



- ◆ Trabajo realizado por el equipo de la Biblioteca Digital de la Fundación Universitaria San Pablo-CEU
- ◆ Me comprometo a utilizar esta copia privada sin finalidad lucrativa, para fines de investigación y docencia, de acuerdo con el art. 37 del T.R.L.P.I. (Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual del 12 abril 1996)



# Actualidad y perspectivas en el estudio experimental de las drogodependencias

POR

LUIS FERNANDO ALGUACIL MERINO  
PROFESOR AGREGADO DE LA FACULTAD  
DE C. C. EXPERIMENTALES Y TÉCNICAS  
Universidad San Pablo - CEU

**2000-2001**

15 de Noviembre de 2000

Festividad de San Alberto Magno

ACTUALIDAD Y  
PERSPECTIVAS  
EN EL ESTUDIO  
EXPERIMENTAL DE LAS  
DROGODEPENDENCIAS

*Magnífico y Excelentísimo Señor Rector,  
Excelentísimas e Ilustrísimas Personalidades Académicas,  
Queridos compañeros, alumnos, familiares y amigos,*

Cuando el Sr. Decano me pidió un título para esta conferencia, el que pensé inicialmente le resultó excesivamente largo y me propuso acortarlo. Exactamente lo mismo me dijo mi mujer. Alguien que como yo está acostumbrado a leer entre líneas tiende a interpretar que tal consejo puede ser una subliminal y elegante sugerencia de brevedad no ya sólo en cuanto al título en sí, sino también en lo que respecta a la propia exposición. Por estas razones he vigilado cuidadosamente la duración de esta charla y por supuesto he simplificado el título, ya que entre otras consideraciones uno sería un temerario si desoyera simultáneamente a sus dos jefes inmediatos. Así pues, seré breve.

El principal propósito de esta lección es el de exponer cómo ha sido, es y probablemente será el estudio de los fundamentos biológicos de las drogodependencias en condiciones experimentales de laboratorio, entendiendo por drogodependencia un esquema de comportamiento en el

que la búsqueda y el consumo de una droga resultan prioritarios para el individuo. Es ésta una definición breve pero que a mi entender recoge el aspecto fundamental del concepto. Trataré de engarzar la trascendencia de estos estudios experimentales con los progresos generales que se han producido en la comprensión y en el tratamiento de las drogodependencias, y también intentaré hacer un esbozo de las perspectivas que se abren con estos avances. Antes de entrar de lleno en el tema quiero aclarar el significado de algunos términos estrechamente relacionados con el de drogodependencia: en primer lugar, *toxicomanía* puede considerarse un sinónimo de drogodependencia que cada vez se utiliza menos. Por *drogadicción* se entiende una drogodependencia de gran intensidad. En cuanto a la misma palabra *droga*, existe una acepción amplia que designa a los principios activos de todos los medicamentos, a semejanza del término equivalente en otros idiomas como el inglés; sin embargo, nuestro uso común del término califica de drogas tan sólo a las sustancias psicoactivas que se consumen sin fines terapéuticos. Además, cuando se aplica este calificativo a una sustancia se transmite la idea de que podría generar dependencia.

Las primeras pruebas documentales del consumo de sustancias psicoactivas o psicotropas por el hombre proceden de varios milenios atrás. Probablemente fueron los sumerios los primeros en dejar testimonio gráfico de la utilización del cáñamo y de la adormidera en la Tablilla de Kramer, referencia obligada en los capítulos introductorios de muchos trabajos y tesis doctorales sobre la cuestión. A lo largo de esta charla podrán Vds. notar mi tendencia a centrarme en el opio, extracto activo de la adormidera, y en sus alcaloides o moléculas semisintéticas y sintéticas derivadas, lo que conocemos por opiáceos. La razón principal es que gran parte de mi trabajo experimental se ha centrado en estudiar la farmacología de los opiáceos, sustancias que conozco por tanto mejor. Pero también porque los opiáceos han sido quizá las drogas que han despertado mayores amores y odios a lo largo de la historia de la huma-

nidad; su uso médico y su abuso han sido siempre cuestiones importantes de salud pública, y han tenido además amplia repercusión y reflejo en las ciencias y las artes. Ya en los albores de la literatura occidental encontramos descripciones fascinadas de los efectos del opio: así, en la Odisea se dice: "...entonces Helena, hija de Zeus, ordenó otra cosa. Echó en el vino que estaban bebiendo una droga contra el llanto y la cólera que hacía olvidar todos los males. Quien la tomare, después de mezclarla en la crátera, no logrará que en todo el día le caiga una sola lágrima en las mejillas, aunque con sus propios ojos vea morir a su madre y a su padre o degollar con el bronce a su hermano o a su mismo hijo."

No es necesario un repaso muy exhaustivo de la historia de las distintas civilizaciones para asumir sin dificultad alguna que siempre hemos consumido opio y otras muchas drogas de abuso. Sin ir más lejos, el anterior extracto de la Odisea sirve también para poner de manifiesto el uso familiar y mucho más extendido del alcohol, componente de la dieta y droga social por excelencia; en la misma obra se cita también al cáñamo, cuyos componentes psicoactivos se denominan cannabinoideos. Si nos preguntamos el ¿cómo? y el ¿para qué? de estos consumos nos encontraremos con que se han utilizado drogas para fines médicos, mágicos, rituales, religiosos, artísticos, sociales o simplemente lúdicos. Se han elaborado y se han ingerido, inhalado o inyectado de las formas más variadas, destapando en ocasiones un conocimiento popular sorprendente de la galénica y de la cinética intraorgánica de los principios activos. La lectura de estos testimonios es muchas veces apasionante y cuando menos entretenida; sin embargo, existe otra pregunta a mi juicio mucho más profunda: ¿Por qué nos drogamos? para comprender el alcance de la pregunta hay que acercarse a la situación de aquellos consumidores de drogas que continúan perpetuando su comportamiento aun a sabiendas del destrozo físico que les comporta y de la desestructuración social y familiar que viven. Algo muy poderoso debe conducir a mantener un hábito que cuesta tan caro. La búsqueda de una respuesta trascien-

de al mero conocimiento teórico del fenómeno del abuso de drogas, por cuanto supone además la mejor manera de abrir nuevos caminos con el fin de ayudar de forma efectiva a los individuos afectados de una drogodependencia.

Una premisa de la que debemos partir para seguir adelante es la de asumir que los drogodependientes merecen este tipo de ayuda por parte de la sociedad, lo que evidentemente supone un esfuerzo social ya que exige la dedicación específica de medios humanos y materiales. Tal inversión se justifica sobradamente desde un punto de vista ético si concebimos las drogodependencias más como enfermedades crónicas que como vicios puros, lo que a su vez conlleva la necesidad de centrarnos en su prevención y tratamiento antes que en los procedimientos represivos. Aunque no parece difícil asumir estas ideas en general, la realidad es otra si descendemos al terreno cotidiano. Determinadas enfermedades crónicas como la hipertensión o la diabetes se consideran en la práctica un verdadero padecimiento digno de atención, pero sin embargo otras como la obesidad o las drogodependencias generan un cierto grado de rechazo ya que una parte significativa de la sociedad considera que el enfermo es en mayor o menor medida culpable de sus dolencias. En el caso menos obvio de la obesidad, aunque a primera vista nos pueda parecer chocante, se han publicado estudios en los que un número representativo de enfermos describen ser tratados con desprecio incluso por sus propios terapeutas. Pero en el caso de las drogodependencias la situación es mucho más dramática y refleja la existencia de una actitud social ciertamente hipócrita; así, no es extraño que se considere al consumidor crónico por defecto un *yonqui* miserable que debe permanecer alejado de la comunidad, concepción que cambia radicalmente cuando existe una relación directa de familiaridad o de amistad con la persona en cuestión: entonces pasa a ser un pobre enfermo dominado por un mal del que es culpable la propia comunidad y que le está costando su juventud. Esta doble visión repercute en el tipo de terapéutica que finalmente

se aprueba socialmente: por ejemplo, una visión centrada en la culpabilidad del drogodependiente es más favorable a su internamiento y tiende a tolerar con mayor facilidad los programas libres de drogas, en comparación con los programas de mantenimiento basados en la prescripción de fármacos sustitutivos. Pero sobre este tema entraremos en profundidad más adelante; por el momento, me conformo con que el auditorio acepte la idea de que merece la pena estudiar cualquier forma de actuación que mejore las condiciones de vida del drogodependiente, aunque sólo sea por el hecho de que mañana mismo podemos encontrarlos con el problema en nuestra propia casa.

Decididos por tanto a abordar este asunto de forma práctica, el siguiente paso consiste en constatar la complejidad del problema y en consecuencia la necesidad de abordar su estudio desde muy diversos puntos de vista. No parece realista ni inteligente esperar soluciones mágicas que provengan de un solo tipo de actuación; por el contrario, la forma de progresar en este campo pasa necesariamente por un enfoque multidisciplinar y coordinado que permita una sinergia efectiva del trabajo de distintos tipos de profesionales. Esta idea se ha abierto paso a lo largo del tiempo con iniciativas concretas que han reunido esfuerzos complementarios en una misma dirección: este es el caso, por ejemplo, del encuentro sobre drogodependencias celebrado en 1996 en nuestra propia Universidad, en el que reunimos en una misma mesa para repasar el estado de la cuestión a tres médicos con competencias de tipo asistencial o político, un sacerdote y criminólogo y un investigador básico. En el transcurso de dicha reunión se anunció públicamente la inminente creación de lo que ha sido después la Agencia Antidroga de la Comunidad de Madrid, que a semejanza del Plan Nacional sobre Drogas supone la institucionalización de estas concepciones pluridisciplinares en el ámbito regional (figura 1). De acuerdo con esta línea de pensamiento y acción resulta importante que aquellas personas interesadas en el estudio del consumo de drogas centren su esfuerzo personal en un campo muy con-

creto, pero que en ningún caso dejen de considerar la implicación simultánea de factores biológicos, médicos, psicológicos, culturales, políticos, sociales, éticos o religiosos. En otras palabras, y como debería ser generalizable a otras muchas situaciones, cada uno de los que trabajan en el estudio de las drogodependencias debería partir de una actitud humilde impuesta por el hecho de que en nuestras manos sólo podemos manejar con la profundidad debida aspectos concretos de un problema que es multifactorial.



**FIGURA 1.** Alejandro Martín Carrero (segundo por la izquierda), Coordinador General del Plan Regional sobre Drogas de la Comunidad de Madrid en abril de 1996, anunció la creación de una agencia antidroga en dicha Comunidad en el transcurso de una mesa redonda llevada a cabo en la Universidad San Pablo - CEU.

Recopilando los pilares básicos en las que se va a fundamentar el resto de mi intervención, parto de considerar el consumo de drogas y las drogodependencias fenómenos consustanciales a las sociedades humanas, que pueden acarrear importantes consecuencias individuales y sociales, y que merecen una atención multidisciplinar en beneficio de todos. Interpreto su permanencia en la sala como una señal de comprensión hacia estos planteamientos, por lo que agradeciendo su generosidad me centraré a continuación en los aspectos específicamente biológicos del consumo de drogas, y créanme que soy consciente desde el principio de las limitaciones de la investigación básica en este sentido.

Los principales avances en el conocimiento del mecanismo de la acción biológica de las drogas se producen a lo largo del siglo XX como una consecuencia lógica de la explosión de la Farmacología Experimental y de las Neurociencias, lo que ha permitido cosechar descubrimientos trascendentales en todos los ámbitos de la Psicofarmacología (1). Hasta ese momento predominan en la literatura científica las descripciones empíricas de los efectos de las drogas, basadas en testimonios clínicos y menos veces en estudios de laboratorio, y se ofrecen visiones aún muy rudimentarias de los mecanismos por los que las drogas actúan. En el caso del opio se cumplen este año tres siglos exactos de la edición del libro del Dr. John Jones "Revelación de los misterios del opio". Esta obra se considera el primer tratado específico acerca de los efectos agudos y crónicos del opio, y en ella se recogen algunas especulaciones acerca de su posible mecanismo de acción que ponen de manifiesto un desconocimiento prácticamente absoluto del tema (2). Tal situación puede extrapolarse a otras drogas de abuso, de las que en general se han desconocido aspectos fundamentales de su acción biológica hasta tiempos mucho más recientes. Avanzaremos por tanto hasta mediados del siglo XX, cuando el grado de desarrollo científico va a permitir que se produzcan aquellos progresos que constituyen la base principal de lo que hoy sabemos acerca de la farmacobiología de las drogas.

En el mundo occidental de los años 50 y 60 se conocen ya con mayor precisión muchos aspectos de la acción farmacológica de distintas drogas, aunque la base molecular de sus efectos permanece aún entre tinieblas. En cuanto a los fenómenos biológicos más específicamente relacionados con las conductas drogodependientes, el conocimiento de los mismos era aún claramente escaso; además, los fundamentos conceptuales de la investigación estaban excesivamente condicionados por lo que se conocía acerca del alcohol y del opio. Esto traía como consecuencia un sesgo considerable en la metodología experimental, que se centraba excesivamente en algunos aspectos físicos. De esta forma, determinadas adaptaciones orgánicas que se desarrollan en el organismo a consecuencia del consumo crónico de alcohol o de opiáceos, lo que denominaremos después tolerancia y dependencia física, se consideraban generalizables al resto de las drogas, suponiéndose que constituían la base biológica del abuso de todas ellas. Hoy sabemos que esta globalización no es exacta y que fue el producto de un contexto determinado en el que los opiáceos eran los protagonistas centrales a la hora de hablar de drogas, como muestra la utilización de los términos “narcótico” y “estupefaciente” para designar cualquier tipo de droga ilegal aun cuando la significación precisa de estos calificativos sólo es adecuada para los propios opiáceos. En cualquier caso, la comprensión de las adaptaciones orgánicas producidas por alcohol y opiáceos en consumo crónico ha supuesto un avance crucial en el tratamiento de las drogodependencias que merece nuestra atención.

El uso prolongado de aquellas drogas, y de otras como pueden ser muchos hipnosedantes, genera una serie de adaptaciones biológicas en el organismo que comienzan a manifestarse externamente porque el consumidor necesita incrementar gradualmente las dosis para conseguir los mismos efectos, un fenómeno que conocemos como tolerancia. En segundo lugar, la interrupción brusca del consumo en estas condiciones desenmascara aún más la existencia de dichas adaptaciones, ya que

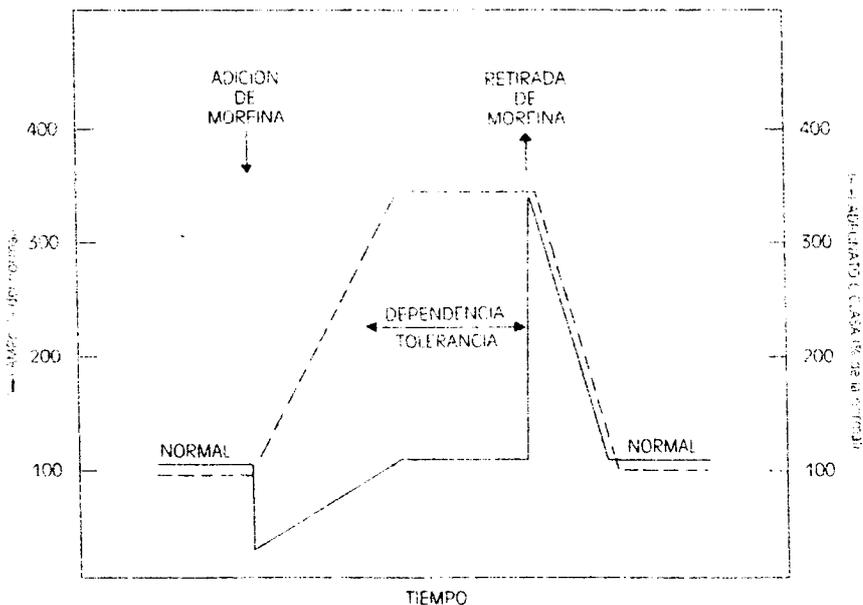
aparecen una serie de síntomas físicos que configuran lo que se denomina «síndrome de abstinencia». La intensidad del síndrome de abstinencia es proporcional al grado de dependencia física adquirido y su gravedad depende del tipo de sustancia consumida: en el caso del alcohol, por ejemplo, los estados de Delirium Tremens pueden llegar a ser mortales; en el caso de los opiáceos los síntomas de abstinencia son espectaculares pero acarrear menos riesgos vitales. Al margen de esta gravedad, los síndromes de abstinencia son lo suficientemente desagradables para un drogodependiente como para empujarle a mantener el consumo con tal de evitar su aparición. Precisamente el hecho de que el alcohol y los derivados del opio produjeran una fuerte dependencia física llevó a pensar que los drogodependientes mantenían el consumo principalmente con el fin de evitar los fenómenos de abstinencia; de esta forma, se supuso que el conocimiento de los procesos biológicos implicados en la tolerancia y la dependencia física podría ayudar decisivamente a limitar el consumo, razón por la cual la mayor parte de los estudios experimentales de la época se orientaron en esta dirección.

Los métodos experimentales destinados al estudio de la tolerancia y la dependencia consisten básicamente en escoger un sistema biológico sensible a la droga, exponerlo de forma aguda y luego repetida a dicha droga, eliminar finalmente la presencia de la misma del medio y estudiar las modificaciones biológicas que van apareciendo a lo largo de todo este proceso. La complejidad del sistema biológico escogido debe ser acorde con la naturaleza de la variable en estudio. Por ejemplo, se pueden utilizar células en cultivo o incluso fracciones subcelulares si se trata de estudiar aspectos moleculares de las drogodependencias, tales como variaciones de los receptores de las drogas, de las proteínas transductoras y efectoras implicadas en sus acciones farmacológicas o modificaciones de la expresión génica. Si de lo que se trata es de estudiar una posible reorganización funcional que implique a varias células interdependientes, en ese caso tendremos que utilizar como mínimo ór-

ganos aislados o fracciones de tejido en cuyo seno se establezcan tales relaciones. En el extremo de esta complejidad creciente se encuentran los modelos animales de dependencias en los que se pueden estudiar variables comportamentales evidentemente mucho más elaboradas. Estos últimos modelos muestran en ocasiones un paralelismo notable con la conducta humana: por ejemplo, los signos de abstinencia en roedores morfíno dependientes reproducen fielmente muchos de los síntomas del síndrome de abstinencia de opiáceos en humanos. Tal grado de semejanza constituye un punto a favor de la utilidad de los modelos experimentales no solamente para explorar la biología de las drogodependencias, sino también para ensayar en el laboratorio la posible eficacia de nuevos tratamientos. En efecto, algunos fármacos capaces de revertir la sintomatología de abstinencia en animales de laboratorio son también eficaces en clínica humana, como comentaremos más adelante.

Las investigaciones preclínicas en este campo, especialmente intensas en los años 60 y 70 pero aún muy numerosas, han contribuido significativamente a conocer mejor las adaptaciones implicadas en la tolerancia y en la dependencia física de las drogas. En el caso de los opiáceos se han descrito alteraciones que van desde una disminución del número de sus receptores específicos hasta la remodelación funcional de determinadas vías y núcleos cerebrales, pasando por adaptaciones de casi todos los procesos biológicos celulares que responden a estas drogas (3) (figura 2); en este sentido cabe destacar la importancia de la actividad de las neuronas del Locus Coeruleus, una zona de máxima concentración de neuronas noradrenérgicas en el sistema nervioso central cuya hiperfunción en condiciones de abstinencia parece correlacionarse bien con los síntomas físicos del síndrome en la mayoría de los estudios realizados. Otras drogas han sido más esquivas que los opiáceos y han permanecido refractarias a este conocimiento durante más tiempo: por ejemplo, en el caso del alcohol ha sido relativamente reciente la identificación de sus efectos con modificaciones específicas de la función de

canales iónicos asociados a receptores GABA<sub>A</sub>, NMDA y 5-HT<sub>3</sub>; en los tres casos se han descrito ya adaptaciones concretas inducidas por el consumo crónico que se correlacionan bien con la aparición de tolerancia y dependencia (4).



**FIGURA 2.** Modificaciones de la actividad adenilato ciclasa (AC) y los niveles de AMPc en cultivos celulares y su relación con la tolerancia y dependencia a la morfina. La adición de morfina al medio inhibe la AC y por tanto disminuye los niveles de AMPc (efecto agudo). Cuando la morfina está presente en el medio de forma prolongada, el sistema se adapta incrementando la actividad AC, con lo que se contrarresta el efecto inhibitor agudo de la morfina sobre los niveles de AMPc (tolerancia y dependencia). Cuando se retira la morfina del medio, se desenmascara la hiperfunción de la AC y en consecuencia se disparan los niveles de AMPc (abstinencia). Tomado de (3).

Una de las consecuencias prácticas más importantes de estos avances consiste en el establecimiento de terapias útiles para mitigar los síntomas del síndrome de abstinencia, de forma que ya se han introducido numerosos protocolos clínicos de desintoxicación que permiten eliminar la dependencia física de distintas drogas de forma satisfactoria. En el caso de los opiáceos, Gold y sus colaboradores describieron en 1978 la actividad beneficiosa de la clonidina para mitigar los múltiples síntomas de abstinencia, un trabajo ya clásico que constituye el punto de partida de los modernos tratamientos de desintoxicación (5). Hay que destacar el hecho de que la clonidina es también capaz de revertir la hiperactividad noradrenérgica central de la abstinencia opiácea a la que habíamos hecho anteriormente referencia, y por supuesto los signos físicos de abstinencia en animales dependientes de opiáceos; ambos resultados contrastan la eficacia predictiva de los protocolos experimentales establecidos. También es interesante recalcar que la propia clonidina parece efectiva para mitigar los síntomas de abstinencia a otras drogas distintas de los opiáceos, notablemente el alcohol, lo que indica una cierta semejanza entre los mecanismos implicados en los síndromes inducidos por distintas drogas. En definitiva, debemos subrayar el importante hecho de que hoy en día es posible inducir un estado libre de drogas con complicaciones médicas mínimas y en condiciones aceptables para los pacientes, lo que resulta trascendental para redefinir el problema de las drogodependencias en términos muy distintos, como veremos.

Tanto la literatura médica como la que no lo es tanto nos han proporcionado descripciones fidedignas y escalofriantes de los fenómenos de abstinencia opiácea que nos dan idea de hasta qué punto tales experiencias determinaban en el pasado la perpetuación del consumo de estas drogas. Thomas de Quincey (6) relata así en sus «Confesiones de un inglés comedor de opio» la experiencia de reducir al mínimo la ingestión de láudano después de varios años de consumo: «...ya habían

pasado cuatro meses y aún seguía agitado, dolorido, tembloroso, palpitante, deshecho, en una condición muy semejante, quizá, a la de quien ha sido torturado en el potro...». Eran los comienzos del siglo XIX y Quincey sólo pudo obtener una ayuda terapéutica muy limitada gracias a un médico de Edimburgo y su tintura amoniata de valeriana. Entre siglo y siglo, Nicasio Mariscal (7) publica un curioso librito que ha sido recientemente reeditado en el que se describe el incipiente fenómeno del morfinismo, un fruto del uso combinado de la morfina (al fin aislada) y de la jeringuilla hipodérmica; contaba el Dr. Mariscal por 0,75 pesetas que esta práctica genera un estado de necesidad de forma que el afectado «querrá detenerse y no podrá, porque cuando llegue la hora en que acostumbre a ponerse la inyección, dolores atroces, angustias indefinibles le obligarán a inyectarse una, dos y tres dosis seguidas de morfina; su organismo se empezará a descomponer, su cerebro a trastornarse, y ya en esta pendiente, no tendrá ante sí más que la muerte, como único término a sus sufrimientos». En su libro «Opio» (8), Jean Cocteau nos retrata una situación no mucho mejor en el caso de los fumadores de opio de los años 30; el autor hace referencia explícita a la impotencia de la medicina de la época para manejar la situación concluyendo de forma tajante: «la desintoxicación científica no existe aún». Afortunadamente podemos ya considerar todos estos testimonios un reflejo del pasado, de tal forma que hoy nos encontraremos con situaciones semejantes solamente en aquellos casos en que un drogodependiente no pueda o no quiera acceder a un auxilio médico adecuado.

El control médico de los fenómenos de abstinencia no ha acabado sin embargo con las drogodependencias; este es un hecho fácilmente verificable que revela con claridad meridiana que la tolerancia y la dependencia física no son ni mucho menos las únicas causas que mantienen el uso continuado de las drogas, por lo que resulta evidente la necesidad de seguir avanzando en otras direcciones. Si releemos las mismas obras en que se describe el infierno de la abstinencia opiácea,

también encontraremos indisimuladas alabanzas hacia los efectos del opio, y esto debe merecernos una atención muy especial. Quincey se desborda al asegurar que en el opio se encuentra "...el secreto de la felicidad sobre el que disputaron los filósofos a través de las edades...". Por su parte, Cocteau se muestra incapaz de condenar al opio aun encontrándose en plena desintoxicación y sufrimiento: "naturalmente, el opio sigue siendo único y su euforia superior a la de la salud. Yo le debo mis horas perfectas". Estas palabras ilustran la idea de que los efectos euforizantes de las drogas están profundamente implicados en el mantenimiento del consumo e incluso podrían llegar a ser los únicos determinantes de tal conducta. En otras palabras, la clave y el móvil principal del abuso estarían más relacionados con los efectos positivos de las drogas que con la evitación de situaciones aversivas.

Varios hechos incontestables contribuyen a refrendar esta hipótesis. En primer lugar, la total eliminación de la dependencia física de opiáceos o de alcohol es incapaz por sí sola de evitar en la mayoría de los casos las recaídas en el consumo, de forma que los programas libres de drogas tienen un elevado índice de fracasos a medio y largo plazo por cuanto los individuos desintoxicados reinciden con mucha facilidad. Por otra parte, existen drogas distintas a las consideradas hasta el momento que son incapaces de generar fenómenos de tolerancia y dependencia física comparables a los del opio o el alcohol, pero sin embargo dan lugar a conductas drogodependientes tan graves o incluso más intensas. Dentro de esta categoría están la cocaína, las anfetaminas y otros estimulantes. En estos casos se puede hablar de "dependencia psicológica" para referirnos a la necesidad de consumir con el fin de satisfacer la necesidad de experimentar los efectos de las drogas, en contraposición a un tipo de consumo exclusivamente dirigido a evitar los síntomas de abstinencia. Dependiendo de la naturaleza de la droga considerada nos encontraremos que uno y otro componente determinan el mantenimiento de la conducta de abuso con un peso distinto, pero en conjunto y de

acuerdo a la Clasificación Internacional de las Enfermedades podemos combinarlos en la definición de lo que se conoce como Síndrome de Dependencia: “un conjunto de manifestaciones fisiológicas, comportamentales y cognitivas en el cual el consumo de una droga, o de un tipo de ellas, adquiere la máxima prioridad para el individuo, mayor incluso que cualquier otro tipo de comportamientos de los que en el pasado tuvieron el valor más alto».

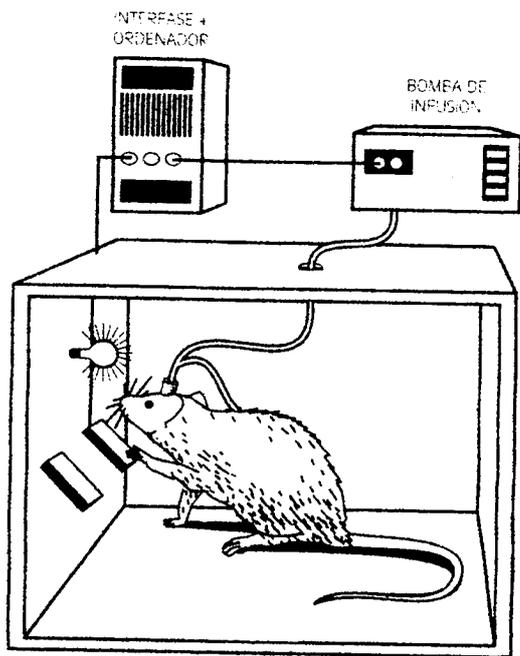
Aunque prácticamente todas las sustancias psicoactivas son en mayor o menor grado peligrosas, debe evitarse la falsa idea de que todas ellas generan necesariamente comportamientos drogodependientes. Ponemos el caso de los alucinógenos puros como el LSD y examinemos la evolución de su consumo desde que Albert Hofmann sintetizara esta sustancia y describiera sus efectos en los años 40. El consumo de LSD estuvo inicialmente restringido a círculos de intelectuales y artistas, pero se extendió a un número importante de jóvenes en algunos países occidentales durante los años 60. Sin embargo, el patrón de consumo raramente excedía de una o dos intoxicaciones semanales, y con el tiempo muchas de estas personas abandonaron el consumo sin excesivos problemas y sin que reincidieran posteriormente en esta conducta. Puede afirmarse por tanto que los principales riesgos asociados al consumo de LSD no están relacionados con su capacidad de generar dependencia, prácticamente nula, sino con las graves psicopatologías que puede desencadenar. Por tanto, el término general de *droga* no debería contemplar necesariamente la capacidad intrínseca de una sustancia para generar dependencia, sino que designa más acertadamente a aquellos fármacos psicotropos de los que se hace un uso no médico por la razón que sea.

Las nuevas concepciones acerca de los fenómenos implicados en las drogodependencias impusieron la necesidad de poner en práctica abordajes experimentales más completos que una mera reproducción de los efectos generales de una droga en el laboratorio o del desarrollo de

tolerancia y dependencia física. De hecho, hoy en día se conviene que la dependencia física puede explicar en gran medida el uso compulsivo de una droga en un momento determinado, pero no la perpetuación del consumo. Parece por tanto necesario identificar las variables biológicas que determinan la necesidad primaria de seguir consumiendo y que presumiblemente pueden ser distintas a las responsables de la aparición de tolerancia y dependencia. Por estas razones, a partir de los años 80 hemos asistido a un giro importante en la perspectiva experimental del estudio de las drogodependencias, de forma que se han venido imponiendo los modelos neurobiológicos en los que se combina el análisis experimental de la conducta con el estudio de la neuroquímica del sistema nervioso central (9).

Estas técnicas parten de la concepción de que las drogodependencias son ante todo una conducta, y por tanto aquellos estudios que no tienen en cuenta esta situación pueden ser muy útiles para conocer los efectos farmacológicos generales de las drogas, pero no necesariamente revelan cuáles de estos efectos son cruciales para que un individuo se convierta en un drogodependiente. La aproximación experimental más potente para salvar este problema ha sido la implantación de los protocolos de autoadministración de drogas en animales de experimentación. En condiciones apropiadas, los animales de laboratorio aprenden a autoadministrarse drogas de abuso y llegan a mantener conductas de búsqueda y consumo extraordinariamente parecidas a las de los humanos. Por ejemplo, abusan de las mismas drogas y por las mismas vías: alcohol por vía oral, opiáceos por vía intravenosa, etc. No llegan a desarrollar conductas de autoadministración con drogas como el LSD que son poco o nada adictivas en humanos. Incluso exhiben patrones posológicos que recuerdan al consumo humano: por ejemplo, bajo condiciones de acceso ilimitado, regulan mejor el consumo de opiáceos que el de psicoestimulantes, pero si el acceso es limitado son capaces de ajustar perfectamente sus respuestas de forma que mantienen niveles

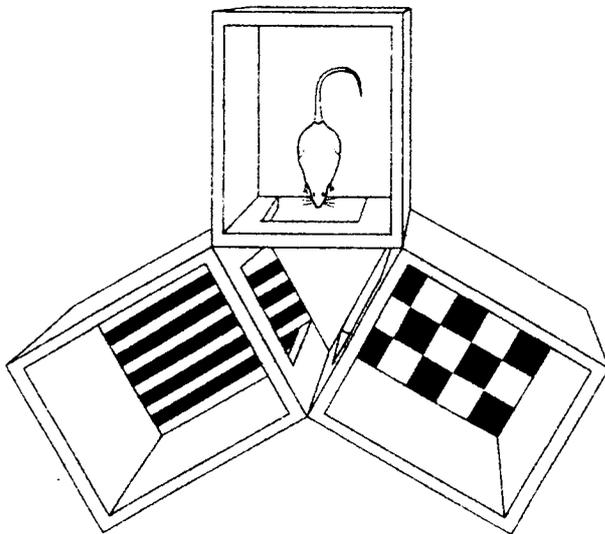
plasmáticos constantes de ambos tipos de drogas. Aunque existen muchas otras semejanzas que serían dignas de mención, obviamente nadie puede pretender que este tipo de drogodependencia experimental sea totalmente extrapolable al ser humano, infinitamente alejado de ella por su condición natural, social y espiritual; sin embargo el modelo tiene una apariencia mucho más convincente que los estudios de administración pasiva de drogas en los que se fuerza la interacción entre el sistema biológico y la droga. De hecho, fenómenos adaptativos como la tolerancia o la dependencia se desarrollan de una manera muy distinta si un animal se autoadministra una sustancia que si la recibe de forma no contingente con su comportamiento en las mismas condiciones ambientales. Por estas razones, los modelos de autoadministración se consideran hoy en día la mejor aproximación experimental al estudio de las drogodependencias (figura 3).



**FIGURA 3.**

Autoadministración intravenosa de drogas. La presión de una palanca de acuerdo con un programa de reforzamiento produce la infusión intravenosa a través de un catéter conectado a una bomba automática. Todo el proceso está controlado por un ordenador. Tomado de (9).

Otro modelo que ha sido ampliamente utilizado en los últimos años es el de condicionamiento preferencial, un protocolo que mide la capacidad de las drogas para transformar el significado que tienen para el consumidor aquellos estímulos ambientales que se relacionan con el consumo. Todos sabemos que el abuso de drogas tiene un componente ambiental considerable, ya que el entorno en el que se produce adquiere gran importancia para la experiencia global. Una manifestación de este fenómeno es el deseo de consumir que experimentan los drogodependientes al entrar en contacto con determinados lugares y personas; con frecuencia, la vuelta a las condiciones ambientales en que se ha consumido es el detonante de la reincidencia, por lo que muchos drogodependientes manifiestan repetidamente su necesidad de alejarse de dichos ambientes para poder mantener la abstinencia. Se ha descrito incluso el caso de drogodependientes desintoxicados, esto es, totalmente desprovistos de dependencia física, que llegan a exhibir un auténtico síndrome de abstinencia cuando vuelven a la escena de consumos previos. En el modelo experimental más extendido de condicionamiento preferencial de lugar, se permite que los animales (normalmente roedores) aprendan a relacionar los efectos de una droga con olores, formas o texturas inicialmente neutras. Transcurridos unos días, se puede observar que los animales que han consumido la droga de abuso prefieren los entornos en que encuentran dichos estímulos a los entornos no apareados con la droga. El tiempo de permanencia en los ambientes asociados a las drogas se considera una medida indirecta de su potencial adictivo, ya que cuantifica el poder de las mismas para transformar el significado de las circunstancias ambientales asociadas a sus efectos farmacológicos (figura 4). Es importante señalar que, aunque existen excepciones notables como el caso del alcohol, se puede hablar en general de una buena correspondencia entre el potencial adictivo de las drogas en humanos y su capacidad de inducir preferencia de lugar en estos estudios.



**FIGURA 4.** Condicionamiento preferencial de lugar. El animal es entrenado para que asocie los efectos de la droga con uno de los entornos de la caja. Después del entrenamiento, se permite que el sujeto elija libremente uno u otro de estos ambientes, de forma que el tiempo transcurrido en el lugar previamente asociado a la droga da una medida de las acciones reforzantes de la misma. Tomado de (9).

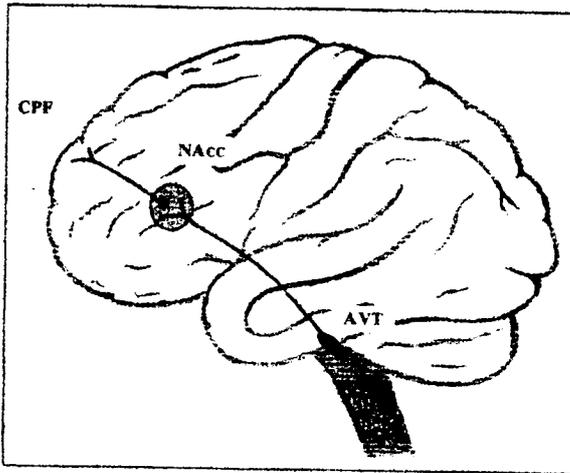
A diferencia de los paradigmas tradicionales que se aplican al estudio de la tolerancia y la dependencia, estos protocolos conductuales permiten medir las propiedades reforzadoras positivas de las drogas, y esto es ya de gran importancia en términos de análisis de la conducta. Un reforzador positivo es un estímulo que aumenta la probabilidad de que se ejecuten aquellas conductas cuya finalidad es la presentación del propio estímulo. En otras palabras, las drogas de abuso son reforzadores positivos porque mantienen conductas destinadas a su consumo, y son estas conductas las que llamamos drogodependencias. La posibilidad de reproducir este fenómeno en el laboratorio ha resultado trascendental para

resolver algunas cuestiones importantes. Pensemos por un momento en otros reforzadores positivos que condicionan nuestro comportamiento y nuestra supervivencia como individuos y especie, como son la comida o el sexo; cabe preguntarse, ¿existe un substrato biológico común para todos los reforzadores positivos, ya sean naturales o artificiales? En caso positivo, ¿qué trascendencia puede tener esto?

Los psicólogos experimentales conocían desde los años 50 la existencia en el cerebro de lo que denominaban “centros del placer”. Cuando los animales presionaban una palanca y recibían una estimulación eléctrica en estos centros, iniciaban una conducta de autoestimulación espontánea. Estos estudios permitieron ir dibujando lo que podían considerarse los substratos neuronales del refuerzo y la recompensa. En estas condiciones experimentales, la administración de una droga de abuso rebajaba el umbral de respuesta, esto es, potenciaba los efectos de la autoestimulación. Este resultado sugería que, de alguna manera, las drogas de abuso actuaban sobre dichos substratos neuronales. La constatación directa de este hecho vendría de mano de los estudios de autoadministración de drogas, los de condicionamiento preferencial y otros estudios conductuales relacionados.

La combinación de los métodos comportamentales con técnicas neuroquímicas y electrofisiológicas ha permitido establecer que todas las drogas de abuso capaces de generar conductas adictivas tienen en común su capacidad de estimular de alguna manera el funcionamiento de la vía dopaminérgica mesolímbica cuyos somas neuronales se encuentran en el Área Ventral Tegmental y cuyas proyecciones alcanzan el Núcleo Accumbens (10, figura 5); además, dicha estimulación está íntimamente relacionada con las conductas de búsqueda y consumo. Es hasta cierto punto sorprendente constatar que drogas con efectos farmacológicos generales tan dispares como los opiáceos, los psicoestimulantes, el alcohol, los hipnosedantes, los cannabinoides o la nicotina comparten un

mismo efecto cualitativo. Debido a que las vías dopaminérgicas mencionadas forman parte de los mecanismos naturales de refuerzo, podemos ya afirmar con cierta exactitud que todas las drogas capaces de generar dependencia, independientemente de otras posibles acciones, comparten su capacidad de manipular químicamente los sistemas naturales de refuerzo de una forma semejante.



**FIGURA 5.** Representación aproximada de la localización de los centros nerviosos asociados a las propiedades reforzantes de los psicoestimulantes. AVT, Área Ventral Tegmental; NAcc, Núcleo Accumbens; CPF, corteza prefrontal. Tomado de (11).

Las implicaciones de estos hallazgos son sin duda trascendentales. En primer lugar, ya no nos debe sorprender tanto que la drogodependencia se aferre a nuestra existencia con la fuerza que lo hace, pues en definitiva es una enfermedad que afecta a los mecanismos biológicos más básicos de nuestro comportamiento. En algún texto leí que la relación de un consumidor con la droga era una relación pasional, y por tanto la única manera de mantener la abstinencia era sustituyendo esa pasión por otra. Esta filosofía, en parte, es la que subyace al esfuerzo

de los grupos terapéuticos que en definitiva tratan de devolver al consumidor a una situación en la que los estímulos naturales o espirituales vuelven a ocupar el sitio que nunca debieron dejar al refuerzo farmacológico. Sin embargo, desde un punto de vista biológico, los estimulantes químicos artificiales de los sistemas de refuerzo pueden parecerse a los estímulos naturales pero no son equivalentes. En la conferencia europea sobre opioides celebrada en Barcelona en 1999, el profesor Di Chiara expuso una serie de resultados obtenidos en su laboratorio que resultan esclarecedores. Su equipo de trabajo había estudiado de forma comparativa en animales de laboratorio las modificaciones neuroquímicas inducidas por el consumo de drogas y las que se producían cuando los animales consumían un dulce muy popular entre los niños italianos. Sin entrar en detalles estos experimentos revelaban que tales modificaciones eran extraordinariamente parecidas, pero sin embargo perduraban más en el caso de las drogas.

Los experimentos de Di Chiara son una constatación neuroquímica de las observaciones conductuales previas que indicaban un efecto persistente de las drogas sobre los substratos neurobiológicos del refuerzo y la recompensa. En roedores, por ejemplo, la conducta de autoestimulación eléctrica intracraneal se extingue rápidamente cuando se retira el estímulo eléctrico, mientras que si el estímulo es una droga de abuso la conducta de autoadministración se extingue más difícilmente. La persistencia de estos efectos parece estar estrechamente relacionada con el principal escollo de los tratamientos de las drogodependencias: las recaídas. De esta forma, se ha observado experimentalmente en modelos animales que la administración localizada de una pequeña dosis de una droga en núcleos como el Area Ventral Tegmental es capaz de restaurar con mucha eficacia conductas de autoadministración extinguidas hace tiempo. Esto no ocurre así cuando el efecto de la droga se restringe a los centros nerviosos específicamente implicados en fenómenos de tolerancia y la dependencia, lo que de nuevo ilustra la menor

participación de estos procesos en el mantenimiento del consumo. Estos datos por tanto vienen a mostrar en su conjunto que las drogas producen una hipersensibilidad mantenida de los sistemas naturales de refuerzo que perdura tras interrumpir el consumo y podría estar muy relacionada con que el deseo de consumir se mantenga conduciendo a la recaída.

Esta visión conduce a que muchos estudios recientes se hayan ocupado de los mecanismos biológicos que están involucrados en los fenómenos de sensibilización que pueden producir las drogas. Por sensibilización entendemos el incremento progresivo de algunas respuestas que se obtiene tras la exposición repetida a una sustancia. Es éste un fenómeno opuesto a la tolerancia que suele observarse sobre todo al estudiar los efectos de las drogas sobre la actividad locomotora o las estereotipias en animales de experimentación. Aunque los fenómenos de sensibilización han sido muy estudiados, siempre se les había vinculado con la toxicidad de algunas drogas como los psicoestimulantes, de forma que no ha sido hasta los años 90 cuando se les ha relacionado más estrechamente con algunos aspectos cruciales en el abuso de drogas como son el deseo de consumo y la búsqueda compulsiva. El paralelismo entre sensibilización a la respuesta locomotora inducida por las drogas y la conducta de búsqueda se pone claramente de manifiesto en algunos experimentos en los que se ha visto que sólo las sustancias capaces de producir sensibilización conductual son capaces de restaurar conductas de búsqueda de drogas previamente extinguidas.

En febrero de este mismo año, nuestra Universidad ha coordinado un simposio internacional sobre Neurobiología de las Drogodependencias a través de internet en el que se ha repasado el estado actual de este tema sobre todo en lo que respecta a su aspecto más neuroquímico (12). Como era de esperar, los mecanismos dopaminérgicos centrales, y en concreto las proyecciones del Area Ventral Tegmental a Núcleo Accumbens, parecen estar claramente implicadas en los procesos

de sensibilización a determinadas drogas como son los psicoestimulantes. Sin embargo, no parece que el incremento del tono dopaminérgico mesolímbico sea el mecanismo primario común por el que todas las drogas induzcan sensibilización. En esta situación debemos introducir en escena un nuevo actor protagonista que estaba ya tardando demasiado tiempo en aparecer: se trata del ácido glutámico, un aminoácido que se comporta como neurotransmisor excitador en el sistema nervioso central. Diversos trabajos han relacionado la sensibilización inducida por drogas de abuso con un incremento del tono glutamatérgico en las proyecciones del Area Ventral Tegmental sobre la Corteza y la Amígdala, lo que a su vez repercute en la actividad neuronal en Area Ventral Tegmental y Núcleo Accumbens ya que las fibras glutamatérgicas proyectan de nuevo sus terminales hacia estructuras mesolímbicas. La relevancia de estas interconexiones dopaminérgicas/glutamatérgicas en la sensibilización a los efectos de la anfetamina, cocaína y opiáceos ha llevado a pensar que la manipulación farmacológica de los mecanismos centrales mediados por aminoácidos excitatorios podría ser un objetivo preferencial de actuación en las drogodependencias.

Por lo que hemos comentado hasta aquí, creo que se puede afirmar sin temor a ser pretenciosos que en la actualidad disponemos de suficientes resultados y modelos experimentales como para poder progresar significativamente en el futuro tanto en lo que respecta al conocimiento de la biología de las drogodependencias como a su tratamiento. Más adelante retomaremos esta cuestión en relación con las estrategias terapéuticas actuales y futuras, pero antes de proseguir en este sentido me gustaría aquí retomar la cuestión de ¿por qué nos drogamos? atendiendo a un aspecto crucial: el comienzo del problema. Hasta el momento me he centrado en dilucidar las bases biológicas que determinan fundamentalmente el mantenimiento y la reincidencia en el consumo; voy

ahora a comentar una serie de estudios destinados a identificar la susceptibilidad a las drogodependencias, un punto de vista determinante para encarar su prevención.

Se han realizado multitud de estudios que abordan este problema combinando métodos epidemiológicos y biomédicos con el fin de conocer los factores ambientales y genéticos que nos hacen más vulnerables al consumo de drogas. De esta forma se ha establecido una clara correspondencia entre algunas variables socioeconómicas y las drogodependencias, por una parte, y se ha podido también constatar la implicación de factores hereditarios en la predisposición al consumo, sobre todo en el caso de algunas drogas como el alcohol. Desde un punto de vista experimental existen aproximaciones muy interesantes a esta cuestión que permitirán sin duda establecer marcadores biológicos con fines preventivos y terapéuticos. Una de las metodologías que se están aplicando en este sentido consiste en identificar cepas de animales con diferente comportamiento en los modelos experimentales habituales de drogodependencia, con el fin de analizar cuáles pueden ser los factores genéticos, fisiológicos o fisiopatológicos que determinan dichas diferencias. Se han descrito en este sentido cepas de roedores con distintos patrones de consumo de drogas que resultan de gran valor para la identificación de marcadores biológicos; un ejemplo es el de las ratas Lewis y Fischer, dos razas que hemos estudiado comparativamente en nuestro grupo de trabajo debido a que exhiben claras diferencias en su comportamiento. De esta forma, las ratas Lewis son más proclives al consumo de distintas drogas tanto en protocolos de autoadministración como en estudios de condicionamiento preferencial. Se han descrito diferencias entre ambas razas que podrían ser críticas para explicar dicho comportamiento: por ejemplo, las ratas Lewis expresan menor cantidad de péptidos opioides endógenos pero al mismo tiempo son más sensibles a sus acciones fisiológicas, tales como el control del dolor. Aprovecho la oportunidad para presentarles a estos nuevos actores que también juegan

un papel importante en nuestra historia, que como pueden ir Vds. notando tiene una larga lista de protagonistas.

Se había sospechado de la existencia de opiáceos endógenos en el organismo desde que se determinó que los opiáceos exógenos como la morfina ejercían sus efectos probablemente a consecuencia de su interacción específica con determinadas moléculas receptoras. En fisiología y farmacología no es extraño que primero se descubran sustancias activas sobre determinadas funciones vitales, después los receptores sobre las que actúan para ejercer sus efectos y por último las sustancias endógenas que son los activadores naturales de dichos receptores. Este es el caso de los péptidos opioides, que vendrían a ser por tanto algo así como una morfina natural fabricada por nuestro propio cuerpo para controlar el dolor, entre otras funciones. Los primeros péptidos se descubrieron en los años 70, pero aún hoy sigue creciendo la lista y habría que hablar ya de cuatro grandes familias según el precursor del que derivan: la proopiomelanocortina, la proencefalina, la prodinorfina y el precursor menos conocido de la nociceptina y sus parientes. La morfina y otros derivados opiáceos no hacen sino imitar el efecto de algunas de estas sustancias naturales, aunque de forma mucho más potente ya que se consumen a dosis elevadas y son menos susceptibles de degradación metabólica. Si obviamos otros efectos y nos circunscribimos a las drogodependencias, es importante señalar que los péptidos opioides y sus receptores no están exclusivamente relacionados con el consumo de opiáceos, sino que también están involucrados en otras conductas de abuso de drogas. Esto parece indicar el resultado del análisis comparativo entre ratas Lewis y Fischer que hemos comentado más arriba, por ejemplo. Pero existen aún más datos.

Los antagonistas de los receptores opioides, esto es, los fármacos que bloquean dichos receptores, producen aversión por si solos en estudios de comportamiento, lo que se ha interpretado como una prueba de

que existe un sistema opioide endógeno de recompensa que actuaría en condiciones fisiológicas y que podría ser blanco de distintas drogas de abuso. A favor de esta hipótesis está el hecho de que drogas tan heterogéneas como el alcohol, los cannabinoides, la nicotina o los psicoestimulantes son capaces de actuar sobre el sistema opioide endógeno, lo que a menudo parece relacionarse con su potencial adictivo. El caso de los psicoestimulantes es uno de los más conocidos. Diversos trabajos muestran que el bloqueo de receptores opioides disminuye la autoadministración de cocaína en animales de laboratorio, lo que parece deberse a que en dicha autoadministración está implicada la función del sistema opioide endógeno concretamente a nivel del Area Ventral Tegmental. Los resultados obtenidos en otros protocolos experimentales coinciden en este sentido: así, el bloqueo de receptores opioides disminuye el efecto facilitador de la cocaína y de la anfetamina sobre la autoestimulación eléctrica intracraneal y reduce el condicionamiento preferencial de lugar inducido por cocaína. La relación del alcohol con el sistema opioide endógeno ha sido también estudiada profusamente, lo que en parte se debe a evidencias clínicas que revelan una interacción importante entre opiáceos y alcohol y en parte a numerosos datos experimentales; también en este caso, los estudios realizados demuestran que el bloqueo de receptores opioides disminuye la autoadministración de alcohol en modelos animales. Estudios recientes han examinado con detalle la dinámica de la interacción de los psicoestimulantes y el alcohol con el sistema opioide endógeno en ratas que se autoadministraban aquellas drogas de abuso, habiéndose observado en ambos casos que la liberación de opioides endógenos es máxima en el momento en el que el «deseo» por consumir estas drogas es alto; se ha sugerido por tanto que el tono opioide endógeno podría estar estrechamente relacionado con la recaída en el consumo de este tipo de drogas. Estos estudios se han extendido en los últimos años a otras drogas de abuso; en el caso de los cannabinoides, algunos autores han descrito una disminución de sus acciones sobre los sistemas de refuerzo en presencia de antagonistas

opioides, pero existen discrepancias al respecto. Por otra parte, se ha sugerido también que los mecanismos opioides podrían estar íntimamente relacionados con el consumo de tabaco.

Todos estos estudios conforman un grupo de evidencias a favor de la idea de que fármacos capaces de modular el sistema opioide endógeno podrían ser sumamente útiles para limitar el consumo de distintas drogas y prevenir las recaídas (13). En efecto, al menos en el caso de los opiáceos y el alcohol, esta idea está refrendada por la experiencia clínica. Por otra parte, y desde un punto de vista diagnóstico y preventivo, aquellas diferencias genéticas que confieren mayor o menor vulnerabilidad pueden estar también relacionadas con la respuesta del sistema opioide endógeno ante la exposición a una droga de abuso. Así, en la actualidad se dispone de suficientes evidencias experimentales para poder afirmar que la mayor predisposición genética al consumo de alcohol en humanos se correlaciona positivamente con la capacidad de esta droga para producir una activación del sistema opioide endógeno.

Centrándonos de nuevo en los análisis genéticos de esta vulnerabilidad a las drogas debemos comentar una aproximación experimental totalmente distinta que se deriva de los recientes avances de la biología molecular. Se trata de la preparación de animales transgénicos y de su utilización para el estudio de las drogodependencias. Los transgénicos son animales en los que se introducen modificaciones genéticas conocidas que permiten dilucidar el papel de un gen o un grupo de genes en un fenómeno biológico concreto. Entre las variantes posibles destacan los animales *knockout*, en los que la modificación consiste en la supresión específica de un gen determinado; posteriormente, el análisis bioquímico, fisiológico, conductual o farmacológico de estos animales permite dilucidar en qué procesos interviene la proteína codificada por dicho gen. En los últimos años se han obtenido innumerables transgénicos y por supuesto esta metodología se ha venido también aplicando al cam-

po de las drogodependencias con la finalidad de caracterizar aquellos genes más directamente relacionados con el consumo de drogas.

Los resultados obtenidos mediante estas técnicas han supuesto en muchos casos un refrendo de los datos obtenidos por métodos más tradicionales. Por ejemplo, los ratones que carecen del gen que codifica para el receptor mu opioide no se autoadministran morfina ni experimentan analgesia, tolerancia o dependencia física tras su administración (14). Lo mismo ocurría cuando a un ratón normal se le bloqueaba el receptor mu con un antagonista farmacológico específico o con un oligodesoxinucleótido antisentido, por lo que todas estas vías de actuación confluyen en la idea de que el receptor mu está mediando en el organismo los efectos de la morfina. Al hilo de esta cuestión me van Vds. a permitir que haga aquí un comentario crítico que viene a cuento. Hoy en día asistimos a un deslumbramiento de los medios de comunicación ante estas nuevas tecnologías que resulta en ocasiones desmesurado, ya que se exagera la trascendencia de experimentos aislados mientras que se tiende a olvidar o menospreciar evidencias sólidas previas obtenidas por otros métodos. He leído por ejemplo en algunas revistas y periódicos titulares como aquél que daba prácticamente por resuelto el tema de las drogodependencias a medio plazo debido a que determinado *knockout* no consumía drogas, y por tanto el gen afectado resultaba ser el determinante universal de tal conducta. Bastaba con eliminar el gen en el futuro y «Adiós a la dependencia», se afirmaba textualmente. Esto es bastante impreciso y no sería seguramente admitido por los autores de los trabajos originales, por lo general mucho más modestos en sus conclusiones. En primer lugar, un transgénico es un animal, tiene además inducido un defecto congénito y puede además adaptar su función para paliar ese déficit; por otra parte, la implicación de un gen en un determinado proceso no es necesariamente única y no permite excluir la coparticipación de otros, y, lo que es muy importante, la supresión de un gen puede conllevar alteraciones fisiológicas globales por lo que el re-

sultado final sobre la conducta puede ser cuestionable y además dependiente de las condiciones ambientales. Es indicativo en este sentido el hecho de que dos grupos de investigación hayan comunicado recientemente resultados opuestos en relación con las propiedades adictivas de los opiáceos en los mismos ratones *knockout* para el gen del receptor de dopamina D<sub>2</sub>, lo que puede ser achacable a varias cuestiones entre ellas las de tipo ambiental. De todas formas no es grave que la población en general sucumba a estos titulares grandilocuentes ya que nadie tiene porqué ser un especialista en estas cuestiones y todos podemos ser víctimas del marketing científico; lo grave es que termine afectando a los propios científicos. Así, algún investigador de prestigio me comentaba que había visto rechazado uno de sus proyectos de investigación únicamente porque no incluía en sus protocolos técnicas de biología molecular que no eran necesarias. Al margen de estas consideraciones que no tratan sino de poner cada cosa en su sitio, es indiscutible que este tipo de manipulaciones genéticas está generando modelos experimentales muy interesantes y útiles que permiten profundizar significativamente en el conocimiento de los determinantes genéticos del consumo de drogas, con las repercusiones terapéuticas que después comentaremos.

Llegados a este momento creo que ya se ha efectuado un repaso amplio de las técnicas de que disponemos en el laboratorio para investigar la drogodependencia desde un punto de vista biológico; intentaré ahora situar la contribución de las mismas a la construcción de nuevas terapéuticas. En primer lugar, comenzaré por la situación más sencilla: la desintoxicación. Los modelos de tolerancia y dependencia permiten estudiar la efectividad de nuevos procedimientos biológicos que mejoren los actuales, pero la realidad es que estos últimos son ya lo suficientemente efectivos como para que los progresos que se produzcan en esta dirección sean marginales. Existen protocolos clínicos que permiten superar la dependencia física de aquellas drogas que la producen en horas o días, bien en hospital o en tratamiento ambulatorio. El problema

sigue siendo llegar hasta este punto sin tener la casi seguridad de que habrá una recaída y un abandono del seguimiento médico posterior si no se contemplan medidas terapéuticas adicionales.

Por esta razón, al menos en el caso de los opiáceos como la heroína, la abstinencia no debe ser necesariamente la principal meta a corto o medio plazo. En su lugar, los llamados programas de mantenimiento permiten que el drogodependiente permanezca en una situación controlada en la que los riesgos más graves asociados al uso de la droga ilegal están minimizados, aunque su dependencia física no esté resuelta. Los primeros programas de mantenimiento aparecieron a mediados de los años 60 en los Estados Unidos y fueron extendiéndose progresivamente por los países occidentales durante esta década y la siguiente. En los pacientes que siguen estos programas se sustituye el abuso de heroína por la prescripción controlada de otro fármaco opiáceo como la metadona o el LAAM, sustancias menos euforizantes pero capaces de suplantar al opiáceo ilegal en gran medida. El tratamiento reduce las posibilidades de contraer infecciones o de que se produzcan sobredosis, además de limitar la delincuencia asociada a la conducta adictiva. Los enfermos pueden ser incluso mejorar su vida social y familiar de forma notable. Desafortunadamente, no todos los drogodependientes están en situación de enfrentarse a esta terapia, ya que exige un mínimo de integridad personal de la que muchos de ellos desgraciadamente adolecen. Otro problema estriba en el hecho de que los fármacos sustitutivos no son capaces de imitar la euforia producida por la heroína, lo que conduce a consumos más o menos esporádicos de esta sustancia con los correspondientes riesgos. Además, no olvidemos que el paciente sigue siendo dependiente de opiáceos.

Este último punto despierta algunas reticencias a mi entender poco justificadas. Es cierto que nuestro objetivo debe ser el de ayudar al drogodependiente a eliminar absolutamente su dependencia, pero el he-

cho es que aún no podemos conseguir efectos tan radicales en la práctica. Desde un punto de vista exclusivamente farmacológico, los terapeutas disponen de herramientas útiles para disminuir el consumo de distintas drogas, pero la efectividad de las mismas es muy reducida y las tasas de retención bajas. También aquí se han cometido excesos publicitarios notables: es el caso, por ejemplo, de la cobertura informativa que tuvo en nuestro país la introducción del acamprosato para reducir el deseo de beber; lo que aparecía como una sustancia revolucionaria ha proporcionado en la práctica un beneficio muy modesto. Lo mismo ocurrió años antes con la naltrexona en el caso del consumo de opiáceos, otro milagro periodístico venido a menos. Este último fármaco es un antagonista opiáceo que bloquea los efectos de la heroína, de forma que cuando un paciente previamente desintoxicado tiene una recaída no experimenta ningún efecto, lo que puede ayudarle a mantener la abstinencia. Los pacientes que pueden beneficiarse de esta estrategia terapéutica son muy determinados, ya que el fármaco tiene una aceptación muy escasa si no se reúnen la capacidad y voluntad suficientes de mantener la abstinencia.

La realidad por tanto es que en efecto existen herramientas farmacológicas que, en conjunto con otras aproximaciones terapéuticas, pueden disminuir significativamente el consumo de drogas, pero que en muchos casos no pueden asegurar una abstinencia indefinida; por tanto, y en función de los riesgos, puede ser preferible adoptar un procedimiento de mantenimiento que proporcione mejores resultados sanitarios y sociales. En una brillante revisión crítica acerca de estas cuestiones, los psiquiatras de la Universidad de Pennsylvania O'Brien y McLellan (15) resaltan el hecho de que los índices de abstinencia de nicotina, alcohol y otras drogas son inferiores a un 50% tan sólo un año después de los tratamientos disponibles, por lo que sentencian: "al igual que en otras enfermedades crónicas, las únicas expectativas realistas en el tratamiento de la adicción son la mejoría del paciente y no su curación". En esta situación, la falta de tratamientos sustitutivos satisfactorios para algunas

drogas supone actualmente un problema de salud de primera magnitud; es el caso de la cocaína, una droga de uso cada vez más extendido en nuestro medio que está relacionada con patologías importantes y con una elevada mortalidad. En la Comunidad de Madrid, la creciente demanda de atención médica ha conducido a la próxima construcción del primer centro específico de atención para cocainómanos, en el que lamentablemente se podrán manejar escasas alternativas farmacológicas. Así, por ejemplo, la eficacia de la sustitución de la cocaína por otros estimulantes como el metilfenidato parece pobre.

Aunque las posibilidades de actuación farmacoterapéutica para limitar el consumo de drogas son hoy por hoy limitadas, en los últimos años ha habido avances significativos y probablemente podamos progresar aún más a medio y largo plazo gracias a los estudios biológicos básicos que he tratado de exponerles. Me gustaría destacar algunos de las posibles líneas maestras que podrían deparar buenos resultados en un futuro no muy lejano. Una de estas posibilidades está relacionada con el papel central de las vías dopaminérgicas en el efecto de todas las drogas de abuso, fenómeno que ha abierto la posibilidad de introducir bloqueantes de receptores de dopamina para el tratamiento de las drogodependencias. Los fármacos más tradicionales que están dotados de esta capacidad, como son los neurolépticos clásicos, poseen también demasiados efectos secundarios como para ser clínicamente interesantes en esta indicación; sin embargo, los nuevos antagonistas selectivos de receptores D<sup>3</sup> y los antipsicóticos atípicos podrían ayudar significativamente en este sentido.

Otra familia de sustancias con un futuro prometedor son los fármacos capaces de oponerse a las acciones de los aminoácidos excitatorios. Debido a la estrecha relación entre la transmisión glutamatérgica y los procesos de sensibilización, se propuso inicialmente que los antagonistas de receptores NMDA podrían ser útiles para limitar el consumo de drogas. Sin embargo estas sustancias producen sensibili-

zación por sí mismas, tienen potencial adictivo en modelos experimentales, tienen efectos psicomiméticos y parecen potenciar la toxicidad de los opiáceos en uso combinado. En consecuencia es previsible que esta línea de investigación progrese con la búsqueda de nuevos mecanismos para modular la actividad glutamatérgica que estén desprovistos de este tipo de inconvenientes. Entre estas nuevas posibilidades está el uso de ligandos de los receptores AMPA y metabotrópicos, cuya implicación en los fenómenos de sensibilización está peor determinada pero parece ser significativa, así como los ligandos del sitio de glicina del receptor NMDA.

En cuanto al papel del sistema opioide endógeno en diversas drogodependencias, ya existe beneficio clínico de la aplicación de antagonistas opiáceos como la naltrexona para la deshabitación de los consumidores de opiáceos y de alcohol. Esta situación podría generalizarse para otras drogas de abuso, aunque en el caso de los psicoestimulantes no se han obtenido por el momento grandes avances por esta dirección. Es posible que la introducción de fármacos opiáceos de acción más selectiva mejore las perspectivas de futuro, si bien algunas de estas nuevas sustancias están mostrando un perfil farmacotológico problemático en los primeros ensayos clínicos.

Existen otros muchos resultados interesantes obtenidos por los distintos procedimientos experimentales descritos que abren la posibilidad de encontrar vías novedosas de actuación. En nuestro laboratorio, por ejemplo, los estudios de condicionamiento preferencial realizados en los últimos años muestran que los bloqueantes de receptores  $H_3$  de histamina y  $\alpha_2$  adrenérgicos podrían ayudar a disminuir el consumo de opiáceos (16, 17). Por su parte, estudios llevados a cabo con transgénicos han llevado a proponer muy recientemente que la inactivación de los receptores para sustancia P podría tener la misma aplicación (18). Los estudios de autoadministración también han permitido identificar un buen

número de posibles dianas terapéuticas. Sin ánimo de ser exhaustivos, hoy día existen bases teóricas como para manejar la posibilidad de interferir con el potencial adictivo de las drogas por medio de fármacos que modifican la función de mediadores celulares tan diversos como son la dopamina, la noradrenalina, la serotonina, el ácido glutámico, los péptidos opioides, la sustancia P, la colecistoquinina o el ácido gamma-aminobutírico. Sobre cuáles de estas posibilidades nos podremos apoyar en el futuro será cuestión de las evidencias clínicas que pudieran respaldar cada una de las opciones, y éste no es ya un terreno abordable para un investigador básico.

Me he reservado el penúltimo tramo de esta conferencia para hacer una serie de consideraciones acerca de la terapia génica aplicada al campo de las drogodependencias, aun siendo poco experto en este campo. Desde que en el año 1989 se realizó el primer experimento de transferencia génica en humanos, la manipulación genética con fines curativos ha ido cobrando cada vez más importancia tanto para el tratamiento de trastornos adquiridos como para el de los defectos hereditarios. En la mente de todos están tanto las grandes esperanzas como los problemas éticos que estas técnicas plantean, de forma que casi todos los días encontramos alguna referencia en los medios de comunicación acerca de algún asunto relacionado con la manipulación genética en el hombre. En el caso de las drogodependencias hay que hacer varias consideraciones importantes. En primer lugar, éste es uno de los campos en los que tradicionalmente se ha tendido a exagerar la participación de factores genéticos en el control de la conducta, a pesar de que la gran cantidad de datos disponibles acerca de la participación de factores ambientales recomendaría mucha más cautela en este sentido. En relación con este tema, no tienen desperdicio los comentarios acerca del «exaltado determinismo biológico» que en este mismo auditorio y ocasión pronunció mi compañero el profesor Nuno Henriques hace justamente un año (19). En segundo lugar, y suponiendo que la predisposición al consumo

se hereda al menos en parte, es casi seguro que el componente genético de dicha vulnerabilidad esté determinado por la función simultánea de más de un gen. Esta circunstancia hace poco aplicables los procedimientos de inserción de genes que actualmente se restringen a enfermedades monogénicas. Por último, los procedimientos de supresión génica que en algún momento se han postulado para evitar la existencia de las dianas de las drogas en el organismo, y que necesariamente implicarían una manipulación embrionaria, muy probablemente afectarían también a perfiles básicos del carácter individual de forma inevitable. Espero haberles convencido de esto cuando en el transcurso de esta charla he tratado de subrayar cómo las drogas de abuso manipulan nuestros instintos naturales. En otras palabras, es muy probable que la inducción de una resistencia global a las drogas por medios genéticos generase al tiempo alteraciones congénitas de la motivación o la afectividad que mutilarían la personalidad heredada y por tanto la libertad natural de elección; ante la menor sospecha de tal posibilidad, creo que el posicionamiento ético no ofrece dudas.

Finalizo por fin esta disertación con una apreciación global y personal de lo que se nos avecina. Francamente, no creo cercana la emergencia de medicamentos revolucionarios ni de terapias génicas específicas que eliminen drásticamente el problema de las drogodependencias, como algunos visionarios pronostican. En cambio, es más que probable que los avances farmacobiológicos de los últimos años nos proporcionen nuevos medicamentos que permitan ayudar más y mejor a los enfermos. En definitiva las drogodependencias seguirán acompañándonos en un futuro cercano; la perspectiva más optimista de entre las razonables consiste en esperar una mejora terapéutica integral, lo que puede conseguirse a mi juicio solamente si se continúa avanzando de forma multidisciplinar y se logra una convergencia entre los distintos tipos de terapias posibles. No quiero despedirme sin recalcar que los drogodependientes son personas concretas que abusan de drogas en un

marco social y cultural definido; por tanto, siguen plenamente vigentes las ideas de Kumar y Stolerman (20): «...no parecen existir bases suficientes como para enfocar las diferentes formas de drogodependencias como una única enfermedad. No se pueden especificar criterios absolutos y las distinciones entre uso y abuso dependen de la droga, el sujeto, el contexto en que ambos interaccionan y las características del observador...». En otras palabras, no debemos olvidarnos en ningún momento de que cada persona es un mundo, para esto y para todo.

Muchas gracias por su atención.

## BIBLIOGRAFIA

---

- (1) ALGUACIL, L.F.; PÉREZ-GARCÍA, C.; MORALES, L. y SANCHE, I.: «Papel de las neurociencias en la evolución histórica de la psicofarmacología». En: "Historia de la Neuropsicofarmacología", F. López-Muñoz y C. Alamo (eds.), pp. 143-151. Eurobook, Madrid (1998).
- (2) MILLER, R.J. y TRAN, P.B.: «More mysteries of opium revealed: 300 years of opiates». Trends Pharmacol. Sci. 21: 299-304 (2000).
- (3) ALGUACIL, L.F.; IGLESIAS, V. y ALAMO, C.: «Mecanismos bioquímicos de la dependencia a opiáceos». Farmacología del SNC 5: 17-22 (1991).
- (4) ALGUACIL, L.F.: «Aspectos farmacológicos del alcoholismo». En: «Avances en Toxicomanías y Alcoholismo», A. Valbuena y C. Alamo (eds.) pp. 31-37. Edit. Univ. Alcalá de Henares (1996).
- (5) GOLD, M.S.; REDMOND Jr, D.E. y KLEBER, H.D.: «Clonidine blocks acute opiate-withdrawal symptoms». Lancet 2: 599-602 (1978).
- (6) QUINCEY, T.: «Confesiones de un inglés comedor de opio» (ed. español). Alianza Editorial, Madrid (1984).
- (7) MARISCAL, N.: «El Morfinismo». Biblioteca Mignon, Madrid (sin fecha).
- (8) COCTEAU, J.: «Opio» (ed. español). Bruguera, Barcelona (1983).
- (9) AMBROSIO, E.; ALGUACIL, L.F.; IGLESIAS, V.; GARCÍA-LECUMBERRI, C. y CRESPO, J.A.: «Metodologías actuales para

el estudio experimental de la drogadicción: una evaluación crítica». *Farmacología del SNC* 9: 139-159 (1995).

- (10) KOOB, G.F. «Drugs of abuse: anatomy, pharmacology and function of reward pathways». *Trends Pharmacol. Sci.* 13: 177-184 (1992).
- (11) ALGUACIL, L.F.; MORALES, L. y PEREZ-GARCIA, C.: «Estimulantes». En: «Farmacología de la conducta: manual básico para psicoterapeutas y clínicos», G. Gómez-Jarabo (ed.) pp. 157-171. Síntesis, Madrid (1997).
- (12) ALGUACIL, L.F. y PEREZ-GARCIA, C. (moderadores). Simposio: «Recent Advances in the Neurobiology of Drug Addiction» disponible en: <http://www.uclm.es/inabis2000/symposia/05.htm> 6<sup>th</sup> International World Congress for Biomedical Sciences, Internet (2000).
- (13) ALGUACIL, L.F.; MORALES, L. y PEREZ-GARCIA, C.: «Mecanismos opioides y abuso de drogas». Documentos públicos de la Red Temática de Farmacología y Toxicología FARMATOXI. Disponible en: <http://cvu.rediris.es/pub/spanish.cgi/0/163596>.
- (14) KIEFFER, B.L.: «Opioids: first lessons from knockout mice» *Trends Pharmacol Sci* 20: 19-25 (1999).
- (15) O'BRIEN, C.P. y McLELLAN, A.T.: «Mitos sobre el tratamiento de la adicción». *Lancet* (ed. esp.) 28: 385-388 (1996).
- (16) PEREZ-GARCIA, C.; MORALES, L.; CANO, M.V.; SANCHO, I y ALGUACIL, L.F.: «Effect of thioperamide on the conditioned place preference and the physical dependence induced by morphine in the rat». *Pharmacol. Rev. Commun.* 10: 291-298 (1999).

- (17) MORALES, L.; PÉREZ-GARCÍA, C.; SANCHO, I.; AMBROSIO, E. y ALGUACIL, L.F.: «Effects of yohimbine on morphine place preference in the rat». *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 358 (Suppl. I): R177 (1998).
- (18) MURTRA, P.; SHEASBY, A.M.; HUNT, S.P. y DE FELIPE, C.: «Rewarding effects of opiates are absent in mice lacking the receptor for substance P». *Nature* 405: 180-183 (2000).
- (19) HENRIQUES, N.: «Más allá del espejo. Una apreciación sobre la diversidad humana». Universidad San Pablo CEU (1999).
- (20) KUMAR, R. y STOLERMAN, I.P. En: «Handbook of Psychopharmacology», S.D. Iversen, L.L. Iversen y S.H. Snyder (eds.) pp. 321-367. Plenum Press, New York (1977).