

# Neurobiología de las adicciones

Mónica Méndez-Díaz<sup>a</sup>, Brenda M. Romero Torres<sup>a</sup>,  
Jacqueline Cortés Morelos<sup>b</sup>, Alejandra E.  
Ruíz-Contreras<sup>c</sup>, Oscar Próspero-García<sup>a</sup>



Foto: iStock

## Resumen

La proporción de usuarios de una droga de abuso que desarrolla dependencia sólo representa una parte de ellos. Es decir, hay una proporción de usuarios que no presentan un trastorno por consumo de sustancias (TCS). Por ejemplo, en México sólo el 15% de quienes consumen alcohol desarrollan un trastorno por consumo de alcohol (TCA). Este 15% sugiere una vulnerabilidad en esta población, por lo que determinar los mecanismos que predisponen a estos sujetos a la adicción es indispensable para la prevención o para la rehabilitación del TCS. Se ha sugerido la participación de factores genéticos y medioambientales en el desarrollo de dicha vulnerabilidad al TCS.

Por ejemplo, se ha demostrado que los sujetos que son psicópatas o sociópatas y que son agresivos, que presentan

falta de atención y son impulsivos, entre otras características clínicas, presentan comorbilidad con el abuso y dependencia a sustancias. Por otro lado, se ha observado que existe una relación entre las experiencias adversas en los primeros años de vida y el consumo de sustancias de abuso. En estudios preclínicos, hemos demostrado que las ratas privadas de cuidado materno en los días posnatales 2 al 16 (DPN2-DPN16), al llegar a la edad adulta (DPN90) consumen más alcohol que las que han recibido cuidado materno todo el tiempo. Además, presentan una desregulación en la expresión de los receptores para cannabinoides del tipo 1 (CB1R) en algunas zonas del cerebro, por ejemplo, el núcleo accumbens y la corteza prefrontal.

En breve, podríamos suponer que un sujeto es vulnerable a tener una adicción si nace psicópata o desarrolla una personalidad antisocial, o bien, si durante la infancia ha contenido con situaciones adversas, como son un pobre cuidado parental o el abuso verbal, físico o sexual. Cabe señalar que estos no son los únicos factores que han sido asociados a este trastorno, pero para los fines de esta revisión, sólo discutiremos esta vulnerabilidad con base en los mecanismos epigenéticos que afectan al sistema endocannabinérgico (seCB) e interfieren con la función del sistema de inhibición de la conducta.

**Palabras clave:** Adicción, sistema de endocannabinoides, impulsividad, psicópata, sociópata.

Grupo de Neurociencias:

<sup>a</sup>Laboratorio de Canabinoides. Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina. UNAM. Ciudad de México.

<sup>b</sup>Departamento de Psiquiatría y Salud Mental. Facultad de Medicina. UNAM. Ciudad de México.

<sup>c</sup>Laboratorio de Neurogenómica Cognitiva. Coordinación de Psicobiología y Neurociencias. Facultad de Psicología. UNAM. Ciudad de México.

Correspondencia: Oscar Próspero García.

Correo electrónico: opg@unam.mx

Recibido: 07-junio-2016. Aceptado: 15-noviembre-2016.

## Abstract

### Neurobiology of addictions

The proportion of drug abuse users that develop dependence does not represent the totality of users. Therefore, there is a substantial proportion of users that does not develop a substance use disorder (SUD). For example, in Mexico, only 15% of all alcohol consumers develop alcohol use disorder (AUD). Determining the mechanisms that predispose individuals to AUD or SUD is crucial for its prevention or rehabilitation. The involvement of genetic and environmental factors to the development of SUD has been suggested. For example, psychopaths or sociopaths that have a strong genetic predisposition have comorbidity with SUD.

On the other hand, a relationship between adverse experiences in the early years of life and substance abuse has been documented. In pre-clinical studies, we have shown that rats deprived of maternal care from postnatal day (PND)2 to PND16, and tested once they reach adulthood (PND90) consume more alcohol than those that were under maternal care at all times. In addition, we observed a dysregulation in the expression of cannabinoid receptors type 1 (CB1R) in some areas of the brain, i. e. nucleus accumbens and prefrontal cortex.

In short, we presume that a subject who is vulnerable to addiction has either been born with a psychopathic disorder, developed an antisocial personality, experienced adverse situations such as neglected parental care, or verbal, physical or sexual abuse. These are not the only factors that have been associated with SUD, but for the purposes of this review we will discuss vulnerability based only on epigenetic mechanisms affecting the endocannabinergic system and interfering with the functioning of the behavior inhibition system.

*Key words:* Addiction, endocannabinoid system, impulsivity, psychopath, sociopath.

### ¿QUIÉNES CONSUMEN DROGAS DE ABUSO? ESTADÍSTICAS DEL USO DE SUSTANCIAS Y DEFINICIÓN DE ADICCIÓN

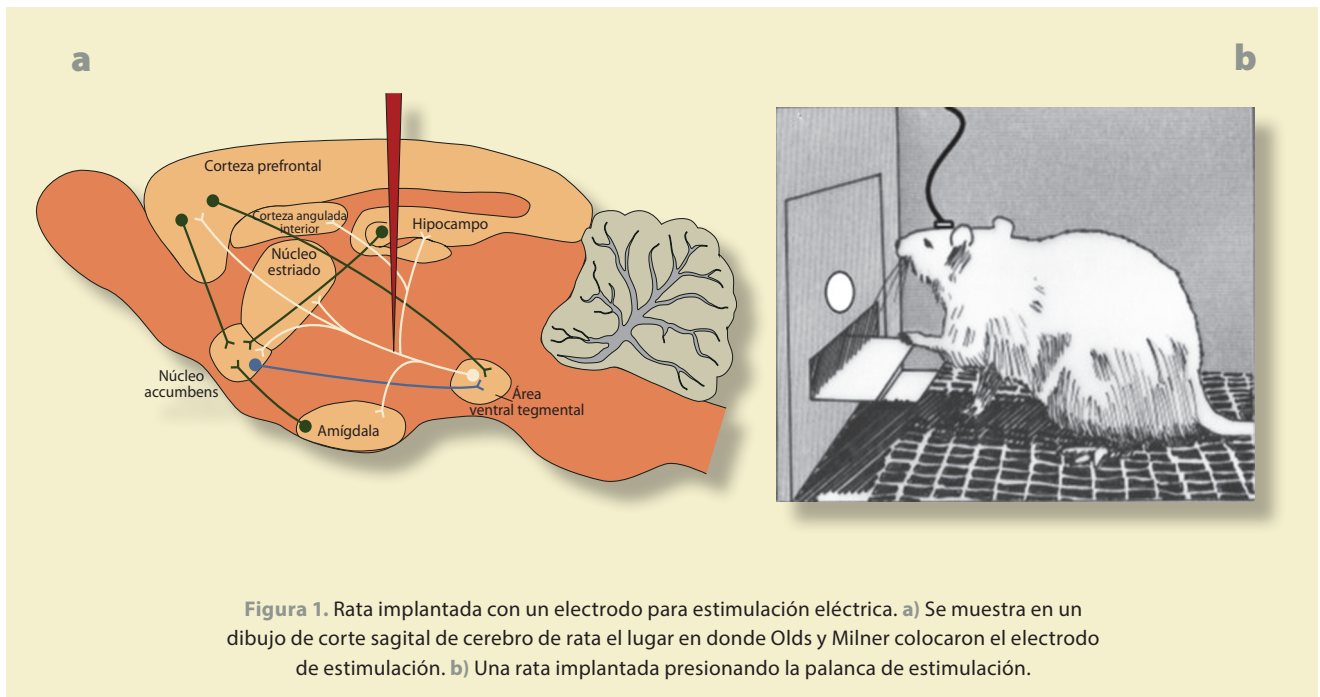
El Informe Mundial sobre las Drogas 2014 señaló que alrededor de 243 millones individuos (5% de la población mundial) de 15-64 años de edad consume alguna droga ilícita, de los cuales el 0.6% (aproximadamente 1 de cada 200) tiene problemas con el consumo<sup>1</sup>. En México, según el último infor-

me del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de las Adicciones<sup>2</sup>, la edad promedio en la que los usuarios consumen una droga de abuso por primera vez es a los 14.5 años, y la droga de inicio más frecuente es el alcohol (39.7%), seguida por la marihuana (31.1%) y el tabaco (20.8%). De la misma manera, el alcohol es la principal droga de impacto entre los usuarios (30.5%), seguido por la cocaína (17.5%), y la marihuana ocupa el cuarto lugar con un 11.5%. Según la Encuesta Nacional de Adicciones<sup>3</sup>, el consumo de sustancias ya existe en las edades de 12 años y estima que del total de la población mexicana que consume alcohol, el 6.2% padece trastorno del consumo de alcohol (TCA).

Estas evidencias sugieren que a pesar de que todas las personas están expuestas a consumir drogas como el alcohol y la nicotina, cuyo consumo es legal, solo un porcentaje bajo es vulnerable a la dependencia a éstas o a cualquier droga de abuso. Como hemos dicho, se tiene evidencia que sugiere la existencia de una relación entre los cambios genéticos y el ambiente, que provocan disfunciones en algunos sistemas cerebrales que tornan vulnerable a un individuo a padecer dependencia a una droga de abuso.

La adicción o dependencia a sustancias de abuso, según la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>4</sup>, es una enfermedad cerebral que provoca la búsqueda y uso compulsivo de la droga, a pesar de las consecuencias adversas que ésta provoque.

Según el Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders V (DSM-V)<sup>5</sup>, para que un sujeto sea diagnosticado con trastorno por consumo de sustancias (TCS), debe manifestar 3 de los siguientes criterios diagnósticos: consumo riesgoso, problemas sociales o personales relacionados con el consumo, abandonar actividades que son ajenas al consumo de la droga, tolerancia a los efectos de la droga, síndrome de abstinencia cuando interrumpe el consumo de la misma, consumir grandes cantidades de la droga por largos periodos, intentos fallidos de abandonar el uso, utilizar mucho tiempo del día consumiendo la droga de abuso o en actividades relacionadas con el consumo, presentar problemas físicos o psicológicos relacionados con el consumo, renunciar a otras actividades por consumir la droga



**Figura 1.** Rata implantada con un electrodo para estimulación eléctrica. **a)** Se muestra en un dibujo de corte sagital de cerebro de ratona el lugar en donde Olds y Milner colocaron el electrodo de estimulación. **b)** Una ratona implantada presionando la palanca de estimulación.

y sentir un fuerte deseo por consumirla (ansia por el consumo o *craving*).

### ¿POR QUÉ SE CONSUMEN DROGAS DE ABUSO? Mecanismos cerebrales, el sistema de motivación-recompensa

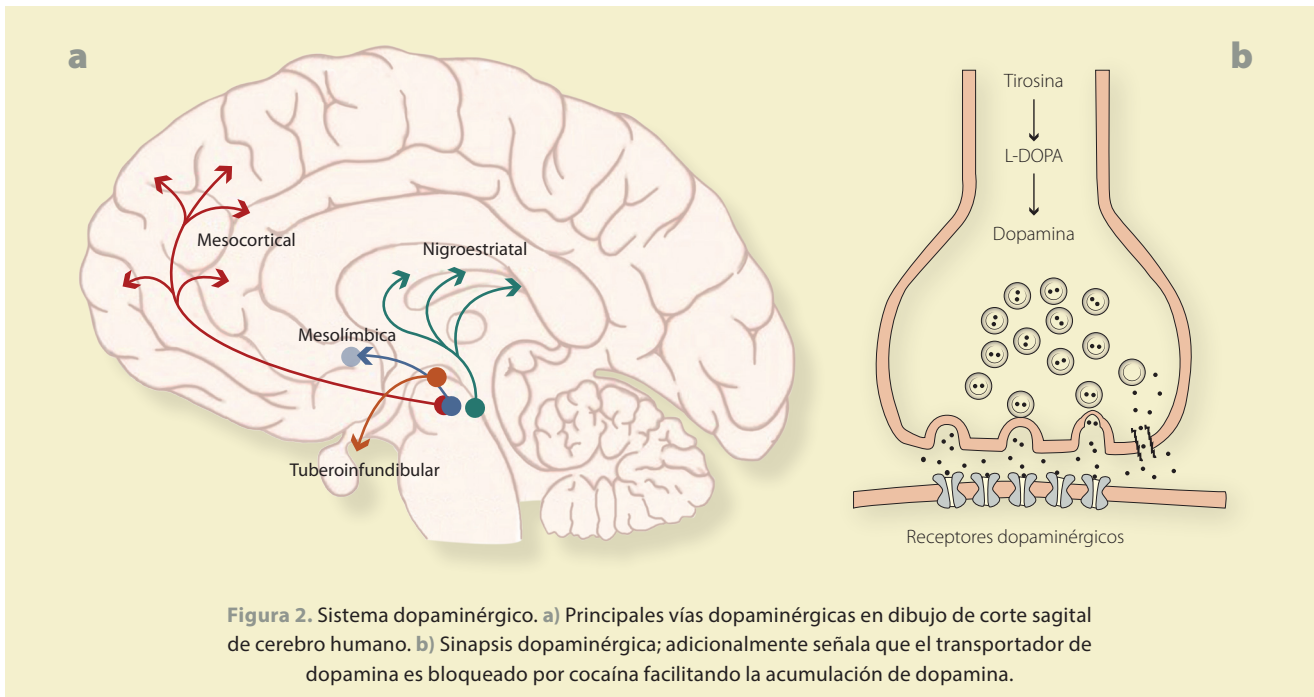
Sentir placer cuando llevamos a cabo conductas que son críticas para nuestra existencia nos motiva a repetir las. El placer se produce porque disponemos de un sistema cerebral que nos permite experimentarlo, el cual fue descubierto en 1954 por James Olds y Peter Milner<sup>6</sup>. Los investigadores implantaron en las ratas un electrodo para estimulación eléctrica en la zona cerebral que ahora conocemos como sistema de motivación y recompensa o de reforzamiento (**figura 1**).

En este paradigma, la ratona podía oprimir una palanca que activaba un interruptor que le permitía autoestimularse a través del electrodo, y era capaz de hacerlo hasta 2 mil veces en 1 hora, ignorando otros estímulos como comida, agua o sexo. Las ratas se atrevían a transitar por superficies electrificadas y soportar choques eléctricos dolorosos para conseguir la autoestimulación. Con base en estas obser-

vaciones, Olds y Milner<sup>6</sup> llegaron a la conclusión, revolucionaria para la época, de que la conducta estaba impulsada por el placer.

Ahora sabemos que la sensación placentera que experimentamos al llevar a cabo conductas como comer, beber o tener sexo es regulada por diversos sistemas. El más estudiado es el sistema de Olds y Milner<sup>6</sup>, el sistema de motivación y recompensa, que está anatómicamente constituido por neuronas dopaminérgicas agrupadas en la llamada área ventral tegmental (AVT). Estas neuronas del AVT proyectan al núcleo accumbens (NAcc) y a la amígdala (AMI), constituyendo la vía mesolímbica, y a la corteza prefrontal (CPF) constituyendo la vía mesocortical, en donde la dopamina ejerce su acción sobre los receptores dopaminérgicos D1 y D2 expresados en las neuronas del núcleo accumbens y sobre terminales glutamatérgicas que llegan de otras estructuras, como la CPF y la AMI (**figura 2**). Cabe señalar que no son las únicas vías dopaminérgicas en el cerebro, pero sí las importantes para el sistema de motivación y recompensa.

El AVT se activa cuando realizamos una tarea gratificante, como comer o tener sexo (al alimento



y al sexo los llamaremos reforzadores necesarios, porque responden a una necesidad homeostática), consecuentemente aumenta la liberación de dopamina en el NAcc y lo activa; mientras que a la AMI, la inhibe (figura 3)<sup>7</sup>. Este mismo sistema es activado por drogas de abuso (a las drogas las llamamos reforzadores vacíos, porque no responden a una necesidad homeostática). A diferencia de los reforzadores necesarios, las drogas de abuso activan intensamente al AVT, promoviendo una mayor liberación de dopamina y facilitando una mayor sensación placentera<sup>9,10</sup> (figura 3). Estas sustancias afectan al sistema de motivación y recompensa, generando una liberación masiva de dopamina asociada al consumo y una reducción en su liberación, incluso por debajo de la liberación basal al cesar el consumo<sup>11</sup>. Durante la abstinencia del consumo de la droga se manifiesta esta reducción en la liberación de dopamina, que se ha relacionado con el estado de ánimo disfórico que afecta al usuario, que puede ser *craving* o síndrome de abstinencia y que frecuentemente lo obliga a consumir la sustancia de nuevo.

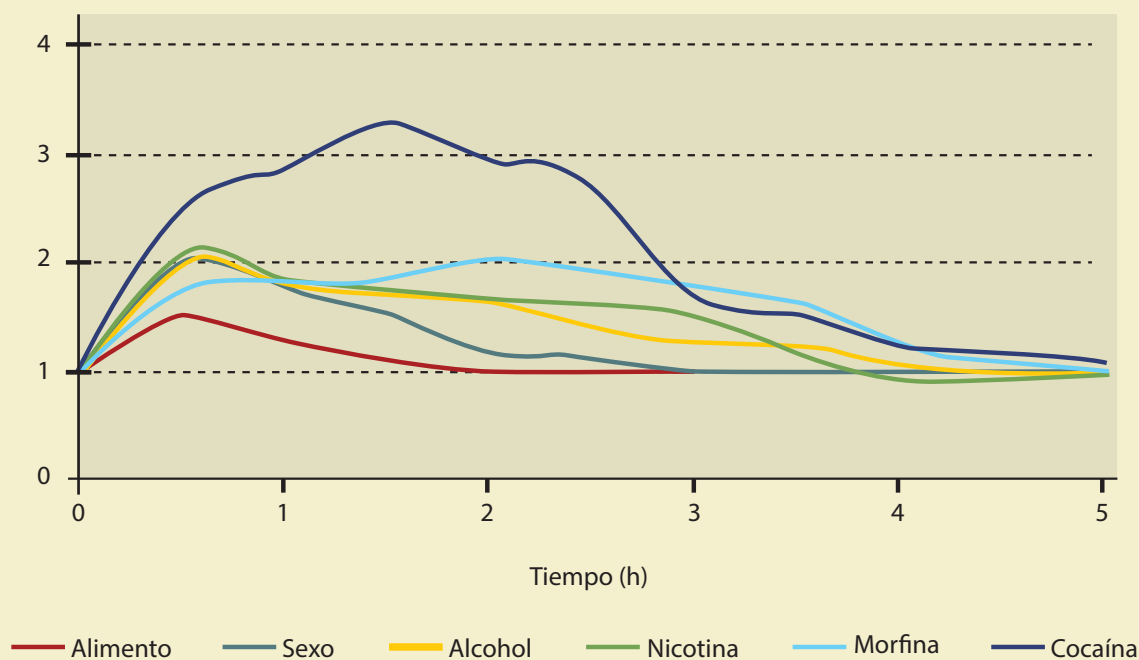
Con base en estudios de imagen en humanos, se ha demostrado una disminución del metabolismo

basal de la glucosa en la corteza orbitofrontal, zona de la corteza prefrontal asociada a la jerarquización de los estímulos y una disminución de la expresión de receptores D2 en el NAcc<sup>12</sup>. Estos sistemas subcorticales de motivación-recompensa están bajo la regulación cortical, particularmente de la CPF. Así que una CPF disfuncional puede ser responsable de la expresión de conductas mal adaptativas que lleven a un sujeto a la adicción<sup>13</sup>. La disfuncionalidad de la CPF puede ser producto de una carga genética o de regulación epigenética anormales.

## ¿QUÉ PERSONAS PUEDEN VOLVERSE ADICTAS A UNA DROGA DE ABUSO?

### Personalidad adictiva

Se ha sugerido la existencia de una relación entre los rasgos de la personalidad y la vulnerabilidad a desarrollar dependencia a una droga de abuso. La mayoría de las personas predispuestas a la adicción tienen signos y síntomas definidos antes de empezar a consumir drogas. Por ejemplo, impulsividad, es decir, responden a un estímulo sin reflexionar y sin que anticipen las consecuencias de sus respuestas. Tienen dificultad para establecer y seguir planes,



**Figura 3.** Liberación de dopamina en el núcleo accumbens inducido por diferentes reforzadores (necesarios y vacíos). (Modificada de Rawson R, 2016).

así como una actitud de urgencia y conductas autolesivas no suicidas. También exhiben un pobre control de la atención, por lo que pierden fácilmente el interés en un objetivo o una meta. Agresividad, responden fácilmente con violencia a estímulos a los que la mayoría de las personas no responde de esta manera. Hay varias entidades nosológicas psiquiátricas que presentan algunos de estos signos y síntomas, o todos. Por ejemplo, de las más frecuentemente asociadas son la psicopatía y la sociopatía<sup>14</sup>. También el trastorno de déficit de atención con y sin hiperactividad, el trastorno bipolar y el trastorno límite de personalidad, entre otras. La comorbilidad de uno o más de estos trastornos psiquiátricos y el TCS es más la regla que la excepción<sup>15,16</sup>. El sujeto que padece TCS frecuentemente está involucrado en actos delictivos ya sea porque sufre de síndrome de abstinencia y su ansiedad lo lleva a cometerlos para conseguir los medios para obtener la droga, o

porque su trastorno psiquiátrico lo orilla. La mayoría de las veces es su psicopatía o sociopatía la que de alguna manera lo obliga a la comisión de dichos actos<sup>17</sup>. Los psicópatas y sociópatas *tienen una personalidad adictiva*; es decir, son proclives al consumo de drogas de abuso<sup>18-20</sup>.

En modelos animales, se ha observado que las cepas de ratas clasificadas como impulsivas mediante la tarea de descuento por retraso (TDR, *delay discounting task*) consumen más alcohol que las no impulsivas<sup>21</sup>. Asimismo, mediante la TDR Perry y cols.<sup>22</sup> catalogaron a las ratas en altas y bajas impulsivas, posteriormente las sometieron a un procedimiento de autoadministración de cocaína, y encontraron que el 80% de los sujetos del grupo de ratas con altos niveles de impulsividad adquirieron la conducta de autoadministración, mientras que en el grupo de ratas con bajos niveles de impulsividad sólo el 20% de los sujetos adquirieron dicha conduc-

ta. Este experimento adicionalmente resalta un hallazgo frecuente: no todos los impulsivos desarrollan adicción. En este estudio el 20% de los impulsivos no desarrollan gusto por la cocaína. Un fenómeno por demás interesante, ya que podemos constatar la existencia de resiliencia, que es la capacidad de superar la adversidad e incluso salir fortalecido<sup>23</sup>.

El sustrato neuroanatómico del control de la expresión de la conducta se encuentra en el sistema de inhibición de la conducta, cuya función es inhibir impulsos y tendencias de respuesta. Se ha propuesto un modelo que explica el control de la inhibición de la conducta a través de la comunicación corteza prefrontal-núcleos de la base-tálamo-corteza.

La corteza frontal se comunica con estructuras subcorticales para el control de la conducta. Esta comunicación puede ocurrir de 3 formas. La vía directa, en donde la corteza frontal envía señales excitadoras (glutamato [GLU]) al núcleo estriado (STR); el STR inhibe (ácido gammaminobutírico [GABA]) al globo pálido interno (GPI o entopeduncular [de aquí en adelante nos referiremos a éste como EP]) y a la sustancia negra *pars reticulata* (SNr) y entonces la respuesta se da. La vía indirecta, parte de la corteza frontal (GLU) y excita al STR. El STR inhibe (GABA) al globo pálido externo (GPE), el cual normalmente inhibe al EP. En esta condición ya no lo inhibe, por lo que el EP (GABA) se libera e inhibe al tálamo y la respuesta no se da. Finalmente, la vía hiperdirecta muestra que la excitación proveniente de la circunvolución frontal inferior derecha (rIFC, GLU) excita al STN. Éste a su vez excita al EP y éste consecuentemente inhibe al tálamo y la respuesta no se da<sup>24,25</sup>. La vía hiperdirecta, con menos sinapsis, es más rápida y resulta más eficiente para inhibir una conducta. Se ha demostrado que la disfunción de la rIFC se relaciona con trastornos en la inhibición de la conducta. Aron y cols.<sup>26</sup> encontraron en humanos una relación directa entre el tamaño de la lesión en la rIFC que ocurrió por traumatismo o evento vascular cerebral y la impulsividad medida con una tarea llamada tarea Go/No-Go.

Por otro lado, el EP que es preferentemente GABAérgico, también tiene neuronas GLU, las cuales se comunican con un núcleo del mesencéfalo llama-

En México, la edad promedio en la que los usuarios consumen una droga de abuso por primera vez es a los 14.5 años. La droga de inicio más frecuente es el alcohol (39.7%), seguida por la marihuana (31.1%) y el tabaco (20.8%). El alcohol es la principal droga de impacto entre los usuarios (30.5%), seguido por la cocaína (17.5%); la marihuana ocupa el cuarto lugar con un 11.5%. Se estima que el 6.2% de la población que consume alcohol padece trastorno del consumo de alcohol (TCA).

do habénula lateral (HbL) activándola<sup>27,28</sup>. La HbL es glutamatérgica y está comunicada con la región caudal del área ventral tegmental (tVTA/RMTg, GABA), la cual proyecta a la región rostral del VTA y a interneuronas GABAérgicas dentro del mismo VTA. Como ha sido ampliamente descrito, el VTA proyecta al NAcc y forman la vía fundamental del sistema de motivación y recompensa<sup>29</sup>. EL circuito HbL-tVTA se ha involucrado con el proceso de valorar el reforzador, por ejemplo, cuando el reforzador es desagradable la HbL se activa y la conducta de búsqueda no se da; al contrario, si es placentero la HbL se inhibe y la conducta de búsqueda se da<sup>30</sup>. Ante la competencia de reforzadores, parece que la HbL inhibe la conducta de adquisición del reforzador menos apetecible para la obtención del que se le asigna más valor<sup>31,32</sup>. Estas evidencias proveen nuevas herramientas que nos permiten entender las bases de el o los sistemas que regulan las conductas motivadas.

Este circuito neuronal requiere de la participación de diversos transmisores, por ejemplo, GABA, GLU y dopamina (DA). Adicionalmente, desde hace más de una década, estudios de autoradiografía realizados en cerebros de humanos revelaron una alta concentración del receptor a cannabinoides 1 (CB1) en estos núcleos, particularmente en el GPI<sup>33</sup>. También se ha demostrado que existen receptores CB1 en las terminales de células GABAérgicas en el VTA provenientes de tVTA y se sugiere la presencia de éstos en las terminales glutamatérgicas de la HbL que proyectan a tVTA y a las interneuronas

Se ha sugerido una relación entre los rasgos de personalidad y la vulnerabilidad a desarrollar dependencia a una droga de abuso. La mayoría de los predispuestos a una adicción tienen signos y síntomas definidos. Por ejemplo, la impulsividad, responden a un estímulo sin reflexionar en las consecuencias. Tienen dificultad para establecer y seguir planes, una actitud de urgencia y conductas autolesivas no suicidas. Exhiben un pobre control de la atención, por lo que pierden fácilmente el interés en un objetivo. Agresividad, responden fácilmente con violencia a distintos estímulos.

del mismo VTA<sup>34</sup>. En nuestro laboratorio hemos observado que bloquear la actividad del receptor CB1 en el EP de la rata, mediante la administración del antagonista AM251, favorece el consumo de alcohol; mientras que la administración del agonista endógeno anandamida, la disminuye<sup>35</sup>. Esta evidencia sugiere una función del CB1 en los mecanismos que subyacen el control de las conductas motivadas.

La CPF es considerada la región cerebral de integración, gracias a la información que envía y recibe de prácticamente todos los sistemas sensoriales y motores, y por lo tanto se encarga de las funciones ejecutivas<sup>36,37</sup>. Entendiendo como función ejecutiva al conjunto de habilidades cognitivas que permiten la anticipación y el establecimiento de metas, la formación de planes, la autorregulación de las tareas y la habilidad de llevarlas a cabo eficientemente. Cabe señalar que la maduración de las funciones ejecutivas ocurre durante la infancia y la adolescencia<sup>38</sup>. La mayoría de las personas alcanza una capacidad ejecutiva similar a la observada en el adulto a principios de la segunda década de vida; sin embargo, los procesos de maduración pueden ser más lentos en algunas personas y prolongarse hasta los 30 años y en algunos hasta más tarde<sup>39</sup>. Esta capacidad ejecutiva del adulto mantiene una meseta que algunos autores sugieren que declina en la tercera edad<sup>40</sup>.

La CPF se desarrolla lentamente. El desarrollo cerebral es un proceso prolongado, complejo y sensible que involucra la interacción de factores

genéticos y ambientales (experienciales) que dan forma al cerebro y en última instancia al comportamiento, proveyendo la oportunidad de modificar continuamente las funciones cognitivas, pero también genera vulnerabilidad a la formación de circuitos anormales que comprometen la conducta. Se ha observado que el cerebro es especialmente vulnerable a las experiencias que ocurren durante la infancia y la adolescencia.

### ¿EL MEDIO AMBIENTE AFECTA AL INDIVIDUO? Cambios epigenéticos inducidos por el cuidado materno

La adaptación al entorno es un proceso fundamental de los seres vivos, para el que se requiere mecanismos dinámicos que permiten realizar cambios relativamente rápidos en respuesta a los estímulos medioambientales. El principal mecanismo de adaptación que subyace a la adaptación en la mayoría de los seres vivos es la epigenesis (del griego *epi*: 'sobre'; *genesis*: 'generación', 'origen', 'creación') y se refiere a la regulación de la expresión de los genes sin afectar la secuencia del ácido desoxirribonucleico (ADN)<sup>41</sup>.

Estudios realizados por Meaney y Szyf<sup>42</sup>, sugieren que la expresión frecuente de la conducta materna (lamido y acicalamiento [*licking and grooming*]) aumenta la expresión del receptor a glucocorticoides, generando crías que regulan la respuesta a un estresor más adaptativamente (poco ansiosas) cuando son adultas. Lo contrario ocurre con las crías de ratas que estuvieron expuestas al cuidado materno de forma menos frecuente. Éstas exhiben una respuesta exagerada al estresor (son ansiosas) y cuando son forzadas a resolver pruebas de aprendizaje y memoria, exhiben menos eficiencia<sup>43</sup>. De la misma forma, se ha demostrado que la frecuencia con que una cría recibió la expresión del cuidado materno correlaciona negativamente con la cantidad de cocaína que consumen cuando son expuestas a ésta<sup>44</sup>. Lo mismo ocurre con el consumo de alcohol y anfetaminas<sup>45,46</sup>. Por lo tanto, los mecanismos epigenéticos que regulan el funcionamiento de los sistemas que regulan el estrés (HPA), el aprendizaje y la memoria (hipocampo), y la motivación-recompensa (NAcc, el AVT y la CPF) parecen sensibles a los estímulos

proporcionados por el cuidado materno. Hay evidencias que sugieren que una de las estructuras más sensibles a la modulación epigenética es la CPF<sup>47,48</sup>. Esto es debido a que, como ya mencionamos, la CPF tiene un proceso largo de maduración, por lo que si no recibe los estímulos medioambientales adecuados para alcanzar su desarrollo, presentará un desequilibrio en sus sistemas de neurotransmisión. Probablemente el sistema endocanabinoide (seCB) de la CPF sea uno de los blancos de la modulación epigenética que, si termina siendo disfuncional, participe en la generación de la vulnerabilidad a la adicción.

### ¿SISTEMA ENDOCANABINOIDE (SECB)?

Actualmente el seCB es uno de los sistemas de mayor interés en el área de la salud debido al creciente conocimiento de su implicación en la regulación de los procesos fisiológicos y su involucro en el desarrollo del TUS. Los endocannabinoides más estudiados son la anandamida (AEA), el 2 araquidónil glicerol (2-AG) y la oleamida (ODA). Los principales sitios de unión son los receptores a cannabinoides CB1 y CB2, aunque hay otros receptores que son activados por estos ligandos endógenos. De estos receptores, el más estudiado es el CB1, que tiene una amplia distribución en el Sistema Nervioso Central (SNC), incluyendo: CPF, hipocampo, hipotálamo, cerebelo, amígdala, EP, HbL, entre otros. El CB1 se expresa principalmente en los botones presinápticos de las células GABAérgicas y glutamatérgicas. Está acoplado a una proteína G inhibidora<sup>49</sup>, y al activarse inhibe la liberación del neurotransmisor<sup>50</sup>. Por otro lado, se ha descrito que el CB2 también se expresa en el SNC y se le ha relacionado con los mecanismos que regulan el consumo de cocaína y nicotina. De hecho, la activación de este receptor reduce la búsqueda de cocaína<sup>51</sup>. Los endocannabinoides se sintetizan y liberan en respuesta a la activación de la neurona. Es decir, no se almacenan en vesículas como los neurotransmisores clásicos, sino a demanda, sugiriendo que se producen en momentos de intensa actividad del SNC. Anandamida y 2-AG se sintetizan en la membrana celular a partir del ácido araquidónico; mientras que la oleamida se sintetiza a partir de ácido oleico. Hay enzimas

que los sintetizan y enzimas que los degradan<sup>52,53</sup>.

Diversos estudios describen la función del seCB en las adicciones. Se ha demostrado que los niveles endógenos de anandamida y 2-AG aumentan después de que los animales de experimentación (ratones) han sido expuestos de manera crónica al consumo de alcohol<sup>54</sup>. Adicionalmente, se ha observado que los ratones carentes del CB1 (KO CB1) muestran una reducción en el consumo voluntario de alcohol en comparación con los ratones control, y son incapaces de desarrollar condicionamiento de preferencia de lugar (CPP) inducida por alcohol<sup>54</sup>. Mientras que la preferencia por el alcohol disminuye después de bloquear al receptor CB1 con AM251<sup>55</sup>. Asimismo, hemos demostrado que la anandamida y la oleamida son capaces de inducir CPP por sí solas, cuando se administran directamente al NAcc. El CPP inducido por alimentos apetitosos como arroz inflado sabor chocolate o papas fritas saladas, disminuye con el bloqueo del CB1 con AM251, sugiriendo que este sistema también regula la sensación placentera inducida por reforzadores necesarios<sup>56</sup>.

En nuestro laboratorio observamos que la expresión del receptor CB1 en el NAcc de la rata adolescente y de la rata vieja está reducida en comparación con la rata adulta; las adolescentes también tienen reducido el CB2 en comparación a las adultas. En la CPF, la rata adolescente tiene reducida la expresión del CB1 y CB2 en comparación con la adulta y vieja. Esta baja expresión del CB1 y CB2 puede explicar cierta impulsividad que las adolescentes exhiben cuando se les da a elegir entre un alimento regular entregado inmediatamente y uno apetitoso entregado con demora, sugiriendo una toma de decisiones poco eficiente. Asimismo, hemos demostrado que el bloqueo del CB1 con AM251 en el EP, favorece el consumo de alcohol en la rata, mientras que la activación del CB1 con anandamida disminuye el consumo<sup>57</sup>. Por lo tanto, las evidencias indican que el seCB tiene una función en el control de la inhibición de la conducta y su desregulación puede llevar al consumo de una droga de abuso.

Para ampliar la idea de que el seCB participa en la conducta de búsqueda y consumo de sustancias de abuso, se han hecho estudios en los que se ha demostrado que las ratas entrenadas a autoadminis-



Además de tener un sistema de motivación-recompensa regulado por dopamina, contamos con otro que amplifica la sensación placentera al consumir un alimento, llevar a cabo una conducta sexual o consumir una droga de abuso. El seCB regula en gran medida la sensación subjetiva de placer, por lo que su activación por sustancias de abuso promueve la dependencia a ésta.

trarse sustancias de abuso, como la cocaína, reducen la búsqueda de ésta droga una vez que se les bloquea el receptor CB1 con el antagonista SR141716A (rimonabant)<sup>58</sup>. De la misma forma, la preferencia por el alcohol en ratas disminuye significativamente con la administración del SR141716A<sup>55</sup>. Asimismo, los ratones que no expresan el receptor CB1, al ser entrenados a autoadministrarse cocaína, muestran una pobre preferencia por la droga cuando se comparan con los ratones que sí lo expresan<sup>59</sup>.

Por otro lado, se sabe que la marihuana (*Cannabis sativa*) y su principal componente activo el delta-9-tetrahidrocanabinol ( $\Delta^9$ -THC) al activar al CB1 aumentan la liberación de DA en el Nacc, y asociado a ello puede aumentar la ingestión de alimento<sup>60</sup>. Asimismo, la anandamida también favorece la ingestión de alimento<sup>61</sup>. En nuestro laboratorio hemos demostrado que el antagonista AM251 previene el condicionamiento de preferencia de lugar inducido por alimentos apetitosos, dulces (arroz inflado sabor chocolate) o salados (papas fritas), sugiriendo que el seCB regula la valencia de la emoción asociada al acto de comer<sup>62</sup>. Uno de los descubrimientos más importantes en la era de la investigación de cannabinoides fue el efecto anoréxico inducido por el SR141716A en humanos. Este antagonista del CB1 previene la hiperfagia observada en pacientes con obesidad mórbida y disminuye la ingestión de alimento basal<sup>63</sup>.

Con base en la evidencia presentada podemos proponer que además de contar con un sistema de motivación-recompensa regulado por dopamina, contamos con otro que amplifica la sensación placentera que tenemos al consumir un alimento, llevar a cabo una conducta sexual o consumir una droga de abuso. El seCB regula en gran medida la sensa-

ción subjetiva de placer, por lo que su activación por sustancias de abuso promueve la dependencia a ésta.

## CONCLUSIONES

La adicción o dependencia a sustancias es un problema mundial, pero limitada a un tipo de población (4-8%). Sin embargo, es un problema que preocupa a un porcentaje alto de proveedores de salud y a algunos usuarios que han sufrido consecuencias adversas de esta enfermedad. Por ello, la descripción de los mecanismos cerebrales involucrados en la vulnerabilidad a la adicción es crucial. Aquí sólo nos hemos avocado a 2 mecanismos: la falta de integridad de la CPF y la relación desventajosa del individuo con el medio ambiente. Asimismo, hemos propuesto que el seCB, particularmente en la CPF y en el sistema de motivación y recompensa, puede ser parte de estos mecanismos que se alteran. Conocer a detalle estos mecanismos nos permitirá plantearnos estrategias que nos faciliten identificar a los individuos vulnerables al TCS y generar herramientas farmacológicas y terapias conductuales que nos permitan prevenir las adicciones o rehabilitar al paciente cuando éste lo solicite.

## AGRADECIMIENTOS

La realización de este trabajo fue posible gracias al apoyo otorgado por DGAPA-UNAM a través de los proyectos a IA207416, IN218316, otorgados a MMD y OPG respectivamente y CONACyT 176196 a AERC. ●

## REFERENCIAS

1. United Nations, Office on Drugs and crime. World Drug Report 2007. Disponible en: [www.unodc.org](http://www.unodc.org).
2. Juan M, Kuri P, Duran L, Velasco M. Sistema de vigilancia epidemiológica de las adicciones (SISVEA). Informe 2012. México: Secretaría de Salud, Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud y Dirección General de Epidemiología. 2013.
3. Villatoro J, Medina-Mora M, Fleiz Bautista C, Moreno López M, Oliva Robles N, Bustos Gamíño M, Amador Buenabad N. El consumo de drogas en México: Resultados de la Encuesta Nacional de Adicciones, 2011. Salud mental. 2012;35(6):447-57.
4. Comité de expertos de la OMS en farmacodependencia. Disponible en: <http://www.who.int/es/>
5. American Psychiatric Association. Manual diagnóstico y

- estadístico de los trastornos mentales-DSMV. 2014; Médica Panamericana.
6. Olds J, Milner P. Positive reinforcement produced by electrical stimulation of the septal area and other regions of rat brain. *J Comp Physiol Psychol.* 1954;47:419-27-
  7. Koob GF, Le Moal F. What is addiction? En: *Neurobiology of addictions.* Academic Press; 2005.
  8. Bassareo V, Di Chiara G. Modulation of feeding-induced activation of mesolimbic dopamine transmission by appetitive stimuli and its relation to motivational state. *Eur J Neurosci.* 1999;11(12):4389-97.
  9. Damsma G, Pfaus JG, Wenkstern D, Phillips AG, Fibiger HC. Sexual behavior increases dopamine transmission in the nucleus accumbens and striatum of male rats: comparison with novelty and locomotion. *Behav Neurosci.* 1992;106(1):181-91.
  10. Covey DP, Bunner KD, Schuweiler DR, Cheer JF, Garris PA. Amphetamine elevates nucleus accumbens dopamine via an action potential-dependent mechanism that is modulated by endocannabinoids. *Eur J Neurosci.* 2016. doi: 10.1111/ejn.13248.
  11. Adinoff B. Neurobiologic Processes in Drug Reward and Addiction. *Harv Rev Psychiatry.* 2004;12(6):305-20.
  12. Volkow ND, Fowler JS, Gatley SJ, Logan J, Wang GJ, Ding YS, Dewey S. PET evaluation of the dopamine system of the human brain. *J Nucl Med.* 1996;37(7):1242.
  13. George O, Koob GF. Individual differences in prefrontal cortex function and the transition from drug use to drug dependence. *Neurosci Biobehav Rev.* 2010;35(2):232-47.
  14. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Walters EE. Prevalence, Severity, and Comorbidity of Twelve-month DSM-IV Disorders in the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *Archives of general psychiatry.* 2005;62(6):617-27. doi:10.1001/archpsyc.62.6.617.
  15. Lozano ÓM, Rojas AJ, Fernández Calderón F. Psychiatric comorbidity and severity of dependence on substance users: how it impacts on their health-related quality of life? *J Mental Health.* 2016;29:1-8.
  16. Thylstrup B, Hesse M. Impulsive lifestyle counseling to prevent dropout from treatment for substance use disorders in people with antisocial personality disorder: A randomized study. *Addict Behav.* 2016;57:48-54.
  17. Kirisci L, Tarter R, Van yukov M, Reynolds M, Habeych M. Relation between cognitive distortions and neurobehavior disinhibition on the development of substance use during adolescence and substance disorder by young adulthood: a prospective study. *Drug Alcohol Depend.* 2004;76(2):125-33.
  18. Belin D, Mar AC, Dalley JW, Robbins TW, Everit BJ. High Impulsivity Predicts the Switch to Compulsive Cocaine-Taking. *Science.* 2008;320(5881):1352-5.
  19. Dalley JW, Mar AC, Economidou D, Robbins TW. Neurobehavioral mechanisms of impulsivity: fronto-striatal systems and functional neurochemistry. *Pharmacol Biochem Behav.* 2008;90(2):250-60.
  20. Grekin ER, Sher KJ, Wood PK. Personality and substance dependence symptoms: modeling substance-specific traits. *Psychol Addict Behav.* 2006;20(4):415-24.
  21. Wilhelm CJ, Mitchell SH. Rats bred for high alcohol drinking are more sensitive to delayed and probabilistic outcomes. *Genes Brain Behav.* 2008;7(7):705-13.
  22. Perry J, Carroll M. The role of impulsive behavior in drug abuse. *Psychopharmacology.* 2008;200(1):1-26.
  23. Wu HC1. The protective effects of resilience and hope on quality of life of the families coping with the criminal traumatization of one of its members. *J Clin Nurs.* 2011;20(13-14):1906-15.
  24. Nambu A, Tokuno H, Takada, M. Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal hyperdirect pathway. *Neurosci Res.* 2002;43(2):111-117.
  25. Aron AR, Robbins TW, Poldrack RA. Inhibition and the right inferior frontal cortex. *Trends Cogn Sci.* 2004;8(4):170-7.
  26. Aron, AR, Fletcher, P, Bullmore, ET, Sahakian BJ, Robbins TW. Stop-signal inhibition disrupted by damage to right inferior frontal gyrus in humans. *Nature Neurosci.* 2003;6(2):115-6.
  27. Barrot M, Sesack SR, Georges F, Pistis M, Hong S, Jhou TC. Braking dopamine systems: a new GABA master structure for mesolimbic and nigrostriatal functions. *J Neurosci.* 2012;32(41):14094-101.
  28. Proulx CD, Hikosaka O, Malinow R. Reward processing by the lateral habenula in normal and depressive behaviors. *Nat Neurosci.* 2014;17(9):1146-52.
  29. Koob GF, Volkow ND. Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology.* 2010;35(1):217-238.
  30. Lammel S, Lim BK, Ran C, Huang KW, Betley MJ, Tye KM, et al. Input-specific control of reward and aversion in the ventral tegmental area. *Nature.* 2012;491(7423):212-7.
  31. Matsumoto M, Hikosaka O. Representation of negative motivational value in the primate lateral habenula. *Nat Neurosci.* 2009;12(1):77-84.
  32. Bromberg-Martin ES, Matsumoto M, Hikosaka O. Dopamine in motivational control: rewarding, aversive, and alerting. *Neuron.* 2010;68(5):815-34.
  33. Glass M, Dragunow M, Faull R. Cannabinoid receptors in the human brain: a detailed anatomical and quantitative autoradiographic study in the fetal, neonatal and adult brain. *Neurosci.* 1997;77(2):299-318.
  34. Bourdy R, Barrot M. A new control center for dopaminergic systems: pulling the VTA by the tail. *Trends Neurosci.* 2012;35: 681-90.
  35. Méndez-Díaz M, Caynas Rojas S, Gómez Armas D, Ruíz-Contreras AE, Aguilar-Roblero R, Prospéro-García O. Endocannabinoid/GABA interactions in the entopeduncular nucleus modulates alcohol intake in rats. *Brain Res Bull.* 2013;91:31-7.
  36. Tirapu-Ustárroz JA, García-Molina A, Luna-Lario P, Roig-Rovira T, Pelegrín-Valero C. [Models of executive control and functions (I)]. *Rev Neurol.* 2008;46(11):684-92.

37. Tirapu-Ustárroz Jb, García-Molina A, Luna-Lario P, Roig-Rovira T, Pelegrín-Valero C. [Models of executive control and functions (I)]. *Rev Neurol*. 2008;46(11):684-92.
38. Gogtay N, Greenstein D, Lenane M, Clasen L, Sharp W, Gochman P, et al. Cortical brain development in non-psychotic siblings of patients with childhood-onset schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(7):772-80.
39. Gómez-Pérez E, Ostrosky-Solís F, Próspero-García O. Desarrollo de la atención, la memoria y los procesos inhibitorios: relación temporal con la maduración de la estructura y función cerebral. *Rev Neurol*. 2003;37(6):561-7.
40. García-Molina A, Enseñat-Cantalops A, Tirapu-Ustárroz J, Roig-Rovira T. [Maturation of the prefrontal cortex and development of the executive functions during the first five years of life]. *Rev Neurol*. 2008;48(8):435-40.
41. Levenson JM, Sweatt JD. Epigenetic mechanisms in memory formation. *Nat Rev Neurosci*. 2005;6(2):108-18.
42. Meany MJ, Szyf M. Maternal care as a model for experience-dependent chromatic plasticity? *Trends Neurosci*. 2005;9:456-63.
43. Liu D, Diorio J, Day JC, Francis DD, Meaney MJ. Maternal care, hippocampal synaptogenesis and cognitive development in rats. *Nat Neurosci*. 2000;3:799-806
44. Francis DD, Kuhar MJ. Frequency of maternal licking and grooming correlates negatively with vulnerability to cocaine and alcohol use in rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 2008;90(3):497-500.
45. Isengulova AA, Kalmykova ZA, Miroshnichenko IV. The significance of maternal care for the formation of ethanol preference in rats periodically separated from mothers during the first half of the nest period. *Bull Exp Biol Med*. 2009;147(4):309-93.
46. Roma P, Rinker J, Serafine K, Chen S, Barr C, Cheng K, Rice KC, Riley AL. Genetic and early environmental contributions to alcohol's aversive and physiological effects. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*. 2008;91:134-9. doi: 10.1016/j.pbb.2008.06.022.
47. Romano-López A1, Méndez-Díaz M, Ruiz-Contreras AE, Carrisoza R, Próspero-García O. Maternal separation and proclivity for ethanol intake: a potential role of the endocannabinoid system in rats. *Neuroscience*. 2012;223:296-304.
48. Romano-López A, Méndez-Díaz M, García FG, Regalado-Santiago C, Ruiz-Contreras AE, Próspero-García O. Maternal separation and early stress cause long-lasting effects on dopaminergic and endocannabinergic systems and alters dendritic morphology in the nucleus accumbens and frontal cortex in rats. *Dev Neurobiol*. 2016;76(8):819-31.
49. Méndez-Díaz M, Herrera-Solís A, Soria-Gómez EJ, Rueda Orozco PE, Próspero-García O. "Mighty cannabinoids: a potencial pharmacological tool in medicine". En: *Action mechanism of drug abuse and natural reinforcers*. Edit Research Signpost. 2008:137-57. ISBN:978-81-308-0245-9.
50. Wilson RI, Nicoll RA. Endocannabinoid signaling in the brain. *Science*. 2002;296(5568):678-82.
51. Xi ZX, Peng XQ, Li X, Song R, Zhang HY, Liu QR, et al. Brain cannabinoid CB<sub>2</sub> receptors modulate cocaine's actions in mice. *Nat Neurosci*. 2011;14(9):1160-6.
52. Cravatt BF, Prospéro-García O, Siuzdak G, Gilula NB, Henriksen SJ, Boger DL, Lerner RA. Chemical characterization of a family of brain lipids that induce sleep. *Science*. 1995;268(5216):1506-9.
53. Dinh TP, Carpenter D, Leslie FM, Freund TF, Katona I, Sensi SL, et al. Brain monoglyceride lipase participating in endocannabinoid inactivation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(16):10819-24.
54. González S, Cascio MG, Fernández-Ruiz J, Fezza F, Di Marzo V, Ramos JA. Changes in endocannabinoid contents in the brain of rats chronically exposed to nicotine, ethanol or cocaine. *Brain Res*. 2002;54(1):73-81.
55. Lallemand F, De Witte P. SR147778, a CB1 cannabinoid receptor antagonist, suppress ethanol preference in chronically alcoholized Wistar rats. *Alcohol*. 2006;39(3):125-34.
56. Méndez-Díaz M, Rueda-Orozco PE, Ruiz-Contreras AE, Próspero-García O. The endocannabinoid system modulates the valence of the emotion associated to food ingestion. *Addict Biol*. 2012;17(4):725-35.
57. Méndez-Díaz M, Caynas Rojas S, Gómez Armas D, Ruiz-Contreras AE, Aguilar-Roblero R, Próspero-García O. Endocannabinoid/GABA interactions in the entopeduncular nucleus modulates alcohol intake in rats. *Brain Res Bull*. 2013;91:31-7.
58. Filip M, Golda A, Zaniewska M, McCreary AC, Nowak E, Kolasiewicz W, Przeglasiński E. Involvement of cannabinoid CB1 receptor in drug addiction: effects of rimonabant on behavioral responses induced by cocaine. *Pharmacol Rep*. 2006;58(6):806-19.
59. Soria G, Mendizabal V, Touriño C, Robledo P, Ledent C, Parmentier M, et al. Lack CB1 cannabinoid receptor impairs cocaine self-administration. *Neuropsychopharmacol*. 2005;30(9):1670-80.
60. Williams CM, Kirkham TC. Observational analysis of feeding induced by Delta9-THC and anandamide. *Physiol Behav*. 2002;76(2):241-50.
61. Soria-Gomez E, Matia, I, Rueda-Orozco P, Cisneros M, Petrosino S, Navarro L, Próspero-García O. Pharmacological enhanced of the endocannabinoid system in the nucleus accumbens shell stimulates food intake and increases c-fos expression in the hypothalamus. *Br J Pharmacol*. 2007;151(7):1109-16
62. Méndez Díaz M, Ruiz Contreras AE, Prieto Gómez B, Romano A, Caynas S, Próspero García O. El cerebro, las drogas y los genes. (Parte I) (Brain, Drugs and Genes). *Salud Mental*. 2010;33(5):451-6.
63. Van Gaal L, Rissaen A, Scheen AJ, Ziegler O, Rössner S; RIO-Europe Study Group. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet*. 2005;365:1389-97.