

# Bases neurobiológicas y clínicas de la dependencia a opiáceos

(Neurobiological and clinical basis of opiate dependence)

Pineda-Ortiz, Joseba  
Univ. del País Vasco  
Fac. de Medicina y Odontología  
Dpto. de Farmacología  
Samieta s/ n  
48940 Leioa

BIBLIID [1577-8533 (2001), 4; 159-176]

---

El artículo pretende profundizar en los mecanismos neuroquímicos y neurofisiológicos que subyacen en la dependencia a opiáceos. El opio y los derivados opiáceos se han empleado durante siglos con fines terapéuticos, pero también han sido el origen de un grave problema social y personal: la dependencia. Según investigaciones realizadas en las últimas décadas, la dependencia a opiáceos se produce por la estimulación de receptores opioides  $\mu$  y por la activación de ciertos sistemas de neurotransmisión como son el noradrenérgico y el dopaminérgico.

Palabras Clave: Opiáceos. Morfina. Heroína. Dependencia. Locus coeruleus. Rutas de recompensa. Noradrenalina. Dopamina.

Artikulu honek opiazeoen menpekotasunaren azpian aurkitzen diren mekanismo neurokimiko eta neurofisiologikoetan sakondu nahi du. Opioa eta deribatu opiazeoak mendetan zehar erabili dira helburu terapeutikoetan, baina, bestalde, arazo sozial eta pertsonal larri baten iturburu gertatu dira: menpekotasuna. Azken hamarkadetan eginitako ikerketen arabera,  $\mu$  hartzaila opioideen kitzikadura eta neurotransmisio sistema batzuen aktibazioa, hala nola noradrenergikoa eta dopaminergikoa, dira opiazeoek eragin menpekotasunaren iturburuak.

Giltz-Hitzak: Opiazeoak. Morfina. Heroína. Menpekotasuna. Locus coeruleus. Saritzeko bideak. Noradrenalina. Dopamina.

L'article étudie en profondeur les mécanismes neurochimiques et neurophysiologiques qui sont sous-jacents dans la dépendance aux opiacés. L'opium et les dérivés opiacés ont été utilisés durant des siècles à des fins thérapeutiques, mais ils ont également été à l'origine d'un grave problème social et personnel: la dépendance. D'après des recherches réalisées au cours des dernières décennies, la dépendance aux opiacés est produite par la stimulation de récepteurs opioides  $\mu$  et par l'activation de certains systèmes de neurotransmission tels que le sont le noradrénergique et le dopaminérgique.

Mots Clés: Opiacés. Morphine. Héroïne. Dépendance. Locus coeruleus. Routes de récompense. Noradrénaline. Dopamine.

## 1. INTRODUCCIÓN

En general, se denominan opiáceos u opioides a aquellos compuestos endógenos o exógenos que inducen efectos análogos a los de la morfina. Frecuentemente, el término opiáceo hace referencia sólo a los derivados no peptídicos, tanto naturales como sintéticos, mientras que el vocablo opioide alude normalmente a los ligandos peptídicos fisiológicos (endógenos) y a sus receptores. Las sustancias opiáceas se han empleado durante muchos años con fines medicinales en el tratamiento del dolor, gracias a la importante respuesta analgésica que generan cuando se unen a sus receptores específicos en el sistema nervioso central. En el otro extremo, su capacidad de producir conductas de dependencia ha originado que los opiáceos se hayan empleado durante décadas, y se sigan utilizando actualmente, como drogas de abuso. Conviene recordar que las sustancias opiáceas pertenecen al grupo 1º de drogas de abuso según la clasificación de la OMS (1975). Atendiendo a las características farmacológicas, los opiáceos se incluyen en el grupo de drogas depresoras o psicodélicas, junto a otras sustancias que producen disminución del ritmo de las funciones corporales como el alcohol etílico.

## 2. OPIÁCEOS Y ORIGEN DEL CONSUMO

Los opiáceos naturales se obtienen del opio, que es un extracto desecado del fruto de la amapola *Papaver somniferum* (“adornidera”) (Figura 1). Esta planta se cultiva principalmente en países asiáticos como Irán, Pakistán, Afganistán, Tailandia, Laos, India, etc.



El opio contiene una gran variedad de sustancias alcalinas activas o alcaloides, entre las que se encuentran los fenantrenos analgésicos (como la propia morfina o la codeína) y las bencilisoquinolinas espasmolíticas (como la papaverina) (Rang et al., 2000). Los primeros son los que poseen características analgésicas y pueden generar dependencia. Además, un porcentaje de hasta el 75% del opio está compuesto de sustancias biológicamente inactivas como resinas, ácidos y azúcares.

Figura 1. *Papaver somniferum*, planta de donde se extrae el opio

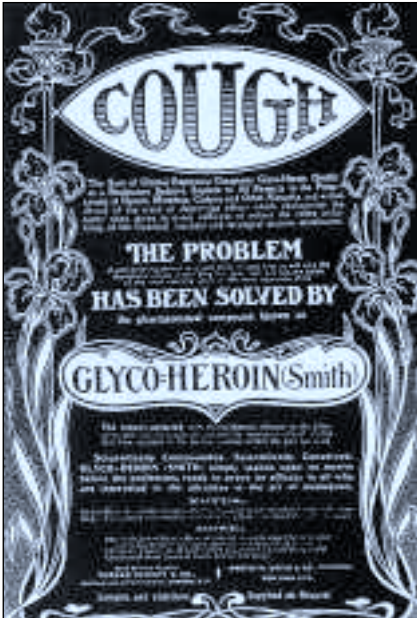


Figura 2. Publicidad de la compañía Bayer anunciando las propiedades antitusígenas de la heroína

Se han encontrado vestigios del consumo de esta resina por motivos medicinales en civilizaciones milenarias como la sumeria, la egipcia o la griega (Lorenzo et al., 1999). En Europa el consumo de opiáceos no resurgió hasta finales del siglo XVII, cuando un extracto del opio denominado “tintura de láudano” o “láudano de Sydenham” se introdujo en Gran Bretaña con objetivos terapéuticos en el manejo del dolor y la diarrea. A partir de entonces se extendió la adicción a este producto con un cierto prestigio social. Tres eventos ocurridos a lo largo de los siglos XIX y XX determinaron la extensión en el mundo occidental de la dependencia a opiáceos. En primer lugar está el aislamiento de la morfina a comienzos del siglo XIX, lo cual permitió el empleo del compuesto puro en vez del extracto de la planta. En segundo lugar se encuentra el desarrollo de las jeringas y agujas hipodérmicas a mediados del siglo XIX, lo cual ayudó

a crear un patrón de uso de los opiáceos más adictógeno, el de la vía parenteral. Por último, la comercialización de la heroína por la compañía farmacéutica Bayer a finales del siglo XIX (Figura 2), lo que inevitablemente puso en circulación una sustancia con una gran capacidad adictógena.

### 3. CLASIFICACIÓN DE LOS OPIÁCEOS SUSCEPTIBLES DE ABUSO

Los opiáceos que pueden generar dependencia son sustancias de origen exógeno, bien natural o sintético. Es decir, no se obtienen en el ser vivo donde se produce el fenómeno adictivo sino en las plantas o en el laboratorio. Podemos clasificar los opiáceos según la estructura química que poseen como fenantrenos, fenilheptilaminas, fenilpiperidinas, morfínicos y benzomorfinos (Best et al., 1996; Lorenzo et al., 1999). Atendiendo a la eficacia del efecto farmacológico que producen podemos dividir los opiáceos en agonistas completos (los que producen las respuestas máximas del sistema), agonistas parciales (los que producen respuestas menores a las máximas), antagonistas (los que impiden el efecto de los agonistas) y agonistas/antagonistas mixtos (los que se comportan de una u otra forma dependiendo del tipo de receptor opioide implicado). Los agonistas completos producen mayores grados de dependencia que los agonistas parciales y los antagonistas no son sustancias adictógenas.

### 3.1. Fenantrenos

Son análogos de la morfina de origen natural o semisintético que incorporan dos anillos planos y dos estructuras anulares alifáticas (Figura 3). Además de la morfina, que es un agonista completo, se encuentran en este grupo la codeína y la buprenorfina, que son dos agonistas parciales. La codeína es un agente natural que, al contrario que la morfina, posee un grupo metilo sustituido en la posición 3 del anillo fenantrénico, lo que la hace resistente a la conjugación hepática y por ello al fenómeno de primer paso. La buprenorfina también tiene cierta actividad como agonista en otros receptores opioides no prototípicos de la morfina, y por ello se encuadra en el grupo de los agonistas mixtos. Esta droga de abuso, aún siendo un agonista parcial, posee una potencia analgésica importante y una duración de acción prolongada. La heroína es un análogo semisintético de la morfina que se caracteriza por tener dos grupos acetilos en las posiciones 3 y 6 del anillo fenantrénico. Estos grupos de sustitución le confieren a la molécula de heroína una alta liposolubilidad, lo que permite su paso al sistema nervioso central a través de la barrera hematoencefálica, y su alto poder adictógeno. La heroína se metaboliza a 6-mono-acetil-morfina y a morfina por la acción de las esterasas tisulares, y estos metabolitos son los verdaderos responsables de los efectos al administrar la sustancia. Otros opiáceos del grupo de los fenantrenos son la oximorfona, nalbufina, naloxona y naltrexona. Estos dos últimos son fármacos con propiedades antagonísticas.

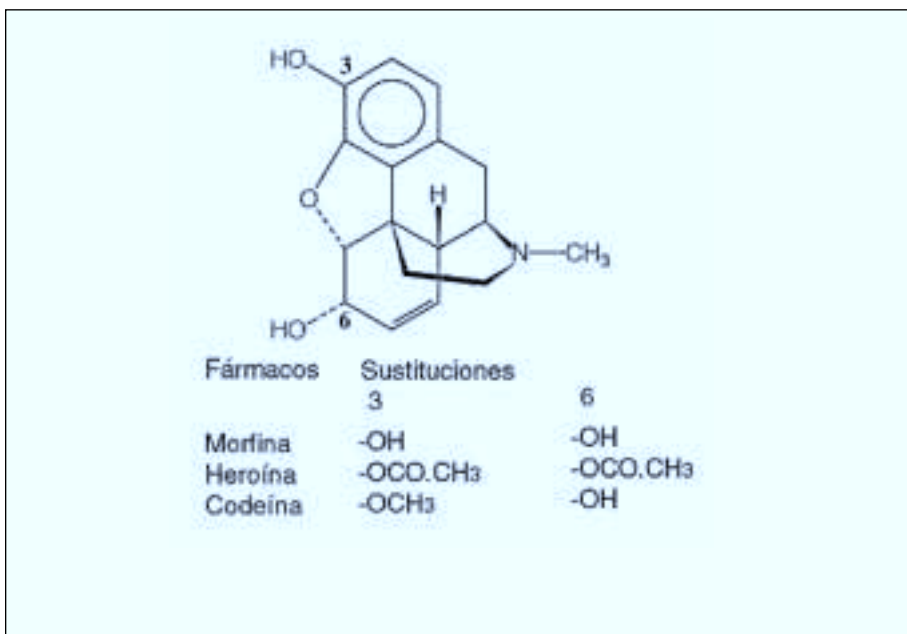


Figura 3. Estructura química de los principales opiáceos naturales o semisintéticos

### 3.2. Fenilheptilaminas

Las principales drogas representativas de este grupo son la metadona y el propoxifeno. La metadona es un agonista completo cuyas acciones farmacológicas se deben al isómero L, mientras que el propoxifeno es un agonista parcial cuyos efectos se deben fundamentalmente al isómero D. Una característica de la metadona es su larga semivida de eliminación consecuencia de su alta afinidad de unión a proteínas tisulares. Esta propiedad hace que la retirada de la metadona provoque un síndrome de abstinencia larvado y que el poder adictógeno de esta sustancia no sea muy intenso.

### 3.3. Fenilpiperidinas

La meperidina (llamada petidina en Estados Unidos), el fentanilo y el sufentanilo son fármacos opiáceos piperidínicos con actividad analgésica como agonistas completos, y una semivida de eliminación relativamente corta. La potencia de acción de la meperidina es menor que la de la morfina, mientras que la del fentanilo es superior. Además, la meperidina posee otras acciones anticolinérgicas espasmolíticas, y un metabolito desmetilado de la meperidina tiene efectos tóxicos. El difenoxilato también forma parte de este grupo, aunque es un agonista parcial a diferencia de los anteriores.

### 3.4. Morfinanos

Dentro de esta sección, el levorfanol es un agonista completo con actividad analgésica más potente que la de la propia morfina. Un derivado de esta sustancia, el dextrometorfano, es un antitusígeno sin propiedades adictógenas. El butorfanol es un agonista/antagonista mixto con gran potencia analgésica. Los efectos de los morfinanos se deben a la acción en receptores opioides  $\kappa$ , que son receptores opioides no prototípicos de la morfina. Por otra parte, se comportan como antagonistas de los receptores opioides de la morfina ( $\mu$ ) y por ello pueden desencadenar un síndrome de abstinencia.

### 3.5. Benzomorfanos

Las drogas opiáceas con estructura benzomorfánica poseen un perfil de acción claramente diferenciado del de otros fármacos descritos anteriormente, incluida el de la propia morfina: son agonistas/antagonistas mixtos. La pentazocina y la ciclazocina, dos representantes de este grupo, actúan como antagonistas de las acciones de la morfina y a la vez producen efectos agonísticos en otros receptores opioides. Como consecuencia de lo último, pueden desencadenar conductas adictivas, pero también efectos psicotomiméticos del tipo de las alucinaciones, disforia, etc.

## 4. FARMACOLOGÍA DEL SISTEMA OPIOIDE

### 4.1. Receptores opioides

La estereoselectividad de los narcóticos para producir analgesia condujo en su momento a la hipótesis de que estas sustancias actúan en receptores específicos del sistema nervioso central (Van Ree et al., 1999; Rang et al., 2000). El grupo liderado por A. Goldstein usó levorfanol marcado radiactivamente y cuantificó un 2% de lugares específicos de unión de este opiáceo en fracciones subcelulares de cerebro de ratón. Con el advenimiento de ligandos tritados con alta actividad específica, el laboratorio conducido por S. Snyder pudo demostrar en 1973 la presencia de grandes concentraciones de receptores opioides en el tejido nervioso. Más tarde, Martin y colaboradores propusieron tres tipos de receptores opioides:  $\mu$  (mu),  $\kappa$  (kappa) y  $\sigma$  (sigma), al que después se añadió un cuarto subtipo, el receptor opioide  $\delta$  (delta). Posteriormente se descubrió que el receptor  $\sigma$  no es propiamente un receptor opioide. Por fin, la clasificación de los receptores opioides que hasta entonces se había basado en criterios neurofisiológicos, conductuales y después bioquímicos, tuvo su confirmación en la década de los 90 con la clonación mediante técnicas de biología molecular de los tres tipos de receptores opioides (DOR, KOR y MOR). Hoy en día se admite que existen estos tres tipos de receptores opioides, los cuales se denominan por la Unión Internacional de Farmacología (IUPHAR) como OP1, OP2 y OP3, correspondientes a los subtipos previamente asignados como  $\delta$ ,  $\kappa$  y  $\mu$  respectivamente. Todos estos receptores opioides pertenecen a la familia de proteínas con siete dominios transmembrana y están asociados al sistema de transducción de las proteínas G.

Las drogas opiáceas pueden interactuar selectivamente en los distintos subtipos de receptores opioides (Tabla 1).

### 4.2. Ligandos endógenos

La evidencia de que existen opioides endógenos, es decir sustancias fisiológicas en el organismo que se comportan como los alcaloides opiáceos, se originó a partir de estudios bioquímicos y funcionales con extractos cerebrales (Van Ree et al., 2000). En 1975, se aislaron y caracterizaron los primeros opioides endógenos, denominados encefalinas, de los cuales se distinguieron dos: la met-enkefalina y la leu-enkefalina. Después, se purificaron otros opioides endógenos como la  $\beta$ -endorfina y las dinorfinas. Todos los ligandos opioides endógenos son péptidos y provienen de precursores polipeptídicos como son la proopiomelanocortina, proencefalina y prodinorfina. Cada familia posee distinta longitud de cadena polipeptídica y diferente distribución anatómica. Aunque no existe una selectividad completa, se considera que las encefalinas, las dinorfinas y la  $\beta$ -endorfina son los ligandos endógenos de los receptores opioides OP1 ( $\delta$ ), OP2 ( $\kappa$ ) y OP3 ( $\mu$ ), respectivamente. Recientemente, se ha identificado un nuevo tipo de péptido endógeno que se ha denominado provisionalmente orfanina  $\text{FQ}$ /nociceptina.

Tabla 1. Selectividad de algunos opiáceos por los receptores opioides

	$\mu$	$\delta$	$\kappa$
Morfina	+++	+	+
Codeína	±±±	±	±
Buprenorfina	±±±		++
Naloxona	---	-	--
Naltrexona	---	-	---
Metadona	+++		
Dextropropoxifeno	±±±	±	±
Meperidina	++	+	+
Fentanilo	+++	+	
Pentazocina	-	+	++

Los símbolos +, ± y - representan las potencias relativas de los fármacos como agonistas completos, agonistas parciales y antagonistas, respectivamente. Cuando no aparece ningún símbolo significa que la actividad es nula.

#### 4.3. Subtipos de receptores opioides y efectos farmacológicos

Los receptores opioides  $\mu$  se han relacionado con la mayoría de los efectos conocidos de las drogas opiáceas incluyendo la producción de analgesia, depresión respiratoria, reducción del reflejo de la tos, euforia, miosis, náuseas y vómitos, sedación y dependencia física (Lorenzo et al, 2000; Van Ree et al, 1999). Recientes experimentos realizados en animales transgénicos han demostrado claramente que este subtipo de receptor opioide es el máximo responsable de la capacidad adictiva de los opiáceos. Los receptores opioides  $\mu$  también inducen algunos efectos periféricos como la reducción de la motilidad gastrointestinal, el desarrollo de hipotensión postural, el aumento del tono de los conductos biliares y la aparición de picor y enrojecimiento cutáneo.

El efecto analgésico mediado a través de los receptores opioides  $\mu$  se origina por la acción de los opiáceos a nivel del asta dorsal de la médula espinal, donde producen un efecto antinociceptivo, y a nivel supraespinal en la zona gris periacueductal y en los núcleos del rafe, donde reducen el componente afectivo del dolor. La depresión respiratoria y la acción antitusígena de estos receptores opioides se deben a mecanismos implantados en los núcleos del centro respiratorio y del centro de la tos del bulbo raquídeo. En general, los opiáceos provocan a través de los receptores opioides  $\mu$  un estado de tranquilidad, bienestar y elevación del tono vital. Esta sensación de euforia está relacionada con el efecto reforzador positivo de los opiáceos

al actuar en los núcleos dopaminérgicos de recompensa. La miosis y los efectos eméticos producidos por estos receptores se originan también por acciones a nivel del sistema nervioso central, mientras que las respuestas gastrointestinales son de causa local. Acorde a una subclasificación de los receptores opioides  $\mu$  no totalmente aceptada por todos los autores se ha determinado que el subtipo  $\mu_1$  es el mediador de la analgesia supraespinal, la euforia y la miosis, mientras que el subtipo  $\mu_2$  es el responsable de los efectos respiratorios y gastrointestinales.

Por otra parte, los receptores opioides  $\mu$  contribuyen a sus efectos a través de tres mecanismos de acción celulares: la inhibición de la enzima adenilato ciclasa, la inducción de la apertura de ciertos canales de potasio y la inhibición de la apertura de los canales de calcio operados por voltaje. Estos tres efectos son mediados por proteínas G inhibitorias y originan una reducción de la excitabilidad de la membrana neuronal y de la liberación de neurotransmisores. La Figura 5 representa dos de las acciones celulares principales acopladas a los receptores opioides  $\mu$ .

Los receptores opioides  $\delta$  son probablemente más importantes en regiones periféricas, pero también están implicados en la analgesia de origen central y en la aparición de depresión respiratoria. Se han identificado dos subtipos de este receptor, el  $\delta_1$  y el  $\delta_2$ . Los receptores opioides  $k$  contribuyen a la analgesia de origen espinal, la cual se caracteriza por no desarrollar tolerancia tras la administración repetida. Otros efectos mediados por este receptor son la miosis, la sedación y los efectos psicotomiméticos del tipo de la despersonalización y las alucinaciones. Provocan disforia, pero no propiamente euforia. Se han descrito tres subtipos de receptores opioides  $k$ : el  $k_1$ , el  $k_2$ , y el  $k_3$ .

#### 4.4. Intoxicación por opiáceos

La intoxicación por opiáceos es una situación relativamente frecuente en el sujeto dependiente y se produce por la administración de una dosis elevada de opiáceos. En ocasiones sucede cuando la proporción de impurezas que "cortan" el producto administrado se encuentra disminuida, por lo que la cantidad relativa del opiáceo se ve incrementada. Otras veces se provoca por un error en el cálculo de la dosis, por una supersensibilidad individual tras la primera inyección o por haber pasado un período largo de abstinencia (perdiéndose la tolerancia a la dosis habitual).

En cualquier caso, los síntomas aparecen rápidamente con una fase inicial de excitación, inquietud, sed intensa, acúfenos y respiración alterada, y una fase tardía de depresión. Es en este segundo periodo cuando el personal sanitario suele encontrarse al adicto intoxicado. El individuo aparece con una tríada clásica de miosis, depresión respiratoria y coma. El diagnóstico certero se hace con la comprobación del consumo de opiáceos, la aparición de cambios del comportamiento, el desarrollo de miosis, somnolencia o coma, el lenguaje farfullante y el deterioro de la atención (Asociación de Psiquiatría Americana, 1994). Los intoxicados por opiáceos, a diferencia de los



afectados por otros depresores, pueden despertar del coma superficial con estímulos verbales. No responden, sin embargo, a los estímulos de tipo doloroso. La miosis, patognomónica de la intoxicación por opiáceos, es simétrica y puntiforme. Cuando la situación del paciente intoxicado alcanza un coma profundo, la hipoxia puede transformar la miosis en midriasis. La bradipnea puede desencadenar una insuficiencia cardiovascular. Una situación relativamente habitual en la intoxicación con opiáceos es el edema agudo de pulmón.

Con la toxicidad también se pueden producir otros signos como las náuseas y los vómitos o incluso la hipertensión intracraneal, la hipotensión o el estreñimiento, según el patrón de consumo y la situación previa del paciente. Con determinados opiáceos como la meperidina pueden surgir reacciones convulsivas, y con el fentanilo puede ocurrir una rigidez de la pared torácica (“tórax en tabla”). En las intoxicaciones con opiáceos hay que valorar también los posibles efectos tóxicos de las sustancias adulterantes como la estricnina y la combinación de otras drogas como la cocaína o el etanol. El tratamiento de la intoxicación por opiáceos es el antagonista naloxona. La administración de naloxona sirve como terapia y también como diagnóstico confirmatorio. Si responde, puede desencadenarse un síndrome de abstinencia según la dosis administrada. Si no responde, se puede aumentar la dosis o sospechar la administración de alguna otra droga. Además es imprescindible el tratamiento de soporte circulatorio y respiratorio del paciente intoxicado.

## 5. DEPENDENCIA A OPIÁCEOS

La dependencia es un desorden de tipo psiquiátrico que afecta al individuo que lo padece en todas las esferas, la personal, la familiar, la social y la laboral. Hoy en día podemos considerar al drogodependiente como un sujeto enfermo y a la adicción como una entidad nosológica concreta (Leshner, 1997). En este contexto, la dependencia a las drogas opiáceas se produce en alguno de los tres contextos siguientes: a) empleo recreativo o experimental por parte de adolescentes y jóvenes (sobre todo, heroína); b) uso medicinal legalizado como tratamiento analgésico (sobre todo, morfina); y c) consumo legalizado como terapia sustitutiva de mantenimiento (sobre todo, metadona). En cualquiera de los casos, el consumidor se administra la droga por las vías intravenosa (heroína), oral (metadona, buprenorfina, codeína) o respiratoria. Debido a los problemas infecciosos generados por el uso de la vía parenteral, cada vez más adictos emplean la vía inhalada para administrarse los opiáceos.

Si bien se sabe que la dependencia es una entidad psiquiátrica específica, durante muchos años no existieron pautas claras para diferenciar un patrón de uso ‘normal’, un consumo “esporádico” o “habitual”, un “abuso” o una dependencia propiamente dicha (Asociación de Psiquiatría Americana, 1994). Por ello, la Asociación de Psiquiatría Americana (APA) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) establecieron una serie de criterios para el

diagnóstico de dependencia. De hecho, dichos criterios se organizaron de forma general para todas las drogas de abuso y se aplicaron también a las conductas de dependencia a opiáceos. En la última revisión realizada por la OMS y la APA, las guías diagnósticas de dependencia se han unificado en los manuales ICD-10 (1992) y DSM-IV (1994) respectivamente. Los siguientes son los criterios diagnósticos de dependencia según el DSM-IV:

1. Desarrollo de tolerancia, es decir necesidad de una mayor dosis de opiáceo para un mismo efecto.
2. Aparición de un síndrome de abstinencia, es decir de un conjunto de síntomas y signos al interrumpir la administración del opiáceo. Este síndrome desaparece al readministrar el mismo u otro opiáceo.
3. Administración del opiáceo en cantidad o duración superior al pretendido inicialmente.
4. Esfuerzos inútiles o deseo persistente de controlar el consumo de opiáceos.
5. Gran dedicación de tiempo a la obtención del opiáceo o a la recuperación de sus efectos.
6. Reducción de las actividades sociales, laborales o recreativas por el consumo del opiáceo.
7. Persistencia del consumo de opiáceos a pesar de tener conciencia de sus efectos perjudiciales.

La existencia de tres o más de estos criterios alguna vez durante un periodo seguido de 12 meses permite la catalogación de dependencia. Además, cuando están presentes los criterios primero y/o segundo, se etiqueta como trastorno de dependencia con componente físico. El consumo de opiáceos a largo plazo provoca múltiples complicaciones orgánicas entre las cuales se destacan los procesos infecciosos (hepatitis B y C, endocarditis, SIDA, infecciones osteoarticulares o respiratorias, etc.), los problemas neurológicos (encefalopatías, convulsiones, neuropatías, etc.), las alteraciones musculoesqueléticas (rabdomiolisis aguda), los trastornos respiratorios (bronquiectasias, granulomatosis vascular) y los digestivos (pancreatitis, estreñimiento). Algunos de los problemas citados no son consecuencia directa del opiáceo sino de la práctica de administración parenteral o de las sustancias mezcladas con los opiáceos.

## 6. TOLERANCIA

La tolerancia es la inducción de un efecto menor para una misma dosis de un opiáceo tras la administración repetida de éste (Harrison et al., 1998). Dicho de otra forma, la tolerancia es la exigencia de una mayor dosis de opiáceo para un mismo efecto. Este fenómeno se desarrolla para algunos,

pero no para todos los efectos de los opiáceos tras el uso continuado de éstos. Típicamente existe tolerancia para las acciones analgésica y emética de estas drogas, lo cual atenúa tanto los posibles efectos terapéuticos como las respuestas desagradables de los opiáceos. Algunos efectos presentan tolerancia manifiesta tras pocas horas de administración aguda. Por ejemplo, se desarrolla tolerancia relativamente rápida para la analgesia, la euforia, la sedación y la depresión respiratoria. Sin embargo, pueden ser necesarias dos a tres semanas de administración repetida para inducir la tolerancia de otras respuestas, e incluso puede no desarrollarse tolerancia para algunos efectos como el gastrointestinal (estreñimiento) o el ocular (miosis). Cuando la tolerancia ha sucedido para una determinada sustancia opiácea, este proceso también afecta a otras drogas de abuso opiáceas que actúan sobre el mismo tipo de receptor opioide. Esto nos hace pensar que el mecanismo que subyace en la tolerancia es de tipo farmacodinámico, es decir afecta a algún evento entre el receptor ocupado, la cadena de transducción y la respuesta final. En este sentido se han realizado múltiples trabajos de investigación en los últimos años, los cuales han demostrado que la tolerancia a los opiáceos puede deberse a cambios en el número de receptores opioides (“down-regulation”), en el acoplamiento entre los receptores opioides y las proteínas G (“desensibilización”), en el funcionamiento de los receptores opioides o de las proteínas G, en la aparición de péptidos antiopioides o en la presentación de mecanismos de transducción alternativos (Nestler y Aghajanian, 1997; Harrison et al., 1998). Otras posibilidades de tipo farmacodinámico (cambios intracelulares), farmacocinético (metabolitos antagonistas, etc) e incluso psicógeno (“anticipación de efectos”) también se han explorado.

## 7. SÍNDROME DE ABSTINENCIA

### 7.1. Características clínicas

La dependencia física se relaciona con la aparición de un síndrome de abstinencia, el cual se precipita con la administración de algún antagonista opioide como la naloxona o con la interrupción brusca del opiáceo, en sujetos que se han administrado crónicamente la droga. En cualquiera de los casos, el síndrome de abstinencia es un conjunto de síntomas y signos bien definidos. En animales de experimentación, este síndrome se caracteriza por la irritabilidad, las sacudidas corporales, los saltos, la pérdida de peso, la agresividad, etc. Las personas adictas muestran un síndrome de abstinencia del mismo tipo que recuerda a la gripe o a una respuesta noradrenérgica y que se caracteriza por tener síntomas y signos contrarios a los propios efectos agudos de los opiáceos. De hecho, la readministración de la droga opiácea o de una droga que actúe por el mismo mecanismo hace que los síntomas desaparezcan. En una fase temprana del síndrome surge un cuadro de rinorrea, bostezos, ansiedad, lagrimeo y deseo de la droga. En la fase de máxima expresión aparece piloerección, midriasis, sudoración profusa, taquicardia, irritabilidad, agitación, ansiedad, temblores, mialgias, dolores articulares e insomnio. Finalmente se desarrolla una fase tardía de fiebre,

calambres, dolores abdominales, diarrea, vómitos, pérdida de peso y eyaculaciones espontáneas.

Cuando desencadenamos el síndrome de abstinencia con un fármaco antagonista opiáceo, el cortejo de síntomas y signos surge en un período de tiempo casi inmediato y alcanza su máxima expresión en menos de 1 hora. Cuando el síndrome de abstinencia es espontáneo, el comienzo y la duración de éste depende en gran medida de las características farmacocinéticas del opiáceo consumido. Así, tras el consumo de heroína o morfina, los primeros síntomas del síndrome abstinencia aparecen al cabo de doce horas o menos, la expresión máxima ocurre en unos dos días y la duración llega a ser de unos 5 días. Algunos síntomas pueden perdurar varias semanas. En el caso de la meperidina, estos síntomas se desarrollan más rápidamente, mientras que en el caso de la metadona, más lentamente. Aparte del tipo de opiáceo, el síndrome de abstinencia también depende de otros factores relacionados con el propio consumo. La intensidad y duración del síndrome de abstinencia es tanto mayor cuanto mayor es la dosis de opiáceo administrada y cuanto mayor es la frecuencia y duración de la administración. Por otra parte, la existencia de patología añadida en el drogodependiente es muy importante a la hora de marcar una mayor o menor vulnerabilidad del sujeto al síndrome de abstinencia.

## 7.2. Mecanismos neurobiológicos

Las modificaciones inducidas por la administración crónica de opiáceos conducen a una nueva homeostasis adaptativa en las células nerviosas y en todas aquellas células donde los opiáceos tienen algún efecto (Maldonado, 1997; Nestler y Aghajanian, 1997; Pineda-Ortiz y Torrecilla-Sesma, 1999). Este nuevo equilibrio se rompe cuando se interrumpe la exposición al opiáceo, lo cual desencadena el síndrome de abstinencia clínico. Se han descrito muchos cambios fisiopatológicos en el síndrome de abstinencia a opiáceos, entre los cuales destacan las alteraciones del sistema noradrenérgico central. La naturaleza noradrenérgica del síndrome de abstinencia a opiáceos y la similitud de los síntomas de este cuadro con los de la estimulación de los núcleos noradrenérgicos, ya hicieron suponer hace más de 20 años que la noradrenalina jugaba un papel importante. De acuerdo con las investigaciones realizadas en animales de laboratorio mediante técnicas fisiológicas, conductuales y farmacológicas, algunos de los mecanismos del síndrome de abstinencia a opiáceos se originan en las neuronas del principal núcleo noradrenérgico del cerebro, el locus coeruleus. Estas neuronas se encuentran sobreexcitadas durante el síndrome de abstinencia, lo que conduce a una mayor frecuencia de despolarización espontánea, a una mayor conducción de impulsos a los lugares diana y a una mayor liberación de noradrenalina en muchas regiones cerebrales. De hecho, en adictos humanos la administración de sustancias que inhiben esta sobreexcitabilidad neuronal del locus coeruleus, como los agonistas adrenérgicos  $\alpha_2$  (clonidina, guanfacina, etc.), provocan una atenuación del síndrome de abstinencia a opiáceos.

En los últimos se han ido desentrañando algunos de los mecanismos neurobiológicos que conducen a la hiperexcitabilidad de las neuronas del locus coeruleus. En concreto, se han postulado dos tipos de factores: los extrínsecos y los intrínsecos. El componente extrínseco se refiere a la sobreestimulación de las vías aferentes excitatorias que regulan el locus coeruleus. En este sentido, en el síndrome de abstinencia a opiáceos se ha demostrado la implicación de dos transmisores nerviosos presentes en este núcleo: el glutamato y el óxido nítrico (Figura 4). El componente intrínseco se relaciona con la adaptación que sucede a nivel intracelular en las neuronas del locus coeruleus durante la administración crónica de opiáceos. En las neuronas de este núcleo, se ha encontrado una sobreregulación de ciertos elementos intracelulares de la vía del AMPc (como las proteínas G inhibitorias, las adenilato ciclasa tipo I y tipo VIII, la proteinquinasa A y las fosfoproteínas MARPPs). Además, la elevación de algunos de estos elementos (como la adenilato ciclasa tipo VIII) depende de cambios en factores de transcripción nucleares como el CREB, y por tanto de factores genéticos (Figura 5). Todo este gran número de agentes implicados está todavía en fase de estudio y casi con seguridad en un futuro próximo conducirá a un mejor conocimiento del proceso adictivo y al desarrollo de herramientas farmacológicas más precisas.

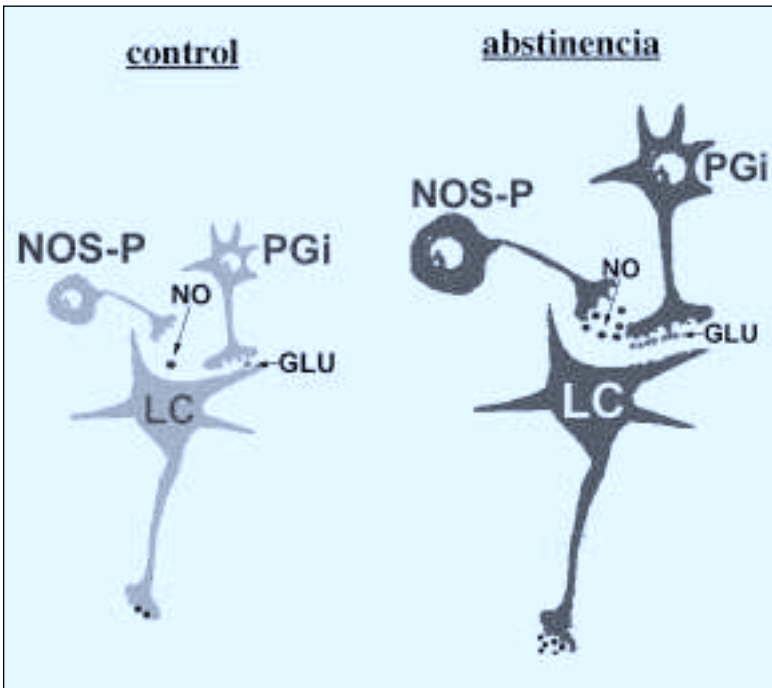


Figura 4. Componente extrínseco del síndrome de abstinencia a opiáceos en el locus coeruleus (LC) donde se observa la sobreestimulación de la vía del óxido nítrico y de las vías glutamatérgicas (GLU) que provienen del núcleo paragigantocelularis (PGi). NOS-P se refiere a las células productoras de óxido nítrico

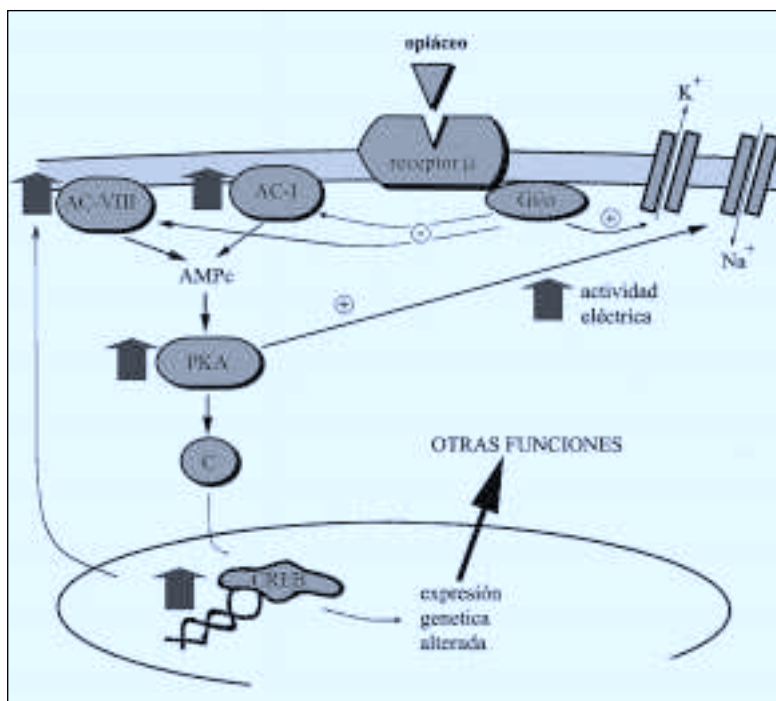


Figura 5. Componente intrínseco del síndrome de abstinencia a opiáceos en el locus coeruleus. Se observan los efectos celulares agudos de los receptores opioides  $\mu$  en la adenilato ciclasa (AC) y en los canales de potasio, todo ello a través de las proteínas G $\alpha$ /o. También se ilustra la sobreregulación de la adenilato ciclasa I y VIII, de la proteína quinasa A (PKA), así como la implicación del factor de transcripción CREB en algunas de estas acciones. El resultado final de la sobreregulación de la vía del AMPc es una elevación de la actividad eléctrica. C es la subunidad catalítica de la PKA

## 8. DEPENDENCIA PSICOLÓGICA O CRAVING

### 8.1. Aspectos clínicos o conductuales

La dependencia psicológica es un fenómeno heterogéneo, probablemente más complejo que la dependencia física (síndrome de abstinencia) y más importante en la génesis de la adicción opiácea (Leshner, 1997). Podríamos definirlo como el deseo compulsivo (craving) del drogodependiente para conseguir y administrarse la droga a pesar de los problemas cognoscitivos, conductuales y fisiológicos que acarrea. En el momento en que se desarrolla la dependencia psicológica, el sujeto adicto y todas sus acciones se supeditan a la droga. Una parte importante de este uso compulsivo se debe a los efectos agudos placenteros, euforizantes y de bienestar que producen los opiáceos (Lorenzo et al., 1999; Van Ree et al., 1999). Estos efectos agradables constituyen el refuerzo positivo de la droga.

Por otra parte, una vez que el opiáceo ha producido sus cambios en el organismo del adicto, la retirada de éste causa un síndrome de abstinencia.

Este síndrome incluye, aparte de los síntomas mencionados anteriormente, un cuadro de abstinencia de los efectos reforzadores positivos. La evitación de estas sensaciones desagradables también contribuye al mantenimiento de la dependencia y se denomina refuerzo negativo. Por tanto estos dos factores reforzadores, el positivo y el negativo, están directamente relacionados con los efectos de las drogas opiáceas, o con su ausencia, y determinan la aparición del craving. Por su similitud con otras conductas descritas para estímulos directos se denominan condicionantes operantes. Por otra parte, existen otro tipo de estímulos que participan en el establecimiento y mantenimiento de la adicción y que se llaman condicionantes contingentes. Éstos son estímulos externos (sociales o ambientales) e interoceptivos que quedan fuertemente asociados a lo largo del tiempo a los estímulos operantes, y que por ellos mismos pueden desencadenar la conducta adictiva.

## 8.2. Mecanismos neurobiológicos

Se han descrito varios modelos animales para estudiar las conductas de refuerzo positivo generadas por las drogas (Pineda-Ortiz y Torrecilla-Sesma, 1999; Van Ree et al., 1999). El primero es el de la autoadministración de sustancias, que se basa en que el animal recibe una dosis de droga cada vez que presiona un dispositivo por propia iniciativa. El segundo es el de preferencia de plaza o lugar, que consiste en que el animal elige libremente entre varios habitáculos que han sido “asociados” con determinados estímulos de sustancias (por ejemplo, drogas inyectadas). Estos dos modelos permiten discriminar entre estímulos que producen refuerzo positivo, como las drogas de abuso, y estímulos neutros. Además, estos paradigmas son adecuados para explorar pautas, cursos temporales, interacciones y mecanismos de drogas. Por otra parte, la técnica de la autoestimulación intracraneal consiste en la implantación de electrodos en ciertas regiones del animal para que éste pueda enviar estímulos eléctricos a dichas zonas mediante un dispositivo conectado a un estimulador. Con esta metodología se han delimitado las áreas y vías nerviosas que intervienen en los procesos de refuerzo positivo, las cuales se han denominado áreas y vías de recompensa.

Los estudios conductuales mencionados han proporcionado las bases neurobiológicas a través de las cuales los opiáceos provocan el refuerzo positivo (Spanagel y Weiss, 1999). Se trata de un conjunto de fibras que parten del área ventral del tegmento (AVT o área A10) y se proyectan bien hacia el núcleo accumbens, el septo y la amígdala (vías mesolímbicas) o bien hacia las cortezas entorinal y prefrontal (vías mesocorticales). Las vías mesolímbicocorticales utilizan como neurotransmisor principal la dopamina, y por tanto son sensibles a los fármacos y toxinas dopaminérgicos. Las rutas de recompensa son activadas por los opiáceos, pero también cumplen un papel fisiológico en la perpetuación de conductas que son vitales para la supervivencia como la alimentación, la sexualidad, etc. Se ha propuesto que la dopamina podría desencadenar la sensación de placer, o más bien, que podría atraer la atención del individuo hacia los eventos externos importantes y así potenciar el aprendizaje de conductas determinadas. Otros neuro-

transmisores moduladores de esta vía, como el glutamato, podrían potenciar las respuestas reforzadoras de la dopamina. Una cuestión importante es, por tanto, cómo actúan los opiáceos para inducir la estimulación de los circuitos de recompensa. En este sentido, se han realizado estudios de tipo neuroquímico y electrofisiológico que han concluido que los opiáceos aumentan la biodisponibilidad de dopamina en las áreas de recompensa por una acción directa en los terminales nerviosos y por un aumento de la excitabilidad neuronal en las células dopaminérgicas del AVT. Esto último sucede probablemente como consecuencia de la desinhibición de las neuronas GABAérgicas en este núcleo (Figura 6).

Si bien los mecanismos citados explican bien los efectos agudos de los opiáceos, hay que tener en cuenta que la adicción es un proceso que se desarrolla a largo plazo (Koob et al., 1998). Así, después de la administración repetida de drogas de abuso se producen dos tipos de adaptaciones crónicas: la abstinencia de los sistemas de recompensa (que se manifiesta como un estado apático en el adicto y como una hipoactividad del sistema dopaminérgico en el animal de laboratorio) y la sensibilización de las respuestas dopaminérgicas. En una fase inicial, se produce una recuperación completa entre administraciones, pero con el uso continuado se llega a perder la capacidad de homeostasis y se establece un nuevo equilibrio. Es en este momento cuando se produce la conducta compulsiva hacia la droga.

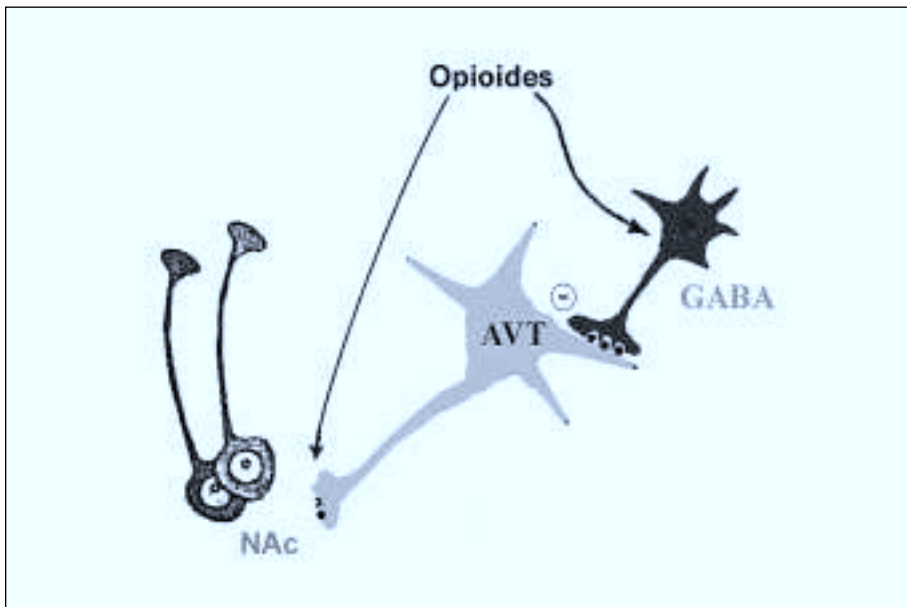


Figura 6. Vía de “recompensa” mesolímbica que parte del área ventral del tegmento (AVT) y termina en el núcleo accumbens (NAc). Se observan los efectos de los opiáceos en esta vía a nivel de las células GABAérgicas del AVT (lo cual provoca la desinhibición de las neuronas dopaminérgicas del AVT) y a nivel de los terminales del NAc (lo cual produce la liberación de dopamina)



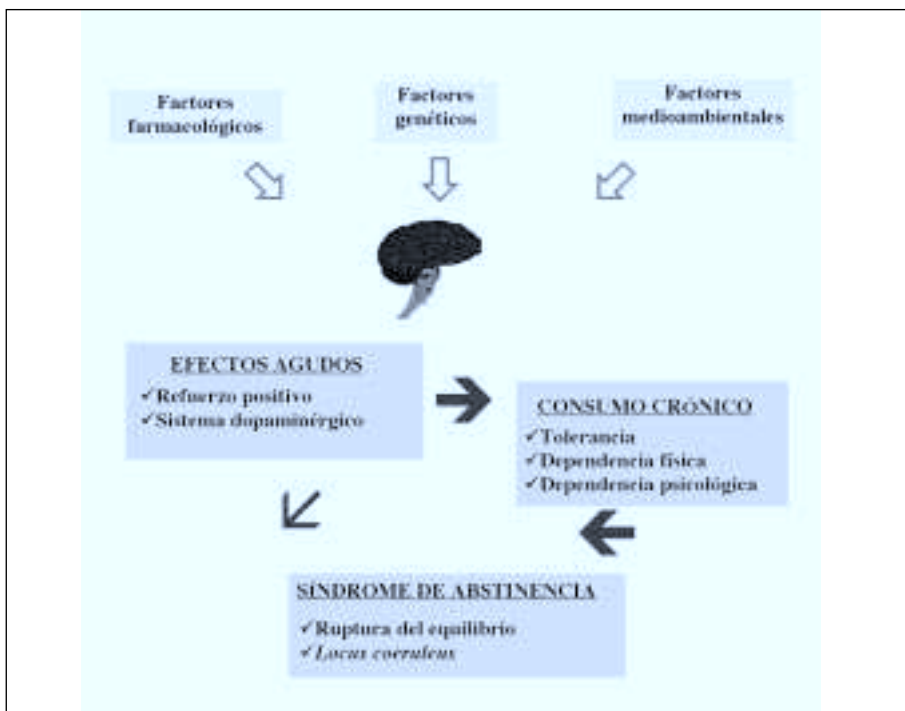


Figura 7. Resumen del ciclo de la adicción a opiáceos. El sujeto dependiente comienza y mantiene su conducta adictiva debido a factores ambientales, genéticos y farmacológicos que condicionan la alteración de la fisiología nerviosa central. Los estados de refuerzo positivo, abstinencia, dependencia psicológica, ruptura del equilibrio y recaída constituyen un círculo vicioso que conllevan la perpetuación de la adicción

Algunos cambios intracelulares que se han descrito en las áreas de recompensa podrían ser los responsables últimos de todos estos trastornos: alteraciones del AMPc, cambios en las proteínas G, modificaciones de los neurofilamentos, de los receptores, de las kinasas, de los factores de transcripción o de la actividad bioeléctrica neuronal (Nestler y Aghajanian, 1997; Pineda-Ortiz y Torrecilla-Sesma, 1999). En resumen se podría decir que el drogodependiente comienza y mantiene su adicción por la interacción de una serie de factores ambientales, genéticos y farmacológicos (Figura 7) y que todos ellos condicionan la vulnerabilidad del adicto para que la función cerebral se encuentre alterada tras los cambios y efectos inducidos por las drogas opiáceas. Los estados de refuerzo positivo, abstinencia, craving y recaída constituyen un círculo vicioso que conducen a la perpetuación de la conducta adictiva.

#### BIBLIOGRAFÍA

- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV), 4<sup>a</sup> ed. Washington, D.C.: American Psychiatric Press, 1994.
- BEST, S. E., OLIVEIRO, A. H. y KOSTEN, T. R. Opioid addiction: *CNS Drugs* 6, 1996; pp. 301-314.
- HARRISON, L. M., KASTIN, A. J. y ZADINA, J. E. Opiate tolerance and dependence: receptors, G-protein, and antiopiates: *Peptides* 19, 1998; pp. 1603-1630.
- KOOB, G. F., SANNA, P. P. y BLOOM, F. E. Neuroscience of addiction: *Neuron* 21, 1998; pp. 467-476.
- LESHNER, A.I. Drug abuse and addiction treatment research: *Archives of General Psychiatry* 54, 1997; pp. 691-694.
- LORENZO, P., LADERO, J. M., LEZA, J. C. y LIZASOAIN, I. *Drogodependencias*, 1<sup>a</sup> ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 1999.
- MALDONADO, R. Participation of noradrenergic pathways in the expression of opiate withdrawal: biochemical and pharmacological evidence: *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 21, 1997; pp. 91-104.
- NESTLER, E. J. y AGHAJANIAN, G. K. Molecular and cellular basis of addiction: *Science* 278, 1997; pp. 58-63.
- PINEDA-ORTIZ, J. y TORRECILLA-SESMA, M. Mecanismos neurobiológicos de la adicción a drogas: *Trastornos adictivos* 1, 1999; pp. 13-21.
- RANG, H. P., DALE, M. M. y RITTIER, J. M. *Farmacología*, versión en español de la 4<sup>a</sup> ed. Madrid: Ediciones Harcourt S.A., 2000.
- SPANAGEL, R. y WEISS, F. The dopamine hypothesis of reward: past and current status: *Trends in Neuroscience* 22, 1999; pp. 521-527.
- VAN REE, J. M., GERRITS, M. A. F. M. y VANDERSCHUNREN, L. J. M. J. Opioids, reward and addiction: an encounter of biology, psychology, and medicine: *Pharmacological Reviews* 51, 1999; pp. 341-396.
- VAN REE, J. M., NIESINK, R. J. M., WOLFSWINKEL, L. V., RAMSEY, N. F., KORNET, M. (L.) M. W., VAN FURTH, W. R., VANDERSCHUNREN, L. J. M. J., GERRITS, M. A. F. M. y VAN DER BERG, C. L. Endogenous opioids and reward. *European Journal of Pharmacology* 405, 2000; pp. 89-101.