

# Los psicoestimulantes, farmacología y dependencia a las drogas, de la molécula al comportamiento.

LUIS STINUS.

Neurobiólogo, Director del Laboratorio de Neuropsicobiología de las desadaptaciones.  
Universidad de Bordeaux II, UMR CNRS-5541.

Traducido por Antonio Muñoz Casado.

## Introducción.

El objeto de este artículo es dar una idea general de los conocimientos científicos concernientes a la toxicomanía a psicoestimulantes como la anfetamina y la cocaína. Debe quedar muy claro que estos estudios no deberían ser separados del análisis de factores ambientales, afectivos y psicológicos que empujan al individuo a debutar en una toxicomanía. La toxicomanía es una patología que, una vez instalada, dura varios años. Se caracteriza por la alternancia de episodios de dependencia durante los cuales el sujeto consume de manera compulsiva la droga y de desintoxicaciones seguidos de periodos de abstinencia más o menos largo. La recaída es uno de los aspectos esenciales de la toxicomanía. Por esta razón, las toxicomanías son consideradas como enfermedades crónicas.

Los ámbitos de investigación que son abordados por los diferentes enfoques neurobiológicos son los siguientes:

- Determinación de las sustancias neurobiológicas que conducen a los efectos apetitivos de las drogas.
- Puesta en evidencia de las diferencias individuales sean endógenas, o sean producidas por factores externos como el estrés o la exposición previa a las drogas.

- Análisis de los efectos a largo plazo de las primeras experiencias de la droga (fenómeno de sensibilización) o de su toma compulsiva (estado de dependencia).
- Análisis de las consecuencias de la abstinencia a las drogas en el sujeto dependiente.
- Análisis de los efectos condicionados de las drogas. Sabemos ahora, que ciertas situaciones ambientales son capaces de provocar, por su sola presencia, una necesidad imperiosa de droga (**CRAVING**) que va a ocasionar la recaída del sujeto, incluso si lleva abstinentemente varias semanas o varios meses. Se trata de situaciones contextuales que en el pasado han sido asociadas a los efectos agradables de la droga o al contrario a los efectos

aversivos del estado de síndrome de abstinencia.

## **Los modelos animales para la puesta en evidencia de los efectos apetitivos de la cocaína o de la anfetamina.**

### **1) Medida de la actividad locomotora de las ratas.**

La anfetamina y la cocaína son psicoestimulantes que, cuando son inyectados en las ratas, producen modificaciones muy importantes de su comportamiento. El efecto psicoestimulante puede ser detectado muy fácilmente colocando a la rata en una jaula provista de células fotoeléctricas. El número de interrupciones de los haces nos permite cuantificar los efectos de la droga. Además de este análisis cuantitativo, es posible medir más específicamente la actividad exploratoria de los animales emplazándolos en jaulas cuyas paredes estén provistas de orificios. La administración de anfetamina o de cocaína aumenta considerablemente la actividad exploratoria de las ratas. En otros términos, los psicoestimulantes aumentan la interacción del sujeto con el entorno. Como lo veremos más abajo, la simple medida de la actividad locomotora revela diferencias interindividuales considerables en lo que concierne a la intensidad de los efectos de las drogas.

### **2) Medida de los efectos apetitivos de las drogas.**

Entre los diversos enfoques utilizados para evaluar los efectos apetitivos de una droga, el proceso de condicionamiento o de preferencia de espacio es una de las más interesantes (20,21). No se trata propiamente dicho de un modelo de toxicomanía porque no se da al animal la posibilidad de autoadministrarse una

droga, pero permite evaluar la intensidad del recuerdo, del valor hedónico que una sustancia inyectada deja al animal. En estas experiencias, la rata es emplazada en una jaula con varios compartimentos que puede distinguir por el color de las paredes, la textura del revestimiento del suelo y por diferentes olores. Durante una primera sesión, el animal va a explorar estos diversos compartimentos de manera equivalente. En una segunda etapa, el animal será confinado en un compartimento después de la inyección de droga y al día siguiente en otro compartimento después de una inyección de disolvente. El objetivo de esta fase de condicionamiento es asociar los efectos de la droga a un entorno particular. Más tarde, durante la tercera fase, al animal será reintroducido en la caja con libre acceso a los diferentes compartimentos. Durante esta fase llamada de test, el animal no recibirá ninguna inyección. La modificación de su preferencia para los diversos compartimentos revelará el valor reforzante de la sustancia testada. Si el animal prefiere el compartimento asociado a la inyección de la droga, esta será calificada de reforzante. Este es el caso particular de la anfetamina y de la cocaína pero también de los opiáceos como la morfina y la heroína. Al contrario, si la rata es confinada en un compartimento cuando está con falta de droga, el animal evitará este entorno. Este protocolo experimental permite además testar un animal mucho tiempo después de la fase de condicionamiento. Es así que una rata volverá de forma preferencial al compartimento donde recibió una droga (psicoestimulante u opiácea) varios meses después de su inyección, revelando así la intensidad de los efectos y del recuerdo dejado por la droga (KOOB 1995).

### **3) Medida del comportamiento de autoadministración intravenosa.**

El modelo experimental de autoadministración de drogas toma en consideración una variable medible que se parece a la toma compulsiva de drogas en los toxicomanos. Estos estudios se refieren a las propiedades reforzantes de las drogas que se manifiestan por un comportamiento activo del animal con vistas a proveerse de esta sustancia. En general las drogas son introducidas por vía intravenosa con la ayuda de un cateter intracardiaco que se implanta fijo e introducido por la vena yugular externa. Después de la recuperación postoperatoria, el animal se coloca en una jaula de experimentación y conectado a un sistema de inyección que él activara a voluntad pulsando sobre un pedal. Durante las primeras sesiones, el animal activara fortuitamente el pedal y recibira una inyección de droga. Si los efectos de esta son agradables, la rata va a aumentar sus respuestas afin de inyectarse

mas y mas droga (KOOB 1995). Uno de los objetivos esenciales de los modelos de autoadministración ha sido conocer el soporte neuroanatomico y los sistemas de neurotransmisores implicados en los efectos reforzantes de las drogas. Un segundo aspecto de los estudios de autoadministración consiste en determinar la predisposición individual a la toxicomania. Como en el hombre, existen importantes diferencias individuales en cuanto al establecimiento de la dependencia. El estudio de la adquisición del comportamiento de autoadministración ha permitido hacer resaltar en los animales importantes diferencias de vulnerabilidad a la droga. Este modelo intenta despejar características neurobiológicas propias de los animales potencialmente toxicomanos, y deducir eventuales factores predictivos (DEMNIERE et coll. 1989, PIAZZA et coll. 1989, 1990). Finalmente, la autoadministración intravenosa permite medir el valor hedónico de la droga. En esta situación experimental, el numero de pulsaciones sobre el pedal necesarios para desencadenar la inyección de la droga va a aumentar a lo largo de la sesión. Una rata es capaz de apoyar varios centenares de veces para obtener la droga. Aquí también las diferencias individuales observadas son considerables.

### **Anatomía y funcionamiento de las neuronas dopaminérgicas.**

Los psicoestimulantes aumentan la actividad de las neuronas que utilizan la dopamina como neurotransmisor. En este párrafo describiremos de entrada la anatomía y el funcionamiento de las neuronas dopaminérgicas.

#### **1) Localización cerebral de las neuronas dopaminérgicas.**

El cerebro está constituido por diez mil millones de neuronas, las neuronas dopaminérgicas del cerebro son algunos millones. Son sistemas neuronales filogenéticamente muy antiguos que se encuentran en toda la escala animal y siempre en el mismo lugar. Las neuronas dopaminérgicas están organizadas en grupos celulares bien diferenciadas y descritas por primera vez por Dahström y Fuxe en 1964. Son neuronas muy ramificadas que actúan a menudo sobre varios niveles del cerebro. Los dos principales grupos dopaminérgicos situados en la unión del mesencéfalo y del diencefalo son el sistema nigro-estriado (designado por A8 y A9) y el sistema meso-cortico-limbico (grupo A10).

Las neuronas A8 y A9 nacen en la sustancia negra (parte ventro-lateral del mesencéfalo) y se proyectan sobre el cuerpo estriado. Juegan un papel

esencial en la regulación de las funciones motoras. La degeneración de las neuronas del nigro-estriado es responsable de la enfermedad de Parkinson.

Los cuerpos celulares de las neuronas dopaminérgicas A10 (DA-A10) están situados en el área tegmental ventral (ATV), entre las dos sustancias negras. Sobre estas neuronas actúan las drogas como la amfetamina y la cocaína. Las neuronas DA-A10 se proyectan sobre el conjunto de estructuras del sistema límbico: el núcleo accumbens, los tubérculos olfativos, la amígdala, el septum, el hipocampo y el córtex frontal. A menudo son neuronas ramificadas que inervan varias de estas estructuras. Reciben directa ó indirectamente información de todo el organismo. Simplificando al máximo, podríamos decir que tienen un papel de jefe de orquesta en el concierto cerebral, particularmente en lo relativo al humor, al valor hedónico de los estímulos (placer), la vigilia, la atención, la actividad cognitiva y la memoria. Las manifestaciones productivas de la esquizofrenia, los episodios maníacos, las crisis delirantes, la hiperquinesia en los niños parecen asociados a estas neuronas. En sentido opuesto, las manifestaciones deficitarias de la esquizofrenia (anhedonia, retraimiento), algunos estados depresivos, corresponderían entre otras a su hipoactividad. Todo aumento de la actividad de las neuronas DA-A10, en particular en la región del núcleo accumbens, va asociado a sensaciones de placer, estas regiones son el blanco privilegiado de los psicoestimulantes.

## **2) Funcionamiento de las neuronas dopaminérgicas.**

La dopamina (DA), como las otras monoaminas (noradrenalina y serotonina), no cruzan la barrera hemato-encefálica. La enzima llave de la síntesis de la DA es la tirosina-hidroxilasa que transforma la tirosina circulante en L-Dopa, que después será descarboxilada en DA por la enzima DOPA-decarboxilasa. Mientras que las descarboxilasas son enzimas poco específicas, la tirosina hidroxilasa es la enzima de la etapa limitante de la síntesis de la DA. La DA sintetizada es almacenada en vesículas. Bajo el efecto del potencial de acción que va del cuerpo celular a la terminación, las vesículas se adhieren a la membrana sináptica al nivel de las terminaciones y la liberación de la DA se hará por exocitosis.

En la hendidura sináptica la DA entra en contacto con los receptores dopaminérgicos. La riqueza y la pertinencia de una información residen en parte en su brevedad, que permite la sucesión rápida de otros estímulos. Para asegurar la brevedad de la presencia de la DA liberada en la hendidura sináptica, varios mecanismos contribuyen a su eliminación:

- La DA liberada en la sinapsis es rápidamente recaptada por la intermediación de un sistema muy potente, que utiliza un transportador muy específico a través de la membrana. La DA podrá ser así reutilizada.

- La DA es captada por las células gliales vecinas.

- Finalmente, la DA puede ser inactivada por vía enzimática por la catecol-metil-

transferasa en ácido homovanílico.

La recaptura efectuada por las terminaciones nerviosas representa un 80% de la DA liberada. Esta recaptura se hace por un transportador específico de la DA que ha sido clonado recientemente. Podemos imaginar fácilmente las consecuencias catastróficas que puede tener el bloqueo de esta vía de inactivación. Como lo veremos, es el blanco de la cocaína y de la anfetamina.

### **Bases neurobiológicas de los efectos apetitivos de los psicoestimulantes.**

Los psicoestimulantes son sustancias que facilitan la transmisión sináptica del conjunto de neuronas monoaminérgicas (noradrenalina, dopamina y serotonina). En este párrafo demostraremos que la acción de estas drogas sobre la actividad de las neuronas dopaminérgicas es la clave de su poder adictivo.

#### **1) Estudios en los que intervienen la lesión específica de las neuronas DA-A10.**

Es posible destruir específicamente las neuronas DA-A10 por inyección intracerebral de una neurotoxina, la 6-hidroxidopamina. La inyección de este producto en la región del cuerpo celular (en el área tegmental ventral), o en las regiones donde se proyectan (núcleo accumbens) destruye de forma irreversible a estas neuronas.

Ha sido demostrado que la lesión de las neuronas DA-A10 produce un estado de anhedonia intensa. Además, los efectos psicoestimulantes de la cocaína y de la anfetamina ya no están presentes y la preferencia de lugar producida por estas drogas está abolida (desaparición de los efectos apetitivos). Finalmente, los animales cuyas neuronas DA-A10 han sido destruidas, ya no se autoadministran más estas drogas (desaparición de los efectos reforzantes). Más específicamente, se ha demostrado que son las terminaciones dopaminérgicas

del núcleo accumbens las que están implicadas en los efectos apetitivos y reforzantes de la cocaína y de la anfetamina (KOOB 1992).

Al contrario de lo que acabamos de ver, la lesión específica de las neuronas de noradrenalina o de serotonina no atenúan el poder adictivo de los psicoestimulantes. En lo que concierne a la lesión de las neuronas serotoninérgicas, es interesante resaltar que estos animales son mucho más sensibles a los efectos apetitivos y reforzantes de los psicoestimulantes (SIMON y coll 1980).

#### **2) Estudios de ratones transgénicos desprovistos del transportador de la dopamina.**

Después de varios años, el desarrollo de la biología molecular ha permitido la creación de ratones homocigóticos por recombinación homóloga para los que el gen que codifica el transportador de la dopamina ha sido eliminado (GIROS y coll. 1996). El sistema de

recaptación intraneuronal es inoperante y la DA liberada queda presente en el espacio sináptico durante un tiempo 100 veces más importante que en el animal testigo. Estos animales son permanentemente hiperactivos, pero cualquiera que sea la dosis de cocaína o de anfetamina inyectada, ningún efecto psicoestimulante de estas drogas se podrá observar. Este estudio muestra sin ninguna ambigüedad que los efectos apetitivos y reforzantes de la cocaína y de la anfetamina son la consecuencia del bloqueo del transportador de la dopamina.

En lo que concierne a la anfetamina, además de este efecto inhibitorio de la recaptación intraneuronal de DA, esta sustancia es capaz de provocar la liberación pasiva de DA, reforzando así el primer efecto.

En la rata, los efectos psicoestimulantes de la cocaína son relativamente cortos (10 a 15 min.) mientras que los de la anfetamina son mucho más largos (120 min.).

### **3) Medida de la liberación intracerebral de dopamina.**

Los nuevos enfoques experimentales de la neuroquímica que utilizan las técnicas de microdialisis y de voltametría intracerebral han demostrado, por un lado, que la inyección de cocaína o de anfetamina aumentaría considerablemente la DA extracerebral y por otro lado, que la duración de estos efectos sería idéntica a la de los psicoestimulantes.

### **4) Otras sustancias adictivas también actúan sobre las neuronas dopaminérgicas.**

Los efectos adictivos de los opiáceos (morfina, heroína) son consecuencia de la estimulación de los receptores opiáceos del tipo  $\mu$ . También aquí, las dos regiones esenciales son el núcleo accumbens y el área tegmental ventral. Los efectos de los opiáceos en el núcleo accumbens son independientes de la actividad dopaminérgica del cerebro. Al contrario, en el área tegmental ventral, la estimulación de los receptores  $\mu$  situados sobre las terminaciones inhibitorias de las GABA, va a disminuir la actividad de estas neuronas GABA, lo que tendrá como consecuencia la liberación de las neuronas DA de sus influencias inhibitorias y por tanto su hiperactividad con aumento de la liberación de DA, en particular en el núcleo accumbens. Esto es lo que podríamos llamar el componente psicoestimulante dopaminérgico de la morfina y de la heroína (STINUS y coll. 1992, STINUS 1995).

La activación de las neuronas dopaminérgicas en el área tegmental ventral (DA-A10) está igualmente implicada en los efectos adictivos de la nicotina. A pequeñas dosis, la nicotina en la rata produce efectos psicoestimulantes que se traducen por un aumento de su actividad y de su interacción con el entorno. Por otro lado, la rata puede desarrollar una autoadministración intravenosa de nicotina. Experiencias recientes (lesión de las neuronas DA-A10, inyección intracerebral de antagonistas nicotínicos) muestran que estos efectos adictivos son la consecuencia de la estimulación de los receptores nicotínicos situados en el área tegmental ventral y que esto tiene como consecuencia la activación de las neuronas DA-

A10 y un aumento de la liberación de DA en el núcleo accumbens.

### **5) Las neuronas dopaminérgicas DA-A10 y el eje corticotropo.**

La corticosterona, liberada en la periferia, atraviesa la barrera hemato-encefálica y va a actuar sobre el cerebro estimulando los receptores de la corticosterona (tipo I y tipo II). En el cerebro, la mayor concentración de receptores del tipo II ha sido puesta en evidencia sobre los cuerpos celulares de

las neuronas DA-A10 en el mesencéfalo ventral. La estimulación de estos receptores produce la activación inmediata de la liberación de DA, particularmente en el núcleo accumbens. El estrés y los psicoestimulantes estimulan el eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal aumentando así la liberación de corticoides a la periferia. Esta acción común sobre el eje corticotropo podría participar en los efectos cruzados entre el estrés y los psicoestimulantes en los procesos de sensibilización que analizaremos más abajo (DEROCHE y coll. 1997, MARINELLI y coll. 1997, PIAZZA y coll. 1996).

### **Vulnerabilidad a las drogas. Diferencias individuales.**

En el hombre como en el animal las diferencias individuales de sensibilidad a las sustancias farmacológicamente activas en general, y a las drogas de abuso en particular, son evidentes. Hay personas, en las que las drogas tienen poco efecto y para un número de casos limitados son insípidas y algunas veces incluso desagradables. Otras personas encuentran que estas sustancias producen efectos agradables, pero pueden consumir la droga de manera controlada (episódica o regularmente, pero de forma espaciada). Se trata de un uso recreativo que no implica la alineación del individuo. En este caso, no hay realmente hábito (obligación para el cuerpo) y el sujeto controla su comportamiento. Finalmente para un número limitado de sujetos, desde los primeros encuentros, los efectos son tan intensos que el sujeto va a perder rápidamente el control del consumo.

La mayoría de las desadaptaciones comportamentales son la resultante de varios procesos interactivos entre un estado predisponente confiriendo una cierta vulnerabilidad al organismo y el reencuentro de factores precipitantes haciendo nacer una situación que sobrepasa las capacidades de ajuste del individuo (DAY y coll. 1987). Entre estos factores, es posible citar predisposiciones genéticamente ligadas o predisposiciones adquiridas por ejemplo en el curso del desarrollo por la exposición a ciertos agentes del entorno, virales o ciertos tóxicos o bien, por modificaciones de algunos marcadores biológicos (hormonas sexuales, corticoides). De la misma manera, el reencuentro repetido con ciertos agentes farmacológicos, tales como los psicoestimulantes u otras drogas, no quedan sin consecuencias para el individuo.

Estas mismas diferencias son observadas en los animales. Existen cepas de ratas y de ratones que van a consumir de forma compulsiva la cocaína, la

anfetamina, los opiáceos y el alcohol mientras que otras cepas son completamente insensibles a estas drogas. Esto sugiere una predisposición de origen genético.

Estas diferencias considerables pueden ser detectadas en el seno de una misma población de animales. Si tomamos una población de 100 ratas y medimos las modificaciones del comportamiento producidas por la inyección de anfetamina, observamos un reparto gaussiano de los animales: 88% de las ratas presentan reacciones "normales" y homogéneas; en el 6% de ellas, la droga no tiene absolutamente ningún efecto; finalmente otro 6% desarrollan efectos extremadamente importantes y su reactividad a la droga es muy rápida. Si estos animales tienen la posibilidad de autoadministrarse drogas, los animales poco reactivos de la experiencia precedente no la consumirán, los animales normalmente reactivos van a aprender poco a poco a inyectarse droga, finalmente los animales muy reactivos van a desarrollar desde los primeros encuentros con la anfetamina una autoinyección compulsiva.

Ha sido demostrado que las ratas más sensibles a los efectos de las drogas tienen neuronas dopaminérgicas y un eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal hiperactivo. Sometidos a situaciones de stress estos animales tienen tasas circulantes de corticoides más importantes y durante más tiempo que los animales dichos normales o hiporeactivos. En las ratas no respondedoras la inyección de corticosterona facilita la toma de la droga, mientras que al contrario los animales muy sensibles a las drogas ven su vulnerabilidad disminuida si son tratados con antagonistas de receptores de corticoides del tipo II (DEROCHE y coll. 1997, MARINELLI y coll. 1997, PIAZZA y coll. 1996).

La sensibilidad a las drogas puede ser modificada por factores externos. El stress o la exposición previa a la anfetamina va a transformar ratas no respondedoras, en animales hipersensibles que van a desarrollar rápidamente una autoadministración de anfetamina. En las ratas, igualmente ha podido ser demostrado que una experiencia de stress in utero, modifica la reactividad de estas. Las ratas que han sido sometidas a stress durante los 10 últimos días de la gestación darán vida a pequeños que serán mucho más reactivos a los efectos de la anfetamina que los nacidos de madres no stressadas. Aquí también se ha demostrado que el aumento de la vulnerabilidad a la droga estaba asociado a la hiperactividad del eje corticotropo y de las neuronas dopaminérgicas (HENRY y coll. 1995). El aislamiento o la privación social produce los mismos efectos (AHMED y coll. 1995).

### **Consecuencias de la administración repetida: la sensibilidad comportamental.**

Las modificaciones del medio exterior, que sobrevienen de forma repetida, pueden ser el origen de modificaciones a largo plazo, del funcionamiento del sistema nervioso. Esta plasticidad neuronal juega un papel esencial en la adaptación comportamental puesto que permite al organismo modificar su comportamiento en función de experiencias pasadas. Sin embargo, en algunos casos donde la capacidad de ajuste del organismo están sobrepasadas (stress, toma de droga), puede ser la fuente de desadaptaciones.

La sensibilidad comportamental inducida por la anfetamina es un buen ejemplo de estos fenómenos de desadaptación. Sería suficiente para una rata 5 inyecciones de anfetamina

para constatar que progresivamente los efectos psicoestimulantes de la droga aumentan considerablemente. Uno de los aspectos mas interesantes, es que despues de esta experiencia de la droga, los animales se autoadministraran anfetamina de manera compulsiva incluso a dosis minimas ineficaces para las ratas testigos, y manifestaran esta vulnerabilidad hasta su muerte. Como hemos dicho mas arriba, un stress prenatal es capaz por él mismo de desencadenar esta sensibilización. El estudio del funcionamiento de las neuronas dopaminergicas muestra que en estos animales, las neuronas dopaminergicas son hipereactivas. El papel del entorno donde se efectua el reencuentro con la droga es fundamental. En efecto, no es mas que en este medio donde se manifestara la sensibilización comportamental (efecto condicionado de las drogas). Si estos animales recibieran la anfetamina en un entorno nuevo, van a comportarse como si fuera la primera vez que la recibieran (AHMED y coll. 1993).

Otro aspecto esencial de estos estudios es la aparición de sensibilidad cruzada. Las ratas vueltas hipereactivas con la anfetamina lo seran igualmente con la morfina, la nicotina o stress. Esto no debe sorprendernos cuando sabemos que todas estas agresiones actuan, directa o indirectamente, aumentando la liberación de dopamina en el nucleo accumbens.

Los mecanismos neuronales responsables de esta sensibilización estan actualmente en estudio. Los primeros resultados indican que en las ratas sensibilizadas, los ARNm codificantes de la tiroxina hidroxilasa estan

aumentados y que la repetición de la liberación dendritica de DA inducida por la anfetamina o el stress, aumenta la reactividad de las aferencias activadoras glutaminergicas de las neuronas DA-A10 (CADOR y coll.1992, BONHOMME y coll. 1995, BJIJOU y coll. 1996).

### **Dependencia a la cocaína y síndrome de abstinencia.**

Actualmente esta claro, que el consumo repetido de psicoestimulantes puede ocasionar en algunos sujetos el desarrollo de un estado psicotico paranoide clinicamente similar a ciertas formas de esquizofrenia (ROBINSON 1991). Y la sensibilización comportamental a estas drogas esta considerada como un modelo de estudio de psicosis paranoides y esquizofrenias asi como de toxicomanias (ELLINWOOD 1967; POST y WEISS 1988; POST 1992).

Es muy dificil poner en evidencia en los animales, un síndrome de abstinencia comportamental debido al cese de la toma de anfetamina o cocaína. Una de las razones es, ciertamente, que no estudiamos a los animales en terminos de interacciones sociales. Sin embargo, diversos enfoques experimentales han puesto en evidencia modificaciones a largo plazo del funcionamiento del sistema nervioso central. En el sistema limbico se encuentra un conjunto de estructuras llamadas "**REWARD SYSTEM**". Las neuronas dopaminergicas DA-A10, de las que hemos hablado antes, forman parte de este conjunto. En terminos simples, cuando estas estructuras son estimuladas, se producen reacciones de placer. Es posible que poniendo electrodos de estimulación en estas regiones, obtengamos un comportamiento de autoestimulación electrica muy intenso. Si estos electrodos son emplazados en el area tegmental ventral, donde se encuentran los cuerpos celulares de las neuronas DA-A10, o en el

hipotalamo lateral, la rata seria capaz de provocar la estimulación mas de 5.000 veces en una hora. Con tal dispositivo, y haciendo variar la intensidad de la estimulación, podemos determinar el umbral de excitabilidad de estas estructuras. Se ha demostrado en la rata, que la carencia de cocaína producida por el cese de la autoadministración de cocaína, disminuye considerablemente la excitabilidad de estas estructuras. En otros terminos, para producir una sensación de placer, seria necesario ofrecer al animal estimulaciones de intensidad mas fuerte (MARKOU y coll. 1991). La utilización de tecnicas de microdialisis intracerebral a demostrado que durante la desintoxicación de la cocaína, la actividad de la neuronas dopaminergicas

esta fuertemente deprimida. Estos dos estudios demuestran que la desintoxicación de los estimulantes produce un estado de anhedonia intenso. Esta anhedonia es considerada como un factor estimulador esencial de la necesidad imperiosa de la droga (CRAWING) que empuja al individuo al mantenimiento de la toxicomania (ROBINSON y coll. 1993).

### **La recaída, los factores predisponentes y los factores precipitantes.**

La adicción al toxico esta asociado a consecuencias deletéreas para el individuo y la sociedad. Y numerosos toxicomanos luchan contra su toxicomania, sea solos haciendo alternar a los periodos de consumo excesivo, periodos de abstinencia voluntarios mas o menos largos, sea buscando ayuda en las comunidades anonimas o bien pidiendo otros tratamiento a los diversos facultativos de origen medicos o paramedicos. La toma de conciencia de las consecuencias negativas de la toma de drogas constituye generalmente el motor para salir de la toxicomania. A pesar de esto, en la mayoria de casos el toxicomano recae despues de un periodo de abstinencia mas o menos largo. Por esta razón, algunos consideran la toxicomania como una enfermedad cronica con la misma clasificación que la diabetes o la hipertensión arterial, acompasada por episodios de remisión alternando con episodios de recaída. Estudiar los determinantes de la recaída es indispensable. no solamente para comprender mejor la toxicomania, sino para desarrollar modalidades terapeuticas centradas en la prevención de la recaída a largo plazo (O'BRIEN y coll. 1992). Este enfoque se distingue de los enfoque terapeuticos convencionales centrados en la fase de desintoxicación.

Por estas razones, la recaída ha pasado, poco a poco, al rango de objeto de investigación de pleno derecho (BÜHRINGER 1994). Aunque en extremo, esta actitud ha tenido el merito de marcar el comienzo de un estudio objetivo de sus determinates. Entre los cuales convendria distinguir los factores predisponentes de los factores precipitantes de la recaída. Los factores predisponentes son mal conocidos. La severidad y la cronicidad de la toma de la droga, las condiciones socio-economicas, la presencia de desordenes psiquiatricos asociados y la motivación inicial para la abstinencia modifican ciertamente los efectos de un tratamiento y el pronostico de la recaída. Pero la relación de causalidad es mal conocida. Los factores precipitantes son mejor

conocidos. Tres grandes factores parecen jugar un papel preponderante: la droga misma, el stress y los efectos condicionados, es decir los estímulos asociados de manera repetida a la toma de la droga o a los episodios de abstinencia.

La utilidad de un modelo animal para el estudio de la recaída es triple: de una parte, por el dominio de las variables experimentales, permiten aislar e identificar las variables pertinentes. Por otra parte, en los hombres, los datos provienen de estudios retrospectivos (memoria autobiográfica), en los animales el estudio recae directamente sobre el comportamiento observable y las variables ambientales susceptibles de influenciarlo. Finalmente, un modelo animal es útil para explorar las bases neuropsicobiológicas (relación estructura función) y neurofarmacológica (relación neuromediador comportamiento) de la recaída.

Las investigaciones en este campo no han hecho más que comenzar. El modelo animal utilizado es el siguiente: las ratas aprenden a autoinyectarse cocaína, cuando el comportamiento se ha estabilizado se procede a extinguirlo, que es lento de conseguir. Para esto, el animal se introduce cada día en una jaula de experimentación (el sistema de inyección ya no contiene droga) y medimos el número de apoyos sobre el pedal. Al cabo de 2 o 3 semanas, el animal se desinteresa del pedal. Las intervenciones experimentales son aplicadas antes de introducir la rata en la jaula y medimos su consecuencia sobre el comportamiento de las ratas. Se ha podido demostrar que con una sola inyección de una mínima dosis de cocaína, la aplicación de stress, o la presencia de un ruido o un olor que había sido asociado a los efectos de la droga, era suficiente para provocar en el animal un comportamiento caracterizado por apoyos frenéticos sobre el pedal y durante varias horas (AHMED y coll. 1997). Para terminar, recientemente se ha probado que la administración de corticosterona provoca la recaída de manera dosis dependiente (DEROCHE y coll. 1997).

## **CONCLUSIONES.**

Los psicoestimulantes producen los efectos apetitivos por aumento de la transmisión dopaminérgica de las neuronas mesocorticolímbicas. La vulnerabilidad a estas drogas

depende de la reactividad de estas neuronas dopaminérgicas y de la actividad del eje corticotrópico. El estado de abstinencia a la cocaína o a la anfetamina se caracteriza por un estado de anhedonia provocado por la depresión de la actividad de las neuronas dopaminérgicas. La recaída del toxicomano desintoxicado puede explicarse entre otros por la activación de estos sistemas. Estos efectos pueden ser provocados por la droga misma, por situaciones de stress o por acontecimientos ambientales, asociados en el pasado, a los efectos agradables de la droga o desagradables de la abstinencia.