

ORIGINAL Neurobiología de la adicción a las drogas de abuso

J.A. Gil-Verona^a, J.F. Pastor^a, F. de Paz^a, M. Barbosa^a, J.A. Macías-Fernández^b,
M.A. Maniega^c, L. Rami-González^d, S. Cañizares-Alejos^d

NEUROBIOLOGY OF ADDICTION TO DRUGS OF ABUSE

Summary. Objective. In this review we study drug addiction from a neurobiological point of view, emphasizing the dopamine hypothesis. This is basic to explain how a genetic feature is related with an alteration of this neurotransmitter and can connect with environmental factors to develop the addiction problem. Development. Toxic addiction is defined as the physical or psychophysiological dependence on a special chemical substance, whose suppression arouses deprivation symptoms in the person. The study of addiction to different drugs gives us a new approach for knowing the strengthening systems. Because even though we do not know precisely the nervous mechanism of these substances that cause pleasure, we suppose that they are in the same place as rewarding and strengthening the behaviour mechanisms. In this way the dopamine hypothesis has been developed: in this hypothesis drug addiction is closely connected with a genetic upset of this neurotransmitter, so there is a defect in the reward system. This in turn stimulates the substance abuse that increases the brain's dopamine levels. Conclusion. Knowing the neurobiological mechanisms involved in addiction and its relation with dopamine and the reward system can help us understand that problem and aid the rational development of treatment. [REV NEUROL 2003; 36: 361-5]

Key words. Addiction. Dopamine. Mesocortical-limbic circuit. Neurobiology. Nucleus accumbens. Punishment system. Reward system.

INTRODUCCIÓN

La adicción a diferentes sustancias se ha convertido en un problema muy importante en nuestra sociedad. El informe mundial sobre drogas de la ONU señalaba el pasado año que alrededor de 180 millones de personas eran adictas a las drogas ilegales, lo que suponía el 4,2% de la población mundial; la mayor parte son adictos al cannabis o sus derivados (144 millones), 29 millones a las anfetaminas, 14 a la cocaína y alrededor de 13,5 a los opiáceos, de los que casi nueve son adictos a la heroína [1]. Esto ha llevado a decir a algunos autores que la adicción a las drogas de abuso es el problema psiquiátrico más común [2], y ha alcanzado el rango de problema social [3].

En relación con el complejo problema de la adicción nos podemos formular las siguientes preguntas:

- ¿Por qué hay ciertas sustancias que tienen el poder de hacernos sentir tan bien (al menos al principio)?
- ¿Por qué hay ciertas personas que se hacen literalmente esclavos del alcohol, cocaína, nicotina u otras sustancias, mientras otras pueden tomarlas o dejarlas?

Las respuestas a estas complejas e interesantes preguntas se engloban bajo lo que se conoce como 'neurobiología de la adicción'.

DESARROLLO

El problema de la adicción a las drogas de abuso, desde el punto de vista neurobiológico, nos ofrece un gran reto, no porque el consumo de sustancias de forma compulsiva sea algo nuevo, ya

que esto ocurre desde hace mucho tiempo, sino porque requiere un abordaje desde varios niveles del conocimiento científico para su correcta comprensión, por ejemplo desde el punto de vista neurobiológico, psicológico, sociológico, etc. No olvidemos que la neurobiología tiene una limitación importante: relevantes factores sociales, culturales y antropológicos, que contribuyen a condicionar los fenómenos psicocerebrales, quedan fuera de nuestra consideración. Por lo tanto, para entender totalmente un comportamiento, como es el de la adicción, deberíamos abordarlo desde una posible antropología omnicomprensiva [4,5]. En este artículo lo abordaremos sólo desde la perspectiva neurobiológica.

¿QUÉ ENTENDEMOS POR ADICCIÓN?

Etimológicamente viene del latín *addicere* (añadir, hacer sumación). En la antigua Roma, el *addictus* era aquel que habiendo contraído una deuda y no habiéndola saldado se convertía en esclavo de su acreedor como forma de pago.

La adicción se define como la dependencia física o psicofisiológica de una determinada sustancia química cuya supresión causa síntomas de privación al individuo [6], o la dependencia a una sustancia, como el alcohol u otras drogas, o a una actividad, hasta el punto de que detenerla resulta muy difícil y causa alteraciones psíquicas y mentales graves [7].

Respecto a la primera pregunta, podemos simplificar la respuesta diciendo que una droga puede mimetizar o incrementar el efecto de un neurotransmisor dado, denominado agonista ('el que disputa', ya que luchan por el mismo receptor), o puede bloquear su efecto, antagonista ('enemigo').

Una droga de abuso puede actuar sobre la neurona presináptica, sobre los receptores postsinápticos o sobre la transmisión:

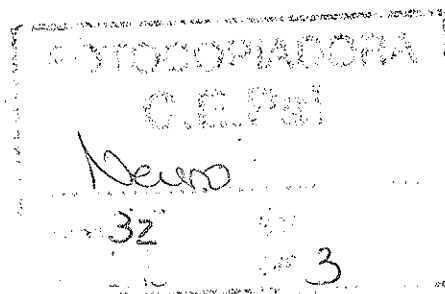
- **Acción sobre la neurona presináptica:** una droga, por ejemplo, puede estimular la liberación de un neurotransmisor dado, así las anfetaminas incrementan la liberación de norepinefrina y dopamina.
- **Acción sobre los receptores postsinápticos:** una droga puede ejercer efectos similares a otras sustancias porque tiene una

Recibido: 17.12.01. Recibido en versión revisada: 31.07.02. Aceptado: 02.08.02.

^a Departamento de Anatomía; ^b Departamento de Psiquiatría. Universidad de Valladolid. ^c Departamento de Psicología. Hospital Universitario de Valladolid. Valladolid. ^d Unidad de Neuropsicología. Hospital Clínic. Barcelona, España.

Correspondencia: Dr. José Antonio Gil Verona. Facultad de Medicina. Ramón y Cajal, 7. E-47005 Valladolid. Fax: +34983423022. E-mail: gil@med.uva.es

© 2003, REVISTA DE NEUROLOGÍA



estructura similar a un neurotransmisor dado. Por lo tanto, parte de los efectos de la nicotina los realiza por su similitud con la acetilcolina. Pero también puede tener el efecto opuesto, es decir, unirse a un receptor postsináptico y no estimularlo, con lo que el neurotransmisor no puede unirse a su receptor porque está ocupado. Por ejemplo, la fenciclidina (también denominado polvo de ángel) inhibe los receptores NMDA de aspartato y glutamato [8].

- *Acción sobre la transmisión:* normalmente, después de que un neurotransmisor ha realizado su acción sobre el receptor, es recaptado por la neurona presináptica para su metabolización o para su uso. Algunas sustancias pueden interferir en este proceso; la cocaína, por ejemplo, impide que la dopamina, entre otras sustancias, no se reabsorba tan rápidamente por la presinapsis y permanezca más tiempo unida a su receptor; de esta forma el efecto es más prolongado, es decir, bloquea el transportador de dopamina.

Para responder a la segunda cuestión necesitamos mencionar lo que entendemos desde el punto de vista neurobiológico por los sistemas de refuerzo y los sistemas de castigo.

SISTEMAS DE GRATIFICACIÓN Y DE CASTIGO

En 1954, James Old y su alumno Peter Minner estaban realizando estudios con ratas sobre la relación entre una estructura encefálica, que se conoce como la formación reticular, la motivación y el aprendizaje. Para ello situaban microelectrodos en la formación reticular, con el fin de estimularla eléctricamente, pero por lo menos en un caso se equivocaron y situaron los electrodos posiblemente en el hipotálamo (decimos posiblemente porque el cerebro del animal se perdió). Tras realizar, en este último caso, estimulaciones eléctricas siempre que el animal entraba en una de las esquinas de la jaula, se sorprendieron al observar que el animal volvía rápidamente a la misma esquina después de una breve salida, y así varias veces. Lo más importante es que estos dos autores, al percatarse de la importancia de este hallazgo, abandonaron su proyecto primario y comenzaron a desarrollar lo que se conoció como la técnica de la autoestimulación eléctrica del cerebro. Implantaron electrodos intracraneales y permitieron a las ratas que se autoadministraran ellas mismas la corriente por medio de una palanca.

Esta técnica consiste en lo siguiente: se implantan electrodos en diferentes regiones del encéfalo conectados a un circuito eléctrico, que puede ser manipulado por el animal sometido a la experiencia, de tal modo que pueden administrarse 'choques' eléctricos a voluntad. Esta técnica, conocida como autoestimulación intracraneal, se ha descrito en ratas [9], en humanos [10] y en muchas especies. Los resultados obtenidos con esta metodología se pueden resumir en lo siguiente:

La implantación de electrodos en ciertas zonas del encéfalo y el paso de la corriente eléctrica por ellos produce en el sujeto una gama de sentimientos agradables de bienestar, euforia, placer y satisfacción. Debido a ello, el animal de experimentación se administra choques eléctricos con gran frecuencia, ya que obtiene así una formidable gratificación. Este conjunto de zonas encefálicas a partir de las cuales se obtienen estos resultados constituye el denominado sistema de gratificación, cuyos componentes principales son, básicamente: núcleos septales, amígdala, hipocampo, hipotálamo lateral; además hay que añadir la corteza prefrontal, la entorrinal y el polo temporal. Es importante también el denominado haz medial del prosencéfalo, haz caracterizado por

su amplio origen y por la gran cantidad de lugares donde termina. Diversos datos obtenidos mediante técnicas electrofisiológicas indican que las neuronas de estas áreas están interconectadas entre sí, formando lo que se denomina el circuito de gratificación o de recompensa [11].

A diferencia de ello, la implantación de electrodos en otras zonas encefálicas y su excitación provoca sentimientos disfóricos, desagradables, penosos e incluso dolorosos; este grupo de estructuras, también relacionadas con el sistema límbico, se denomina sistema de castigo o de aversión. Dicho sistema, desde el punto de vista neuroanatómico, está peor definido. Sus partes más importantes son: región periventricular del tálamo e hipotálamo, sustancia gris mesencefálica, zonas de la amígdala, hipocampo y fórnix [11].

Se conocen mal los mecanismos nerviosos del placer, pero parece razonable pensar que se superponen, o incluso coinciden, con los mecanismos cerebrales que se ocupan de la recompensa y el refuerzo de la conducta [12].

Así, cabría la posibilidad de que los bebedores regulares, por ejemplo, tengan un mecanismo de castigo hiposensitivo que disminuya su respuesta frente a los peligros y a la desaprobación social del alcohólico. A ciertas personas adictas a diferentes sustancias, o sustancias que podrían tener un mecanismo de refuerzo hiposensitivo, ello les llevaría a la búsqueda de 'emociones fuertes' para poder llegar a experimentar sensaciones placenteras.

Las drogas han proporcionado un nuevo enfoque para el estudio de estos dos sistemas, mediante la autoadministración, en vez de corriente eléctrica—como en el experimento inicial—, de diferentes drogas en animales de experimentación [13]. Diversos autores han propuesto la existencia de tres sistemas de neurotransmisores que participan en estos procesos:

- *Sistema dopaminérgico.* El encéfalo humano posee relativamente pocas neuronas dopaminérgicas. Se dividen en partes prácticamente iguales entre la sustancia negra, que es el origen de la denominada vía nigroestriatal, y el área tegmentaria, que origina las proyecciones mesocorticolímbicas. Estas últimas neuronas envían sus axones al núcleo *accumbens*, al estriado y a la corteza frontal, tres estructuras implicadas, claramente, en la motivación. Como veremos más adelante, varios estudios neurofarmacológicos nos indican que cuando se inyectan dosis bajas de antagonistas de la dopamina, aumenta de forma constante la autoadministración de anfetaminas, cocaína y de etanol, mientras que la administración de otros antagonistas no tienen el mismo efecto. Las sustancias que facilitan la transmisión de dopamina favorecen los procesos cuyos estímulos, por lo demás neutros, adquieren propiedades de incentivos o reforzadores y facilitan la búsqueda de más droga [12].
- *Péptidos opioides.* Los opioides, por ejemplo la heroína, tienen efectos estimulantes de los sistemas de recompensa, que se relacionan también con la dopamina. Así, la administración de opioides induce un aumento de liberación de dopamina en el núcleo *accumbens*.
- *Sistema gabérgico.* Es un sistema inhibitorio que disminuye las respuestas de castigo, lo que indica su efecto ansiolítico.

La hipótesis más atrayente, actualmente en relación con la adicción desde el punto de vista neurobiológico, es la que se conoce con el nombre de hipótesis de la dopamina. La idea de que un neurotransmisor pudiera estar asociado a una serie de dependencias o de adicciones, que abarcaran sustancias tan diversas como la cocaína

o el etanol, es algo que atrae a todos los neurobiólogos. Aunque todos estamos de acuerdo en que la dopamina no es la única molécula relacionada con la adicción, sí piensan que podría ser una molécula clave. Uno de los principales defensores de esta hipótesis es el profesor Di Chiara [14] y su equipo [15], quienes señalan que los opiáceos, el alcohol, la nicotina, las anfetaminas y la cocaína provocan una acumulación de dopamina en el núcleo *accumbens*.

Esta hipótesis se está desarrollando, y puede ser un marco básico para explicar cómo un rasgo genético, la tendencia a producir poca dopamina, puede relacionarse con factores ambientales para crear el problema de la adicción.

Se ha demostrado que los animales de experimentación se autoadministran microinyecciones de drogas adictivas directamente en varias estructuras del sistema dopaminérgico (núcleo *accumbens*, tabique) y no en otras zonas cerebrales [16]. La alteración del sistema dopaminérgico, bien por lesiones anatómicas o por medio de antagonistas dopaminérgicos, reduce drásticamente los efectos que sobre el sistema de recompensa tienen las drogas adictivas inyectadas en la circulación general [17, 18]. Estudios realizados con registros de microdialisis en el núcleo *accumbens*, estriado y otras partes del sistema dopaminérgico, muestran que la autoadministración de drogas adictivas está asociada generalmente a una liberación de dopamina [19]. El núcleo *accumbens* tienen dos sectores funcionales: el centro y la cubierta. La cubierta establece poderosas conexiones con el sistema límbico y el hipotálamo, y es especialmente sensible a las drogas adictivas. Así, la inyección intravenosa de cocaína, morfina o anfetamina tiene como consecuencia una mayor liberación de dopamina en la cubierta del núcleo [20].

Un avance en esta teoría vino con los experimentos realizados en la década de los setenta por el equipo de Yokel y Wise [21], quienes en un estabulario tenían ratas que se autoadministraban cocaína y anfetaminas durante un período; posteriormente, se les proporcionaba una sustancia que bloqueaba la acción de la dopamina, y las ratas golpeaban furiosamente la palanca. Describieron que la cocaína mantiene los niveles de dopamina elevados mediante la inhibición de la actividad de la recaptación de dopamina. Estos experimentos llevaron a Wise a concluir que las drogas muy adictivas causan en último término la liberación de dopamina en el núcleo *accumbens*. Posteriormente, Fowler [22] describió que el humo del cigarro extiende la actividad de la dopamina bloqueando la acción de una enzima denominada MAO (que destruye la dopamina), y así facilita su acción. Diferentes estudios [23] han indicado que la administración aguda de etanol, opiáceos, nicotina o cafeína también aumentan la transmisión dopaminérgica en áreas mesoestriatales, efecto que se relaciona con su habilidad para reforzar la conducta adictiva. La aplicación de las técnicas de microdialisis intracerebral *in vivo* en el estudio de la conducta de autoadministración de drogas [24] ha corroborado que se producen incrementos en la liberación de dopamina extracelular durante el proceso de autoadministración aguda de diferentes sustancias adictivas, como la heroína, la cocaína y la anfetamina. Todo esto ha llevado a Volkow [25, 26] a sugerir que la dopamina es la responsable directa del brote estimulante que refuerza el deseo de tomar drogas, por lo menos en cocainómanos.

En relación con esta hipótesis, se han llevado a cabo experimentos desde un punto de vista genético. Por ejemplo, los realizados por el equipo de Caron [27] y Fauchey et al [28] con una serie de ratones del Instituto Howard Hughes, a los que sometieron a un proceso de ingeniería genética. Les suprimieron el gen transportador de la dopamina, de manera que tenían tal cantidad

de dopamina que actuaban como si estuvieran bajo los efectos de estimulantes; corrían incansablemente por la jaula, perdían peso porque no se detenían ni para comer, e incluso eran incapaces de dormir. Estaban tan saturados de dopamina que eran insensibles al atractivo de las drogas cuando se las ofrecían.

Se han relacionado varios genes, no sin controversia, a ciertas adicciones, como el alcohol, la cocaína y la heroína. Numerosos trabajos, que utilizan estudios familiares, sugieren que los trastornos por dependencia de sustancias adictivas se hallan influidos por la transmisión hereditaria. Pero a diferencia de otras enfermedades, los mecanismos hereditarios que subyacen a este complejo comportamiento de la adicción son muy complejos e implican a varios genes poligenéticos [23]. Algunos autores han identificado hasta 400 genes humanos afectados en adicciones a ciertas drogas de abuso [29]. Desde 1990, los estudios de asociación han acumulado sólidos datos que implican al gen receptor D_2 de dopamina en ciertas adicciones, como el alcohol, la cocaína y la nicotina, específicamente el alelo menor A TaqI del gen DRD_2 [30]. Se ha estimado que el 60% de la predisposición individual para los trastornos graves por abuso de sustancias está determinado genéticamente y el 40% ambientalmente; de la diátesis genética, el 27% se atribuye al gen DRD_2 y el 33% a otros genes [30, 31]. Ebstein y Belmaker [32] y Kotler et al [33] han descrito una mutación en el gen receptor dopaminérgico D_4 que es 2,5 veces más común en los adictos a la heroína que en la población no adicta, pero él advierte: 'Sabemos que mucha gente tiene este gen y no se convierte en adicto. Sólo incrementa el riesgo'.

Estos investigadores concluyen que mucha gente que se vuelve adicta a ciertas sustancias podrían sufrir una alteración genética que sería similar a una alteración en el sentido de deficiencia del sistema de gratificación. Así, en un esfuerzo por compensar las deficiencias en el sistema dopaminérgico, las personas adictas a distintas sustancias pueden tratar de estimular los circuitos mesocorticolímbicos del cerebro, es decir, la ineficacia del sistema dopaminérgico recompensa el abuso de sustancias que aumentan los niveles de dopamina en el cerebro [30].

Con el tiempo estas teorías se irán aclarando, pero hasta ahora, y siguiendo a Volkow, podemos decir que 'la adicción es una alteración cerebral que no difiere de otras formas de enfermedades mentales'. No obstante, no debemos caer en el determinismo; los genes y el entorno social pueden facilitar de alguna forma ciertas adicciones, pero no destinan a las personas a permanecer así.

Una conclusión que podemos extraer es que la dopamina es una molécula clave en la adicción a sustancias psicoestimulantes (no tanto para otras sustancias como opiáceos, etanol y benzodiazepinas [23]), pero no la única, es decir, no nos limitemos al esquema reduccionista de creer que existe un monosistema responsable, sino que en los próximos años habrá que relacionarlo con los diferentes sistemas relacionados con el sistema de gratificación, por ejemplo con el gástrico, y considerar la funcionalidad global del funcionamiento cerebral.

Otra conclusión que podemos deducir de estas teorías es que el conocimiento de los sistemas neurobiológicos implicados en la adicción nos llevará a un desarrollo racional de farmacoterapias para el tratamiento de las mismas [34]. Por ejemplo, Fowler [22] sostiene que una sustancia que inhiba la enzima MAO A puede desempeñar un papel en el tratamiento de la adicción al tabaco, y que sustancias que se dirigen al receptor dopaminérgico D_1 parecen aliviar, al menos en los animales de experimentación, la ansiedad que acompaña al síndrome de abstinencia de la cocaína.

De todas las adicciones, una de las más estudiadas es la adicción al alcohol. Kalat [35] ha establecido que puede deberse a diversos factores, que, con la lógica prudencia que hay que tener a la hora de extrapolar los datos a otras adicciones, nos pueden servir de resumen.

- **Factores sociales.** El riesgo de alcoholismo es mayor en aquellos grupos cuya cultura tolera el consumo de alcohol o en individuos que, por ejemplo, son víctimas o testigos de agresividad entre sus padres.
- **Factores genéticos.** Como ya hemos visto, podría existir cierto factor genético en algunas adicciones. Kalat [35] y Cadoret et al [36] describen estudios realizados con niños que tenían parientes cercanos alcohólicos; al parecer, éstos tienen una mayor probabilidad de sufrir una adicción al alcohol, incluso si posteriormente son adoptados por padres no alcohólicos. Se han descrito dos tipos de alcoholismos, desde el punto de vista neurobiológico [37]: a) un tipo más grave, de influencia genética y más temprano, y b) uno menos grave, de influencia ambiental y de comienzo más tardío. Estudios realizados en animales seccionados genéticamente por su preferencia al alcohol sugieren que existen diferencias genéticas en el sistema dopaminérgico mesoestriatal, y que presentan una menor cantidad de dopamina y de sus metabolitos en el núcleo *accumbens* [38].
- **Factores cerebrales.** Ya hemos visto cómo en ciertas adicciones podría existir una tendencia disminuida a la síntesis o a la eficacia de la dopamina; pero además este autor, respecto a la adicción al alcohol, describe cómo los hijos de alcohólicos tienen una respuesta cerebral más débil a estímulos significativos que los no alcohólicos. Así, sabemos que, en general, cuando se presenta un estímulo significativo o nuevo, se puede registrar una onda cerebral, denominada onda P300, 300 ms después de la presentación del estímulo; esta onda es más lenta en los alcohólicos y en los hijos de alcohólicos entre los 7 y los 13 años.

Cuanto más de estos factores de riesgo confluyan en una persona, mayor será la posibilidad de padecer la adicción al alcohol. Y

estos factores no tienen por qué actuar independientemente, sino que en muchos casos interactúan [39].

CONCLUSIONES

- La adicción es la dependencia a una sustancia como el alcohol u otras drogas o la dependencia a una actividad, hasta el punto que detenerla es muy difícil y causa graves alteraciones psíquicas y mentales.
- El conocimiento de los sistemas neurobiológicos implicados en la adicción nos llevará al conocimiento de dicho problema y a un desarrollo racional de farmacoterapias para su tratamiento.
- La base de la adicción podría estar en una alteración genética que sería similar a una alteración en el sentido de deficiencia del sistema de gratificación. Así, en un esfuerzo por compensar las deficiencias en el sistema dopaminérgico, las personas adictas a distintas sustancias pueden tratar de estimular los circuitos mesocorticolímbicos del cerebro, es decir, la ineficacia del sistema dopaminérgico recompensa el abuso de sustancias que aumentan los niveles de dopamina en el cerebro. Esta hipótesis es conocida como hipótesis de la dopamina, y puede ser un marco básico para explicar cómo un rasgo genético, la tendencia a producir poca dopamina, con la alteración consecuente del sistema de gratificación, puede relacionarse con factores ambientales para crear el problema de la adicción.
- El conocimiento de la base genética y su significado funcional aumentará la comprensión de los mecanismos biológicos que favorecen las distintas adicciones a tóxicos.
- Los mecanismos hereditarios que subyacen a este complejo comportamiento de la adicción son muy complejos e implican a varios genes poligénicos.
- Las diferencias en la actividad basal de las neuronas dopaminérgicas serían la base de la vulnerabilidad individual a las drogas de abuso [40].

BIBLIOGRAFÍA

1. Institute for Health Policy. Brandeis University; 1993. p. 32-7.
2. Rosenzweig M, Leiman A, Breedlove SM. Biological Psychology. Massachusetts: Sinauer; 1996.
3. Pulvirenti L, Diana M. Drug dependence as a disorder of neural plasticity: focus on dopamine and glutamate. *Rev Neurosci* 2001; 12: 141-58.
4. Gil-Verona JA, Gómez-Bosque P. Fundamentos de Neuropsicología. Valladolid: Universidad de Valladolid; 2001.
5. Gómez-Bosque P, Gómez-Carretero ME. Tratado de psiconeurobiología. Valladolid: Universidad de Valladolid; 1987.
6. Mora F, Sanguinetti AM. Diccionario de Neurociencias. Madrid: Alianza Editorial; 1994.
7. Webster M. New World Medical Dictionary. 1 ed. Irvine, California: Wiley, Johns and Sons; 2000.
8. Julien RM. A primer of drug action. Nework: Ed. Worth; 2001.
9. Olds J, Milner P. Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *J Comp Physiol* 1954; 47: 419-27.
10. Bishop MP, Elder ST, Health RG. Intracranial self-stimulation in man. *Science* 1963; 140: 394-6.
11. Delgado JM, Mora F. Emoción y motivación. Sistema límbico. In Delgado JM, Ferrús A, Mora F, Rubia F, eds. Manual de Neurociencia. Madrid: Síntesis; 1998. p. 892-911.
12. Kandel E, Schwartz JH, Jessell TM. Principios de Neurociencia. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2001.
13. Thompson T, Schuster CR. Morphine self-administration, food reinforced and avoidance behaviour in rhesus monkeys. *Psychopharmacology* 1964; 5: 87-94.
14. Di-Chiara G. The role of dopamine in drug abuse viewed from the perspective of its role in motivation. *Drug Alcohol Depend* 1995; 38: 95-137.
15. Carboni E, Rolando MT, Silvagni A, Di Chiara G. Increase of dialysate dopamine in the bed nucleus of stria terminalis by clozapine and related neuroleptics. *Neuropsychopharmacology* 2000; 22: 140-7.
16. Chen J. Dopaminergic mechanisms and brain reward. *Semin Neurosci* 1993; 5: 315-20.
17. Roberts DC, Koob GF, Klonoff P, Fibiger G. Extinction and recovery of cocaine self-administration following 6-hydroxydopamine lesions of the nucleus accumbens. *Pharmacol Biochem Behav* 1980; 12: 778-87.
18. Roberts DC, Koob GF. Disruption of cocaine self-administration following 6-hydroxydopamine lesions of the ventral tegmental area in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1982; 17: 901-4.
19. Wise A. In vivo estimates of extracellular dopamine and dopamine metabolite levels during intravenous cocaine or heroin self-administration. *Semin Neurosci* 1993; 5: 337-42.
20. Kupfermann I, Kandel E, Iversen S. Estados de motivación y adictivos. In Kandel E, et al, eds. Principios de Neurociencia. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2001. p. 998-1014.
21. Yokel RA, Wise RA. Attenuation of intravenous amphetamine reinforcement by central dopamine blockade in rats. *Psychopharmacology* 1976; 48: 211-8.
22. Fowler JS, Volkow ND, Wang GJ, Pappas N, Logan J, Shea C, et al. Brain monoamine oxidase. A inhibition in cigarette smokers. *Proc Natl Acad Sci* 1996; 93: 14065-9.
23. Casas-Brugué M, Prat G, Santís R. Trastornos por dependencia de sustancias psicótropas. In Cervilla J, García-Ribera C, eds. Fundamentos biológicos en psiquiatría. Barcelona: Masson; 2000. p. 269-81.
24. Hemby SE, Co C, Dworkin SI, Smith JE. Synergistic elevations in nucleus accumbens extracellular dopamine concentrations during self-administration of cocaine/heroin combinations (Speedball) in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 288: 274-80.

25. Volkow ND, Wang GJ, Fischman MW, Foltin RW, Fowler JS, Abumrad NN, et al. Relation between subjective effects of cocaine and dopamine transporter occupancy. *Nature* 1997; 386: 827-33.
26. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Logan J, Angrist B, Hitzemann R, et al. Effects of methylphenidate on regional brain glucose metabolism in humans: relationship to dopamine D₂ receptors. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 50-5.
27. Caron MG. Images in neuroscience. Molecular biology, II. A dopamine transporter mouse knockout. *Am J Psychiatry* 1996; 154: 1515.
28. Fauchey V, Jaber M, Caron MG, Bloch B, Le-Moine C. Differential regulation of the dopamine D₁, D₂ and D₃ receptor gene expression and changes in the phenotype of the striatal neurons in mice lacking the dopamine transporter. *Eur J Neurosci* 2000; 12: 19-26.
29. Hemby SE. Recent advances in the biology of addiction. *Curr Psychiatr Rep* 1999; 1: 159-65.
30. Noble EP. La adicción y su proceso de recompensa por medio de polimorfismos del gen del receptor D₂ de dopamina: una revisión. *Eur Psychiatry* 2000; 7: 351-63.
31. Ebstein RP, Benjamin J, Belmaker RH. Personality and polymorphisms of genes involved in aminergic neurotransmission. *Eur J Pharmacol* 2000; 410: 205-14.
32. Ebstein RP, Belmaker RH. Saga of an adventure gene: novelty seeking, substance abuse and the dopamine D₂ receptor exon III repeat polymorphism. *Mol Psychiatry* 1997; 2: 381-4.
33. Kotler M, Cohen H, Segman R, Gritsenko I, Nemanov L, Lerer B, et al. Excess dopamine receptor exon III seven repeat allele in opioid-dependent subjects. *Mol Psychiatry* 1997; 2: 251-4.
34. Koob GF. Neurobiology of addiction. Towards the development of new therapies. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 909: 170-85.
35. Kalat JW. Synapses, drugs and behavior. In Kalat JW, ed. *Biological psychology*. North Carolina: Wadsworth; 1992.
36. Cadoret RJ, Troughton E, O'Gorman TW, Heywood E. An adoption study of genetic and environmental factors in drug abuse. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43: 1131-6.
37. Babor TF, Dolinsky ZS, Meyer RE, Hesselbrock M, Hofmann M, Tennen H. Types of alcoholics. Evidence for an empirically derived typology based on indicators of vulnerability and severity. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 599-608.
38. Matsumoto I, Wilce PA, Buckley T, Dodd P, Puzke J, Spanagel R. Ethanol and gene expression in brain. *Alcohol Clin Exp Res* 2001; 25 (Suppl 5): S82-6.
39. Brook JS, Cohen P, Whiteman M, Gordon A. Psychosocial risk factors in the transition from moderate to heavy use or abuse of drugs. In Glantz M, Pickens R, eds. *Vulnerability to drugs*. Washington: American Psychological Association; 1992. p. 359-88.
40. Marinelli M, White FJ. Enhanced vulnerability to cocaine self-administration is associated with elevated impulse activity of midbrain dopamine neurons. *J Neurosci* 2000; 20: 8876-85.

NEUROBIOLOGÍA DE LA ADICCIÓN A LAS DROGAS DE ABUSO

Resumen. *Objetivo.* En esta revisión hacemos un abordaje, desde el punto de vista neurobiológico, del problema de la adicción a las drogas de abuso, haciendo hincapié en la hipótesis de la dopamina, marco básico para explicar cómo un rasgo genético, relacionado con la alteración de dicho neurotransmisor, puede relacionarse con factores ambientales para desarrollar el problema de la adicción. *Desarrollo.* La adicción a tóxicos se define como la dependencia física o psicofisiológica de una determinada sustancia química, cuya supresión causa síntomas de privación en el individuo. El estudio de la adicción a diversas drogas nos ha proporcionado un nuevo enfoque para el conocimiento de los sistemas de refuerzo, ya que aunque se conocen mal los mecanismos nerviosos por los cuales estas sustancias producen placer, parece razonable pensar que se superpongan o incluso coincidan con los de recompensa y refuerzo de la conducta. Así se ha desarrollado la hipótesis de la dopamina, por la cual la adicción a las drogas estaría relacionada con una alteración genética vinculada con dicho neurotransmisor, en el sentido de provocar una deficiencia en el sistema de gratificación; la ineficacia de dicho sistema recompensaría el abuso de sustancias que aumenten los niveles de dopamina en el cerebro. *Conclusión.* El conocimiento de los mecanismos neurobiológicos implicados en la adicción, y su relación con la dopamina y los sistemas de gratificación, nos llevará a la comprensión de dicho problema y al desarrollo racional de farmacoterapias para su tratamiento. [REV NEUROL 2003; 36: 361-5]

Palabras clave. Adicción. Circuito mesocorticolímbico. Dopamina. Neurobiología. Núcleo accumbens. Sistema de castigo. Sistema de gratificación.

NEUROBIOLOGIA DA ADIÇÃO ÀS DROGAS DE ABUSO

Resumo. *Objetivo.* Nesta revisão fazemos uma abordagem, sob o ponto de vista neurobiológico, do problema da adição às drogas de abuso, insistindo na hipótese da dopamina, marco básico para explicar de que forma um traço genético, relacionado com a alteração do referido neurotransmissor, pode se relacionar com factores ambientais para desenvolver o problema da adição. *Desenvolvimento.* A adição a tóxicos define-se como a dependência física ou psicofisiológica de uma determinada substância química, cuja supressão causa sintomas de privação no indivíduo. O estudo da adição a diversas drogas proporcionou-nos um novo foco para o conhecimento dos sistemas de reforço, já que embora se conheçam mal os mecanismos nervosos pelos quais estas substâncias produzem prazer, parece razoável pensar que se sobreponham ou coincidam com os de recompensa e reforço do comportamento. Assim, desenvolveu-se a hipótese que a dopamina, pela qual a adição às drogas estaria relacionada com uma alteração genética vinculada ao referido neurotransmissor, no sentido de provocar uma deficiência no sistema de gratificação; a ineficácia do referido sistema recompensaria o abuso de substâncias que aumentam os níveis de dopamina no cérebro. *Conclusão.* O conhecimento dos mecanismos neurobiológicos envolvidos na adição, e a sua relação com a dopamina e os sistemas de gratificação, levar-nos-á à compreensão do referido problema e ao desenvolvimento racional de terapias farmacológicas para o seu tratamento. [REV NEUROL 2003; 36: 361-5]

Palavras chave. Adição. Circuito mesocorticolímbico. Dopamina. Neurobiologia. Núcleo accumbens. Sistema de castigo. Sistema de gratificação.