

VI. NUEVAS ESTRATEGIAS FARMACOLÓGICAS EN EL TRATAMIENTO DE LAS ADICCIONES: TERAPIA SUSTITUTIVA, BLOQUEO DE RECEPTORES Y VACUNAS

LAS DIVERSAS ADICCIONES son un problema emergente de salud pública y de alta prioridad en el mundo. El gran consumo de drogas lícitas, como tabaco y alcohol, y de las ilícitas, como cocaína, morfina y heroína, entre otras, ocasiona un enorme gasto económico, social y moral en todas las comunidades. Si bien es cierto que hay muchos grupos de apoyo, clínicas de detoxificación y programas en contra de las adicciones, los resultados no son tan alentadores como se quisiera.

El sistema nervioso central desempeña un importante papel en el desarrollo de las diversas adicciones. La estimulación de receptores neuronales por dichas sustancias genera mecanismos de adaptación y respuesta (6).

En la sinapsis, vía de comunicación entre las neuronas, el impulso eléctrico se convierte en una mediación química originada por la liberación de sustancias de las terminales nerviosas conocidos como neurotransmisores. No obstante, éste es también el sitio blanco de acción de numerosos fármacos que evocan una respuesta parecida al neurotransmisor. La respuesta originada por la acción del neurotransmisor, o por la sustancia sobre el receptor, puede ser de tipo inhibitoria o excitatoria, de acuerdo con los cambios ejercidos en el potencial de membrana o de los canales iónicos. En la actualidad se conocen infinidad de sustancias que reúnen las características de un neurotransmisor dentro del sistema nervioso central, como el GABA, el glutamato, la noradrenalina, la dopamina, la serotonina y los péptidos —como las endorfinas.

Cierto número de estos últimos fueron en un principio probados extracerebralmente, pero ahora se ha determinado su acción en el sistema nervioso central. Cada uno actúa sobre un receptor específico y están distribuidos de manera definida en todo el sistema nervioso. Han sido clasificados gracias a su clonación y a la respuesta específica a diversas sustancias (véase el cuadro 1).

Una sustancia adictiva tiene el potencial, según su estructura química, de producir la liberación de una sustancia particular, de estimular

CUADRO 1. Clasificación de los neurotransmisores

<i>Aminoácidos</i>	<i>Aminas</i>	<i>Péptidos</i>
GABA	Acetilcolina	Colecistoquinina
Glutamato	Dopamina	Dinorfinas
Glicina	Epinefrina	Encefalinas
	Norepinefrina	Péptido Y
	Histamina	Somatostatina
	Serotonina	Sustancia P
		TRH
		Péptido intestinal vasoactivo

receptores determinados, de inhibir los mecanismos de transporte del neurotransmisor o de estimular múltiples receptores. Estas características son las que han propiciado la investigación farmacológica en busca de tratamientos específicos para las diversas adicciones.

Desde el punto de vista neurofisiológico es necesario conocer con detalle las características de cada neurotransmisor, para así correlacionarlas con los principios adictivos a través de la neuroquímica aplicada al entendimiento del fenómeno.

Muchas de las sustancias ejercen, además, acción sobre vías dopaminérgicas, que son las responsables de los mecanismos de recompensa y, por consiguiente, de los cambios que provocan la búsqueda y el comportamiento del individuo en el proceso adictivo.

GABA

El ácido gama aminobutírico (GABA) es uno de los principales neurotransmisores inhibitorios del sistema nervioso central. Sus concentraciones en las diversas regiones cerebrales son dependientes del aporte continuo de su precursor. La síntesis proviene de la transaminación del alfa cetoglutarato, originada durante del ciclo de Krebs, en ácido glutámico. En este sitio la acción de la descarboxilasa del ácido glutámico produce GABA, y al parecer únicamente ocurre en células que utilizan la sustan-

cia como neurotransmisor. La despolarización de las terminales nerviosas permite la salida del GABA a la hendidura sináptica y su difusión para actuar en los diversos tipos de receptores conocidos. La recaptura del GABA se hace en la terminal presináptica, así como en células de la glía adyacentes, manteniendo niveles constantes a través de su reutilización. Los mecanismos de recaptura lo realizan por sistemas de transporte de membranas, que son dependientes de la temperatura y iónico-dependientes y están regulados por concentraciones de sodio y cloro. En la glía no existe la enzima descarboxilasa, por lo que el GABA recapturado es convertido en glutamina y nuevamente devuelto a la neurona para convertirlo en GABA mediante una glutaminasa.

La acción del GABA en los receptores A y B ha sido ampliamente estudiada. El complejo del receptor de tipo A está formado por cinco subunidades sobre las que actúan diversas sustancias, como los anestésicos, las benzodiazepinas, la bicuculina y, posiblemente, el alcohol. La activación de este tipo de receptores induce cambios que llevan a la inhibición en las neuronas, a través de la cual ejercen su acción. Estos cambios son dependientes de las concentraciones de cloro y de apertura de los canales de calcio dependientes del voltaje. La activación de los receptores de tipo B, por su parte, está acoplada indirectamente con los canales de potasio. Cuando se activan, disminuyen la conductancia al calcio e inhiben la producción de cAMP a través de mecanismos intracelulares mediados por proteínas G.

La clonación y determinación de fármacos específicos ha permitido conocer más a fondo estos receptores y se ha podido identificar un tercero, conocido como de tipo C, aunque la función del mismo no está aún completamente definida.

La acción de fármacos y sustancias como el alcohol tiene influencia en la estimulación tanto de tipo excitatorio como inhibitorio de estos receptores. Por ejemplo, las acciones depresoras del alcohol sobre el sistema nervioso residen en la estimulación de estos (10). Por otra lado, la acción de medicamentos antiepilépticos que modulan el GABA ha sido estudiada durante décadas para el manejo de estos pacientes. Principio que al parecer comparten la gabapentina y el valproato, pero que aún requieren de futuros ensayos que definan su verdadera utilidad.

ACETILCOLINA

Es un éster derivado de la colina. Su producción es primordialmente intraneuronal y requiere de la acción de la colín acetiltransferasa para su síntesis (2). La principal fuente de la colina proviene de la circulación sanguínea o bien de los fosfolípidos neuronales, aunque es sabido que la colina tiene poca penetración a través de la barrera hematoencefálica. Se ha considerado como uno de los principales neurotransmisores del sistema nervioso central y periférico con acciones tanto inhibitorias como excitatorias, según el sitio de acción del mismo y el tipo de receptor estimulado dentro del sistema nervioso central y en relación directa con el núcleo basal de Meynert. La acetilcolina desempeña un papel primordial en los procesos de memoria a través de las vías colinérgicas de la región hipocampal y parahipocampal.

Los receptores de acetilcolina han sido divididos en dos tipos: muscarínicos y nicotínicos. De los primeros se conocen cinco variedades: m1 a m5 (18), y 16 de los segundos: α 1- α 9, β 2- β 4 y γ , δ y ϵ (8). Algunos receptores nicotínicos tienen su principal distribución dentro del sistema nervioso central (en las regiones hipocampales y parahipocampales). Su activación produce cambios importantes en los mecanismos de memoria y aprendizaje, así como en la conducta. La estimulación de algunos complejos de receptores específicos de nicotina, por la propia nicotina proveniente del tabaco, la realiza en los primeros segundos después de que se encuentra en la circulación y lleva a un incremento en los grados de atención y modulación de la conducta, además de excitar vías alternas relacionadas con los sistemas dopaminérgicos, lo que produce los efectos de recompensa. Este conocimiento ha sido la base para el tratamiento con terapia sustitutiva de nicotina en el tabaquismo crónico, el déficit de atención y en algunos ensayos sobre demencia, ya que la estimulación de los receptores nicotínicos ubicados en la región hipocampal mejora los procesos de aprendizaje y memoria (11, 12).

NORADRENALINA

Neurotransmisor clásico. Es un derivado de la fenilalanina y de la tiro-sina. Durante su síntesis metabólica produce dopamina y adrenalina. Su principal acción la ejerce a través de receptores α y β (α 1, β 2 y β 1,

β_2 y β_3) adrenérgicos distribuidos tanto en el sistema nervioso central como en el autonómico periférico (2). Se produce dentro del sistema nervioso central, en el *locus ceruleous* y el hipotálamo. Sus proyecciones ascendentes estimulan áreas como la región hipocampal y la del prosencéfalo basal (2). Sus acciones más importantes las ejerce a través del sistema nervioso autónomo en las diferentes vísceras y tiene una estrecha relación con el control de la presión arterial y otras funciones autonómicas. Se piensa que produce las manifestaciones vegetativas que se presentan en el síndrome de abstinencia (sudoración, taquicardia, nerviosismo, temblor, etc.) (10), pero no desempeña un papel destacado en el mecanismo de adicción. Los medicamentos bloqueadores de la respuesta adrenérgica pueden mostrar especificidad en ocasiones en el tratamiento de las adicciones, como en el caso de la clonidina (3, 13) en el manejo farmacológico del tabaquismo. Sin embargo, las benzodiazepinas son las sustancias más frecuentemente utilizadas para bloquear las manifestaciones dependientes de este tipo de neurotransmisor.

SEROTONINA

Neurotransmisor que en los últimos años ha despertado gran interés por sus amplias repercusiones en diversas patologías del sistema nervioso central. Derivado del triptófano, es una sustancia que tiene una síntesis predominantemente intraneuronal, aunque existe también en células enterocromafines del tracto digestivo (2). Requiere de un aporte constante de su precursor. Las principales proyecciones de las neuronas serotoninérgicas provenientes de los núcleos del rafe son hacia la corteza cerebral, la región del estriado y del giro dentado. Su principal acción la realizan a través de receptores específicos, los cuales han sido designados de la siguiente manera:

- Receptores 5HT1, de los que existen las siguientes variedades (A, B, C, D α , D β , E y F).
- Receptores 5HT2, 2F.
- Receptores 5HT3.
- Receptores 5HT4.
- Receptores 5HT5, 5 β .

Estos pueden tener funciones antagonistas o agonistas. Existen múltiples fármacos con especificidad para cada tipo de receptores serotoninérgicos: los antidepresivos inhibidores de la recaptura de serotonina, el ondansetrón, la fenelzina y el LSD, entre otros (2). En las adicciones, la serotonina tiene el papel principal en el fenómeno de la motivación, pero también se ha demostrado que interviene en el síndrome de abstinencia, en la modulación de ingesta de sustancias y en la liberación de dopamina, esta última dentro de los centros de recompensa (rewards system) (2, 10). Es posible que la serotonina esté implicada en otras acciones relacionadas con los fenómenos de adicción, sin embargo, aún debe esperarse un tiempo para determinar otros mecanismos. En la actualidad algunos inhibidores de la recaptura de serotonina y el ondansetrón han demostrado ser útiles en el tratamiento del alcoholismo como un ejemplo específico de este sistema (14).

DOPAMINA

Derivada de la fenilalanina, la dopamina tiene su principal síntesis en las neuronas de la sustancia nigra del mesencéfalo. Las proyecciones de éstas son principalmente hacia la región de los núcleos basales, pero también tienen una relación muy estrecha con los centros de recompensa (rewards system), como el núcleo accumbens, a través de las proyecciones que se originan en el área tegmental basal y con células que realizan síntesis de dopamina (2). Hay cuatro sistemas dopaminérgicos en el sistema nervioso central: el nigroestriado, el mesolímbico, el mesocortical y el tuberohipofisario, cada uno con funciones altamente específicas. El sistema dopaminérgico mesolímbico es el que, de acuerdo con estudios minuciosamente realizados, presenta la principal actividad relacionada con los estados de recompensa (2, 7). La dopamina en las adicciones desempeña el papel primordial de producir los estados placenteros relacionados con la ingesta de diversas sustancias y la coloca como el neurotransmisor más importante en los mecanismos de adicción (2, 6, 7). Ejerce su acción a través de receptores específicos (D1 a D5), los cuales pueden mostrar actividad agonista o antagonista ante diversas sustancias. Su manejo requiere compuestos con alta especificidad, ya que el bloqueo inespecífico de los receptores con frecuencia conduce a efectos secundarios como el parkinso-

nismo. El uso de sustancias que bloquean la respuesta dopaminérgica ha sido la base para el manejo de diversas adicciones. Sin embargo, los agonistas dopaminérgicos (pergolida, pramipaxole) se encuentran en fase de ensayos clínicos. Son necesarios futuros estudios en este tipo de manejo con el fin de regular las respuestas originadas por la dopamina como principal neurotransmisor relacionado con los sistemas de recompensa.

GLUTAMATO

Es un aminoácido no esencial que no atraviesa la barrera hematoencefálica y cuya síntesis realiza a través del metabolismo de la glucosa dentro de las neuronas y en las células de la glía. Su función excitatoria está relacionada con diversas vías neuronales y su almacenamiento en vesículas sinápticas ocurre gracias a mecanismos dependientes de Mg^{2+}/ATP . La liberación del glutamato en la hendidura sináptica produce efectos excitatorios sobre las neuronas que estimula. Es bien sabido que la modulación o función del glutamato está en relación directa con la cantidad liberada. En bajas concentraciones el efecto es excitatorio, mientras que en altas induce neurotoxicidad, lo que lleva a la muerte neuronal. El glutamato es removido de la hendidura sináptica a través de dos sistemas de transportadores de bomba: el primero es presináptico y el segundo se localiza en las células de la glía. El glutamato actúa sobre todo en receptores localizados en la membrana postsináptica, conocidos como receptores de glutamato, de los que existen tres variedades: el NMDA (N-metil-D-aspartato), el AMPA (ácido alfa-amino-3-hidroxi-5metil-4-izoxazol-propiónico) y el kainato. Además, se ha demostrado la presencia de receptores de tipo metabotrópico que efectúan las respuestas a largo plazo por la estimulación de los mismos a través de proteínas G.

Diversas sustancias, como el alcohol, ejercen una influencia específica sobre este tipo de receptores y conducen a estados iniciales de intoxicación, anestesia y amnesia (10). Por otro lado, también se ha corroborado que los efectos de la fenciclidina provienen de la inhibición de estos receptores.

La estimulación constante de los receptores glutamérgicos en la ingesta crónica de alcohol los lleva a un estado de *down regulation* (véa-

se la figura 1), siendo los responsables de las respuestas observadas durante la fase de abstinencia, en la que se desarrolla la fase de *up regulation* (véase la figura 2). Estos cambios son responsables de manifestaciones clínicas como la disforia, el estado confusional y las crisis convulsivas. El uso de fármacos específicos ha sido estudiado y en la actualidad el más utilizado es el acamprosate en el manejo de los pacientes con alcoholismo (14).

OPIOIDES

Los opioides endógenos provienen de precursores específicos como la proopiomelanocortina, la proencefalina y las prodinorfinas (2, 5), cada uno de los cuales da origen a sustancias que actúan naturalmente en diversas partes del organismo a través de receptores específicos conocidos como receptores opiáceos, entre los cuales se catalogan $\mu 1$ y $\mu 2$, $\delta 1$, $\delta 2$, $\kappa 1$, $\kappa 2$, $\kappa 3$ (5). Su distribución es amplia, pero la principal (de algunos derivados de proencefalinas) se encuentra en sitios relacionados con la percepción del dolor, como en la médula espinal, el núcleo espinal del trigémino y en la sustancia gris periacueductal; en la regulación de la conducta afectiva está en relación con el sistema mesolímbico y con la corteza cerebral (2, 5). Sustancias adictivas como el opio y sus derivados estimulan estos receptores, principalmente los de tipo μ , que tienen un efecto sobre las vías dopaminérgicas de los centros de recompensa, con lo que las respuestas obtenidas son las de producir placer y euforia.

El uso de agonistas y antagonistas de los receptores de opiáceos, como la naltrexona, la buprenorfina y la metadona, han sido recomendados para el manejo de los pacientes con adicción a los derivados del opio, así como en el tratamiento del alcoholismo.

SISTEMAS DE RECOMPENSA

Los efectos placenteros o de recompensa ocasionados por la ingesta de diversas sustancias se expresan de manera independiente de la estimulación específica de cada receptor en especial (véase los cuadros 2 y 3). Los cambios que se originan evocan respuestas determinadas

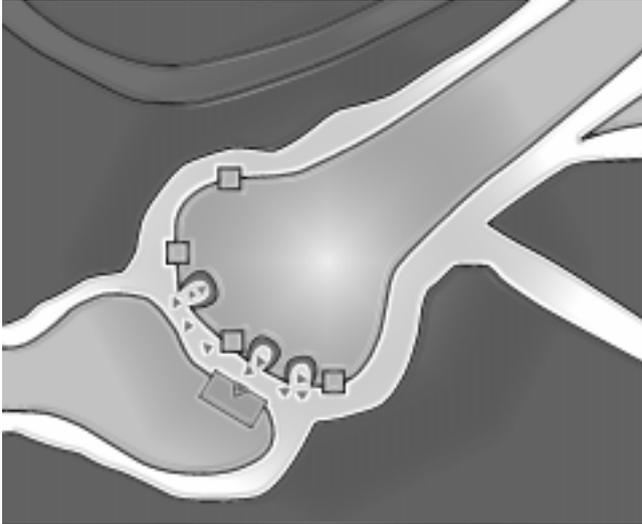


FIGURA 1. Efecto sobre los receptores durante la estimulación crónica (*down regulation*).

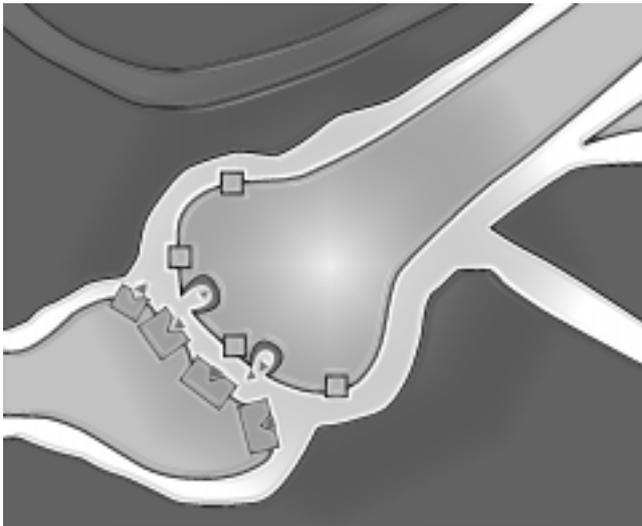


FIGURA 2. Efecto sobre los receptores durante la abstinencia (*up regulation*).

CUADRO 2. Sustancias y sus receptores

<i>Sustancia</i>	<i>Receptor primario</i>
Morfina	Receptor μ
Cocaína	Transporte de monoaminas
Delta 9 tetrahidrocanabinol	CB 1 canabinoide
Nicotina	Receptor nicotínico de Ach
Dietilamina de ácido lisérgico (LSD)	Receptor de serotonina
Etanol	Canales iónicos, múltiples receptores

CUADRO 3. Relación entre drogas, neurotransmisores y región anatómica estimulada

<i>Sustancia</i>	<i>Neurotransmisor</i>	<i>Sitio neuroanatómico</i>
Cocaína y anfetaminas	Dopamina Serotonina	Núcleo accumbens Amígdala
Opiáceos	Dopamina Péptidos opioides	Área tegmental ventral Núcleo accumbens
Nicotina	Dopamina Péptidos opioides	Área tegmental ventral Núcleo accumbens Amígdala
Tetrahidrocanabinoides	Dopamina Péptidos opioides	Área tegmental ventral
Alcohol	Dopamina Péptidos opioides Serotonina GABA Glutamato	Área tegmental ventral Núcleo accumbens Amígdala

que se manifiestan en alteraciones celulares, de síntesis de proteínas y, por consiguiente, de la transmisión neuronal.

Es sabido que diversas acciones, como la ingesta de sustancias, alimentos y actividad sexual, pueden evocar estas respuestas placenteras y de recompensa, sistemas que se refieren a centros neurológicos específicos como el área tegmental ventral, el núcleo accumbens, la corteza frontal, la región hipocampal y la amígdala (2, 7) (véase la figura 3).

Los diversos tipos de adicciones ejercen acción a través de varios receptores para reforzar la ingesta de sustancias y obtener los efectos de placer producidas por ellas. El principal neurotransmisor dentro del núcleo accumbens es el glutamato (7), que tiene la capacidad de regular la liberación de dopamina como parte de su papel dentro de los estados de recompensa (2, 7). La región mesolímbica y la corteza frontal también tienen relación con la expresión de estas vías de recompensa y con la producción de los efectos placenteros y de asociación provocados por las diferentes sustancias adictivas (2). Aunque la sustancia por sí misma genera efectos de placer, la dopamina desempeña un papel importante en la regulación de la retroalimentación de los mecanismos de placer. El área tegmental ventral determina estos cambios en estrecha relación con el núcleo accumbens, y sus proyecciones a áreas específicas marcan los cambios conductuales ante la presencia de la sustancia adictiva (2, 7, 10). En animales de experimentación la mutación genómica de la expresión de receptores μ , por ejemplo, ocasiona la pérdida del sistema de autoadministración de la droga. Estas implicaciones han motivado el estudio de fármacos que puedan tener este mecanismo de competencia y bloqueo de receptores para disminuir el consumo en pacientes con diversas adicciones y evitar así su administración crónica.

TRATAMIENTO

Diversos estudios se han dedicado al tratamiento de las adicciones. El conocimiento adquirido en los últimos años ha permitido evaluar gran cantidad de fármacos que, por sus acciones sobre los diversos receptores, han sido utilizados en el manejo de la abstinencia y del estado de avidez. Las principales vías de agrupación de fármacos serán descritas

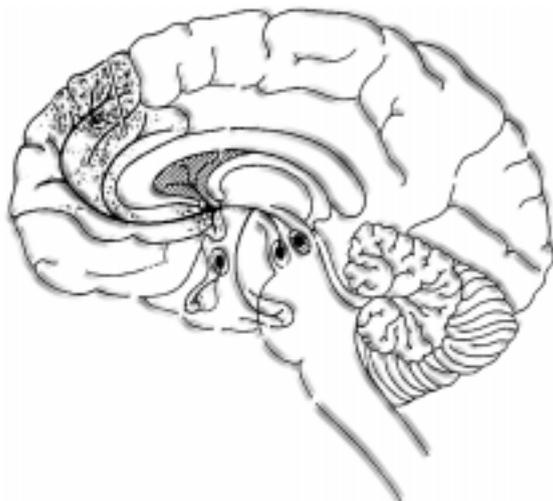


FIGURA 3. Vías y centros de recompensa.

tomando en cuenta lo anterior y su potencial actual de respuesta en el tratamiento de los pacientes con adicción.

TERAPIAS DE SUSTITUCIÓN

Opiáceos

El opio es un derivado de la *Papavera somniferum* que se extrae de la corola de la planta, de la que se obtiene un jugo lechoso. Ampliamente difundido en el Oriente por sus efectos euforizantes, es utilizado en medicina por sus propiedades analgésicas, reconocidas ya por Paracelso con el uso del láudano. El opio tiene una gran cantidad de alcaloides. El primero que se aisló fue la morfina, de la que se obtiene la heroína, una de las drogas actuales cuyo potencial adictivo es enorme (3). Otros derivados morfínicos han sido sintetizados en la búsqueda de medicamentos que proporcionen alivio para el dolor con menor efecto adictivo. Existen múltiples sustancias con propiedades agonistas, antagonistas y mixtas, muchas de las cuales comparten ambos efectos, incluyendo las endorfinas endógenas (cuadro 4).

CUADRO 4. Opiáceos y sus receptores

<i>Droga</i>	<i>Tipo de receptor</i>			
	μ	δ	$\kappa 1$	$\kappa 3$
Morfina	+++		+	+
Metadona	+++			
Fentanyl	+++			
Buprenofina	Parcial	NA	Antagonista	NA
Naloxona	Antagonista	Antagonista	Antagonista	Antagonista
Naltrexona	Antagonista	Antagonista	Antagonista	Antagonista
Metencefalina	+	+++		
Leuencefalina				
beta endorfina	+++	+++		
Dinorfina A	++		+++	NA
Dinorfina B	+	+	+++	NA

Las terapias de sustitución se han utilizado en el tratamiento de diversas adicciones (3). Medicaciones específicas permiten reemplazar la acción de la droga por la de un fármaco. Aunque estos elementos también son adictivos, producen menos daño a la salud y a la sociedad al prescribirse bajo un régimen de vigilancia y administración (cuadro 4).

Metadona

Derivado sintético agonista de receptores μ desarrollado para emplearse como analgésico en pacientes con dolor. La metadona comparte propiedades muy parecidas a las de la morfina, incluyendo su potencia adictiva, aunque la tolerancia se desarrolla en un tiempo mayor (3). Debido a eso, la metadona ha sido utilizada en el tratamiento sustitutivo de los pacientes con adicción a opiáceos, principalmente a la heroína. Posee también la propiedad de estimular el sistema nervioso parasimpático y, por consiguiente, produce los mismos efectos. Los objetivos primarios de los programas de detoxificación son los de aliviar los síntomas de abstinencia, avidez y búsqueda compulsiva de la droga. La metadona no ofrece efectos sedantes ni de intoxicación en las dosis proporcionadas por los programas. Tiene un tiempo promedio de libe-

ración de los síntomas de abstinencia hasta de 36 horas, con lo que también alivia la avidez (3).

Buprenorfina

Es un derivado semisintético derivado de la tebaína con una potencia mayor a la de la morfina (3). Es agonista parcial de los receptores μ , pero posee actividades tanto agonistas como antagonistas. Fue sintetizado como fármaco para el alivio del dolor. Sus propiedades actualmente son utilizadas para el tratamiento del paciente con adicción a la heroína. Su absorción por el tracto digestivo y por la mucosa sublingual son apropiados y obtienen niveles séricos adecuados dentro de las dos primeras horas después de haber sido administrada. Las dosis para el manejo de la adicción a la heroína son elevadas, y en algunos pacientes puede ser de 8 a 16 mg al día. Los programas que tienen a la buprenorfina como medicación sustitutiva han demostrado un índice menor de recaídas con este sistema.

Nicotina

La nicotina administrada en parches por vía cutánea ha sido utilizada en el manejo de la adicción al tabaco. Los parches proporcionan de manera continua las cantidades de nicotina requeridas de acuerdo con el hábito del paciente. Aunque el aporte puede ser sustitutivo de la forma inhalada, es necesario contar con otras alternativas de manejo en este tipo de adicción. Los parches muestran un rango amplio de eficacia y seguridad, pero las recaídas son frecuentes.

BLOQUEO DE RECEPTORES

El bloqueo de receptores se ha utilizado en el manejo de algunos tipos de adicción (alcohol y nicotina). Su beneficio reside en obstruir los sitios de acción de las sustancias adictivas. Las drogas más usadas son la naltrexona contra la adicción al alcohol y el bupropión en el paciente con dependencia del tabaco.

Naltrexona

Antagonista puro de los receptores μ , desprovisto de actividad agonista y con características similares a los de la naloxona (3). Su absorción por vía oral es adecuada y se obtienen niveles útiles dentro de la primera hora de su administración. Las concentraciones en el sistema nervioso central inhiben la acción de los opiáceos endógenos liberados durante el proceso del alcoholismo. El medicamento es bien tolerado y su metabolismo es principalmente hepático con una baja unión a proteínas. Las interacciones farmacológicas por desplazamiento de la naltrexona son bajas. La dosis recomendada es de 50 mg al día y disminuye la avidez, el consumo y la recaída en pacientes con alcoholismo (14).

Bupropión (anfebutamona)

Aunque desarrollado como un antidepresivo con propiedades inhibitoras de la recaptura de dopamina y de noradrenalina, el bupropión también bloquea la activación de receptores nicotínicos de tipo $3\beta 2$, $\alpha 4\beta 2$ y $\alpha 7$ (1, 7), con lo que se obtiene una respuesta apropiada en pacientes con dependencia de la nicotina y, por lo tanto, es efectivo en el tratamiento de la avidez. La dosis es de 300 mg al día fraccionados en dos tomas. Deben cuidarse los efectos secundarios producidos por este fármaco: sequedad de boca, hipotensión postural, ictericia, crisis convulsivas (descritas en pacientes con antecedentes de las mismas), parestesias y broncoespasmo, entre otras.

Las interacciones farmacológicas con otros medicamentos que son metabolizados por el citocromo CYP450 deben ser conocidas, ya que el bupropión utiliza la misma vía del citocromo; las interacciones importantes y de alto riesgo son el uso concomitante de imipramina, levodopa, moclobemide, fenelzina y selegilina, entre otros, que pueden tener consecuencias fatales.

Se usa de manera conjunta con terapia sustitutiva de nicotina y es una de las formas más frecuentemente utilizada que requiere vigilancia médica especializada (15).

VACUNAS

El desarrollo de la ingeniería genética ha permitido conocer más a fondo la cantidad y variaciones de los múltiples receptores que tiene el sistema nervioso. El bloqueo de las sustancias en la periferia ha dado origen a diversos ensayos clínicos con el uso de vacunas que median la respuesta a través del sistema inmune por medio de la acción de anticuerpos y son dirigidas en un intento de bloquear la sustancia en la sangre periférica y evitar su llegada al sistema nervioso central. Más adelante se darán detalles de estos avances.

Resumen

Las adicciones representan un grave problema de salud pública en el mundo y el consumo de diversas drogas va en aumento. Numerosos neurotransmisores participan en la neuroadaptación con el uso crónico de sustancias adictivas que estimulan el sistema nervioso. Los receptores de dopamina, glutamato y opiáceos desempeñan un papel importante en la generación de los estados de recompensa en presencia de diversos químicos. Los centros de recompensa son estructuras cerebrales relacionadas con la generación de dopamina y de respuestas anticipadas por la asociación que existe entre ellas. La estimulación de los receptores de glutamato, por ejemplo, induce la producción de dopamina. Las áreas de recompensa son el área tegmental ventral y el núcleo accumbens. Múltiples tratamientos farmacológicos han surgido como respuesta a investigaciones en el área de neurotransmisores y receptores. En la actualidad hay tres tipos de tratamiento biológico: la terapia sustitutiva, el bloqueo de receptores y las vacunas.

Summary

Drug addictions represent a serious public health problems throughout the world. The consumption of drugs are on the rise despite all the measures to decrease the traffic and availability of the various addictive substances. Several neurotransmitters and receptors are involved in the neuroadaptation that develops with the chronic use of addictive substances. The reward system involves activation of glutamate, dopamine and opiate receptors. Dopamine activation plays an important role in

the generation of the dysphoric symptoms induced by the various substances.

The reward systems generates anticipated responses with dopamine activation. The reward systems are mainly located in the ventral tegmental area and in the accumbens nucleus. As a consequence of the knowledge of the neurotransmitters, receptors, reward systems and the concept of neuroadaptation, new treatment strategies have evolved. Currently there are three pharmacological approaches to the problem of addiction: 1) substitution therapy with medication; 2) receptor blockade; 3) vaccines. All these strategies are at the present time under intensive research. The diverse strategies are not mutually exclusive. Substitution therapies and receptor blockade are already in use for the treatment of opiate, nicotine and alcohol addiction. A vaccine for nicotine addiction is investigated in clinical trials. Vaccines against cocaine addiction and opiates are being developed. There is a great hope that these new therapies may benefit a great number of afflicted persons.