para describir la conducta de atracón; del mismo modo, en 1743 James habla de fames canina y describe la conducta bulímica como el comportamiento alimentario de los perros, que después de ingerir con rapidez la comida vomitan y la entierran (Aguirre, 1994).

Fue hasta 1979 cuando Gerald Russell dio a conocer la primera descripción clínica para esta enfermedad. Dentro de los aspectos característicos de este trastorno alimentario descritos por Russell se encuentran los episodios de atracón, el vómito autoinducido, las conductas purgativas y largos periodos de restricción alimentaria entre los episodios de atracón.

En la actualidad, el DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) ha establecido el criterio diagnóstico para identificar este trastorno alimentario. Entre las características esenciales de la bulimia nerviosa (BN) se encuentran:

1. Consumo en atracones de una cantidad de alimento mucho mayor que la normal en un tiempo similar.
2. Conductas compensatorias para el control de peso en las que se pueden incluir dietas, vómito, ejercitación física extrema y abuso de laxantes u otros fármacos.
3. Este patrón de alimentación debe presentarse, como mínimo, cada semana durante tres meses o más.

Tanto la bulimia nerviosa como el resto de los trastornos alimentarios son considerados desórdenes complejos y de etiología multifactorial, en donde las influencias biológicas, psicológicas y ambientales juegan un papel importante en el desarrollo y evolución de estas enfermedades. Dado el tema de interés del presente libro, esta conducta patológica se abordará desde las bases neurobiológicas y genéticas que están implicadas en su adquisición y mantenimiento.

Rasgos de personalidad

Las investigaciones indican que la mayoría de los individuos con trastornos alimentarios como anorexia y bulimia nerviosa presentan patrones de personalidad obsesiva-compulsiva y perfeccionismo, así como ansiedad, los cuales preceden al desarrollo de estos trastornos y persisten en la fase de remisión (Kaye, 2008). Se han encontrado patrones de impulsividad más marcados en pacientes con BN que en anorexia y sujetos de control (Claes et al., 2002). De la misma manera, la búsqueda de la novedad es otro rasgo encontrado con frecuencia en trastornos alimentarios caracterizados por conductas de atracón, como la bulimia nerviosa y el trastorno de sobrealimentación. En un estudio realizado por Rossier et al. (2000), los pacientes con este trastorno tuvieron puntajes más altos en la escala de búsqueda de sensación (Sensation seeking scale) (Zuckerman, 1971), en comparación con los pacientes con anorexia nerviosa y los de control. La mayoría de estos rasgos son expresados en la niñez, años antes del desarrollo de la enfermedad, lo que sugiere la existencia de cierta vulnerabilidad, aunque también es posible que una función neural alterada sea resultado tanto de los rasgos neurobiológicos subyacentes como de años de una conducta patológica (Kaye et al., 2013). Aunque se ha planteado una asociación entre los trastornos alimentarios y los rasgos de personalidad implicados en la etiología de dichas patologías, dada la naturaleza de los estudios es imposible hablar de una causalidad (Cassin y Von Ranson, 2005).

Por otro lado, se sabe que existe una asociación entre la expresión de síntomas de la bulimia nerviosa, el estrés y la afectividad. Se ha observado que los sentimientos negativos como miedo, culpa, hostilidad y tristeza, medidos antes y después de la presentación de las conductas de atracón y purga, se incrementan antes de estos eventos y disminuyen después de los mismos. Asimismo, durante los días en que suelen presentarse estos síntomas, las pacientes con BN registraron menos sentimientos positivos y mayor estrés. La secuencia temporal del estado de ánimo, estrés y sintomatología de la BN proveen evidencia de la naturaleza reforzante de estas conductas (Berg et al., 2013; Smyth et al., 2007). Las respuestas a la recompensa y a la ansiedad se modifican durante el curso de la enfermedad y son exageradas en comparación con las ocurridas en un estado premórbido. Con la evolución de la enfermedad, la restricción de alimento puede coincidir con una respuesta disminuida del sistema de recompensa que predispone al atracón y a las conductas purgativas; asimismo, estas conductas disminuyen aún más la sensibilidad a la recompensa (en este caso el alimento) como consecuencia de su consumo excesivo (Frank, 2013).

Factores genéticos de la bulimia nerviosa

Entre los diversos factores que participan en la determinación de los trastornos alimentarios, la influencia genética ha ganado interés, dado que es difícil determinar si

los síntomas que se presentan durante la bulimia nerviosa son causa o consecuencia de la malnutrición. La ventaja clave de los estudios genéticos es que la causalidad puede ser inferida, ya que la exposición al factor de riesgo genético comienza en la concepción, antes del desarrollo de la enfermedad (Zerwas y Bulik, 2011). La conducta de vómito autoinducido se ha relacionado con el cromosoma 10 y 14. Al momento de establecer una asociación entre fenotipo y genotipo, este componente conductual de la bulimia nerviosa ha sido elegido porque se ha descrito que tiene un alto porcentaje de heredabilidad (Bulik y Tozzi, 2004; Bulik et al., 2003). Los estudios familiares han encontrado mayor porcentaje de anorexia nerviosa (AN) y bulimia nerviosa (BN) en parientes de individuos que padecen algún trastorno alimentario, en comparación con los de individuos controles. Existen datos que sugieren que hay una tendencia en los familiares a ser afectados por el mismo trastorno alimentario que el individuo con el diagnóstico. Sin embargo, se ha encontrado que ambos trastornos comparten determinantes etiológicos comunes que pueden ser expresadas de forma alternada en miembros de la familia como una u otra forma de enfermedad (Strober et al., 2000; Woodside et al., 1998; Zerwas y Bulik, 2011). Las investigaciones con gemelos han ayudado a definir los factores etiológicos en varias condiciones psicopatológicas, incluyendo los trastornos alimentarios. En tales estudios se ha encontrado que el componente heredado de la bulimia nerviosa ronda entre 28 y 83%, y entre 33 y 84% en la anorexia nerviosa; para ambas condiciones, el porcentaje remanente es atribuible a factores ambientales individuales, es decir, aquellos que sólo experimenta un gemelo (Bulik et al., 2000; Bulik y Tozzi, 2004; Kendler, 1993).

Aunque no hay una definición formal de recuperación, algunos criterios que se consideran para los pacientes en esta condición son: mantener el peso corporal normal por lo menos un año, consumo de alimentos sin conductas de atracón o purgativas y ciclos menstruales regulares (Frank, 2013).

Neuroquímica de la bulimia nerviosa

Existen cambios bioquímicos y neuroanatómicos que caracterizan tanto al estado activo como a la fase de remisión de esta patología. Estudiar individuos con BN en fase de remisión podría ser el reflejo más aproximado de la función cerebral antes del desarrollo de la enfermedad. Dentro de los neurotransmisores involucrados en este trastorno se encuentran:

- **Dopamina:** la BN está relacionada con una alteración en el sistema dopaminérgico, el cual está implicado, entre otras cosas, en procesar la presentación de estímulos reforzantes y la diferencia entre la recompensa esperada y la recibida. Individuos con BN muestran una activación reducida en comparación con individuos controles ante la presentación de un estímulo de sabor inesperado o ante la omisión del mismo en ínsula, putamen, amígdala y corteza orbitofrontal, la cual está implicada en identificar estímulos

reforzantes y emocionalmente significativos. Esta respuesta disminuida fue relacionada con la frecuencia de los episodios de atracón y conductas purgativas en la BN (Broft et al., 2012; Frank et al., 2011; Phillips, 2003). Cabe destacar que la concentración del metabolito dopaminérgico HVA (ácido homovanílico) no difiere entre los sujetos en fase de recuperación y los sujetos sanos (Kaye et al., 1998).

- **Serotonina:** participa en los mecanismos de saciedad en el hipotálamo medial para inhibir el consumo de alimento (Leibowitz y Shor-Posner, 1986). En pacientes con BN se ha observado una actividad reducida de este neurotransmisor, así como una disminución en la concentración del metabolito serotoninérgico 5-HIAA en el fluido cerebroespinal (CSF). La disminución en la actividad de esta monoamina fue identificada especialmente en individuos con BN que presentaron rasgos impulsivos, y en otro estudio se encontró que se encuentra relacionada con una frecuencia alta de atracones en individuos con este padecimiento (Jimerson et al., 1992; Steiger et al., 2001). Es posible que la impulsividad asociada a las alteraciones en los mecanismos serotoninérgicos sea un rasgo de vulnerabilidad para el establecimiento de los episodios de atracón (Steiger et al., 2001). La concentración de 5-HIAA en CSF difiere de manera sustancial entre sujetos en la fase activa de la BN y sujetos en remisión. Mientras que el nivel de este metabolito se encuentra disminuido durante el curso de la enfermedad, en la fase de recuperación se halla elevado. Se cree que este incremento podría reflejar una recuperación después del cese de las conductas purgativas y de atracón.
- **Opioides:** como se mencionó antes, los opioides endógenos regulan la conducta alimentaria tanto a nivel homeostático como hedónico, por lo que no es extraño que las alteraciones de este sistema se encuentren implicadas en los trastornos alimentarios. Un nivel bajo de β -endorfinas en plasma fue encontrado en pacientes con BN en comparación con los sujetos controles. Asimismo, este reducido nivel en plasma fue correlacionado de forma inversa con la severidad de los síntomas bulímicos como la conducta de atracón (Nogueiras et al., 2012; Waller et al., 1986).

En cuanto a la estructura cerebral, por medio de estudios de neuroimagen se encontró una dilatación de los ventrículos y los surcos cerebrales tanto en pacientes con bulimia como con anorexia nerviosa, aunque esta dilatación es más pronunciada en estos últimos. Se cree que estas alteraciones morfológicas son resultado de las reacciones metabólicas y endócrinas ante la inanición provocada por la restricción de alimento (Krieg et al., 1989); además, se ha observado una recuperación en el volumen total de materia blanca, materia gris y CSF en individuos con BN en fase de recuperación por más de dos años. Esto sugiere que las anomalías estructurales presentadas durante la enfermedad pueden ser reversibles después de una remisión a largo plazo. Al contrario, se ha visto que síntomas como depresión, ansiedad y rasgos obsesivos

persisten después de la recuperación de un trastorno alimentario (Wagner et al., 2006a; Wagner et al., 2006b).

Bulimia nerviosa y adicción

Por medio de estudios de resonancia magnética funcional se ha encontrado una hipoactividad en la corteza prefrontal durante la ejecución de tareas de inhibición de respuesta y control de impulsos, tanto en la bulimia nerviosa como en la adicción a la cocaína. Lo cual sugiere que los procesos de autorregulación son ineficientes en ambas condiciones (Goldstein et al., 2007; Marsh et al., 2009).

Asimismo, en un estudio con PET (tomografía por emisión de positrones) y el radioligando [¹¹C] raclopride, se encontró que la potencia de unión entre los receptores dopaminérgicos D2 y este radiofármaco en áreas estriatales es menor en pacientes con BN en comparación con sujetos controles, lo cual sugiere que el abuso de sustancias y la bulimia nerviosa comparten factores vulnerables relacionados con el receptor D2 implicado en el aspecto reforzante de los alimentos apetecibles y del uso de drogas (Broft et al., 2012; Kaye et al., 2013).

Con respecto al sistema opioide, se encontró que adictos a la cocaína tuvieron mayor disponibilidad de receptores tipo μ después de que se les administró el radiofármaco [¹¹C]carfentanil en regiones cerebrales como corteza frontal, tálamo, núcleo caudado, entre otras. Según los investigadores, esta sobreexpresión de receptores es una respuesta ante la reducida liberación de opioides endógenos. De igual forma, en pacientes con BN se describió una baja concentración de β -endorfinas en CSF en comparación con sujetos sanos, mientras que el nivel de dinorfinas permaneció normal (Brewerton et al., 1992; Zubieta et al., 1996). La baja liberación de β -endorfinas y la consecuente hipersensibilidad de receptores μ constituyen un factor vulnerable que favorece el desarrollo de la adicción hacia cualquier comportamiento que resulte en la estimulación de estos mismos receptores (Goodman, 2008).

Por otro lado, se sabe que la leptina es una hormona que actúa a través de receptores hipotalámicos para inhibir la ingesta de alimento (Jéquier, 2002), pero no sólo participa en esta conducta y en la regulación del peso corporal, sino que también se ha encontrado que ejerce una modulación sobre los procesos de recompensa. Se ha descrito que estresores como un día de restricción de alimento o descargas eléctricas intermitentes reanudan la búsqueda de heroína en la rata, y esta misma conducta fue atenuada por la administración de leptina sólo en los animales que fueron sometidos a la privación de alimento como estresor. Por lo tanto, los autores concluyen que el sistema central de leptina estaría implicado en los estados motivacionales inducidos por la privación de alimento y que esta privación podría reinstalar la búsqueda de heroína por su acción sobre el sistema mesolímbico dopaminérgico (Shalev et al., 2001).

Este tipo de hallazgos indican que la actividad cortical y de los sistemas dopaminérgico y opioide, juegan un papel similar en la bulimia nerviosa (de forma

específica en el atracón de azúcar) y en la adicción a las drogas (Hadam y Knackstedt, 2014), por lo tanto, no es extraño que exista una mayor prevalencia del uso de las mismas en individuos con este diagnóstico en comparación con individuos controles e incluso con individuos que padecen anorexia nerviosa (Calero et al., 2009).

Anorexia

La anorexia nerviosa (AN) es un trastorno psiquiátrico-alimentario muy complejo, y de acuerdo con el DSM-5, el criterio diagnóstico se caracteriza por tres aspectos principales: restricción en la ingesta energética que conduce a una pérdida de peso corporal importante, miedo intenso a ganar peso corporal y una percepción distorsionada del propio cuerpo.

La anorexia nerviosa puede ser de dos tipos: AN restrictiva, cuando la ingesta calórica es disminuida de forma crítica; y AN purgativa, cuando después de la ingesta de alimentos la persona se autoinduce vómitos. Estos dos tipos de AN producirán una disminución del peso corporal, así como alteraciones fisiológicas, bioquímicas y conductuales. Aunque tanto en la AN como en la BN se presenta el vómito autoinducido, la restricción o privación en el consumo de alimentos es característica de la AN, mientras que la BN se distingue por una ingesta exacerbada de alimentos que por lo general es conocida como atracón. Dado lo anterior, tanto la AN purgativa como la BN están relacionadas con un miedo extremo al aumento de peso corporal y con la provocación del vómito después de la ingesta de alimento (DSM-5) (APA, 2013; Crichton, 1996).

La AN posee la tasa más alta de mortalidad entre los desórdenes psiquiátricos; incluso, estudios recientes han mostrado que en pacientes con AN la mortandad es 12 veces mayor que en sujetos sanos de la misma edad (Arcelus et al., 2011; Hoang et al., 2014), y la prevalencia de este trastorno es mayor en mujeres y aparece de forma predominante durante la adolescencia (Gorwood et al., 2003; Kron et al., 1978). Este trastorno alimentario está asociado a una serie de alteraciones neuroendocrinas y metabólicas importantes, tales como hipogonadismo, hipotiroidismo, alteraciones en la liberación de la hormona del crecimiento (GH), hiperreactividad del eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA), entre otras (Muñoz y Argente, 2003).

De manera general, el tratamiento para la anorexia nerviosa consiste en la atención a diferentes niveles que incluyen: revisión médica, terapia psicológica (individual, familiar, grupal, o una combinación de éstas), así como atención ginecológica, psiquiátrica, endocrinológica y nutricional (Ochoa et al., 2013).

Aunque aún no es claro el aspecto neurobiológico que interviene en el desarrollo y mantenimiento de este desorden de la conducta alimentaria, en la literatura se han descrito estructuras cerebrales y sistemas de neurotransmisores que podrían estar implicados, los cuales permiten una mejor comprensión del desarrollo y evolución de este fenómeno.

De igual manera se sabe que la malnutrición o desnutrición altera la función de los sistemas de neurotransmisores y péptidos relacionados con la ingesta de alimentos; además, cuando esta alteración persiste en los sistemas mencionados se provocan y promueven cambios que pueden incidir en el desarrollo o mantenimiento de la anorexia (Kaye, 2008). Asimismo, evidencia en la literatura sugiere la existencia de un componente genético en la aparición, desarrollo o mantenimiento de la AN (Hinney et

al., 2016; Kaye et al., 2009; Pekar, 2009; Bulik, 2005; Bulik et al., 2006).

Factores genéticos en la anorexia nerviosa

La herencia contribuye en gran medida a la neurobiología subyacente a los desórdenes alimentarios, con una probabilidad de riesgo de entre 50-80% de ser causa del desarrollo de un desorden de la conducta alimentaria (Bulik et al., 2006; Kaye et al., 2009). Sin embargo, la complejidad de la interacción de genes y los efectos regulatorios de otros factores genómicos, aún no ha sido determinada. Aunado a lo anterior, se han realizado estudios de genes relacionados con AN y los sistemas serotoninérgico y noradrenérgico de manera independiente (Kaye et al., 2009); sin embargo, sería interesante identificar estos marcadores genéticos asociados con la AN y analizarlos en conjunto, a fin de obtener un mayor conocimiento de qué efecto ejercen en los circuitos cerebrales implicados y de las consecuentes conductas relacionadas. Por otra parte, la perturbación de estos sistemas podría ser resultado de una compleja interacción de mecanismos compensatorios con otros sistemas neurobiológicos y otras estructuras cerebrales (Shih y Woodside, 2016). La herencia relacionada con síntomas de desórdenes alimentarios tales como restricción en la dieta, autoinducción del vómito, preocupación por la imagen y el peso corporal en ausencia del desorden alimentario, es alta (Rutherford et al., 1993). No obstante, la predisposición para desarrollar AN está mediada por una variedad de genes que de igual manera pueden contribuir al desarrollo de otros desórdenes de personalidad y psiquiátricos relacionados con esta enfermedad (Pekar, 2009).

Bulik et al., (2005) plantean la hipótesis de que la AN puede ser perpetuada por generaciones debido a la desnutrición materna durante el periodo de gestación y a una predisposición de las crías de madres con AN en conjunto con el factor ambiental. En otro estudio realizado por Hinney et al. (2016), se encontró la posible participación de tres cromosomas y sus respectivos genes en la regulación del peso corporal. Los resultados sugieren que los cromosomas: 2 (genes NBEAL1 Y CARF) , 10 (gen CTBP2) y 19 (gen CCNE1) tienen participación en esta enfermedad. Los genes CTBP2 y NBEAL1 tendrían un rol orexigénico, así como un papel regulador de los genes CTBP2 y CARF en la expresión del factor neurotrófico derivado del cerebro. La asociación encontrada entre los alelos de la AN y la regulación del peso corporal podría implicar una variante genética específica, que de igual manera aumente o disminuya el peso corporal dependiendo de la presencia o ausencia de factores adicionales.

Durante los últimos años se han logrado avances en el descubrimiento o mejor comprensión de cuáles vías neuronales y moleculares son relevantes para la conducta alimentaria y la regulación del peso corporal. Sin embargo, hasta ahora no se ha demostrado que la AN sea causada por un solo gen, sino que existe una interacción

compleja entre diversos genes que pueden estar contribuyendo a la aparición y desarrollo de la enfermedad (Bulik et al., 2006).

Neuroquímica de la anorexia nerviosa

Entre los principales neurotransmisores y sustancias químicas implicadas en esta enfermedad, se encuentran:

- **Dopamina:** este neurotransmisor desempeña un papel importante en la facilitación de la búsqueda de alimento, tanto en humanos como en diversas especies.

El incremento en la actividad dopaminérgica ha sido involucrado en muchos de los síntomas relacionados con la AN como: repulsión al alimento, pérdida de peso, hiperactividad, amenorrea, distorsión de la imagen corporal y conductas compulsivas (Kaye et al., 2004). Diversos estudios se han realizado con la intención de establecer el papel principal de la DA en este trastorno. Södersten et al. (2016), sugieren que los niveles elevados de DA en personas con anorexia nerviosa pueden estar presentes antes de que desarrollen este desorden. Por otra parte, la cantidad de dopamina liberada tiene una relación directa con la cantidad de placer experimentado al comer (Small et al., 2003). Con relación a esto, se encontró que el ácido homovanílico (HVA), que es el principal metabolito de la DA, se encuentra disminuido en pacientes con AN; además, se identificaron niveles normales en pacientes que presentaron recuperación del peso corporal (Kaye et al., 1984). Asimismo, en un estudio realizado mediante la técnica de tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés), Bailer et al. (2012) encontraron que la liberación endógena de DA en el caudado dorsal precomisural está asociada con un incremento en los niveles de ansiedad en sujetos recuperados, mientras que en los sujetos control se registró un incremento en los niveles de euforia asociados con la liberación endógena en el estriado ventral anterior. Por otro lado, Frank et al. (2005), encontraron que alteraciones en la concentración intrasináptica de DA, así como la densidad y actividad de los receptores en pacientes con AN, podrían modificar la función dopaminérgica y de esta manera alterar la conducta. Las alteraciones de la función de DA en sujetos con AN podrían afectar las vías cerebrales de recompensa y de esta manera contribuir a la naturaleza de la AN (Kaye et al., 2006; Frank et al., 2005). La liberación endógena de DA podría ser más ansiogénica que hedónica, por lo que se podría sugerir que el rechazo a la ingesta de alimentos sería un medio efectivo para reducir los niveles de ansiedad relacionados con esta enfermedad. De tal manera, el sistema dopaminérgico sobreactivado o alterado quizá podría explicar la inhabilidad de los sujetos con AN para responder de manera apropiada a estímulos relevantes y ser capaces de mantener la disminución en la ingesta de alimentos, así como de realizar otras actividades placenteras (Pekar, 2009).

- **Serotonina:** se ha propuesto que la serotonina (5-HT) juega un rol importante en la alteración de la saciedad, el control de impulsividad y los estados anímicos (Kaye et al., 2009). El triptófano (TRP) es un aminoácido esencial que es ingerido sólo a través de los alimentos en la dieta y es el precursor de 5-HT, la restricción crónica en la ingesta de alimentos; por lo tanto, disminuiría la síntesis de 5-HT provocando una sobre-regulación en la densidad del transportador de serotonina (Huether et al., 1997). Las disfunciones del sistema serotoninérgico tienen implicaciones no sólo en la ingestión de alimentos, sino también en conductas que tienen relevancia en la AN, como en la patología obsesivo-compulsiva, la cual está ampliamente documentada como componente importante en la sintomatología cognitiva y conductual en sujetos con anorexia (Toro, 1999). Las personas con peso bajo experimentan mayor cantidad de síntomas obsesivos, crisis de angustia y depresión, lo cual agrava la sintomatología emocional asociada a la AN como consecuencia de la malnutrición, la cual no está presente cuando los sujetos recuperan el peso corporal (Hadigan et al., 1995).

Los sujetos con AN presentan una disminución significativa de metabolitos 5-HT cerebrospinal en comparación con los sujetos control (Kaye et al., 2004). Resultado de estudios como los realizados por Schultz (1997) y Schweighofer et al. (2007) sugieren que el papel de 5-HT en la conducta sería elegir y controlar el tiempo en el retardo de la recompensa, ejerciendo diferentes efectos en los circuitos estriatal dorsal y ventral. Por otra parte, los resultados del estudio de supresión farmacológica del sistema serotoninérgico efectuado por Atchley y Eckel (2006), sugieren que la disminución en la actividad de 5-HT reduce la hiperactividad y la pérdida de peso en ratas en un modelo de anorexia basada en actividad (ABA).

- **Neuropéptidos y hormonas:** dentro de los péptidos anorexigénicos se encuentra la pro-opiomelanocortina (POMC) que se sintetiza en el núcleo Arcuato del hipotálamo, y se escinde en: α -hormona estimulante de melanocitos (α -MSH) y el transcriptor relacionado con la cocaína y anfetamina (CART), además de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) y la hormona liberadora de Tirotropina (TRH), que son sintetizadas en el núcleo paraventricular (PVN) (Kristensen et al., 1998; Li et al., 2003). De acuerdo con un estudio de Fetissov (2002), el sistema de la melanocortina participa en la AN, ya que los resultados mostraron la presencia de anticuerpos α -MSH en pacientes con AN, aunque aún se desconoce cómo interfieren estos anticuerpos. Otros estudios también sugieren la participación de POMC después de la administración intranasal de MSH/ACTH; es decir, al cabo de seis semanas se presenta una disminución de tejido adiposo y de peso corporal en sujetos con AN y bulimia (Larsen et al., 2005; Li et al., 2003; Fehm et al., 2001; Qu et al., 1996).

La expresión genética del CART se ha encontrado en diversas regiones del hipotálamo involucradas en la ingesta de alimentos: PVN, hipotálamo lateral (HL), hipotálamo dorsomedial (HDM) y ARC, así como en la eminencia media, hipófisis y medula adrenal (Hillebrand et al., 2002). Un estudio realizado por Douglass y Daoud (1996) demostró que al término de siete días de una administración intracerebroventricular específica de la secuencia de aminoácidos de CART, comprendida entre las regiones 62-102 en humanos y entre 55-102 en ratas, se produjo una disminución en la ingesta de alimentos, así como pérdida de peso corporal. Hallazgos de este tipo sugieren la posible participación de este péptido en la AN.

Sobrealimentación y obesidad

La mayor causa de obesidad en humanos es el estilo de vida moderno, que se caracteriza por un medio ambiente que cambia con rapidez. El alimento y el contexto interactúan para inducir un estado semejante al de la adicción, lo cual provoca que muchas personas pierdan el control sobre la ingesta del alimento. Estudios en esta área han encontrado nuevas evidencias que apuntan hacia aspectos comunes entre los sustratos neurales que subyacen tras la adicción y por lo menos algunas formas de ingesta alimentaria. Existen evidencias de que cambios en la homeostasis aunados al consumo excesivo de comida gratificante provocan alteraciones en el circuito de recompensa que resultan en la ingesta compulsiva de alimentos, lo cual es similar a lo que se observa en la adicción; así, se ha postulado que los alimentos apetecibles pueden ser “adictivos” en forma semejante a lo que se ve con las drogas de abuso. A su vez, la textura, temperatura, color y apariencia juegan un papel importante en la aceptación del alimento; de esta manera, es claro que la palatabilidad es uno de los principales impulsores del consumo de alimento y puede provocar que la persona pierda el control de su ingesta, lo cual es probable que tenga como consecuencia diferentes grados de obesidad.

Factores genéticos de la obesidad

La obesidad se considera un desequilibrio entre el consumo de alimento y el gasto energético. En la actualidad el ambiente obesogénico y el tipo de vida han cambiado, lo que resulta en un incremento en el acceso a calorías y un decremento en el gasto de energía. Además, este desequilibrio energético es influenciado, en un alto porcentaje, por el factor hereditario.

El estudio de los factores genéticos que contribuyen a la obesidad, en individuos normales, se complica por la intervención de factores del medio ambiente, conductuales y la heterogeneidad genética, ya que estas características que distinguen a la obesidad en diferentes individuos o familias pueden ser sutiles y difíciles de caracterizar.

Existen varios síndromes relacionados con la herencia y la obesidad, los más comunes son: Prader Willi, Bardet-Biedl, osteodistrofia hereditaria de Albrigh, X frágil, de Cohen, de Börjeson-Forssman-Lehman, entre otros.

Síndrome de Prader Willi

El más común de los síndromes relacionados con la herencia y la obesidad es el de Prader Willi. Es causado por la delección de múltiples genes en el cromosoma 15q11-q13, los cuales son expresados sólo por el cromosoma de origen paterno. Está asociado

con discapacidad intelectual leve, hipogonadismo y una alteración hipotalámica que resulta en la incapacidad de sentir saciedad y por lo tanto conduce a la obesidad mórbida, incluyendo conductas obsesivas compulsivas, desorden bipolar y trastornos profundos del desarrollo (Kandel et al., 2013).

Síndrome Bardet Biedl (BBS)

Éste es un síndrome heterogéneo que ha sido asociado a Λ loci, siete de ellos fueron localizados a nivel molecular (Kleefstra et al., 2002). Los genes relacionados con este síndrome son el BBS1 en el cromosoma 11q13 y BBS2 en 16q2. En la mayoría de los casos no se conoce la función de las proteínas codificadas por estos genes (Tejero, 2008). Se presenta con retinitis pigmentosa, obesidad troncular, polidactilia postaxial, deterioro cognitivo, hipogonadismo masculino, malformaciones genitourinarias femeninas complejas y disfunción renal, que es la mayor causa de morbimortalidad (Osorio et al., 2006)

Osteodistrofia hereditaria de Albrigh

Es una alteración poco frecuente. En un principio se pensó que era un desorden ligado al cromosoma X, pero en la actualidad se sabe que es una alteración autosómica dominante de expresión variable y penetración incompleta. Se presenta más en mujeres que en hombres en una proporción de 2:1 (Koo et al., 1995).

Estos pacientes presentan talla baja, obesidad moderada y brazada corta. Tienen un cociente intelectual en promedio de 60 y en ocasiones normal. Poseen cara redonda, frente prominente, puente nasal bajo, cataratas y cuello corto. Sus dedos son pequeños debido al acortamiento del cuarto y quinto metacarpianos, tienen falange distal corta del primer orjejo, epífisis en forma de cono, así como osteoporosis y calcificaciones extraóseas con frecuencia de los ganglios basales (Anaya et al., 1999).

Síndrome de X frágil

Es un síndrome genético causante de la deficiencia mental hereditaria más frecuente y que afecta en especial a varones, quienes manifiestan un fenotipo característico. Su nombre se debe a la presencia de un estrechamiento del extremo distal del cromosoma X (Xq27.3) en el cariotipo de los individuos afectados y que se denominó “sitio frágil”. Las características físicas más frecuentes son: macrocefalia, anomalías en la boca, pies planos, soplo cardíaco, estrabismo, sobrepeso u obesidad, hipotonía generalizada y epilepsia (Molina et al., 2010).

Síndrome de Cohen

Es una enfermedad autosómica recesiva con retraso mental y obesidad caracterizada por hipotonía infantil, las manos y los pies son estrechos, sobre todo los dedos, y la apariencia facial se caracteriza por fisuras palpebrales, puente nasal alto, surco nasolabial corto, paladar alto y estrecho, incisivos prominentes centrales, y la boca abierta (Cohen et al., 1973). Tahvanainen et al. (1994) mapearon el loci del síndrome de Cohen en el cromosoma 8q22-q23 en familias finlandesas. No obstante, la prevalencia es desconocida. Hasta la fecha se han descrito alrededor de 200 casos. El síndrome es más frecuente en la población finlandesa y en ciertas familias Amish, griegas/mediterráneas e irlandesas.

Síndrome de Börjeson-Forssman-Lehmann (BFLS)

Es un síndrome raro con retraso mental ligado al cromosoma X, que se caracteriza por estatura corta, obesidad, hipogonadismo, epilepsia, así como por grandes y gruesas orejas (Borjeson et al., 1962). En el BFLS se ha mapeado el cromosoma Xq26-q27 (Turner et al., 1989).

Otra causa genética de la obesidad es el polimorfismo, el cual afecta la disponibilidad y la liberación de dopamina, así como la expresión o funcionamiento de los receptores dopaminérgicos que influyen en el riesgo de ganar peso. Se conoce que la liberación de dopamina y sus receptores juegan un papel importante en el sobrepeso y la obesidad.

En estudios realizados con animales se ha encontrado que cuando se exponen a la misma dieta alta en grasas, los ratones con densidad baja del receptor D2 a dopamina en el putamen muestran más ganancia de peso corporal que los ratones con alta densidad en la misma región (Huang et al. 2006). A la fecha, se ha encontrado que el polimorfismo Taq1A del gen DRD2 es causante de obesidad. Existen pruebas de que la relación entre las anormalidades en el reforzamiento de alimentos y la cantidad ingerida es moderada por el alelo A1 de este gen DRD2. Epstein et al. (2004) encontraron interacción entre el alelo A1 y las diferencias individuales en la recompensa de la comida en adultos, de manera que la mayor ingesta de alimentos ad libitum se produjo en los que informaron mayor reforzamiento al comer y que a su vez tenían el alelo A1. Además, los individuos con el alelo A1, en comparación con aquellos que no lo tienen, también son más propensos a abusar de las drogas y a experimentar más ganas de fumar cigarrillos o heroína (Li et al., 2006).

Por otro lado, DRD4 es un receptor de dopamina postsináptico, cuya acción principal es inhibir al segundo mensajero adenilciclase (Stice et al., 2011). Los adultos con el alelo DRD4-L, en comparación con los que no lo tienen, han demostrado mayor deseo de comer en respuesta a las señales de los alimentos (Sobik et al., 2005), más ansias de tomar alcohol y activación MRIf en la corteza orbito frontal, la

circunvolución cingulada anterior, y el cuerpo estriado en respuesta al alcohol (Hutchison et al., 2002; Filbey et al., 2008), así como un mayor deseo por la droga en respuesta a las señales de heroína (Shao et al., 2006).

Neuroquímica de la conducta alimentaria: implicaciones en la obesidad

Algunos neurotransmisores o péptidos periféricos son los causantes de estimular el apetito, decrementar el gasto energético o producen placer al aumentar las propiedades reforzantes del alimento, por ejemplo, el neuropeptido Y, la proteína AgRP (del inglés agouti related protein), opioides, orexinas, grelina; así como los anorexígenos, que decrementan el consumo e incrementan el gasto energético causando saciedad y bajo peso, y entre los más relevantes se encuentran: leptina, POMC, MSH, CCK, aunque hay otros que actúan en menor medida.

Se ha encontrado que el NPY estimula de manera importante la ingesta de alimentos y reduce el gasto energético (Clark et al., 1984). En ratones genéticamente obesos ob/ob y db/db, así como en animales con un estado de energía negativa, es decir, con privación de alimento o en lactancia, se ha observado un incremento de esta proteína y del RNAm que codifica para NPY en el núcleo arcuato (Morley et al., 1987; Sahu et al., 1988).

Por medio de la interacción con el NPY, la leptina promueve la reducción de la ingesta energética; es una hormona del tejido adiposo que actúa como una señal aferente en un bucle de retroalimentación negativo, que mantiene el control homeostático del tejido adiposo y reduce el consumo de alimento (Friedman, 2004). Esta hormona envía una señal al hipotálamo de que existe suficiente tejido adiposo, por lo tanto, provoca una reducción en el consumo y un aumento en el gasto energético. Además, la hormona atenúa la respuesta de los adipocitos a la insulina y produce inhibición directa de la secreción de insulina por las células beta del páncreas (Muller et al., 1997). Los receptores a leptina están localizados en áreas hipotalámicas como el núcleo premamilar, ventromedial y dorsomedial (Leininger y Myers, 2008).

En la obesidad poligénica, el aumento de los niveles de leptina sugiere que existe resistencia a sus efectos anorexígenos. Es probable que un fallo en la liberación o en la acción sobre su receptor hipotalámico podría dar lugar a un balance positivo de energía, así como a la generación de hiperfagia y de obesidad grave (Cummings y Shannon, 2003). En los modelos de obesidad en humanos o animales, la falta del receptor de leptina o del ligando indica que su ausencia es un fuerte estímulo para inducir la ingesta (Barsh y Schwartz, 2002).

Por otro lado, la capacidad de la grelina para aumentar la ingesta de alimentos requiere la presencia de AgRP y las neuronas de NPY; se sabe que la ablación de neuronas de AgRP impide la ingesta de alimentos inducida por grelina (Luquet et al., 2007). Asimismo, la administración de grelina decrementa la liberación y acción de la leptina y viceversa, la leptina exógena causa 5% de pérdida de peso y reduce los niveles plasmáticos de grelina (Berazzoni et al., 2003).

La grelina activa el receptor secretagogo de la hormona de crecimiento (GHS-R) en el núcleo arcuato del hipotálamo y estimula la liberación de la hormona del crecimiento (GH) en las vías aferentes vagales, a fin de promover la expresión y

liberación hipotalámica de NPY y AgRP estimulando el núcleo paraventricular, lo que conduce a realizar la conducta de ingestión (Konturek et al., 2004).

A su vez, la administración central de grelina estimula la expresión de neuronas de orexina (Lawrence et al., 2002), y la ingesta de alimento estimulado por grelina es atenuada por la administración del anticuerpo anti-orexina en ratones sin orexina (Toshinai et al., 2003). También existe una estrecha interacción entre el neuropéptido Y, leptina y orexina; la expresión de las orexinas se aumenta con el neuropéptido Y y se suprime por la leptina (Niimi et al., 2001).

Se conoce que la activación de orexina durante el hambre puede incrementar de manera directa el impacto placentero por la estimulación de neuronas en zonas relacionadas con sensaciones hedónicas, como el pálido ventral posterior. Por lo tanto, la orexina podría activar de forma efectiva la misma zona hedónica como lo hacen las señales a través de receptores mu opioides en el pálido ventral (y posiblemente en el núcleo accumbens) (Berridge et al., 2010). La orexina también estimula directamente las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral (Lutter y Nestler, 2009), lo cual puede estar asociado con el desarrollo de sus efectos recompensantes, y a su vez, la orexina produce un incremento en el consumo de alimentos altamente apetecibles (Clegg et al., 2002), sobre todo los que son ricos en lípidos (Mendieta et al., 2007). Por otro lado, se ha descrito que es probable que los receptores opioides μ -, δ - y κ en el hipotálamo lateral modulen la liberación de orexina a través de neuronas GABA en el hipotálamo lateral. Dado que estas neuronas tienen una acción inhibitoria sobre las neuronas liberadoras de orexina y los receptores opioides también son de tipo inhibitorio, la activación de estos receptores inhibirían a las neuronas GABA y esto facilitaría la liberación de orexina (Ardianto et al., 2016).

De manera consistente con el papel central de los circuitos hipotalámicos en la ingesta de alimentos, la terminación de la búsqueda de un alimento también puede ser inducida por la activación de un circuito específico: la expresión de las neuronas POMC en el núcleo arqueado y la posterior liberación de péptidos de melanocortina (hormona estimuladora de melanocitos (MSH) y hormona adrenocorticotropa (ACTH)), que median la saciedad (Aponte et al., 2011). Las neuronas POMC son blanco directo de la leptina, reciben señales aferentes del complejo vago dorsal medular, y se proyectan hacia otros núcleos del hipotálamo y el tronco cerebral que controlan la alimentación y las respuestas autonómicas (Elmqvist et al., 1998; Kalra et al., 1999).

Dos de los productos principales del gen POMC poseen efectos opuestos en la alimentación; β -endorfinas que la estimula y α -MSH que la inhibe (Bodnar y Hadjimarkou, 2002).

Los opioides (endorfinas, dinorfinas y encefalinas) actúan en el corto plazo modulando las propiedades reforzantes del estímulo alimentario; mientras que los agonistas opioides incrementan el consumo de alimento, los antagonistas opioides lo reducen; no obstante, este efecto depende de la dosis, pues hay evidencia de efectos opuestos, en particular cuando la dosis es incrementada. Además, tal acción parece estar relacionada con el control del sabor del alimento, en humanos y con el control del

placer/displacer sensorial asociado con el estímulo alimentario (Fantino, 1988).

La estimulación de los receptores opioides incrementa la actividad del sistema mesolímbico cortical, en sus proyecciones a la corteza prefrontal, estriado y núcleo accumbens (NAcc). Una mayor liberación de β -endorfinas inhibe a las neuronas GABAérgicas, causando la liberación de dopamina y la sensación de recompensa (Gianoulakis, 2001; Knoch et al., 2009).

Algunos individuos obesos tienen niveles elevados de β -endorfinas que pueden predisponerlos a incrementar el consumo de alimento, en particular aquellos obesos que comen de manera compulsiva (Ericsson et al., 1996).

Como se mencionó antes, otro producto de POMC es la hormona estimulante de los melanocitos (MSH), la cual es un potente péptido anorexígeno que juega un papel importante en la homeostasis energética, por medio de la acción en los receptores MC4-R (Huszar et al., 1997). Los receptores MC4-R presentan dos tipos de ligandos opuestos que actúan sobre ellos, estableciendo un sistema de regulación específica: efectores agonistas (α -MSH) con acción anorexígena y los efectores antagonistas (AgRP o proteínas análogas a las codificadas por el gen *agouti*,) con acción orexígena (Foster et al., 2003). AgRP es un neuropéptido, sintetizado y secretado por neuronas del NPY en el núcleo arcuato del hipotálamo (Korner et al., 2001). Es un antagonista específico de los receptores de melanocortinas MC3-R y MC4-R, tiene una acción promotora del apetito y por lo tanto de la obesidad (Fariñas et al., 2005), lo cual reduce el efecto anorexígeno de α -MSH (Tritos et al., 1998; Ollmann et al., 1997). Las neuronas de melanocortina ejercen una inhibición tónica de la conducta alimentaria y el metabolismo. Esta inhibición tónica disminuye después de la acción de AgRP sobre los receptores MC4-R, lo cual produce una estimulación de la ingesta calórica y el almacenamiento de energía (Dinulescu y Cone, 2000).

Por otro lado, en el intestino delgado se libera colecistoquinina (CCK) durante las comidas, que actúa sobre los receptores abdominales CCK-1 (o CCK-A) para producir un efecto de saciedad mediada por el nervio vago (Cox, 1998; Beglinger et al., 2001) y por leptina e insulina en animales y humanos (Coniglio et al., 2004). La CCK se libera alrededor de 15 minutos después de iniciar la comida por la presencia de lípidos y proteínas, lo que causa la inducción del efecto anorexígeno por vías aferentes vagales (Harrold et al., 2012).

Se ha propuesto que el déficit en la señalización de la saciedad durante la alimentación obesógena juega un papel importante en el aumento de la hiperfagia y en la ganancia de peso en animales propensos a convertirse en obesos. Es así que ratas obesas reducen la ingesta alimentaria con la administración exógena de CCK y tienen déficit en la señalización endógena de CCK, en comparación con las ratas resistentes a la obesidad (Duca et al., 2013).

Algunos de los péptidos orexígenos como NPY, orexinas y AgRP se sobrerregulan después del consumo de un alimento graso, e incrementan el hambre por este tipo de alimentos. Al mismo tiempo, algunas señales de saciedad son sub-reguladas (Huang et al., 2003), reduciendo así la respuesta de saciedad a una comida grasa (Erlanson-Albertsson, 2005). Tales cambios en la expresión de péptidos, en conjunto, podrían explicar el exceso en el consumo de alimentos.

Sobrealimentación y adicción

La “adicción” es el hábito que domina la voluntad de una persona. Se piensa que la adicción a la comida puede llevar a una sobrealimentación y al incremento del peso corporal. En la actualidad, la adicción puede estar asociada a sustancias de abuso (alcohol, cocaína, etc.), diferentes tipos de actividad (ejercicio, juego, trabajo, etc.), o bien, al consumo de incentivos primarios, como el alimento.

En lugar de suponer que todos los alimentos son adictivos, podemos considerar que algunos alimentos tienen un potencial adictivo mayor que otros, en especial los que son ricos en grasa o azúcar. Estos, por lo general, son alimentos que por ser prohibidos, tienden a generar ingesta de atracón y suelen ser altamente energéticos. Corwin y Grigson (2009) proponen que estos alimentos, aunque son muy apetecibles no son adictivos per se, sin embargo, comienzan a serlo cuando se sigue un patrón de restricción/exceso de consumo.

Las grasas pueden ser un macronutriente que promueve el exceso de peso corporal, y el dulce puede ser en gran parte responsable de producir comportamientos adictivos similares a los que se presentan en el síndrome de abstinencia a sustancias (Avena et al., 2009).

En un estudio realizado por Avena et al. (2008) encontraron que los animales que han tenido acceso intermitente al azúcar presentan indicadores neurobiológicos y conductuales de abstinencia y tolerancia, sensibilización a psicoestimulantes y se incrementa la motivación por consumir alcohol. Estos mismos investigadores identificaron que las personas con una fuerte afición por el consumo de sustancias dulces, describen síntomas de abstinencia cuando se les priva de alimentos altos en contenido de azúcar, además de un deseo compulsivo por el alimento, en particular por aquellos ricos en carbohidratos.

Como en la adicción a drogas de abuso, se ha descrito que el incremento en el consumo de alimento puede estar mediado por la regulación de receptores dopaminérgicos D2 en las regiones prefrontales. Esta asociación sugiere un decremento de autorreceptores D2 en dicha región en sujetos obesos, lo cual contribuiría a la sobrealimentación e involucraría la regulación en el control inhibitorio (Volkow et al., 2008).

Por otro lado, la estimulación de los receptores opioides incrementa la actividad dopaminérgica del sistema mesolímbico cortical, involucrando proyecciones a la corteza prefrontal, estriado y NAcc. En ATV hay neuronas GABAérgicas, las cuales tienen una acción tónica inhibitoria sobre la neuronas dopaminérgicas de esta área; la acción de las β -endorfinas produce inhibición en estas neuronas GABA, lo cual da como resultado mayor liberación de dopamina y una mayor sensación gratificante (Gianoulakis, 2001). Dado que el consumo de alimento apetecible libera péptidos opioides, mediante este mecanismo, el consumo de alimentos se vuelve más placentero.

Conclusiones

Se ha observado que los trastornos alimentarios son cada vez más comunes en los distintos estratos sociales; a su vez se consideran enfermedades multifactoriales, las cuales están influenciadas por diversos factores desde genéticos hasta ambientales. Al ser multifactoriales hace que su tratamiento se vuelva más complejo.

Estos trastornos, como se revisó en este capítulo, tienen efecto sobre las vías del reforzamiento a nivel cerebral haciendo que algunas conductas, como la purgativa, de restricción o de exceso de alimento o atracón se vuelvan cada vez más gratificantes y en algunos casos pueden clasificarse como “adictivas”; por lo tanto, es necesario continuar estudiando los distintos sistemas centrales y periféricos que están involucrados en este tipo de conductas y en los mecanismos de recompensa, así como la relación que tienen estos trastornos y los diferentes sistemas con las emociones, con el fin de implementar estrategias de tratamiento y procurar una mejor calidad de vida.

Referencias

- Aguirre, B. (1994). Entre la anorexia y la bulimia. En Aguirre Baztan, A. y Baztan, A.A. Estudios de etnopsicología y etnopsiquiatría (pp. 99-116). España. Boixareu Universitaria.
- Almenara Vargas, C.A. (2006). Análisis histórico crítico de la anorexia y bulimia nerviosas. Tesis para optar por el título profesional de Psicólogo. Lima: Universidad Mayor de San Marcos.
- American Psychiatric Association (2013). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5a ed. Washington, DC: APA.
- Anaya Loredó, A., Olvera Gamboa, A.C., Toranzo Fernández, J.M. y Santos Díaz, M.A. (1999). Osteodistrofia hereditaria de Albright (Pseudohipoparatiroidismo, pseudopseudohipoparatiroidismo) Reporte de un caso. Revista de la Asociación Dental Mexicana, 56(4), 163-165.
- Aponte, Y., Atasoy, D. y Sternson, S.M. (2011). AGRP Neurons are Sufficient to Orchestrate Feeding Behavior Rapidly and without Training. Nature Neuroscience, 14, 351-355.
- Arcelus, J., Mitchell, A.J., Wales, J. y Nielsen, S. (2011). Mortality Rates in Patients with Anorexia Nervosa and other Eating Disorders. A Meta-analysis of 36 Studies. Archives of General Psychiatry, 68, 724-731.
- Ardianto, C., Yonemochi, N., Yamamoto, S., Yang, L., Takenoya, F., Shioda, S., Nagase, H., Ikeda, H. y Kamei, J. (2016). Opioid Systems in the Lateral Hypothalamus Regulate Feeding Behavior through Orexin and Gaba Neurons. Neuroscience, 320, 183-193.
- Atchley, D.P. y Eckel, L.A. (2006). Treatment with 8-OH-DPAT Attenuates the Weight Loss Associated with Activity-based Anorexia in Female Rats. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 83, 547-553.
- Avena, N.M., Rada, P. y Hoebel, B.G. (2008). Evidence for Sugar Addiction: Behavioral and Neurochemical Effects of Intermittent, Excessive Sugar Intake. Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 32, 20-39.
- Avena, N.M., Rada, P. y Hoebel, B.G. (2009). Sugar and Fat Bingeing have Notable Differences in Addictive-like Behavior. The Journal of Nutrition, 139(3), 623-628.
- Bailer, U., Narendran, R., Frankle, W.G., Himes, M.L., [Duvvuri, V.](#), [Mathis, C.A.](#) y Kaye, W.H. (2012). Amphetamine Induced Dopamine Release Increases Anxiety in Individuals Recovered from Anorexia Nervosa. International Journal of Eating Disorders, 45, 263-271.
- Balcita-Pedicino, J.J. y Sesack, S.R. (2007). Orexin Axons in the Rat Ventral Tegmental Area Synapse Infrequently onto Dopamine and Gamma-Aminobutyric Acid Neurons. Journal of Comparative Neurology, 503, 668-684.

- Barsh, G.S. y Schwartz, M.W. (2002). Genetic approaches to Studying Energy Balance: Perception and Integration. *Nature Reviews Genetics*, 3, 589-600.
- Beglinger, C., Degen, L., Matzinger, D., D'Amato, M. y Drewe, J. (2001). Loxiglumide, a CCK-A Receptor Antagonist, Stimulates Calorie Intake and Hunger Feelings in Humans. *American Journal of Physiology*, 280, R1149-R1154.
- Berazzoni, R., Zanetti, M., Stebel, M., Biolo, G., Cattin, L. y Guarnieri, G. (2003). Hyperleptinemia Prevents Increased Plasma Ghrelin Concentration during Short-term Moderate Caloric Restriction in Rats. *Gastroenterology*, 124, 1188-1192.
- Berg, K.C., Crosby, R.D., Cao, L., Peterson, C.B., Engel, S.G., Mitchell, J.E. y Wonderlich S. (2013). Facets of Negative Affect Prior to and Following Binge-Only, Purge-Only, and Binge/Purge Events in Women with Bulimia Nervosa. *Journal of Abnormal Psychology*, 122(1), 111-118.
- Berridge, K.C., Ho, C.Y., Richard, J.M. y Di Feliceantonio, A.G. (2010). The Tempted Brain Eats: Pleasure and Desire Circuits in Obesity and Eating Disorders. *Brain Research*, 1350, 43-64.
- Bodnar, R.J. yHadjimarkou, M.M. (2002) Endogenous Opiates and Behavior: 2001. *Peptides*, 23(12), 2307-2365.
- Borjeson, M., Forssman, H. y Lehmann, O. (1962). An Xlinked, Recessively Inherited Syndrome Characterized by Grave Mental Deficiency, Epilepsy, and Endocrine Disorder. *Acta Medica Scandinavica*, 171, 13-21.
- Brewerton, T.D., Lydiard, R.B., Laraia, M.T., Shook, J.E. y Ballenger, J.C. (1992). CSF-Endorphin and Dynorphin in Bulimia Nervosa. *American Journal of Psychiatry*, 149(8), 1086-1090.
- Broft, A., Shingleton, R., Kaufman, J., Liu, F., Kumar, D., Slifstein, M. y Walsh, B.T. (2012). Striatal Dopamine in Bulimia Nervosa: A PET Imaging Study. *International Journal of Eating Disorders*, 45(5), 648-656.
- Bulik, C.M. (2005). Exploring the Gene-environment Nexus in Eating Disorders. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 30, 335-339.
- Bulik, C.M. y Tozzi, F. (2004). Genetics in Eating Disorders: State of the Science. *CNS Spectrums*, 9(7), 511-515.
- Bulik, C.M., Devlin, B., Bacanu, S.A., Thornton, L., Klump, K.L., Fichter, M.M. y Kaye W.H. (2003). Significant Linkage on Chromosome 10p in Families with Bulimia Nervosa. *American Journal of Human Genetics*, 72(1), 200-207.
- Bulik, C.M., Sullivan, P.F., Tozzi, F., Furberg, H., Lichtenstein, P. y Pedersen, N.L. (2006). Prevalence, Heritability, and Prospective Risk Factors for Anorexia Nervosa. *Archives of General Psychiatry*, 63, 305-312.
- Bulik, C.M., Sullivan, P.F., Wade, T.D. y Kendler, K.S. (2000). Twin Studies of Eating Disorders: A Review. *The International Journal of Eating Disorders*, 27(1), 1-20.
- Calero-Elvira, A., Krug, I., Davis, K., López, C., Fernández-Aranda, F. y Treasure, J. (2009). Meta-analysis on Drugs in People with Eating Disorders. *European Eating Disorders Review*, 17(4), 243-259.

- Cassin, S.E. y Von Ranson, K.M. (2005). Personality and Eating Disorders: A Decade in Review. *Clinical Psychology Review*, 25(7), 895-916.
- Claes, L., Vandereycken, W. y Vertommen, H. (2002). Impulsive and Compulsive Traits in Eating Disordered Patients Compared with Controls. *Personality and Individual Differences*, 32(4), 707-714.
- Clark, J.T., Kalra, P.S., Crowley, W.R. y Kalra, S.P. (1984). Neuropeptide Y and Human Pancreatic Polypeptide Stimulate Feeding Behavior in Rats. *Endocrinology*, 115, 427-429.
- Clegg, D.J., Air, E.L., Woods, S.C. y Seeley, R.J. (2002). Eating Elicited by Orexin-a, but not Melanin-concentrating Hormone, is Opioid Mediated. *Endocrinology*, 143, 2995-3000.
- Cohen, M.M., Hall, B.D., Smith, D.W., Graham, C.B. y Lamport, K.J. (1973). A New Syndrome with Hypotonia, Obesity, Mental Deficiency, and Facial, Oral, Ocular, and Limb Anomalies. *Journal of Pediatrics*, 83, 280-284.
- Coniglio, R.I., Dahinten, E., Boeri, M., Lebrun, F. y Monsalve, A.M. (2004). Alteraciones en el eje hipotálamo-tejido adiposo y su relación con el riesgo para la alterosclerosis coronaria. *Medicina*, 64, 155-162.
- Cooper, S.J. (1983). Effects of Opiate Agonists and Antagonists on Fluid Intake and Saccharin Choice in the Rat. *Neuropharmacology*, 22(3, parte 1), 323-328.
- Corwin, R.L. y Grigson P.S. (2009). Symposium Overview-Food Addiction: Fact or Fiction? *Journal of Nutrition*, 139(3), 617-619.
- Cox, J.E. (1998). Cholecystokinin Satiety Involves CCKA Receptors Perfused by the Superior Pancreaticoduodenal Artery. *American Journal of Physiology*, 274, R1390-R1396.
- Crichton, P. (1996). Were the Roman Emperors Claudius and Vitellius bulimic? *The International Journal of Eating Disorders*, 19(2), 203-207.
- Cummings, D.E. y Shannon, M.H. (2003). Roles for Ghrelin in the Regulation of Appetite and Body Weight. *Archives of Surgery*, 138(4), 389-396.
- Díaz, M. y Vázquez, O. (2002). Alimentación y balance energético. En C., Escobar y R., Aguilar (Eds.). *Motivación y conducta: sus bases biológicas* (pp. 169-211). México: El Manual Moderno.
- Dinulescu, D.M. y Cone, R.D. (2000). Agouti and Agouti-related Protein: Analogies and Contrasts. *Journal of Biological Chemistry*, 275(10), 6695-6698.
- Douglass, J. y Daoud, S. (1996). Characterization of the Human cDNA and Genomic DNA Encoding CART: A Cocaine and Amphetamine-regulated Transcript. *Gene*, 169, 241-245.
- Duca, F.A., Zhong, L. y Covasa, M. (2013). Reduced CCK Signaling in Obese-prone Rats fed a High Fat Diet. *Hormones and Behavior*, 64(5), 812-817.
- Dum, J., Gramsch, C. y Herz, A. (1983). Activation of Hypothalamic B-endorphin Pools by Reward Induced by Highly Palatable Good. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 18(3), 443-447.
- Elmquist, J.K., Maratos-Flier, E., Saper, C.B. y Flier, J.S. (1998). Unraveling the Central Nervous System Pathways underlying Responses to Leptin. *Nature*

- Neuroscience, 1, 445-450.
- Epstein, L.H., Wright, S.M., Paluch, R.A., Leddy, J.J., Hawk, L.W. y Jaroni, J.L. (2004). The Relationship between Food Reinforcement and Dopamine Genotypes on Food Intake in Smokers. *American Journal of Clinical Nutrition*, 80, 82-88.
- Ericsson, M., Poston, W.C. y Foreyt, J.P. (1996). Common Biological Pathways in Eating Disorders and Obesity. *Addictive Behaviors*, 21, 733-743.
- Erlanson-Albertsson, Ch. (2005). Appetite Regulation and Energy Balance. *Acta Pædiatrica*, 94 (suplemento 448), 40-41.
- Fantino, M. (1988). Endogenous Opiates, Palatability and Control of Food Intake. *Annals of Endocrinology*, 49(2), 125-132.
- Fariñas, R.L., Meléndez, M.M., Martínez, Z., Travieso, Y., Posada, A. y Dujarric, D.M. (2005). Control de la alimentación y leptina. *Revista Cubana de Investigación Biomédica*, 24(1), 47-53.
- Fehm, H.L., Smolnik, R., Kern, W., McGregor G.P., Bickel, U. y Born, J. (2001). The Melanocortin Melanocyte-stimulating Hormone/Adrenocorticotropin Decreases Body Fat in Humans. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 86, 1144-1148.
- Fetissov, S.O., Hallman, J., Orelund, L., Af Klinteberg, B., Grenback, E., Hulting, A.L. y Hokfelt, T. (2002). Autoantibodies against Alpha-MSH, ACTH, and LHRH in Anorexia and Bulimia Nervosa Patients. *Proceedings of National Academic of Science*, 99, 17155-17160.
- Filbey, F.M., Ray, L., Smolen, A., Claus, E.D., Audette, A. y Hutchison, K (2008). Differential Neural Response to Alcohol Priming and Alcohol Taste Cues is Associated with DRD4 VNTR and OPRM1 Genotypes. *Alcohol Clinical and Experimental Research*, 32, 1-11.
- Foster, A.C., Joppa, M., Markison, S., Gogas, K.R., Fleck, B.A., Murphy, B.J., Wolff, M., Cismowski, M.J., Ling, N., Goodfellow, V.S., Chen, C., Saunders J. y Conlon, P.J. (2003). Body Weight Regulation by Selective MC4 Receptor Agonist and Antagonist. *Annals New York Academy Sciences*, 994, 103-110.
- Frank, G., Reynolds, J., Shott M. y Reilly, R. (2011). Altered Temporal Difference Learning in Bulimia Nervosa. *Biological Psychiatry*, 70(8), 728-735.
- Frank, G.K., Bailer, UF., Henry, S.E., [Drevets, W.](#), Meltzer, C.C., Price, J.C., Mathis, C.A., [Wagner, A.](#), [Hoge, J.](#), [Ziolko, S.](#), [Barbarich-Marsteller, N.](#), [Weissfeld, L.](#) y Kaye, W.H. (2005). Increased Dopamine D2/D3 Receptor Binding after Recovery from Anorexia Nervosa, Measured by Positron Emission Tomography and [11C] Raclopride. *Biological Psychiatry*, 58(11), 908-912.
- Frank, G.K.W. (2013). Altered Brain Reward Circuits in Eating Disorders: Chicken or Egg? *Current Psychiatry Reports*, 15(10), 1-7.
- Friedman, J.M. (2004). Modern Science versus the Stigma of Obesity. *Nature Medicine*, 10, 563-569.
- Gass, J.T., Sinclair, C.M., Cleva, R.M., Widholm, J.J. y Olive, F. (2011). Alcohol-seeking Behavior is Associated with Increased Glutamate Transmission in Basolateral Amygdala and Nucleus Accumbens as Measured by Glutamate-

- oxidase Coated Biosensors. *Addiction Biology*, 16(2), 215-228.
- Gianoulakis, C. (2001). Influence of the Endogenous Opioid System on High Alcohol Consumption and Genetic Predisposition to Alcoholism. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 26(4), 304-318.
- Goldstein, R.Z., Alia-Klein, N., Tomasi, D., Zhang, L., Cottone, L.A., Maloney, T. y Volkow, N.D. (2007). Decreased Prefrontal Cortical Sensitivity to Monetary Reward is Associated with Impaired Motivation and Self-control in Cocaine Addiction. *American Journal of Psychiatry*, 164(1), 43-51.
- Goodman, A. (2008). Neurobiology of Addiction: An Integrative Review. *Biochemical Pharmacology*, 75(1), 266-322.
- Gorwood, P., Kipman A. y Foulon, C. (2003). The Human Genetics of Anorexia Nervosa. *European Journal of Pharmacology*, 480, 163-170.
- Grill, H.J. y Norgren, R. (1978). Taste Reactivity Test. 2. Mimetic Responses to Gustatory Stimuli in Chronic Thalamic and Chronic Decerebrate Rats. *Brain Research*. 143(2), 281-297.
- Hadad, N.A. y Knackstedt, L.A. (2014). Addicted to Palatable Foods: Comparing the Neurobiology of Bulimia Nervosa to that of Drug Addiction. *Psychopharmacology*, 231(9), 1897-1912.
- Hadigan, C.M., Walsh, B.T., Buttinger, C. y Hollander, E. (1995). Behavioral and Neuroendocrine Responses to MetaCPP in Anorexia Nervosa. *Biological Psychiatry*, 37, 504-511.
- Harrold, J.A., Dovey, T.M., Blundell, J.E. y Halford, J.C. (2012). CNS Regulation of Appetite. *Neuropharmacology*, 63(1), 3-17.
- Hillebrand, J.J., de Wied, D. y Adan, R.A. (2002). Neuropeptides, Food Intake and Body Weight Regulation: A Hypothalamic Focus. *Peptides*, 23, 2283-2306.
- Hinney, A., Kesselmeier, M., Jall, S., Volckmar, A.L., Föcker, M., Antel, J., Heid, I.M., Winkler, T.W., Grant, S.F., Guo, Y., Bergen, A.W., Kaye, W., Berrettini, W., Hakonarson, H., Herpertz-Dahlmann, B., de Zwaan, M., Herzog, W., Ehrlich, S., Zipfel, S., Egberts, K.M., Adan, R., Brandys, M., van Elburg, A., Boraska Perica, V., Franklin, C.S., Tschöp, M.H., Zeggini, E., Bulik, C.M., Collier, D., Scherag, A., Müller, T.D. y Hebebrand, J. (2016). Evidence for Three Genetic Loci Involved in Both Anorexia Nervosa Risk and Variation of Body Mass Index. *Molecular Psychiatry*, 1-10.
- Hoang, U., Goldacre, M. y James A. (2014). Mortality Following Hospital Discharge with a Diagnosis of Eating Disorder: National Record Linkage Study, Inglaterra, 2001–2009. *International Journal of Eating Disorders*, 47, 507-515.
- Huang, X.F., Han, M., South, T. y Storlien, L. (2003). Altered Levels of POMC, AgRP and MC4-R mRNA Expression in the Hypothalamus and other Parts of the Limbic System of Mice Prone or Resistant to Chronic High-energy Diet-induced Obesity. *Brain Research*, 992, 9-19.
- Huang, X.F., Zavitsanou, K., Huang, X., Yu, Y., Wang, H., Chen, F., Lawrence, A.J. y Deng, C. (2006). Dopamine Transporter and D2 Receptor Binding Densities in Mice Prone or Resistant to Chronic High Fat Diet Included Obesity. *Behavior*

Brain Research, 175, 415-419.

- Huether, G., Zhou, D. y Ruther, E. (1997). Long-term Modulation of Presynaptic 5-HT Output: Experimentally Induced Changes in Cortical 5-HT Transporter Density, Tryptophan Hydroxylase Content and 5-HT Innervation Density. *Journal of Neural Transmission Gen*, 104 (10), 993-1004.
- Huszar, D., Lynch, C.A., Fairchild-Huntress, V., Dunmore, J.H., Fang, Q., Berkemeier, L.R., Gu, W., Kesterson, R.A., Boston, B.A., Cone, R.D., Smith, F.J., Campfield, L.A., Burn, P. y Lee, F. (1997). Targeted Disruption of the Melanocortin-4 Receptor Results in Obesity in Mice. *Cell*, 88, 131-141.
- Hutchison, K.E., McGeary, J., Smolen, A., Bryan, A. y, Swift, R.M. (2002). The DRD4 VNTR Polymorphism Moderates Craving After Alcohol Consumption. *Health Psychology*, 21, 139-146.
- Jéquier, E. (2002). Leptin Signaling, Adiposity, and Energy Balance. *Annals New York Academy of Sciences*, 967(1), 379-388.
- Jimerson, D.C., Lesem, M.D., Kaye, W.H. y Brewerton, T.D. (1992). Low Serotonin and Dopamine Metabolite Concentrations in Cerebrospinal Fluid from Bulimic Patients with Frequent Binge Episodes. *Archives of General Psychiatry*, 49(2), 132-138.
- Kalra, S.P., Dube, M.G., Pu ,S., Xu, B., Horvath, T.L. y Kalra, P.S. (1999). Interacting Appetite-regulating Pathways in the Hypothalamic Regulation of Body Weight. *Endocrine Reviews*, 20, 68-100.
- Kandel, E.R., Schwartz, J.H., Jessell, T.M., Siegelbaum, S.A. y Hudspeth A.J. (2013). Genes and Behavior. En Kandel, E.R., Schwartz, J.H., Jessell, T.M., Siegelbaum, S.A. y Hudspeth, A.J. (Eds). *Principles of Neural Sciences* (pp 39-65). Madrid: McGraw-Hill.
- Kaye, W.H., (2008). Neurobiology of Anorexia and Bulimia Nervosa. *Physiology & Behavior*, 94(1), 121-35.
- Kaye, W.H., Bailer, U.F., Frank, G.K. y Wagner, A. (2006). Persistent Alterations of Serotonin and Dopamine Activity after Recovery from Anorexia and Bulimia Nervosa. *International Congress Series*, 1287, 45-48.
- Kaye, W.H., Ebert, M.H. y Raleigh, M. (1984). Abnormalities in CNS Monoamine Metabolism in Anorexia Nervosa. *Archives of General Psychiatry*, 41, 350-355.
- Kaye, W.H., Fudge, J.L. y Paulus, M . (2009). New Insight into Symptoms and Neurocircuit Function of Anorexia Nervosa. *Natural Reviews Neuroscience*, 10, 573-584.
- Kaye, W.H., Greeno, C., Moss, H., Fernstrom, J., Fernstrom, M., Lilenfeld, L. y Mann J. (1998). Alterations in Serotonin Activity and Psychiatric Symptoms after Recovery from Bulimia Nervosa. *Archives of General Psychiatry*, 55(10), 927-935.
- Kaye, W.H., Strober, M. y Jimerson, D. (2004). The Neurobiology of Eating Disorders. En D., Charney y E., Nestler (Eds.). *The Neurobiology of Mental Illness* (pp. 1112-1128). Nueva York: Oxford University Press.
- Kaye, W.H., Wierenga, C.E., Bailer, U.F., Simmons, A.N., Wagner, A. y Bischoff-

- Grethe, A. (2013). Does a Shared Neurobiology for Foods and Drugs of Abuse Contribute to Extremes of Food Ingestion in Anorexia and Bulimia Nervosa? *Biological Psychiatry*, 73(9), 836-842.
- Kendler, K. (1993). Twin Studies of Psychiatric Illness: Current Status and Future Directions. *Archives of General Psychiatry*, 50(1), 905-915.
- Kiyatkin, E.A. y Gratton, A. (1994). Electrochemical Monitoring of Extracellular Dopamine in Nucleus Accumbens of Rats Lever-pressing for Food. *Brain Research*, 652, 225-234.
- Kleesftra, T., Yntema, H.G. y Oudakker, A.R. (2002). De Novo MECP2 Fram Shift Mutation in a Boy with Moderate Mental Retardation, Obesity and Gynecomastia. *Clinical Genetics*, 61, 359-362.
- Kmoch, V., Papezova, H. y Yamamotova, A. (2009). Two Patients with Eating Disorders Treated by Naltrexone. *Neuroendocrinology Letters*, 30, 327-330.
- Konturek, S.J., Konturek, J.W., Pawlik, T. y Brzozowski, T. (2004). Brain-gut Axis and its Role in the Control of Food Intake. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 55(1 Pt 2), 137-154.
- Koo, B.B., Schwindinger, W.F. y Levine, M.A. (1995). Characterization of Albright Hereditary Osteodystrophy and Related Disorders. *Acta Paediatrica Sinica*, 36 (1), 33-13.
- Korner, J.E., Savontaus, S.C., Chua, Jr., Leibel, R.L. y Wardlaw, S.L. (2001). Leptin Regulation of *Agrp* and *Npy* mRNA in the Rat Hypothalamus. *Journal of Neuroendocrinology*, 13, 959-966.
- Krieg, J.C., Lauer C. y Pirke, K.M. (1989). Structural Brain Abnormalities in Patients with Bulimia Nervosa. *Psychiatry Research*, 27(1), 39-48.
- Kristensen, P., Judge, M.E., Thim, L., Ribel, U., Christjansen, K.N., Wulff, B.S., Clausen, J.T., Jensen, P.B., Madsen, O.D., Vrang, N., Larsen, P.J. y Hastrup, S. (1998). Hypothalamic CART is a New Anorectic Peptide Regulated by Leptin. *Nature*, 393, 72-76.
- Kron, L., Katz, J.L., Gorzynski, G. y Weiner, H. (1978). Hyperactivity in Anorexia Nervosa: A Fundamental Clinical Feature. *Comprehensive Psychiatry*, 19(5), 433-440.
- Lalumiere, R.T. y Kalivas, P.W. (2008). Glutamate Release in the Nucleus Accumbens Core is Necessary for Heroin Seeking. *The Journal of Neuroscience*, 28(12), 3170-3177.
- Larsen, L.H., Echwald, S.M., Sorensen, T.I., Andersen, T., Wulff, B.S. y Pedersen, O. (2005). Prevalence of Mutations and Functional Analyses of Melanocortin 4 Receptor Variants Identified among 750 Men with Juvenile onset Obesity. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90, 219-224.
- Lawrence, C.B., Snape, A.C., Baudoin, F.M. y Luckman, S.M. (2002). Acute Central Ghrelin and GH Secretagogues Induce Feeding and Activate Brain Appetite Centers. *Endocrinology*, 143, 155-162.
- Leibowitz, S.F. y Shor-Posner, G. (1986). Brain and Eating Behavior. *Appetite*, 7, 1-14.

- Leininger, G.M. y Myers, M.G Jr. (2008). LRb Signals Act within a Distributed Network of Leptin-responsive Neurons to Mediate Leptin Action. *Acta Physiologica*, 192, 49-59.
- Li, G, Mobbs, C.V. y Scarpance, P.J. (2003). Central Pro-opiomelanocortin Gene Delivery Results in Hypophagia, Reduced Visceral Adiposity, and Improved Insulin Sensitivity in Genetically Obese Zucker Rats. *Diabetes*, 52, 1951-1957.
- Li, Y., Shao, C., Zhang, D., Zhao, M., Lin, L., Yan, P., Xie, Y., Jiang, K. y Jin, L. (2006). The Effect of Dopamine D2, D5 Receptor and Transporter (SLC6A3) Polymorphisms on the Cue Elicited Heroin Craving in Chinese. *American Journal of Medical Genetics Part B Neuropsychiatric Genetics*, 141B, 269-273.
- Luquet, S., Phillips, C.T. y Palmiter, R.D. (2007). NPY/AgRP Neurons are not Essential for Feeding Responses to Glucoprivation. *Peptides*, 28(2), 214-225.
- Lutter, M. y Nestler, E.J. (2009). Homeostatic and Hedonic Signals Interact in the Regulation of Food Intake. *Journal of Nutrition*, 139(3), 629-632.
- Marsh, R., Steinglass, J.E., Gerber, A.J., O'Leary, K.G., Wang, Z., Murphy, D. y Peterson, B.S. (2009). Deficient Activity in the Neural Systems That Mediate Self-regulatory Control in Bulimia Nervosa. *Archives of General Psychiatry*, 66(1), 51-63.
- Martel, P. y Fantino, M. (1996). Influence of the Amount of Food Ingested on Mesolimbic Dopaminergic System Activity: A Microdialysis Study. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 55, 297-302.
- Mcfarland, K., Lapish, C.C. y Kalivas, P.W. (2003). Prefrontal Glutamate Release into the Core of the Nucleus Accumbens Mediates Cocaine-Induced Reinstatement of Drug-Seeking Behavior. *The Journal of Neuroscience*, 23(8), 3531-3537.
- Mendieta-Zerón, H., López, M. y Diéguez, C. (2007). Regulación hipotalámica de la ingesta por nutrientes y estado metabólico. *Revista Española de Obesidad*, 5 (6), 351-362.
- Molina Ribate, M.P., Pié Juste, J. y Ramos Fuentes, F.J. (2010). Síndrome X Frágil. *Protocolos Diagnósticos y Terapéutica en Pediatría*, 1, 85-90.
- Morley, J.E., Hernandez, E.N. y Flood, J.F. (1987). Neuropeptide Y Increases Food Intake in Mice. *American Journal of Physiology*, 253, R516-R522.
- Muller, G., Erth, J., Gerl, M. y Preibisch, G. (1997). Leptin Impairs Metabolic Actions of Insulin in Isolated Rat Adipocytes. *Journal of Biological Chemistry*, 271, 10585-10593.
- Muñoz, M. y Argente, J. (2013). Anorexia nerviosa: avances. *Anales de Pediatría*, 97-103.
- Myers, R.D., Borg, S. y Mossberg, R. (1986). Antagonism by Naltrexone of Voluntary Alcohol Selection in the Chronically Drinking Macaque Monkey. *Alcohol*, 3(6), 383-388.
- Niimi, M., Sato, M. y Taminato, T. (2001). Neuropeptide Y in Central Control of Feeding and Interactions with Orexin and Leptin. *Endocrine*, 14, 269-273.
- Nogueiras, R., Romero-Picó, A., Vazquez, M.J., Novelle, M.G., López, M. y Diéguez, C. (2012). The Opioid System and Food Intake: Homeostatic and Hedonic

- Mechanisms. *Obesity Facts*, 5(2), 196-207.
- Ochoa, N., Cabada, E., Gómez, A. y Munguía, E. (2013). Prevalencia de trastornos de la alimentación en adolescentes. *Revista de Especialidades Médico Quirúrgicas*, 51-55.
- Ollmann, M.M., Wilson, B.D., Yang, Y.K., Kerns, J.A., Chen, Y., Gantz, I. y Barsh, G.S. (1997). Antagonism of Central Melanocortin Receptors in Vitro and in Vivo by Agouti-related Protein. *Science*, 278, 135-138.
- Osorio-Mariño, H., Avila Riopedre, F., Sarduy, C.M. y Arévalos, C.E. (2006). Síndrome de Bardet-Biedet. Reporte de un caso. *Archivo Médico de Camagüey*, 10(2),
- Parry-Jones, B. y Parry-Jones, W. L. (1991). Bulimia: An Archival Review of its History in Psychosomatic Medicine. *International Journal of Eating Disorders*, 10(2), 129-143.
- Pecina, S., Cagniard, B., Berridge, K.C., Aldridge, J.W. y Zhuang, X.X. (2003). Hyperdopaminergic Mutant Mice have Higher “Wanting” but not “Liking” for Sweet Rewards. *Journal of Neuroscience*, 23 (28), 9395-9402.
- Pekar T. (2009). Genetic and Neurobiological Etiology of Anorexia Nervosa. *Journal of Undergraduate Life Sciences*, 3(1), 79-81.
- Peralta-Romero, J.J., Gómez-Zamudio, J.H., Estrada-Velasco, B., Karam-Araujo, R. y Cruz-López, M. (2014). Genética de la obesidad infantil. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 52(suplemento 1), S78-S87.
- Phillips, M.L., Drevets, W.C., Rauch, S.L. y Lane, R. (2003). Neurobiology of Emotion Perception I: The Neural Basis of Normal Emotion Perception. *Biological Psychiatry*, 54(4), 504-514.
- Popik, P., Kos, T., Zhang, Y. y Bisaga, A. (2011). Memantine Reduces Consumption of Highly Palatable Food in a Rat Model of Binge Eating. *Amino Acids*, 40(2), 477-485.
- Qu, D., Ludwig, D.S., Gammeltoft, S., Piper, M., Pellemounter, M.A., Cullen, M.J., Mathes, W.F., Przypek, R., Kanarek, R. y Maratos-Flier, E. (1996). A Role for Melanin-concentrating Hormone in the Central Regulation of Feeding Behaviour. *Nature*, 380, 243-247.
- Rava, F. y Silber, T.J. (2004). Bulimia nerviosa (parte 1). Historia. Definición, cuadro clínico y complicaciones. *Children’s National Medical Center*, Washington D.C., 102(5), 353-363.
- Robinson, S., Rainwater, A.J., Hnasko, T.S. y Palmiter, R.D. (2007). Viral Restoration of Dopamine Signaling to the Dorsal Striatum Restores Instrumental Conditioning to Dopamine-deficient Mice. *Psychopharmacology*, 191, 567-578.
- Rossier, V., Bolognini, M., Plancherel, B. y Halfon, O. (2000). Sensation Seeking: A Personality Trait Characteristic of Adolescent Girls and Young Women with Eating Disorders? *European Eating Disorders Review*, 8(3), 245-252.
- Russell, G. (1979). Bulimia Nervosa: An Ominous Variant of Anorexia Nervosa. *Psychological Medicine*, 9(3), 429-448.
- Rutherford, J., McGuffin, P., Katz, R.J. y Murray, R.M. (1993). Genetic Influences on

- Eating Attitudes in a Normal Female Twin Population. *Psychological Medicine*, 23(2), 425-436.
- Sahu, A., Kalra, P.S. y Kalra, S.P. (1988). Food Deprivation and Ingestion Induce Reciprocal Changes in Neuropeptide Y Concentrations in the Paraventricular Nucleus. *Peptides*, 9, 83-86.
- Schultz, W. (1997). Dopamine Neurons and their Role in Reward Mechanisms. *Current Opinions in Neurobiology*, 7, 191-197.
- Schweighofer, N., Tanaka, S. y Doya, K. (2007). Serotonin and the Evaluation of Future Rewards: Theory, Experiments, and Possible Neural Mechanisms. *Annals of the New York Academy of Science*, 1104, 289-300.
- Shalev, U., Yap, J. y Shaham, Y. (2001). Leptin Attenuates Acute Food Deprivation-Induced Relapse to Heroin Seeking. *The Journal of Neuroscience*, 21(4), 1-5.
- Shao, C., Li, Y., Jiang, K., Zhang, D., Xu, Y., Lin, L., Wang, Q., Zhao, M. y Jin, L. (2006). Dopamine D4 Receptor Polymorphism Modulates Cue Elicited Heroin Craving in Chinese. *Psychopharmacology (Berl)*, 186, 185-190.
- Shih, P.B. y Woodside, D.B. (2016). Contemporary Views on the Genetics of Anorexia Nervosa. *European neuropsychopharmacology*, 26(4), 663-673.
- Small, D.M., Jones Gotman, M. y Dagher, A. (2003). Feeding Induced Dopamine Release in Dorsalstriatum Correlates with Meal Pleasantness Ratings in Healthy Human Volunteers. *Neuroimage*, 19, 1709-1715.
- Smyth, J.M., Wonderlich, S.A., Heron, K.E., Sliwinski, M.J., Crosby, R.D., Mitchell, J.E. y Engel, S.G. (2007). Daily and Momentary Mood and Stress are Associated with Binge Eating and Vomiting in Bulimia Nervosa Patients in the Natural Environment. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 75(4), 629-638.
- Sobik, L., Hutchison, K. y Craighead, L. (2005). Cue Elicited Craving For Food: A Fresh Approach to the Study of binge eating. *Appetite*, 44, 253-261.
- Steiger, H., Young, S.N., Kin, N.M., Koerner, N., Israel, M., Lageix, P. y Paris, J. (2001). Implications of Impulsive and Affective Symptoms for Serotonin Function in Bulimia Nervosa. *Psychological Medicine*, 31(1), 85-95.
- Stice, E., Yokum, S., Zalda, D. y Dagher, A. (2011). Dopamine-based Reward Circuitry Responsivity, Genetics, and Overeating. En Adan, R., Kaye, W (Eds.). *Behavioral Neurobiology of Eating Disorders* (pp 81-94). Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag
- Strober, M., Freeman, R., Lampert, C., Diamond, J. y Kaye, W. (2000). Controlled Family Study of Anorexia Nervosa and Bulimia Nervosa: Evidence of Shared Liability and Transmission of Partial Syndromes. *American Journal of Psychiatry*, 157(3), 393-401.
- Tahvanainen, E., Norio, R., Karila, E., Rama, S., Weissenbach, J., Sistonen, P. y de la Chapelle, A. (1994). Cohen Syndrome Gene Assigned to the Long Arm of Chromosome 8 by Linkage Analysis. *Nature Genetics*, 7, 201-204
- Tejero, M.E. (2008). Genética de la obesidad. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*, 65, 441-450.
- Toro, J. (1999). *Anuario de Psicología*. Facultad de Psicología, Universidad de

Barcelona, 30 (2), 79-95.

- Toshinai, K., Date, Y., Murakami, N., Shimada, M., Mondal, M.S., Shimbara, T., Guan, J.L., Wang, Q.P., Funahashi, H., Sakurai, T., Shioda, S., Matsukura, S., Kangawa, K. y Nakazato, M. (2003). Ghrelin-induced Food Intake is Mediated Via the Orexin Pathway. *Endocrinology*, 144, 1506-1512.
- Tritos, N.A., Vicent, D., Gillette, J., Ludwig, D.S., Flier, E.S. y Maratos-Flier E. (1998). Functional Interactions between Melanin-concentrating Hormone, Neuropeptide Y, and Anorectic Neuropeptides in the Rat Hypothalamus. *Diabetes*, 47, 1687-1692.
- Turner, G., Gedeon, A., Mulley, J., Sutherland, G., Rae, J., Power, K. y Arthur, L. (1989). Borjeson-Forssman Lehmann Syndrome: Clinical Manifestations and Gene Localization to Xq26-27. *American Journal of Medical Genetics*, 34, 463-469.
- Volkow, N.D., Wang, G.J., Fowler, J.S. y Telang, F. (2008). Overlapping Neuronal Circuits in Addiction and Obesity: Evidence of Systems Pathology. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 363, 3191-3200.
- Wagner, A., Barbarich-Marsteller, N., Frank, G., Bailer, U., Wonderlich, S., Crosby R. y Kaye, W. (2006a). Personality Traits after Recovery from Eating Disorders: Do Subtypes Differ? *International Journal of Eating Disorders*, 39(4), 276-284.
- Wagner, A., Greer, P., Bailer, U.F., Frank, G.K., Henry, S.E., Putnam, K. y Kaye, W.H. (2006b). Normal Brain Tissue Volumes after Long-term Recovery in Anorexia and Bulimia Nervosa. *Biological Psychiatry*, 59(3), 291-293.
- Waller, D.A., Sanford, R., Hardy, B.W., Fuchs, I., Feigenbaum, L.P. y Uauy, R. (1986). Eating Behavior and Plasma Beta-Endorphin in Bulimia. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 44(1), 20-23.
- Will, M.J., Franzblau, E.B. y Kelley, A.E. (2003). Nucleus Accumbens Mu-opioids Regulate Intake of a High-fat Diet Via Activation of a Distributed Brain Network. *Journal of Neuroscience*, 23, 2882-2888.
- Woodside, D., Field, L., Garfinkel, P. y Heinmaa, M. (1998). Specificity of Eating Disorders Diagnoses in Families of Proband with Anorexia Nervosa and Bulimia Nervosa. *Comprehensive Psychiatry*, 39(5), 261-264.
- Yamamoto, T., Sako, N. y Maeda, S. (2000). Effects of Taste Stimulation on β -endorphin Levels in Rat Cerebrospinal Fluid and Plasma. *Physiology and Behavior*, 69(3), 345-350.
- Zerwas, S. y Bulik, C. (2011). Genetics and Epigenetics of Eating Disorders. *Psychiatric Annals*, 41(11), 532-538.
- Zhang, M. y Kelley, A.E. (2002). Intake of Saccharin, Salt, and Ethanol Solutions is Increased by Infusion of a Mu Opioid Agonist into the Nucleus Accumbens. *Psychopharmacology*, 159(4), 415-423.
- Zubieta, J.K., Gorelick, D.A., Stauffer, R., Ravert, H.T., Dannals, R.F. y Frost, J.J. (1996). Increased Mu Opioid Receptor Binding Detected by PET in Cocaine-dependent Men is Associated with Cocaine Craving. *Nature Medicine*, 2(11), 1225-1229.

**CAPÍTULO 10 CARACTERÍSTICAS COGNITIVO-
CONDUCTUALES Y BASES NEUROBIOLÓGICAS DE LA
LUDOPATÍA**

**Olga Inozemtseva
Martha A. Franco González**

Introducción

Las adicciones representan un problema a nivel mundial que impacta en los sectores de salud pública, social, económico, legal, de seguridad pública, entre otros. Una adicción perjudica a nivel físico y mental no sólo a la persona misma, sino también a los seres que la rodean, por lo que constituye un mal social que, para lograr su extinción y prevención demanda mayor atención, así como más investigación en el área de trastornos adictivos.

Las adicciones a sustancias se han estudiado desde hace mucho tiempo y su efecto negativo sobre el estado físico y psicológico de un individuo se conoce relativamente bien. Sin embargo, en las últimas décadas ha llamado la atención el incremento tan importante de las adicciones conductuales, también llamadas “adicciones sin sustancia”, lo cual ha generado el interés de los especialistas por realizar investigaciones sobre este tema. Este tipo de adicciones se caracteriza por la manifestación de conductas compulsivas que, si bien no involucran el uso de una sustancia, implican un grado de deterioro personal y social del individuo que perjudica diferentes esferas de su vida (Browne-Miller, 2009). La principal característica de las adicciones conductuales es la pérdida de control sobre una conducta placentera para la persona. La imposibilidad de concretar esta conducta puede generar el síndrome de abstinencia. Los actos compulsivos relacionados con la manifestación de este fenómeno son representados por emociones e impulsos, que pueden ser interpretados como la incapacidad de posponer la gratificación inmediata, sin importar las consecuencias negativas que puede conllevar este acto (Cía, 2013).

Entre las adicciones conductuales es posible mencionar aquellas cuyo objeto de gratificación es el trabajo, internet, videojuegos, compras compulsivas, pornografía, interacción sexual, comida, juego, entre otros. Entre las dependencias conductuales, la más estudiada es la dependencia al juego o *ludopatía*, un trastorno que también se conoce como juego patológico (JP). El JP es una conducta desadaptativa que se caracteriza por el juego constante y compulsivo; dificultades para interrumpirlo o detenerlo; problemas en las relaciones interpersonales, familiares, laborales y sociales a causa del juego; así como por la manifestación de tolerancia, abstinencia y craving (Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales [DSM-5]) (APA, 2013). Además, Alessi y Petry (2003) precisan que la ludopatía implica un importante gasto de recursos económicos, emocionales y temporales invertidos en el juego, lo cual puede ocasionar deudas considerables, así como problemas sociales y familiares e incluso legales.

El juego, en general, es una actividad aceptada por la sociedad, el problema es cuando se convierte en un trastorno conductual serio para la integridad personal y social. En el ámbito clínico y científico se han logrado avances importantes que han permitido entender más este trastorno y plantear mejores alternativas para su tratamiento y prevención. De esta manera, el objetivo principal del presente capítulo es revisar y analizar los avances de la investigación en aspectos de diagnóstico, los mecanismos cognitivo-conductuales y las bases neurobiológicas de la ludopatía.

Antecedentes históricos

A lo largo de la historia, el juego y la apuesta han sido parte de las actividades humanas como una expresión recreativa y de convivencia popular. En China hay evidencias de la existencia de los juegos de azar desde hace más de 4 000 años. En las culturas de India y Egipto se han encontrado restos de tableros y otros artefactos que indican la práctica del juego. Mientras que los hititas de Asia solían apostar en carreras de caballos (McMillen, 1996).

En los siglos XVI y XVII, las loterías estatales de Inglaterra reunían fondos para pagar servicios como el suministro de agua, los salarios de funcionarios públicos y para financiar la colonización en América (McMillen, 1996). En ese mismo periodo, los exploradores europeos llegaron a América por la costa Atlántica y encontraron que las tribus nativas tenían un sistema bien establecido de apuestas (Haugen 2006). El juego y la apuesta se fueron propagando entre las distintas colonias inglesas establecidas en el continente, de modo que para el siglo XVII el juego ya era una costumbre importante para la cultura de distintos grupos de élite en el nuevo continente; además, la lotería se convirtió en uno de los medios para financiar proyectos públicos (Duncan, 2015).

La actitud ante el juego era contrastante, ya que había dos posturas principales. Por un lado, las actividades de juego fueron bien recibidas por el gobierno y muchos grupos sociales de élite que las incorporaron como parte importante de sus costumbres, dado que el juego permitía generar recursos económicos considerables en poco tiempo. Por otro lado, los grupos de puritanos y moralistas tenían cierta desconfianza, y por eso luchaban para erradicar las actividades de juego (McMillen, 1996), pues la consideraban una actividad que iba en contra del beneficio humano, y que era dañina para la economía, las personas y la sociedad (Duncan, 2015). Esta situación generó que EUA tuviera distintos periodos de prohibición y legalización del juego (Dunstan, 1997). De acuerdo con Duncan (2015), hubo tres periodos importantes en la historia de EUA con respecto a la evolución de la práctica del juego y la apuesta. El primer periodo comprende desde la primera etapa de colonización hasta mediados del siglo XIX. El segundo periodo comenzó al finalizar la Guerra Civil y duró hasta inicios del siglo XX. El tercer periodo inició durante la Gran Depresión y continúa hasta la fecha. Hoy en día el juego es uno de los entretenimientos socialmente aceptados que generan mayor cantidad de ingresos con relación a otros pasatiempos. Estadísticas reportadas en el decenio de 1990-99, indican que alrededor de 85% de los estadounidenses habían jugado al menos una vez en su vida, y entre 65 y 80% habían jugado en el último año (Larry, 2012). De acuerdo con Oei y Gordon (2008), en Australia, los jugadores problemáticos representan cerca de un tercio de los ingresos de la industria de casinos, sitios de juego y apuestas.

Aunque para muchos el juego es una actividad inofensiva y divertida, se puede convertir en una patología, y dejar ser una actividad social para dar lugar a un patrón de conducta que tiene consecuencias indeseables de tipo emocional, social y legal.

Diversos estudios de prevalencia en EUA informan que, en la actualidad, aproximadamente 5% de los adultos mayores de edad que juegan, tienen problemas importantes derivados de su patrón de juego (Potenza, 2008), y entre 6 y 9% de adolescentes y adultos jóvenes experimentan problemas con el juego (Barnes, 2010). Se estima que alrededor de 1% de la población adulta en EUA tiene graves problemas con el juego (Kessler, 2008).

En México, la Comisión Nacional contra las Adicciones (CONADIC), en sus consideraciones generales hacia la prevención y atención del JP, menciona que entre la población mundial hay una prevalencia de JP entre 1 y 3.4%, con variaciones en los distintos países. Asimismo, señala que existe poca información con respecto a este trastorno en nuestro país y los posibles riesgos que el JP puede representar en el futuro (Secretaría de Salud, 2012).

Diagnóstico

El juego fue considerado como un trastorno e incluido por primera vez en el DSM-III en el año de 1980, por iniciativa del Dr. Robert Custer, quien durante muchos años trató a pacientes con problemas de juego y escribió detalladamente sobre este trastorno. Por lo tanto, los criterios que se incluyeron al DSM-III se basaron en la experiencia clínica del Dr. Custer y de otros profesionales que trabajaron con casos similares. El JP se describió principalmente como un trastorno en donde la persona sufría una pérdida progresiva de control sobre el juego, lo cual le generaba serios problemas familiares, personales y monetarios, entre otros; por ello, fue clasificado dentro de los trastornos del control de impulsos (Rilley y Smith, 2013).

Más tarde, en el DSM-IV los criterios se ampliaron y se añadieron conceptos que imitaban las características de la dependencia a sustancias, más que las de un trastorno del control de impulsos. El DSM-IV-TR define el JP como una conducta desadaptativa ante el juego, que se presenta de manera periódica y debe reunir cinco o más de los 10 criterios de diagnóstico que se relacionan principalmente con preocupación y necesidad constante de jugar, la presencia de síntomas de abstinencia y tolerancia, falta de control sobre la actividad de juego, problemas monetarios, además de los conflictos familiares, interpersonales y laborales (APA, 2002).

Aunque el JP sigue clasificado como un trastorno del control de impulsos, muchos autores comenzaron a hacer énfasis en la semejanza de las características del JP con las de la dependencia a sustancias (Potenza, 2008), no sólo por aspectos externos como las consecuencias del entorno (problemas económicos o la destrucción de relaciones personales), sino también por las similitudes a nivel interno del organismo, como por ejemplo, las semejanzas en la activación cerebral en ambos tipos de pacientes (Reilly y Smith, 2013). Además, se ha reportado que en el JP (igual que en la dependencia a sustancias) se manifiestan las características principales de la conducta adictiva, que son: tolerancia, abstinencia, craving, falta de autocontrol y presencia de conductas compulsivas (Goudriaan et al., 2008; Koob et al., 2010). Así, con base en estos hallazgos sobre la conceptualización del JP, en el DSM-5 (APA, 2013) fue ubicado dentro de la categoría de trastornos adictivos no relacionados con sustancias denominado “juego patológico”. Este hecho representa un gran avance en las consideraciones clínicas sobre la gravedad y el potencial destructivo de las adicciones conductuales en general y del JP en particular (Cía, 2013). La definición del trastorno y el contenido de los criterios son similares a los del DSM anterior, sólo se eliminó un criterio que hace referencia a diversos actos ilegales para financiar el juego, tales como robo, estafa, malversación, emisión de cheques sin fondo, etc. Se consideró que esto no era relevante para efectuar el diagnóstico del trastorno (Cía, 2013). Además, según el DSM-5, para que una persona sea diagnosticada como jugador patológico tiene que cumplir al menos con cuatro de los siguientes criterios (no cinco como marcaba el DSM-IV-TR):

1. Necesidad de apostar cantidades de dinero cada vez mayores para conseguir la excitación deseada.
2. Está nervioso o irritado cuando intenta reducir o abandonar el juego.
3. Ha realizado esfuerzos repetidos para controlar, reducir o abandonar el juego, siempre sin éxito.
4. A menudo tiene la mente ocupada en las apuestas (p. ej., de manera continua revive con la imaginación experiencias de apuestas pasadas, condiciona o planifica su próxima apuesta, piensa en formas de conseguir dinero para apostar).
5. A menudo apuesta cuando siente desasosiego (p. ej., desamparo, culpabilidad, ansiedad, depresión).
6. Después de perder dinero en las apuestas, suele volver otro día para intentar ganar (“recuperar” las pérdidas).
7. Miente para ocultar su grado de implicación en el juego.
8. Ha puesto en peligro o ha perdido una relación importante, un empleo o una carrera académica o profesional a causa del juego.
9. Cuenta con los demás para que le den dinero para aliviar su situación financiera desesperada a causa del juego (APA, 2013).

Otro aspecto importante que fue tomado en cuenta en el DSM-5 (APA, 2013) es la gravedad del trastorno. En los manuales anteriores, el JP se había considerado como ausencia o presencia del trastorno. En cambio, en el DSM-5 se distinguen tres niveles de severidad del trastorno. Así, se considera trastorno del juego leve cuando se presentan de 4 a 5 criterios; trastorno del juego moderado cuando se presentan de 6 a 7 criterios; y trastorno del juego severo cuando se presentan de 8 a 9 criterios (Rash et al., 2016).

Para realizar un diagnóstico acertado de un jugador patológico y diferenciarlo de jugadores recreativos, es importante contar con los métodos de diagnóstico adecuados. Uno de los instrumentos ampliamente utilizados para este fin es el South Oaks Gambling Screen, o SOGS, (Lesieur y Blume, 1987), el cual puede ser usado como complemento del DSM, o bien, como un instrumento de diagnóstico independiente. Este instrumento es un cuestionario que se desarrolló con el fin de identificar a los individuos que presentan JP. Consta de 20 reactivos que están basados en los criterios del DSM-III-R para el JP. Dichos reactivos son preguntas acerca del hábito de juego del individuo que pretenden indagar sobre los siguientes puntos relacionados con el juego: 1) problemas familiares; 2) problemas laborales; 3) encubrimiento de la conducta de juego; 4) deudas; 5) petición de préstamos a familiares para saldar las deudas de juego; 6) conseguir préstamos de fuentes ilegales; y 7) realización de actos ilegales para financiar el juego. Algunos de los reactivos no tienen valor, pero los que sí cuentan se califican con un punto para sumar un total de 20 puntos para toda la prueba como puntaje máximo posible. La puntuación con un valor de 5 o más se interpreta como un probable jugador patológico. Un puntaje de 3 o 4 se interpreta

como un probable jugador problemático, y la puntuación de 2 o menos, indica que la persona no tiene problemas con el juego (Echeburúa et al., 1994).

La ventaja del uso del SOGS es que permite la identificación temprana de las personas con un posible problema con el juego, mientras que los criterios de diagnóstico del DSM permiten detectar a los jugadores patológicos en una fase ya crítica del trastorno (Echeburúa et al., 1994). Una de las limitaciones de uso de este cuestionario es que fue desarrollado hace cerca de 30 años con base en los criterios de diagnóstico del DSM-III-R, donde el JP se consideraba como un trastorno de la conducta y no un trastorno adictivo. Por lo tanto, surge la duda de si el cuestionario sigue siendo sensible para detectar a los JP a la luz de avances clínicos y de investigación sobre el diagnóstico del JP. Con el fin de aclarar esta duda, en el laboratorio de Neuropsicología y Neurolingüística del Instituto de Neurociencias se llevó a cabo un estudio (no publicado) donde participaron 20 personas diagnosticadas como JP a través del SOGS y el cuestionario basado en los criterios del DSM-IV-TR. Uno de los hallazgos de tal estudio fue que se obtuvo una alta correlación ($r = .943$, $p < 0.001$) entre los puntajes de ambos instrumentos. Este hallazgo confirma que el cuestionario SOGS y el cuestionario basado en los criterios del DSM-IV-TR, son instrumentos confiables para el diagnóstico del JP. La combinación de los dos puede brindar un diagnóstico más preciso con respecto al grado de problemas relacionados con el juego y la gravedad del trastorno.

Características de la ludopatía

Modelos cognitivo-conductuales que explican el juego patológico

Los primeros modelos pretendían explicar el JP por medio del condicionamiento clásico, que se expresa a través del moldeamiento de la conducta con base en la asociación entre los estímulos reforzados por recompensa y castigo. Los aspectos que acompañan el JP, tales como la socialización, las posibles ganancias económicas, la oportunidad de tomar decisiones, la demostración de carácter ante los demás y algunos otros, funcionan como potentes reforzadores que recompensan la conducta de algunas personas que acuden a las casas de juego, y hacen que esta actividad se vuelva muy estimulante y reforzante para estas personas (Ocean y Smith, 1993). Sin embargo, estas teorías del reforzamiento no explican por completo esta conducta, dado que los jugadores patológicos persisten en el juego a pesar de que tienen resultados negativos o castigos, los cuales, de acuerdo con las teorías conductistas, hace más persistente la conducta (Sharpe, 2002).

Así, Sharpe y Tarrier (1993) dan especial importancia a los aspectos cognitivo-conductuales en el JP. Los autores analizan la situación que se genera durante el juego, haciendo énfasis en la alternancia azarosa entre las ganancias y las pérdidas. Esta secuencia de eventos aumenta las probabilidades de que un individuo se “enganche” en el juego. En esta situación las ganancias adquieren propiedades de reforzador intermitente, que a la luz del conductismo, es un reforzador más potente que el reforzador positivo constante. Además, los autores confieren importancia a las habilidades cognitivas que determinan si el individuo persiste en el juego o logra abstenerse. Estas habilidades son: autocontrol, identificación de ideas irracionales, toma de decisiones adecuadas y capacidad de retrasar una recompensa. Asimismo, resaltan la importancia de la predisposición biológica y los trastornos psiquiátricos previos de la persona.

Otro aspecto conductual implicado en el JP, es la creación de las creencias falsas o irracionales que hacen que la persona persista en una conducta destructiva. Sharpe (2002) analiza el fenómeno subjetivo del JP definido como “se está cerca” de ganar, es decir, que el jugador no percibe una pérdida como un castigo, sino como una señal de “casi gano”.

Con base en una extensa revisión de los trabajos publicados entre 2003 y 2008 sobre los jugadores patológicos, Van Holst et al. (2010) identificaron cuatro procesos cognitivo-emocionales implicados en el JP. La existencia de estos cuatro procesos fue apoyada por múltiples evidencias neuropsicológicas y de neuroimagen. El primer proceso es el condicionamiento conductual basado en el reforzamiento intermitente, el

cual es importante en la fase del desarrollo del JP, así como la sensibilidad individual ante el refuerzo y el castigo, que es la pieza clave para adquirir el trastorno. El segundo proceso implica el incremento de la saliencia o la relevancia atribuida a señales de juego, lo que da lugar a la presencia del craving para el juego. El tercer proceso cognitivo-emocional es la presencia de la impulsividad, que puede fungir como un factor de vulnerabilidad para la adquisición del trastorno, o como una consecuencia de los problemas con el juego. Por último, el cuarto proceso está relacionado con un trastorno en el funcionamiento ejecutivo y la toma de decisiones, dado que la conducta de JP persiste a pesar de las severas consecuencias negativas que experimenta el individuo.

Teorías neuroadaptativas que explican el juego patológico

La presencia de estos cuatro procesos cognitivo-emocionales en el JP es apoyada por algunas teorías neuroadaptativas propuestas originalmente para las dependencias a sustancias; sin embargo, son aplicables para toda manifestación de la conducta adictiva. Así, el modelo teórico propuesto por Robinson y Berridge (1993) sobre la sensibilización conductual se basa en el supuesto de que un estímulo potencialmente placentero para el individuo es capaz de producir un estado de excitación y bienestar (liking). Así, la exposición ante este estímulo en repetidas ocasiones y la asociación con otros tipos de estímulos produce la hiperactivación del sistema neuronal, sensibilidad conductual inducida por el estímulo placentero y la atribución excesiva de la saliencia del incentivo a este estímulo (wanting), cuya expresión exagerada se considera como craving (Koob y Le Moal, 2006).

Otra teoría que es aplicable a la comprensión de los mecanismos de JP es el supuesto teórico sobre el daño en la respuesta inhibitoria y atribución de la saliencia, I-RISA (del inglés, Impaired Response Inhibition and Salience Attribution) propuesto por Goldstein y Volkow (2002). Esta teoría refiere un incremento en la atribución de la saliencia al estímulo adictivo, insuficiencia de la estimulación motivacional por parte de otro tipo de estímulos y pérdida en el control inhibitorio, que favorecen el consumo compulsivo del estímulo adictivo.

Jentsch y Taylor (1999) explican la conducta adictiva a través del modelo sobre sinergismo funcional entre los mecanismos de recompensa sobreactivados y un déficit a nivel cognitivo en la habilidad para modular la conducta asociada a la recompensa. Con otras palabras, el incremento en el aprendizaje asociativo y en la conducta reforzada, que son producidos por la activación dopaminérgica en los circuitos subcorticales relacionados con la motivación y la recompensa, puede resultar en el incremento de la impulsividad asociada con la búsqueda y el consumo compulsivo del objeto de la adicción. A su vez, el consumo periódico de las sustancias altera el funcionamiento de las vías corticoestriatales, lo cual reduce la modulación cortical

frontal de los sistemas subcorticales.

El aspecto común de los tres modelos anteriores es que la conducta adictiva se caracteriza por la pérdida del control cortical frontal sobre los centros subcorticales mesolímbicos, encargados de la conducta motivada y el aprendizaje asociado a la recompensa. Estos constructos teóricos son aplicables no sólo a las adicciones a sustancias, sino también a las adicciones conductuales, en particular a la ludopatía. Hay pocos estudios que demuestran la presencia de estas características en el JP. Uno de estos fue realizado por Brevers et. al. (2011). Estos autores demostraron que los jugadores patológicos (JrP) tienen un decremento significativo en el número de parpadeos atencionales ante los estímulos relacionados con el juego, en comparación con los parpadeos ante los estímulos neutros, además de una correlación positiva entre la reducción del parpadeo y los puntajes relacionados con la motivación intrínseca ante el juego. Los autores relacionaron estos resultados con un incremento en la habilidad y motivación para procesar los estímulos asociados con el juego. Inozemtseva et al. (en proceso de publicación) realizaron un estudio donde participaron 20 personas diagnosticadas como JrP y 18 controles. Con base en los supuestos teóricos de que la conducta adictiva se caracteriza por la pérdida del control sobre la conducta motivada y reforzada, el propósito de esta investigación fue determinar qué tipo de control inhibitorio (motor, de interferencia, cognitivo o motivacional) es más vulnerable en los JrP sin comorbilidad del uso de sustancias. Los JrP tuvieron diferencias significativas con respecto al grupo control sólo en las tareas relacionadas con el control inhibitorio motivacional. Ellos presentaron un mayor tiempo de ejecución en la condición emocional en la tarea del stroop emocional (inhibición de los estímulos relacionados con el juego) que en la condición neutra, además reunieron un menor número de puntos en la tarea juego de cartas que el grupo control. Estos resultados indican que los JrP presentan una saliencia exacerbada ante los estímulos relacionados con el juego, así como un incremento en el umbral de la respuesta ante el castigo, lo cual es compatible con las características de la conducta adictiva. En la tarea de juego de cartas se esperaría que la persona se retirara del juego ante las pérdidas consecutivas (castigos) para no perder los puntos acumulados previamente, como de hecho se observó en los participantes control; sin embargo, los jugadores permanecen en el juego y como resultado pierden más puntos.

Los resultados obtenidos en la tarea de stroop emocional coinciden con los resultados reportados por Boyer y Dickerson (2003), donde se observó una correlación negativa significativa entre el grado de control sobre la conducta de juego y el tiempo para nombrar colores e inhibir el significado de las palabras relacionadas con el mismo. En otro estudio, Molde et al. (2010) obtuvieron resultados semejantes en un grupo de 33 JrP, al comparar su desempeño en el stroop emocional con 22 controles.

Teorías psicosociales que explican el

juego patológico

Las teorías sociales que hablan sobre el JP toman en cuenta la influencia de los factores sociales y su impacto sobre la conducta de juego. Entre estos se incluyen el tipo de interacción social, el tipo de reglas establecidas y el núcleo subcultural al que pertenecen los individuos.

Con este enfoque, Ocean y Smith (1993) resaltan la importancia del análisis de los lugares de juego o casinos. Los sitios de juego y apuestas brindan a las personas la sensación de entrar a una especie de sociedad en donde los individuos se sienten parte de algo. Los casinos se encargan de generar un ambiente atractivo en donde a los jugadores se les vende la idea de ser sus propios administradores y “trabajar” por sus ganancias. Cuando los jugadores sienten que el juego es parte integral de su vida, dejan de lado a las personas y cosas que no están involucradas con el juego, en el ámbito laboral, personal y afectivo. Los jugadores perciben el casino como un sitio donde se sienten aceptados y reciben apoyo moral, donde mejora su autoestima y su estatus social, ya que se identifican y reafirman su comportamiento al compartir ideas e intereses de los demás jugadores, en contraste con el mundo real, donde son estigmatizados y tienen conflictos de socialización.

El modelo de vías propuesto por Blaszczynski y Nower (2002) pretende integrar diferentes factores (vías), cuya combinación explica mejor el JP. Así, el aspecto que se encuentra en la base del trastorno es el factor ecológico, que consiste en la disponibilidad y accesibilidad de la actividad del juego. Este factor, en combinación con el condicionamiento clásico y operante que ocurre a partir de los reforzadores del ambiente del casino, las ganancias y las pérdidas, conduce a la pérdida de control sobre su comportamiento y al JP. Según los autores, la combinación entre la disponibilidad de la actividad de juego y el potencial reforzante del contexto, aunados a las características propias de la persona tales como la vulnerabilidad emocional, vulnerabilidad biológica y rasgos de impulsividad puede desencadenar la conducta de JP en un grado más severo.

Sharpe (2002) propone un modelo *biopsicosocial* para explicar el JP, en el cual integra diferentes áreas de investigación tanto biológicas como psicológicas y sociales que contribuyeron a la comprensión del trastorno. Según este modelo, el JP es una condición que se desarrolla en los individuos que poseen ciertas características o vulnerabilidad. La vulnerabilidad puede ser psicológica, biológica o ambas. La primera se relaciona con la personalidad impulsiva (sensibilidad incrementada ante los reforzadores positivos, dificultades para posponer el reforzador, sensibilidad baja a los castigos), que puede exacerbarse con la exposición temprana al juego; mientras que la vulnerabilidad biológica se expresa por medio de ciertas características de los sistemas dopaminérgico y serotoninérgico determinadas de forma genética. La combinación de las vulnerabilidades con los factores social, cultural y cognitivo puede detonar la pérdida del control sobre el juego y convertirse en ludopatía.

Sin duda, el JP es un trastorno multifactorial. En las últimas décadas, este trastorno se ha estudiado tanto desde el punto de vista de la neurofisiología como de las ciencias

sociales y el análisis de la conducta. Cada disciplina aporta conocimientos importantes para una mejor comprensión de los mecanismos implicados en la adquisición y mantenimiento de este trastorno. Como se explicó en este apartado, los aspectos ambientales son primordiales para la presencia de la ludopatía; sin embargo, las características intrínsecas de los jugadores también tienen mucho que ver con la evolución de este trastorno. En el siguiente apartado se analizarán los tipos y características de los jugadores patológicos.

Características de los jugadores patológicos

Tipos de jugadores y factores implicados en la transición entre la recreación y la dependencia

Los jugadores patológicos no representan un grupo homogéneo, por lo que varios autores agrupan a los JrP con base en el tipo de juego que practican, sus características conductuales y neurobiológicas. Así, Sharpe (2002) con base en su modelo biopsicosocial propone la existencia de dos grupos de jugadores. El primer grupo son jugadores de máquinas, cuyo interés primordial es escaparse de los problemas emocionales y de situaciones estresantes. El segundo grupo son aquellos jugadores que apuestan en carreras de caballos o juegan en casinos, son buscadores de sensaciones extremas y durante el juego pretenden incrementar el nivel de excitación o arousal que les provoca una sensación de bienestar.

El modelo de vías propuesto por Blaszczynski y Nower (2002) distingue tres grupos de jugadores. El primero puede ser nombrado como “jugadores problemáticos conductualmente condicionados”. Son aquellos jugadores excesivos que no presentan afectaciones patológicas a nivel psicológico, neurobiológico o conductual como causa de su problemática, pero pierden el control sobre el juego como resultado de una toma de decisiones pobre y mal juicio. Pueden presentar depresión, problemas con sustancias, preocupación excesiva por el juego, pero como consecuencia del JP, no como su causa. Estas personas muestran una buena motivación para ser tratados y por lo general tienen resultados satisfactorios después del tratamiento. El segundo grupo es el de jugadores problemáticos, vulnerables en el ámbito emocional, que poseen altos niveles de psicopatología premórbida incluyendo depresión, ansiedad, dependencia de sustancias, déficit en el manejo del estrés, y utilizan el juego como “alivio” emocional. El tercer grupo son jugadores problemáticos impulsivos con personalidad antisocial, por lo que presentan disfunciones biológicas (neurológicas o neuroquímicas), poseen vulnerabilidad psicosocial, se caracterizan por tener altos grados de impulsividad o déficit de atención, dependencia de sustancias, baja tolerancia a la frustración, alta búsqueda de sensaciones, problemas de relaciones sociales y antecedentes familiares de conductas antisociales. Este tipo de jugadores por lo general empiezan a edad muy temprana, muestran una motivación muy baja para buscar ayuda, así como resultados pobres ante el tratamiento.

Los estudios sobre las adicciones conductuales y a sustancias han proporcionado evidencia de que no sólo la disponibilidad y el acceso al objeto de adicción lleva a la conducta adictiva dado que, en realidad, un porcentaje bajo de los individuos que

tienen acceso al objeto de adicción presentan la pérdida del control sobre la conducta y manifiestan el trastorno adictivo. Para entender este fenómeno de transición, del uso recreativo del juego a la adicción, se han identificado varios factores implicados. Jacobson (1986) propone dos factores importantes que predisponen al desarrollo de la conducta adictiva: 1) un estado fisiológico que puede ser en exceso depresivo o excitado (también se define como un bajo o un alto arousal, respectivamente) que hace que el sujeto reaccione de determinada manera ante ciertos estímulos con alto potencial reforzante. 2) La naturaleza psicológica de la persona, que proviene de sus experiencias del desarrollo y de factores sociales que hacen que no se sienta satisfecha consigo misma, o que se sienta rechazada o fracasada. Si el sujeto se siente insatisfecho tiende a escapar de la realidad y a fantasear con situaciones hipotéticas de éxito, reconocimiento, etc.

Leary y Dickerson (1985) argumentan que el arousal o grado de reactivación ante los estímulos, es un elemento determinante, dado que influye en la conducta de juego de acuerdo con las experiencias que busca cada individuo, de modo que algunos buscan grandes riesgos para elevar sus niveles de excitación, mientras que otros no requieren de sensaciones tan fuertes para sentirse bien.

Blaszczynski y Nower (2002) y Sharpe (2002) destacan la importancia del factor de acceso a la actividad de juego aunado al factor del medio ambiente, donde las personas suelen jugar porque esto las hace sentirse bien e importantes. Asimismo, es relevante el factor relacionado con la susceptibilidad personal hacia el efecto reforzante de un estímulo condicionado y hacia los castigos. Los procesos cognitivos también se consideran como un factor que interviene en la transición entre la recreación y el trastorno del JP, los cuales se revisarán en el siguiente apartado

Características cognitivo-conductuales de los jugadores patológicos

Características cognitivas

Como ya se mencionó, la conducta de juego es una actividad muy antigua; sin embargo, su estudio sistematizado en realidad empezó hace poco tiempo y ha despertado el interés de investigadores en diferentes áreas relacionadas con las características cognitivas, conductuales, de personalidad, neurobiológicas, sociales, entre otras.

El factor cognitivo es considerado, por varios autores, como un aspecto muy importante tanto para la adquisición como para el mantenimiento del trastorno de JP. Sharpe (2002) argumenta que los sesgos y las distorsiones cognitivos en los JrP dan lugar a las creencias irracionales, que son descritas de forma amplia en este tipo de población. Los JrP suelen crear interpretaciones erróneas sobre su percepción de juego,

también establecen relaciones irracionales entre distintos elementos del juego, los cuales se han registrado a través del método de las verbalizaciones irracionales o pensamiento en voz alta. Se ha reportado que los JrP crean pensamientos subjetivos y erróneos acerca del juego y sus posibilidades de influir en los resultados, a pesar de que los juegos de azar son incontrolables e impredecibles.

Dentro del término pensamiento irracional se han englobado distorsiones o errores cognitivos, desde la creencia en la suerte o la ilusión de control, hasta el pensamiento supersticioso o la personificación de la máquina (Labrador et al., 2008). En un estudio realizado por Mañoso et al. (2004) se analizaron diferentes tipos de sesgos cognitivos presentes en las verbalizaciones de los JrP mientras jugaban, y distinguieron las siguientes ocho categorías de distorsiones cognitivas:

1. Ilusión de control: creencia en que los resultados del juego dependen más de la propia actividad que del azar.
 2. Suerte como responsable de los resultados: referencia a la suerte personal como un factor predictivo o explicativo de los resultados del juego.
 3. Predicciones: predicciones particulares sobre los resultados anteriores o hacia una sensación o intuición.
 4. Azar como proceso autocorrectivo: creencia en que la probabilidad de un evento futuro aumenta cuanto mayor es la racha anterior del suceso contrario.
 5. Perder por poco: el jugador cree que “ha estado cerca” del premio y, como consecuencia, existen mayores probabilidades de que el éxito esté muy próximo.
 6. Supersticiones: asociaciones accidentales entre un determinado evento o conducta y un premio, lo cual “aumenta” la probabilidad de ganar.
 7. Fijación en las frecuencias absolutas: se mide el éxito en el juego considerando sólo cuánto se gana sin tener en cuenta lo que se ha perdido.
- Personificación de la máquina: atribución de cualidades humanas a la máquina, como, por ejemplo, intenciones.

Mañoso et al., (2004) plantean que es importante identificar el tipo del pensamiento irracional o de distorsión cognitiva predominante en cada JrP, dado que esto tiene importancia clínica, además de que contribuye en la explicación de los mecanismos cognitivos implicados en el JP. Al analizar las verbalizaciones de 80 JrP y 80 controles, se encontró que el grupo de jugadores presentó un porcentaje superior de distorsiones cognitivas del tipo: predicciones, considerar el azar como un proceso autocorrectivo y personificaciones de la máquina, las cuales fueron consideradas como las más relevantes para el desarrollo y mantenimiento de la conducta de JP.

Las actitudes y rasgos de personalidad también se han considerado como características implicadas en la adquisición y mantenimiento del JrP. Así, Breen y Zuckerman (1999) sugieren que las creencias y actitudes positivas ante el juego se relacionan con la fase de adquisición del JP, mientras que los rasgos impulsivos y de

búsqueda persistente de sensaciones se relacionan con el mantenimiento de este trastorno.

A lo largo del estudio del JP como trastorno conductual, los investigadores han observado que los JrP, además de las distorsiones cognitivas relacionadas con los elementos del juego, poseen características específicas de distintos procesos cognitivos que contribuyen a la evolución del trastorno. Así, van Holst et al., (2010), con base en evidencias neuropsicológicas y de neuroimagen, distinguen cuatro procesos cognitivo-emocionales implicados en el JP, entre los cuales ponen el énfasis en la presencia de la impulsividad y un trastorno en el funcionamiento ejecutivo y toma de decisiones.

Las funciones ejecutivas (FE) se definen como las más complejas del ser humano, ya que están dirigidas a responder de manera adaptativa a las situaciones novedosas, además de que son la base de muchas habilidades cognitivas, emocionales y sociales (Lezak et al., 2004). En varios estudios sobre el funcionamiento ejecutivo de los JrP se ha reportado el déficit en estas funciones.

La flexibilidad cognitiva es una de las FE que se relaciona con la capacidad de adaptar una conducta a cambios que suceden en el medio ambiente. Varios autores reportaron dificultades en este proceso cognitivo en los JrP, quienes obtuvieron un mayor número de errores perseverativos en comparación con el grupo control (Goudriaan et al., 2006; Marazziti et al. 2008; Forbush et al., 2008); asimismo, se identificaron dificultades en la capacidad de alternancia cognitiva (Kertzman et al. 2008), entre otras características. Los problemas en la flexibilidad cognitiva se reportan con frecuencia en los JrP, de hecho, van Holst et al. (2010) mencionan la existencia de una hipótesis relacionada con la inflexibilidad cognitiva en los JrP, la cual es responsable del comportamiento repetitivo y mala toma de decisiones que caracteriza a estas personas.

La capacidad de toma de decisiones en los JrP, medida principalmente a través de Iowa Gambling Task (IGT), se caracteriza por dificultades para posponer la gratificación inmediata, una mayor velocidad de respuesta (como una muestra de falta de premeditación en la toma de decisiones) y menor capacidad de cambio de estrategias ante las pérdidas o castigos. La mala toma de decisiones, aunada a fallas en la flexibilidad cognitiva podría explicar la persistencia de los JrP en la conducta de juego (Goudriaan et al. 2006; Brand et al. 2005; Linnet et al. 2006). En este sentido, Goudriaan et al. (2005) propusieron que uno de los mecanismos asociados al despliegue del JP son dificultades en la regulación de la conducta debido a la insensibilidad a los castigos. Los autores basan esta hipótesis en la observación de la persistencia excesiva en el juego de cartas (una tarea también relacionada con la toma de decisiones) por parte de JrP, a pesar de las pérdidas considerables de dinero.

También se ha identificado déficit en otras FE en los JrP, como la memoria de trabajo (Forbush et al., 2008; Goudriaan et al., 2006; Marazziti et al., 2008; Leiserson y Pihl, 2007) y en la capacidad de generación, medidas a través de la fluidez verbal y no verbal (Roca et al., 2008; Kalechstein et al. 2007).

Otra característica cognitiva importante que se ha descrito en los JrP, igual que en los dependientes a sustancias, es la presencia de la impulsividad, o bien, déficit en el

control inhibitorio. A nivel de investigación, la presencia de la impulsividad en los JrP se ha detectado mediante distintos instrumentos como las escalas sobre las características del comportamiento y sobre los rasgos de personalidad; también se han utilizado las tareas de control inhibitorio para estudiar la impulsividad en los JrP. Al contrastar los puntajes en JrP y los controles, los más altos fueron registrados en el autorreporte de la escala de impulsividad de Barratt (BIS-11) (Fuentes et al., 2006). En este mismo estudio, al no encontrar diferencias entre los JrP y el grupo control en tareas que miden el control inhibitorio motor, los autores concluyeron que la presencia de la impulsividad en los JrP no se debe a la impulsividad motora, sino a las dificultades en la integración y procesamiento de información que dan lugar a las conductas no premeditadas. La presencia de la impulsividad medida a través de la BIS-11 en los JrP con antecedentes de TDAH en la infancia, fue reportada por Rodríguez-Jiménez et al. (2006). También fue detectada la presencia de conductas impulsivas en JrP con otro tipo de instrumentos, como el autorreporte de Multidimensional Personality Questionnaire (Slutske et al. 2005).

En los estudios donde se midió la capacidad del control inhibitorio en los JrP se describe que estos individuos muestran un mayor número de errores de interferencia en la tarea stroop en comparación con los controles, un tiempo de ejecución significativamente menor en la tarea de trazar el círculo y un tiempo de reacción mayor para inhibir la respuesta motora puesta en marcha en la tarea de Stop Signal Task (Goudriaan et al., 2006), así como más tiempo de ejecución aunado a un mayor número de errores de comisión y de omisión en tareas Go/no-go y CPT (Kertzman et al., 2008). Los resultados de tales estudios indican la presencia del déficit sistemático en el control inhibitorio en los JrP como parte de su perfil cognitivo.

Con base en la propuesta de que el JP puede fungir como un modelo para estudiar los mecanismos de la conducta adictiva, debido a que los JrP despliegan una conducta de dependencia sin consumo de sustancias tóxicas, en varios estudios se comparó el desempeño en tareas que miden el funcionamiento ejecutivo entre los JrP y dependientes a sustancias. Las conclusiones de tales estudios destacan que el desempeño de los JrP en diversas tareas del funcionamiento ejecutivo (control de impulsos, control de interferencia, flexibilidad cognitiva y planeación) se asemeja al de los pacientes con alcoholismo (Goudriaan et al., 2006; Lawrence et al., 2009). Sólo que en el caso de los pacientes dependientes de sustancias, el déficit ejecutivo también puede estar asociado a un déficit cognitivo, como es el caso del estudio de Lawrence et al. (2009), donde se describe que el grupo de pacientes con alcoholismo, a diferencia de los JrP, muestran deterioro en otras funciones cognitivas, además de la impulsividad.

Con base en estas investigaciones se concluye que los JrP presentan problemas cognitivos relacionados, por un lado, con pensamientos y creencias irracionales, y por otro con el déficit en procesos cognitivos, donde predomina el funcionamiento ejecutivo caracterizado por la falta de flexibilidad cognitiva, pobre control de impulsos y toma de decisiones inadecuada. El déficit en las FE está relacionado de manera estrecha con la adquisición y mantenimiento de la conducta adictiva tanto en

dependientes a sustancias como en los JrP, y por esta razón representa un aspecto importante en la investigación y el manejo preventivo y terapéutico de estas patologías.

Características conductuales y de personalidad

Las características conductuales y de personalidad también se han estudiado en la población de JrP con el propósito de identificar desviaciones de estas conductas y relacionarlas con la explicación de los mecanismos subyacentes al JP. De esta manera se identificaron varias conductas características de los JrP, y una de éstas es la conducta de persecución (*chasing* en inglés) que fue descrita por Lesieur (1984), como la acción de jugar y perder, y luego seguir jugando para ir por más. Es decir, entre más dinero se pierde en el juego, más persistente es la conducta de seguir jugando. Según los autores, esta característica está presente en todos los jugadores patológicos. Otra característica de personalidad importante es la alta búsqueda de sensaciones, de la cual se han encontrado correlatos biológicos y una alta incidencia de heredabilidad. La búsqueda de sensaciones se refiere a vivir experiencias novedosas con la finalidad de experimentar placer. De acuerdo con las investigaciones, los altos buscadores de sensaciones necesitan mayores niveles de excitación del SNC, por esta razón se ha propuesto que, a través del juego, los JrP buscan mantener el grado de excitación necesario sin importar las pérdidas y las consecuencias de esta actividad (Breen y Zuckerman, 1999). En este mismo sentido, Brand et al. (2005) plantean que una de las necesidades cotidianas más marcadas en pacientes con JP es la toma de riesgos excesivos e incontrolados que dan lugar a problemas sociales y financieros. Asimismo, se ha observado que presentan conductas apresuradas e impulsivas que están orientadas a la obtención de recompensas pequeñas e inmediatas, sin ser capaces de modular sus respuestas para obtener mayores recompensas a largo plazo (van Holst et al., 2009).

Otras características encontradas en los JrP son mayores síntomas de TDAH que en el grupo control, tanto actuales como de la infancia, presencia de síntomas de ansiedad y depresión (Goudriaan et al., 2006), dependencia a las recompensas, pobre autocontrol (Forbush et al., 2008), trastornos alimentarios y de neurodesarrollo, que son expresados por medio de una alta incidencia de antecedentes de dislexia, problemas del desarrollo motor y de articulación, enuresis, onicofagia, así como traumatismos y complicaciones perinatales (Regard et al., 2003).

Características neurofuncionales de los jugadores patológicos

Dado que el JP es un trastorno conductual clasificado como un trastorno adictivo no

relacionado con sustancias, desde los primeros estudios surgió la pregunta: ¿existen cambios funcionales en el SNC que subyacen a la manifestación de la ludopatía?

De acuerdo con la literatura y los apartados anteriores del presente capítulo, los JrP manifiestan una alta sensibilidad hacia las recompensas y una baja sensibilidad hacia los castigos, por lo que la conducta asociada con juegos de azar se orienta hacia la búsqueda de recompensas, sin tomar en cuenta las consecuencias (Goudriaan et al., 2004). Con el fin de determinar si el cambio conductual en la sensibilidad ante castigos y recompensas posee un sustrato neurofisiológico en los JrP, Reuter et al. (2005) registraron la activación cerebral a través de la fMRI ante una tarea relacionada con pérdidas y ganancias. Estos autores reportaron un decremento en la activación cerebral en el estriado ventral y en la corteza prefrontal ventro-medial (CPFVM) ante las ganancias monetarias en los JrP en comparación con los controles, asociado a una correlación negativa entre la actividad del estriado ventral y la severidad de los problemas con el juego. Por su parte, Tanabe et al. (2007), mediante la fMRI, también demostró una hipoactivación de la CPFVM ante la ejecución del IGT en JrP comórbidos con dependencia a sustancias, igual que en el grupo de dependientes de sustancias sin JP, ambos grupos comparados con participantes controles.

Resultados semejantes fueron encontrados por De Ruiter et al. (2009), en un estudio realizado con JrP, fumadores y personas control. Los autores observaron que los JrP tuvieron un desempeño considerablemente inferior al ejecutar la tarea de pérdidas y ganancias, con respecto a los otros dos grupos. Además, los JrP, como en el estudio anterior, mostraron una hipoactivación de la CPFVM derecha en comparación con los controles ante las ganancias monetarias. Durante las pérdidas se registró una mayor activación en el operculum frontal derecho, la corteza insular y en la región subtalámica en los grupos de JrP y fumadores en comparación con el grupo control. En ambos estudios se concluyó que la hipoactivación de la CPFVM ante las ganancias monetarias se asocia con baja sensibilidad ante las recompensas.

Asimismo, ante la exposición a videos relacionados con el juego, los JrP reportaron un nivel de craving mucho más alto que el grupo control, aunado a un decremento significativo en la activación cerebral en las regiones cortico-limbico-estriatales, de manera particular en la corteza frontal y orbitofrontal, núcleo caudado, ganglios basales, tálamo y cíngulo anterior ventral. De Ruiter et al. (2009) concluyeron que el decremento en la actividad cerebral en los JrP, en las regiones mencionadas, se relaciona con bajo control de impulsos y baja sensibilidad ante las recompensas, lo cual se asemeja al patrón de activación cerebral de los dependientes a sustancias expuestos a estímulos cuyo contenido se relaciona con el consumo de sustancias (Potenza et al., 2003b). Además, se ha observado un decremento en la activación en el giro frontal superior y en el giro frontal medio del hemisferio izquierdo de la corteza prefrontal en los JrP, en comparación con los controles ante la ejecución de la tarea stroop palabra-color, relacionada con el control inhibitorio de interferencia (Potenza et al., 2003a).

En conclusión, es posible observar que los JrP presentan un patrón específico de activación cerebral que subyace al funcionamiento cognitivo. Este patrón se caracteriza por una disminución en la activación en las regiones cortico-límbico-estriatales ante

procesos asociados con la recompensa, la relevancia motivacional del estímulo, control inhibitorio y toma de decisiones. De acuerdo con Potenza (2014), estas características neurofuncionales de los JrP son compatibles con las observadas en otros trastornos que implican dificultades en el control de impulsos, tales como el trastorno por el uso de alcohol o atracones.

Sistemas de neurotransmisión y juego patológico

De acuerdo con la literatura, los principales sistemas de neurotransmisión que se han relacionado con el JP son el noradrenérgico, el serotoninérgico, el dopaminérgico y el opioide (Potenza, 2008).

El sistema noradrenérgico (NA) está involucrado en la regulación de los niveles de arousal y de activación autonómica, en particular de tipo simpático, como lo es el incremento en la tasa de ritmo cardíaco y del estado de alerta. En los JrP se ha observado un aumento de NA cuando ellos comienzan a ganar en el juego y cuando esta racha de ganancias termina (Sinohara et al., 1999). Algunas señales fisiológicas como el aumento del ritmo cardíaco y de los niveles de cortisol en saliva se han encontrado en JrP mientras juegan (Meyer et al., 2000). También se ha asociado la inhabilidad de los jugadores patológicos para mostrar un adecuado control de impulsos con el aumento de la actividad del sistema nervioso simpático durante el juego (Krueger et al., 2005) y con la hiperactivación de los mecanismos encargados de la regulación del estrés (Meyer et al., 2004).

Existe evidencia que indica que la manifestación del JP se asocia con la presencia de bajos niveles de serotonina. Por ejemplo, se ha visto que los pacientes con trastornos que implican problemas en el control de impulsos, incluyendo el JP, poseen bajos niveles del ácido *o*-hidroxindolacético, metabolito de la serotonina (Nordin y Eklundh, 1999). Asimismo, se ha observado un efecto parecido al high tras la administración de un agonista parcial de serotonina en JrP, lo cual no se presentó en personas del grupo control. Este mismo efecto de la administración de un agonista de serotonina también se ha descrito en dependientes de sustancias (Potenza, 2008). Se ha reportado que una de las características comórbidas frecuentes del JP es la presencia de altos niveles de ansiedad. Así, la administración de un inhibidor de la recaptura de la serotonina (citalopram) a un JrP con ansiedad comórbida se relaciona con una disminución en los niveles tanto de ansiedad como de la manifestación de la conducta del juego. En otra fase de este estudio, la administración del placebo, en lugar de citalopram, se asoció con la reanudación de la conducta de juego y con la reaparición de síntomas de ansiedad; a diferencia de los individuos que siguieron con el tratamiento del fármaco, quienes mantuvieron la mejoría de los síntomas de ansiedad y del JP y (Grant y Potenza, 2006).

El sistema dopaminérgico (DA) juega un papel importante en los procesos de

reforzamiento de conductas y el valor que se le adjudica a las recompensas y a los castigos. Los estudios en genética molecular asocian el alelo TaqA1 del gen del receptor DRD2 con conductas adictivas como la dependencia de sustancias y el JP (Comings, 1998). Algunos estudios sobre dependencia de sustancias y JP han encontrado que la densidad de los receptores D2 y la magnitud del aumento en la concentración de DA, son factores que predicen la respuesta hedónica subjetiva ante un estímulo placentero (Volkow et al., 1999; Jentsch y Pennington, 2014). Otra evidencia de la implicación del sistema DA en el JP son los estudios con pacientes que están bajo tratamiento con agonistas de DA, como el Parkinson y el síndrome de piernas inquietas; en ellos, se ha observado que este tratamiento se asocia con la aparición de comportamientos como hipersexualidad y JP, al parecer, debido a una alteración en la regulación de la vía de recompensa dopaminérgica (Dodd et al., 2005; Driver-Dunckley et al., 2007). La farmacoterapia con antagonistas de la DA ha mostrado eficacia en el tratamiento del alcoholismo; sin embargo, no hay suficiente evidencia de su eficacia en JrP (McElroy et al., 2008).

Por último, se sabe que el sistema opioide está implicado en procesos hedónicos y de procesamiento de recompensas a través de la modulación de la neurotransmisión en la vía mesolímbica que involucra al ATV, NAcc y amígdala (Spanagel et al., 1992). Con base en estos hallazgos se ha determinado que el tratamiento con antagonistas opioides ha sido efectivo para reducir el craving hacia el juego (Kim et al. 2001).

Los modelos de estudio del JP permiten reconocer su similitud con la dependencia de sustancias, también han permitido identificar factores en común que ayudan a indagar sobre la compleja etiología del trastorno y sus predictores (Rash et al., 2016). No obstante, muchos de los resultados que se han obtenido no son consistentes y las muestras que se obtienen muchas veces se limitan a ciertos grupos étnicos o a un solo sexo, por lo que aún falta mucho por estudiar sobre este trastorno (Potenza, 2008). Una de las prioridades actuales sigue siendo el desarrollo de un tratamiento que integre la intervención psicológica y conductual, el tratamiento de los trastornos comórbidos y las disfunciones subyacentes al JP como es la impulsividad, así como el manejo farmacológico.

Conclusiones
Con base en la información expuesta en este capítulo, es evidente que el JP es un trastorno adictivo con características clínicas, cognitivo-conductuales y neurofuncionales específicas. Los efectos del JP son igual de devastadores para la salud e integridad personal, como los de cualquier trastorno adictivo que implica el uso de sustancias. El perfil cognitivo-conductual de los JrP se caracteriza por una alteración en la sensibilización ante la gratificación y el castigo, incremento exacerbado de la relevancia atribuida al juego, falta de control de impulsos y déficit en el funcionamiento ejecutivo.

Los cambios significativos en el funcionamiento del SNC que subyacen a estas características conductuales, hacen que el trastorno del JP sea crónico, recidivante y de difícil tratamiento, sobre todo si éste se presenta en comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos. Por lo tanto, es muy importante continuar estudiando esta patología de manera sistemática como identidad clínica propia, con el propósito de perfeccionar las

técnicas y estrategias de intervención ya existentes, así como para desarrollar métodos nuevos de tratamiento y prevención. Por otro lado, varias características tanto cognitivo-conductuales como neurofuncionales identificadas en el JP son semejantes a las observadas en otros trastornos relacionados con el problema de control de impulsos, como por ejemplo, el desorden por el uso de sustancias. De esta manera, el JP puede fungir como un modelo en humanos para el estudio de los mecanismos de la conducta adictiva.

Referencias

- Alessi, S.M., Petry, N.M., (2003). Pathological Gambling Severity is Associated with Impulsivity in a Delay Discounting Procedure. *Behavioral Processes*, 64, 345-354.
- American Psychiatric Association (APA) (2002). Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales DSM-IV-TR. Barcelona: Masson.
- American Psychiatric Association (APA) (2013). Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales DSM-5. Barcelona: Masson.
- Bechara, A. (2005). Decision Making, Impulse Control and Loss of Willpower to Resist Drug: A Neurocognitive Perspective. *Nature Neuroscience*, 11 (8), 1458-1463.
- Bergh, C., Eklund, T., Södersten, P. y Nordin, C. (1997). Altered Dopamine Function in Pathological Gambling. *Psychological Medicine*, 27, 473-475.
- Blaszczynski, A., Nower, L., (2002). A Pathways Model of Problem and Pathological Gambling. *Addiction* 97, 487-499.
- Boyer, M. y Dickerson, M. (2003). Attentional Bias and Addictive Behaviour: Automaticity in a Gambling-specific Modified Stroop Task. *Addiction*, 98, 61-70.
- Brand, M., Kalbe, E., Labudda, K., Fujiwara, E., Kessler, J. y Markowitsch, H.J. (2005). Decision-making Impairments in Patients with Pathological Gambling. *Psychiatri Research*, 133, 91-99.
- Breen, R.B. y Zuckerman, M. (1999). 'Chasing' in Gambling Behavior: Personality and Cognitive Determinants. *Personality and Individual Differences*, 27, 1097-1111.
- Brevers, D., Cleeremans, A., Tibboel, H., Bechara, A., Kornreich, C., Verbanck, P. y Noël, X. (2011). Reduced Attentional Blink for Gambling-related Stimuli in Problem Gamblers. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 42, 265-269
- Brewer, J.A. y Potenza, M.N. (2008). The Neurology and Genetics of Impulsive Control Disorders: Relationships to Drug Addictions. *Biochemical Pharmacology*, 75(1), 63-75.
- Cavedini, P., Riboldi, G., Keller, R., D'Annuncci, A. y Bellodi, L. (2002). Frontal Lobe Dysfunction in Pathological Gambling Patients. *Biological Psychiatry*, 51(4), 334-341.
- Cía, A.H. (2013). Las adicciones no relacionadas a sustancias: un primer paso hacia la inclusión de las adicciones conductuales en las categoriales vigentes. *Revista de Neuropsiquiatría*, 76(4), 210-217
- Comings, D.E. (1998). Why Different Rules are Required for Polygenic Inheritance: Lessons from Studies of the DRD2 Gene. *Alcohol*, 16, 61-70.
- De Ruiter, M.B., Veltman, D.J., Goudriaan, A.E., Oosterlaan, J., Sjoerds, Z. y Van Den

- Brink, W. (2009). Response Perseveration and Ventral Prefrontal Sensitivity to Reward and Punishment in Male Problem Gamblers and Smokers. *Neuropsychopharmacology*, 34, 1027-1038.
- Dodd, M.L., Klos, K.L., Bower, J.H., Geda, Y.E., Josephs, K.A. y Ahlskeg, J.E. (2005). Pathological Gambling Caused by Drugs Used to Treat Parkinson Disease. *Archives of Neurology*, 62, 1377-1381.
- Driver-Dunckley, E.D., Noble, B.N., Hentz, J.G., Evidente, V.G., Caviness, J.N., Parish, J. (2007). Gambling and Increased Sexual Desire with Dopaminergic Medications in Restless Legs Syndrome. *Clinical Neuropharmacology*, 30(5), 249-555.
- Reuter, J., Raedler, T., Rose, M., Hand, I., Gläscher, J. & Büchel, C. (2005). Pathological Gambling is Linked to Reduced Activation of the Mesolimbic Reward System. *Nature Neuroscience*, 8(2), 147-148.
- Duncan, A.M. (2015). *Gambling with the Myth of the American Dream*. Reino Unido: Routledge.
- Dunstan, R. (1997). *Gambling in California*. Sacramento: California Research Bureau, California State Library.
- Echeburúa Odriozola, E., Baez-Gallo, C., Fernández-Montalvo, J. y Páez-Rovira, D. (1994). Cuestionario de juego patológico de South Oaks (SOGS): validación Española. *Análisis y Modificación de Conducta*, 20(74).
- Forbush, K., Shaw, M., Graeber, M., Hovick, L., Meyer, V., Moser, D., Bayless, J., Watson, D., Black, S.W. (2008). Neuropsychological Characteristics and Personality Traits in Pathological Gambling. *CNS Spectrums*, 13 (4), 306-315.
- Fuentes, D., Tavares, H., Artes, R. y Gorenstein, A.R. (2006). Self-reported and Neuropsychological Measures of Impulsivity in Pathological Gambling. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 12(6), 907-912.
- Goldstein, R.Z. y Volkow, M.D. (2002). Drug Addiction and its Underlying Neurobiological Basis: Neuroimaging Evidence for the Involvement of the Frontal Cortex. *American Journal of Psychiatry*, 159(10), 1642-1652.
- Goudriaan, A.E., Oosterlaan, J., De Beurs, E. y Van Den Brink, W. (2008). The Role of Self-reported Impulsivity and Reward Sensitivity versus Neurocognitive Measures of Disinhibition and Decision-making in the Prediction of Relapse in Pathological Gamblers. *Pathological Medicine*, 38, 41-50.
- Goudriaan, A., Oosterlaan, J., de Beurs, E. y Van den Brink, W. (2006). Neurocognitive Functions in Pathological Gambling: A Comparison with Alcohol Dependence, Tourette Syndrome and Normal Controls. *Addiction*, 101, 534-547.
- Goudriaan, A., Oosterlaan, J., de Beurs, E. y Van den Brink, W. (2005). Decision Making in Pathological Gambling: A Comparison between Pathological Gamblers, Alcohol Dependents, Persons with Tourette Syndrome, and Normal Controls. *Cognitive Brain Research*, 23, 137-151.
- Goudriaan, A., Oosterlaan, J., de Beurs, E. y Van den Brink, W. (2004). Pathological Gambling: A Comprehensive Review of Biobehavioral Findings. *Neuroscience*

and Biobehavioral Review, 28 123-141.

- Grant, J.E. y Potenza, M.N. (2006). Escitalopram Treatment of Pathological Gambling with Co-occurring Anxiety: An Open-label Pilot Study with Double-blind Discontinuation. *Int. Journal of Clinical Psychopharmacology*, 21, 203-209.
- Griffiths, M. (2009). Gambling Addictions. En Browne-Miller, A. (Eds.). *The Praeger International Collection on Addictions: Behavioral Addictions from Concept to Compulsion*, vol. 4. (pp. 235-258). EUA: Praeger.
- Iancu, I., Lowengrub, K., Dembinsky, Y., Kotler, M. Y Dannon, P.N. (2008). Pathological Gambling. An Update on Neuropathophysiology and Pharmacotherapy. *CNS Drugs*, 22(2), 123-138.
- Jacobs, D.F. (1986). A general Theory of Addictions: A New Theoretical Model. *Journal of Gambling Behavior*, 2(1), 16-31.
- Jentsch, J.D. y Pennington, Z.T. (2014). Reward, Interrupted: Inhibitory Control and its Relevance to Addictions. *Neuropharmacology*, 76(0), 479-486.
- Jentsch, J.D. y Taylor, J.R. (1999). Impulsivity Resulting from Frontostriatal Dysfunction in Drug Abuse: Implications for the Control of Behavior by Reward-related Stimuli. *Psychopharmacology*, 146, 373-390.
- Kalechtein, A.D., Fong, T., Rosenthal, R.J., Davis, A., Vanyo, H. y Newton, T.F. (2007). Pathological Gambling Demonstrate Frontal Lobe Impairment Consistent with that of Methamphetamine Dependent Individuals. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 19, 298-303.
- Kertzman, S., Lowengrub, K., Aizer, A., Vainder, M., Kotler, M., Dannon, P.N., (2008). Go-no-go Performance in Pathological Gamblers. *Psychiatry Res.*, 161, 1-10.
- Kertzman, S., Lowengrub, K., Aizer, A., Nahum, Z. B., Kotler, M. y Dannon, P. (2006). Stroop Performance in Pathological Gamblers. *Psychiatry*, 142, 10.
- Kim, S.W., Grant, J.E., Adson, D.E. y Shin, Y.C. (2001). Double-blind Naltrexone and Placebo Comparison Study in the Treatment of Pathological Gambling. *Biological Psychiatry*, 49(11), 914-921.
- Koob, G.F. y Volkow, N.D. (2010). Neurocircuitry of Addiction, *Neuropsychopharmacology*, 35, 217-238.
- Koob, G.E. y LeMoal, M. (2008). Addiction and the Brain Antireward System. *Annual Review of Psychology*, 59, 29-53.
- Koob, G.E. y LeMoal, M. (2006). *Neurobiology of Addiction*. San Diego: Elsevier.
- Krueger, T.H., Schedlowski, M. y Meyer, G. (2005). Cortisol and Heart Rate Measures during Casino Gambling in Relation to Impulsivity. *Neuropsychobiology*, 52(4), 206-211.
- Labrador, F.J., Mañoso, V. y Fernandez-Alba, A. (2008). Distorsiones cognitivas y resultado del tratamiento en el juego patológico. *International Journal of Psychology and Psychological Therapy*, 8 (3) 387-399.
- Larry L.A. (Ed.), LCADC CPGC y Karmen K. Boehlk B.A. (2014). Pathological Gambling: A General Overview. *Journal of Psychoactive Drugs*, 44(1), 27-37.
- Lawrence, A.J., Luty, J., Bogdan, N.A., Sahakian, B.J. y Clark, L. (2009). Problem

- Gamblers Share Deficits in Impulsive Decision-making with Alcohol-Dependent Individuals. *Addiction*, 104, 1006-1015.
- Leary, K. y Dickenson, M. (1984). Levels of Arousal in High- and low- Frequency Gamblers. *Behaviour Research and Therapy*, 23 (6), 635-640.
- Leiserson, V., Pihl, R.O., (2007). Reward-sensitivity, Inhibition of Reward-seeking, and Dorsolateral Prefrontal Working Memory Function in Problem Gamblers not in Treatment. *J. Gambl. Stud.* 23, 435-455.
- Lesieur, H.R., Blume, S.B. (1987). The South Oaks Gambling Screen (SOGS): A New Instrument for the Identification of Pathological Gamblers. *Am J Psychiatry*, 144, 1184-1188.
- Lezak, M.D., Howieson, D.B. y Loring, D.W. (2004). *Neuropsychological Assessment*, 4a ed. Nueva York: Oxford University Press.
- Linnet, J., Rojskjaer, S., Nygaard, J., Maher, B.A., (2006). Episodic Chasing in Pathological Gamblers Using the Iowa Gambling Task. *Scand. J. Psychol.* 47, 43-49.
- Haugen, D.M. (2006). *Legalized Gambling. Contemporary Issues Companion*. Nueva York: Infobase Publishing.
- Mañoso, V., Labrador, F.J. y Fernandez-Alba, A. (2004). Tipo de distorsiones cognitivas durante el juego en jugadores patológicos y no jugadores. *Psicothema*, 16 (4), 576-581.
- Marazziti, D., Catena, D.M., Conversano, C., Consoli, G., Vivarelli, L., Mungai, F., Di, N.E., Golia, F., (2008). Executive Function Abnormalities in Pathological Gamblers. *Clin. Pract. Epidemiol. Ment. Health*, 4, 7.
- McElroy, S.L., Nelson, E.B., Welge, J.A., Kaehler, L. y Keck, PE Jr. (2008). Olanzapine in the Treatment of Pathological Gambling: A Negative Randomized Placebo-controlled Trial. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 69(3), 433-440.
- McMillen, J. (1996). Understanding Gambling: History, Concepts, and Theories. En J., McMillen (Ed.). *Gambling Cultures: Studies in History and Interpretation*. Nueva York: Routledge.
- Meyer, G., Hauffa, B.P., Schedlowski, M., Pawlak, C., Stadler, M.A. y Exton, M.S. (2000). Casino Gambling Increases Heart Rate and Salivary Cortisol in Regular Gamblers. *Biological Psychiatry*, 48, 948-953.
- Meyer, G., Schwertfeger, J., Exton, M.S., Janssen, O.E., Knapp, W., Stadler, M.A. (2004). Neuroendocrine Response to Casino Gambling in Problem Gamblers. *Psychoneuroendocrinology*, 29, 1272-1280.
- Molde, H., Pallesen, S., Saetrevik, B., Hammerborg, D. K., Laberg, J. C. y Johnsen, B. H. (2010). Attentional Biases among Pathological Gamblers. *International Gambling Studies*, 10(1), 45-59.
- Nordin, C. y Eklundh, T. (1999). Altered CSF 5-HIAA Disposition in Pathologic Male Gamblers. *CNS Séctrums*, 4(12), 25-33.
- Ocean, G. y Smith, G. J. (1993). Social Reward, Conflict, and Commitment: a Theoretical Model of Gambling Behavior. *Journal of Gambling Studies*, 9 (4), 321-339.
- Oei, T.P. y Gordon, L.M. (2008). Psychosocial Factors Related to Gambling

- Abstinence and Relapse in Members of Gamblers Anonymous. *Journal of Gambling Studies*, 24(1), 91-105.
- Potenza, M.N. (2008). The Neurobiology of Pathological Gambling and Drug Addiction: An Overview and New Findings. *Philosophical Transactions of The Royal Society B*, 363, 3181-3189.
- Potenza, M. N., Leung, H., Blumberg, H.P., Peterson, B.S., Fulbright, R.K., Lacadie C.M. (2003a). A fMRI Stroop Task Study of Ventromedial Prefrontal Cortical Function in Pathological Gambling. *American Journal of Psychiatry* 160 (11), 1990-1994.
- Potenza, M.N., Steinberg, M.A., Skudlarski, P., Fulbright, R.K., Lacadie, C.M., Wilber, M.K. (2003b). Gambling Urges in Pathological Gambling: a Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *Archives of general Psychiatry*, 60(8), 828-836.
- Rash, C.J., Weinstoch, J. y Patten, R.V. (2016). A Review of Gambling Disorder and Substance Use Disorders. *Substance Abuse and Rehabilitation*, 6(7), 3-13.
- Regard, M., Knoch, D., Gütling, E. y Landis, T. (2003). Brain Damage and Addictive Behavior: A Neuropsychological and Electroencephalogram Investigation with Pathological Gamblers. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 16(1), 47-53.
- Reilly, C. y Smith, N. (2013). The Evolving Definition of Pathological Gambling in the DSM-5. National Center for Responsible Gaming. Recuperado de www.ncrg.org/resources/white-papers.
- Reuter, J., Raedler, T., Rose, M., Hand, I., Gläscher, J. y Büchel, C. (2005). Pathological Gambling is Linked to Reduced Activation of the Mesolimbic Reward System. *Nature Neuroscience*, 8(2), 147-148.
- Robinson, T.E. y Berridge, K.C. (1993). The Neural Basis of Drug Craving: An Incentive-sensitization Theory of Addiction. *Brain Research Reviews* 18, 247-291.
- Roca, M., Torralva, T., Lopez, P., Cetkovich, M., Clark, L., Manes, F., (2008). Executive Functions in Pathologic Gamblers Selected in an Ecologic Setting. *Cognitive. Behaviour. Neurol.* 21, 1-4.
- Rodriguez-Jimenez, R., Avila, C., Jimenez-Arriero, M.A., Ponce, G., Monasor, R., Jimenez, M., Aragues, M., Hoenicka, J., Rubio, G., Palomo, T., (2006). Impulsivity and Sustained Attention in Pathological Gamblers: Influence of Childhood ADHD history. *J. Gambl. Stud.* 22, 451-461.
- Rugle, L., Melamed, L., (1993). Neuropsychological Assessment of Attention Problems in Pathological Gamblers. *J. Nerv. Ment. Dis.* 181, 107-112.
- Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz; Instituto Nacional de Salud Pública; Secretaría de Salud. Encuesta Nacional de Adicciones 2011. Ciudad de México. Recuperado de www.inprf.gob.mx, www.canadic.gob.mx, www.cenadic.salud.gob.mx, www.insp.mx
- Sharpe, L. y Tarrier, N. (1993). Towards a Cognitive-behavioral Theory of Problem Gambling. *British Journal of Psychiatry*, 162, 407-412.
- Sharpe, L. (2002). A Reformulated Cognitive-behavioral Model of Problem Gambling.

- A Biopsychosocial Perspective. *Clinical Psychology Review*, 22, 1-25.
- Sinohara, K., Yanagisawa, A., Kagota, Y., Gomi, A., Nemoto, K., Moriya, E. (1999). Psychological Changes in Pachinko Players; Beta-endorphin, Catecholamines, Immune System Substance and Heart Rate. *Applied Human Science, Journal of Physiological Anthropology*, 18(2), 37-42.
- Slutske, W.S. (2006). Natural Recovery and Treatment-seeking in Pathological Gambling: Results of Two U.S. National Surveys. *The American Journal of Psychiatry*, 163(2), 297-302.
- Slutske, W.S., Caspi, A., Moffitt, T.E. y Poulton, R. (2005). Personality and Problem Gambling: A Prospective Study of a Birth Cohort of Young Adults. *Archives of General Psychiatry*, 62(7), 769-775.
- Spanagel, R., Herz, A. y Shippenberg, T.S. (1992). Opposing Tonically Active Endogenous Opioid Systems Modulate the Mesolimbic Dopaminergic Pathway. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America*, 89(6), 2046-2050.
- Van Holst, R., Van Den Brink, W., Veltman, D.J. y Goudriaan, A.E. (2009). Why Gamblers Fail to Win: A Review of Cognitive and Neuroimaging Findings in Pathological Gambling. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 1200, 1-21.
- Vitaro, F., Arseneault, L. y Tremblay, R.E. (1999). Impulsivity Predictors Problem Gambling in Low SES Adolescent Males. *Addiction*, 94(4), 565-575.

CAPÍTULO 11 EL PLACER DE TOMAR RIESGOS

Jorge Juárez González
Lizette Nayeli Martínez Hernández

Introducción

El concepto de riesgo ha sido definido de múltiples maneras, pero en términos generales puede ser aplicado a cada acción que tenga consecuencias inciertas. Por lo tanto, la toma de riesgos se considera como todas aquellas conductas que implican peligro o daño, pero también brindan la oportunidad de obtener recompensas, en ambos casos, no sólo afectan de manera personal a quien ejecuta la acción, sino que también puede tener repercusiones en otras personas (Leigh, 1999). Algunas conductas consideradas como de riesgo son los deportes extremos, conducir con exceso de velocidad, las prácticas sexuales sin protección, la delincuencia, los juegos de apuestas, entre otras (Balogh et al., 2013). Asimismo, la toma de riesgos ha sido asociada a la conducta impulsiva, incluso algunos autores la describen como una manifestación de impulsividad (Martínez-Selva et al., 2006; Eysenck y Eysenck, 1977). Por su parte, la impulsividad ha sido definida como la falta de premeditación de los resultados futuros (Evenden, 1999), falta de autocontrol (Myrseth y Fishbach, 2009) y la imposibilidad de retardar la gratificación (Evenden y Ryan, 1996). Además, a la impulsividad se le asocia mucho con trastornos neuropsicológicos como la adicción, en la cual tiene un rol clave tanto en el inicio como en el mantenimiento y recaída del consumo de sustancias (Perry y Carroll, 2008; Jentsch et al., 2015; Winstanley et al., 2012). Sin embargo, hasta el momento no se sabe si la toma de riesgos y la impulsividad son conductas interdependientes o no, y en qué grado influyen sobre la vulnerabilidad para desarrollar trastornos adictivos.

Con esta base, entender la impulsividad y su relación con la toma de riesgos se ha convertido en un objetivo clave para identificar factores medioambientales que permitan prevenir y tratar trastornos asociados. En este capítulo se revisará la relación entre la toma de riesgos y la impulsividad, así como el sustrato neurofuncional de dichas conductas y su relación con la conducta adictiva.

Control inhibitorio, impulsividad y toma de riesgos

Control inhibitorio

El control inhibitorio se define como la capacidad de inhibir una respuesta, controlar respuestas automáticas, o bien, suprimir la interferencia de estímulos externos o internos en la ejecución de una tarea, para dar lugar a respuestas reguladas por la atención y el razonamiento (Macleod, 2007; Bari y Robbins, 2013). El control inhibitorio ha sido estudiado en distintos niveles de análisis; por ejemplo, a nivel involuntario se ha relacionado con la inhibición de proyecciones nerviosas o con la inhibición sináptica de ciertas estructuras, traslapadas con la activación de otras; en el nivel voluntario, por lo general es considerado como un subcomponente del control cognitivo, el cual es un proceso supervisor de alto orden que posee la capacidad de regular, coordinar y secuenciar pensamientos y acciones, de acuerdo con metas internas que guían el comportamiento (Miller y Cohen, 2001). Además, el control inhibitorio forma parte del sistema ejecutivo central, llamado así por Baddeley y Hitch (1974) para hacer referencia a un sistema supervisor que se encarga de hacer posible el funcionamiento de la memoria de trabajo, tanto en su modalidad verbal como espacial.

También, el control inhibitorio se ha ubicado dentro de las denominadas funciones ejecutivas (Lezak, 1982), las cuales son considerados procesos cognitivos necesarios para ejecutar conductas eficaces, creativas y adaptadas socialmente. Estas funciones fueron descritas con cuatro componentes: habilidades para plantearse metas, capacidad de planeación, realizar acciones para llevar a cabo las metas propuestas y monitoreo del desempeño realizado (Lezak et al., 2004). En su esquema factorial del funcionamiento ejecutivo, propone tres factores principales que ejercen un papel esencial para la regulación de la conducta y el funcionamiento cognitivo, estos son: control inhibitorio, factor de actualización de la información en la memoria de trabajo y factor del cambio de atención de una tarea a otra. Así, las fallas en el control inhibitorio en tareas de alta demanda cognitiva podrían provocar conductas desorganizadas, como dificultades para alcanzar metas, manifestación de conductas impulsivas y desventajosas, entre otras (Carter et al., 2013).

Algunos autores hacen una distinción entre el control cognitivo y la inhibición de la conducta. Mencionan que el control cognitivo se basa en procesos atencionales que permiten interrumpir o anular de manera parcial o total un proceso mental; mientras que la inhibición de la conducta se enfoca en el comportamiento, por ejemplo, la inhibición de una respuesta preponderante o la demora de una gratificación (Harnishfeger, 1995). De acuerdo con lo anterior, la inhibición se ha clasificado en dos tipos: la inhibición conductual (o motora) y la inhibición cognitiva. Hasta el momento, la inhibición cognitiva es difícil de evaluar en comparación con la inhibición conductual, ya que los pocos paradigmas que se han diseñado requieren que la persona

no ejecute respuestas motoras sino que suspenda de forma mental las respuestas o acciones no deseables mientras se evalúa su actividad cognitiva por medio de técnicas de imagen, como la resonancia magnética funcional (fMRI) o la tomografía por emisión de positrones (PET). Cabe destacar que estos métodos han arrojado resultados, cuya interpretación no ha sido tarea fácil, en particular porque ambos tipos de inhibición comparten funcionalidad estructural y neuroquímica (Bruin y Wijers, 2002; Burle et al., 2004; Pfefferbaum et al., 1985; Smith et al., 2013; Wang et al., 2002). Por otra parte, el diseño de paradigmas para medir la inhibición conductual ha sido más amplio, ya que se enfoca en las respuestas motoras de los sujetos como acciones y elecciones observables. Bari y Robbins, (2013) hacen una clasificación de la inhibición conductual y la dividen en tres grandes bloques:

1. Inhibición de una respuesta (inhibición de la acción).

- a. Posponer una acción o esperar una señal para realizar la acción; un ejemplo de paradigmas que la miden es el Five Choice Serial Reaction Time Task (5-CSRTT).
- b. Restricción de la acción, medida con paradigmas tipo Go-no Go.
- c. Cancelación de la acción, medida con paradigmas como Stop Signal Task (SST).

2. Aprendizaje reversible (flexibilidad, compulsividad).

- a. Paradigmas donde las reglas o estrategias se revierten una vez que el sujeto ha aprendido a asociar la respuesta con el reforzador; los paradigmas desarrollados para medir este tipo de inhibición son del tipo Reversal Learning Task (RLT).

3. Gratificación diferida (inhibición de la elección).

- a. Devaluación del reforzador por el retraso en su entrega, medida con paradigmas tipo Delay Discounting Task (DDT).
- b. Devaluación del reforzador por incremento del nivel de esfuerzo necesario para recibirlo, medida con tareas tipo Effort Discounting Task (EDT).
- c. Devaluación del reforzador por incremento de la probabilidad de no ser entregado, medida con paradigmas tipo Probability Discounting Task (PDT), algunos de los cuales son usados para medir la toma de riesgos.
- d. Estos paradigmas probabilísticos son pruebas tipo Gambling Task, de los cuales el más representativo es el Iowa Gambling Task (IGT); sin embargo, también hay otro tipo de paradigmas para medir la toma de riesgos, los

cuales no son probabilísticos, como The Multivariate Concentric Square Field Test y el Puente de transición.

Los paradigmas mencionados han sido utilizados ampliamente en investigación, varios de ellos serán abordados y explicados más adelante.

Impulsividad

Los impulsos son fuertes deseos que motivan a las personas a involucrarse en la búsqueda y consumo de recompensas que pueden conducir a conductas inapropiadas, a pesar de los esfuerzos que hagan para inhibirlas o interrumpirlas (Jentsch y Pennington, 2014; Evenden, 1999). La impulsividad hace que los individuos sean proclives a involucrarse en este tipo de conductas, ya sea por impulsos de una fuerza inusual, por dificultades en el razonamiento o fallas en el control de las acciones (Jentsch et al., 2015). Sin embargo, la impulsividad no necesariamente es patológica, ya que algunos autores consideran que algunas conductas impulsivas son adaptativas porque alientan a acciones rápidas, exploratorias o de riesgo cuando la situación lo demanda (Jentsch et al., 2015). Dickman (1990) señala la existencia de una impulsividad “funcional”, la cual puede ser adaptativa en ciertas situaciones. Por ejemplo, individuos impulsivos muestran un desempeño superior en situaciones donde hay poco tiempo disponible para tomar decisiones o resolver problemas. Asimismo, se ha encontrado inhibición poco eficiente en sujetos creativos que son capaces de encontrar relaciones novedosas entre eventos aislados o soluciones poco obvias a los problemas (Harnishfeger y Bjorklund, 1994).

Las conductas impulsivas son consideradas patológicas cuando se vuelven intrusivas, interrumpen las rutinas de la vida diaria, causan problemas clínicos o conducen a comportamientos dañinos hacia la propia persona o a los demás (Evenden, 1999; Moeller et al., 2001; De Wit, 2009). La presencia de procesos inhibitorios disfuncionales y fuertes impulsos, como deseos, necesidades, hábitos o acciones que no pueden ser inhibidos dan lugar a conductas impulsivas (Bari y Robbins, 2013; Hofmann et al., 2009; Metcalfe y Mischel, 1999; Miyake et al., 2000). Las conductas impulsivas patológicas son síntomas o secuelas de distintos trastornos psiquiátricos, como el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), trastorno bipolar, trastorno de control de impulsos, trastorno límite de la personalidad y, de mayor importancia en este capítulo, los trastornos adictivos (Jentsch y Taylor, 1999; Perry y Carroll, 2008; Moeller et al., 2001).

Tipos de impulsividad

Uno de los grandes retos a los que se enfrentan los estudios sobre impulsividad es que esta conducta ha sido definida de múltiples maneras y se ha medido con base en

diferentes parámetros que no sólo incluyen tareas o cuestionarios, sino que también se ha recurrido al uso de pruebas de laboratorio, el estudio de circuitos neurales implicados, ensayos farmacológicos, entre otros (Winstanley et al., 2012).

Algunas de las definiciones de impulsividad son:

1. La incapacidad para detener una respuesta o un pensamiento.
2. La preferencia por una recompensa pequeña inmediata en comparación con una recompensa grande pero con demora en su entrega.
3. Actuar sin premeditación sobre los resultados futuros o antes de tener toda la información necesaria para llevar a cabo la acción de manera exitosa.
4. Tendencia a participar en conductas de riesgo, aun cuando se prevén posibles consecuencias negativas.

Estas definiciones no son del todo claras y algunas no se relacionan entre sí, incluso son contradictorias; por ejemplo, la definición de impulsividad que indica que es una acción sin previsión de los resultados futuros, se contrapone con aquella que la describe como la participación en actividades de riesgo aun cuando se prevén consecuencias negativas, como las que llevan a cabo sujetos proclives a la búsqueda de sensaciones, por ejemplo, los que practican deportes extremos como el paracaidismo (Grant y Chamberlain, 2014). En este sentido, van Belle et al. (2014) describieron que existen dos tipos de conductas impulsivas: un tipo de impulsividad lenta que involucra la deliberación y el cumplimiento de los deseos aun cuando se consideran las consecuencias negativas; y otro tipo de impulsividad más rápida, en la cual no hay premeditación de las futuras consecuencias dañinas.

Lo anterior puede ser explicado por medio de la teoría del mecanismo dual del control cognitivo, que plantea dos modos distintos de operar en la regulación de acciones y pensamientos: 1) un mecanismo reactivo que se activa ante señales del contexto; 2) y un mecanismo proactivo, en el cual se requiere el mantenimiento continuo de información con respecto al objetivo. En cuanto a la inhibición conductual, estos dos mecanismos fueron descritos con otros nombres y las dos maneras más aceptadas son las llamadas inhibición de acción e inhibición de elección, que a su vez han servido para diferenciar entre los dos tipos de impulsividad de mayor uso en términos operacionales: en primer lugar la impulsividad reactiva o de acción, ligada a la inhibición de una respuesta (retener, parar o posponer una respuesta motora); y en segundo, la impulsividad proactiva o de elección, que conlleva la toma de decisiones mediada por procesos afectivos y motivacionales (Aron, 2011; Hofmann et al., 2009; Bari y Robbins, 2013). Con base en lo anterior se considera que la impulsividad tiene dos aspectos principales: uno relacionado con la *impulsividad de acción*, que son acciones rápidas, sin planeación y sin evaluación del resultado; y el otro aspecto que hace referencia a la *impulsividad de elección*, donde el sujeto muestra alteraciones en la gratificación diferida (Grant y Chamberlain, 2014).

Toma de riesgos

Cuando se habla de riesgo se hace referencia a la probabilidad valorada de un resultado negativo (Leigh, 1999). La toma de riesgos involucra acciones voluntarias, es decir, la decisión de participar en actividades de riesgo es siempre consciente, ya que de manera anticipada se analizan tanto los beneficios como los probables resultados negativos; por ejemplo, la mayoría de las personas son conscientes de los riesgos que implica conducir un auto; sin embargo, en la vida cotidiana, los beneficios son mayores que el riesgo (Horvath y Zuckerman, 1993).

En aquellas actividades que involucran la asunción de conductas riesgosas innecesarias, la recompensa hedónica es percibida como un beneficio sólo por los sujetos proclives a tomar riesgos. Un rasgo de personalidad que involucra este tipo de conductas es la búsqueda de sensaciones, la cual se caracteriza por la necesidad de experimentar sensaciones variadas, novedosas y complejas, es decir, tener experiencias intensas; así como por la disposición a tomar riesgos físicos, sociales, legales y financieros sólo por el placer que producen estas acciones (Zuckerman, 2007). A las personas que tienen una sobreexpresión de esta característica de personalidad se les denominan altos buscadores de sensaciones. Estos individuos suelen subestimar los riesgos, ya que para ellos los beneficios de experimentar placer son mayores que las posibles consecuencias negativas (Zuckerman y Kuhlman, 2000).

La alta búsqueda de sensaciones ha sido asociada con la participación en numerosas actividades de riesgo como deportes extremos, profesiones peligrosas, actividades criminales, conducta sexual promiscua, consumo y abuso de drogas, conducir a exceso de velocidad y bajo los efectos del alcohol, los juegos de apuestas, entre otras (Donohew et al., 2000; Zuckerman y Aluja, 2014; Zuckerman y Kuhlman, 2000).

Como se mencionó, la toma de riesgos se ha definido como la búsqueda de actividades que conllevan la posibilidad de obtener tanto recompensas como castigos, además de que pueden ser una manifestación de impulsividad (Eysenck y Eysenck, 1977). Otros autores asocian la toma de riesgos con la toma de decisiones desadaptativa en la que el sujeto tiene preferencia por recompensas mayores pero inciertas (desventajosas) sobre recompensas pequeñas pero de obtención segura (Bechara et al., 2000). O bien, algunos autores toman como base los procesos inhibitorios de la conducta y han colocado la toma de riesgos dentro de las alteraciones concernientes a la gratificación diferida, como una manifestación de la llamada impulsividad de elección (Bari y Robbins, 2013). Otros autores mencionan que puede existir una forma de toma de riesgos impulsiva, así como una no impulsiva (Zuckerman, 2014).

Instrumentos para medir la toma de riesgos

Se han diseñado diferentes tipos de tareas para medir la sensibilidad al riesgo. La

mayoría de estas pruebas son de tipo *probabilístico* y dan al sujeto la opción de elegir entre una recompensa grande pero que conlleva el riesgo de perderla (o es acompañada de un castigo) frente a una recompensa pequeña pero que es seguro recibirla. Asimismo, existen escalas de evaluación psicométrica basadas en distintas teorías de la personalidad que evalúan la toma de riesgos; por último, también hay paradigmas que son clasificados como de tipo *no probabilístico*, los cuales recrean situaciones de riesgo y miden la reacción del sujeto ante éstas. En los siguientes apartados se dará una breve explicación de las tareas y paradigmas más usados para medir la toma de riesgos; para ello, se iniciará con la evaluación en humanos y después en animales.

Medición de la toma de riesgos en humanos

Iowa Gambling Task (IGT). Es una tarea usada de manera amplia en la investigación básica y clínica. En un principio, esta prueba fue diseñada para medir una alteración funcional en la toma de decisiones que mostraban los pacientes con una lesión en la corteza prefrontal ventromedial denominada miopía para el futuro (Bechara et al., 1994). El IGT es una tarea en la que se proporciona a los sujetos cuatro mazos (A, B, C y D) de 25 cartas cada uno. Los mazos A y B son asociados con mayores ganancias y mayores pérdidas, mientras que los C y D se relacionan con ganancias y pérdidas pequeñas. Cada 10 cartas de A y B tienen ganancias de \$1 000 y pérdidas de \$1 250, mientras que cada 10 cartas de los mazos C y D tienen ganancias de \$500 y pérdidas de \$250. El objetivo de la tarea consiste en reunir la mayor cantidad posible de dinero al final del juego. La elección de un mayor número de cartas de los mazos C y D hace que la persona gane más al final del juego, por esa razón estos mazos son considerados como las opciones ventajosas, mientras que A y B son considerados como las opciones desventajosas. La prueba consta de cinco bloques de ensayos, de tal manera que en personas sanas se espera que en los primeros bloques elijan los mazos A y B por su aparente mayor ganancia, pero conforme transcurre la tarea, en los últimos bloques, el participante debe de haber aprendido que en realidad esas cartas dan como resultado mayores pérdidas, y por lo tanto elegirán cartas de los mazos C y D. El parámetro con toma de decisiones desventajosas tiene una relación directa con el número de elecciones de los mazos A y B en los últimos bloques de la prueba (Bechara et al., 1994; Bechara et al., 2000; Verdejo-García et al., 2006) lo cual se ha relacionado con la toma de decisiones riesgosas. Como se mencionó, esta prueba fue diseñada para humanos pero en la actualidad también se cuenta con la versión para roedores, y aunque es obvio que tiene dispositivos y reglas diferentes, se basa en los mismos principios.

Balloon Analogue Risk Task (BART). Esta prueba se ejecuta en la pantalla de una computadora, donde se muestran cuatro objetos: un balón pequeño acompañado por un botón para Bombear; un botón con la etiqueta Guardar para asegurar la ganancia; otro botón con la etiqueta Ganancia total, que hace un recuento total de las ganancias obtenidas hasta ese momento; y una etiqueta que dice Último balón, que muestra el

dinero ganado en éste. El objetivo es obtener la mayor ganancia posible. Cada vez que se presiona el botón Bombear, el balón aumenta su tamaño y también la ganancia acumulada. En cada ensayo los participantes pueden dejar de inflar el balón y depositar la recompensa acumulada dentro de un “banco” presionando el botón Guardar. Cuando el balón está demasiado grande cambia de color, lo cual indica el inicio de la condición de riesgo. El riesgo consiste en la explosión del balón que conlleva la pérdida del dinero acumulado durante el ensayo. Los parámetros de toma de riesgos son la cantidad de balones explotados y el número de veces que se bombea el balón después de que aparece la condición de riesgo (Lejuez et al., 2002).

Escala de búsqueda de sensaciones de Zuckerman. En su teoría de personalidad denominada Modelo de los cinco factores alternativos, la Impulsividad es una de las cinco dimensiones básicas junto con Neuroticismo, Extroversión, Actividad y Hostilidad (Zuckerman et al., 1988). La idea de un rasgo humano capaz de predecir la reacción placentera que experimentan los sujetos frente a estímulos novedosos, variados o intensos, llevó a Zuckerman a introducir el término *búsqueda de sensaciones* y proponer un instrumento denominado Escala de búsqueda de sensaciones (EBS), con el fin de identificar las conductas y rasgos de personalidad asociados (Zuckerman et al., 1964). Desde su versión original, la escala ha tenido varias modificaciones, la que se usa en la actualidad es la versión propuesta en 1994. La escala está dividida en cuatro subescalas: a) búsqueda de la emoción y la aventura, b) búsqueda de experiencias, c) susceptibilidad al aburrimiento, y d) desinhibición. La alta búsqueda de sensaciones se caracteriza por puntuaciones más altas en las últimas tres subescalas.

En un principio se propuso que las conductas de riesgo eran resultado de la coexistencia de la búsqueda de sensaciones y la impulsividad; sin embargo, a lo largo de los años este constructo ha evolucionado, con la propuesta de que existen formas tanto impulsivas como no impulsivas de esta tendencia a tomar riesgos. Ambas son caracterizadas por menor sensibilidad al riesgo pero la diferencia entre éstas radica en la planeación que el individuo hace, es decir, mientras que en la forma impulsiva se carece de planeación, en la no impulsiva el sujeto es capaz de planear la conducta riesgosa (Zuckerman, 1993).

Escala de Eysenck. La teoría de Eysenck, conocida como modelo PEN, se basa en la posible reducción de las diferencias individuales a tres grandes constructos: psicoticismo, extroversión y neuroticismo. El autor coloca la impulsividad dentro del psicoticismo, dado que en los estudios que se llevaron a cabo, la impulsividad correlacionó con conductas antisociales. Para Eysenck, la impulsividad es un concepto complejo conformado por cuatro factores: la impulsividad en sentido estricto, la toma de riesgos, la capacidad de improvisación (sin planeación) y la vitalidad. Asimismo, definió la toma de riesgos como la búsqueda de actividades que conllevan la posibilidad tanto de obtener recompensas como castigos. Así, las puntuaciones altas en la escala de psicoticismo de Eysenck (P) son asociadas a una mayor tendencia a participar en conductas de riesgo (Eysenck, 1977; Laviola et al., 2003).

Medición de la toma de riesgos en animales

Paradigmas probabilísticos

Como ya se mencionó, los paradigmas probabilísticos miden la sensibilidad de la devaluación del valor del reforzador por la incertidumbre en su entrega, donde el riesgo implica no obtener el reforzador. La mayoría de los paradigmas diseñados para medir la toma de riesgos en animales son de tipo probabilístico, y dan al sujeto la posibilidad de elegir entre dos o más opciones, algunas con ventajas y otras con desventajas.

Balloon Analog Risk Task, rodent version (BART). Este paradigma se basa en la toma de decisiones para elegir entre la ganancia de una recompensa menor, pero segura, o una ganancia mayor, aunque exista el riesgo de perderla en su totalidad. En esta tarea el roedor dispone de dos palancas, una que adiciona pellas (recompensa) a un contenedor cada vez que la presiona y otra que, al presionarla, libera las pellas acumuladas. En la fase de prueba hay una condición de riesgo y otra sin riesgo, las cuales son indicadas mediante diferentes estímulos de luz. En la fase con riesgo el animal puede acumular pellas al presionar la palanca de adicionar, pero existe cierta probabilidad de que en un momento estipulado por el programa, las dos palancas sean retraídas y pierda todo lo acumulado. En cambio, en la fase sin riesgo, el roedor puede presionar la palanca de adicionar hasta cierto límite y “cobrar” sin riesgo al presionar la otra palanca. Los parámetros utilizados en su medición son el número de veces que se presionó la palanca de añadir bajo la condición de riesgo, el número de pellas obtenidas y la cantidad de ensayos en los que se perdió lo acumulado (Simon et al., 2010).

Rodent Model of Iowa Gambling Task (RIGT). Esta tarea mide la toma de decisiones para la elección entre cuatro túneles: dos proporcionan poca cantidad de pellas dulces y aún menos pellas de quinina (amargas) frente a otra opción que da mayor número de pellas dulces que la primera pero duplica la cantidad de pellas amargas con respecto a las dulces. El riesgo se mide por medio del mayor número de elecciones desventajosas y la cantidad de pellas dulces obtenidas, frente a la cantidad de pellas de quinina (van den Bos et al., 2006). Una variante de este paradigma es el denominado Rat Gambling Task (RGT), en el cual, en lugar de elegir entre cuatro túneles, el roedor lo hace entre cuatro agujeros y la conducta demandada es meter el hocico en alguno de estos, el resto del procedimiento es básicamente igual (Baarendse et al., 2013).

Risky Decision Making Task (RDMT). Mide la toma de decisiones entre una opción que da una recompensa pequeña pero segura o una opción que ofrece una recompensa mayor pero que conlleva el riesgo potencial de recibir un choque eléctrico. El parámetro de riesgo se mide con el número de veces que se eligió presionar la palanca riesgosa (con castigo) (Simon et al., 2010).

Risk-discounting Task (RDT). Considera la toma de decisiones con base en el riesgo de obtener una recompensa grande que, con el transcurso de los ensayos, aumenta la probabilidad de no obtenerla, frente a una recompensa pequeña cuya entrega es segura.

Es decir, el animal tiene la opción de presionar una palanca que le proporcionará una pella de forma segura, o bien, puede presionar una segunda palanca que liberará cuatro pellas; sin embargo, conforme transcurre la sesión, la probabilidad de recibir esta gratificación mayor se va reduciendo. El riesgo se mide por medio del número de elecciones sobre la palanca de la recompensa grande/insegura (St. Onge y Floresco, 2010).

Amount Gambling Task (AGT). De manera similar al paradigma anterior, éste se basa en la toma de decisiones dependiente de la cantidad de la gratificación y la probabilidad de obtenerla. En este caso, el animal tiene que elegir entre una palanca que le proporcionará una gota de agua después de presionarla, frente a otra palanca en la cual existe la probabilidad de obtener entre cuatro gotas de agua o ninguna. El riesgo es representado por el número de elecciones sobre la palanca que conlleva el riesgo de no liberar el reforzador (Ishii et al., 2012).

Delay Gambling Task (DGT). En este paradigma la toma de decisiones depende de la magnitud del reforzador y el tiempo en su entrega. En esta tarea hay dos opciones: presionar una palanca que proporcionará una gota de agua; u otra palanca que implica la probabilidad de obtener cuatro gotas de agua después de esperar cierto tiempo (p. ej. 20 segundos) o de inmediato. Mayor número de elecciones sobre la palanca conlleva el riesgo de entregar el reforzador después de un tiempo de espera es la medida de riesgo (Ishii et al., 2012).

Paradigmas no probabilísticos

Como ya se mencionó, existen mecanismos duales del control cognitivo que permiten dividir los procesos inhibitorios en reactivos y proactivos (rápidos y lentos). Hasta el momento se han revisado los paradigmas probabilísticos de toma de riesgos basados en elecciones y que están involucrados en alteraciones de los procesos inhibitorios proactivos, donde el sujeto debe hacer una anticipación de los posibles resultados de sus elecciones.

Por otra parte, aunque pocos, existen otros paradigmas de toma de riesgos que no utilizan la metodología de los probabilísticos, sino que recrean condiciones de riesgo para el animal y miden sus reacciones frente a éstas. Estos instrumentos parecen evaluar fallas en los procesos inhibitorios reactivos, como detección y resolución del riesgo una vez que la situación está presente. A continuación se explican algunos paradigmas de tipo no probabilístico.

The Multivariate Concentric Square field test (MCSFt). Es un dispositivo que cuenta con tres segmentos, un puente, una plataforma circular y túneles. La concepción teórica detrás de este paradigma surge de la etología que explica que los roedores están más expuestos al riesgo de ser atrapados por un depredador durante la permanencia en espacios abiertos, y su parámetro de toma de riesgos es el tiempo de permanencia en la plataforma y el puente; de modo que una rata con alta toma de riesgos pasará un tiempo relativamente mayor en la plataforma y el puente que en los túneles (Meyerson

et al., 2006).

Puente de transición. Es un dispositivo que crea una situación de riesgo y mide las diferencias individuales de los animales en condiciones sucesivamente más riesgosas. El dispositivo cuenta con dos plataformas y un puente que las une, colocado a 60 cm de altura. La situación de riesgo es determinada por la altura (fija) y la reducción del ancho (variable) del puente. El animal es entrenado para cruzar de una plataforma a otra por un puente de 3 cm, y una vez que llega a la plataforma meta encontrará alimento disponible como gratificación. La prueba se inicia con un puente de 2 cm de ancho, el cual se va reduciendo en días sucesivos hasta demandar cruces por un puente de 0.25 cm de ancho. Los parámetros de toma de riesgos son la latencia de inicio de cruce a partir de que el animal es colocado en la plataforma de salida, el tiempo de traslado y el número de cruces por los puentes de menor anchura. Este paradigma podría ser considerado de acción, ya que mide la reacción motora de los sujetos ante una situación de riesgo y además los animales no tienen opciones, lo cual implica el uso de procesos inhibitorios rápidos y distintos de los que implican procesos más lentos, como es el caso de la impulsividad de elección (Juárez et al., 2013; Muñoz-Villegas et al., 2017).

Sustrato neurofisiológico de la toma de riesgos y la impulsividad

Sustrato neurofisiológico de la toma de riesgos

La toma de riesgos también tiene componentes reactivos y proactivos, por lo que es posible suponer que comparte algunos mecanismos neurofisiológicos con los subyacentes a la impulsividad. De esta manera, el sustrato neural de la toma de decisiones, en teoría, se activaría en los paradigmas probabilísticos debido a que exige al sujeto tomar una decisión, mientras que las estructuras que están involucradas con el control motor reactivo son activadas durante la ejecución de paradigmas cuya tarea demanda una conducta rápida (Chambers et al., 2009).

La prueba IGT es usada de manera amplia en investigación básica y clínica para medir la toma de decisiones, las cuales pueden tener como resultado condiciones ventajosas o desventajosas. Aunque la IGT fue diseñada para humanos, en la actualidad sus parámetros son reproducidos por la mayoría de los paradigmas probabilísticos para medir la toma de riesgos en animales, lo cual ha permitido estudiar los mecanismos neurofisiológicos que participan en este tipo de conducta.

Diversos estudios han orientado la investigación hacia los diferentes sistemas de neurotransmisión que participan en la toma de decisiones riesgosas. Así, se ha descrito un pobre desempeño en la toma de decisiones, medida con el IGT para roedores, en ratas que presentan reducción en la síntesis de serotonina (5-HT) que se logró mediante una dieta disminuida del aminoácido triptófano, el cual es precursor en la síntesis de 5-HT (Koot et al., 2012). Asimismo, se observó mayor incremento en la impulsividad reactiva que en la de elección en ratas a las que se les indujo inactivación génica (knock out) para la expresión del transportador de serotonina (5-HTT), lo cual produce mayor disponibilidad de este neurotransmisor (Brunner y Hen, 1997).

En humanos, se ha asociado mayor disponibilidad de 5-HT con la conducta de toma de riesgos; también se ha propuesto que el transportador de 5-HT tiene un rol clave en este tipo de conductas. Así, al estudiar el gen que codifica esta proteína (5-HTT), se encontró que los sujetos con reducida expresión del gen, asociada a una baja densidad de este transportador, muestran un mejor desempeño en la prueba IGT, lo que a su vez se relaciona con un aumento de la disponibilidad sináptica de serotonina (Miu et al., 2012). Con base en estos datos parece evidente que la neurotransmisión de 5-HT tiene un papel importante en la toma de decisiones asociada a la toma riesgos.

También se ha estudiado la relación que tiene la dopamina (DA) con la conducta de toma de riesgos, en particular por su rol en aspectos reforzantes y motivacionales. Se ha descrito que microinyecciones del fármaco quinpirol (agonista de los receptores D2

y D3) en el estriado dorsal, no afecta la toma de riesgos; sin embargo, en el estriado ventral disminuye la toma de riesgos, de acuerdo con el paradigma Risky Decision Making Task (Mitchell et al., 2014; Simon et al., 201). En este sentido, se ha encontrado que sujetos clasificados con alta toma de riesgos mediante la tarea BART (por las siglas en inglés de Ballon Analogue Risk Task), presentan menor densidad de uniones en los receptores D2/D3 en el NAcc, lo cual fue evaluado con la técnica de tomografía por emisión de positrones (PET) (Kohn et al., 2013).

Por otra parte, se sabe que las ratas que tienen mayor tendencia a tomar riesgos muestran alteraciones en el sistema dopaminérgico, por ejemplo, se ha encontrado que animales con alta toma de riesgos tienden a tener sobreexpresión de DAT en el núcleo accumbens (Adriani et al., 2009), y la consecuencia de esto es una menor disponibilidad de dopamina en el espacio intersináptico. También se ha observado una disminución en la toma de riesgos con la administración de agonistas selectivos a D2 (Mitchell et al., 2014; Simon et al., 2012) y con la lesión del núcleo accumbens (Cardinal et al., 2001); además, se ha descrito que sujetos con alta toma de riesgos presentan una reducción en la unión del ligando con los receptores D2/D3 en el estriado (Kohn et al., 2013).

Estos resultados sugieren que una menor actividad dopaminérgica en los receptores D2 y D3 en el NAcc se asocia con mayor proclividad hacia la toma de riesgos, un hallazgo que ha sido consistente en animales y humanos.

La importancia del NAcc en la toma de riesgos es evidente en estudios en los que la lesión de esta estructura produce aversión al riesgo, es decir, ratas que antes preferían las opciones desventajosas en una tarea probabilística de toma de riesgos, después de la inactivación o lesión de dicha estructura cambian su preferencia por las opciones seguras o ventajosas (Cardinal et al., 2001). La corteza prefrontal (CPF), que como el NAcc forma parte del sistema meso-límbico-cortical, también se asocia a la toma de riesgos. Así, se ha descrito que después de administrar ácido iboténico (agente neurotóxico) de manera bilateral en la corteza prefrontal medial (CFPm) de ratas, se aumenta de manera gradual la elección por las opciones desventajosas en el paradigma Rat Gambling Task (Paine et al., 2013), lo cual sugiere que la inactivación de esta estructura facilita la toma de riesgos y tiene un papel opuesto al del NAcc.

Sustrato neurofisiológico de la impulsividad

Algunos estudios postulan que existe un sustrato neural diferente en la impulsividad de acción y la de elección. Incluso, se ha encontrado que no hay correlación entre paradigmas que miden la impulsividad ante una prueba de elección como las de tipo Delay Discounting y aquellos que evalúan la impulsividad de acción como la prueba 5-Choice Serial Reaction Time Task (5CSRTT) (Winstanley et al., 2013). Lo anterior sugiere que las diferencias entre los diferentes paradigmas se deben a que involucran

vías neurales diferentes.

En estudios con humanos se ha encontrado que el control inhibitorio reactivo, (asociado a la impulsividad de acción), involucra un circuito neural conformado por la corteza frontal inferior (IFC) derecha, núcleo subtalámico, globo pálido, tálamo y corteza frontal dorsomedial (FDC), que incluye al área premotora suplementaria (preSMA). Se sugiere que el preSMA genera señales de control, mientras que la IFC derecha brinda el control inhibitorio de la acción y detiene las conductas preponderantes (Aron, 2007). Por otra parte, el control inhibitorio proactivo asociado a la impulsividad de elección involucra un circuito neural que incluye el núcleo accumbens, la corteza cingulada, la ínsula posterior y la corteza orbitofrontal, las cuales son áreas relacionadas con la sensibilidad a la magnitud del valor del reforzador y la demora en su entrega

Relación neurofuncional entre impulsividad y toma de riesgos

Algunos de los estudios que abordan el sustrato neurofisiológico de la toma de riesgos se han centrado en investigar sus diferencias con respecto a los dos tipos de impulsividad: de acción y de elección. En el último caso también se ha estudiado la posible disociación del sustrato funcional de la manifestación de conducta ante distintas pruebas de elección: devaluación del reforzador por la demora en su entrega (DDT) y devaluación del reforzador por decremento de la probabilidad de su entrega (PDT). La relevancia de tales estudios radica en que, desde el punto de vista de la neuropsicología, ambos tipos de impulsividad (en teoría) surgen de fallas en la inhibición de la conducta con una base común y son considerados como manifestaciones de impulsividad de elección. Sin embargo, algunos estudios describen diferencias entre sus sustratos neurofisiológicos, lo cual sugiere que estos rasgos quizá no estén asociados y que la presencia de uno no determina la del otro. En este sentido, hay estudios cuyo objetivo es determinar las diferencias en el sustrato neurobiológico de estos tipos de impulsividad con respecto a la toma de riesgos, aunque este tópico será abordado en las siguientes secciones.

Impulsividad de acción frente a toma de riesgos

Con el afán de conocer el papel de los sistemas de neurotransmisión en la acción impulsiva, así como de la elección impulsiva o toma de decisiones riesgosas se ha estudiado el efecto del fármaco citalopram, un inhibidor específico de la recaptura de 5-HT, de la atomoxetina inhibidor de la recaptura de NE y del GBR12909 inhibidor de la recaptura de DA, sobre el desempeño de ratas en el paradigma Rat Gambling Task,

que mide tanto la impulsividad como la toma de riesgos. En tal estudio se encontró que la administración individual de cada droga no afectó de manera significativa la toma de riesgos (relación entre elecciones ventajosas y desventajosas), pero al combinarlas, el desempeño en la prueba sí resultó afectado. Casi todas las combinaciones cambiaron la elección de las opciones ventajosas por las desventajosas, sólo la combinación de citalopram y atomoxetina (que no incluía la inhibición de recaptura de dopamina) disminuyó la impulsividad de acción (respuestas prematuras), pero no alteró la toma de riesgos (elecciones desventajosas). Por lo tanto, se sugiere que la impulsividad de acción y la elección impulsiva o toma de riesgos son conductas disociables en el nivel neurofarmacológico, y mediadas por distintos sistemas de neurotransmisión (Baarendse et al, 2013; Baarendse y Vanderschuren, 2012). Con base en estos resultados se deduce que debe existir un balance entre los diferentes sistemas de neurotransmisión, ya que el incremento en la actividad individual de alguno de ellos no afecta la toma de riesgos; en cambio, la activación conjunta de por lo menos dos de estos sistemas de neurotransmisión es capaz de afectar de manera diferencial la toma de riesgos además de la impulsividad de acción.

En esta misma línea de investigación se ha estudiado el efecto de inhibidores de la recaptura de dopamina (GBR12909, modafinilo y d-anfetamina,) sobre la toma de riesgos en ratones macho que fueron entrenados en el Rodent IGT (van Enkhuizen et al., 2013). Estos autores reportan que durante la línea base todos los sujetos preferían las opciones ventajosas con respecto a las desventajosas. La administración de d-anfetamina (1.0 mg/kg) aumentó las elecciones ventajosas y no afectó la impulsividad de acción, lo cual parece indicar que la anfetamina hace que los sujetos se vuelvan hipersensibles al castigo y por ello eligen en mayor medida la opción más segura, lo cual se debe, en parte, a los efectos ansiogénicos de la anfetamina en roedores. En contraste, GBR12909 (9.0 mg/kg) y el modafinilo (16, 32 y 64 mg/kg) incrementaron de forma modesta la preferencia por las opciones desventajosas, además de la impulsividad de acción (respuestas prematuras) y la motivación (menor latencia para obtener la recompensa). Ambas drogas tienen un mecanismo similar de inhibición del DAT y producen efectos conductuales semejantes, lo cual es congruente con los estudios donde se encontró que sujetos con baja densidad de DAT o a los que se les administró otro tipo de bloqueadores del DAT, muestran una mayor toma de riesgos. Además se debe considerar que la anfetamina, a diferencia del GBR12909 y el modafinilo, también tiene una acción importante como inhibidor en el transporte de norepinefrina, lo cual explica, en parte, la diferencia en los efectos.

Impulsividad de elección frente a toma de riesgos

Con el fin de investigar la participación de la dopamina en la toma de riesgos, se han realizado estudios acerca de los efectos conductuales de la sobreexpresión o subregulación del DAT en el núcleo accumbens sobre la impulsividad de elección

(medida con un paradigma tipo DDT), la toma de riesgos (medida con un paradigma probabilístico) y la búsqueda de sensaciones (medida con una cámara con dos compartimentos uno más oscuro que otro) en ratas macho Wistar. Así, se encontró que el grupo control prefirió siempre los lugares novedosos, en contraste con los otros dos grupos, con sobreexpresión o subregulación del DAT, que mostraron menor búsqueda de la novedad, tal vez por la disminución de la motivación debido a las alteraciones producidas en NAcc. En la prueba de elección (DDT), los dos grupos experimentales tuvieron mayor preferencia por las recompensas pequeñas inmediatas, lo cual indica mayor impulsividad. Sin embargo, en la prueba de toma de riesgos sólo el grupo con sobreexpresión del gen DAT (lo cual se traduciría en menor disponibilidad de dopamina) mostró una mayor cantidad de elecciones desventajosas, por lo tanto se consideró que era el grupo con mayor toma de riesgos.

Estos resultados sugieren que la sobreexpresión del DAT en el NAcc conduce al fenotipo de propensión a impulsividad y toma de riesgos. Por su parte, la reducción de DAT (que representaría mayor disponibilidad de dopamina) en el NAcc puede conducir a la vulnerabilidad de presentar rasgos de impulsividad (DDT) pero no de toma de riesgos (Adriani et al., 2009). Estos datos también sugieren que un desbalance de dopamina, en cualquier sentido, facilitaría la conducta impulsiva. Al mismo tiempo, estos resultados son contradictorios a los encontrados en otros estudios, en los que se describe que menor densidad de transportadores DAT en el NAcc podría favorecer la presencia de toma de riesgos (Young et al., 2011), por lo tanto, el rol de DAT en la toma de riesgos aún no se comprende por completo. Una posible explicación a estos datos contradictorios es que la densidad del DAT no predice por sí misma la disponibilidad de dopamina, pues esto también depende de la síntesis y liberación de la misma.

Se conoce que la corteza prefrontal también tiene un papel importante en la toma de riesgos y en la impulsividad. Algunos estudios en humanos han encontrado que distintas áreas de la CPF, como la corteza orbitofrontal (COF) y la corteza prefrontal ventromedial (CPFvm) están implicadas en la toma de riesgos (Bechara et al., 2000; Ishii et al. 2012; Zeeb et al., 2010). En modelos animales se ha estudiado el desempeño de ratas en dos pruebas: una tipo DDT y otras de tipo PDT con relación a la inactivación de la corteza insular anterior (CIA) y COF (St. Onge y Floresco, 2010). Se encontró que la inactivación de la CIA disminuyó la preferencia de riesgo, mientras que la inactivación de COF incrementó la toma de riesgos. En la prueba tipo DDT no se observaron efectos por la inactivación de la CIA o COF. Estos resultados sugieren que la CIA y la COF son importantes y tienen una participación opuesta en la toma de riesgos, pero no es así cuando la toma de decisiones se basa en la evaluación de la recompensa bajo condiciones que no implican riesgo.

Los resultados de los estudios anteriores sugieren que la toma de riesgos y la impulsividad son rasgos que pueden ser dissociables y que si bien pueden compartir parte del sustrato neural, en cada rasgo, parece que hay una participación neurofuncional diferente.

La toma de riesgos como una conducta adictiva

La gratificación en la búsqueda de sensaciones

Zuckerman (2000) infiere que antes del advenimiento de la agricultura, cuando los humanos vivían en grupos nómadas y se movían de un territorio a otro buscando cazar animales para alimentarse y cubrir otros requerimientos para sobrevivir, ellos se enfrentaban a grandes peligros a lo largo de toda su travesía; no obstante, siempre había sujetos que encontraban placer en la exploración y la caza, y no dudaban en realizar estas actividades tanto por el placer personal que se experimentaba, como por el beneficio de la comunidad. Asimismo, estas acciones eran recompensadas con reconocimiento social, mejores alimentos que suponen nutrientes de calidad y por lo tanto brindan altos niveles de energía, etc. Con todo esto, y a pesar de la variación en las costumbres de la especie que ocurrió a través del tiempo, este rasgo de la búsqueda del placer ante los riesgos ha persistido (Jentsch et al., 2015).

Los buscadores de sensaciones, caracterizados por mostrar conductas de toma de riesgos, eligen estímulos externos que maximizan sus sensaciones, y esto los lleva a involucrarse en situaciones de peligro donde la sensación experimentada es la recompensa sobrevalorada (Librán, 2000). Además, tienden a mostrar comportamientos que incrementan la estimulación de las experiencias y se encuentran en la búsqueda constante de altos niveles de alertamiento, por lo que esto se convierte en la recompensa buscada por el individuo, y no el riesgo per se (Zuckerman, 2010). Se ha encontrado una fuerte correlación negativa entre la valoración del riesgo y la experiencia, lo cual indica que a medida que las experiencias aumentan, el riesgo se devalúa (Horvath y Zuckerman, 1993). Una hipótesis que intenta explicar la presencia de las conductas de riesgo en los buscadores de sensaciones se basa en las variaciones en el funcionamiento del sistema de neurotransmisión monoaminérgico (Bardo et al., 1996; Zuckerman, 2000, 1984).

Algunos estudios han identificado actividad diferencial de la dopamina, noradrenalina y serotonina con respecto a conductas como la aproximación, inhibición y alertamiento, que a su vez se han relacionado con rasgos de personalidad como la búsqueda de sensaciones e impulsividad (Depue y Collins, 1999; Zuckerman et al., 1991; Gray y McNaughton, 1982). Se propone que los mecanismos cerebrales que subyacen a la aproximación involucran al sistema dopaminérgico mesolímbico-cortical, mientras que las estructuras que subyacen a la evitación involucran al sistema serotoninérgico que surge del sistema septo hipocampal; y por último, al sistema de alertamiento, que comprende el sistema noradrenérgico originado en el locus coeruleus hacia estructuras límbicas y a la neocorteza (Zuckerman, 2000; Zuckerman et al., 1990;

Carver, 2004).

En este sentido, las conductas de aproximación, evitación y alertamiento se han abordado de manera experimental. Tal es el caso de un estudio en donde dos variedades de ratas fueron clasificadas como de *alta evitación* y de *baja evitación* por su habilidad para aprender a evitar castigos. Los altos evitadores eran más activos y aprendían con rapidez a evitar el castigo; mientras que los bajos evitadores eran pasivos y tendían a inmovilizarse ante las situaciones adversas, por lo que tardaban más en aprender la evitación. El estudio buscó caracterizar sus niveles de neurotransmisores bajo una situación de riesgo. Los animales de alta evitación mostraron mayores niveles de dopamina y en menor cantidad noradrenalina, serotonina y factor liberador de corticotropina (CRF). Por su parte, en los animales de baja evitación se encontró menor cantidad de dopamina y más de noradrenalina, serotonina y CRF. El aumento de la liberación de dopamina ante situaciones novedosas o de riesgo en los animales de alta evitación, podría sugerir que las situaciones estimulantes fueron recompensantes y quizá poseían una mayor capacidad de adaptación a estas situaciones (Siegel et al., 1993). No obstante, se conoce que la liberación de dopamina está más relacionada con estímulos novedosos o relevantes, y por lo tanto, es posible que para los animales de alta evitación el castigo haya sido un estímulo más relevante y, por ende, mostraron mayor avidez para evitarlo. Bajo esta misma línea de investigación, se encontró que aquellas ratas que realizan más exploración en lugares desconocidos, presentan mayor concentración de dopamina tanto en condiciones basales como ante una situación novedosa o de riesgo (Dellu et al., 1996). Tales estudios sugieren que mayor liberación de DA podría estar relacionada con una adaptación superior ante situaciones riesgosas y con una predisposición a participar en situaciones novedosas que son experimentadas como altamente recompensantes. Esto sugiere que la toma de riesgos puede ser, por sí misma, una conducta muy gratificante.

Toma de riesgos y adicción a sustancias

Con el fin de conocer si la toma de riesgos es una característica que podría indicar vulnerabilidad para adquirir un trastorno adictivo, se han realizado estudios preclínicos en animales, los cuales evalúan la toma de riesgos antes de la exposición a sustancias adictivas. En humanos resulta más difícil establecer esta condición; no obstante, hay estudios que usan diversas estrategias para establecer una relación entre toma de riesgos y conducta adictiva.

Estudios preclínicos

Con el fin de estudiar la toma de riesgos con relación al consumo de alcohol Momeni y Roman (2014) usaron el paradigma no probabilístico (MSCFt); para ello, en un primer momento evaluaron la toma de riesgos, después se expuso a los animales a consumir alcohol 10% (sin sacarosa) para posteriormente clasificarlos por su alto o bajo consumo de alcohol. Se encontró que los sujetos clasificados como de alto consumo de alcohol mostraron conductas de baja toma de riesgos.

Estos resultados contrastaron con los encontrados en otro estudio donde se midió la toma de riesgos con un paradigma probabilístico y se relacionó con el consumo de cocaína. En este caso se encontró que los animales con alta toma de riesgos consumen una cantidad considerablemente mayor de cocaína (Mitchell et al., 2013). También se ha observado que las ratas que responden de forma más ávida a situaciones novedosas presentan mayor consumo de anfetaminas, lo cual fue medido a través de la frecuencia de respuestas para autoadministrarse la sustancia (Piazza et al., 1991). Hasta el momento, los estudios acerca de esta línea de investigación son escasos y algunos contradictorios. Así, con base en este tipo de estudios no es posible concluir si la toma de riesgos es o no un factor de vulnerabilidad en la adquisición de adicciones.

Estudios en consumidores de sustancias

A diferencia de la investigación preclínica, existe una mayor cantidad de estudios que investigan la toma de riesgos y la impulsividad con relación a trastornos por uso y abuso de sustancias adictivas (Belin y Deroche-Gamonet, 2012; Helms et al., 2006; Hittner y Swickert, 2006). Estos estudios intentan dilucidar la relación entre distintas características de la impulsividad y la búsqueda de sensaciones, además del impacto que puede tener sobre los trastornos de uso y abuso de sustancias con potencial adictivo.

Se ha descrito una correlación positiva entre la impulsividad (medida con la escala de Impulsividad de Barratt-11) y la dependencia a la nicotina; así como una correlación negativa entre la toma de riesgo (medida con la tarea BART) y la dependencia a este

psicoestimulante en adolescentes. Estos resultados sugieren que la impulsividad parece estar más asociada a la vulnerabilidad de dependencia a la nicotina que a la toma de riesgos (Ryan et al., 2013).

Bajo esta misma línea de investigación, algunos rasgos de personalidad como impulsividad y toma de riesgos fueron asociados a la cantidad de cafeína consumida en distintas horas del día (mañana, tarde, noche y madrugada). En ese estudio se encontró una correlación positiva entre la impulsividad y el consumo de cafeína a lo largo del día, pero la toma de riesgos no se correlacionó con el consumo de esta sustancia (Penolazzi et al., 2012). Otro estudio fue llevado a cabo con jugadores patológicos, clasificados según su historial de abuso de sustancias en dos grupos: con y sin abuso de éstas, que después fueron evaluados por medio de una prueba de impulsividad tipo DD y un cuestionario para evaluar toma de riesgos, en el cual se presentan 10 preguntas hipotéticas cuyas respuestas implican distintas opciones monetarias entregadas de manera probabilística. De esta manera se encontró que los jugadores patológicos con antecedentes de abuso de sustancias adictivas mostraron mayor devaluación del reforzador ante la demora en su entrega (DDT), pero no hubo diferencias en sus controles ante el reforzador incierto (IGT), es decir, mostraron un nivel superior de impulsividad pero no mayor toma de riesgos (Andrade y Petry, 2012). Por lo tanto, los autores sugieren que la impulsividad de elección tipo DD está asociada al consumo de sustancias adictivas pero no a la toma de riesgos.

En una investigación realizada por Ersche et al.(2010) con dependientes a estimulantes y sus hermanos, se evaluó a los participantes con escalas de impulsividad y búsqueda de sensaciones. Se encontró que tanto los consumidores como sus hermanos manifestaban niveles elevados de impulsividad; no obstante, la alta búsqueda de sensaciones sólo estuvo presente en los adictos. Tal estudio sugiere que la impulsividad podría ser un endofenotipo que predispone de forma biológica a la adicción. Asimismo, se sugiere que la búsqueda de sensaciones podría ser consecuencia de la adicción a estimulantes más que un rasgo premórbido.

Los resultados de esos estudios indican que la impulsividad es un rasgo presente en sujetos que consumen o son dependientes de sustancias con potencial adictivo; sin embargo, la toma de riesgos y la alta búsqueda de sensaciones parecen no tener una relación directa con el uso y abuso de sustancias con potencial adictivo, o al menos no como un factor de vulnerabilidad para su consumo.

Aunque algunos autores han apoyado que la impulsividad y la toma de riesgos son conductas dissociables entre sí (Steinberg et al., 2008; Ersche et al., 2010; Shimp et al., 2015); otros consideran que son rasgos relacionados de manera estrecha (Eysenck, 1977; Zuckerman, 1994). La predisposición por la alta búsqueda de sensaciones quizá pueda preceder al consumo inicial del abuso de sustancias; no obstante, el desarrollo y mantenimiento de la adicción, así como las recaídas parecen ser influenciadas en mayor medida por la impulsividad (Belin et al., 2008; Perry et al., 2008; Anker et al., 2009). Otros autores proponen que es necesario diferenciar la ocurrencia de conductas de riesgo impulsivas de otras que no lo son, y sugieren que la toma de riesgos impulsiva es la que está más relacionada con las adicciones (Ersche et al., 2013;

Zuckerman y Aluja, 2014). De esta manera, tanto la impulsividad como la toma de riesgos tienen diversas facetas, que en la interpretación de los datos deben ser consideradas de manera individual y en conjunto.

Conclusiones

La toma de riesgos implica decidir qué hacer ante condiciones en las que existe cierta probabilidad de que haya consecuencias negativas. Y en este sentido la toma de riesgos se ha relacionado con la conducta impulsiva, la cual también implica conductas poco o nada premeditadas que pueden ser nocivas o inadecuadas con respecto al contexto en el que se desarrollan. Con base en estudios experimentales se ha observado que estos dos rasgos de conducta no necesariamente se correlacionan; además algunos datos apoyan que tienen un sustrato neural distinto, al menos de manera parcial. No obstante, se conoce que la activación o inhibición de ciertas estructuras, en particular las relacionadas con el sistema meso-límbico-cortical, están involucradas tanto en la toma de riesgos como en la impulsividad; por lo tanto, las diferencias del sustrato neural deben establecerse en todos los niveles, es decir, estructurales, neuroquímicas y de mecanismos de acción celular. De esta manera es posible que las diferencias dependan más de mecanismos neurofuncionales subyacentes a cada uno de estos rasgos, desde un punto de vista más integral.

Ambos rasgos de conducta han sido relacionados con una mayor proclividad a la adquisición de adicciones; y en este sentido, se ha encontrado una relación mayor entre impulsividad y conducta adictiva que esta última con la toma de riesgos. Sin embargo, es importante considerar que la impulsividad es un rasgo que asume o predice que se obtendrá una gratificación, pero su expresión es independiente de esta última; en cambio, la toma de riesgos parece ser un rasgo cuya emisión, por sí misma, representa una gratificación, ya que es una condición voluntaria que se puede manifestar aun cuando haya una alta probabilidad de que ocurran resultados negativos o nocivos. En otras palabras, la toma de riesgos puede ser una adicción por sí misma y el placer puede ser generado por el mismo riesgo que representa su ejecución.

Referencias

- Adriani, W., Boyer, F., Gioiosa, L., Macrì, S., Dreyer, J.L. y Laviola, G. (2009). Increased Impulsive Behavior and Risk Proneness Following Lentivirus-mediated Dopamine Transporter Over-expression in Rats' Nucleus Accumbens. *Neuroscience*, 159(1), 47-58. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.11.042>
- Andrade, L.F. y Petry, N.M. (2012). Delay and Probability Discounting in Pathological Gamblers with and without a History of Substance Use Problems. *Psychopharmacology*. <https://doi.org/10.1007/s00213-011-2508-9>
- Anker, J.J., Perry, J.L., Gliddon, L.A. y Carroll, M.E. (2009). Impulsivity Predicts the Escalation of Cocaine Self-administration in Rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 3(4), 14-16. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2009.05.013>
- Aron, A.R. (2007). The Neural Basis of Inhibition in Cognitive Control. *Sage Journals*, 13(3), 214-228. <https://doi.org/10.1177/1073858407299288>
- Aron, A.R. (2011). From Reactive to Proactive and Selective Control: Developing a Richer Model for Stopping Inappropriate Responses. *Biological Psychiatry*, 69(12), 55-68. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.07.024>
- Baarendse, P.J.J. y Vanderschuren, L.J.M.J. (2012). Dissociable Effects of Monoamine Reuptake Inhibitors on Distinct Forms of Impulsive Behavior in Rats. *Psychopharmacology*, 219(2), 313-26. <https://doi.org/10.1007/s00213-011-2576-x>
- Baarendse, P.J.J., Winstanley, C.A. y Vanderschuren, L.J.M.J. (2013). Simultaneous Blockade of Dopamine and Noradrenaline Reuptake Promotes Disadvantageous Decision Making in a Rat Gambling Task. *Psychopharmacology*, 225(3), 719-731. <https://doi.org/10.1038/jid.2014.371>
- Baddeley, A. y Hitch, G. (1974). Working Memory. En G.H., Bower (Ed.). *Recent Advances in Learning and Motivation*, vol. 8). Nueva York: Academic.
- Balogh, N., Mayes, C., Potenza, M. (2013). Risk-taking and Decision-making in Youth: Relationships to Addiction Vulnerability, 18(9), 1199-1216. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2011.07.011>. Innate (no localizado)
- Bardo, M.T., Donohew, R.L. y Harrington, N.G. (1996). Psychobiology of Novelty Seeking and Drug seeking Behavior. *Behav. Brain Res*, 77, 23-43.
- Bari, A. y Robbins, T.W. (2013a). Inhibition and Impulsivity: Behavioral and Neural Basis of Response Control. *Progress in Neurobiology*, 108, 44-79. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2013.06.005>
- Bari, A. y Robbins, T.W. (2013b). Inhibition and Impulsivity: Behavioral and Neural Basis of Response Control. *Progress in Neurobiology*. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2013.06.005>
- Bechara, A., Damasio, A.R., Damasio, H. y Anderson, S.W. (1994). Insensitivity to Future Consequences Following Damage to Human Prefrontal Cortex. *Cognition*,

50, (1-3), 7-15.

- Bechara, A., Tranel, D. y Damasio, H. (2000). Characterization of the Decision-Making Deficit of Patients with Ventromedial Prefrontal Cortex Lesions. *Brain*, 123 (1), 2189-202. <https://doi.org/10.1093/brain/123.11.2189>
- Belin, D. y Deroche-Gamonet, V. (2012). Responses to Novelty and Vulnerability to Cocaine Addiction: Contribution of a Multi-symptomatic Animal Model. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a011940>
- Belin, D., Mar, A.C., Dalley, J.W., Robbins, T.W. y Everitt, B.J. (2008). High Impulsivity Predicts the Switch to Compulsive Cocaine Taking. *Science*, 320(5881), 1352-1355. <https://doi.org/10.1126/science.1158136>
- Bruin, K.J. y Wijers, A.A. (2002). Inhibition, Response Mode, and Stimulus Probability: A Comparative Event-related Potential Study. *Clinical Neurophysiology*, 113(7), 1172-1182. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(02\)00141-4](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(02)00141-4)
- Brunner, D. y Hen, R. (1997). Insights into the Neurobiology of Impulsive Behavior from Serotonin Receptor Knockout Mice. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 836(212), 81-105. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1997.tb52356.x>
- Burle, B., Vidal, F. y Bonnet, M. (2004). Electroencephalographic Nogo Potentials in a No-movement Context: The Case of Motor Imagery in Humans. *Neuroscience Letters*, 360(1-2), 77-80. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2004.02.034>
- Cardinal, R.N., Pennicott, D.R., Sugathapala, C.L., Robbins, T.W. y Everitt, B.J. (2001). Impulsive Choice Induced in Rats by Lesions of the Nucleus Accumbens Core. *Science*, 292(5526), 2499-501. <https://doi.org/10.1126/science.1060818>
- Carter, L., Russell, P.N. y Helton, W.S. (2013). Target Predictability, Sustained Attention, and Response Inhibition. *Brain and Cognition*, 82(1), 35-42. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2013.02.002>
- Carver, C.S. (2004). Negative Affects Deriving from the Behavioral Approach System. *Emotion*, 4(1), 3-22. <https://doi.org/10.1037/1528-3542.4.1.3>
- Chambers, C.D., Garavan, H. y Bellgrove, M.A. (2009). Insights into the Neural Basis of Response Inhibition from Cognitive and Clinical Neuroscience. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 33(5), 631-46. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.08.016>
- De Wit, H. (2009). Impulsivity as a Determinant and Consequence of Drug Use: A Review of Underlying Processes. *Addiction Biology*. <https://doi.org/10.1111/j.1369-1600.2008.00129.x>
- Dellu, F., Piazza, P.V., Mayo, W., Le Moal, M. y Simon, H. (1996). Novelty-seeking in Rats-biobehavioral Characteristics and Possible Relationship with the Sensation-Seeking Trait in Man. *Neuropsychobiology*, 34(3), 136-145. <https://doi.org/10.1159/000119305>
- Depue, R.A. y Collins, P.F. (1999). Neurobiology of the Structure of Personality: Dopamine, Facilitation of Incentive Motivation, and Extraversion. *Behavioral and Brain Sciences*, 22(3), 491-569. <https://doi.org/10.1017/S0140525X99002046>

- Dickman, S.J. (1990). Functional and Dysfunctional Impulsivity: Personality and Cognitive Correlates. *Journal of Personality and Social Psychology*, 58(1), 95-102. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.58.1.95>
- Donohew, L., Zimmerman, R., Cupp, P.S., Novak, S., Colon, S. y Abell, R. (2000). Sensation Seeking, Impulsive Decision-making, and Risky Sex: Implications for Risk-taking and Design of Interventions. *Personality and Individual Differences*, 28(6), 1079-1091. [https://doi.org/10.1016/S0191-8869\(99\)00158-0](https://doi.org/10.1016/S0191-8869(99)00158-0)
- Ersche, K.D., Turton, A.J., Pradhan, S., Bullmore, E.T. y Robbins, T.W. (2010). Drug Addiction Endophenotypes: Impulsive versus Sensation-seeking Personality Traits. *Biological Psychiatry*, 68(8), 770-773. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.06.015>
- Evenden, J.L. (1999). Varieties of Impulsivity. *Psychopharmacology*, 146(4), 348-61.
- Evenden, J.L. y Ryan, C.N. (1996). The Pharmacology of Impulsive Behaviour in Rats: the Effects of Drugs on Response Choice with Varying Delays of Reinforcement. *Psychopharmacology*, 128(2), 161-70.
- Eysenck, S.B.G. y Eysenck, H.J. (1977). The Place of Impulsiveness in a Dimensional System of Personality Description. *British Journal of Social and Clinical Psychology*, 16(1), 57-68. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8260.1977.tb01003.x>
- Grant, J.E. y Chamberlain, S.R. (2014). Impulsive Action and Impulsive Choice across Substance and Behavioral Addictions: Cause or Consequence? *Addictive Behaviors*, 39(11), 1632-1639. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2014.04.022>
- Gray, J.A. y McNaughton, N. (1982). Gray's Neuropsychology of Anxiety: An Enquiry into the Functions of Septohippocampal Theories. *Behavioral and Brain Sciences*, 5(3), 492. <https://doi.org/10.1017/S0140525X00013170>
- Harnishfeger, K.K. (1995). The Development of Cognitive Inhibition: Theories, Definitions and Research Evidence. En F.N., Dempster y C.J., Brainerd. *Interference and Inhibition in Cognition* (pp. 175-204). San Diego: Academic Press.
- Harnishfeger, K.K. y Bjorklund, D.F. (1994). A Developmental Perspective on Individual Differences in Inhibition. *Learning and Individual Differences*, 6(3), 331-355. [https://doi.org/10.1016/1041-6080\(94\)90021-3](https://doi.org/10.1016/1041-6080(94)90021-3)
- Helms, C.M., Reeves, J.M. y Mitchell, S.H. (2006). Impact of Strain and D-amphetamine on Impulsivity (Delay Discounting) in Inbred Mice. *Psychopharmacology*, 188(2), 144-151. <https://doi.org/10.1007/s00213-006-0478-0>
- Hittner, J.B. y Swickert, R. (2006). Sensation Seeking and Alcohol Use: A Meta-analytic Review. *Addictive Behaviors*. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2005.11.004>
- Hofmann, W., Friese, M. y Strack, F. (2009). Impulse and Self-Control from a Dual-Systems Perspective. *Perspectives on Psychological Science*, 4(2), 162-176.
- Horvath, P. y Zuckerman, M. (1993). Sensation Seeking , Risk Appraisal , Behavior and Personality and Individual Differences, 14(1), 41-52. [https://doi.org/10.1016/0191-8869\(93\)90173-Z](https://doi.org/10.1016/0191-8869(93)90173-Z)

- Ishii, H., Ohara, S., Tobler, P.N., Tsutsui, K. e Iijima, T. (2012). Inactivating Anterior Insular Cortex Reduces Risk Taking. *J Neurosci*, 32(45), 16031-16039. [https://doi.org/32/45/16031\[pii\]\r10.1523/JNEUROSCI.2278-12.2012](https://doi.org/32/45/16031[pii]\r10.1523/JNEUROSCI.2278-12.2012) (doi no localizado)
- Jentsch, J.D., Ashenhurst, J.R., Cervantes, M.C., James, A.S., Groman, S. y Pennington, Z.T. (2015). Dissecting Impulsivity and its Relationships to Drug Addictions. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 33(4), 395-401. <https://doi.org/10.1038/nbt.3121.ChIP-nexus> (doi no localizado)
- Jentsch, J.D. y Pennington, Z.T. (2014). Reward, Interrupted: Inhibitory Control and its Relevance to Addictions. *Neuropharmacology*, 76(parte B), 479-486. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.05.022>
- Jentsch, J.D. y Taylor, J.R. (1999). Impulsivity Resulting from Frontostriatal Dysfunction in Drug Abuse: Implications for the Control of Behavior by Reward-related Stimuli. *Psychopharmacology*, 146(4), 373-390. <https://doi.org/10.1007/PL00005483>
- Jentsch, J.D., Woods, J.A, Groman, S.M. y Seu, E. (2010). Behavioral Characteristics and Neural Mechanisms Mediating Performance in a Rodent Version of the Balloon Analog Risk Task. *Neuropsychopharmacology*, 35(8), 1797-806. <https://doi.org/10.1038/npp.2010.47>
- Juárez, J., Muñoz-Villegas, P., Guerrero-Álvarez, Á. y Flores-Ocampo, P. (2013). Assessing Impulsivity in Prepubertal Male Rats: A Novel Device and Method to Assess Motor and Cognitive Impulsivity. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 21(4), 315-322. <https://doi.org/10.1037/a0032611>
- Kohno, M., Ghahremani, D.G., Morales, A.M., Robertson, C.L., Ishibashi, K., Morgan, A.T., London, E.D. (2013). Risk-Taking Behavior: Dopamine D2/D3 Receptors, Feedback, and Frontolimbic Activity. *Cerebral Cortex*, 25(1), 236-245. <https://doi.org/10.1093/cercor/bht218>
- Koot, S., Zoratto, F., Cassano, T., Colangeli, R., Laviola, G., Van Den Bos, R. y Adriani, W. (2012). Compromised Decision-making and Increased Gambling Proneness Following Dietary Serotonin Depletion in Rats. *Neuropharmacology*. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.11.002>
- Laviola, G., Macri, S., Morley-Fletcher, S. y Adriani, W. (2003). Risk-taking Behavior in Adolescent Mice: Psychobiological Determinants and Early Epigenetic Influence. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 27(1-2), 19-31. [https://doi.org/10.1016/S0149-7634\(03\)00006-X](https://doi.org/10.1016/S0149-7634(03)00006-X)
- Leigh, B.C. (1999). Peril, Chance, Adventure: Concepts of Risk, Alcohol Use and Risky Behavior in Young Adults. *Addiction*, 94(3), 371-383. <https://doi.org/10.1046/j.1360-0443.1999.9433717.x>
- Lejuez, C.W., Read, J.P., Kahler, C.W., Richards, J.B., Ramsey, S.E., Stuart, G.L. y Brown, R.A. (2002). Evaluation of a Behavioral Measure of Risk Taking: The Balloon Analogue Risk Task (BART). *Journal of Experimental Psychology. Applied*, 8(2), 75-84. <https://doi.org/10.1037//1076-898X.8.2.75>
- Lezak, M.D. (1982), The Problem of Assessing Executive Functions. *International*

- Journal of Psychology, 17, 281-297. <https://doi.org/10.1080/00207598208247445>
- Lezak, M.D., Howieson, D.B., Loring, D.W., Hannay, H.J. y Fischer, J.S. (2004). Neuropsychological Assessment, 4a ed. Nueva York: Oxford University Press.
- Librán, E.C. (2000). Búsqueda de sensaciones. *Psicothema*, 12(2), 229-235.
- Macleod, C.M. (2007). The Concept of Inhibition in Cognition. En D.S., Gorfeyn y C.M, McLeod (Eds.). *Inhibition in cognition* (pp. 3-23). Washington: APA. <http://dx.doi.org/10.1037/11587-001>
- Martínez-Selva, J.M., Sánchez-Navarro, J.P., Bechara, A. Y Román, F. (2006). Mecanismos cerebrales de la toma de decisiones. *Revista de Neurología*, 42(7), 411-418.
- Metcalfe, J. Y Mischel, W. (1999). A hot/cool-system analysis of delay of Gratification: Dynamics of Willpower. *Psychological Review*, 106(1), 3-19. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.106.1.3>
- Meyerson, B.J., Augustsson, H., Berg, M. y Roman, E. (2006). The Concentric Square Field: A Multivariate Test Arena for Analysis of Explorative Strategies. *Behavioural Brain Research*. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2005.10.020>
- Miller, E.K. y Cohen, J.D. (2001). An Integrative Theory of Prefrontal Cortex Function. *Annu. Rev. Neurosci*, 24, 167-202.
- Mitchell, M.R., Weiss, V.G., Beas, B.S., Morgan, D., Bizon, J.L. y Setlow, B. (2013). Adolescent Risk Taking, Cocaine Self-Administration, and Striatal Dopamine Signaling. *Neuropsychopharmacology*, 39(4), 1-8. <https://doi.org/10.1038/npp.2013.295>
- Miu, A.C., Crişan, L.G., Chiş, A., Ungureanu, L., Drugă, B. y Vulturar, R. (2012). Somatic Markers Mediate the Effect of Serotonin Transporter Gene Polymorphisms on Iowa Gambling Task. *Genes, Brain and Behavior*, 11(4), 398-403. <https://doi.org/10.1111/j.1601-183X.2012.00774.x>
- Miyake, A., Friedman, N.P., Emerson, M.J., Witzki, A.H., Howerter, A. y Wager, T. D. (2000). The Unity and Diversity of Executive Functions and Their Contributions to Complex “Frontal Lobe” Tasks: A Latent Variable Analysis. *Cognitive Psychology*, 41(1), 49-100. <https://doi.org/10.1006/cogp.1999.0734>
- Moeller, G.F., Barratt, E.S., Dougherty, D.M., Schmitz, J.M. y Swann, A.C. (2001). Psychiatric Aspects of Impulsivity. *Am J Psychiatry*, 158(11), 1783-1793.
- Momeni, S. y Roman, E. (2014). Subgroup-dependent Effects of Voluntary Alcohol Intake on Behavioral Profiles in Outbred Wistar Rats. *Behavioural Brain Research*. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.08.058>
- Muñoz-Villegas, P., Rodríguez, V.M., Giordano, M. y Juárez, J. (2017). Risk-taking, Locomotor Activity and Dopamine Levels in the Nucleus Accumbens and Medial Prefrontal Cortex in Male Rats Treated Prenatally with Alcohol. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 153, 88-96. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2016.12.011>
- Myrseth, K.O.R. y Fishbach, A. (2009). Self-control: A Function of Knowing when and how to Exercise Restraint. *Current Directions in Psychological Science*,

- 18(4), 247-252. <https://doi.org/10.1111/j.1467-8721.2009.01645.x>
- Paine, T.A., Asinof, S.K., Diehl, G.W., Frackman, A. y Leffler, J. (2013). Medial Prefrontal Cortex Lesions Impair Decision-making on a Rodent Gambling Task: Reversal by D1 Receptor Antagonist Administration. *Behavioural Brain Research*, 243, 247-254. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2013.01.018>
- Penolazzi, B., Natale, V., Leone, L. y Russo, P.M. (2012). Individual Differences Affecting Caffeine Intake. Analysis of Consumption Behaviours for Different Times of Day and Caffeine Sources. *Appetite*, 58(3), 971-977. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2012.02.001>
- Perry, J.L. y Carroll, M.E. (2008). The Role of Impulsive Behavior in Drug Abuse. *Psychopharmacology*, 200(1), 1-26. <https://doi.org/10.1007/s00213-008-1173-0>
- Perry, J.L., Nelson, S.E. y Carroll, M.E. (2008). Impulsive Choice as a Predictor of Acquisition of IV Cocaine Self-administration and Reinstatement of Cocaine-Seeking Behavior in Male and Female Rats. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 16(2), 165-77. <https://doi.org/10.1037/1064-1297.16.2.165>
- Pfefferbaum, A., Ford, J.M., Weller, B.J. y Kopell, B.S. (1985). ERPs to Response Production and Inhibition. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 60(5), 423-434. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(85\)91017-X](https://doi.org/10.1016/0013-4694(85)91017-X)
- Piazza, P.V., Maccari, S., Deminiere, J.M., Le Moal, M., Mormede, P. y Simon, H. (1991). Corticosterone Levels Determine Individual Vulnerability to Amphetamine Self-administration. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 88(6), 2088-2092. <https://doi.org/10.1073/pnas.88.6.2088>
- Ryan, K.K., MacKillop, J. y Carpenter, M.J. (2013). The Relationship between Impulsivity, Risk-taking Propensity and Nicotine Dependence among Older Adolescent Smokers. *Addictive Behaviors*. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2012.08.013>
- Shimp, K.G., Mitchell, M.R., Beas, B.S., Bizon, J.L. y Setlow, B. (2015). Affective and Cognitive Mechanisms of Risky Decision Making. *Neurobiology of Learning and Memory*, 117(marzo), 60-70. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2014.03.002>
- Siegel, J., Sisson, D. y Driscoll, P. (1993). Augmenting and Reducing of Visual Evoked Potentials in High- and Low- Sensation Seeking Humans, Cats, and Rats. *Physiology and Behavior*, 54(1), 707-711. <https://doi.org/10.1023/A:1021409132320>
- Simon, N.W., Gilbert, R.J., Mayse, J.D. y Bizon, J.L. (2010). Balancing Risk and Reward: A Rat Model of Risky Decision-Making. *Neuropsychopharmacology*, 34(10), 2208-2217. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.48>
- Simon, N.W., Montgomery, K.S., Beas, B.S., Mitchell, M.R., LaSarge, C.L., Mendez, I. A. y Setlow, B. (2011). Dopaminergic Modulation of Risky Decision-Making. *The Journal of Neuroscience*, 31(48), 17460-17470. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3772-11.2011>
- Smith, J.L., Jamadar, S., Provost, A.L. y Michie, P.T. (2013). Motor and Non-motor Inhibition in the Go/NoGo Task: An ERP and fMRI Study. *International Journal*

- of Psychophysiology, 87(3), 244-253.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2012.07.185>
- St. Onge, J.R. y Floresco, S.B. (2010). Prefrontal Cortical Contribution to Risk-based Decision Making. *Cerebral Cortex*. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhp250>
- Steinberg, L., Albert, D., Cauffman, E., Banich, M., Graham, S. y Woolard, J. (2008). Age Differences in Sensation Seeking and Impulsivity as Indexed by Behavior and Self-Report: Evidence for a Dual Systems Model. *Developmental Psychology*, 44(6), 1764. <https://doi.org/10.1037/a0012955>
- van Belle, J., Vink, M., Durston, S. y Zandbelt, B.B. (2014). Common and Unique Neural Networks for Proactive and Reactive Response Inhibition Revealed by Independent Component Analysis of Functional MRI Data. *NeuroImage*. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.09.014>
- van den Bos, R., Lasthuis, W., den Heijer, E., van der Harst, J. y Spruijt, B. (2006). Toward a Rodent Model of the Iowa Gambling Task. *Behavior Research Methods*, 38(3), 470-478. <https://doi.org/10.3758/BF03192801>
- van Enkhuizen, J., Geyer, M.A. y Young, J.W. (2013). Differential Effects of Dopamine Transporter Inhibitors in the Rodent Iowa Gambling Task: Relevance to Mania. *Psychopharmacology*, 225(3), 661-674. <https://doi.org/10.1007/s00213-012-2854-2>
- Verdejo-García, A., Pérez-García, M. y Bechara, A. (2006). Emotion, Decision-Making and Substance Dependence: A Somatic-Marker Model of Addiction. *Current Neuropharmacology*, 4, 17-31.
- Wang, Y., Tian, S., Wang, H., Cui, L. y Zhang, Y. (2002). Event-related Potentials in a No-go task Involving Response-tendency Conflict. *Clinical Electroencephalography*, 33, 33(2), 82-85.
<https://doi.org/10.1177/155005940203300207>
- Winstanley, C.A., Olausson, P., Taylor, J.R. y Jentsch, J.D. (2012). Insight into the Relationship between Impulsivity, 34(8), 1306-1318.
<https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2010.01215.x> Insight (doi no localizado)
- Young, J.W., van Enkhuizen, J., Winstanley, C.A. y Geyer, M.A. (2011). Increased Risk-taking Behavior in Dopamine Transporter Knockdown Mice: Further Support for a Mouse Model of Mania. *Journal of Psychopharmacology*, 25(7), 934-43. <https://doi.org/10.1177/0269881111400646>
- Zeeb, F.D., Floresco, S.B. y Winstanley, C.A. (2010). Contributions of the Orbitofrontal Cortex to Impulsive Choice: Interactions with Basal Levels of Impulsivity, Dopamine Signalling, and Reward-Related Cues. *Psychopharmacology*, 211(1), 87-98. <https://doi.org/10.1007/s00213-010-1871-2>
- Zuckerman, M. (1984). Sensation Seeking: A Comparative Approach to a Human Trait. *Behav. Brain. Sci*, 7(3), 413-434.
<https://doi.org/10.1017/S0140525X00018938>
- Zuckerman, M., Kolin, E.A., Price, L. y Zoob, I. (1964). Development of a Sensation-Seeking Scale. *Journal of Consulting Psychology*, 28(6), 477-482.
<http://dx.doi.org/10.1037/h0040995>
- Zuckerman, M. (1993). P-Impulsive Sensation Seeking and its Behavioral,

- Psychophysiological and Biochemical Correlates. *Neuropsychobiology*, 28, 30-36.
- Zuckerman, M. (2007). Sensation Seeking and Risk. En *Sensation Seeking and Risky Behavior* (pp. 161-197). Washington: APA.
- Zuckerman, M. (2010). Sensation Seeking. *The Corsini Encyclopedia of Psychology*. Nueva Jersey: John Wiley & Sons. <https://doi.org/10.1002/9780470479216.corpsy0843>
- Zuckerman, M. y Aluja, A. (2014). Measures of Sensation Seeking. En G.J., Boyle, D., Saklofske y G., Mathews. *Measures of Personality and Social Psychological Constructs*. Massachusetts: Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386915-9.00013-9>
- Zuckerman, M., Ball, S. y Black, J. (1990). Influences of Sensation sSeeking, Gender, Risk Appraisal, and Situational Motivation on Smoking. *Addictive Behaviors*, 15(3), 209-220. [https://doi.org/10.1016/0306-4603\(90\)90064-5](https://doi.org/10.1016/0306-4603(90)90064-5)
- Zuckerman, M. y Kuhlman, D.M. (2000). Personality and Risk-taking: Common Biosocial Factors. *Journal of Personality*, 68(6), 999. <https://doi.org/10.1111/1467-6494.00124>
- Zuckerman, M., Kuhlman, D.M. y Camac, C. (1988). What Lies Beyond E and N? Factor Analyses of Scales Believed to Measure Basic Dimensions of Personality. *Journal of Personality and Social Psychology*, 54(1), 96-107. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.54.1.96>
- Zuckerman, M., Michael Kuhlman, D., Thornquist, M. y Kiers, H. (1991). Five (or three) Robust Questionnaire Scale Factors of Personality without Culture. *Personality and Individual Differences*, 12(9), 929-941. [https://doi.org/10.1016/0191-8869\(91\)90182-B](https://doi.org/10.1016/0191-8869(91)90182-B)

**CAPÍTULO 12 CONDUCTA SEXUAL:
DE LA REPRODUCCIÓN A LA HIPERSEXUALIDAD**

Jorge Rojas Hernández

Introducción

La conducta sexual es considerada una expresión del comportamiento animal y humano de gran importancia tanto biológica como social. Para el individuo puede ser fuente de placer y bienestar, una forma de establecer un vínculo con una pareja y, en el caso de los mamíferos, incluido el ser humano, es la única forma en la que se pueden transmitir los genes a la siguiente generación. Sin embargo, cuando existen las condiciones neuroendocrinas y ambientales adecuadas, la mayoría de los animales y humanos se muestran motivados para realizar el acto sexual, independientemente de que el fin reproductivo esté involucrado o no. Este fenómeno por sí mismo constituye un objeto de investigación, y en la primera parte de este capítulo se exponen las evidencias que sustentan su explicación.

También se sabe que la conducta sexual es regulada por el sistema nervioso central, por medio de estructuras que permiten el correcto control y la regulación de los mecanismos que hacen posible el despliegue del patrón sexual, incluyendo aquellos que regulan el inicio, mantenimiento y cese de la conducta sexual. En este capítulo se revisarán las principales estructuras nerviosas y dos de los sistemas de neurotransmisión más importantes para el despliegue y regulación de este tipo de conductas.

También se resaltarán la importancia que tienen los estudios experimentales de la conducta sexual en modelos animales, ya que gracias a estos se ha logrado tener una mejor comprensión de la conducta sexual humana.

Por último, después de revisar la neurobiología de la conducta sexual, este capítulo aborda las similitudes entre la conducta adictiva y la conducta sexual exacerbada, la cual puede derivar en hipersexualidad compulsiva como resultado de la alteración de los mecanismos cerebrales que regulan tanto la motivación y la ejecución sexual como su inhibición. Además se destaca la necesidad de abundar más en el estudio de los fenómenos implicados en la regulación y desregulación neural de las conductas en las que está implícito el componente hedónico.

Conducta sexual y reproducción

La reproducción biológica es un proceso que consiste en la generación de nuevos individuos por medio de diversos mecanismos que han evolucionado a lo largo de millones de años, y que han permitido la multiplicación de los organismos de una forma eficiente con el propósito de aumentar el tamaño de sus poblaciones y evitar su extinción. Estos mecanismos por lo general se clasifican en dos tipos: 1) la reproducción asexual, que ocurre cuando un solo individuo se reproduce por sí mismo, sin necesidad de un compañero; y 2) la reproducción sexual, que ocurre cuando dos individuos producen unas células especializadas llamadas gametos, las cuales se fusionan y dan lugar a un nuevo individuo que contiene una mezcla de la información genética de los padres; estos descendientes híbridos, al tener una genética diferente, se cree que estarán mejor preparados para enfrentarse a posibles peligros ambientales y por ello tendrán mayores probabilidades de sobrevivir.

Muchos biólogos y evolucionistas piensan que la reproducción sexual está extendida de forma amplia en los animales porque está encaminada a generar diversidad genética y aumentar las probabilidades de supervivencia ante las adversidades ambientales. Pero, ¿por qué los animales, incluidos los seres humanos, invierten tanto tiempo y energía en la regulación endocrina, la maduración sexual, la producción de óvulos y espermatozoides, la búsqueda de una potencial pareja sexual, el despliegue de conductas que los hagan ser atractivos para dicha pareja, para finalmente lograr formar nuevos individuos que aumenten su probabilidades de sobrevivir? Para poner en perspectiva esta pregunta, a continuación se presentan tres ejemplos del reino animal: 1) para reproducirse, el salmón tiene que realizar un largo y peligroso viaje desde el océano hasta llegar a un estanque de agua dulce, río arriba para lograr aparearse sólo una vez y morir casi de inmediato; 2) muchos insectos machos, como la mantis religiosa, son devorados por las hembras durante el acto sexual; 3) el bisonte americano macho es capaz de luchar entre sí durante varias horas para tener acceso a una hembra con la que se apareará tan sólo unos pocos segundos. Entonces, si la reproducción sexual resulta ser tan extenuante y peligrosa para muchos individuos y requiere de tanto tiempo y esfuerzo para llevarse a cabo, ¿por qué los animales, incluido el ser humano, se muestran tan interesados en llevarla a cabo?

Antes de responder la pregunta cabe destacar que la conducta sexual, aunque es fundamental para la supervivencia de las especies, no es esencial para la supervivencia del individuo. El doctor Anders Agmo (2010) establece que la reproducción es una consecuencia de la conducta sexual, más no su finalidad; es decir, que los animales copulen no implica que lo hagan con el propósito de reproducirse, ya que por lo general, los individuos no tienen consciencia de la finalidad biológica de su conducta sexual; y aunque el ser humano sí puede ser consciente de esto, parece importarle poco, ya que suele dedicarse a la conducta sexual con más entusiasmo cuando sabe que no ocurrirá la reproducción (Agmo, 2010). Entonces, la razón por la que los individuos, ya sean salmones, mantis, bisontes, ratas de laboratorio o seres humanos se muestran tan

motivados por desempeñar estas conductas, quizá se deba a que el comportamiento sexual por sí mismo resulta ser placentero y reforzante, por lo que no necesita tener una finalidad más allá que su propia ejecución, es decir, el acto sexual se realiza simplemente porque es placentero (Agmo, 1999).

Esto no quiere decir que la naturaleza no pueda sacar provecho de esto, pues el hecho de que la conducta sexual posea estas características resulta una forma eficiente para asegurar que los individuos copulen en cada oportunidad que tengan, siempre y cuando existan las condiciones fisiológicas y situaciones ambientales apropiadas que lo permitan, para entonces reproducirse, aunque no sea la finalidad principal.

Descripción general de la conducta sexual

En el estudio de la conducta sexual es común el uso de modelos animales para llevar a cabo manipulaciones experimentales. Entre estos destaca la utilización de roedores, en particular la rata de laboratorio, que es uno de los modelos más utilizados por su fácil manipulación y la relativa simplicidad de sus conductas. Es por ello que una gran parte de los datos del presente capítulo están basados en los hallazgos realizados en esta especie, aunque el sustrato neurobiológico y endócrino fundamental es, en su mayoría, común a muchas de las especies de mamíferos, incluyendo a los seres humanos.

Cuando se estudia la conducta sexual se suelen distinguir dos fases: una que corresponde a la búsqueda y aproximación hacia una pareja para lograr el contacto sexual y otra que consiste en ejecutar la cópula, es decir, el acto sexual propiamente dicho. Aunque estas fases no suelen ocurrir de forma independiente en situaciones naturales, resulta útil hacer una distinción entre ellas para diferenciar entre los componentes apetitivos o de motivación sexual, y los consumatorios o de ejecución sexual.

La fase apetitiva equivale al cortejo e incluye todas las conductas encaminadas a lograr el acceso a la pareja sexual. Estas conductas también son llamadas conductas precopulatorias. Durante esta fase suceden los procesos de excitación y motivación sexual, mientras que la fase consumatoria consiste en una serie de conductas motoras que en algún momento permiten la inserción del pene del macho en la vagina de la hembra hasta lograr la eyaculación (Meisel y Sachs, 1994; González-Pimentel y Hernández-González, 2002). Ambos tipos de conductas, las apetitivas y las consumatorias, son reguladas por estructuras cerebrales en las que participan mecanismos de retroalimentación sensorial, así como mecanismos de saciedad implicados en la inhibición sexual posterior a estas conductas.

Conductas de cortejo y motivación sexual

Estas conductas son de gran importancia en la conducta sexual de cualquier especie, ya que sin éstas, la cópula como tal puede no ocurrir debido a una falta de estimulación adecuada en cada uno de los integrantes de la pareja. Estas conductas, también llamadas precopulatorias, pueden involucrar desde el olfateo de la hembra a distancia, hasta una investigación directa de forma visual, auditiva y táctil entre los miembros de la pareja. Durante este periodo de conocimiento e investigación precopulatoria, tanto los machos como las hembras despliegan una serie de conductas de cortejo que pueden durar segundos, minutos o hasta horas dependiendo de la especie y de la experiencia sexual; además, es probable que estén encaminadas a provocar un aumento en la excitación de la pareja, y al mismo tiempo intensificar su propia excitación. Durante

esta etapa los individuos se acercan de forma física, y si ambos se encuentran sexualmente dispuestos y sienten una atracción mutua, responderán con una serie de conductas que comunicarán su disponibilidad a la pareja (Meisel y Sachs, 1994; Hull y Domínguez, 2007).

Las conductas de búsqueda por parte del macho, la orientación de la hembra hacia éste, los movimientos corporales que demuestran su mutua disponibilidad, la estimulación sensorial y la investigación física entre ambos son conductas que se consideran indicadores de motivación sexual, la cual se define como “todos aquellos procesos que hacen que un individuo busque contacto sexual con otro” (González-Pimentel y Hernández-González, 2002). Esto ocurre cuando la pareja se percibe como un incentivo sexual, es decir, cuando representa un conjunto de estímulos con un significado sexual relevante que provoca en los sujetos conductas de búsqueda y aproximación en las que existe la expectativa de obtener una recompensa (Van Furth et al., 1995; González-Pimentel y Hernández-González, 2002).

La motivación sexual puede ser activada por factores tanto externos como internos que participan de manera simultánea. En los factores externos se consideran los estímulos sensoriales percibidos, que son capaces de generar un estado de excitación sexual; mientras que en los factores internos se incluyen cambios hormonales y neurofisiológicos en estructuras cerebrales clave que integran la información sensorial con el aprendizaje y las experiencias previas para establecer asociaciones entre los estímulos y sus efectos. De tal forma se puede generar un estado de activación tan poderoso que impulsa a los individuos a sortear una serie de obstáculos con tal de tener acceso a una potencial pareja sexual (Van Furth et al., 1995).

Ejecución sexual

Durante esta fase se observan las conductas consumatorias, que en el caso de la mayoría de las hembras consiste en adoptar una postura que facilite el acoplamiento con el macho para que éste sea capaz de realizar la penetración y lograr la eyaculación. Una vez ocurrida la eyaculación, la pareja se separa y el macho permanece inactivo por varios minutos. Este periodo, que se denomina intervalo posteyaculatorio (Meisel y Sachs, 1994; Hull y Domínguez, 2007; Hull y Rodríguez-Manzo, 2009), puede ser dividido en dos partes: 1) periodo refractario absoluto temprano, y 2) periodo refractario relativo tardío. Durante el periodo refractario absoluto el macho se vuelve insensible a los estímulos sexuales y presenta una baja capacidad de respuesta ante diversos estímulos, por ejemplo los dolorosos, lo cual demuestra que la eyaculación es capaz de inducir un estado de analgesia. Durante este periodo refractario absoluto también ocurre una disminución en los movimientos, al grado de que el individuo aparenta estar dormido. No obstante, durante el periodo refractario relativo es posible reducir la inhibición sexual si se provee una estimulación sexual suficiente para desencadenar una nueva fase de motivación sexual y repetir el ciclo (Rodríguez-Manzo y Fernández-Guasti, 1994).

Saciedad sexual

Una vez que los machos han realizado varias eyaculaciones entran en un estado de inhibición sexual prolongada denominado saciedad sexual, que es resultado de la copulación frecuente y, en la mayoría de los casos, los individuos son incapaces de reanudar la actividad sexual por varios días (Meisel y Sachs, 1994; Fernández-Guasti y Rodríguez-Manzo, 2003).

En el decenio de 1950-59 se creía que la saciedad sexual se debía a un aumento en la duración del periodo refractario, pero años después, en el decenio de 1970-79 se sugirió que era resultado de una acumulación de periodos refractarios que provocaban una “falla” en la reactivación de la excitación sexual. En la actualidad se cree que la saciedad sexual es la consecuencia de una disminución y posterior inhibición de los mecanismos que promueven la motivación sexual (Fernández-Guasti y Rodríguez-Manzo, 2003; Philips-Farfán y Fernández-Guasti, 2009). Un aspecto interesante es que el estado inhibitorio sobre estos mecanismos de motivación y ejecución sexual puede ser revertido de diferentes formas para lograr la recuperación de la conducta sexual posterior a la saciedad (Rodríguez Manzo, 1999; Rojas-Hernández y Juárez, 2015). Un método bien conocido de reactivación de la conducta sexual es el llamado efecto Coolidge, que consiste en que si a un sujeto se le permite copular tanto como quiera con una misma pareja hasta que quede sexualmente saciado puede ser inducido a copular de nuevo si la pareja inicial es reemplazada por una diferente (Wilson et al., 1963). Es decir, después de que un sujeto alcanza el estado de saciedad sexual puede recuperar la motivación para copular de nuevo por el simple hecho de estar ante la presencia de una pareja sexual diferente, ya que ésta representa un estímulo novedoso y sexual relevante, y esto provocará que en el sujeto sexualmente exhausto se “enciendan” de nuevo los mecanismos de motivación sexual (Fiorino et al., 1997). Cabe mencionar que este fenómeno se ha observado en una gran variedad de especies de mamíferos, tanto en machos como en hembras.

El efecto Coolidge es importante porque demuestra que algunos factores como la fatiga o el cansancio físico no son suficientes para explicar la inhibición sexual que ocurre durante el estado de saciedad; también apoya la idea de que esta inhibición se debe a un cambio neurofisiológico que da como resultado una disminución en la motivación sexual (Rodríguez-Manzo, 1999; Philips-Farfán y Fernández-Guasti, 2009). Esto significa que en el cerebro deben existir mecanismos que estimulan la conducta sexual, así como otros que la inhiben, por lo que funcionan como una especie de regulador homeostático de la conducta sexual que, en caso de que se desregule, puede provocar alteraciones en estos mecanismos dando lugar a una conducta sexual, ya sea hiperactiva o hipoactiva.

La conducta sexual como una conducta reforzante y recompensante

Desde el punto de vista conductual, un reforzador es cualquier estímulo capaz de aumentar la probabilidad de que ocurra la conducta que le precede. Este fenómeno se asocia con la presentación de un estímulo positivo o con retirar un estímulo aversivo y suele ser medido según la intensidad de la respuesta ejecutada. Por su parte, una recompensa se refiere a un estado emocional llamado estado de afecto positivo¹ o estado placentero, que es provocado por algún evento o estímulo positivo que tiene la habilidad de generar conductas de aproximación hacia un incentivo (White, 1989; Paredes, 2009). Estas conductas de aproximación son precisamente las que caracterizan a la motivación sexual (Camacho et al., 2007). En otras palabras, el término recompensa se refiere más bien a un evento vinculado a un estado placentero, mientras que el de reforzador se refiere a un estímulo que tiene un efecto observable en la conducta durante el proceso de aprendizaje. Estos términos suelen confundirse con frecuencia y se les usa de forma indistinta, ya que muchos estímulos que funcionan como reforzadores también fungen como recompensas. Esto se debe a que el estado placentero generado por la recompensa provoca un cambio observable en el comportamiento, por lo que incrementa la frecuencia de la conducta y funciona como un reforzador positivo (Schultz, 2006; Paredes, 2009; Agmo, 2010).

La conducta sexual como reforzador natural

En los estudios experimentales, entre las pruebas conductuales que evidencian las propiedades reforzantes de la conducta sexual destacan cinco: 1) la prueba de corredor estrecho; 2) la prueba de laberinto T; 3) las pruebas de preferencia de pareja; 4) las pruebas de condicionamiento operante, y 5) los métodos de barrera (Camacho et al., 2007; Agmo, 2010), los cuales se describen de manera breve a continuación:

La prueba de corredor estrecho consiste en un pasillo largo en el que al final se encuentra una caja meta donde espera una potencial pareja sexual, de tal forma que el sujeto debe recorrer el pasillo para tener acceso a ella. En este caso, la motivación sexual se infiere por el tiempo que el sujeto tarda en llegar a la caja meta, pues su motivación será mayor conforme menos tiempo tarde en llegar (Crawford et al., 1993). La prueba de laberinto T es similar, con la diferencia de que, al final del pasillo principal, el sujeto debe elegir entre dos pasillos laterales que terminan cada uno en una caja meta, pero sólo en una encontrará una potencial pareja sexual. En este caso, la medida de motivación se obtiene por medio del tiempo que el individuo tarda en llegar a la intersección y a la caja meta donde se encuentra la potencial pareja sexual, además

se considera el tiempo que permanece en la caja con la pareja sexual y el número de visitas que hace a ésta (López et al., 1999; Hernández-González et al., 2007). Lo que destaca en estos métodos es que conforme se repiten las pruebas y los sujetos van adquiriendo experiencia sexual, su tiempo de recorrido disminuye y aprenden con rapidez a correr hacia la posibilidad de contacto sexual, por lo que se infiere y se considera a esto como evidencia de que la conducta sexual es reforzante.

Para la prueba de preferencia de pareja, el sujeto suele ser colocado en una caja amplia donde hay cajas pequeñas separadas por una malla o una puerta corrediza, y dentro de cada una de éstas se encuentra otro individuo que funciona como incentivo y con quien el sujeto tiene la oportunidad de interactuar, pero sólo uno de ellos funciona como incentivo sexual; por ejemplo, si se trata de un macho, puede elegir entre interactuar con otro macho o con una hembra receptiva (Agmo y Berenfield, 1990; Oldenburger et al., 1992; Agmo et al., 2004). Una variante de esta prueba se realiza mediante una caja con tres compartimentos, donde el sujeto prueba se coloca en el que está al centro, y puede entrar y salir a los compartimentos laterales en los cuales se encuentran los sujetos incentivo, quienes están detenidos por un chaleco que les impide salir de su compartimento pero no están limitados para realizar la conducta sexual (Paredes et al., 1998; Camacho et al., 2007). Los resultados de estas pruebas también muestran que los sujetos pasan más tiempo con el incentivo sexual, lo cual confirma otra vez que la conducta sexual tiene propiedades reforzantes.

En las pruebas de condicionamiento operante se usa una caja de Skinner, en la cual se condiciona al sujeto para apretar una palanca que le permita tener acceso a una pareja sexual. En estas pruebas, los resultados muestran que después de tener contacto sexual los sujetos suelen presionar con más frecuencia y rapidez la palanca, lo cual demuestra de nuevo lo reforzante que resulta la conducta sexual (Everitt y Stacey, 1987; Crawford et al., 1993).

Por último, las pruebas con métodos de barrera también se basan en el principio del condicionamiento operante, pero a diferencia de las cajas de Skinner, los sujetos no tienen que presionar una palanca sino que deben sortear una serie de obstáculos, muchas veces aversivos, para tener acceso a una pareja sexual. Esto permite evaluar qué nivel de intensidad de un estímulo aversivo está dispuesto a soportar el sujeto con tal de tener acceso a una pareja sexual. Por ejemplo, en un método que llama la atención, el sujeto debe pasar por una rejilla electrificada para llegar al lugar donde puede copular con una pareja sexual, de lo cual se infiere que entre más corriente sea capaz de soportar mayor será su motivación sexual (Crawford et al., 1993; Camacho et al., 2007; Paredes, 2009). Algo similar ocurre con el método llamado torres gemelas, en donde el macho prueba es colocado en una arena central y tiene que elegir entre dos torres que debe escalar por su exterior y descender por su interior para llegar a una caja meta donde puede encontrar a otro macho en una de las torres o a una hembra sexualmente receptiva en la otra torre, con la que podrá aparearse de forma libre (Buenrostro-Jáuregui y Juárez, 2010). Los resultados obtenidos en estas pruebas demuestran una vez más que la motivación por copular tiene el poder suficiente para que el sujeto sea capaz de tolerar un choque eléctrico o hacer el largo recorrido de subir

y bajar por una de las torres para tener acceso al incentivo sexual.

Por medio de estas pruebas se ha logrado recolectar suficiente evidencia para demostrar que, sin lugar a dudas, la conducta sexual posee propiedades reforzantes; sin embargo, como se aclaró con anterioridad, un estímulo reforzante no necesariamente tiene que ser recompensante. Por ejemplo, un animal puede tener la suficiente motivación para desplegar una serie de conductas, pero el hecho de copular bajo ciertas condiciones no brinda la información necesaria para saber si las conductas ejecutadas fueron placenteras o no (Agmo, 2007; Camacho et al., 2007; Paredes, 2009). El problema con las pruebas que demuestran el efecto reforzante de la conducta sexual es que el efecto recompensante se infiere por medio de la ejecución de las conductas previas a la interacción sexual, es decir, a través de la intensidad de la corriente eléctrica soportada, por el tiempo que tarda en presionar la palanca, por el número de veces que la presiona, por el tiempo que tarda en escalar una torre para tener acceso a una pareja sexual disponible, etc., y no se evalúa si el acto sexual por sí mismo, produce el efecto placentero que se supone provoca.

La conducta sexual como recompensa

Existe una prueba conocida como condicionamiento de preferencia de lugar (CPL), que es utilizada para evaluar los efectos placenteros de muchos reforzadores como la administración de drogas, el consumo de alimento o de agua, hacer ejercicio, o en este caso, la ejecución de la conducta sexual (Carboni y Vacca 2003; Camacho et al., 2007; Tzschentke, 2007; Paredes, 2009).

Esta prueba consiste en una caja dividida en tres compartimentos, de los cuales, el central está pintado de gris y tiene comunicación con los dos compartimentos laterales para que el sujeto se pueda desplazar con libertad entre ellos. Uno de los compartimentos laterales está pintado de blanco y tiene aserrín en el piso, mientras que el otro es de color negro y está humedecido con ácido acético, de tal forma que los compartimentos laterales son diferentes en aroma, textura y color. Para realizar esta prueba, en primer lugar se determina la preferencia inicial del animal por el compartimento en el que elige de forma libre pasar más tiempo después de que es colocado en el centro. Después se realizan varias sesiones de condicionamiento en las que el animal es colocado en el compartimento preferido por 30 minutos, justo después de aplicarle una inyección de solución salina; y en sesiones alternas, los sujetos son expuestos a una pareja sexual con la que pueden copular y posteriormente son colocados por otros 30 minutos en la caja que al inicio eligieron como no preferida. Después de tres sesiones con reforzamiento, es decir, con acceso a la pareja sexual, y tres sin reforzamiento, se evalúa la preferencia de cada compartimento. Si el estímulo sexual induce un estado de recompensa, la preferencia original se modificará y los animales pasarán más tiempo en el compartimento asociado al estímulo placentero, en este caso, el encuentro sexual.

Es importante destacar que en esta prueba se deja a los animales copular antes de

colocarlos en el compartimento de la caja de CPL, de tal forma que lo único que el sujeto lleva consigo es la reacción fisiológica placentera inducida por la recompensa que le provoca la cópula. Esto permite que la prueba tenga la ventaja de que, cómo la cópula ocurre en una caja aparte, la ejecución de la conducta sexual por sí misma no se relaciona con la caja de condicionamiento, sino que se considera el efecto que produce el apareamiento para evaluar si éste es placentero al inducir un cambio de preferencia (Agmo y Berenfield, 1990; Camacho et al, 2007; Paredes, 2009).

La explicación a este fenómeno consiste en que, por medio de un mecanismo de condicionamiento clásico, el sujeto aprende a asociar el estado interno inducido por lo recompensante que le resulta la conducta sexual con los estímulos ambientales de donde fue colocado justo después del apareamiento (Agmo, 2010). En otras palabras, si la estimulación sexual provoca un estado interno agradable el sujeto se siente bien en ese ambiente y querrá permanecer más tiempo en éste.

La prueba de CPL también ha mostrado que tanto la conducta sexual como otros reforzadores, como el consumo de agua, alimento, los sabores dulces o la administración de drogas (Carboni y Vacca, 2003; Camacho et al., 2007; Agmo, 2010), tienen el mismo efecto conductual, por lo que se puede concluir, casi con seguridad, que la ejecución de la conducta sexual tanto en machos como en hembras induce un estado placentero similar al provocado por otros reforzadores naturales como el alimento, la bebida, el ejercicio o la administración de alguna droga, y esto sugiere que las estructuras neurales involucradas en la generación de estados placenteros podrían ser las mismas.

Estructuras neurales involucradas en la conducta sexual

Gracias a una gran cantidad de estudios se ha logrado identificar qué estructuras neurales participan de forma importante en la regulación de la conducta sexual, así como en la generación de los estados placenteros que ésta provoca. Las estructuras que destacan con un rol primordial son: el área preóptica media, el núcleo accumbens, el estriado dorsal, el núcleo paraventricular del hipotálamo y los centros autonómicos de la médula espinal, de los cuales se hace una breve descripción en los siguientes apartados.

Área preóptica media

El área preóptica media (APOm) es quizá la estructura más importante para la expresión de la conducta sexual en todas las especies de vertebrados, pues se ha demostrado que es indispensable para la ejecución de la conducta sexual. Esta afirmación se basa en que su estimulación facilita la ejecución sexual, disminuye la duración del periodo refractario y provoca erecciones espontáneas y reflejos genitales en los machos; mientras que su destrucción causa la completa abolición de la conducta sexual masculina y daña de forma seria la ejecución de la conducta sexual femenina (Everitt, 1990; Van Furth et al., 1995, Rodríguez-Manzo et al., 2000; Dominguez y Hull, 2005; Paredes, 2003; Kelitz-Nelson et al., 2010). Resulta interesante que, aun cuando este efecto es dramático, no parece interferir demasiado en las conductas de búsqueda y aproximación en ambos sexos que caracterizan a la fase apetitiva, por lo tanto, se cree que esta estructura participa de forma más crítica durante la ejecución que durante la motivación sexual (Guliano y Allard, 2001; Paredes, 2003; Dominguez y Hull, 2005; Kleitz-Nelson et al., 2010).

Diversos autores consideran que el APOm podría funcionar como un centro de integración de información de relevancia sexual, ya que esta estructura recibe información desde prácticamente todas las modalidades sensoriales y envía proyecciones hacia otras estructuras como diversos núcleos hipotalámicos, el mesencéfalo y el tallo cerebral, que son críticas para el inicio y despliegue de la conducta sexual, tanto en su fase motivacional como en la consumatoria (Simerly y Swanson, 1988; Dominguez y Hull, 2005).

Núcleo accumbens

Se sabe que el núcleo accumbens (NAcc) participa prácticamente en cualquier actividad reforzante y recompensante, por lo que su principal función es transferir la información motivacional hacia otras estructuras para que se lleven a cabo las secuencias motoras necesarias para la ejecución de conductas dirigidas a una meta

(Robbins et al., 1989; Le Moal y Simon, 1991; Salamone et al., 1991). Es decir, que el NAcc funcionaría como un intermediario en el que se integran estímulos con valor emocional para que esta información pueda pasar a estructuras relacionadas con la regulación motora, como por ejemplo, el estriado dorsal (Mogenson et al., 1980; Pennartz et al., 1994). Esta estructura, además de integrar el valor emocional de los estímulos, también integra información de la experiencia relacionada con los mismos.

Con respecto a la conducta sexual, un gran número de estudios parecen indicar que el NAcc juega un papel preponderante en la fase apetitiva de ésta, ya que la estimulación de esta estructura provoca una serie de respuestas relacionadas con un aumento en la motivación sexual (Damsma et al., 1992; Melis y Argiolas, 1995; Van Furth et al., 1995; Giuliano y Allard, 2001). De manera inversa, cuando se aplican sustancias que afectan de forma negativa la neurotransmisión en esta área, se producen respuestas relacionadas con una reducción en la motivación sexual (Everitt, 1990; Melis y Argiolas, 1995). En resumen, el NAcc es considerado como una de las principales estructuras cerebrales que permiten transitar de la motivación a la ejecución sexual (Hernández-González, 2002; Giordano, 2007).

Estriado dorsal

El estriado dorsal juega un rol clave en el inicio y control de los movimientos voluntarios. De acuerdo con estudios de conducta sexual, en esta estructura ocurre una abundante liberación de dopamina, pero sólo después de que los sujetos han comenzado a copular (Damsma et al., 1992; Guliano y Allard, 2001). De igual forma, se ha observado que su afectación puede retrasar el inicio o anular por completo la ejecución sexual, y lo más probable es porque interfiere en la función motora que realiza (Pfaus y Phillips, 1991; Guliano y Allard, 2001). Todo esto sugiere que el estriado dorsal tiene una participación importante en la activación motora necesaria para la ejecución sexual, más que en los mecanismos de motivación sexual.

Núcleo paraventricular

Otra región que participa en la conducta sexual, de manera especial en el componente consumatorio, es el núcleo paraventricular del hipotálamo (NPV), ya que al estimularlo se inducen erecciones y reflejos genitales (Eaton et al., 1991; Melis y Argiolas, 1995; Giuliano y Allard, 2001). Esta zona posee neuronas liberadoras de oxitocina, cuyas fibras llegan a las astas dorsales de la porción sacra de la médula espinal donde se encuentran células preganglionares correspondientes al sistema nervioso autónomo en el llamado núcleo parasimpático sacro, que funciona precisamente como un núcleo proeréctil (Véronneau-Longueville et al., 1999). Es importante mencionar que el NPV también recibe proyecciones provenientes del área preóptica media, la cual juega un papel crítico en la expresión de la conducta sexual (Simerly y Swanson, 1988).

Núcleos autónomos de la médula espinal

Mientras que en el cerebro se lleva a cabo la integración neuroendocrina de la función sexual, la respuesta sexual es controlada finalmente por núcleos autónomos en la médula espinal. Los reflejos genitales como la erección y la eyaculación, así como las contracciones vaginales son controlados por neuronas que forman parte de vías autonómicas que llegan hasta los genitales, por lo que son indispensables para la adecuada ejecución de la conducta sexual (McKeena, 1998; Giuliano y Rampin, 2000; Giuliano y Allard, 2001). Estos núcleos autonómicos espinales pueden ser activados por vías aferentes sensoriales provenientes de los genitales a través del nervio pudendo o por vías descendentes desde estructuras superiores del encéfalo, como el área preóptica media o el núcleo paraventricular del hipotálamo, como ya se mencionó (McKeena, 1998).

En el caso de la respuesta sexual tanto masculina como femenina, la erección del pene y la lubricación vaginal ocurren por la activación de los centros medulares parasimpáticos sacrales, a la altura de S2, S3 y S4, de donde salen las ramas de los nervios parasimpáticos llamados nervios erectores, que provocaran la vasodilatación y el consecuente aumento del flujo sanguíneo en el pene para provocar la erección o la lubricación vaginal (Alvarez-Gayou, 1986). Para el caso de la eyaculación, esta respuesta fisiológica es coordinada por vías simpáticas que se originan en núcleos autónomos ubicados en los segmentos T11 a L2 de la médula espinal, de donde salen ramas comunicantes de la cadena simpática y que a través de fibras de los nervios esplácnicos lumbares, los plexos hipogástricos mesentéricos y el plexo pélvico, controlarán las contracciones de la próstata, vesículas seminales y uretra que provocarán la expulsión del semen que se observa en la eyaculación (Martínez-Salamanca et al., 2010).

Neurotransmisores y regulación de la conducta sexual

En los últimos 45 años, una gran cantidad de evidencia revela que la conducta sexual está bajo el control de varios neurotransmisores, entre los que destacan la dopamina y los opioides, pues se ha demostrado que la modificación en la actividad de estas sustancias tienen efectos muy notorios en la expresión de la conducta sexual (Pfaus y Gorzalka, 1986; Foreman y Hall, 1987; Hawkes, 1992; Melis y Argiolas, 1995; Giuliano y Allard, 2001; Domínguez y Hull, 2005; Krüger et al., 2005).

Participación de la dopamina en la función sexual

Como información histórica, cabe mencionar que el efecto prosexual de la dopamina se sugirió por primera vez mediante la observación de un incremento en la actividad sexual de pacientes con la enfermedad de Parkinson tratados con agonistas dopaminérgicos.² Estudios posteriores demostraron que estos fármacos podían inducir erecciones tanto en hombres saludables como con disfunción eréctil, así como facilitar la motivación y ejecución sexual en los animales. De manera similar, otros estudios han demostrado que la conducta sexual es afectada de manera negativa por la disminución de la cantidad de dopamina en el cerebro, o por la administración de sus antagonistas (Melis y Argiolas, 1995; Giuliano y Allard, 2001).

Dopamina y motivación sexual

Una gran cantidad de experimentos sugieren un rol importante para la dopamina durante la fase apetitiva de la conducta sexual (Melis y Argiolas, 1995), pues se ha demostrado que un conjunto de neuronas productoras de este neurotransmisor ubicadas en el sistema mesolímbicocortical participan en la fase anticipatoria de las conductas motivadas. Este sistema está constituido por neuronas que se encuentran en el área tegmental ventral (ATV), pero sus axones inervan varias estructuras, entre las que destacan: núcleo accumbens, corteza prefrontal, cíngulo, septum, tubérculos olfatorios, entre otras (Feldman et al., 1997; Giuliano y Allard, 2001). Como ya se mencionó, la mayoría de estas estructuras participa en los mecanismos relacionados con la motivación sexual.

De acuerdo con pruebas específicas para discriminar los componentes apetitivos de los consumatorios de la conducta sexual, ocurre un importante aumento en la liberación de dopamina en el núcleo accumbens cuando a un sujeto se le presenta una potencial pareja sexual, aunque ésta se encuentre detrás de una pantalla; incluso, el incremento es muy similar al que ocurre durante la cópula (Fiorino et al., 1997;

Guliano y Allard, 2001). Esto demuestra la importancia que tiene la liberación de dopamina en el núcleo accumbens para favorecer el componente apetitivo característico de la fase motivacional de la conducta sexual.

Dopamina y ejecución sexual

El área preóptica media (APOm), como ya se mencionó, ha sido identificada como una región necesaria para la ejecución de la conducta sexual. Resulta interesante que esta área también es inervada por un conjunto de neuronas productoras de dopamina que forman la vía dopaminérgica incertohipotalámica, la cual se encarga de la liberación de dopamina en varias áreas del hipotálamo, de manera particular en el núcleo paraventricular y el APOm (Melis y Argiolas, 1995; Van Furth et al., 1995; Guliano y Allard, 2001; Domínguez y Hull, 2005; Phillips-Farfán y Fernández-Guasti, 2009; Kleitz-Nelson et al., 2010). Asimismo, con base en experimentos en los que se inyectan agonistas dopaminérgicos en el APOm se ha demostrado que la dopamina tiene un efecto facilitador en la conducta copulatoria (Guliano y Allard, 2001; Domínguez y Hull, 2005; Kleitz-Nelson et al., 2010). Estas evidencias sugieren que la dopamina en el APOm participa en el control de la ejecución sexual y también se cree que puede afectar la motivación sexual, aunque no de una forma tan importante como ocurre en el núcleo accumbens.

Debido a que también existe una importante liberación de dopamina en el estriado dorsal, por medio de la vía nigroestriatal se ha explorado su participación en la conducta sexual y se ha encontrado que la dopamina se libera en esta estructura sólo después que el sujeto ha comenzado a copular. Esto indica que, en esta área, la dopamina tienen que ver más con una activación motora que con los aspectos motivacionales de la conducta sexual (Guliano y Allard, 2001).

Otro sitio que se caracteriza por una importante liberación de dopamina relacionada con la conducta sexual es el núcleo espinal parasimpático inductor de erecciones, el cual recibe proyecciones provenientes de neuronas hipotalámicas que podrían estar actuando en la médula espinal para facilitar la conducta sexual, mediante la estimulación de los centros autonómicos encargados de controlar las respuestas genitales necesarias para llevar a cabo la ejecución del acto sexual (Skagerberg y Lindvall, 1985; Holstege et al., 1996; Véronneau-Longueville et al., 1999; Guliano y Allard, 2001).

En resumen, la dopamina en el núcleo accumbens está involucrada principalmente en las conductas apetitivas de la fase motivacional de la conducta sexual, mientras que en el estriado dorsal se relaciona más con la regulación motora necesaria para realizar los movimientos voluntarios necesarios para la cópula, en colaboración con la médula espinal para controlar las respuestas genitales; además, cabe destacar que en el área preóptica media, la dopamina juega un rol permisivo en la expresión de la conducta copulatoria, es decir, tal parece que esta área integra la información para que se ejecute o no la conducta sexual.

Dopamina y saciedad sexual

Varios experimentos han demostrado que después de la eyaculación los niveles de dopamina, en la mayoría de las estructuras antes mencionadas, comienzan a disminuir y continúan descendiendo conforme se prolonga la conducta copulatoria hasta alcanzar el estado de saciedad sexual donde llegan a sus niveles más bajos (Fiorino et al., 1997). Como ya se mencionó, la saciedad sexual podría deberse a una falta de motivación sexual, tal vez asociada a una disminución de dopamina, de manera particular en el núcleo accumbens conforme se va prolongando la conducta sexual y ocurren varias eyaculaciones consecutivas.

Cabe mencionar que así como disminuyen los niveles de dopamina a medida que se prolonga la ejecución sexual, los niveles de opioides y los de prolactina van aumentando, lo cual sugiere que la inhibición sexual que se presenta después de la cópula puede ser provocada tanto por la disminución de dopamina como por un aumento de prolactina y opioides en el cerebro. (Szechman et al., 1981; Komisaruk y Wallman, 1997; Krüger et al., 2002, 2005)

Participación del sistema opioide en la función sexual

Los opioides endógenos, constituidos en su mayoría por las endorfinas, dinorfinas y encefalinas, a lo largo del tiempo se les ha conocido más por su papel en los mecanismos de control y alivio del dolor; sin embargo, en las últimas tres décadas también se les ha vinculado con los estados placenteros inducidos por recompensas, así como con los mecanismos del reforzamiento en conductas aprendidas (Pfaus y Gorzalka, 1986; Van Ree et al., 2000; Bodnar y Klein, 2005; Pfaus, 2009), por lo que resulta imprescindible mencionar su participación en la conducta sexual.

Existe una gran cantidad de evidencia que apoya que los opioides se liberan durante el acto sexual, en especial después de la eyaculación o de la estimulación vaginocervical que ocurre durante el apareamiento (Komisaruk y Wallman 1977; Szechman et al., 1981). En este mismo sentido, la evidencia experimental muestra que inyecciones de agonistas opioides en el área tegmental ventral, en el núcleo accumbens o en el área preóptica media inducen el condicionamiento de preferencia de lugar (CPL) (Bals-Kubik et al., 1993); además, los sujetos parecen entrar en un estado similar al de saciedad sexual, en el que disminuyen sus conductas apetitivas características de la motivación sexual (Rodríguez-Manzo y Fernández-Guasti, 1995). Por el contrario, si se administran antagonistas opioides antes del apareamiento, se logra bloquear tanto los efectos de reforzamiento como el cambio de preferencia observados en las pruebas de CPL después de la ejecución de la conducta sexual

(Agmo y Gomez, 1993).

Además de estas evidencias experimentales, se han detectado concentraciones mayores de opioides endógenos en el hipotálamo de ratas macho no copuladoras, en comparación con machos intactos sexualmente activos (Rodríguez-Manzo, 2002). De manera similar, su acción inhibitoria fue confirmada mediante la administración de antagonistas opioides, los cuales lograron inducir la cópula en machos sexualmente inactivos y en aquellos que nunca habían tenido ningún tipo de experiencia sexual (Gessa, 1979; Pfaus y Wilkins, 1995 citados en Hull y Rodríguez-Manzo 2009). También se ha observado que con el uso de antagonistas opioides ocurre una disminución del umbral de eyaculación en ratas macho intactas, así como un incremento en el porcentaje de machos capaces de eyacular (Myers y Baum, 1979 citados en Hull y Rodríguez-Manzo, 2009).

Todos estos datos confirman la idea de que los opioides interfieren de forma negativa en la conducta copulatoria, y también son responsables de la inhibición sexual que se presenta tanto en el intervalo posteyaculatorio como en el periodo refractario posterior a la saciedad sexual. Sin embargo, otros estudios sugieren un rol opuesto, es decir, que los opioides a nivel del área tegmental ventral (ATV) funcionan como un facilitador de la conducta sexual tanto en su fase motivacional como en la consumatoria. El mecanismo neurofisiológico que se propuso para este fenómeno facilitador de la conducta sexual consiste en que la estimulación de los receptores a opioides presentes en neuronas inhibitorias (gabaérgicas) ubicadas en el ATV, provoca que éstas disminuyan la inhibición que ejercen sobre las neuronas dopaminérgicas, estimulando así la liberación de dopamina en las estructuras del sistema mesolímbico entre las que destaca el núcleo accumbens (Mitchell y Stewart, 1990).

Todo esto sugiere que las estructuras que forman parte del sistema mesolímbico dopaminérgico, así como el área preóptica media, antes mencionados, pueden ser los sitios donde los opioides actúan produciendo sus efectos recompensantes sobre la conducta sexual.

Para el caso de los seres humanos, se ha observado que el uso de antagonistas opioides ha resultado ser efectivo en la disminución del consumo de sustancias adictivas como el alcohol y la cocaína; asimismo, hay evidencia de su eficacia en el tratamiento de desórdenes de control de impulsos, tal como ocurre con personas que presentan conducta sexual compulsiva, (Volpicelli et al., 1995; Kim et al., 2002; Raymond et al., 2002). Estos resultados son muy importantes, pues demuestran que, también en los humanos, los opioides son sustancias que pueden producir o promover los efectos recompensantes que tienen los reforzadores naturales como lo es la práctica del acto sexual.

Hipersexualidad y adicción al sexo

La sexualidad es un aspecto inherente al ser humano, además posee la capacidad de ser una poderosa fuente de satisfacción y bienestar tanto físico como mental. Es en esta capacidad donde destaca el componente erótico, el cual constituye la parte placentera de las experiencias sexuales humanas, en las que se presentan cambios fisiológicos y psicológicos conocidos como las fases de la respuesta sexual, entre las cuales se encuentran las fases de: deseo, excitación, meseta, orgasmo y resolución (Masters y Johnson, 1966; Álvarez-Gayou, 1986). Éstas abarcan los procesos relacionados con el apetito y la motivación sexual que impulsan a los individuos al acto sexual, y después, si la ejecución sexual se prolonga por un tiempo suficiente, ocurre el fenómeno de saciedad sexual.

Es importante mencionar que las estructuras cerebrales y neurotransmisores mencionados, integran mecanismos de regulación que, en teoría, impiden que los sujetos continúen copulando. Sin embargo, estos mecanismos cerebrales pueden sufrir un proceso de desregulación y desencadenar una conducta sexual exagerada, también llamada hipersexualidad, la cual se considera como el precedente de una alteración mayor en dichos mecanismos, que pueden dar como resultado problemas para controlar la propia conducta sexual y también es probable que esto se convierta en un comportamiento compulsivo con características conductuales que podrían ser consideradas como una adicción.

Hipersexualidad no patológica

Entre las conductas que es más común que se presenten en la hipersexualidad se puede mencionar: constantes fantasías sexuales, masturbación frecuente, consumo abundante de pornografía, búsqueda y práctica excesiva de cibersexo, múltiples parejas sexuales, por mencionar algunas (Echeburúa, 2012). Sin embargo, se debe tener en cuenta que no existe un patrón único a seguir en la expresión comportamental de la sexualidad humana, ya que cada individuo la puede experimentar de manera diferente. Se debe considerar que la persona tiene la necesidad y capacidad de sentir placer, pero al mismo tiempo debe ser capaz de controlar sus impulsos sexuales para que estos no interfieran de forma negativa con otros aspectos de su vida, de tal manera que sus prácticas sexuales sean funcionales. En contraste, se considera una disfuncionalidad cuando las demás áreas de su vida resultan afectadas e interrumpidas de forma significativa por estas prácticas.

Conducta sexual compulsiva

Existe una gran cantidad de literatura que documenta la existencia de un trastorno del

comportamiento llamado conducta sexual compulsiva, en el cual se observa que las personas se comportan de una forma muy similar a aquellas que padecen alguna adicción típica como a las drogas, al alcohol, a la comida o a los juegos de azar (Carnes y Kenneth, 2000; Saleme-Negrete et al., 2010).

Entre las características comunes que presentan las personas con conducta sexual compulsiva con respecto a las que padecen alguna otra adicción destacan dos: 1) la pérdida de control que se manifiesta por un constante deseo o esfuerzo para detener el comportamiento sin que éste tenga éxito, y 2) la persistencia del comportamiento adictivo a pesar de sus consecuencias negativas, entre las cuales se pueden mencionar problemas con las autoridades, dificultades económicas y laborales, conflictos en sus relaciones personales y de pareja, embarazos no deseados, enfermedades de transmisión sexual, entre otras (Saleme-Negrete et al., 2010; Echeburúa, 2012).

Otro aspecto importante es que la persona que manifiesta conducta sexual compulsiva también suele presentar otro tipo de problemas tales como ansiedad, angustia, irritabilidad, insomnio y una necesidad imperiosa de recurrir constantemente a la actividad sexual con la finalidad de contrarrestar su malestar (Echeburúa, 2012). Es decir, se presenta un fenómeno similar a lo que ocurre con otras adicciones llamado síndrome de abstinencia, en el que la conducta adictiva, en este caso la actividad sexual, en realidad ya no se está buscando para obtener el placer que provoca, sino que ahora se busca para reducir la ansiedad o escapar de la sensación de malestar que el individuo experimenta y que incluso puede ser insoportable.

Otra similitud de la sexualidad compulsiva con el resto de las adicciones es que también se le ha relacionado con una escalada en la búsqueda de sensaciones de mayor intensidad (Echeburúa, 2012). Esta característica es similar al fenómeno de tolerancia que se presenta en las adicciones típicas, en las que el estímulo original ya no causa el mismo efecto, por lo que se requiere aumentar la dosis; en este caso, esto se lograría buscando experiencias sexuales nuevas en las que muchas veces se incluyen conductas de riesgo como la práctica del coito sin protección, de forma anónima o con extraños, aumentar la cantidad de parejas sexuales, llevar a cabo prácticas ilegales o una combinación de todo, con la finalidad de hacer la experiencia “más emocionante” o “más excitante” y con ello potencializar el efecto. (Langström y Hanson, 2006; Echeburúa, 2012).

Debido a las similitudes conductuales y fisiológicas que tiene la adicción sexual con otras adicciones se pone de manifiesto un sustrato neural común, en el que seguro están involucrados los neurotransmisores y estructuras cerebrales relacionadas con el placer y el reforzamiento, entre los que una vez más destacan la dopamina, los opioides, núcleos hipotalámicos y el circuito mesolímbico-cortical antes mencionados.

En el caso que se trata en este capítulo, la disfuncionalidad de ese sustrato neural está asociada a la conducta sexual; sin embargo, no es la práctica sexual per se la causa de la posible adicción, más bien, cuando se pierde la regulación de los sistemas de recompensa y de control ejecutivo en el cerebro, cualquier conducta placentera y reforzante, como comer, beber, hacer ejercicio, entre otras, puede desencadenar un trastorno adictivo.

Establecimiento de la adicción

El proceso de formación de una adicción describe de manera general en tres etapas: 1) aprendizaje, 2) formación del hábito y 3) lucha. La etapa de aprendizaje se caracteriza por la asociación de una conducta específica con una sensación de placer o de alivio del dolor, en donde las estructuras mesolimbicocorticales, la dopamina y los opioides juegan un rol preponderante en la formación de esta asociación, la cual será más fuerte conforme el estímulo resulte más placentero e inmediato, y esto propiciará que el sujeto esté motivado a repetir la conducta lo antes posible. La segunda etapa consiste en que el efecto placentero provocado por los opioides liberados durante la ejecución sexual, comienza a asociarse con otras experiencias de la vida cotidiana; así, la persona tenderá a repetir el acto de forma más activa y se formará un verdadero hábito. La tercera y última etapa ocurre porque las asociaciones se han consolidado de manera firme, y lo más probable es que esto se deba a modificaciones neurales que se han establecido en los sistemas de neurotransmisión. De tal forma que cada vez que la persona enfrenta una sensación de malestar, el deseo de realizar la actividad sexual se desencadenará prácticamente de forma automática y con un control muy limitado o ausente para esta conducta (Saleme-Negrete et al., 2010).

En resumen, la adicción al sexo implica un conjunto recurrente de conductas, pensamientos y fantasías, acompañadas de una activación fisiológica que provoca una urgencia por llevar a cabo las conductas sexuales (Echeburúa, 2012). Además, durante estas conductas se observa una pérdida de control, así como el fenómeno de tolerancia y el síndrome de abstinencia; no obstante, la principal característica que debe tener una conducta para ser considerada como un trastorno del comportamiento es que cause problemas a la persona. Este último punto es de vital importancia, ya que en éste radica la distinción entre la conducta hipersexual no patológica y la adicción sexual. Es decir, esta diferencia pone de manifiesto que existen personas cuya conducta sexual puede ser exacerbada sin que necesariamente se considere como una adicción, ya que sólo se puede hablar de adicción al sexo cuando el sujeto afectado recurre a ciertas conductas sexuales sin ser capaz de evitarlas cuando él lo desea, y éstas se convierten en el centro de su existencia provocando una grave interferencia en su vida cotidiana (Kafka, 2010; Echeburúa, 2012). Entonces, la diferencia entre la adicción al sexo y la hipersexualidad no patológica es que, en la primera, el sexo se convierte en un remedio para reducir el malestar emocional y hay una incapacidad para controlar dicha conducta; mientras que en la segunda, puede ser una simple manifestación de la diversidad en la expresión comportamental de la sexualidad humana, la cual es una fuente de bienestar físico y emocional.

Conclusiones

Con base en los datos antes descritos se puede aceptar la existencia de un mecanismo neurobiológico general y común, tanto para machos como para hembras de prácticamente cualquier especie de mamíferos, lo cual hace posible el despliegue de la conducta sexual a partir de la motivación, para continuar con la ejecución y llegar al estado de saciedad sexual, el cual se propone como un mecanismo de regulación inhibitorio de esta conducta.

Las estructuras cerebrales involucradas en la regulación de la conducta sexual, en las que destaca la participación de la dopamina y los opioides, son el área tegmental ventral, el núcleo accumbens y núcleos hipotalámicos. Estas estructuras están relacionadas con una gran variedad de conductas motivadas, que al ser desplegadas resultan reforzantes y recompensantes. Todo esto apoya la idea de la existencia de un sustrato neurobiológico que hace posible que la conducta sexual sea placentera por sí misma, y cuya finalidad primaria es su ejecución, no la reproducción.

Al mismo tiempo, las evidencias ayudan en la comprensión de cómo la desregulación de estos mecanismos neurobiológicos puede generar en el ser humano una conducta sexual exacerbada con características similares a las de cualquier adicción, entre las que destacan la pérdida de control y la persistencia del comportamiento a pesar de sus consecuencias negativas. Así, resulta de vital importancia la investigación científica al respecto, que contribuya a incrementar la comprensión de los mecanismos de regulación de la conducta sexual desde su perspectiva reproductiva, hedónica y patológica.

Referencias

- Agmo, A. (1999). Sexual Motivation-an Inquiry into Events Determining the Occurrence of Sexual Behavior. *Behavioural Brain Research*, 105, 129-150.
- Agmo, A. (2007). *Functional and Dysfunctional Sexual Behavior: A Synthesis of Neuroscience and Comparative Psychology*. Londres: Academic Press.
- Agmo, A. (2010). La conducta sexual desde un punto de vista epicúreo: reforzamiento, recompensa e incentivos sexuales. En Guevara-Pérez, M. A., Hernández-González, M., Chacón-Gutiérrez, L. y Barradas-Bribiesca, J.A. (Eds.). *Aproximaciones al estudio de la motivación y ejecución sexual*, 2a ed. (pp. 15-61). Guanajuato: Universidad de Guanajuato.
- Agmo, A. y Berenfeld, R. (1990). Reinforcing Properties of Ejaculation in the Male Rat: Role of Opioids and Dopamine. *Behavioral Neuroscience*, 104 (1), 177-182.
- Agmo, A. y Gomez, M. (1993). Sexual Reinforcement is Blocked by Infusion of Naloxone into the Medial Preoptic Area. *Behav Neurosci*, 107, 812-818.
- Agmo, A., Turi, A.L., Ellingsen, E. y Kaspersen, H. (2004). Preclinical Models of Sexual Desire: Conceptual and Behavioral Analyses. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 78, 379-404.
- Alvarez-Gayou, J.L. (1986). *Sexoterapia integral*. México: El Manual Moderno.
- Bals-Kubik, R., Ableitner, A., Herz, A. y Shippenberg, T.S. (1993). Neuroanatomical Sites Mediating the Motivational Effects of Opioids as Mapped by the Conditioned Place Preference Paradigm in Rats. *J Pharmacol Exp Ther*, 264 (1), 489-495.
- Bodnar, R.J. y Klein, G.E. (2006). Endogenous Opiates and Behavior: 2005. *Peptides*, 27, 3391-3478.
- Buenrostro-Jáuregui, M.H. y Juárez, J. (2010). Las torres gemelas: un nuevo paradigma en el estudio de la motivación y la ejecución sexual en la rata. Tesis de Maestría. Universidad de Guadalajara.
- Camacho, F.J., García, P. y Paredes, R.G. (2007). Reproducción y hedonismo en la conducta sexual. En Juárez-González, J. (Ed.). *Neurobiología del hedonismo* (pp. 75-95). México: El Manual Moderno.
- Carboni, E. y Vacca, C. (2003). Conditioned Place Preference: A Simple Method for Investigating Reinforcing Properties in Laboratory Animals. *Methods Mol Med* 79, 481-498.
- Carnes, P. y Kenneth, M. (2002). *Clinical Management of Sex Addiction*. Nueva York: Brunner Routledge.
- Crawford, L.L., Holloway, K.S. y Domjan M. (1993). The Nature of Sexual Reinforcement. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 60 (1), 55-66.
- Damsma, G., Pfaus, J.G., Wenkstern, D., Phillips, A.G. y Fibiger, H.C. (1992). Sexual Behavior Increases Dopamine Transmission in the Nucleus Accumbens and

- Striatum of Male Rats: Comparison with Novelty and Locomotion. *Behavioral Neuroscience*, 106, 181-121.
- Dominguez, J.M. y Hull, E.M. (2005). Dopamine, the Medial Preoptic Area, and Male Sexual Behavior. *Physiology and Behavior*, 86, 356-368.
- Eaton, R.C., Markowski, V.P., Lumley, L.A., Thompson, J.T., Moses, J. y Hull, E.M. (1991). D2 Receptors in the Paraventricular Nucleus Regulate Genital Responses and Copulation in Male Rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 39, 177-181.
- Echeburúa, E. (2012). ¿Existe realmente la adicción al sexo? *Adicciones*, 2 (4), 281-286.
- Everitt, B.J. (1990). Sexual Motivation: A Neural and Behavioral Analysis of the Mechanisms Underlying Appetitive and Copulatory Responses of Male Rats. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 14, 217-232.
- Everitt, B.J. y Stacey, P. (1987). Studies of Instrumental behavior with Sexual Reinforcement in Male Rats (*Rattus norvegicus*): II. Effects of Preoptic Area Lesions, Castration, and Testosterone. *J. Comp Psychol*, 101(4), 407-419.
- Feldman, R.S., Meyer, J.S. y Quenzer, L.F. (1997). Catecholamines. En *Principles of Neuropsychopharmacology* (pp. 303-324). Massachusetts: Sinauer Associates.
- Fernández-Guasti, A. y Rodríguez-Manzo, G. (2003). Pharmacological and Physiological Aspects of Sexual Exhaustion in Male Rats. *Scandinavian Journal of Psychology*, 44, 257-263.
- Fiorino, D.F., Courty, A. y Philips, A.G. (1997). Dynamic Changes in Nucleus Accumbens Dopamine Efflux during the Coolidge Effect in Male Rats. *Journal of Neuroscience*, 17(12), 4849-4855.
- Foreman, M.M. y Hall, J.L. (1987). Effects of D2-Dopaminergic Receptor Stimulation on Male Rat Sexual Behavior. *Journal of Neural Transmission*, 68, 153-170.
- Giordano, M. (2007). El estriado dorsal y ventral: la interfase entre cognición, motivación y acción. En Juárez-González, J. (Ed.). *Neurobiología del hedonismo* (pp. 1-20). México: El Manual Moderno.
- Giuliano, F. y Allard, J. (2001). Dopamine and Sexual Function. *International Journal of Impotence Research*, 13(3), 18-28.
- Giuliano, F. y Rampin, O. (2000). Central Neural Regulation of Penile Erection. *Neuroscience and behavioral Reviews*, 24, 517-533.
- González-Pimentel, R. y Hernández-González, M. (2002). Aspectos motivacionales de la conducta sexual. En Hernández-González, M. (Ed.) *Motivación animal y humana* (pp. 127-151). México: El Manual Moderno.
- Hawkes, C.H. (1992). Endorphins: the Basis of Pleasure? *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 55, 247-250.
- Hernández-González, M. (2002). Neurofisiología de los procesos motivacionales. En Hernández-González, M. (Ed.). *Motivación animal y humana* (pp. 21-37). México: El Manual Moderno.
- Hernández-González, M., Prieto-Beracoechea, C.A., Arteaga-Silva, M. y Guevara, M.A. (2007). Different Functionality of the Medial and Orbital Prefrontal Cortex

- during a Sexually Motivated Task in Rats. *Physiol Behav.*, 90(2-3), 450-458.
- Holstege, J.C., Van Dijken, H., Buijs, R.M., Goedknegt, H., Gosens, T. y Bongers, C.M.H. (1996). Distribution of Dopamine Immunoreactivity in the Rat, Cat and Monkey Spinal Cord. *Journal of Comparative Neurology*, 376, 631-652.
- Hull, E.M. y Dominguez, J.M (2007). Sexual Behavior in Male Rodents. *Hormone and Behavior*, 52(1), 45-55.
- Hull. E.M. y Rodríguez-Manzo, G. (2009). Male Sexual Behavior. En Pfaff, D. W., Arnold, A.P., Etgen, A.M., Farbach, S.E. y Rubin, R.T (Ed.). *Hormones, Brain and Behavior*, 2a ed. (pp. 5-65). San Diego: Academic Press.
- Kafka, M. P. (2010). Hypersexual Disorder: A Proposed Diagnosis for DSM-V. *Archives of Sexual Behavior*, 39, 377-400.
- Kim, S.W., Grant, J.E. y Grosz, R.L. (2002). Pathological Gambling: Current Status and New Treatments. *Minnesota Medicine*, 85, 48-52.
- Kleitz-Nelson, H.K., Domínguez, J.M. y Ball, G.F. (2010). Dopamine Release in the Medial Preoptic Area is Related to Hormonal Action and Sexual Motivation. *Behavioral Neuroscience*, 124(6), 773-779.
- Komisaruk, B.R., Wallman, J. (1977). Antinociceptive Effects of Vaginal Stimulation in Rats: Neurophysiological and Behavioral Studies. *Brain Res*, 137, 85-107.
- Krüger, T.H.C, Haake, P., Hartmann, U., Schedlowsky, M. y Exton, M.S. (2002). Orgasm-induced Prolactin Secretion: Feedback Control Sexual Drive? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 26, 31-44.
- Krüger, T.H.C, Hartmann, U. y Schedlowski, M. (2005). Prolactinergic and Dopaminergic Mechanisms Underlying Sexual Arousal and Orgasm in Humans. *World J Urol.*, 23, 130-138.
- Langström, N. y Hanson, R.K. (2006). High Rates of Sexual Behavior in the General Population: Correlates and Predictors. *Archives of Sexual Behavior*, 35, 37-52.
- Le Moal, M., y Simon, H. (1991). Mesocorticolimbic Dopaminergic Network: Functional and Regulatory Roles. *Physiol Rev.*, 71 (1), 155-234.
- López, H.H., Olster, D.H. y Ettenberg, A. (1999). Sexual Motivation in the Male Rat: The Role of Primary Incentives and Copulatory Experience. *Horm Behav*, 36, 176-185.
- Martínez-Salamanca, J.I., Martínez-Ballesteros, C., Portillo, L., Gabancho, S., Moncada, I. y Carballido, J. (2010). Fisiología de la erección. *Archivos Españoles de Urología*, 63(8), 581-588.
- Masters, W. y Johnson, V.E. (1966). *Human Sexual Response*. Indiana: Little Brown and Company.
- McKeena, K.E. (1998). Central Control of Penile Erection. *International Journal of Impotence Research*, 10, 25-34.
- Meisel, R.L y Sachs, B.J. (1994). The Physiology of Male Sexual Behavior. En Knobil, E. y Neil, J.D. (Ed.). *The Physiology of Reproduction* vol. 2, 2a ed. (3-105). Nueva York: Raven Press.
- Melis, M.R. y Argiolas, A. (1995). Dopamine and Sexual Behavior. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 19(1), 19-38.

- Mogenson, G.J., Jones, D.L. y Yima, C.Y. (1980). From Motivation to Action: Functional Interface between the Limbic System and the Motor System. *Progress in Neurobiology*, 14 (2-3), 69-97.
- Muñoz-Polit, M. (2005). Una visión humanista de la sexualidad. En D., Barrios-Martínez (Ed). *En las alas del placer* (pp. xiii-xxiii). México: Pax.
- Oldenburger, W.P., Everitt, B.J. y de Jonge, F.H. (1992). Conditioned Place Preference Induced by Sexual interaction in female rats. *Horm Behav*, 26 (2), 214-228.
- Paredes, R.G. (2003). Medial Preoptic Area/Anterior Hypothalamus and Sexual Motivation. *Scandinavian Journal of Psychology*, 44, 203-212.
- Paredes, R.G. (2009). Evaluating the Neurobiology of Sexual Reward. *ILAR Journal*. 50(1), 15-27.
- Paredes, R.G., Tzschentke, T. y Nakach, N. (1998). Lesions of the Medial Preoptic Area/Anterior Hypothalamus (MPOA/AH) Modify Partner Preference in Male Rats. *Brain Res*, 813(1), 1-8.
- Pennartz, C.M.A., Groenewegen, H.J. y Lopes da Silva, F.H. (1994). The Nucleus Accumbens as a Complex of Functionally Distinct Neuronal Ensembles: An Integration of Behavioural, Electrophysiological and Anatomical Data. *Prog Neurobiol*, 42, 719-761.
- Pfaus, J.G. (2009). Pathways of Sexual Desire. *J Sex Med*, 6, 1506-1533.
- Pfaus, J.G. y Gorzalka, B.B. (1986). Opioids and Sexual Behavior. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 11, 1-34.
- Pfaus, J.G. y Phillips, A.G. (1991). Role of Dopamine in Anticipatory and Consummatory Aspects of Sexual Behavior in the Male Rat. *Behavioral Neuroscience*, 105, 727-743.
- Philips-Farfán, B.V. y Fernández-Guasti, A. (2009). Endocrine, Neural and Pharmacological Aspects of Sexual Satiety in Male Rats. *Neuroscience and Behavioral Reviews*, 33, 442-445.
- Raymond, N.C., Grant, J.E., Kim, S.W. y Coleman, E. (2002). Treatment of Compulsive Sexual Behavior with Naltrexone and Serotonin Reuptake Inhibitors: Two Case Studies. *International Clinical Psychopharmacology*, 17, 201-205.
- Robbins, T.W., Cador, M., Taylor, J.R. y Everitt, B.J. (1989). Limbic-Striatal Interactions in Reward-related Processes. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 13, 155-162.
- Rodríguez-Manzo, G. (1999). Blockade of the Establishment of the Sexual Inhibition Resulting from Sexual Exhaustion by de Coolidge Effect. *Behavioural Brain Research*, 100, 245-254.
- Rodríguez-Manzo, G. y Fernández-Guasti, A. (1994). Reversal of Sexual Exhaustion by Serotonergic and Noradrenergic Agents. *Behavioural Brain Research*, 62, 127-134.
- Rodríguez-Manzo, G. y Fernández-Guasti, A. (1995). Opioid Antagonists and the Sexual Satiation Phenomenon. *Psychopharmacology*, 122, 131-136.
- Rodríguez-Manzo, G., Larsson, K., Pellicer, F. y Fernández-Guasti, A. (2000). Stimulation of the Medial Preoptic Area Facilitates Sexual Behavior but does Not

- Reverse Sexual Satiation. *Behavioral Neuroscience*, 114 (3), 553-560.
- Rojas-Hernández, J. y Juárez, J. (2015). Copulation is Reactivated by Bromocriptine in Male Rats after Reaching Sexual Satiety with a same Sexual Mate. *Physiology & Behavior*, 151, 551-556.
- Salamone, J.D., Steinpreis, R.E., McCullough, L.D., Smith, P., Grebel, D. y Mahan, K. (1991). Haloperidol and Nucleus Accumbens Dopamine Depletion Suppress Lever Pressing for Food but Increase Free Food Consumption in a Novel Food Choice Procedure. *Psychopharmacology*, 104(4), 515-521.
- Saleme-Negrete, Y., Negrete-Ruiz, I. y Celedón-Rivero, J. (2010). Adicción al sexo, un problema silencioso. *Revista de la Facultad de Psicología. Universidad Cooperativa de Colombia*, 6(10), 161-166.
- Schultz, W. (2006). Behavioral Theories and the Neurophysiology of Reward. *Annu. Rev. Psychol.*, 57, 87-115.
- Simerly, R.B. y Swanson, L.W. (1988). Projections of the Medial Preoptic Nucleus: A Phaseolus vulgaris Leucoagglutinin Anterograde Tract-tracing Study in the Rat. *Journal of Comparative Neurology*, 270(2), 209-242.
- Skagerberg, G. y Lindvall, O. (1985). Organization of Diencephalic Dopamine Neurons Projecting to the Spinal Cord in the Rat. *Brain Research*, 342, 340-351.
- Szechtman, H., Hershkowitz, M. y Simantov, R. (1981). Sexual Behavior Decreases Pain Sensitivity and Stimulated Endogenous Opioids in Male Rats. *Eur J Pharmacol*, 70, 279-285.
- Tzschentke, T.M. (2007). Measuring Reward with the Conditioned Place Preference (CPP) Paradigm: Update of the Last Decade. *Addict Biol*, 12, 227-462.
- Van Furth, W.R., Wolternik, G. y van Ree, J.M. (1995). Regulation of Masculine Sexual Behavior: Involvement of Brain Opioids and Dopamine. *Brain Research Reviews*, 21, 162-184.
- Van Ree, J.M., Niesink, R.J., van Wolfswinkel, L., Ramsey, N.F., Kornet, M.M., Van Furth, W.R., Vanderschuren, L.J., Gerrits, M.A. y Van den Berg, C.L. (2000). Endogenous Opioids and Reward. *Eur J Pharmacol*, 405(1-3), 89-101.
- Véronneau-Longueville, F., Rampin, O., Freund-Mercier., M.J., Tang, Y., Calas, A., Marson, L., McKenna, K.E., Stoeckel, M. E., Benoit, G. y Giuliano, F. (1999). Oxytocinergic innervation of autonomic nuclei controlling penile erection in the rat. *Neuroscience*. 93, (4) 1437-1447.
- Volpicelli, J. R., Volpicelli, L. A., O'Brien, C. P. (1995). Medical management of alcohol dependence: clinical use and limitations of naltrexone treatment. *Alcohol Alcohol*, 30 (6), 789-798.
- White, N. M. (1989). Reward or reinforcement: what's the difference? *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 13, 181-186.
- Wilson, J. R., Kuehn, R. E. y Beach, F. A. (1963). Modification in the sexual behavior of male rats produced by changing the stimulus female. *Journal of comparative and physiological psychology*. 56 (3): 636-644.

Notas

- ¹ Resulta difícil saber si los animales son capaces de sentir estados placenteros; sin embargo, así como se asume que las conductas de aproximación hacia algún incentivo reflejan que el animal se encuentra motivado, de igual forma al pasar más tiempo en lugares relacionados con algún estímulo positivo, se podría suponer que los animales desarrollan un estado de afecto positivo que, para fines prácticos, en este capítulo serán llamados estados placenteros.
- ² En farmacología, el término agonista se refiere a una sustancia química que tiene un efecto muy similar a otra sustancia producida por el cuerpo, en este caso un agonista dopaminérgico significa que es una sustancia que provoca los mismos efectos que la dopamina; de manera opuesta, un antagonista es aquella sustancia que bloquea o inhibe el efecto del ligando (dopamina) o de un agonista.

CAPÍTULO 13 NEUROBIOLOGÍA DEL APEGO Y DEL COMPORTAMIENTO AMOROSO

Mario Humberto Buenrostro-Jáuregui
Leticia Duart-Castells

Introducción

El presente capítulo aborda un tema complejo, debido a que tiene un componente subjetivo importante y una gran cantidad de aristas, pero al mismo tiempo es un fenómeno de vital importancia para la mayoría de personas, para el devenir personal e histórico de la humanidad, y que puede producir tanto placer como desagrado en los sujetos... se trata de ese sentimiento que se conoce como *amor*. Es fácil entender que su estudio objetivo se dificulta tanto en condiciones naturales como de laboratorio. Una parte de la comunidad científica considera un tanto imposible el establecimiento de modelos animales del amor, ya que lo suponen como un fenómeno por completo humano. Sin embargo, otra parte de la comunidad científica considera que el estudio de las emociones humanas en los animales proporcionará datos más confiables porque las emociones han evolucionado al igual que otros fenotipos conductuales (Panksepp, 2004). En el caso del amor, se ha reportado que los humanos experimentan síntomas viscerales de valencia emocional evidentes, por lo que es plausible suponer que existe un sustrato neurobiológico que los produce (Marazziti et al., 1999), y por lo tanto, podrían existir símiles primitivos en animales. Además, es poco probable que el amor (así como cualquier emoción) apareciera por primera vez en los seres humanos sin precursores evolutivos en los animales (Bekoff, 2000). De hecho, se ha descrito que hay sistemas cerebrales comunes y sustancias químicas homólogas subyacentes al amor que se comparten entre los seres humanos y los animales, como por ejemplo el sistema mesolímbico, oxitocina, dopamina, gonadotropinas, entre otros (Franza y Alba, 2014; Panksepp, 2004).

En el presente capítulo no se pretende afirmar de manera categórica que los animales experimentan amor, y menos aún de la misma forma que los humanos. Por el contrario, su busca dejar la puerta abierta a las diversas posiciones científicas con respecto a este fenómeno, con la consecuente posibilidad de que, en efecto, los animales experimenten emociones complejas y tal vez algunos de ellos, una emoción similar (quizá muy primitiva) al amor. Todo esto se ha revisado a la luz de las evidencias y discusiones científicas al respecto.

Para iniciar se intentará definir el amor; sin embargo, se sabe que no es una tarea fácil, ya que existe una gran diversidad de acercamientos al tema y no hay una definición única que cuente con el respaldo de la comunidad científica estudiosa del tema. En primera instancia, el amor suele ser llamado de diferentes formas: amor romántico, amor apasionado, amor obsesivo o comportamiento amoroso. Según Fisher et al. (2002), el amor se caracteriza por un aumento de la energía y una atención focalizada hacia la pareja de cópula preferida, así como por sentimientos de alegría, pensamientos intrusivos sobre el objeto amado y un anhelo por la unión emocional con la pareja o potencial pareja. Para algunos investigadores, el amor apasionado es un estado universal (Franza y Alba, 2014) y necesario para los seres humanos, que implica una motivación importante hacia los demás y, por lo tanto, un anhelo imperioso por el objeto amado (Reynaud et al. 2010). Asimismo, para otros científicos, el amor

apasionado o romántico es concebido como un estado de intenso anhelo de unión con otro, y que por lo general evoluciona en apego al compartir intereses comunes, con una profunda amistad y compañerismo, pero no necesariamente implica deseo sexual, intensidad o atracción (Grote y Frieze, 1994).

Con respecto al comportamiento amoroso, se han observado pautas de comportamiento comunes entre los individuos que experimentan amor. De hecho, algunas de estas conductas son comunes tanto para animales como para humanos, es decir, en los animales hay comportamientos que parecen similares a los experimentados en los humanos enamorados. Por ejemplo, muchas especies animales muestran conductas monógamas y de fidelidad como las que se observan en los seres humanos (Lorenz, 1968 citado en Bekoff, 2000); también, muchos animales muestran dolor por la pérdida o ausencia de otro ser íntimo o amado, como en el caso de los perros con sus dueños (Bekoff, 2000). Sin embargo, como contra argumento a esta idea, Allot (1992) menciona que, como la esencia del amor humano no es la conducta en sí misma, sino el estado emocional o los sentimientos por otra persona, sería un error inferir del comportamiento animal que existe amor en ellos. Sin embargo, dado que se carece de la posibilidad de obtener autorreportes de sentimientos, emociones o ideas de los animales, se ha recurrido a la observación de las conductas tanto ejecutivas como de aproximación hacia el objeto amado. Para fines prácticos, así como para evitar malas interpretaciones y con base en lo antes expuesto, de ahora en adelante se hará referencia al amor como comportamiento amoroso, de tal forma que se pueda incluir a los animales en este fenómeno.

Con base en lo que se ha planteado, en el presente capítulo se abordará el comportamiento amoroso desde un punto de vista evolutivo, neurobiológico y psicológico, tanto en condiciones normales como en estados que se pueden considerar patológicos (la llamada adicción al amor).

Bases evolutivas del comportamiento amoroso

Como se mencionó en páginas previas, se ha sugerido que el comportamiento amoroso o el amor romántico evolucionó o se desarrolló a partir de los mecanismos neuronales del cortejo y, por lo tanto, se le puede considerar como una forma humana del mismo (Fisher, 1998). Se ha descrito que el comportamiento de cortejo en los mamíferos inferiores comparte muchas de las características que se observan en el comportamiento amoroso de los humanos, incluyendo el aumento de la energía, atención enfocada, seguimiento obsesivo, gestos afiliativos, protección posesiva del compañero y motivación para conseguir un compañero de apareamiento preferido (De Boer et al., 2012). Ambos fenómenos han evolucionado como sistemas para la elección de la pareja que ofrezca las mejores opciones de apareamiento y descendencia. Para Fisher (1998), una de las investigadoras más renombradas en el estudio científico del emparejamiento y en particular del comportamiento amoroso, desde un punto de vista biológico y evolutivo existen tres emociones primarias asociadas a tres sistemas neurológicos emocionales-motivacionales, que a su vez están interrelacionados para asegurar el apareamiento, la reproducción y la paternidad: deseo sexual, atracción para el cortejo o comportamiento amoroso (romantic love en el texto original), y apego (attachment) a la pareja.

El deseo sexual es considerado un instinto que ha evolucionado con el fin de copular con un amplio rango de parejas, y por lo tanto, impulsa tanto a hombres como a mujeres a buscar contacto sexual. Mientras que el comportamiento amoroso ha evolucionado como un mecanismo para seleccionar, de entre la gran cantidad de posibles parejas sexuales, a aquellas que en términos genéticos tienen mayor compatibilidad y permiten con mayor facilidad la descendencia, y por consiguiente la transmisión del material genético. Esto permite unir al macho y a la hembra el tiempo suficiente para asegurar la concepción, lo cual puede durar desde unas cuantas semanas hasta pocos años. Esto es lo más parecido a la fase de ansiedad o anhelo (craving, término en inglés ampliamente difundido) en la adicción a drogas de abuso, es decir, la búsqueda irrefrenable para obtener el incentivo (en este caso al sujeto amado), lo cual permite que se dé una interacción entre los dos individuos para el desarrollo del apego a largo plazo. Por su parte, el apego a la pareja ha evolucionado para que ambos integrantes se mantengan unidos el tiempo suficiente para realizar labores parentales de crianza, las cuales son muy específicas para cada especie. Es un sentimiento parecido al amor pero con una base química distinta y sin los aspectos obsesivos del anterior (Acevedo y Aron, 2009). Los tres sistemas mencionados cooperan para asegurar la continuidad de la especie, aunque en realidad pueden actuar de forma independiente (Fisher, 1998; Fisher, 2000a; Fisher, 2000b; Fisher et al., 2002). A continuación se describirá de forma breve cada una de las tres etapas, con especial énfasis en el comportamiento amoroso o atracción para el cortejo.

Deseo sexual

Como ya se mencionó, el deseo sexual ha evolucionado con el único fin de buscar una pareja sexual con la cual copular, por lo que se considera un instinto básico para la supervivencia de la especie, ya que permite la transmisión de los genes mediante la descendencia. El deseo sexual es controlado a nivel del sistema nervioso central y también depende de una maquinaria hormonal muy importante, sin la cual, la búsqueda de pareja y el despliegue de la conducta no podrían ocurrir. En el capítulo 12 de la presente obra se aborda este tópico de manera más profunda, por lo que el lector interesado puede dirigirse a éste o consultar algunas de las siguientes revisiones sugeridas (ver Hull et al., 2002; Wallen, 1990).

Apego

Se ha sugerido que la función evolutiva del apego a la pareja recae en las tareas parentales, es decir, parece que ha evolucionado como un mecanismo que permite a la pareja permanecer unida y compartir las tareas de protección, alimentación y aseo, entre otras, de su descendencia (Fisher et al., 2006). De hecho, el apego también se extiende hacia las crías, las cuales desarrollan vínculos afectivos que derivan en conductas de búsqueda por la comodidad y seguridad que de manera habitual les brindan los padres. Al igual que el deseo sexual y el comportamiento amoroso, el apego tiene una base neurobiológica propia. Por lo general se asocia con la actividad de neuropéptidos, como la oxitocina y la vasopresina en estructuras subcorticales del sistema límbico (Franza y Alba, 2014; Lim y Young, 2006).

Comportamiento amoroso

El comportamiento amoroso es un sentimiento que ha sido descrito por todas las culturas a lo largo de la historia (Fisher et al., 2002; Fisher, 2004; Fisher et al., 2010; Jankowiak y Fisher, 1992; Reynaud et al., 2010). Hasta hace pocos años, tanto el amor como el desamor eran temas “reservados” para poetas y literatos, una fuente de inspiración en la creación de obras cinematográficas, así como de canciones y obras de arte a nivel mundial (Fisher, 2006). Fue en años recientes cuando el comportamiento amoroso comenzó a ser un tema de interés a nivel científico, y por ende, objeto de estudio.

Para varios científicos, el comportamiento amoroso es una emoción universal y necesaria para los seres humanos y otros animales, que surge con una finalidad evolutiva: el emparejamiento que lleva a la procreación y cuidado de los críos. Se trata de un instinto primitivo al igual que el anhelo por alimento o agua, o incluso el instinto maternal, una necesidad biológica que motiva e impulsa a los individuos a cortejar para conseguir un compañero con el cual reproducirse y así transmitir su material genético (Fisher, 2004; Fisher 2000b).

Además, el comportamiento amoroso es una emoción involuntaria, difícil de controlar y por lo general pasajera (Fisher et al., 2006), de afecto y deseo hacia otra

persona; se asocia con la intimidad física y emocional, y con una conexión estrecha y profunda entre los dos individuos (Acevedo y Aron, 2009). Es un impulso muy potente, fuente de las sensaciones y emociones más fuertes conocidas en los seres humanos, y capaz de anular otros instintos biológicos como el hambre o la sed, e incluso se dice que puede desquiciar a la persona más serena (Fisher, 2004; Reynaud et al., 2010). En definitiva, el comportamiento amoroso tiene una base evolutiva de raíces biológicas y neuroquímicas, así como aspectos cognitivos y un componente social y cultural importante que condiciona la manera de entender del ser humano y, en consecuencia, su comportamiento (Sussman, 2010).

A continuación se describirán las bases neurobiológicas que subyacen tanto al comportamiento amoroso como al apego, con el fin de diferenciar uno del otro, y al mismo tiempo entender las características compartidas.

Sustrato neural del apego y del comportamiento amoroso

Para entender la neurobiología que subyace al comportamiento amoroso es necesario conocer, por lo menos de manera fundamental, el funcionamiento del sistema dopaminérgico mesolímbico cortical, pues en años recientes se encontró evidencia que sugiere su participación como mediador del comportamiento amoroso y del enamoramiento (Acevedo et al., 2011). Se trata del llamado sistema de recompensa, que media la motivación y el reforzamiento de conductas dirigidas a asegurar la supervivencia, como por ejemplo, beber, comer o tener actividad sexual. Es responsable de la sensación de placer experimentada tras realizar la acción, de la codificación en las áreas de memoria, y del impulso que motiva a repetir esa conducta. También participa en la manifestación de conductas compulsivas y el abuso de sustancias. La figura 13-1 muestra la ubicación de las principales estructuras de este sistema y de otras que también participan en el fenómeno del comportamiento amoroso.

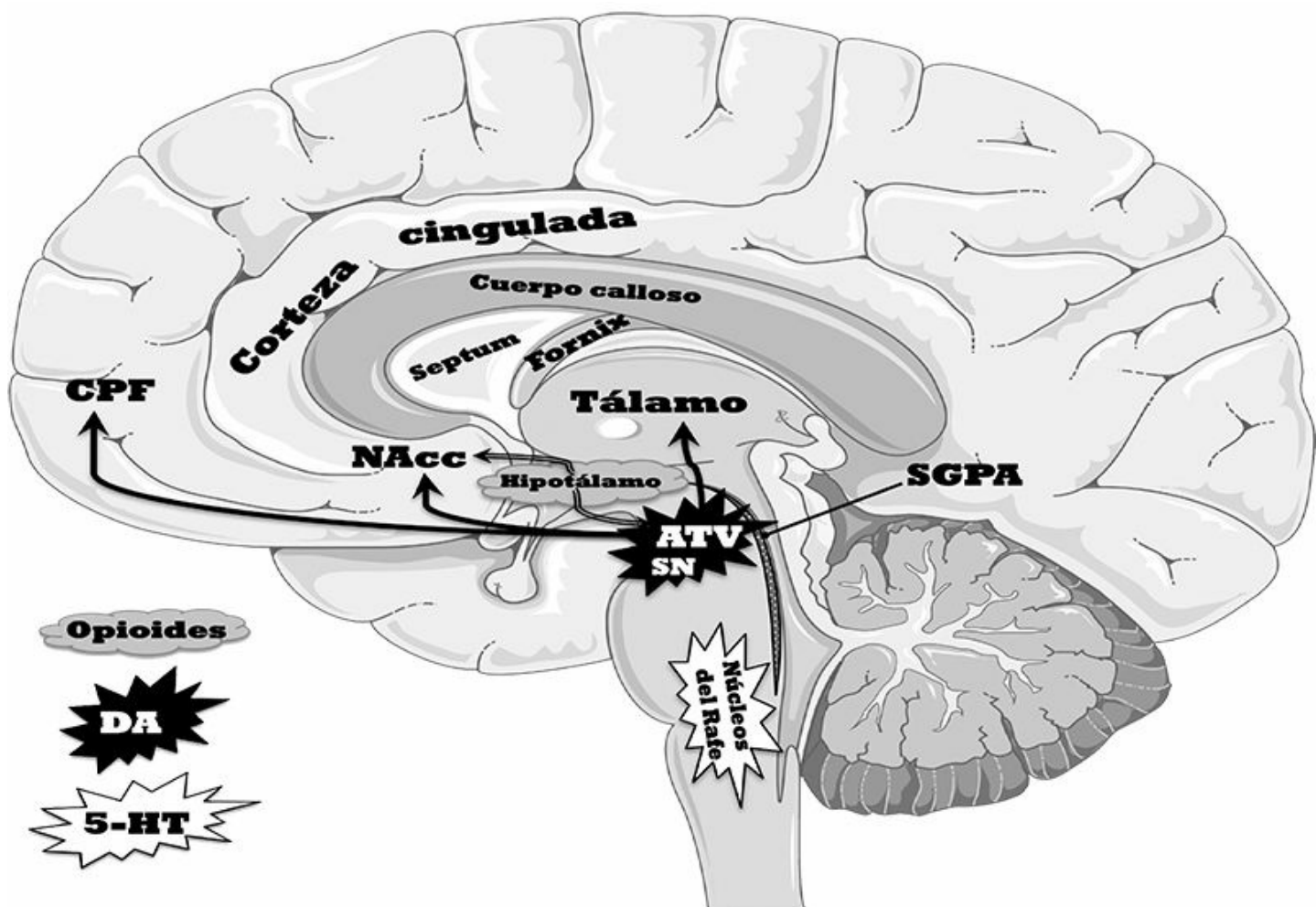


Figura 13-1. Estructuras y sistemas de neurotransmisión que participan en el comportamiento amoroso.

Nota: CPF, corteza prefrontal; NAcc, núcleo accumbens; SGPA,

sustancia gris periacueductal; ATV, área tegmental ventral; SN, sustancia nigra; DA, dopamina; 5-HT, serotonina.

Fuente: creada a partir de <http://www.servier.com/Powerpoint-image-bank> utilizando elementos CC by 3.0.

Sistema mesolímbico cortical

El sistema mesolímbico cortical participa en la mediación de la recompensa y los aspectos motivacionales de las conductas, e interviene de manera particular en el proceso de adicción (Juárez y Buenrostro-Jáuregui, 2015). Está formado por estructuras del mesencéfalo, del sistema límbico y de la corteza cerebral, con una gran cantidad de interconexiones entre éstas. En la regulación de la motivación participan varios neurotransmisores, en particular la dopamina (DA), así como la noradrenalina, el glutamato, el ácido gamma-aminobutírico (GABA), orexinas y péptidos opioides como las endorfinas. Tanto las estructuras como los neurotransmisores están implicados en la adquisición y mantenimiento de la conducta adictiva. El área tegmental ventral (ATV), que está localizada en el techo del mesencéfalo (véase figura 13-1), es uno de los principales productores de DA y tiene proyecciones que se dirigen hacia varias estructuras límbico-corticales como el núcleo accumbens (NAcc), la amígdala, el hipotálamo, el hipocampo, y la corteza prefrontal (CPF), entre otras (Iversen et al., 2000; Swanson, 1982). Hay una gran cantidad de reportes que establecen que las vías dopaminérgicas del sistema mesolímbico son fundamentales tanto para el inicio como para el mantenimiento de las conductas motivadas, de manera particular en los efectos recompensantes de las drogas de abuso como la cocaína (Brodie et al., 1999), la anfetamina y la metanfetamina (Caine y Koob, 1994; Ikemoto, 2007), los opiáceos como la heroína y la morfina (Brodie et al., 1999), y el etanol (Koyama et al., 2007).

También se ha reportado un incremento en la actividad dopaminérgica ante reforzadores diferentes a drogas de abuso, como es el caso de la comida (Hare et al., 2008), el juego, las ganancias monetarias y prácticamente todos los estímulos que brindan una alta motivación (Carter et al., 2009). Es decir, tanto en el consumo de drogas de abuso, como en otras conductas o situaciones que son gratificantes, se produce un incremento en los niveles de la DA en las estructuras límbico-corticales (Corominas et al., 2007). Se ha descrito que la vía mesocortical (que tiene proyecciones del ATV a estructuras corticales) participa en funciones cognitivas, procesos de memoria de trabajo, atención selectiva, planeación y toma de decisiones (Van der Kooij y Glennon, 2007; Carter et al., 2009). Mientras que la vía mesolímbica (que tiene proyecciones del ATV a estructuras límbicas) interviene en el aprendizaje, la valencia emocional de los estímulos y en la conducta motivada (Schwartz, 2000;

Engert y Pruessner, 2008), lo cual, en conjunto, participa en la adquisición del consumo de sustancias de abuso, en las conductas de tipo impulsivo y otros comportamientos con potencial adictivo (Juárez y Buenrostro-Jáuregui, 2015). Una de las estructuras clave que participan en la modulación del consumo de sustancias de abuso es el NAcc, al cual también se le conoce como núcleo estriado ventral (Pettit y Justice, 1989), y está ubicado en las zonas basales del encéfalo anterior. Se le considera como un centro de integración entre la motivación y la acción motora (interfaz límbico-motora), que genera una conexión entre los estímulos con valencia afectivo-emocional y las estructuras de control motor (Mogenson et al., 1980; Pennartz et al., 1994). Además, se cree que el NAcc tiene la función de codificar información relevante, con valencia emocional en actos motores. Éste se activa ante situaciones con un alto componente motivacional, tanto positivo como negativo, pues en ambos casos se libera DA en el NAcc (Horvitz et al., 1997). También se ha reportado que el NAcc se activa ante situaciones novedosas, mediado por la liberación de DA, la misma que se estabiliza ante la continua repetición de los estímulos (y así pierde la propiedad de novedad), como sucede en la ingesta de alimentos o en la conducta sexual (Fernández-Espejo, 2000). También se ha descrito su participación en las conductas instrumentales, es decir, comportamientos que son desplegados debido a su efectividad para producir una consecuencia particular o reforzamiento (Domjan, 1999).

Neurobiología del comportamiento amoroso

Existe evidencia experimental de que el sistema dopaminérgico mesolímbico cortical participa como mediador del amor romántico. La evidencia reciente ha demostrado que en el comportamiento amoroso se activan áreas de las vías subcorticales que median los sistemas de recompensa, la emoción y la motivación, a diferencia del sentimiento de amistad (Aron et al., 2005; Fisher et al., 2005; Bartels y Zeki, 2000, 2004). Por ejemplo, mediante técnicas de neuroimagen en humanos se ha descrito la activación de áreas del sistema mesolímbico-cortical asociadas al comportamiento amoroso. Explicado de forma breve, se ha mostrado mediante resonancia magnética funcional (IRMf) que, cuando se presentaba una fotografía de la pareja amada a personas que reportaron experimentar amor intenso, se activó el ATV (Bartels y Zeki, 2000; Bartels y Zeki, 2004; Aron et al., 2005; Ortigue et al., 2007; Fisher et al., 2010; Xu et al., 2011; Acevedo et al., 2011). De manera similar, la presentación de fotografías de la pareja a la que se ama con intensidad, también reveló una activación de la ínsula media, la corteza cingulada anterior, el núcleo caudado, el putamen, el hipocampo posterior bilateral, el cerebelo, y las circunvoluciones izquierdas frontal inferior y temporal medial (Aron et al., 2005; Bartels y Zeki, 2000). Asimismo, se encontró activación en el hipotálamo (Zeki, 2007), el estriado y el núcleo accumbens (Zeki, 2007; Acevedo et al., 2011). De esta manera, un incremento en la activación del ATV

y de las demás estructuras que integran el sistema mesolímbico-cortical tienen concordancia con el incremento en los niveles de DA observados en las conductas motivadas y dirigidas a metas (Diamond, 2004; Fisher, 2000b). La noradrenalina también se ha asociado con la modulación del amor romántico, pues se sabe que un incremento de ésta en el cerebro produce un aumento de la capacidad de memoria ante los estímulos novedosos (Griffin y Taylor, 1995), acompañado de una mejora de la capacidad de atención (Posner y Peterson, 1990), así como la inducción de un estado de alerta, un incremento en la energía y pérdida del apetito (Robbins et al., 1998). La noradrenalina también está asociada a las respuestas periféricas del sistema nervioso simpático, que incluyen el aumento del ritmo cardíaco, sudoración y temblor (Fisher, 1998); además, algunas de éstas son características primarias de la experiencia del comportamiento amoroso en humanos (Fisher 2004). En general, el amor es un estado en el que se experimenta una amplia gama de emociones, en lugar de una en particular (Aron et al., 2005; Bartels y Zeki, 2000). Por tal motivo, es natural esperar la activación de varias estructuras y sistemas de neurotransmisión a la vez. Además de la DA y la noradrenalina, también se ha reportado que los opioides endógenos se incrementan; estos últimos se relacionan con la experiencia placentera tal y como sucede en otras conductas gratificantes o en el abuso de sustancias (Fisher, 2000b). De manera adicional se presenta una disminución de los niveles de serotonina (5-HT), la cual se asocia con el pensamiento obsesivo (Marazziti et al., 1999), y también se ha descrito un aumento de los niveles de neuropéptidos, como la oxitocina, que están relacionados con la formación de un vínculo afectivo y el placer (Franza y Alba, 2014; Fisher, 2000b).

Como ya se explicó, una de las características de las etapas iniciales del comportamiento amoroso es el factor obsesivo, por el cual la persona experimenta un pensamiento persistente hacia el ser amado, aunque también se puede presentar en algunas relaciones a largo plazo (Acevedo y Aron, 2009). Esta característica también fue evaluada en estudios con neuroimagen, donde se encontró una correlación alta con la actividad neuronal en el cuerpo caudado medial, el cíngulo posterior y el septum/fornix en personas que reportaron comportamiento amoroso intenso hacia su pareja, tanto en etapas iniciales como a largo plazo; incluso, esta característica se identificó en aquellas que fueron rechazadas por la persona amada (Aron et al., 2005; Fisher et al., 2010; Acevedo et al., 2011). En contraste, el hipocampo posterior sólo se activó en las relaciones a largo plazo (Acevedo et al., 2011). El septum/fornix (véase la figura 13-1) parece participar en el mecanismo de la ansiedad tanto en humanos como en animales, y de manera particular en las personas, parece mediar la respuesta social de obsesión y ansiedad. No obstante, se ha descrito que cuando esta región es dañada, se presenta una disminución de la ansiedad en modelos con ratas (Degroot y Treit, 2004). Por su parte, la corteza cingulada posterior, que se activa de forma específica durante las primeras etapas del amor, también está implicada en el trastorno obsesivo compulsivo (Menziez et al., 2008) y en la recuperación de la memoria autobiográfica, como cuando se escuchan nombres de personas conocidas (por ejemplo, la pareja, el padre o algún hijo), en comparación con nombres de personas no familiares (Maddock

et al., 2001). También se ha encontrado que existe una depleción de los niveles de 5-HT al inicio de la experiencia amorosa, lo cual tiene como característica principal la conducta y pensamientos obsesivos, incluso los niveles de 5-HT encontrados llegaron a ser similares a los observados en pacientes con trastorno obsesivo compulsivo (TOC) (Motofei, 2008). En las fases tempranas del amor se encontró una menor densidad de los transportadores de 5-HT, un fenómeno que también es similar en pacientes con TOC. Esto sugiere que los cambios neuroquímicos que afectan al sistema serotoninérgico podrían estar ligados a las características psicológicas comunes en estos dos fenómenos, es decir, el carácter obsesivo (Marazziti et al., 1999). Lo habitual es que esta característica sólo se observe en las etapas iniciales del amor, aunque también se ha reportado en parejas con una relación de varios años.

Neurobiología del apego

Con respecto a las bases neurobiológicas del apego, por lo general se utilizan modelos animales de apego maternal para investigar este fenómeno, ya que la investigación en humanos es limitada. Por tal motivo, en este apartado se describirán algunos de los estudios más relevantes, tanto en humanos como en animales, con el fin de diferenciar los mecanismos implicados en el amor y el apego.

Se ha descrito que personas casadas durante 10 años o más, que referían sentimientos intensos de amor en el momento del estudio, mostraron patrones de actividad neuronal similares a los encontrados en las primeras etapas del amor romántico, es decir, una activación neuronal en las regiones del globo pálido posterior derecho, la sustancia nigra bilateral, el putamen, el tálamo, la corteza cingulada posterior y anterior, la corteza insular y los núcleos del rafe dorsal (Acevedo et al., 2011). Datos como estos sugieren que puede haber mecanismos por los que el comportamiento amoroso persiste en algunas relaciones a largo plazo, quizá facilitados por la exposición a eventos novedosos y reforzantes en compañía de la persona amada (Acevedo et al., 2011). De hecho, se sabe que la exposición a dichos estímulos novedosos y gratificantes activan las mismas áreas en el cerebro (Guitart-Masip et al., 2010) que se activan en el amor romántico, además de que estimulan la liberación de dopamina de la vía mesolímbica cortical. Se ha descrito que la activación del ATV es mucho mayor cuando a una persona se le presentan imágenes de la pareja amada (con más de 10 años de relación), en comparación con imágenes de algún amigo cercano, o de una situación familiar (Acevedo et al., 2011). Estos datos son consistentes con otras investigaciones que han descrito, ante las mismas circunstancias, una activación del globo pálido tanto en humanos (Bartels y Zeki, 2004) como en modelos animales de apego maternal (Young et al., 2001). También se ha encontrado una alta correlación entre el número de años de matrimonio y la actividad neuronal del núcleo caudado y del NAcc derecho, y en menor medida con la sustancia gris periacueductal (SGPA) (Acevedo et al., 2011). De hecho, en personas que referían un anhelo intenso por un ser amado que había fallecido, de igual manera se encontró una activación del NAcc y del

núcleo caudado (O'Connor et al., 2008). La activación de la SGPA se ha identificado como un área que se correlaciona de forma específica con el amor maternal (Bartels y Zeki, 2004). Asimismo, en personas que reportaron experimentar una estrecha amistad se encontró una alta actividad en la SGPA (véase la figura 13-1), lo cual sugiere su participación en el apego más que en el comportamiento amoroso (Acevedo et al., 2011).

Con respecto a los sistemas de neurotransmisión se ha descrito que tanto los neuropéptidos oxitocina como la vasopresina juegan un papel muy importante en la regulación tanto del apego maternal como del apego social, y se sabe que estos se liberan durante la cópula, el parto y la lactancia (Insel, 2003). Asimismo, se ha encontrado una alta densidad de receptores de oxitocina y vasopresina en estructuras del sistema límbico, tales como el NAcc, la corteza prelímbica, el globo pálido, el hipotálamo, la SGPA o la sustancia nigra (Kendrick, 2000; Insel y Young, 2001). Como ya se mencionó, la vía mesolímbica dopaminérgica, en especial el NAcc y el pálido ventral, tienen un papel muy importante en el mecanismo que permite establecer una relación de pareja; además participa en el apego, ya que la liberación de DA ayuda a establecer una asociación entre los estímulos sociales, junto con la oxitocina y la vasopresina (Franza y Alba, 2014). Incluso se ha sugerido que los mecanismos neuronales asociados a la adicción y el abuso de drogas podrían haber evolucionado como mecanismos de reconocimiento social, recompensa y euforia, los cuales son elementos críticos en el establecimiento de apego (Insel y Young, 2001). En suma, ambos neuropéptidos parecen jugar un rol importante en la regulación de las conductas sociales que involucran apego, como la conducta materna, o la formación de vínculos afectivos y de pareja.

Mediante la utilización de técnicas de neuroimagen en humanos, el grupo de la Dra. Helen Fisher llegó a la conclusión de que las áreas cerebrales que se asocian con el comportamiento amoroso (ATV, Nacc, SGPA) son diferentes de aquellas que se relacionan con el apego (globo pálido, sustancia nigra y SGPA). No obstante, en las relaciones a largo plazo, como los matrimonios con más de 10 años de antigüedad, la activación de ambas regiones cerebrales puede coexistir. De hecho, se ha sugerido que el comportamiento amoroso está asociado a la satisfacción marital (un fuerte indicador de la estabilidad de la relación) en los matrimonios de larga duración (Acevedo y Aron, 2009). Toda la evidencia y datos antes presentados sugieren que, aun cuando los correlatos neuronales del apego son distintos de los que participan en las primeras etapas de la atracción para el cortejo, tanto en los seres humanos como en otras especies de mamíferos, parece que existe una interacción entre estos dos sistemas cerebrales (Fisher et al., 2006), los cuales, es evidente que se traslapan de manea anatómica y funcional.

Comportamiento amoroso y adicción

De lo normal a lo patológico

La relación entre una condición normal y una patológica se puede equiparar a dos puntos unidos por una línea, donde cada una de estas condiciones se sitúa en opuestos de un mismo continuo. Por ejemplo, el consumo de alcohol con moderación se puede considerar una práctica normal y placentera; incluso, bajo ciertas condiciones y para algunas culturas es una práctica “sana”. Sin embargo, el consumo excesivo de bebidas alcohólicas es considerado una patología, en particular cuando es causante de problemas familiares, laborales y de salud. Por lo general, a este patrón de conducta y a otros fenómenos similares se les define como adicción. Existe algo que comparten tanto la adicción al alcohol como su consumo moderado y sano: el placer que ambos generan.

Con frecuencia, la palabra adicción se asocia con algo negativo o prohibido, que en particular se relaciona con el abuso de sustancias ilegales como heroína, marihuana, o cocaína, entre otras. Sin embargo, se sabe que el placer que puede producir la administración de una sustancia química, como las mencionadas, también puede experimentarse mediante la ejecución de algunas conductas, como el juego, el sexo o la actividad física, las cuales son altamente gratificantes. Todas las conductas anteriores, además de otras tantas, comparten algunos mecanismos neurobiológicos, así como la posibilidad de desarrollar adicción a éstas. De hecho, varias de las adicciones mencionadas son tratadas en otros capítulos de la presente obra. Sin embargo, existen fenómenos que no es común asociarlos con una adicción, como es el caso del comportamiento amoroso, a pesar de ser uno de los fenómenos que más placer pueden generar, y que además rige muchas conductas de los individuos. Así, es posible definir la adicción como una alteración caracterizada por un conjunto de fenómenos conductuales, cognitivos y biológicos que se asocian con el deseo irrefrenable y el comportamiento compulsivo por adquirir y consumir una sustancia o involucrarse en una actividad que resulta gratificante o placentera (Juárez et al., 2013). Este fenómeno conduce a un estado de dependencia física y psicológica al incentivo, el cual va de la mano de un deterioro y pérdida de control del propio comportamiento, que se vuelve compulsivo e incontrolable hacia el elemento adictivo. De esta manera, el adicto busca un consumo persistente de la sustancia o la realización de la conducta a pesar de las consecuencias perjudiciales, incluso le asigna mayor prioridad en comparación con otras actividades. Además, debido a las adaptaciones neurobiológicas que el elemento adictivo produce, pueden aparecer mecanismos de tolerancia (el individuo cada vez requiere de una dosis mayor para experimentar el mismo placer), así como síndrome de abstinencia física, psicológica, o ambas, que aparece cuando se suprime el consumo o la práctica de la actividad (OMS, 1994, 2004).

El principal problema de la adicción es precisamente la dependencia al elemento externo, lo cual implica que el individuo no posee el control de sí mismo, y por lo tanto no tiene libertad debido a que requiere del objeto de la adicción para sentirse bien y completo. Esta incapacidad del individuo para autocontrolarse puede dar lugar a problemas de salud, sociales o económicos considerables (Eisenman et al., 2004). De hecho, la adicción es considerada como una patología psiquiátrica crónica recidivante (Wise, 2000); además, en términos económicos es una de las más costosas para la sociedad (White, 2002).

Por lo general se puede desarrollar una adicción a cualquier sustancia o conducta que resulte placentera, y por lo tanto produce motivación y deseo por volver a consumirla o practicarla. No son sólo las propiedades inherentes de una droga las que la hacen adictiva, sino las percepciones y experiencias que aportan al individuo, ya que son reforzantes y originan un consumo compulsivo, recurrente e incontrolado. Incluso, algunas conductas instintivas que tienen una finalidad evolutiva con el fin asegurar la supervivencia como comer, tener sexo o el comportamiento amoroso y el apego, pueden volverse patológicas debido a que son un incentivo potente y generan sensaciones gratificantes. De manera que un comportamiento que en términos biológicos es normal y necesario, puede volverse adictivo con las características típicas de una dependencia. En este sentido, se considera que la adicción no es otra cosa más que el extremo de un continuo que encuentra en el otro punto la autorregulación (Deci y Ryan, 2000; Eisenman et al. 2004).

En primera instancia, es de suma importancia conocer y entender lo que experimenta una persona que reporta estar “enamorada” en condiciones normales. Por lo general, estas personas que son correspondidas por la pareja comparten rasgos comunes a nivel conductual, emocional y cognitivo. Algunos investigadores han intentado describir el fenómeno del comportamiento amoroso en humanos de la manera más objetiva posible, a continuación se presentan sus principales características:

- Conductuales: aumento en las conductas de búsqueda y aproximación hacia la pareja, que denotan incremento en el deseo y excitación sexual. Cambios de hábitos conductuales asociados a la vestimenta, actividades de ocio, e intereses con el fin de agradar más a la pareja. Por lo general, asocian con una pérdida de interés por otras actividades, disminución del apetito e insomnio (Reynaud, 2010; Fisher et al., 2006, Fisher et al., 2002; Aron et al., 2005).
- Emocionales: exaltación emocional que incluye autorreportes de euforia, visión optimista ante la vida, dependencia e inestabilidad emocional (cambios de humor drásticos en función de la disponibilidad de la pareja y de la situación sentimental), idealización de la pareja (se resaltan las virtudes y se obvian sus defectos), y deseo imperioso de estar con la persona amada (se convierte en un elemento necesario y único en la vida de la persona), lo que explica la frecuente incapacidad de estar enamorado de más de una persona a

la vez (Reynaud, 2010; Fisher et al., 2006, Fisher et al., 2002; Aron et al., 2005).

- Cognitivos: mecanismos cognitivos guiados por una poderosa motivación hacia la persona amada, atención focalizada en la pareja, diseño de estrategias para agradar más a la pareja, memoria focalizada en recuerdos relacionados con la pareja, y pensamientos obsesivos y recurrentes del sujeto amado (Reynaud, 2010; Fisher et al., 2006, Fisher et al., 2002).

Todas estas características y fenómenos experimentados, como ya se explicó, tienen un paralelismo con variables biológicas, entre ellas, un aumento de los niveles de DA y noradrenalina, así como un descenso en los niveles de 5-HT en el sistema nervioso central (Fisher et al., 2002).

En años recientes, la adicción al amor (love addiction, término en inglés con gran difusión) es un tema que ha despertado mucho interés, incluso ha comenzado a contemplarse como un posible desorden psicológico. Sin embargo, existe poca investigación científica sobre este complejo fenómeno. Y justo esta complejidad es una característica que dificulta su estudio, puesto que el comportamiento amoroso está dotado de características psicológicas, culturales, biológicas, entre otras, que obligan a realizar un análisis multidisciplinario que ha generado diversos puntos de vista y controversias sobre el mismo. Por lo anterior, se intentará mostrar las diferentes interpretaciones desde las que se ha estudiado este tema, con el fin de abordarlo de la forma más completa posible.

Por una parte, existen autores como la antropóloga Helen Fisher, que comparan el fenómeno del amor con una adicción. Dicha declaración está fundamentada en el hecho de que, como se acabamos de explicar, la sintomatología propia del enamorado coincide en muchos aspectos con la de adictos a drogas de abuso, al sexo o al juego patológico; es decir, se presentan cambios de humor, alteración de ciclos de euforia y abatimiento, atención focalizada y anhelo por el objeto de la adicción, pensamientos obsesivos y recurrentes, compulsión, distorsión de la realidad, éxtasis, dependencia emocional, cambios de personalidad, pérdida del propio control, toma de riesgos, y ansias de permanencia, entre otros (Fisher et al., 2002; Fisher 2006; Fisher et al., 2006; Fisher et al., 2010).

El amor es considerado una forma constructiva de adicción cuando es correspondido, y una forma destructiva cuando es rechazado (Fisher, 2004). Debido a que dichas manifestaciones clínicas se comparten en ambos fenómenos –las adicciones y el amor– también se caracterizan por una neurobiología común. Como se describió en el apartado anterior, la mayoría de las adicciones comparten el mismo sustrato neurobiológico, incluso hasta tienen el mismo componente psicosocial. Las drogas de abuso, el juego, el ejercicio o el amor, a pesar de ser distintos, todos activan el sistema dopaminérgico mesolímbico cortical, vinculado a la motivación y al placer. Ya se planteó que existe un paralelismo entre lo gratificante que resulta del fenómeno natural asociado al comportamiento amoroso y la estimulación artificial conseguida tras la

administración de sustancias adictivas (Earp et al., 2015). Así, el sentimiento del amor es un fenómeno en el que los mecanismos de regulación de la conducta resultan alterados, en concreto los relacionados con el control motivacional y emocional. Se recordará, que diversos estudios de neuroimagen han demostrado que las regiones cerebrales que se activan tras el consumo de sustancias de abuso coinciden precisamente con algunas de las regiones que se activan en el cerebro de personas que reportan estar enamoradas y por lo tanto presentan un comportamiento amoroso; se trata de las regiones ricas en DA del sistema de recompensa como el ATV, la Nacc y la corteza prefrontal (Acevedo et al., 2011; Bartels y Zeki, 2000; Aron et al., 2005; Xu et al., 2011; Fisher et al., 2005). De este modo, las sustancias neuroquímicas y las estructuras activadas en el cerebro del adicto (a drogas de abuso) coinciden con las del cerebro enamorado, lo cual sugiere que los mecanismos neurobiológicos subyacentes en ambos procesos son comunes. Por lo tanto, a pesar de que en términos generales existen similitudes neurobiológicas, neuroquímicas y conductuales entre el comportamiento amoroso y las adicciones, se considera que el comportamiento amoroso no se debería considerar una adicción per se, pues como ya se mencionó, es un fenómeno natural con una finalidad evolutiva. En cambio, cuando se habla de una adicción, por ejemplo, a una sustancia de abuso, ésta no tiene ninguna finalidad benéfica para la especie, de hecho, puede sustituir a otros comportamientos adaptativos que sí son necesarios. Tener una adicción es, por lo tanto, un fenómeno destructivo, prescindible, sin ninguna finalidad biológica y, sobre todo, perjudicial (Earp et al., 2015); mientras que el comportamiento amoroso, en principio no es dañino, al menos que rebase los límites de la patología.

Comportamiento amoroso como una patología

Por otra parte, existen autores que utilizan el término adicción al amor para referirse sólo a la versión patológica del comportamiento amoroso o del amor romántico en humanos, con respecto a la manera de establecer la relación amorosa, ya sea porque esté caracterizada por un comportamiento excesivo no saludable, o bien, porque el adicto se queda anclado en las primeras etapas de la relación, que son más “emocionales” y viscerales, sin llegar a las etapas del apego a largo plazo. Así, desde este punto de vista, se puede entender la adicción al amor como el extremo de un mismo fenómeno, por lo que en el otro extremo se encuentra el comportamiento amoroso sano. Autores como Timmreck (1990) refieren la adicción al amor como un desorden que ocurre cuando el individuo se vuelve dependiente de la vertiente emocional del fenómeno.

La persona se hace adicta al comportamiento amoroso mismo, y simplemente busca la satisfacción que éste le proporciona, tanto las expresiones propias como las de la pareja, por ejemplo, las conductas de cariño, contemplación, atención, cuidado,

compañerismo y sexo, así como la afinidad con la otra persona, tranquilidad, estabilidad, entre otras. En conjunto se trata de expresiones positivas que están presentes en cualquier relación normal y sana. El problema surge cuando la necesidad es compulsiva, insaciable y existe una incapacidad a renunciar a tales expresiones. Además, la focalización extrema en la propia emoción y el comportamiento amoroso disminuye el funcionamiento adaptativo del mismo. En estos casos la pareja pasa a segundo plano, lo que importa es la experiencia emocional, visceral y conductual por sí mismas. Por ende, una vez que estas personas finalizan su última relación, buscan de forma obsesiva a otra pareja para recuperar el estado placentero y el bienestar que el amor les proporciona (Timmreck, 1990; Riso, 2003). Por lo tanto, la búsqueda y el deseo de experimentar las emociones y sensaciones que emanan del comportamiento amoroso podrían ser factores de riesgo para desarrollar esta forma de amor patológica (Reynaud et al., 2010; Timmreck, 1990).

Desde un punto de vista neurobiológico se ha reportado que, con el tiempo, las reacciones emocionales al amor disminuyen (Fisher, 2000b), y este hecho podría explicar por qué la persona adicta necesita cambiar periódicamente de pareja para volver a inducir los procesos reforzantes y el aumento en la liberación de DA característicos de las primeras etapas de la relación. Y entonces, podrá sentir esas mismas reacciones viscerales y emociones subjetivas (Fisher, 2006; Fisher et al., 2005).

Esta situación es muy similar a lo que ocurre con las adicciones a las drogas de abuso, en donde los adictos tienen la necesidad de incrementar la dosis o experimentar con otras drogas. En el caso del comportamiento amoroso normal y sano, es probable que la adicción no se produzca si, una vez terminada la etapa temprana del enamoramiento, se logra establecer un vínculo suficientemente fuerte entre la pareja para pasar a la etapa del apego a largo plazo, una situación que se observa en una relación madura que va más allá de las primeras etapas del enamoramiento (Earp et al., 2015). El tema de la adicción al amor como una forma de comportamiento amoroso patológico y excesivo se aborda en el siguiente apartado.

Comportamiento amoroso y adicción

Con base en lo antes expuesto, se define a la adicción al amor como un patrón de conducta recurrente que produce autorreportes de sentimientos placenteros y pensamientos obsesivos, que de manera subjetiva se pueden describir como un anhelo de unión continua con la persona amada (Sussman, 2010; Fisher, 2006). Tanto en el comportamiento amoroso normal como en su versión patológica, el placer, el sufrimiento, la motivación y la recompensa son proporcionados por el objeto amado, mediados ante todo, por el vínculo emocional (Reynaud et al., 2010). Por lo general, el salto de una relación amorosa madura y sana a una relación patológica suele ser poco evidente y difícil de percibir, dado que esa necesidad y deseo imperioso de estar con el objeto amado está presente en ambas (Reynaud et al., 2010; Fisher et al., 2010; Fisher

2006). Aun así, lo que define al adicto no es tanto el deseo de estar con la persona amada sino su incapacidad de controlar este deseo y desapegarse del mismo (Riso, 2003). El objeto amado se convierte en un elemento imprescindible en la vida del adicto, lo necesita para vivir y, por lo tanto, su felicidad y bienestar dependen de él.

En el momento que el comportamiento de la persona enamorada amenaza su propia seguridad (o la de otra persona), su salud física o mental, o bien, tiene consecuencias sociales o legales serias, ya se encuentra en el terreno de la adicción (Earp et al., 2015). Aun así, hasta la fecha, y dada la falta de evidencia científica, no existe todavía una definición ni criterios de diagnóstico universales y reconocidos. En consecuencia, también se sabe poco acerca de su epidemiología, comorbilidades psiquiátricas, neurobiología y medidas de prevención y tratamiento (Reynaud et al., 2010).

A pesar de la carencia de criterios diagnósticos reconocidos, el funcionamiento cognitivo y emocional de los adictos al amor suele cumplir los criterios típicos de un síndrome de dependencia (OMS, 2004; Potenza, 2006; Riso, 2003; Earp et al., 2015): 1) continuidad de la relación a pesar de las consecuencias psicológicas perjudiciales para su salud; 2) fracasos recurrentes en caso de tener el deseo de acabar con la relación o controlar su propio comportamiento; 3) dependencia psicológica creciente en el tiempo, compulsión, ansia insaciable de estar con el otro (tolerancia); 4) la vida del adicto gira en torno al objeto amado, de manera que invierte una gran cantidad de tiempo y energía en la relación para poder estar con dicho objeto a cualquier costo; 5) el resto de obligaciones, responsabilidades o aficiones pasan a un segundo plano y provocan la alteración del desarrollo laboral, social y recreativo de la persona; y 6) aparición de un síndrome de abstinencia en ausencia del objeto amado. En el caso de un comportamiento amoroso normal y saludable, estos criterios no están presentes, o por lo menos lo están en un grado leve y controlable (Earp et al., 2015).

En lo que concierne a la epidemiología, aun con la ausencia de evidencia científica y datos más objetivos, algunos investigadores estiman que la prevalencia de la adicción al amor gira en torno a 5-10% de la población de EUA (Timmreck, 1990), y de este porcentaje 3% corresponde a la población adulta (Sussman et al., 2011). Aunque se desconoce la estimación del número de personas adictas al amor en el resto de los países, los psicólogos afirman que en su experiencia profesional atienden a un gran número de personas que refieren ser víctimas de un amor enfermizo (Riso, 2003). Por el momento, parece no haber diferencias de género en la prevalencia de la adicción al amor (Feeney y Noller, 1990; Eisenman et al., 2004), aunque sí hay discrepancias en las manifestaciones de dicha patología: en el caso de las mujeres, la relación adictiva suele ir más ligada al acoso de ellas que en el caso de los hombres (Purcell et al., 2001).

La adicción al amor tiene similitudes conductuales con ciertos trastornos psicológicos, como por ejemplo la ciclotimia o el trastorno bipolar. En ambos casos se alternan periodos de emociones intensas que se contraponen en ciclos de hipomanía (cuando la relación está bien y el adicto se siente extasiado, lleno de vitalidad y energía) y ciclos de depresión leve o moderada (cuando la relación con el objeto amado no es como el adicto desearía) (Fisher, 2006; Marazziti et al., 1999). La adicción al

amor también es comparable con otro trastorno conductual, el trastorno obsesivo compulsivo (TOC). De hecho, algunos estudios han demostrado que los niveles del transportador de 5-HT en enfermos de TOC y en personas que se reportan como enamoradas en las primeras etapas de la relación, son similares, y ambos están por debajo de los niveles fisiológicos considerados normales, por lo que este factor justifica la preocupación obsesiva característica en ambos casos. Entre 12 y 18 meses después los niveles de 5-HT vuelven a la normalidad, y en ese momento los pensamientos obsesivos hacia el objeto amado también desaparecen. Podría decirse, por lo tanto, que un proceso biológico como el amor o comportamiento amoroso, induce un estado patológico transitorio (Marazziti et al., 1999).

Por último, en la adicción al amor, la ausencia del objeto amado provoca manifestaciones neuropsicológicas similares al síndrome de abstinencia causado por la privación de la sustancia de abuso en un drogodependiente. Estas manifestaciones son típicas de los trastornos de alteración del estado de ánimo como son la irritabilidad, ansiedad, depresión, enfado, sufrimiento, anhedonia o insomnio (Reynaud et al., 2010).

Prevención

La prevención de una enfermedad consiste en la aplicación de alguna medida que permita reducir la probabilidad de aparición de la misma, es decir, se trata de reducir su incidencia (prevención primaria), o bien, interrumpir o lentificar su progresión (prevención secundaria). Hasta el momento, y dado el vacío en la literatura científica con respecto a la prevención de la adicción al amor, todavía no existen campañas de prevención primaria o secundaria, así como ningún tratamiento sistematizado, ni medicación aprobada con dicha indicación (Reynaud et al., 2010). Sin embargo, es de suponer que la evaluación del riesgo de adicción al amor o de sus síntomas es el primer paso para prevenir esta patología. En este sentido, Sussman (2010) ha sugerido ciertas pautas de prevención que podrían ayudar:

Como medida de prevención primaria se podría establecer un programa de educación psicosocial acerca del fenómeno del comportamiento amoroso o amor romántico, así como brindar asesoramiento para facilitar la instauración de relaciones sanas, maduras y seguras. Además, se debería promover la inteligencia emocional y la salud mental de los individuos mediante la enseñanza de técnicas de control de las propias emociones, a fin de consolidar una buena autoeficacia, autoestima y autoconcepto, elementos que ayudarían a prevenir dependencias interpersonales. Dicha educación debería aplicarse desde la adolescencia, tanto en escuelas como en el ámbito familiar. Además, se podrían repartir cuestionarios breves que permitieran reconocer a los jóvenes con características que los hacen más susceptibles a desarrollar la enfermedad, y así sería posible trabajar de manera directa en esos aspectos.

Es así que las personas que reportan un estilo de apego ansioso-ambivalente tienen mayor riesgo de desarrollar adicción al amor (Feeney y Noller, 1990), por lo que, como medida de prevención secundaria, resulta necesario aplicar métodos de detección

temprana en aquellos adolescentes y adultos jóvenes que tienen este tipo de apego y son susceptibles a desarrollar una adicción al amor, y así será posible evitar su progresión y el deterioro en las relaciones interpersonales.

Tratamiento

A pesar de la carencia de un tratamiento específico y sistematizado, en varios países existen organizaciones similares a Alcohólicos Anónimos llamadas Adictos al sexo y al amor anónimos (del inglés Sex and Love Addicts Anonymous), en las que se reúnen aquellas personas que se consideran adictas al amor o al sexo. Hoy en día, ciertos psicoterapeutas utilizan estrategias psicosociales similares a las que se emplean para el tratamiento de las drogodependencias con el fin de tratar la desesperación y abstinencia al objeto amado (Peabody, 2011 citado en Reynaud et al., 2010).

En los tipos de terapias se incluye asesoramiento, técnicas cognitivo-conductuales y psicoanálisis. El objetivo es motivar y apoyar al adicto a dejar su relación a pesar de la apetencia, como sucede con cualquier droga, es decir, se promueve el autocontrol (Fisher, 2006). Además, se pretende solucionar las carencias o miedos que promueven el apego afectivo patológico, y por lo tanto, se estimula al individuo para reforzar su autoestima, autoeficacia y autoconcepto; también se promueve la realización de otras actividades que produzcan el sentimiento de gratificación, satisfacción y seguridad que les proporcionaba el objeto amado (Riso, 2003).

Relación entre la adicción al amor y otras adicciones

Como se ha descrito, el término adicción supone una dependencia del individuo hacia una sustancia o una conducta, lo cual implica una pérdida del autocontrol. Existe evidencia de que la falta de autocontrol en alguna área en particular, conlleva problemas adicionales en otras áreas (Oltmanns et al., 2003, citado en Eisenman et al., 2004). ¿Esto significa que las adicciones están interrelacionadas? ¿Ser adicto a algo favorece otro tipo de adicción? Se sugiere que sí, existe la posibilidad de una correlación, ser adicto a algo con frecuencia está relacionado con tener también otro tipo de adicción, aunque no siempre es así. Se ha reportado que la poliadicción es más frecuente entre los hombres (Eisenman et al., 2004). Se calcula que alrededor de 10% de drogodependientes también sufre de una adicción al amor o al sexo (Griffin-Shelley, 1995). A su vez, la adicción al amor puede ir ligada, aunque no necesariamente, a la adicción al sexo (Hatfield y Rapson, 1987; Sussmann, 2010). Se especula que cerca de 50% de los adictos al amor también son adictos al sexo y viceversa (Sussman et al., 2011). Este fenómeno puede ocurrir cuando la persona confunde los elementos satisfactorios proporcionados por la relación y los asocia con el placer proporcionado por el acto sexual (Reynaud et al., 2010).

Conclusión

Es posible desarrollar una adicción tanto a sustancias de abuso como a conductas y fenómenos aún más complejos como el amor. Es cierto que el comportamiento amoroso comparte, con el resto de adicciones, similitudes neurobiológicas, neuroquímicas y conductuales, y debido a ello existe un amplio debate sobre el concepto de adicción al amor (love addiction). A pesar de las diferentes interpretaciones, no es posible considerar que, en todos los casos, el comportamiento amoroso es una adicción, pues como se describió, este fenómeno es por lo general transitorio, además de ser necesario y universal desde el punto de vista evolutivo. No obstante, puede considerarse patológico cuando impide el funcionamiento normal del individuo y le ocasiona problemas de salud física, mental o ambos, sumados a la incapacidad de controlar su comportamiento a pesar de las consecuencias perjudiciales. Sin embargo, aún se requiere mucho más investigación para comprender mejor la neuropsicobiología y epidemiología de este complejo fenómeno, tanto en condiciones normales como patológicas, lo que ayudará a establecer medidas preventivas y de tratamiento más adecuadas.

Referencias

- Acevedo, B.P. y Aron, A. (2009). Does a Long-term Relationship Kill Romantic Love?. *Review of General Psychology*, 13(1), 59-65.
- Acevedo, B.P., Aron, A., Fisher, H.E. y Brown, L.L. (2011). Neural Correlates of Long-term Intense Romantic Love. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 7(2), 145-159.
- Allott, R. (1992). Evolutionary Aspects of Love and Empathy. *Journal of Social and Evolutionary Systems*, 15(4), 353-370.
- Aron, A., Fisher, H., Mashek, D.J., Strong, G., Li, H. y Brown, L.L. (2005). Reward, Motivation, and Emotion Systems Associated with Early-stage Intense Romantic Love. *Journal of Neurophysiology*, 94(1), 327-337.
- Bartels, A. y Zeki, S. (2000). The Neural Basis of Romantic Love. *Neuroreport*, 11(17), 3829-3834.
- Bartels, A. y Zeki, S. (2004). The Neural Correlates of Maternal and Romantic Love. *NeuroImage*, 21(3), 1155-66.
- Bekoff, M. (2000). Animal Emotions: Exploring Passionate Natures. *BioScience*, 50(10), 861-870.
- Brodie, M.S., Pesold, C. y Appel, S.B. (1999). Ethanol Directly Excites Dopaminergic Ventral Tegmental Area Reward Neurons. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 23, 1848-1852.
- Burkett, J.P. y Young, L.J. (2012). The Behavioral, Anatomical and Pharmacological Parallels between Social Attachment, Love and Addiction. *Psychopharmacology*, 224(1), 1-26.
- Caine, S.B. y Koob, G.F. (1994). Effects of Dopamine D-1 and D-2 Antagonists on Cocaine Self-administration under Different Schedules of Reinforcement in the Rat. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 270, 209-218.
- Carter, R.M., MacInnes, J.J., Huettel, S.A. y Adcock, R.A. (2009). Activation in the VTA and Nucleus Accumbens Increases in Anticipation of Both Gains and Losses. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 3(21), 1-15.
- Corominas, M., Roncero, C., Bruguera, E. y Casas, M. (2007). Sistema dopaminérgico y adicciones. *Revista de Neurología*, 44, 23-31.
- De Boer, A., Van Buel, E.M. y Ter Horst, G.J. (2012). Love is more than Just a Kiss: A Neurobiological Perspective on Love and Affection. *Neuroscience*, 201, 114-124.
- Deci, E.L. y Ryan, R.M. (2000). The “what” and “why” of Goal Pursuits: Human Needs and the Self-determination of Behavior. *Psychological inquiry*, 11(4), 227-268.
- Degroot, A. y Treit, D. (2004). Anxiety is Functionally Segregated within the Septo-Hippocampal System. *Brain Research*, 1001(1), 60-71.

- Diamond, L.M. (2004). Emerging Perspectives on Distinctions between Romantic Love and Sexual Desire. *Current Directions in Psychological Science*, 13, 116-119.
- Domjan, M. (1999). *Principios de aprendizaje y conducta*. México: Thomson.
- Earp, B.D., Wudarczyk, O.A., Foddy, B. y Savulescu, J. (2015). Addicted to Love: What is Love Addiction and when Should it be Treated. *Philosophy, Psychiatry, & Psychology*, 24(1), 77-92.
- Earp, B.D., Wudarczyk, O.A., Sandberg, A. y Savulescu, J. (2013). If I Could Just Stop Loving You: Anti-love Biotechnology and the Ethics of a Chemical Breakup. *The American Journal of Bioethics*. 13(11), 3-17.
- Eisenman, R., Dantzker, M.L. y Ellis, L. (2004). Self Ratings of Dependency/Addiction Regarding Drugs, Sex, Love, and Food: Male and Female College Students. *Sexual Addiction & Compulsivity*, 11(3), 115-127
- Engert, V. y Pruessner, J.C. (2008). Dopaminergic and Noradrenergic Contributions to Functionality in ADHD: The Role of Methylphenidate. *Current Neuropharmacology*, 6, 322-328.
- Feeney, J.A. y Noller, P. (1990). Attachment Style as a Predictor of Adult Romantic Relationships. *Journal of Personality and Social Psychology*, 58(2), 281-291
- Fernández-Espejo, E. (2000). ¿Cómo funciona el nucleus accumbens? *Revista de Neurología*, 30, 845-849.
- Fisher, H. (1998). Lust, Attraction, and Attachment in Mammalian Reproduction. *Human Nature*, 9(1), 23-52.
- Fisher, H. (2000a). Brains do it: Lust, Attraction, and Attachment. En *Cerebrum: The Dana Forum on Brain Science*, (2), 23-42.
- Fisher, H. (2000b). Lust, Attraction, Attachment: Biology and Evolution of the Three Primary Emotion Systems for Mating, Reproduction, and Parenting. *Journal of Sex Education and Therapy*, 25(1), 96-104.
- Fisher, H. (2004). *Why we Love: The Nature and Chemistry of Romantic Love.*: Nueva York: Henry Holt and Company.
- Fisher, H. (2006). Broken Hearts: The Nature and Risks of Romantic Rejection. *Romance and Sex in Adolescence and Emerging Adulthood: Risks and Opportunities*, 3-28.
- Fisher, H.E., Aron, A. y Brown, L.L. (2006). Romantic Love: A Mammalian Brain System for Mate Choice. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences*, 361(1476), 2173-2186.
- Fisher, H.E., Aron, A., Mashek, D., Li, H. y Brown, L.L. (2002). Defining the Brain Systems of Lust, Romantic Attraction, and Attachment. *Archives of Sexual Behavior*, 31(5), 413-419.
- Fisher, H.E., Brown, L.L., Aron, A., Strong, G. y Mashek, D. (2010). Reward, Addiction, and Emotion Regulation Systems Associated with Rejection in Love. *Journal of Neurophysiology*, 104(1), 51-60.
- Fisher, H., Aron, A. y Brown, L.L. (2005). Romantic Love: An fMRI Study of a Neural Mechanism for Mate Choice. *Journal of Comparative Neurology*, 493(1),

58-62.

- Franza, F. y Alba C. (2014). Neurobiology of Love. *Psychiatria Danubina*, 26(1), 266-268.
- Griffin-Shelley, E. (1995). Adolescent Sex and Relationship Addicts. *Sexual Addiction & Compulsivity: The Journal of Treatment and Prevention*, 2(2), 112-127.
- Griffin, M.G. y Taylor, G.T. (1995). Norepinephrine Modulation of Social Memory: Evidence for a Time-dependent Functional Recovery of Behavior. *Behavioral Neuroscience*, 109(3), 466.
- Grote, N.K., Frieze, I.H. (1994). The Measurement of Friendship-based Love in Intimate Relationships. *Personal Relationships*, 1, 275-300.
- Guitart-Masip, M., Bunzeck, N., Stephan, K.E., Dolan, R.J. y Düzel, E. (2010). Contextual Novelty Changes Reward Representations in the Striatum. *Journal of Neuroscience*, 30(5), 1721-6.
- Hare, T.A., O'Doherty, J., Camerer, C.F., Schultz, W. y Rangel, A. (2008). Dissociating the Role of the Orbitofrontal Cortex and the Striatum in the Computation of Goal Values and Prediction Errors. *The Journal of Neuroscience*, 28(22), 5623-5630.
- Hatfield, E. y Rapson, R.L. (1987). Passionate Love/Sexual Desire: Can the same Paradigm Explain Both? *Archives of Sexual Behavior*, 16(3), 259-278.
- Horvitz, J.C., Stewart, T. y Jacobs, B.L. (1997). Burst Activity of Ventral Tegmental Dopamine Neurons is Elicited by Sensory Stimuli in the Awake Cat. *Brain Research*, 759, 251-258.
- Hull, E.M., Meisel, R.L. y Sachs, B.D. (2002). Male Sexual Behavior. *Hormones, brain and Behavior*, 1, 3-137.
- Ikemoto, S. (2007). Dopamine Reward Circuitry: Two Projection Systems from the Ventral Midbrain to the Nucleus Accumbens-olfactory Tubercle Complex. *Brain Research Reviews*, 56, 27-78.
- Insel, T.R. (2003). Is Social Attachment an Addictive Disorder? *Physiology & Behavior*, 79(3), 351-357.
- Insel, T.R. y Young, L.J. (2001). The Neurobiology of Attachment. *Nature Reviews Neuroscience*, 2(2), 129-136.
- Iversen, S., Kupfermann, I. y Kandel, E.R. (2000). Emotional States and Feelings. En E.R., Kandel, J.H., Schwartz y T.M., Jessell (Comps.). *Principles of Neural Science* (pp. 982-997). Nueva York: McGraw-Hill.
- Jankowiak, W.R. y Fischer, E.F. (1992). A Cross-cultural Perspective on Romantic Love. *Ethnology*, 31(2), 149-155.
- Juárez, J., Barrios de Tomasi, E., Muñoz-Villegas, P. y Buenrostro-Jáuregui, M.H. (2013). Adicción farmacológica y conductual. En González-Garrido, A.G. y Matute, E. (Comps.). *Cerebro y conducta* (pp. 8-30). México: El Manual Moderno.
- Juárez, J. y Buenrostro-Jáuregui, M.H. (2015). Circuitos cerebrales involucrados en el consumo de drogas de abuso. En M., Hernández, A., Sanz y M., Guevara (Comps.). *Circuitos cerebrales implicados en la cognición y conducta* (pp. 103-

- 146). México: Editorial Universidad de Guadalajara.
- Kendrick, K. (2000). Oxytocin, Motherhood and Bonding. *Experimental Physiology*, 85, 111-124.
- Koyama, S., Brodie, M.S. y Appel, S.B. (2007). Ethanol Inhibition of M-current and Ethanol-induced Direct Excitation of Ventral Tegmental Area Dopamine Neurons. *Journal of Neurophysiology*, 97, 1977.
- Lim, M.M. y Young, L.J. (2006). Neuropeptidergic Regulation of Affiliative Behavior and Social Bonding in Animals. *Hormones and Behavior*, 50(4), 506-517.
- Lorenz, K.Z. (1991). *Here I am—Where are You?* Nueva York: Harcourt Brace Jovanovich.
- Maddock, R.J., Garrett, A.S. y Buonocore, M.H. (2001). Remembering Familiar People: the Posterior Cingulate Cortex and Autobiographical Memory Retrieval. *Neuroscience*, 104(3), 667-76.
- Marazziti, D., Akiskal, H.S., Rossi, A. y Cassano, G.B. (1999). Alteration of the Platelet Serotonin Transporter in Romantic Love. *Psychological Medicine*, 29(03), 741-745.
- Menzies, L., Chamberlain, S.R., Laird, A.R., Thelen, S.M., Sahakian, B.J. y Bullmore, E.T. (2008). Integrating Evidence from Neuroimaging and Neuropsychological Studies of Obsessive-Compulsive Disorder: The Orbitofrontal-Straitel Model Revisited. *Neuroscience and Behavioral Reviews*, 32, 525-49.
- Mogenson, G.J., Jones, D.L. y Yim, C.Y. (1980). From Motivation to Action: Functional Interface between the Limbic System and the Motor System. *Progress in Neurobiology*, 14, 69-97.
- Motofei, I.G. (2008). A Dual Physiological Character for Sexual Function: The Role of Serotonergic Receptors. *British Journal of Urology International*, 101(5), 531-534.
- O'Connor, M.F., Wellisch, D.K., Stanton, A.L., Eisenberger, N.I., Irwin, M.R. y Lieberman, M.D. (2008). Craving love? Enduring Grief Activates Brain's Reward Center. *Neuroimage*, 42, 969-972.
- Oltmanns, T.F., Neale, J.M. y Davison, G.C. (2003). *Case Studies in Abnormal Psychology*, 6a ed. Nueva York: Wiley & Sons.
- Organización Mundial de la Salud, OMS (1994). *Glosario de términos de alcohol y drogas*. Recuperado el 30 de mayo de 2015 de http://www.who.int/substance_abuse/terminology/lexicon_alcohol_drugs_spanish.p
- Organización Mundial de la Salud, OMS (2004). *Neurociencia del consumo y dependencia de sustancias psicoactivas*. Recuperado el 30 de mayo de 2015 de http://www.who.int/substance_abuse/publications/neuroscience_spanish.pdf
- Ortigue, S., Bianchi-Demicheli, F., Hamilton, A.F. y Grafton, S.T. (2007). The Neural Basis of Love as a Subliminal Prime: An Event-related fMRI Study. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 19, 1218-30.
- Panksepp, J. (2004). *Affective Neuroscience: The Foundations of Human and Animal Emotions*. Nueva York: Oxford University Press.
- Peabody, S. (2011). *Addiction to Love: Overcoming Obsession and Dependency in*

Relationships. Berkeley: Celestial Arts.

- Pennartz, C.M.A., Groenewegen, H.J. y Da Silva, F.L. (1994). The Nucleus Accumbens as a Complex of Functionally Distinct Neuronal Ensembles: An Integration of Behavioural, Electrophysiological and Anatomical Data. *Progress in Neurobiology*, 42, 719-761.
- Petersen, S.E. y Posner, M.I. (2012). The Attention System of the Human Brain: 20 Years After. *Annual Review of Neuroscience*, 13, 25-42.
- Pettit, H.O. y Justice Jr., J.B. (1989). Dopamine in the Nucleus Accumbens during Cocaine Self-administration as Studied by in vivo Microdialysis. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 34, 899-904.
- Potenza, M.N. (2006). Should Addictive Disorders Include non-Substance-Related Conditions? *Addiction*, 101(s1), 142-151.
- Purcell, R., Pathé, M. y Mullen, P.E. (2001). A Study of Women who Stalk. *American Journal of Psychiatry*, 158(12), 2056-2060.
- Reynaud, M., Karila, L., Blecha, L. y Benyamina, A. (2010). Is Love Passion an Addictive Disorder? *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 36(5), 261-267.
- Riso, W. (2003). ¿Amar o depender?: cómo superar el apego afectivo y hacer del amor una experiencia plena y saludable. México: Norma.
- Robbins, T.W., Granon, S., Muir, J.L., Durantou, F., Harrison, A. y Everitt, B.J. (1998). Neural Systems Underlying Arousal and Attention: Implications for Drug Abuse. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 846(1), 222-237.
- Sabines J. (1967). *Espero curarme de ti. Otro recuento de poemas (1950-1991)*. México: Joaquín Mortiz.
- Schwartz, J.H. (2000). Neurotransmitters. En E.R., Kandel, J.H., Schwartz y T.M., Jessell (Comps.). *Principles of Neural Science* (pp. 281-298). Nueva York: McGraw-Hill.
- Sussman, S. (2010). Love Addiction: Definition, Etiology, Treatment. *Sexual Addiction & Compulsivity*, 17(1), 31-45.
- Sussman, S., Lisha, N. y Griffiths, M. (2011). Prevalence of the Addictions: A Problem of the Majority or the Minority? *Evaluation & the Health Professions*, 34(1), 3-56.
- Swanson, L.W. (1982). The Projections of the Ventral Tegmental Area and Adjacent Regions: A Combined Fluorescent Retrograde Tracer and Immunofluorescence Study in the Rat. *Brain Research Bulletin*, 9, 321-353.
- Timmreck, T.C. (1990). Overcoming the Loss of a Love: Preventing Love Addiction and Promoting Positive Emotional Health. *Psychological Reports*, 66(2), 515-528.
- Van der Kooij, M.A. y Glennon, J.C. (2007). Animal Models Concerning the Role of Dopamine in Attention-deficit Hyperactivity Disorder. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 31, 597-618.
- Vannini, P. y Myers, S.M. (2002). Crazy about you: Reflections on the Meanings of Contemporary Teen Pop Music. *Electronic Journal of Sociology*, 6(2).

- Wallen, K. (1990). Desire and Ability: Hormones and the Regulation of Female Sexual Behavior. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 14(2), 233-241.
- White, F. J. (2002). A Behavioral/Systems approach to the Neuroscience of Drug Addiction. *The Journal of Neuroscience*, 22(9), 3303-3305.
- Wise, R.A. (2000). Addiction becomes a Brain Disease. *Neuron*, 26(1), 27-33.
- Xu, X., Aron, A., Brown, L., Cao, G., Feng, T. y Weng, X. (2011). Reward and Motivation Systems: A Brain Mapping Study of Early-stage Intense Romantic Love in Chinese Participants. *Human Brain Mapping*, 32(2), 249-257.
- Young, L.J., Lim, M.M., Gingrich, B. y Insel, T.R. (2001). Cellular Mechanisms of Social Attachment. *Hormones and Behavior*, 40(2), 133-138.
- Zeki, S. (2007). The Neurobiology of Love. *FEBS Letters*, 581(14), 2575-2579.