

El Residente

## REVISIÓN – ENSAYO

# Adicciones y memoria

Alejandra G Huerta Rivas, \* Silvia L Cruz Martín del Campo\*

**RESUMEN.** La adicción es un trastorno multifactorial que involucra el consumo compulsivo de sustancias a pesar de las consecuencias negativas asociadas y que se caracteriza por múltiples recaídas. El presente trabajo es una revisión acerca de los mecanismos de acción de algunas drogas de abuso, donde se señalan las similitudes entre los procesos adictivos y los mnemónicos. Las sustancias de abuso ejercen sus acciones a través de diferentes mecanismos y sistemas de neurotransmisión y pueden producir cambios estructurales de largo plazo en el cerebro. En los últimos años, se ha estudiado a la adicción como un aprendizaje patológico en el que las drogas utilizan las mismas vías que las recompensas naturales para perpetuar su consumo. El paciente adicto aprende y crea asociaciones entre el consumo de drogas y estados gratificantes que se consolidan en memorias duraderas incluso cuando se desarrolla tolerancia a dichos efectos. La adicción y la memoria comparten mecanismos celulares, moleculares y epigenéticos. Su comprensión puede mejorar la eficacia de las intervenciones terapéuticas.

**Palabras clave:** Adicciones, drogas de abuso, epigenética, memoria.

**ABSTRACT.** Drug addiction is a multifactorial disorder that involves compulsive substance use despite negative consequences, and is characterized by frequent relapses. This paper reviews the mechanisms of action of some drugs of abuse, showing the similarities between addictive and mnemonic processes. Drugs of abuse exert their actions through different mechanisms and neurotransmitter systems and may cause long-term structural changes in the brain. In recent years, addiction has been studied as a pathological condition in which drugs act through the same pathways that are used by natural rewards to perpetuate their use. The addicted patient learns and creates associations between drug use and rewarding effects that are consolidated into long-lasting memories even when tolerance develops to these effects. Addiction and memory share cellular, molecular and epigenetic mechanisms. Their understanding can improve therapeutic intervention efficacy.

**Key words:** Addiction, drugs of abuse, epigenetics, memory.

## Introducción

La adicción es una enfermedad crónica que afecta al cerebro y está influenciada por múltiples variables, tanto individuales como sociales. Se caracteriza porque las personas consumen dro-

gas a pesar de tener conciencia del daño que esto les ocasiona, las recaídas son frecuentes y su tratamiento requiere de un abordaje multifactorial.<sup>1,2</sup> Entre las razones que se mencionan para mantener el uso de drogas destacan el deseo de volver a experimentar los efectos placenteros de las primeras experiencias o el querer evitar las sensaciones desagradables asociadas al síndrome de supresión. Aun las personas alejadas de las drogas por años, pueden revivir un deseo intenso por la sustancia frente a claves visuales y espaciales asociadas a su consumo. Estos datos indican que los recuerdos asociados a una conducta adictiva son intensos y duraderos; por eso, la farmacodependencia se considera un trastorno de la memoria. En este artículo abordamos las principales características y mecanismos de acción de los diferentes grupos de drogas y algunos

\* Departamento de Farmacobiología, Cinvestav IPN, Sede Sur.

Dirección para correspondencia:

Dra. Silvia L. Cruz

Departamento de Farmacobiología, CINVESTAV IPN, Sede Sur.

Calzada de los Tenorios No. 235, Col. Granjas Coapa,

14330 México, D.F.

Tel. 5483-2853; Fax: 5483-2863

E-mail: slcruz@cinvestav.mx

Recibido: 2 de Julio del 2011

Aceptado con modificaciones: 1 de Agosto del 2011

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/elresidente>

rasgos comunes al proceso adictivo y la memoria persistente.

### ¿Cómo producen las drogas sus efectos?

Los fármacos modifican el funcionamiento de los organismos vivos porque tienen similitud estructural con los neurotransmisores naturales y producen efectos exagerados de estimulación o inhibición de vías fisiológicas fundamentales. Cuando esto ocurre de manera repetida, se inducen cambios a nivel celular para contrarrestar sus efectos y tratar de mantener el equilibrio; dichos cambios son difíciles de revertir y son los responsables de los fenómenos de tolerancia, dependencia física y adicción. Aunque hay rasgos comunes en los procesos adictivos, las sustancias ejercen sus efectos a través de diferentes mecanismos.

### Depresores del sistema nervioso central (SNC)

Las drogas que disminuyen la actividad del SNC son el alcohol y los compuestos con efectos conductuales similares. En función de la concentración, estas drogas producen relajación, deterioro de la coordinación motriz y sueño. En dosis más altas, producen una inhibición más generalizada que puede derivar en coma y muerte.<sup>3</sup>

El alcohol y algunos disolventes (como el tolueno) son moduladores positivos del receptor GABA<sub>A</sub>, es decir, aumentan la inhibición causada por el GABA (ácido gamma amino butírico), que es el principal neurotransmisor inhibitorio del SNC. Además, son antagonistas de receptores de glutamato del subtipo NMDA (específicos para el ácido N-metil-D-aspartico) por lo que evitan la estimulación producida por este receptor.<sup>4,5</sup> Otro efecto importante del consumo agudo de alcohol es que aumenta la liberación de los opioides endógenos. Esto se ha asociado con la capacidad de liberar dopamina en el núcleo accumbens; un efecto común a todas las drogas que producen adicción.

Los barbitúricos y las benzodiazepinas son compuestos de gran utilidad clínica para reducir la ansiedad, inducir el sueño y controlar las convulsiones, pero puede abusarse de ellos cuando se usan por más tiempo del indicado, en dosis mayores a las inicialmente recetadas por el médico, o sin que la indicación clínica inicial esté presente. Estos compuestos son moduladores positivos del receptor GABA<sub>A</sub>.<sup>6</sup> Los barbitúricos, a dosis bajas, incrementan la duración de apertura del canal en presencia de GABA; y a dosis altas, abren este canal por sí mismos. Esto hace que sean poco seguros porque pueden causar una inhibición extrema que lleve a la muerte. Por estas características, han sido reemplazados por las benzodiazepinas que tienen un margen de seguridad mayor. Estos compuestos aumentan la frecuencia de apertura del canal en presencia de GABA, pero no son capaces de abrirlo por sí mismos, por lo que es difícil que produzcan una inhibición con consecuencias fatales. Otra sustancia con efectos depresores del SNC es el GHB, ácido gamma hidroxibutírico o «éxtasis líquido». El GHB actúa como posible precursor de GABA y como agonista de los receptores específicos acoplados a proteínas G<sub>i/o</sub> conocidos como GHBérgicos que median un efecto inhibitorio.<sup>7</sup>

### Estimulantes del SNC

En este grupo se encuentran la cocaína, las anfetaminas y la nicotina. La cocaína es un antagonista de las bombas de recaptura o transportadores de las monoaminas, los cuales se localizan en la terminal sináptica y están encargados de recoger y regresar a las neuronas los neurotransmisores que se liberan tras una estimulación nerviosa.<sup>8</sup> En presencia de cocaína, la dopamina, noradrenalina o adrenalina que se liberan, permanecen en la sinapsis saturando las terminales nerviosas y produciendo una sobreestimulación. Las consecuencias son los efectos característicos del aumento del tono adrenérgico como aumento de energía, falta de sueño y estimulación cardiovascular. El aumento del tono dopaminérgico es el responsable de los efectos gratificantes de las drogas y favorece la repetición de su consumo.

Las anfetaminas tienen una estructura química semejante a la de las catecolaminas y, por lo tanto, también pueden unirse a sus transportadores, aunque no como antagonistas de estas moléculas, sino como aminoras de acción indirecta. Cuando hay anfetaminas en la vecindad de las neuronas dopaminérgicas o adrenérgicas, el transportador las introduce a la terminal nerviosa y al interior de las vesículas por su similitud estructural con el neurotransmisor liberado. Una vez adentro, reemplazan al neurotransmisor almacenado en las vesículas promoviendo su salida al citosol y de allí, a la hendidura sináptica. Es decir, los transportadores trabajan al revés, introducen anfetaminas y sacan neurotransmisores.<sup>9</sup>

Las metanfetaminas son una segunda generación de anfetaminas con un mecanismo de acción similar, pero con mayor toxicidad que las originales. De apariencia variable, desde polvo hasta cristales, se les conoce como «ice» o «cristal». La metileno-dioxi-metanfetaminas, MDMA o «éxtasis» ejerce efectos, además, sobre el transportador de serotonina en el cerebro. Al aumentar la liberación de serotonina en el hipotálamo, el éxtasis inhibe el apetito y produce hipertermia; por otra parte, los niveles elevados de serotonina en el hipocampo, la amígdala y la corteza, producen cambios característicos en la percepción (tipo alucinógenos) y en el estado de ánimo. El uso crónico del «éxtasis» disminuye los transportadores de serotonina y causa retracción de las terminales nerviosas. Clínicamente, se ha observado un aumento en la incidencia de casos de depresión mayor en los consumidores regulares de éxtasis, asociado a deficiencias en la transmisión serotoninérgica.<sup>10</sup>

La nicotina es uno de los estimulantes más importantes del SNC. A pesar de ser una sustancia de uso generalizado y legal, produce adicción en un número importante de usuarios. Es un agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos, de los cuales los más abundantes en el sistema nervioso son los compuestos por las subunidades  $\alpha_4$  y  $\beta_2$  y los formados solamente por subunidades  $\alpha_7$ . Estos últimos participan en los procesos de aprendizaje y memoria.

La nicotina estimula los receptores de los ganglios del sistema nervioso autónomo, produ-

ciendo la liberación de adrenalina y noradrenalina de la médula suprarrenal y de las neuronas postganglionares de la rama simpática. Esto produce vasoconstricción periférica, aumento de la frecuencia cardíaca, la presión arterial, el flujo sanguíneo coronario y muscular y los niveles circulantes de ácidos grasos libres, glicerol y lactato. La nicotina también estimula la rama parasimpática del sistema nervioso autónomo, activando así las neuronas postganglionares que liberan acetilcolina. La acetilcolina actúa, entonces, sobre receptores muscarínicos dando lugar a un aumento de la secreción de ácido clorhídrico a nivel gástrico y al incremento del tránsito intestinal. A nivel cerebral, la nicotina despolariza las neuronas del área tegmental ventral (ATV) que tienen altas concentraciones de receptores  $\alpha_4\beta_2$ , por lo cual facilita la liberación de varios neurotransmisores, entre ellos y de manera relevante, la dopamina.<sup>11</sup>

## Opiáceos

El grupo de los opiáceos comprende una gran cantidad de agonistas como la morfina, la heroína, el fentanil, la metadona y la codeína, fármacos de acción mixta como la nalbufina y antagonistas como la naloxona y la naltrexona. Los opiáceos actúan sobre receptores opioides que tienen como ligandos naturales a péptidos endógenos. Los opioides endógenos están involucrados en la regulación del dolor, el consumo de alimentos, la respuesta al estrés y la regulación de funciones endocrinas, cardiovasculares y gastrointestinales.

Los agonistas de los receptores opioides interactúan con tres subtipos de receptores específicos: los mu ( $\mu$ ), los kappa ( $\kappa$ ) y los delta ( $\delta$ ). Los efectos euforizantes y el desarrollo de adicción están mediados fundamentalmente por el receptor  $\mu$ . Los tres subtipos de receptores opioides están acoplados negativamente a proteínas  $G_{i/o}$  por lo que producen una inhibición de la enzima adenilatociclasa y con ello, una disminución en la producción de AMP cíclico (AMPc). Esto impide la activación de la proteína cinasa A que está encargada de fosforilar a CREB (proteína de

unión al elemento de respuesta al AMPc), una proteína que sólo fosforilada puede actuar como factor de transcripción. Así, los opiáceos inhiben la actividad de CREB, y con ello, la síntesis de proteínas específicas. Por otro lado, los opioides aumentan la salida de potasio de la célula y evitan la entrada de calcio; dos efectos que se traducen en una hiperpolarización celular que es la responsable de muchos de los efectos inhibidores de los opiáceos, incluyendo la analgesia.<sup>12</sup>

## Canabinoides

El principal responsable de los efectos psicoactivos de la planta de la marihuana es el delta-9-tetrahidrocannabinol o  $\Delta^9$ -THC. Sus efectos incluyen relajación, cambios perceptuales, sedación, incoordinación motriz, aumento del apetito, taquicardia, hipotensión postural, aumento del gasto cardiaco, disminución de procesos inflamatorios y analgesia. También son comunes los cambios bruscos del estado de ánimo que hacen que un sujeto pueda pasar de la hilaridad y verborrea a un estado de introspección, somnolencia y aislamiento.

Los efectos de los canabinoides están mediados por receptores específicos de los cuales los mejor caracterizados son los CB<sub>1</sub> y CB<sub>2</sub>, acoplados a proteínas G<sub>i/o</sub>. El mecanismo de acción del  $\Delta^9$ -THC y los canabinoides endógenos es similar al de los opioides, es decir, inhiben la vía de la adenilatociclasa, aumentan la conducción de canales de potasio y bloquean canales de calcio. Los receptores CB<sub>1</sub> están localizados en áreas del cerebro asociadas con el control motor y las respuestas emocionales y motivadas, mientras que los CB<sub>2</sub> abundan en células y tejidos del sistema inmunológico. La activación de los receptores cannabinoide produce una hiperpolarización sobre neuronas que liberan distintos neurotransmisores por lo que pueden modular muchos procesos fisiológicos.<sup>13</sup>

## La adicción como enfermedad del aprendizaje y la memoria

Como hemos visto en la sección anterior, todas las drogas actúan como agonistas o antagonistas

de diferentes sistemas de neurotransmisión produciendo alteraciones en el cerebro que afectan las emociones, las percepciones, la capacidad de tomar decisiones y la memoria. Este apartado profundiza en este último aspecto.

El aprendizaje y la memoria son procesos cognitivos que confieren identidad a un individuo y consisten en la adquisición (aprendizaje) y almacenamiento (memoria) de información del medio ambiente, lo que a su vez induce cambios neuronales que se manifiestan en la conducta.<sup>14</sup> Desde el punto de vista evolutivo, el aprendizaje y la memoria favorecen la supervivencia del individuo pero, ¿qué pasa cuando el cerebro aprende y recuerda conductas dañinas y autodestructivas, aun contra su voluntad? Durante los últimos años se ha estudiado a la adicción como un aprendizaje patológico que usurpa los procesos neuronales que normalmente sirven al aprendizaje de respuestas gratificantes o recompensas.

## Las drogas como recompensa: adicción, dopamina y glutamato

Los cambios producidos por los procesos mnemónicos asociativos de largo plazo involucran circuitos neuronales dopaminérgicos provenientes del cerebro medio y su interacción con circuitos glutamatérgicos. El poder adictivo de las drogas se fundamenta en las propiedades gratificantes que para el cerebro representan, lo que las convierte en el eje de la vida de los pacientes adictos. Se sabe que las conductas gratificantes son reforzadores positivos persistentes, es decir, que promueven la repetición de las conductas asociadas a su consumo. Estados motivacionales como el hambre y la sed aumentan el valor de los estímulos relacionados con el objetivo y del objetivo mismo (la comida sabe mejor con hambre), además de incrementar el placer por el consumo.<sup>15</sup> Las claves relacionadas con la recompensa (el olor a comida, por ejemplo) desencadenan y refuerzan estados motivacionales que permiten la ejecución de conductas sobreaprendidas para conseguir la recompensa de manera eficiente, incluso en presencia de obstáculos. Algo parecido sucede con las drogas, en las que la simple vista

de la parafernalia asociada a su consumo desencadena una intensa avidez y promueve el despliegue de conductas enfocadas a su obtención.

Estudios preclínicos demuestran que los animales pasan más tiempo en el espacio donde recibieron alguna droga que en un lugar donde sólo recibieron solución salina porque aprenden a asociar los efectos de la sustancia con el entorno. El aprendizaje permite conocer las claves que predicen la disponibilidad del estímulo recompensante, las acciones que llevan a su obtención y la asignación de valor motivacional a la recompensa.<sup>16</sup>

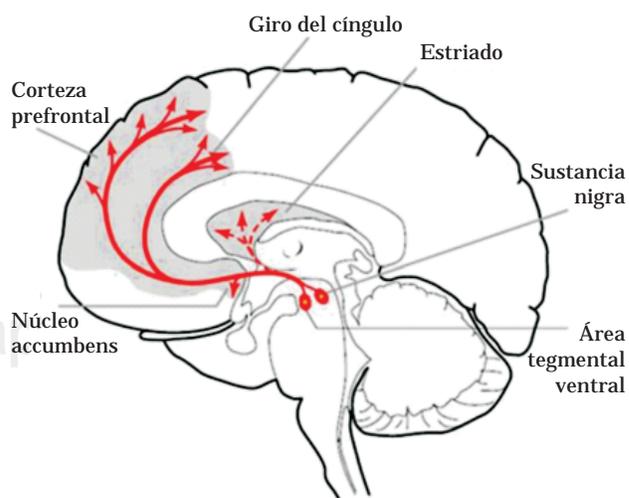
Dos sistemas de neurotransmisión se afectan de manera particularmente importante con las drogas: el dopaminérgico y el glutamatérgico. Un punto claro de convergencia para las drogas es que aumentan la transmisión dopaminérgica en el sistema mesocórtico límbico dopaminérgico y con el consumo repetido, generan cambios moleculares en esa zona. En la actualidad hay muchas evidencias que indican que la dopamina es un elemento clave en el papel que juegan las drogas como estímulos hedónicos. Las sustancias adictivas, al producir incrementos de dopamina en el circuito de recompensa, actúan sobre sustratos similares a los que usan las recompensas naturales. Para las respuestas a estímulos novedosos gratificantes, la región más exterior del núcleo accumbens, llamada *shell*, es particularmente relevante. La amígdala y la corteza prefrontal son estructuras importantes para la memoria asociada a recompensas, mientras que la consolidación de las conductas eficientes para obtener recompensas recae en el estriado dorsal<sup>16</sup> (Figura 1).

El papel de la dopamina en los efectos de las drogas se ha reconocido desde hace años. Por ejemplo, se sabe que existe una correlación negativa entre la cantidad de receptores dopaminérgicos  $D_2$  presentes en los ganglios basales y el efecto estimulante de las drogas; a mayor densidad de receptores dopaminérgicos, se percibe como menos placentero el efecto de las drogas estimulantes.<sup>17</sup>

Pero, ¿es la dopamina la verdadera representación del placer y la responsable de la adicción? La respuesta parece ser una combinación

compleja en la que juegan un papel fundamental la dopamina y el glutamato. En ausencia de dopamina (por lesión, bloqueo farmacológico o estudios en roedores modificados genéticamente), los animales presentan respuestas hedónicas y pueden aprender claves relevantes, pero no son capaces de usar esa información para motivar las conductas de búsqueda de las recompensas.<sup>18</sup> Por ejemplo, si se les da a escoger entre beber agua simple y azucarada prefieren esta última, pero no son capaces de desplegar una conducta (apretar una palanca, por ejemplo) para obtenerla. Estos estudios evidencian la diferencia entre el gusto y el deseo; además de que demuestran que la liberación fásica de dopamina sí determina el valor motivacional de las recompensas.

Además de desear una recompensa es necesario buscarla, lo cual se logra al codificar la información específica sobre las experiencias para conseguir una meta. Es la interacción de la transmisión dopaminérgica con otros circuitos cerebrales lo que moldea la significancia del objetivo y las conductas relacionadas con la búsqueda de la recompensa, ya que permite que toda esa información se almacene como memoria asociativa de largo plazo para que el sujeto aprenda y repita la conducta. Aprender la significancia predictiva de una clave y conectar esa



**Figura 1.** Proyecciones dopaminérgicas del cerebro anterior que conforman el circuito de recompensa.<sup>16</sup>

información con las respuestas apropiadas requiere tener información específica de la representación interna del estímulo gratificante, de su valor y de la serie de acciones necesarias para conseguir una recompensa o evitar el peligro. La información precisa de estímulos, lo que éstos predicen y el aprendizaje de respuestas motoras se almacena a través de cambios producidos por la transmisión glutamatérgica. De esta forma, la interacción entre neuronas glutamatérgicas y dopaminérgicas en estructuras como el núcleo accumbens, la corteza prefrontal, la amígdala y el estriado dorsal conjuntan la información sensorial con las acciones a ejercer para conseguir una recompensa.<sup>16</sup>

## Mecanismos comunes en la adicción y la memoria

### • Mecanismos celulares

Al igual que la experiencia, las drogas de abuso son capaces de inducir cambios duraderos en el cerebro después de exposiciones repetidas mediante el fenómeno de plasticidad sináptica. La plasticidad sináptica consiste en mecanismos que modifican la fuerza de las conexiones neuronales existentes y que llevan a la formación o eliminación de sinapsis y a un remodelamiento de la estructura de dendritas o axones. Los mecanismos mejor caracterizados de plasticidad sináptica son la potenciación a largo plazo (LTP) y la depresión a largo plazo (LTD). La LTP es un incremento persistente en la fuerza y eficacia de la comunicación de dos neuronas que resulta de la estimulación simultánea de ambas. En cambio, la LTD es el debilitamiento duradero de las sinapsis después de una fuerte estimulación o de una estimulación débil persistente. Estos mecanismos han sido ampliamente estudiados en áreas como el hipocampo y la amígdala. Se cree que los recuerdos se almacenan como alteraciones en la fuerza de las conexiones sinápticas entre las neuronas del sistema nervioso central, por lo que muchas aproximaciones utilizan el LTP como un modelo para el estudio del aprendizaje y la memoria.

La LTP y LTD promueven la reorganización de los circuitos neuronales mediante la expresión de genes y proteínas específicas. Así, estos eventos son posibles candidatos para las alteraciones en el funcionamiento neuronal inducidas por las drogas.<sup>19</sup> Existen evidencias de que ambos mecanismos ocurren en el ATV, el núcleo accumbens y otros blancos de las neuronas dopaminérgicas. Por ejemplo, se sabe que la exposición crónica a cocaína produce un incremento en la densidad de espinas dendríticas similar a la que se observa con la LTP, pero la cocaína lo hace en el núcleo accumbens y los cambios asociados a la LTP ocurren en el hipocampo.<sup>20</sup> Esto es una evidencia de que el consumo repetido de cocaína produce cambios en la morfología y funcionamiento neuronal.

### • Mecanismos moleculares y epigenéticos

El almacenamiento de la memoria de largo plazo está mediado por cambios en la expresión génica y traducción de proteínas. Estos cambios pueden producirse por varios mecanismos como la remodelación de la cromatina que hace que unas porciones de ADN estén más disponibles que otras para ser leídas y traducidas a proteínas (mecanismos epigenéticos) y los cambios en la cantidad o actividad de factores de transcripción. Estos procesos, en conjunto, pueden producir una remodelación física de sinapsis y reorganización de circuitos neuronales.

En los últimos años ha surgido evidencia que vincula las alteraciones epigenéticas como la metilación de ADN y modificaciones de histonas,<sup>21</sup> con los procesos de adicción y memoria.<sup>22,23</sup> La regulación de la expresión de genes a través de mecanismos epigenéticos ofrece una ventana al entendimiento de la perpetuación de conductas como la adicción y la memoria porque representan cambios mucho más duraderos que los tradicionalmente documentados. El hecho de que ciertas regiones de ADN estén o no accesibles para la maquinaria de la transcripción es un proceso dinámico y

duradero que propicia la remodelación de los circuitos neuronales ante estímulos endógenos y exógenos. Se ha descrito un incremento en la acetilación de la histona H3, pero no de la H4 en animales durante la formación de la memoria en el modelo de condicionamiento de miedo.<sup>24</sup> También se han identificado cambios en la acetilación de H3 y H4 en animales expuestos a diferentes drogas, incluyendo tolueno y cocaína.<sup>25,26</sup> Estos hallazgos ofrecen nuevas posibilidades de alternativas terapéuticas que en un futuro puedan ser usadas para combatir la adicción y el deterioro cognitivo. Los cambios epigenéticos se traducen en cambios en síntesis de proteínas.

### • Cambios en CREB y $\Delta$ FosB

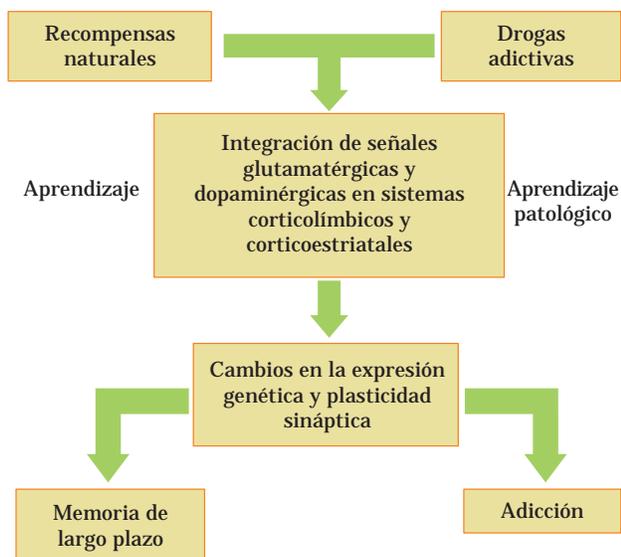
Diferentes aproximaciones han dado evidencia de que con el uso continuado de drogas se altera la expresión de dos factores de transcripción en particular: CREB y  $\Delta$ FosB. Los factores de transcripción son proteínas que al unirse al ADN propician la síntesis de ARN mensajero para la posterior síntesis de proteínas. El factor de transcripción más estudiado en el campo del aprendizaje, la memoria y la adicción a drogas es la proteína CREB. Esta proteína se activa en diversas regiones del circuito de recompensa después de la administración aguda de diversas drogas y esta activación parece volverse mayor y más persistente con el uso crónico. Se sabe que la actividad de CREB en el núcleo accumbens reduce la reactividad a estímulos hedónicos y aversivos por lo que se le considera un mecanismo clave de control de la respuesta a estímulos emocionales. El incrementar la actividad de CREB en este núcleo aumenta la excitabilidad de las neuronas de esta área y disminuye la respuesta de un animal a las propiedades gratificantes de la cocaína y los opioides y lo contrario sucede si disminuye la función de CREB. Así, se ha propuesto que la activación de CREB por el consumo crónico de drogas (o por estrés persistente) contribuye al estado anhedónico observado en adictos durante las fases iniciales de la absti-

nencia y en pacientes con depresión o estrés post-traumático.<sup>20</sup>

Uno de los genes blanco de CREB es la dinorfina, un opioide endógeno que causa respuestas aversivas al disminuir la liberación de dopamina en el ATV al unirse a receptores opioides  $\kappa$  de neuronas dopaminérgicas del núcleo accumbens. En los adictos, la sobreexpresión de CREB aumenta la síntesis de dinorfina, lo cual explicaría la disminución en la sensibilidad a las propiedades gratificantes de las drogas después de su uso crónico.<sup>16</sup> Otro de los genes blanco de CREB en el ATV es el que codifica para los receptores glutamatérgicos GluR1, lo que podría mediar algunos de los efectos de las drogas sobre la LTP.<sup>16</sup>

Aunque está claro que CREB es un punto importante de convergencia en la adicción y la memoria, el curso temporal de su activación (de horas a días) no esclarece el aspecto más notable de estos fenómenos: la longevidad de los cambios conductuales. Los adictos tienen el riesgo de recaer después de años de abstinencia y todos tenemos recuerdos que duran toda la vida. El cambio molecular de mayor duración encontrado hasta la fecha en adicción y en memoria es el aumento en la expresión de  $\Delta$ FosB. Este es un factor de transcripción de la familia Fos que se induce en el núcleo accumbens y el estriado dorsal tras la administración aguda y crónica de drogas como la cocaína, las anfetaminas, la morfina, la nicotina, el etanol y los cannabinoides.<sup>16</sup> Por eso se cree que  $\Delta$ FosB podría ser un factor que contribuye a los cambios de larga duración observados en la adicción, tales como la sensibilización a los efectos gratificantes y locomotores de la cocaína y la morfina y el comportamiento de búsqueda de drogas.

Algunos de los genes blanco de  $\Delta$ FosB están relacionados con la disminución en la sensibilización a glutamato y el incremento en la densidad de espinas dendríticas en el núcleo accumbens. Sin embargo, ninguno de estos cambios moleculares es tan duradero como las conductas de recompensa alteradas que se observan tras la exposición crónica a drogas. El aumento de  $\Delta$ FosB sólo persiste de seis a



**Figura 2.** Eventos comunes en los procesos de aprendizaje normal y patológico que conllevan al desarrollo de la formación de memoria de largo plazo y la adicción, respectivamente.

ocho semanas después de cesar el consumo.<sup>16</sup> Esta incógnita es similar a la presentada en el campo del aprendizaje y la memoria, ya que se desconoce cuáles son los cambios moleculares altamente estables que fundamentan los recuerdos de por vida. Candidatos posibles son la remodelación sináptica y de la cromatina, modificaciones postraduccionales y metilación de ADN que permitan activar o suprimir la expresión de genes durante largos periodos de tiempo (Figura 2).

## Conclusión

La adicción, el aprendizaje y la memoria comparten mecanismos de modulación por los mismos factores neurotróficos, cascadas intracelulares de señalización, activación de factores de transcripción comunes, mecanismos de regulación epigenéticos, adaptaciones en la morfología neuronal y estructuras cerebrales como el hipocampo, la corteza cerebral, el estriado y la amígdala. La convergencia de los hallazgos celulares y moleculares de la memoria asociativa y la adicción sugiere que las neuronas tienen un repertorio finito de mecanismos moleculares para codificar información y que las consecuencias conductuales de cualquier alteración dependen de los circuitos neuronales en donde ocurra. Este enfoque ayudaría a comprender la complejidad del tratamiento de la adicción y las recaídas provocadas por recuerdos disparados por la parafernalia asociada al consumo de drogas que se presentan, incluso, después de periodos prolongados de sobriedad. El reto ahora es lograr traducir esta información a opciones de tratamiento que permitan una mejor recuperación de los adictos. Además de los enfoques farmacológicos para el tratamiento de las adicciones, se deben considerar estrategias como la terapia cognitivo-conductual que ayuda al individuo a entender el problema de la adicción y le brinda herramientas para modificar los hábitos creados durante el proceso adictivo.

## Bibliografía

1. Leshner AI. Addiction is a brain disease, and it matters. *Science* 1997; 278: 45-47.
2. Hyman SE. The neurobiology of addiction: implications for voluntary control of behavior. *Am J Bioeth* 2007; 7: 8-11.
3. Cruz SL. Los efectos de las drogas. De sueños y pesadillas. México Trillas, 2007.
4. Harris RA. Ethanol actions on multiple ion channels: which are important? *Alcohol Clin Experimen Res* 1999; 23: 1563-1570.
5. Bowen SE, Batis JC, Paez-Martinez N, Cruz SL. The last decade of solvent research in animal models of abuse: Mechanistic and behavioral studies. *Neurotoxicol Teratol* 2006; 28: 636-47.
6. Johnston GA. GABA(A) receptor channel pharmacology. *Curr Pharm Des* 2005; 11: 1867-1885.
7. García FB, Pedraza C, Navarro JF. Actualización del ácido gamma hidroxibutírico. *Rev Neurol* 2006; 43: 39-48.
8. Porrino LJ, Smith HR, Nader MA, Beveridge TJ. The effects of cocaine: a shifting target over the course of addiction. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31: 1593-1600.
9. Barr AM, Panenka WJ, MacEwan GW, Thornton AE, Lang DJ, Honer WG, Lecomte T. The need for speed: an update on methamphetamine addiction. *J Psychiatry Neurosci* 2006; 31: 301-313.
10. Gouzoulis-Mayfrank E, Daumann J. Neurotoxicity of methylenedioxy-methamphetamines (MDMA; ecstasy) in humans: how strong is the evidence for persistent brain damage? *Addiction* 2006; 101: 348-361.
11. Benowitz NL. Clinical pharmacology of nicotine: implications for understanding, preventing, and treating tobacco addiction. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83: 531-541.
12. Waldoher M, Bartlett SE, Whistler JL. Opioid receptors. *Annu Rev Biochem* 2004; 73: 953-990.

13. Howlett AC, Breivogel CS, Childers SR, Deadwyler SA, Hampson RE, Porrino LJ. Cannabinoid physiology and pharmacology: 30 years of progress. *Neuropharmacology* 2004; 47: 345-358.
14. Sweatt JD. *Mechanisms of memory*. USA: Elsevier Academic Press, 2003.
15. Hyman SE. Addiction: a disease of learning and memory. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 1414-1422.
16. Hyman SE, Malenka RC, Nestler EJ. Neural mechanisms of addiction: reward-related learning and memory. *Annu Rev Neurosci* 2006; 29: 565-598.
17. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Thanos PP, Logan J, Gatley SJ, Gifford A, Ding YS, Wong C, Pappas N. Brain DA D2 receptors predict reinforcing effects of stimulants in humans: replication study. *Synapse* 2002; 46: 79-82.
18. Robinson S, Sandstrom SM, Denenberg VH, Palmiter RD. Distinguishing whether dopamine regulates liking, wanting, and/or learning about rewards. *Behav Neurosci* 2005; 199: 336-341.
19. Hyman SE, Malenka RC. Addiction and the brain: the neurobiology of compulsion and its persistence. *Nat Rev Neurosci* 2001; 2: 695-703.
20. Nestler EJ. Common molecular and cellular substrates of addiction and memory. *Neurobiol Learn Mem* 2002; 78: 637-647.
21. Sánchez-Serrano S, Lamas M. Epigenética: Un lenguaje, un nuevo destino. *El Residente* 2011; 6(2):
22. Wong CCY, Mill J, Fernandes C. Drugs and addiction: an introduction to epigenetics. *Addiction* 2011; 106: 480-489.
23. Levenson JM, Sweatt JD. Epigenetic mechanisms in memory formation. *Nat Rev Neurosci* 2005; 6: 108-118.
24. Levenson JM, O'Riordan KJ, Brown KD, Trinh MA, Molfe DL, Sweatt JD. Regulation of histone acetylation during memory formation in the hippocampus. *J Biol Chem* 2004; 279: 40545-40559.
25. Sánchez-Serrano SL, Cruz SL, Lamas M. Repeated toluene exposure modifies the acetylation pattern of histones H3 and H4 in the rat brain. *Neurosci Lett* 2011; 489: 142-147.
26. Kumar A, Choi KH, Renthal W, Tsankova NM, Theobald DE, Truong HT, Russo SJ, Laplant Q, Sasaki TS, Whistler KN, Neve RL, Self DW, Nestler EJ. Chromatin remodeling is a key mechanism underlying cocaine-induced plasticity in striatum. *Neuron* 2005; 48: 303-314.