

Capítulo 4

Papel de los mecanismos noradrenérgicos, histaminérgicos y glutamatérgicos en el abuso de sustancias

L.F. Alguacil, L. Morales, C. Pérez-García, G. Herradón, C. Largo

Departamento de Ciencias Biomédicas I, Facultad de Ciencias Experimentales y Técnicas, Universidad San Pablo CEU, Madrid

INTRODUCCIÓN

El conocimiento de la neuroquímica de las drogodependencias constituye uno de los objetivos prioritarios en la investigación de estos fenómenos, toda vez que puede proporcionar las bases científicas sobre las que sustentar abordajes farmacológicos novedosos. Ya se ha hecho referencia, en capítulos previos, a la participación de mecanismos dopaminérgicos, serotoninérgicos y opioides en el abuso de drogas, habiéndose discutido las posibilidades de actuación derivadas de la interacción con estos sistemas. Podemos esperar no obstante que un comportamiento tan complejo como el que estamos tratando se relacione con modificaciones fisiopatológicas adicionales, en las que pueden verse involucrados cambios significativos en la función de otros neurotransmisores.

En efecto, los trabajos realizados sobre este tema son muy numerosos y han proporcionado pruebas de que casi todos los sistemas de neurotransmisión estudiados se ven afectados de una u otra forma por el consumo crónico de las sustancias psicoactivas que generan abuso, al menos en condiciones experimentales. También, y desde el punto de vista inverso, fármacos activos sobre muy diversas vías nerviosas son capaces de provocar cambios significativos en los modelos animales de drogadicción. En la literatura existen trabajos de revisión exhaustivos que recopilan este tipo de datos y permiten elaborar un amplio catálogo de neurotransmisores relacionados con las drogodependencias. Por ejemplo, Tzschentke (1998) ha revisado recientemente el estudio de los sistemas implicados en el condicionamiento preferencial al sitio inducido por diversas drogas, un modelo experimental que estudia las drogas de abuso en virtud de su capacidad de convertir estímulos neutros asociados al consumo en reforzadores secundarios (Fig. 1); en esta recopilación se resalta la implicación del GABA, glutamato, sustancia P y CCK (además de opioides, dopamina y serotonina) en el potencial adictivo

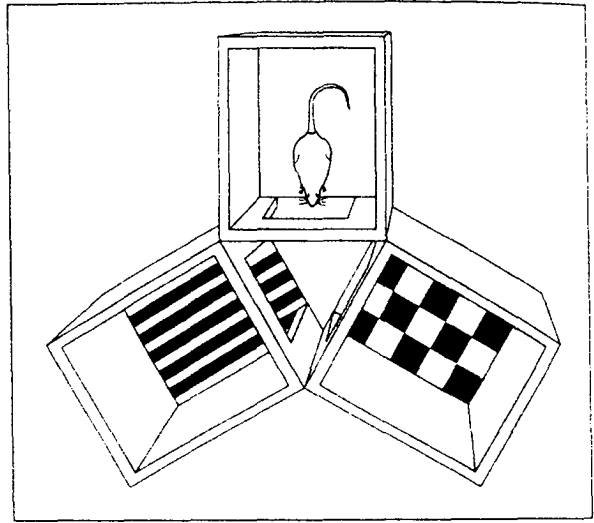


Figura 1. Condicionamiento preferencial al sitio. Durante la fase de condicionamiento, el animal aprende a asociar uno de los tres entornos con los efectos de la droga. Posteriormente se realiza una prueba de libre elección, de forma que el tiempo que pasa el animal en el entorno previamente asociado a la droga se considera una medida de las propiedades reforzadoras de la misma (tomado de Ambrosio y cols., 1995, con permiso).

de diversas drogas de abuso, pero también se presentan evidencias de la participación de otros mecanismos. Existen revisiones similares centradas en otros protocolos como la autoadministración de drogas, la dependencia física y el síndrome de abstinencia experimental, etcétera.

En este capítulo no pretendemos sumar una nueva revisión a esta lista, sino ilustrar sobre cómo los fenómenos íntimamente relacionados con el abuso de drogas no sólo dependen de la neurotransmisión dopaminérgica, serotoninérgica y opioide, sino que también pueden ser modificados de forma radical por fármacos activos sobre otro tipo de mecanismos, algunos de los cuales han sido estudiados en nuestro propio laboratorio, con el fin de encontrar nuevas posibilidades de actuar sobre las drogodependencias.

TOLERANCIA Y DEPENDENCIA FÍSICA. MECANISMOS NORADRENÉRGICOS

Durante los años 60 se pensaba que la principal causa que mantenía el abuso de drogas residía en la necesidad de evitar el síndrome de abstinencia por parte del consumidor. Este síndrome revelaba que el consumo crónico había desencadenado una adaptación del organismo, estado fisiopatológico al que se conoce como dependencia física y que no se manifiesta mientras se mantenga el consumo. Esta idea es un reflejo de que en aquel momento los opiáceos eran probablemente las drogas de abuso más conocidas, de forma que su potencial para desarrollar fenómenos de dependencia física se consideraba en mayor o menor medida generalizable a otras drogas de abuso. No en vano la denominación de "narcóticos", más propia de los opiáceos desde un punto de vista farmacológico, se extendía también a otras drogas con poco perfil sedante. Se pensaba, por otra parte, que estas adaptaciones eran las mismas que determinaban la aparición de tolerancia, esto es, la pérdida gradual de efecto de la droga. En virtud de estas concepciones, la investigación de la tolerancia y dependencia adquirió gran interés y fruto de ello son los distintos tratamientos disponibles en la actualidad para eliminar dichas adaptaciones de forma segura, esto es, para desintoxicar satisfactoriamente a los adictos a diversas drogas como los opiáceos. En el laboratorio, la exploración de este tipo de fenómeno se basa en la administración crónica de la droga a un sistema biológico sensible, de forma que se pue

dan estudiar las adaptaciones neuroquímicas subsiguientes en función de la complejidad del sustrato elegido: fracciones subcelulares, células, tejidos y órganos aislados, animal entero, etcétera.

Centrándonos en el caso de los opioides, todos estos estudios han puesto de manifiesto que diversos mecanismos moleculares implicados en las acciones de estas drogas se adaptan a su presencia prolongada. Las modificaciones descritas afectan a los receptores, las proteínas implicadas en el acoplamiento de los mismos a sus efectores, los segundos mensajeros generados por estos últimos, los factores de transcripción regulados por los segundos mensajeros, etcétera. Estas adaptaciones terminan trascendiendo el nivel celular y originan una reorganización conjunta de diversos mecanismos fisiológicos, de forma que la tolerancia y la dependencia conllevan cambios en sistemas de neurotransmisión diferentes del sistema opioide endógeno, pero que están regulados por este último de forma más o menos inmediata. Tal es el caso del sistema noradrenérgico central, cuyo funcionalismo se ve marcadamente afectado por los opioides.

En roedores de laboratorio, la administración aguda de morfina disminuye la utilización, liberación y metabolismo de noradrenalina en diversas zonas del cerebro, como son el núcleo del tracto solitario, *locus coeruleus*, núcleo dorsal del rafe, giro dentado del hipocampo y área tegmental ventral; sin embargo, esta disminución del tono noradrenérgico tiende a desaparecer o incluso se invierte en animales crónicamente expuestos al opiáceo que exhiben tolerancia a sus efectos farmacológicos (Kovacs y cols., 1983). Por otra parte, en condiciones de abstinencia el funcionalismo noradrenérgico central se dispara y, de hecho, múltiples estudios han encontrado una importante relación entre la severidad del síndrome de abstinencia y la actividad del sistema noradrenérgico, tanto en condiciones experimentales como en clínica. Estudios detallados de la neurobiología de la dependencia de opioides han subrayado la importancia de la hiperactividad de las neuronas noradrenérgicas del *locus coeruleus* en la génesis de buena parte de los síntomas de abstinencia (Maldonado, 1997); además, esta hiperactividad no parece ser exclusiva del síndrome de abstinencia de opioides, de forma que se ha postulado que los fármacos capaces de revertirla podrían ser también útiles para el tratamiento de la abstinencia de benzodiazepinas, alcohol o nicotina (Kulkarni, 1988).

La acciones de los opiáceos sobre el sistema noradrenérgico se han estudiado también en profundidad en lo que respecta a la función de los distintos tipos de receptores. Especialmente interesantes resultan en este sentido las múltiples interacciones descritas entre opiáceos y ligandos α_2 -adrenérgicos, que van desde los efectos agudos al desarrollo de tolerancia y dependencia y a la expresión del síndrome de abstinencia.

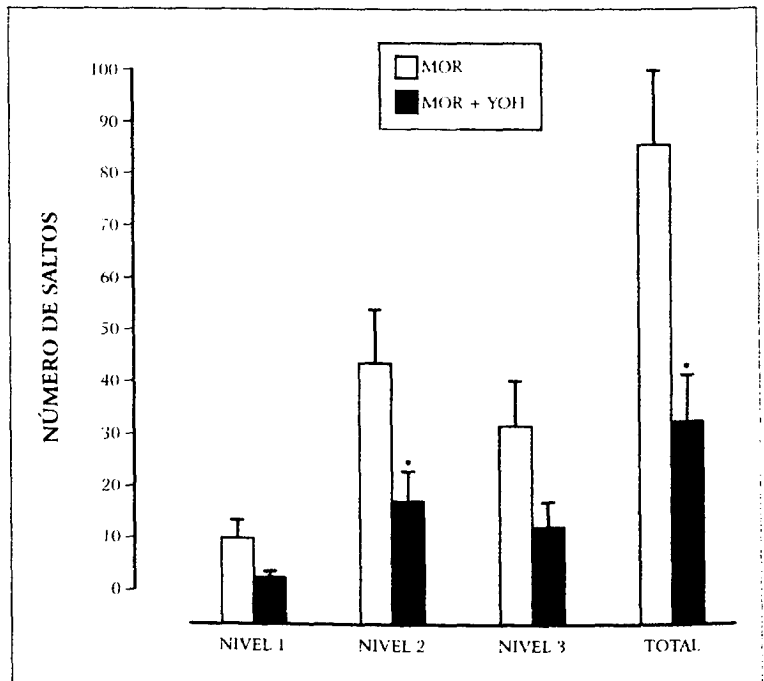
Desde hace tiempo se sabe, por ejemplo, que el bloqueo de receptores α_2 -adrenérgicos reduce algunos de los efectos de los opioides, tales como la hipotermia (Lawrence y Livingston, 1981) o la disminución del tránsito intestinal (Wong, 1984). No obstante, la mayor parte de los trabajos se ha centrado en dilucidar el papel que ejercen los mecanismos α_2 -adrenérgicos en los efectos antinociceptivos y cardiovasculares de los opioides, y muy especialmente en relación con la tolerancia y dependencia que desarrollan estos últimos fármacos; de hecho, uno de los usos más conocidos y con mayor repercusión clínica de los agonistas α_2 -adrenérgicos sigue siendo en la actualidad la desintoxicación de pacientes dependientes de opioides, lo que se describió por primera vez a finales de los años 70 (Gold y cols., 1978).

En lo que respecta a los efectos antinociceptivos de los agonistas opioides tipo morfina, son muchos los estudios que muestran una potenciación del efecto analgésico en presencia de agonistas α_2 -

adrenérgicos como la clonidina: esta potenciación puede reflejar un fenómeno aditivo o un efecto sinérgico, dependiendo de la vía de administración y del test antinociceptivo utilizado en cada caso (ver, por ejemplo, Wilcox y cols., 1987; Drasner y Fields, 1988; Monasky y cols., 1990; Ossipov y cols., 1990; Honoré y cols., 1996). La asociación entre ambos tipos de agonistas podría parecer por tanto ventajosa en clínica para el tratamiento del dolor, como en efecto atestiguan numerosos ensayos clínicos realizados con esta combinación (ver, por ejemplo, Paech y cols., 1997). Como es de esperar, los antagonistas α_2 -adrenérgicos disminuyen el efecto antinociceptivo de los agonistas opioides en la mayoría de los estudios realizados (ver, por ejemplo, Iglesias y cols., 1992).

La administración crónica de opioides o de ligandos α_2 -adrenérgicos conlleva una serie de adaptaciones de estos sistemas que son, al menos en parte, interdependientes. Centrándonos en el caso de la analgesia, se ha descrito en repetidas ocasiones que la exposición subaguda o crónica a fármacos opioides conlleva el desarrollo de tolerancia cruzada con el efecto analgésico de los agonistas α_2 (Yamazaki y Kaneto, 1985; Solomon y Gebhart, 1988; Stevens y cols., 1988), por lo que al menos parte de los fenómenos adaptativos que aparecen como consecuencia del consumo crónico de opioides consisten en una modificación de los mecanismos α_2 -adrenérgicos. La dependencia física originada por dichos tratamientos crónicos también tiene que ver con los mecanismos α_2 , y de esta forma los ligandos de este receptor modifican significativamente tanto el desarrollo como la expresión de la dependencia; en modelos animales, la administración aguda de los agonistas α_2 disminuye la sintomatología de la abstinencia opioide (Tseng y cols., 1975), mientras que los antagonistas la potencian (Dwoskin y cols., 1983). Por el contrario, la administración de yohimbina conjuntamente con morfina previene el desarrollo de dependencia física del opioide (Taylor y cols., 1991; Iglesias y cols., 1992, 1998, en Fig. 2; Ambrosio y cols., 1997; El-Kadi y Sharif, 1997) y, en algunos estudios, también el

Figura 2. Síndrome de abstinencia experimental inducido por naloxona en ratones dependientes de morfina. Se cuantifica como signo de abstinencia el número de saltos ejecutados por los ratones dentro de un cilindro de metacrilato, así como la altura alcanzada con cada salto (NIVEL 1, 12 cm; NIVEL 2, 17 cm; NIVEL 3, 22 cm). Las barras oscuras muestran el efecto del tratamiento conjunto con yohimbina en el agua de bebida (MOR+YOH): como puede observarse, este tratamiento disminuye significativamente el número e intensidad de los saltos, por lo que puede interpretarse que disminuye el desarrollo de dependencia física (*, $p < 0.05$) (tomado de Iglesias y cols., 1998, con permiso).



desarrollo de tolerancia al efecto analgésico (Kihara y Kaneto, 1986). Algunos de estos resultados han sido ya aplicados en clínica; en el caso de los agonistas α_2 , ya se ha comentado que constituyen el grupo de sustancias más utilizado para disminuir el síndrome de abstinencia en tratamientos de desintoxicación (Gold y cols., 1978); en cuanto a los antagonistas, se ha observado más recientemente que el tratamiento con yohimbina (10 mg tres veces al día durante una semana) es capaz de disminuir en un 30% la severidad de los signos de abstinencia precipitados por naloxona en sujetos que están consumiendo metadona (Hameedi y cols., 1997).

Los mecanismos neuroquímicos por los cuales se producen las interacciones anteriormente descritas han sido objeto de estudio pormenorizado en distintos modelos experimentales. Aunque los ligandos opioides y α_2 apenas interfieren en su unión a receptores específicos (Monroe y cols., 1991; Golembiowska-Nikitin y cols., 1980), estudios realizados con oligodesoxinucleótidos antisentido han llevado a algunos autores a hipotetizar que podrían encontrarse interacciones farmacológicas significativas a nivel de receptores, ya que ambos tipos podrían formar complejos en la membrana celular (Aley y Levine, 1997). Los posibles sitios de interacción se multiplican en los procesos subsiguientes al reconocimiento de estos fármacos por sus receptores: así, los receptores opioides y α_2 comparten un mismo *pool* de proteínas G_i sensibles a toxina pertúsica, sistemas efectores comunes como la adenilato ciclasa, los canales de K^+ /ATP (Ocaña y cols., 1996) o canales de Ca^{2+} (Wei y cols., 1996). En el caso de los tratamientos crónicos con opioides, las adaptaciones neuroquímicas son, en ocasiones, muy coherentes con el desarrollo de tolerancia o dependencia cruzada: se ha visto, por ejemplo, que la exposición crónica a opioides conlleva disminuciones en el número de receptores α_2 (Smith y cols., 1989), desensibilización heteróloga del acoplamiento al sistema efector (Namir y cols., 1997), modificaciones en los niveles de las proteínas G que utilizan ambos tipos de agonistas (Ammer y cols., 1991) o incrementos en la expresión génica de los receptores α_{2A} en condiciones de abstinencia (Busquets y cols., 1997). Algunos de estos efectos, como es el caso de las modificaciones en la densidad de receptores α_2 , no están, sin embargo, bien establecidos, ya que existen resultados contradictorios en la literatura (Hamburg y Tallman, 1981; Varani y cols., 1995; Gabilondo y García-Sevilla, 1995). En el caso del síndrome de abstinencia, sin embargo, parece claro que el efecto beneficioso de fármacos como la clonidina radica en gran medida en su capacidad de disminuir la actividad noradrenérgica central a la que ya se ha hecho mención.

ACCIONES DE LAS DROGAS DE ABUSO SOBRE LOS PROCESOS DE REFUERZO Y MOTIVACIÓN. EL SISTEMA HISTAMINÉRGICO CENTRAL

Si bien los fenómenos de tolerancia y dependencia física contribuyen efectivamente al mantenimiento del consumo de drogas, el peso que hoy en día se da a este tipo de neuroadaptaciones en el campo de las drogodependencias es sustancialmente menor al que se daba en tiempos pasados. Fue crucial en este sentido la constatación de que drogas de abuso con alto potencial adictivo, como la cocaína, apenas producían adaptaciones orgánicas de este tipo, al menos en comparación con los opiáceos o el alcohol. A este dato habría que añadir el hecho de que existen fármacos que producen dependencia física sin generar abuso, y que la evitación de un síndrome de abstinencia no explica adecuadamente la iniciación en el consumo de drogas. En definitiva, hoy se admite que los fenómenos de tolerancia y la dependencia pueden contribuir al consumo compulsivo en los sujetos drogodependientes, pero no son necesarios para que se inicie el consumo, para que se mantenga ni para que apa-

rezca una marcada tendencia a la recaída cuando el consumo se interrumpe. En este sentido, las acciones de las drogas sobre los procesos de refuerzo y motivación parecen tener un papel protagonista.

Este giro en la concepción de los procesos adictivos ha tenido también consecuencias importantes a la hora de seleccionar los métodos experimentales más adecuados para los estudios preclínicos. De esta forma, el estudio preferente de la dependencia física y del síndrome de abstinencia inducidos por la administración pasiva de drogas ha sido relevado en gran medida por el análisis experimental de la conducta adictiva en modelos animales de mayor contenido psicobiológico. Esta nueva filosofía de trabajo ha permitido que en épocas relativamente recientes se haya avanzado de forma considerable en el campo de la neurobiología de las drogodependencias, en muchos casos debido a la aplicación de métodos como son la autoadministración de drogas, los efectos de las mismas sobre el condicionamiento espacial o la autoestimulación eléctrica intracraneal y los estudios de discriminación. Muy a menudo, estos métodos se han complementado con técnicas electrofisiológicas o analíticas del tipo de la autorradiografía, microdiálisis intracerebral/HPLC o voltametría para establecer los sistemas de neurotransmisión más íntimamente relacionados con las drogodependencias, y por ende los sustratos preferentes de actuación farmacológica (Ambrosio y cols., 1995). Estos trabajos revelaron que dichos sustratos no coincidían necesariamente con los involucrados en los procesos de dependencia física, lo que a su vez desvió la atención hacia el estudio de otro tipo de sistemas de neurotransmisión; de esta forma, el estudio de algunos mecanismos que hasta entonces habían sido considerados preponderantes para explicar el potencial adictivo de las drogas pasó a un segundo plano de prioridad (es el caso, por ejemplo, de la participación de los mecanismos noradrenérgicos en el potencial adictivo de los opioides). En otros capítulos de este libro se puede constatar la gran importancia adquirida por los fármacos activos sobre mecanismos dopaminérgicos o serotoninérgicos a raíz de este tipo de estudios, en los que se puso de manifiesto el papel central de la actividad dopaminérgica mesolímbica en el abuso de distintos tipos de drogas (ver, por ejemplo, Nutt, 1996) y las consecuencias de la modulación farmacológica de dicha actividad. Sin embargo, la posibilidad de actuar a través de mecanismos dopaminérgicos, serotoninérgicos u opioides para limitar el potencial de abuso no es evidentemente la única, de tal forma que se pueden también alterar las propiedades reforzadoras y motivacionales de las drogas mediante la utilización de fármacos activos sobre otros sistemas de neurotransmisión. Hemos escogido, para ilustrar esta posibilidad, el caso de los mecanismos histaminérgicos centrales, ya que existen antecedentes interesantes tanto en condiciones experimentales como clínicas.

A principios de los años 80, el consumo del antagonista H_1 tripelenamina en combinación con el opioide pentazocina se hizo muy popular en algunas ciudades de Estados Unidos. Esta combinación, conocida como "T's and Blues", era comúnmente utilizada por heroinómanos con pocos recursos económicos o en períodos en los que escaseaba la heroína (Showalter, 1980). Su consumo producía una sensación de euforia muy similar a la generada por la propia heroína, sin que la pentazocina por sí sola fuera capaz de producir el mismo efecto; de hecho, los heroinómanos preferían consumir pentazocina junto con tripelenamina y no únicamente pentazocina (Showalter, 1980; Tagashira y cols., 1984). No es éste el único caso de uso combinado de antihistamínicos y opioides. La propia tripelenamina se ha utilizado junto con morfina o heroína en preparaciones conocidas como "Blue Velvet" (Showalter, 1980), mientras que en Japón se ha descrito un consumo abusivo entre los adolescentes de unos jarabes anticatarrales que, entre otros ingredientes, contenían el opiáceo dihidrocodeína y el antagonista H_1 clorfeniramina (Tani y cols., 1984).

En condiciones experimentales se ha demostrado que el sistema histaminérgico central participa en diversas acciones farmacológicas de los opioides. Se sabe, por ejemplo, que la histamina cerebral influye en la catalepsia (Muley y cols., 1982) y en la hiperactividad inducidas por morfina (Shannon y Su, 1982; Suzuki y cols., 1993). Más aún, el efecto analgésico de la morfina podría deberse en parte a su capacidad para elevar los niveles centrales de histamina (Chikai y cols., 1994), ya que dicha amina posee actividad analgésica *per se* (Chung y cols., 1984). Sin embargo, el papel del sistema histaminérgico central sobre la analgesia inducida por opiáceos parece complejo, ya que los antagonistas H_1 potencian el efecto de la morfina (Freeman y Sturman, 1989), los antagonistas H_2 lo inhiben (Hough y Nalwalk, 1992) y los ligandos de los receptores H_3 producen efectos contradictorios si se varía la dosis o la vía de administración (Owen y cols., 1994; Suh y cols., 1996; Suh y cols., 1997). En lo que se refiere más específicamente al potencial adictivo de los opioides, los primeros estudios experimentales se dirigieron hacia la caracterización del mecanismo farmacológico implicado en el abuso de las combinaciones de opiáceos y antagonistas H_1 . Los antecedentes previamente mencionados sugerían la posibilidad de que el bloqueo H_1 pudiera modificar los efectos subjetivos de los opioides y por tanto fuese capaz de influir en su capacidad de producir dependencia psicológica. De acuerdo con esta idea, se ha comprobado que la tripelenamina reduce los efectos subjetivos negativos de la pentazocina, posiblemente porque impide la aparición de sus efectos psicomiméticos (Shannon y Su, 1982), al tiempo que también parece potenciar los efectos subjetivos positivos del opioide (Lange y Jasisnki, 1984; Shannon y Su, 1982). Existen también evidencias experimentales en la misma dirección: se ha observado que la tripelenamina potencia el condicionamiento preferencial al sitio inducido por pentazocina (Suzuki y cols., 1991), y este mismo efecto se ha descrito con relación a la mezcla de clorfeniramina y dihidrocodeína (Suzuki y cols., 1990).

La capacidad de potenciar la preferencia al sitio inducida por opioides no es exclusiva de los antagonistas H_1 , ya que el antagonista H_2 zolantadina también la produce (Suzuki y cols., 1995). Más aún, zolantadina es capaz de producir preferencia al sitio *per se* (Suzuki y cols., 1995). Es interesante destacar que el efecto de los antagonistas H_1 o H_2 sobre la preferencia al sitio inducida por opioides desaparece en presencia de antagonistas D_1 (Suzuki y cols., 1990; 1991; 1995), como cabría esperar, ya que la activación del sistema dopaminérgico mesolímbico es crucial para el desarrollo del efecto reforzador positivo de los opioides (Shippenberg y cols., 1993). Todo lo expuesto hasta el momento sugiere que la disminución de la actividad histaminérgica central podría traducirse en un aumento del efecto reforzador positivo de los opioides. Esta idea se ha constatado mediante el empleo de sustancias que, por diferentes mecanismos, modifican los niveles centrales de histamina. Así, la administración de S- α -fluorometilhistidina, un inhibidor de la síntesis de histamina, potencia la preferencia al sitio inducida por morfina en ratones; por el contrario, L-histidina (precursor de la síntesis de histamina) disminuye dicha preferencia (Suzuki y cols., 1995).

En nuestro laboratorio hemos estudiado el papel de los receptores H_3 en relación con los efectos reforzadores de los opiáceos (Pérez-García y cols., 1999). Dichos receptores, a diferencia de los H_1 o H_2 , se localizan presinápticamente y pueden actuar como auto y heterorreceptores (Hill, 1998). De esta manera, su activación inhibe la síntesis y liberación de histamina (Fig. 3), así como la liberación de otros neurotransmisores, entre los que se encuentran noradrenalina, serotonina, dopamina y acetilcolina (Fig. 4). La administración del antagonista H_3 tioperamida disminuye la preferencia al sitio inducida por morfina en ratas (Pérez-García y cols., 1999; Fig. 5); dado que este fármaco incrementa

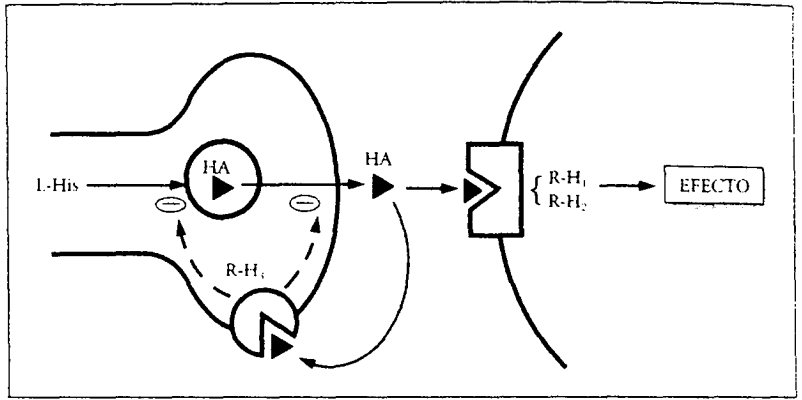


Figura 3. Los autorreceptores H₁ modulan la síntesis y liberación de histamina. HA: histamina, L-His: L-histidina, R: receptor.

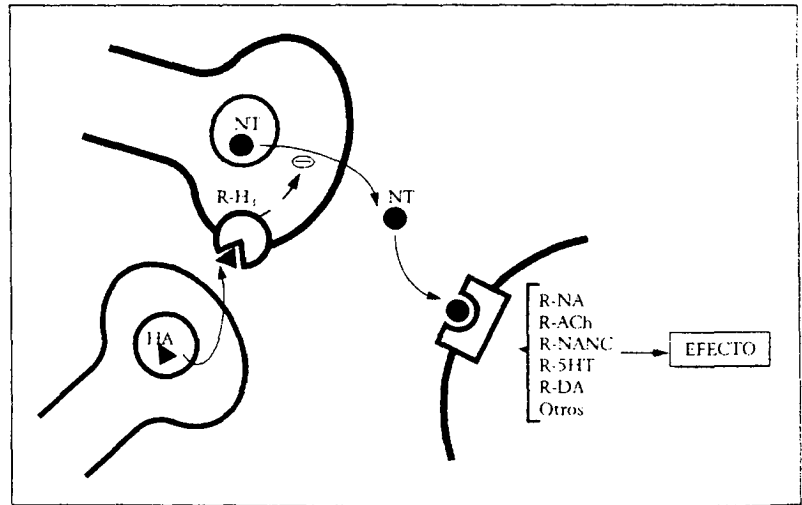


Figura 4. Los heterorreceptores H₁ modulan la liberación de distintos neurotransmisores. NT: neurotransmisor, R: receptor, HA: histamina, NA: noradrenalina, ACh: acetilcolina, NANC: "no adrenérgico no colinérgico" (p.ej., sustancia P), 5HT: serotonina, DA: dopamina.

los niveles centrales de histamina, el efecto observado concuerda con la idea de que en el caso de los opioides existe una relación inversa entre niveles centrales de histamina y el efecto reforzador.

El hecho de que los heroínómanos consumieran "T's and Blues" en períodos de escasez de heroína podría hacer pensar que dicho consumo estaba orientado a evitar la aparición de un síndrome de abstinencia o a disminuir su gravedad. Los trabajos que han enfocado el estudio de los efectos de los antagonistas H₁ sobre la dependencia física inducida por los opioides han arrojado resultados contradictorios. Así, los primeros estudios afirmaban que tripelenamina no sólo no potenciaba la capacidad de pentazocina para disminuir los signos del síndrome de abstinencia de morfina, sino que incluso agravaba dicho síndrome (Tagashira y cols., 1984). Por el contrario, clorfeniramina sí era capaz de impedir el desarrollo de la dependencia física de dihidrocodeína (Suzuki y cols., 1988). Los estudios que posteriormente se han llevado a cabo empleando diferentes antagonistas H₁ tampoco han sido capaces de clarificar esta cuestión. En ratones dependientes de morfina la administración de naloxona provoca un síndrome de abstinencia que se caracteriza por la aparición de, entre otros signos, saltos y sacudidas; según algunos autores, el pretratamiento con antagonistas H₁ aumenta el número

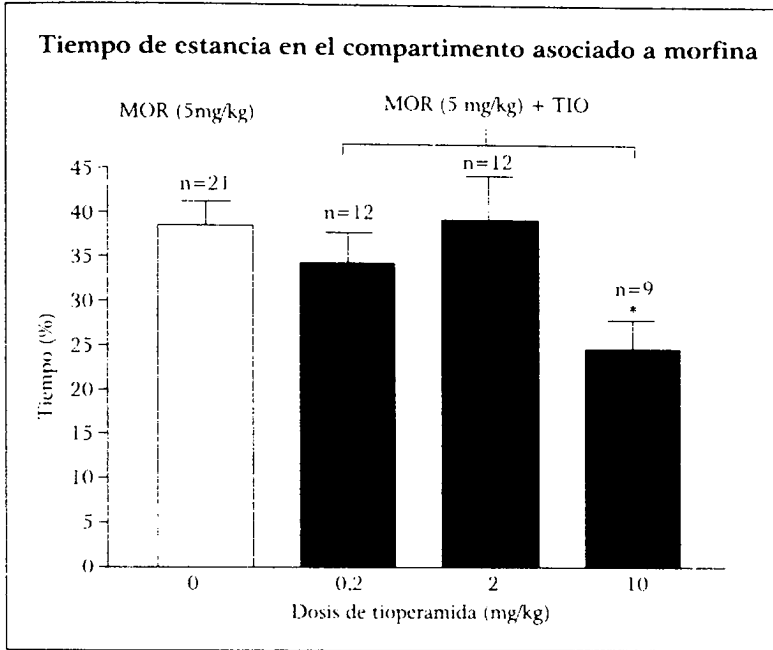


Figura 5. Disminución de las propiedades reforzadoras positivas de la morfina por el tratamiento con el antagonista H_2 tioperamida. Para este estudio se utilizó el test del condicionamiento preferencial al sitio. Cuando las inyecciones de morfina se suplementaron con tioperamida durante la fase de condicionamiento (MOR+TIO), los animales tendieron a mostrar una menor preferencia por el entorno asociado a morfina el día de la libre elección; esta disminución relativa del tiempo de estancia en el entorno asociado a morfina (tiempo, %) alcanzó niveles de significación estadística (*, $p < 0,05$) con la dosis más alta de tioperamida (Pérez-García y cols., 1999).

de saltos y disminuye el de sacudidas (El-Kadi y Sharif, 1996), mientras que, según otros, estos signos no se modifican (Leza y cols., 1990). Los resultados son igualmente inconsistentes cuando se emplean antagonistas H_2 (El-Kadi y Sharif, 1996; Leza y cols., 1990). Por último, las modificaciones de los niveles centrales de histamina que se consiguen mediante la administración de S- α -fluorometilhistidina, L-histidina o tioperamida no parecen influir significativamente sobre los signos del síndrome de abstinencia de morfina (Oishi y cols., 1988; Pérez-García y cols., 1999). Este hecho, unido a los descritos anteriormente, sugiere que el sistema histaminérgico no tiene un papel crucial en el desarrollo de la dependencia física de opioides.

El conocimiento de la implicación del sistema histaminérgico cerebral en el abuso de opioides ha impulsado el estudio de su posible papel en la adicción a otras drogas de abuso. En el caso de los psicoestimulantes, se ha comprobado que el antagonista H_1 clorfeniramina potencia la preferencia al sitio inducida por cocaína y metanfetamina (Masukawa y cols., 1993). Es interesante destacar en este sentido que los estudios de discriminación realizados con animales de laboratorio muestran que el antagonista H_2 zolantadina produce estímulos discriminativos del tipo de la metanfetamina (Suzuki y cols., 1997a), mientras que los antagonistas H_1 tripelenamina y clorfeniramina provocan estímulos discriminativos del tipo de la cocaína (Suzuki y cols., 1996). Estos estudios sugieren que, al igual que en el caso de los opioides, podría existir una relación inversa entre el tono histaminérgico central y el potencial adictivo de los psicoestimulantes. Existen otros datos que apoyan la idea de que la actividad de las vías histaminérgicas podría estar estrechamente relacionada con los mecanismos de refuerzo regulados por las drogas de abuso: así, la autoestimulación del hipotálamo se favorece si se lesiona el núcleo tuberomamilar posterior, lo que sugiere que dicho núcleo, que es la única fuente neuronal de histamina, ejerce un control inhibitorio de los procesos de reforzamiento (Huston y cols., 1997; Zimmerman y cols., 1997). En consecuencia, pueden vislumbrarse nuevas estrategias terapéu-

ticas para frenar o impedir el desarrollo de la dependencia psicológica de drogas basadas en un incremento del tono histaminérgico cerebral. Esta idea requiere, no obstante, la clarificación de algunos resultados poco concordantes, tales como el hecho de que la administración del antagonista H_1 tioperamida potencie los estímulos discriminativos de la metanfetamina, a pesar de incrementar los niveles centrales de histamina (Munzar y cols., 1998).

SENSIBILIZACIÓN A LOS EFECTOS DE LAS DROGAS DE ABUSO. MECANISMOS GLUTAMATÉRGICOS

La exposición repetida a la mayoría de las drogas de abuso induce un incremento progresivo de algunas respuestas comportamentales, lo que se conoce como sensibilización conductual. 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; en ocasiones, tanto la aparición de tolerancia como de sensibilización dependen en gran medida de parámetros ambientales asociados al consumo de la droga, que de esta forma se convierten en estímulos condicionados de gran importancia en el desarrollo de dichos fenómenos. En general, la sensibilización conductual puede contemplarse como una forma de aprendizaje que engloba dos componentes: un incremento progresivo de las respuestas de tipo incondicionado y otro incremento dependiente del contexto que resulta de la asociación de los efectos de la droga con estímulos ambientales.

Aunque los fenómenos de sensibilización han sido frecuentemente constatados y relacionados con la toxicidad de algunas drogas, notablemente los psicoestimulantes, no ha sido hasta los años 90 cuando se los ha relacionado más estrechamente con algunos aspectos cruciales en el abuso de drogas, como son el deseo de consumo (*craving*) y la búsqueda compulsiva (Robinson y Berridge, 1993). Uno de los pilares en que se sustenta esta hipótesis es el hecho de que la sensibilización se acompaña de una hipersensibilidad de la vía dopaminérgica mesolímbica implicada en los efectos motivacionales de las drogas; además, cuando se ha estudiado el efecto de diversos agonistas opioides y dopaminérgicos en protocolos de sensibilización y de búsqueda de drogas, solamente aquellas sustancias capaces de producir sensibilización a la respuesta locomotora restauraban las conductas de búsqueda en animales previamente expuestos a las mismas. Parece por tanto que los aspectos motivacionales de las drogodependencias podrían estar estrechamente relacionados con la capacidad de las drogas para sensibilizar algunos sistemas neuronales (Vanderschuren, 2000).

Los mecanismos dopaminérgicos centrales, y en concreto las proyecciones del área tegmental ventral a núcleo accumbens, parecen estar claramente implicados en los procesos de sensibilización a la anfetamina y sustancias relacionadas; sin embargo, los estudios realizados con antagonistas no permiten establecer que un incremento del tono dopaminérgico mesolímbico sea el mecanismo común por el que las drogas de abuso inducen sensibilización a sus efectos motores. De forma más consistente, diversos trabajos han relacionado la sensibilización inducida por drogas de abuso con un incremento del tono glutamatérgico en las proyecciones del área tegmental ventral sobre la corteza y la amígdala (Pierce y Kalivas, 1997), que a su vez repercute en la actividad neuronal en área tegmental ventral 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. Ya en 1989, Karler y cols. demostraron que el bloqueo no competitivo del receptor NMDA era capaz de prevenir el desarrollo de sensibilización a los efectos de la cocaína y la anfetamina. Numerosos estudios posteriores han descrito que tanto los antagonistas NMDA no competitivos como los competitivos disminuyen de forma consistente la sensibilización conductual inducida por psicoestimulantes, si bien en el caso de los opioides los resultados obtenidos parecen poco concluyentes (Vanderschuren, 2000). Es importante señalar que existe una buena correlación entre este efecto y la prevención que producen los bloqueantes NMDA sobre las adaptaciones celulares inducidas por anfetamina y cocaína en el sistema mesolímbico (subsensibilización de autorreceptores de dopamina en área tegmental ventral y supersensibilidad de receptores D₁ en núcleo accumbens) (Wolf, 1999); este resultado apoya claramente la idea de que la sensibilización a los estimulantes centrales está muy relacionada con el grado de activación de receptores NMDA, si bien se han descrito también mecanismos independientes, al menos en el caso de la cocaína (Tagliamonte y cols., 1999).

La posible utilidad terapéutica de los antagonistas NMDA para prevenir la sensibilización a las drogas de abuso, que se derivaría de las evidencias preclínicas anteriores, choca sin embargo con distintos problemas. En el caso del conocido antagonista no competitivo dizocilpina, algunos autores han expresado sus dudas acerca de sus acciones sobre la sensibilización, en función de la situación experimental; por otra parte, tanto este fármaco como los antagonistas NMDA competitivos producen sensibilización por sí mismos, tienen potencial adictivo en modelos experimentales y parecen potenciar la toxicidad de los opiáceos en uso combinado (Tzschentke y Schmidt, 1998; Vanderschuren y cols., 1998). 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) y los ligandos del sitio de glicina del receptor NMDA (Wolf, 1998; Vanderschuren y cols., 1998; Vanderschuren, 2000).

EL ABUSO DE DROGAS IMPLICA UNA NEUROADAPTACIÓN GLOBAL

Los resultados de los estudios recopilados en los párrafos precedentes pueden considerarse representativos del estado actual del conocimiento acerca de la implicación de sistemas de neurotransmisión concretos en los distintos fenómenos biológicos que caracterizan a las drogodependencias. Sin embargo, y como ya se ha comentado, existen evidencias de que son muchos más los sistemas involucrados, lo que refleja que el consumo repetido de las drogas de abuso conlleva reorganizaciones globales del funcionalismo del sistema nervioso central; de esta forma, las alteraciones de los sistemas más directamente relacionados con las propiedades motivacionales de las drogas y sus efectos reforzantes afectan también, y a su vez son afectadas, por otros sistemas neuronales. Lo mismo puede afirmarse de las adaptaciones en los sistemas neuronales relacionados con la tolerancia o la dependencia. Es importante señalar en este sentido que, si bien hemos separado e identificado distintos sistemas de neurotransmisión representativos con distintos fenómenos relacionados con las drogodependencias, tal separación no debe considerarse ni mucho menos exclusiva. Por ejemplo, aunque hemos atribuido a los mecanismos α_2 -adrenérgicos un papel protagonista en la tolerancia y dependencia opioide, experimentos recientes realizados en nuestro laboratorio muestran que dichos mecanismos participan

también en el efecto reforzador positivo de los agonistas opioides μ (Fig. 6) y δ , e incluso en el efecto aversivo de los agonistas κ (Morales y cols., 1998; 1999; 2000). Estos resultados concuerdan con el hecho de que se haya comunicado la existencia de un consumo ilícito del agonista α_2 clonidina entre los adictos a los opioides, que no parece explicarse por la necesidad de autotratamiento en los períodos de abstinencia, sino que podría obedecer también a la búsqueda de una potenciación de los efectos euforizantes (Anderson y cols., 1997; Beuger y cols., 1998); por otra parte, la propia clonidina exhibe propiedades reforzantes positivas en algunos modelos experimentales de drogadicción, como son el condicionamiento preferencial al sitio y la autoadministración (Asin y Wirtshafer, 1985; Shearman y cols., 1981; Cervo y cols., 1993).

Además de participar en el efecto reforzador de las drogas de abuso, los mecanismos histamérgicos parecen estar también involucrados en los procesos de sensibilización: de esta forma, el desarrollo de sensibilización conductual inducido por metanfetamina se inhibe con el pretratamiento con L-histidina, mientras que la administración de S- α -fluorometilhistidina o de antagonistas H₁ o H₂ la potencian (Ito y cols., 1997).

En el caso de las vías glutamatérgicas cabe también un comentario adicional acerca del papel que tienen en otros procesos aparte de la sensibilización. Diversos autores han puesto de manifiesto que los aminoácidos excitatorios están implicados tanto en el desarrollo de la tolerancia y dependencia

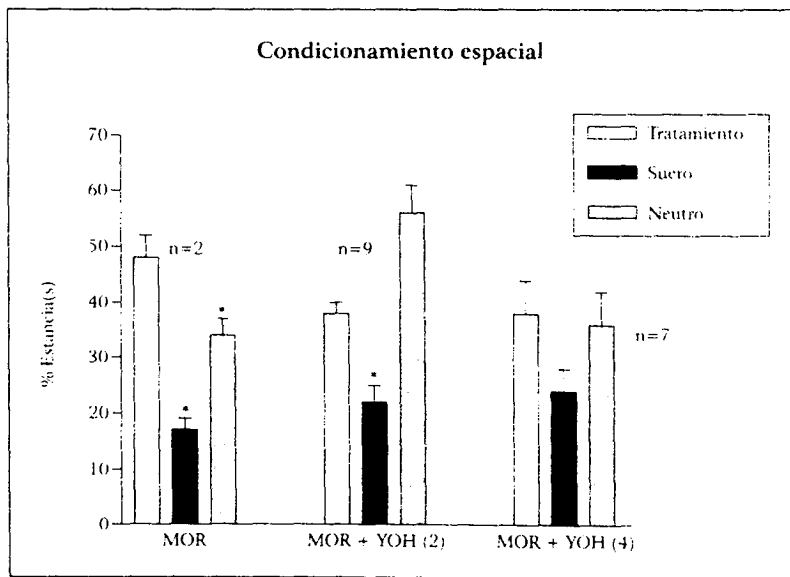


Figura 6. Disminución de las propiedades reforzadoras positivas de la morfina por el tratamiento con el antagonista α_2 yohimbina (Morales y cols., 1998). Para este estudio se utilizó el test del condicionamiento preferencial al sitio, con un aparato de tres compartimentos como el que se muestra en la Figura 1. Durante la fase de condicionamiento, un entorno se asoció con un tratamiento farmacológico (morfina con o sin yohimbina), otro con suero salino y el tercero no se utilizó (neutro). Cuando las inyecciones de morfina se suplementaron con yohimbina durante la fase de condicionamiento (MOR+YOH), los animales tendieron a mostrar una menor preferencia por el entorno asociado al tratamiento farmacológico el día de la libre elección. La dosis más alta de yohimbina bloqueó totalmente la preferencia por morfina, aunque este efecto parece inespecífico y probablemente responde a la toxicidad del tratamiento combinado a estos niveles de dosis. En estos experimentos se aprecia una mayor estancia en el entorno neutro con respecto al entorno asociado a suero, lo que habitualmente se interpreta como una preferencia de los animales por los entornos parcialmente novedosos (el animal apenas conoce el brazo neutro el día de la libre elección, ya que no ha sido expuesto al mismo en la fase de condicionamiento) (*, $p < 0.05$ respecto al entorno asociado al tratamiento farmacológico).

opioide como en la expresión de esta última: así, la administración de antagonistas NMDA conjuntamente con opioides previene la aparición de tolerancia al efecto analgésico de la morfina en roedores y también el desarrollo de dependencia (Marek y cols., 1991; Bilsky y cols., 1996; Shimoyama y cols., 1996; González y cols., 1997). Cuando estos antagonistas se administran en animales bajo síndrome de abstinencia opioide inducido por naloxona, los comportamientos característicos de la abstinencia son de menor intensidad (Rasmussen y cols., 1991; Bristow y cols., 1997). Se ha descrito incluso un vínculo entre mecanismos glutamatérgicos, noradrenérgicos y sintomatología de la abstinencia opioide: la destrucción del núcleo pargigantocelular, que emite proyecciones glutamatérgicas al *locus coeruleus*, disminuye de forma patente la activación de las neuronas noradrenérgicas de este núcleo que se observa en condiciones de abstinencia y que se ha relacionado con la magnitud del síndrome de abstinencia comportamental, como se ha comentado previamente (Rasmussen y Aghajanian, 1989). En este último caso, los receptores implicados no son, sin embargo, del tipo NMDA, por lo que puede pensarse que otro tipo de antagonistas glutamatérgicos podría también disminuir la magnitud de la abstinencia opioide (Rasmussen y cols., 1991); los antagonistas de receptores metabotrópicos son buenos candidatos en este sentido (Fundytus y Coderre, 1994). Parece, por tanto, que la modulación farmacológica de receptores glutamatérgicos podría ser interesante en las drogodependencias por varios motivos, y no solamente en el caso de los opioides, ya que se sabe, por ejemplo, que las adaptaciones de los receptores NMDA ejercen también un papel preponderante en el alcoholismo (Alguacil, 1996). Hay que recordar de nuevo aquí las limitaciones que han mostrado los fármacos experimentales disponibles en los ensayos preclínicos, ya comentadas anteriormente, a las que habría que añadir los efectos psicomiméticos semejantes a los de la fenciclidina que exhiben los antagonistas NMDA en humanos (Javitt y Zukin, 1991; Kristensen y cols., 1992). Cabe esperar en consecuencia nuevos avances en este campo en un futuro próximo.

Los avances metodológicos más recientes de las neurociencias y de la biología molecular prometen también la consecución de avances relevantes en el campo de las drogodependencias. En los últimos años ha proliferado la preparación de animales transgénicos que están permitiendo el análisis de los genes implicados en el abuso de drogas; de forma singular, se dispone de un número creciente de *knockouts*, animales incapaces de expresar un gen determinado, que son de enorme valor para comprender las acciones biológicas de las drogas de abuso (en el caso de los opioides, ver, por ejemplo, la revisión de Kieffer, 1999). Esta nueva estrategia experimental permitirá, sin duda, dibujar un mapa más preciso de los sistemas de neurotransmisión implicados en las drogodependencias en un futuro muy cercano.

BIBLIOGRAFÍA

- Aley KO, Levine JD. *Multiplice receptors involved in peripheral α , μ , and A₁ antinociception, tolerance and withdrawal.* J Neurosci 1997; 17 (2): 735-44.
- Alguacil LF. *Aspectos farmacológicos del alcoholismo.* En: Valbuena A, Alamo C, editores. Avances en Toxicomanías y Alcoholismo. Publicaciones Universidad de Alcalá. 1996: 31-7.
- Ambrosio E, Alguacil LF, Iglesias V, García-Lecumberri C, Crespo JA. *Metodologías actuales para el estudio experimental de la drogadicción: Una evaluación crítica.* Farmacología del SNC 1995; 19: 139-59.
- Ambrosio E, Iglesias V, García-Lecumberri C, Orensanz L, Alguacil LF. *Effect of yohimbine on the development of morphine dependence in the rat: lack on involvement of cortical β -adrenoceptor modifications.* Pharmacol Biochem Behav 1997; 3: 487-91.
- Ammer H, Nice L, Lang J, Schulz R. *Regulation of G proteins by chronic opiate and clonidine treatment in the guinea pig myenteric plexus.* J Pharmacol Exp Ther 1991; 258 (3): 790-6.

- Anderson F, Paluzzi P, Lee J, Huggins G, Svikis D. *Illicit use of clonidine in opiate-abusing pregnant women*. *Obstet Gynecol* 1997; 90 (5): 790-4.
- Asin KE, Wirtshafter D. *Clonidine produces a conditioned place preference in rats*. Berlin: *Psychopharmacology* 1985; 85: 383-5.
- Beuger M, Tommasello A, Schwartz R, Clinton M. *Clonidine use and abuse among methadone program applicants and patients*. *J Subst Abuse Treatment* 1998; 15: 589-93.
- Bilsky EJ, Inturrisi CE, Sadée W, Hruba VJ, Porreca F. *Competitive and non-competitive NMDA antagonists block the development of antinociceptive tolerance to morphine, but not to selective μ or δ opioid agonists in mice*. *Pain* 1996; 68: 229-237.
- Bristow LJ, Hogg JE, Hutson PH. *Competitive and glycine/NMDA receptor antagonists attenuate withdrawal-induced behaviors and increased hippocampal acetylcholine efflux in morphine-dependent rats*. *Neuropharmacol* 1997; 36: 241-50.
- Busquets X, Ventayol P, Garcia-Sevilla JA. *Naloxone-precipitated withdrawal in morphine-dependent rats increases the expression of α_2 adrenoceptor mRNA in brain*. *Mol Brain Res* 1997; 45: 154-8.
- Cervo L, Rossi C, Samanin R. *Clonidine-induced place preference is mediated by alpha 2-adrenoceptors outside the locus coeruleus*. *Eur J Pharmacol* 1993; 283: 201-7.
- Chikai T, Oishi R, Saeki K. *Increase in the extracellular histamine concentration in the rat striatum by mu-opioid receptor activation*. *J Neurochem* 1994; 62: 724-9.
- Chung YH, Miyake H, Kamei C, Tasaka J. *Analgesic effect of histamine induced by intracerebral injection into mice*. *Agents Actions* 1984; 15: 137-42.
- Drasner K, Fields HL. *Synergy between the antinociceptive effects of intrathecal clonidine and systemic morphine in the rat*. *Pain* 1988; 32: 309.
- Dwoskin LP, Neal BS, Sparber SB. *Yohimbine exacerbates and clonidine attenuates acute morphine withdrawal in rats*. *Eur J Pharmacol* 1983; 90: 269-73.
- El-Kadi AOS, Sharif SI. *The role of histaminergic-noradrenergic axis in naloxone-induced withdrawal symptoms in mice*. *Pharmacol Biochem Behav* 1996; 55: 49-54.
- El-Kadi AOS, Sharif SI. *The influence of chronic treatment with clonidine, yohimbine and idazoxan on morphine withdrawal*. *Psychopharmacol* 1997; 132: 67-73.
- Freeman P, Sturman G. *Potential of morphine-induced antinociception in mice by centrally but not peripherally acting histamine H_1 antagonists*. *Br J Pharmacol* 1989; 97: 486.
- Fundytus ME, Coderre TJ. *Effect of activity at metabotropic, as well as ionotropic (NMDA), glutamate receptors on morphine dependence*. *Br J Pharmacol* 1994; 113: 1,215-20.
- Gabilondo AM, Garcia-Sevilla J. *Spontaneous withdrawal from long-term treatment with morphine accelerates the turnover of alpha 2-adrenoceptors in the rat brain: up-regulation of receptors associated with increased receptor appearance*. *J Neurochem* 1995; 64: 2,590-7.
- Gold MS, Redmond Jr, Kleber HD. *Clonidine blocks acute opiate-withdrawal symptoms*. *Lancet* 1978; 2: 599.
- Golembiowska-Nikitin K, Pilc A, Vetulani J. *Opiates and specific receptor binding of [3 H] clonidine*. *J Pharm Pharmacol* 1980; 32: 70.
- González P, Cabello P, Germany A, Norris B, Contreras E. *Decrease of tolerance to, and physical dependence on morphine by, glutamate receptor antagonists*. *Eur J Pharmacol* 1997; 332: 257-62.
- Hamburg M, Tallman JF. *Chronic morphine administration increases the apparent number of α_2 adrenergic receptors in rat brain*. *Nature* 1981; 291: 493-5.
- Hameedi FA, Woods SW, Rosen MI, Pearsall HR, Kosten TR. *Dose dependent effects of yohimbine on methadone maintained patients*. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1997; 23: 327-33.
- Hill SJ. *Histamine receptors*. En: *The IUPHAR Compendium of Receptor Characterization and Classification*. London: IUPHAR Media, 1998.
- Honore P, Chapman V, Buritova J, Besson JM. *To what extent do spinal interactions between an alpha-2 adrenoceptor agonist and a μ opioid influence noxiously evoked c-fos expression on the rat? A pharmacological study*. *J Pharmacol Exp Ther* 1996; 278: 393-403.
- Hough LB, Nalwalk JH. *Inhibition of morphine antinociception by centrally administered histamine H_2 receptor antagonists*. *Eur J Pharmacol* 1992; 215: 69-74.
- Huston JP, Hasenöhrl RU, Wagner U. *The tuberomammillary nucleus projections in the control of learning, memory and reinforcement processes: Evidence for an inhibitory role*. *Behav Brain Res* 1997; 83: 97-105.
- Iglesias V, Alguacil LF, Alamo C, Cuenca E. *Effects of yohimbine on morphine analgesia and physical dependence in the rat*. *Eur J Pharmacol* 1992; 211: 35-8.

- Iglesias V, Alamo C, Cuenca E, Morales L, Pérez-García C, Alguacil LF. *Effect of oral yohimbine on withdrawal jumping behaviour of morphine-dependent mice*. *Addic Biol* 1998; 3: 459-63.
- Ito C, Onodera K, Sakurai E, Sato M, Watanabe T. *Effects of histamine agents on methamphetamine-induced stereotyped behavior and behavioral sensitization in rats*. *Psychopharmacol* 1997; 130: 362-7.
- Javitt DC, Zukin SR. *Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia*. *Am J Psych* 1991; 148: 1301-8.
- Karler R, Calder LD, Chaudhry IA, Turkkanis SA. *Blockade of reverse tolerance to cocaine and amphetamine by MK-801*. *Life Sci* 1989; 45: 599-606.
- Kieffer BL. *Opioids: first lessons from knockout mice*. *Trends Pharmacol Sci* 1999; 20: 19-25.
- Kihara T, Kaneto H. *Important role of adrenergic function in the development of analgesic tolerance to morphine in mice*. *Japan J Pharmacol* 1986; 42: 419-23.
- Kovacs GL, Acsai L, Tihanyi A, Tegedy G. *Catecholamine utilization in distinct mouse brain nuclei during acute morphine treatment, morphine tolerance and withdrawal syndrome*. *Eur J Pharmacol* 1983; 93: 149-58.
- Kristensen JD, Svensson B, Gordh T. *The NMDA receptor antagonist CPP abolishes neurogenic "wind-up pain" after intrathecal administration in humans*. *Pain* 1992; 51: 249-53.
- Kulkarni SK. *Clonidine and abstinence syndrome*. *Drugs Today* 1988; 24 (6): 411-9.
- Lange WR, Jasinski DR. *The clinical pharmacology of pentazocine and tripeleminamine (T's and Blues)*. *Problems of drug dependence*. *Adv Alcohol Subst Abuse* 1984; 5: 71-83.
- Lawrence D, Livingston A. *Opiate-like analgesic activity in general anaesthetics*. *J Physiol* 1981; 319: 52-3.
- Leza JC, Lizasoain I, Lorenzo P. *Effects of antihistaminics on naloxone-induced withdrawal in morphine-dependent mice*. *Psychopharmacol* 1990; 102: 106-11.
- Maldonado R. *Participation of noradrenergic pathways in the expression of opiate withdrawal: biochemical and pharmacology evidence*. *Neurosci Biobehav Rev* 1997; 21 (1): 91-104.
- Marek P, Ben-Eliyahu S, Gold M, Liebeskind JC. *Excitatory amino acid antagonists (kymrenic acid and MK-801) attenuate the development of morphine tolerance in the rat*. *Brain Res* 1991; 547: 77-81.
- Masukawa Y, Suzuki T, Misawa M. *Differential modification of the rewarding effects of methamphetamine and cocaine by opioids and antihistamines*. *Psychopharmacol* 1993; 111: 139-43.
- Monasty MS, Zinsmeister AR, Stevens CW, Yaksh TL. *Interaction of intrathecal morphine and ST-91 on antinociception in the rats: dose-response analysis, antagonism and clearance*. *J Pharmacol Exp Ther* 1990; 254: 383.
- Monroe PJ, Perschke SE, Crisp T, Smith DJ. *Evaluation of the interactions of serotonergic and adrenergic drugs with μ , δ , and κ opioid binding sites*. *Neurosci Lett* 1991; 133: 229-32.
- Morales L, Pérez-García C, Sancho I, Ambrosio E, Alguacil LF. *Effect of yohimbine on morphine place preference in the rat*. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1998; 358 (1 Suppl): R177.
- Morales L, Pérez-García C, Sancho I, Cano MV, Sánchez C, Ambrosio E, Alguacil LF. *Effects of the α -adrenoceptor antagonist yohimbine on U-50,488-induced analgesia and conditioned place aversion*. *Dolor* 1999; 14 (1 Suppl): 43.
- Morales L, Pérez-García C, Herradón G, Ambrosio E, Alguacil LF. *Yohimbine prevents δ opioid receptor-mediated analgesia and conditioned place preference in rodents*. Abstracts 3rd European Opioid Conference; Surrey; Reino Unido. 2000.
- Muley MP, Baisara JJ, Jadhav JH, Chandorkar AG. *Involvement of histaminergic mechanisms in the cataleptogenic effect of morphine in mice*. *J Pharm Pharmacol* 1982; 34: 34-7.
- Munsky P, Nosal R, Goldberg S. *Potentiation of the discriminative-stimulus effects of methamphetamine by the histamine H₁ receptor antagonist thioperamide in rats*. *Eur. J. Pharmacol.* 1998; 363: 93-101.
- Namir N, Polastron J, Allouche S, Hasbi A, Jauzac P. *The δ -opioid receptor in SK-N-BE human neuroblastoma cell line undergoes heterologous desensitization*. *J Neurochem* 1997; 68: 1764-72.
- Nutt DJ. *Addiction: brain mechanisms and their treatment implications*. *Lancet* 1996; 347: 31-6.
- Ocaña M, Barrios M, Baeyens JM. *Cromakalim differentially enhances antinociception induced by agonists of alpha2 adrenoceptors, γ aminobutyric acid_A, mu and kappa opioid receptors*. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 276: 1136-42.
- Oishi R, Nishibori M, Itoh Y, Saeki K, Fukuda T, Araki Y. *Histamine turnover in the brain of morphine-dependent mice*. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1988; 337: 58-63.
- Ossipov MH, Harris S, Lloyd P, Messineo E. *An isobolographic analysis of the antinociceptive effect of systemically and intrathecally administered combinations of clonidine and opiates*. *J Pharmacol Exp Ther* 1990; 255: 1107.
- Owen SM, Sturman G, Freeman P. *Modulation of morphine-induced antinociception in mice by histamine H₂-receptor ligands*. *Agent Actions* 1994; 41: C62-C63.

- Paech MJ, Pavy TJG, Orlikowski CEP, Lim W, Evans SE. *Postoperative epidural infusion: a randomized, double-blind, dose-finding trial of clonidine in combination with bupivacaine and fentanyl*. *Anesth Analg* 1997; 84: 1.323-8.
- Panula P, Yank HYT, Costa E. *Histamine containing neurons in the rat hypothalamus*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984; 81: 2.572-6.
- Pérez-García C, Morales L, Cano MV, Sancho I, Alguacil LF. *Effect of thioperamide on the conditioned place preference and the physical dependence induced by morphine in the rat*. *Pharmacol Rev Commun* 1999; 10: 291-8.
- Pierce RC, Kalivas PW. *A circuitry model of the expression of behavioral sensitization to amphetamine-like psychostimulants*. *Brain Res Rev* 1997; 25: 192-216.
- Rasmussen K, Aghajanian GK. *Withdrawal-induced activation of locus coeruleus neurons in opiate-dependent rats: attenuation of the nucleus paragigantocellularis*. *Brain Res* 1989; 505: 346-50.
- Rasmussen K, Fuller RW, Stockton ME, Perry KW, Swinford RM, Ornstein PL. *NMDA receptor antagonists suppress behaviors but not norepinephrine turnover on locus coeruleus unit activity induced by opiate withdrawal*. *Eur J Pharmacol* 1991; 197: 9-16.
- Robinson TE, Berridge KC. *The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction*. *Brain Res Rev* 1993; 18: 247-91.
- Sansone N. *Antihistaminic-opioid combination: effect on locomotor activity in mice*. *Pol J Pharmacol* 1988; 40: 513-23.
- Shannon HE, Su TP. *Effect of the combination of tripeleminamine and pentazocine at the behavioural and molecular levels*. *Pharmacol Biochem Behav* 1982; 17: 789-95.
- Shearman GT, Hynes M, Lal H. *Self-administration of clonidine by the rat*. En: Lal H, Fieldind S, editores. *Psychopharmacology of clonidine*. Liss: New York, 1981.
- Shimoyama N, Shimoyama M, Inturrisi CE, Elliott KJ. *Ketamine attenuates and reverses morphine tolerance in rodents*. *Anesthesiology* 1996; 85: 1.358-66.
- Shippenberg TS, Bals-Kubik R, Herz A. *Examination of the neurochemical substrates mediating the motivational effects of opioids: role of the mesolimbic dopamine system and D-1 vs D-2 dopamine receptors*. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 265: 53-9.
- Showalter CV. *T's and Blues: Abuse of pentazocine and tripeleminamine*. *J Am Med Assoc* 1980; 224: 1.224-5.
- Smith CB, Moises HC, Spengler RN, Hollingsworth PJ. *Changes in alpha 2-adrenoceptor number and function in brains of morphine-dependent rats*. *Eur J Pharmacol* 1989; 161: 111-9.
- Solomon RE, Gebhart GF. *Intrathecal morphine and clonidine: Antinociceptive tolerance and cross-tolerance and effects on blood pressure*. *J Pharmacol Exp Ther* 1988; 245: 444-54.
- Stevens CW, Monasky MS, Yaksh TL. *Spinal infusion of opiate and α -agonists in rats: tolerance and cross-tolerance studies*. *J Pharmacol Exp Ther* 1988; 244: 63.
- Suh HW, Song DK, Choi YS, Kim YH. *Effects of intrathecally injected histamine receptor antagonists on the antinociception induced by morphine, β -endorphin, and U50, 488H administered intrathecally in the mouse*. *Neuropeptides* 1996; 30: 485-90.
- Suh HW, Song DK, Choi YS, Kim YH. *Multiplicative interaction between intrathecally and intracerebroventricularly administered morphine for antinociception in the mouse: involvement of spinal and supraspinal histamine receptors*. *Pharmacol Rev Commun* 1997; 9: 85-92.
- Suzuki T, Yoshida E, Yoshii T, Koike Y, Misawa M, Yanamura S. *The effects of noscapine and chlopheniramine on physical dependence and antitussive activity of dihydrocodeine*. *Jpn J Psychopharmacol* 1988; 8: 337-43.
- Suzuki T, Masukawa Y, Misawa M. *Drug interactions in the reinforcing effects of over-the-counter cough syrups*. *Psychopharmacol* 1990; 102: 438-42.
- Suzuki T, Masukawa Y, Shiozaki Y, Misawa M. *Potentiation of pentazocine by tripeleminamine in rats*. *Psychopharmacol* 1991; 105: 9-12.
- Suzuki T, Takamori K, Misawa M, Onodera K. *Effects of histaminergic system on the morphine-induced conditioned place preference in mice*. *Brain Res* 1995; 675: 195-202.
- Suzuki T, Mori T, Takamori K, Onodera K, Misawa M. *Effects of histamine H1-antagonists on discriminative stimulus effects of cocaine and methamphetamine in rats*. *Behav Pharmacol* 1996; 7: 111-8.
- Suzuki T, Mori T, Tsuji M, Misawa M, Onodera K. *Generalization of D-, L- and DL-chlopheniramine and zolantidine to the discriminative stimulus effects of cocaine and methamphetamine*. *Behav Pharmacol* 1997; 8: 718-24.
- Tagashira E, Kachur JF, Carter WH, Dewey WL. *Pentazocine-tripeleminamine (T's and Blues) substitution studies in morphine-dependent rodents*. *J Pharmacol Exp Ther* 1984; 231: 97-101.
- Tagliamonte A, Gambarana C, De Montis MG. *NMDA receptor-dependent and -independent behavioural sensitization*. *Trends Pharmacol Sci* 1999; 20: 187-8.

- Tani N, Kaneko S, Minamikawa S, Miki H, Haga H. A clinical study of SS-BRON solution-W dependency. *Jpn J Alcohol Depend* 1984; 19: 205-10.
- Taylor JR, Lewis VO, Elsworth JD, Pivrotto P, Roth RH, Redmond Jr. *Yohimbine co-treatment during chronic morphine administration attenuates naloxone-precipitated withdrawal without diminishing tail-flick analgesia in rats.* *Psychopharmacol* 1991; 103: 407-14.
- Tseng L, Loh HH, Wei ET. *Effects of clonidine on morphine withdrawal signs in the rat.* *Eur J Pharmacol* 1975; 30: 93-9.
- Tzschentke TM. *Measuring reward with the conditioned place preference paradigm: a comprehensive review of drug effects, recent progress and new issues.* *Prog Neurobiol* 1998; 56: 613-72.
- Tzschentke TM, Schmidt W. *Does the noncompetitive NMDA receptor antagonist dizocilpine (MK801) really block behavioural sensitization associated with repeated drug administration?* *Trends Pharmacol Sci* 1998; 19: 447-51.
- Vanderschuren LJM. *Differential involvement of dopamine and glutamate neurotransmission in the induction and expression of behavioral sensitization.* On-line Proceedings of the 6th Internet Congress for Biomedical Sciences 2000. Universidad de Castilla-La Mancha: España, 2000. (disponible en URL: <http://www.uclm.es/inabis2000/symposia/files/179/index.htm>).
- Vanderschuren LJM, Schoffelmeer ANM, Mulder AH, De Vries TC. *Dizocilpine (MK801): use or abuse?* *Trends Pharmacol Sci* 19: 79-81.
- Varani K, Beani L, Bianchi C, Borea PA, Simonato M. *Changes in [³H]-UK 14304 binding to alpha 2-adrenoceptors in morphine-dependent guinea-pigs.* *Br J Pharmacol* 1995; 116: 3125-32.
- Wagner U, Segura-Torres P, Weiler HT, Husto IP. *The tuberomammillary nucleus region as a reinforcement inhibiting substrate: facilitation of ipshypothalamic self-stimulation by unilateral ibotenic acid lesions.* *Brain Res* 1993; 613: 269-74.
- Wei ZY, Karim F, Roerig SC. *Spinal morphine/clonidine antinociceptive synergism: involvement of G proteins and N-type voltage-dependent calcium channels.* *J Pharmacol Exp Ther* 1996; 278: 1392-407.
- Wilcox GL, Carlsson KH, Jochim A, Jurna I. *Mutual potentiation of antinociceptive effects of morphine and clonidine on motor and sensory responses in rat spinal cord.* *Brain Res* 1987; 405: 84.
- Wolf ME. *The role of excitatory amino acids in behavioral sensitization to psychomotor stimulants.* *Prog Neurobiol* 1998; 54: 6.679-720.
- Wolf ME. *NMDA receptors and behavioural sensitization: beyond dizocilpine.* *Trends Pharmacol Sci* 1999; 20: 188-9.
- Wong C. *The possible involvement of adrenoceptors in the intestinal effect of morphine in mice.* *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1984; 11: 605-10.
- Yamazaki A, Kaneto H. *Single dose tolerance to the analgesic effect of clonidine and cross-tolerance between morphine and clonidine.* *Jpn J Pharmacol* 1985; 39: 461.
- Zimmermann PK, Privou C, Wagner U, Huston J. *Lateralized attenuation of hypothalamic self-stimulation after injecting histamine synthesis blocker α -FMH into the E2 tuberomammillary subnucleus.* *Brain Res* 1997; 44: 85-90.