
VULNERABILIDAD
A LAS
ADICCIONES:
¿TIENE ALGÚN
PAPEL EL ESTRÉS?

VULNERABILIDAD A LAS

EL ESTRÉS Y CIERTOS TRASTORNOS INDIVIDUALES DE
ALGUNOS EJES NEUROENDOCRINOS QUE SE RELACIONAN
CON ÉL JUGARÍAN UN PAPEL DETERMINANTE EN EL
DESARROLLO DE LA VULNERABILIDAD A LAS DROGAS, QUE
SE MANIFIESTA EN LAS DROGADEPENDENCIAS.

Las variadas sustancias farmacológicas clasificadas como drogas susceptibles de abuso difieren en estructura molecular, sustrato neural específico, y tienen efectos bastante diferentes —a veces incluso opuestos— sobre las conductas no condicionadas. Sin embargo, estos agentes comparten la capacidad de actuar como reforzadores positivos y, lo que es más importante, de inducir dependencia. La adicción a las drogas o su abuso definen una particular actitud de consumo que tiene como resultado la incorporación de esas sustancias al organismo de manera compulsiva e incontrolable, y que se torna el principal comportamiento que orienta los objetivos del individuo.

El hecho de que sólo algunos compuestos sean capaces de inducir adicción sugiere que el proceso depende de propiedades intrínsecas de esas moléculas. Sin embargo, los seres humanos presentan enormes diferencias individuales en su historia de consumo de drogas. Muchas personas han probado drogas por lo menos una vez, pero sólo unas pocas persisten en el uso y desarrollan una verdadera adicción; para las otras, la toma de drogas se mantiene como una actividad recreativa más. Estas

observaciones indican que las drogas requieren un sustrato especialmente vulnerable para el desarrollo de su potencial abuso. La comprensión del “cómo” de este sustrato de vulnerabilidad representa una clave para comprender el “por qué” de la adicción. Desde un punto de vista de la adicción centrada en la droga, los individuos vulnerables serían aquellos con entornos que les proporcionan mayores oportunidades de tener contacto con sustancias prohibidas. La pobreza y la situación de opresión social suelen ser las causas citadas con más frecuencia. La exposición repetida a la droga —por vía del desarrollo de tolerancia, sensibilización y condicionamiento— induce drogadependencia; este proceso, en un panorama centrado en la droga, representa la causa real del abuso. Desde el punto de

vista de la adicción centrada en el individuo, ciertas personas —debido al particular estado funcional de los sustratos biológicos que interactúan con la droga— experimentan singulares efectos de la sustancia que promueven un desplazamiento del uso al abuso. Tal vulnerabilidad individual podría considerarse un fenómeno específico relacionado con la droga consumida o la expresión conductual de una personalidad adictiva.

La terapéutica del abuso de drogas se encuentra ampliamente condicionada por estas dos visiones del problema. Desde la visión centrada en la droga, la adicción es una enfermedad neurotóxica y las estrategias terapéuticas se diseñan para suprimir la disponibilidad de drogas y revertir los efectos biológicos de su repetido consumo. Por otro lado, si se

considera que el abuso de drogas deriva de la interacción de una sustancia con un sustrato individual particular, el éxito terapéutico radica en contraatacar las peculiaridades biológicas que conducen a algunos individuos a responder de forma patológica frente a las drogas.

En conclusión, la comprensión del papel jugado por los individuos y su carga biológica en la etiología del abuso de drogas tiene un peso esencial en el desarrollo de nuevas estrategias para el tratamiento de las adicciones.

Influencia del estrés, los glucocorticoides y la dopamina en la vulnerabilidad a las drogas

Se ha dedicado un gran esfuerzo a investigar la inte-

ADICCIONES: ¿TIENE ALGÚN PAPEL EL ESTRÉS?

racción entre estrés, glucocorticoides y neuronas dopaminérgicas mesolímbicas, como también a indagar su participación en los mecanismos fisiopatológicos del abuso de drogas. Varias observaciones sugieren que todos estos factores se encuentran funcionalmente relacionados. Primero, la secreción de glucocorticoides por la corteza suprarrenal es una de las principales respuestas biológicas al estrés. Segundo, las neuronas dopaminérgicas mesencefá-



licas expresan receptores para corticosteroides. Tercero, el estrés aumenta la actividad dopaminérgica y, especialmente, la respuesta dopaminérgica a las drogas.

1. Interacciones entre glucocorticoides y dopamina

La existencia de una cadena fisiopatológica que une al estrés con la corticosterona y la dopamina implica un papel para los glucocorticoides en el control de la actividad dopaminérgica mesencefálica. Hay evidencia de que los glucocorticoides interactúan con el sistema dopaminérgico y facilitan tanto la liberación de dopamina como la sensibilidad de los receptores dopaminérgicos postsinápticos.

A pesar de que los estudios postmortem indican que los glucocorticoides sintéticos, como la dexametasona, poseen una influencia sobre el metabolismo de las neuronas catecolaminérgicas, las investigaciones más recientes que evaluaron la liberación de dopamina *in vivo* proporcionaron conclusiones conflictivas. La variabilidad de los resultados sobre los efectos dopaminérgicos de los glucocorticoides podría explicarse por los posibles efectos status-dependientes de estas hormonas. Al parecer, los efectos electrofisiológicos y conductuales de los glucocorticoides dependen de variables tales como la actividad neuronal de fondo, el período del ciclo circadiano y las diferencias individuales. Los resultados de los estudios de laboratorio más recientes proporcionan evidencia de que la estimulación de la liberación de dopamina por los glucocorticoides es status-dependiente. Los efectos dopaminérgicos de la corticosterona resultan significativos en la fase oscura, pero no en la fase luminosa, y son más marcados en la oscuridad si la hormona se administra inmediatamente antes de la comida. Además, luego de la administración de corticosterona, existe una mayor elevación en las concentraciones extracelulares de dopamina en los

La secreción de corticosterona producida por el estrés tiene influencia tanto sobre el desarrollo como sobre la expresión de la sensibilización, inducida por estrés, a los efectos conductuales de los psicoestimulantes.

animales de laboratorio con alta respuesta a los psicoestimulantes que en los que presentan una baja respuesta. Los efectos status-dependientes de los glucocorticoides pueden explicarse asumiendo que la acción de la corticosterona sobre la liberación de dopamina depende del nivel de actividad dopamínica en el momento en el que se incrementan los niveles de corticosterona. En la rata, la actividad metabólica de las neuronas dopaminérgicas es más elevada durante el período oscuro y se incrementa aún más durante la ingestión de alimentos. Por otra parte, los animales considerados más respondedores (HR) tienen también una mayor actividad dopaminérgica en los núcleos accumbens que los menos respondedores (LR).

El efecto facilitador de los glucocorticoides sobre la actividad dopaminérgica también se encuentra sostenido por las observaciones obtenidas después de manipulaciones destinadas a disminuir los niveles de corticosterona. La supresión de los glucocorticoides por suprarrenalectomía reduce casi a la mitad las concentraciones extracelulares basales de dopamina en los núcleos accumbens, cuando se miden por microdiálisis en animales

que se movilizan libremente; la misma reducción se verifica en la liberación de dopamina inducida por estímulos despolarizantes, como la morfina. Estos efectos son totalmente revertidos mediante el retorno a los valores basales de la hormona.

Los efectos estimulantes de la corticosterona sobre la liberación de dopamina se observaron también en cultivos de neuronas dopaminérgicas mesencefálicas. La incubación del cultivo con bajas concentraciones de glucocorticoides aumentó la liberación de dopamina inducida por estímulos despolarizantes. Estos efectos parecen depender de la activación de receptores de corticosteroides de tipo I, debido a que puede repetírseles mediante la incubación con aldosterona: un agonista selectivo de tipo I. Tres mecanismos principales probablemente medien la elevación de los niveles extracelulares de dopamina por los glucocorticoides; éstos últimos pueden aumentar la síntesis de dopamina al operar sobre la actividad de la tirosina-hidroxilasa (TH), disminuir la actividad de la monoaminoxidasa (MAO) y reducir la recaptación de dopamina. Es posible que los glucocorticoides influyan, asimismo, sobre los mecanismos neurales de dopamina extracelular, extrínsecos a las vías dopaminérgicas. En particular, los glucocorticoides afectaron las transmisiones por opioides, ácido γ -aminobutírico (GABA), aminoácidos excitatorios y serotonina (5-HT), las que modulan también las respuestas conductuales dopamino-dependientes a los psicoestimulantes.

En conclusión, la corticosterona estimula la actividad de las neuronas dopaminérgicas mesencefálicas, y esos efectos son mayores en los animales vulnerables a la autoadministración de psicoestimulantes. Esta interacción entre corticosterona y dopamina sostiene la idea de que esos dos factores confluyen en la determi-

ALGUNAS CONCLUSIONES DERIVADAS DE LAS ÚLTIMAS INVESTIGACIONES EN EL CAMPO PSICOBIOLOGICO DEL ABUSO DE DROGAS

A. El desarrollo de la adicción no parece ser la simple consecuencia de los efectos intrínsecos del abuso de drogas, sino más bien el resultado de su interacción con sustratos individuales específicos. Las diferencias en la propensión a desarrollar una toma activa de drogas, así como las disimilitudes en la eficacia reforzadora de las drogas, se pueden demostrar en animales con igual acceso a esos productos bajo condiciones de laboratorio estables. Tales diferencias individuales, al parecer, son síntoma de un trastorno adaptativo más general, dado que pueden predecirse por conductas independientes de las drogas, tales como la reactividad locomotora ante la novedad y la sensibilización a otros estímulos reforzadores, como el alimento. En consecuencia, la comprensión de los mecanismos biológicos de la vulnerabilidad individual a las drogas resulta un paso esencial para el desarrollo de nuevas terapias para la adicción.

B. El estrés, la corticosterona y las neuronas dopaminérgicas mesencefálicas parecen organizarse en una cadena fisiopatológica que determina la vulnerabilidad a las drogas. Más precisamente, un aumento de la secreción de corticosterona o una mayor sensibilidad a los efectos de esta hormona —que se encuentra naturalmente presente en ciertos individuos o es inducida por estrés en otros— determinan la vulnerabilidad de un individuo para llegar al abuso de sustancias por vía del incremento de la actividad de las neuronas dopaminérgicas mesencefálicas. Pese a todas las evidencias recogidas, los mecanismos fisiopatológicos propuestos y el abordaje a utilizar necesitan ser validados por estudios en seres humanos. A este respecto, la manipulación farmacológica de la secreción de corticosterona, considerando especialmente los escasos efectos colaterales adversos de tales tratamientos, puede representar un buen objetivo para las terapias de drogadependientes.



nación de la vulnerabilidad a los psicoestimulantes.

2. *Interacciones entre glucocorticoides y efectos dopaminérgicos del estrés*

La sensibilización inducida por el estrés de la respuesta dopaminérgica a las drogas de abuso depende también de la secreción de corticosterona condicionada por estrés. La supresión de esta última determina la abolición de la sensibilización de la respuesta locomotora a la cocaína dentro de los núcleos accumbens y a la morfina introducida en el área tegmental ventral. Estos resultados puntualizan un compromiso de la dopamina, en la medida en que la respuesta locomotora a los opioides y psicoestimulantes inyectados en esas áreas cerebrales depende de la transmisión dopaminérgica en las vías mesoaccumbens. Los glucocorticoides pueden determinar la sensibilización de las conductas mediadas por la dopamina, actuando sobre los incrementos de dopamina en los núcleos accumbens inducidos por drogas. Así, el bloqueo farmacológico por metirapona de la secreción de corticosterona inducida por estrés suprime la sensibilización condicionada por estrés del incremento de dopamina en los núcleos accumbens inducido por cocaína. La metirapona bloquea tanto el desarrollo como la expresión de la sensibilización de la respuesta dopaminérgica a la cocaína.

Los glucocorticoides pueden modificar la sensibilización de la respuesta dopaminérgica a las drogas por su influencia en la liberación aguda de dopamina inducida por estrés. Se piensa que la sensibilización a los efectos conductuales de las drogas es mediada por el repetido aumento de la liberación de dopamina. Las recientes conclusiones obtenidas por Piazza y col., en el Laboratorio de Psicobiología de los Comportamientos Adaptativos, indican que la res-

puesta dopaminérgica al estrés agudo está reducida en ratas suprarrenalectomizadas. El aumento en las concentraciones extracelulares de dopamina en los núcleos accumbens, determinado por un pinzamiento de 10 minutos, fue menor en los animales suprarrenalectomizados, con niveles de corticosterona plasmática fijados en el rango basal mediante implantes corticosteroides. Este efecto fue abolido por una inyección intraperitoneal de corticosterona (3 mg/kg) que elevó los niveles de la hormona hasta el rango de estrés. En particular, la elevada respuesta dopaminérgica al estrés observada en los animales que son más vulnerables a las propiedades adictivas de las drogas (o sea, los HR) depende de la secreción de corticosterona inducida por estrés. La supresión de esta última no modifica la respuesta dopaminérgica al estrés en los LR. En contraste, la mejor respuesta dopaminérgica al estrés que caracteriza a los HR es abolida por la supresión de la secreción de corticosterona.

En conclusión, la secreción de corticosterona inducida por estrés puede representar el mecanismo por el cual los estímulos estresantes sensibilizan la respuesta de las neuronas dopaminérgicas a las drogas.

3. *Interacciones entre estrés, glucocorticoides y vulnerabilidad a las drogas*

Existe evidencia experimental de que la secreción de corticosterona inducida por estrés puede subyacer a la elevada vulnerabilidad a las drogas que se observa en los individuos estresados. Primero, el bloqueo de la secreción de corticosterona inducida por estrés suprime totalmente el aumento de la respuesta locomotora a la anfetamina y a la morfina determinado por diferentes experiencias estresantes, tales como la repetida restricción, la acotación de alimentos y el aislamiento social. Segundo, la

administración repetida de corticosterona (durante 15 días, una vez al día) a dosis que elevan los niveles de esta hormona produce sensibilización de la respuesta locomotora a la anfetamina, aunque este efecto no se observa para cortas duraciones de tratamiento (5 días). Tercero, los animales se tornan más vulnerables a las drogas mediante experiencias estresantes previas, exhibiendo una prolongada secreción de corticosterona inducida por estrés.

La secreción de corticosterona inducida por estrés influye tanto sobre el desarrollo como sobre la expresión de la sensibilización, condicionada por estrés, a los efectos conductuales de los psicoestimulantes. Por ejemplo, el tratamiento con metirapona suprime la sensibilización inducida por restricción alimentaria de los efectos locomotores de la cocaína. Esto se observa cuando se administra la droga antes de comenzar la restricción de la comida u ocho días después; por ejemplo, cuando la sensibilización ya está establecida.

En conclusión, la secreción de corticosterona inducida por estrés parece representar el mecanismo hormonal por el cual las experiencias estresantes elevan el nivel de vulnerabilidad a las drogas. Este último conjunto de observaciones completa la evidencia experimental que sostiene la idea de que el estrés, la corticosterona y las neuronas mesencefálicas se encuentran organizadas en una cadena fisiopatológica que determina la vulnerabilidad al abuso de psicoestimulantes.

Referencias

- Proceedings of the Association of American Physicians 111: 99-108, 1999.
- Annual Review of Pharmacology and Toxicology 36: 359-378, 1996.
- Pediatrics 96: 659-666, 1995.
- (Citar nota 5622.)