

Vulnerabilidad a la drogadicción

EMILIO AMBROSIO FLORES

Catedrático de Psicobiología
Universidad Nacional de Educación a Distancia (UNED)

Enviar correspondencia:

Departamento de Psicobiología. Facultad de Psicología. Universidad Nacional de Educación a Distancia (UNED). Calle Juan del Rosal, 10. Ciudad Universitaria. 28040 Madrid. Teléfono: 91-398 79 74. Fax: 91-398 62 87. Correo electrónico: eambrosio@psi.uned.es

RESUMEN

Es un reto entender porque algunas personas presentan mayor vulnerabilidad a la adicción por las drogas. Se han estudiado factores psicológicos y sociales, sin tener suficientemente en cuenta que las diferencias de susceptibilidad a los efectos psicoactivos de las drogas es muy diferente en cada sujeto. La investigación preclínica y los estudios de neuroimagen sugieren que esta vulnerabilidad puede depender de deficiencias en los dopaminérgico, el glutamatérgico y el opioideérgico. Tras la fase inicial de exposición al consumo de drogas, la continuación en el mismo resulta en neuroadaptaciones cerebrales específicas que conllevan una mayor labilidad del sistema nervioso y un aumento de la dificultad de eliminar la dependencia. No obstante, excepto en el caso de la existencia de patologías psiquiátricas asociadas y previas, el riesgo biológico de adquirir drogodependencia es muy similar para todos. Por ello, más que indagar en aquellos factores biológicos que promueven vulnerabilidad a la drogadicción, deberíamos hacerlo en los factores ambientales psicosociales que protegen de ese general riesgo biológico. Desde la psicofarmacología experimental se pueden obtener indicaciones de cómo contrarrestar el consumo de drogas, especialmente en la fase inicial de exposición a estas sustancias. Se discuten tres ejemplos: el castigo, el coste de mantenimiento de la conducta adictiva y el ofrecimiento de reforzadores alternativos a las drogas para demostrar que es posible intervenir ambientalmente. Verdaderamente, no deberíamos decir que los factores genéticos han inducido una mayor vulnerabilidad en unas personas que en otras, sino que no han existido factores ambientales protectores o no han sido suficientemente eficaces.

Palabras clave: Drogadicción, vulnerabilidad, factores de riesgo, variabilidad genética, variabilidad ambiental.

SUMMARY

A challenging problem in the research on drug addiction is to understand why some subjects became addicted to drugs while others do not. Most studies have focused on psychological and social risk factors, but the investigation on the mechanisms underlying the individual variability in responsiveness to drugs of abuse suggests that a differential sensitivity of the central nervous system might be an important factor. Preclinical and imaging works also suggest that a decrement in regulatory elements of neurotransmitter systems such as dopaminergic, glutamatergic and opioideergic might have a role in the vulnerability to drug addiction. These works also have revealed that chronic drug self-administration results in neural adaptations that render the brain even more vulnerable, and with a great proneness to relapse. However, with the exception of cases of psychiatric comorbidity, we are all at some genetic risk of being drug abusers.

For this reason, we should focus on the environmental psychosocial factors that prevent the expression of underlying biological processes involved in drug abuse. Psychopharmacology research is useful to provide indications of the types of environmental factors that can decrease drug-seeking behavior. These factors include punishment, response cost, and the availability of alternative sources of reinforcement. Considering the powerful counteracting influences of these and other environmental factors, it is postulated that is possible mitigate against the biological reality of the liability to self-administer drugs of abuse.

Key words: Drugs of abuse, vulnerability, risk factors, environmental variability, genetic variability.

La mayoría de las personas han consumido alguna vez en su vida drogas legales. Otras muchas, incluso, se han expuesto a los efectos psicoactivos de las ilegales. Afortunadamente, aún después de un tiempo considerable de exposición a estas sustancias, el porcentaje de individuos que llegan a ser adictos es pequeño. Al preguntarnos por qué unos sujetos se hacen dependientes y otros no, la respuesta es que aún no lo sabemos. No obstante, sí podemos

establecer un modelo general de cómo parece que progresa la drogodependencia y discutir sobre qué puede hacer a un sujeto más vulnerable que otro. De acuerdo con Newcomb (1995), la adicción a drogas se desarrolla a través de diversas fases, teniendo presente que lo que ocurra en cada fase no determina la aparición de la siguiente. Es decir, suponiendo que la droga está en el medio social en el que se desenvuelve el individuo y que éste tiene acceso a ella, puede

mos definir tres grandes fases desde el comienzo del consumo hasta el establecimiento de la adicción: *Exposiciones iniciales* † *Consumo continuado* y *Abuso* † *Dependencia*. En este modelo, el paso de una fase a la otra es una condición necesaria, pero no suficiente, para que pueda darse esa progresión. Se puede decir que la relación entre las distintas fases es probabilística y no determinista. En este marco, es la influencia simultánea de dos grandes factores, el ambiente psicosocial y la susceptibilidad del sistema nervioso del sujeto, los que pueden hacer que se realice la transición de una fase a la otra hasta llegar a la de dependencia.

Aunque planteamientos como los que se acaban de hacer son conocidos desde hace tiempo, las investigaciones actuales están proporcionando datos que ayudan a entender cómo puede hacerse la transición de una fase a otra. Un primer aspecto importante es el de la susceptibilidad individual a la drogadicción, la cual parece radicar en la diferente sensibilidad del sistema nervioso central de los individuos ante los efectos reforzantes positivos (euforizantes) de las drogas. Ciertamente, uno de los correlatos fisiológicos de la mayor facilidad para la adquisición de conductas adictivas parece estar basado en variaciones en la funcionalidad de algunos sistemas de neurotransmisores. Así, datos obtenidos con metodologías de neuroimagen sugieren que una mayor presencia de receptores del subtipo D₂ de dopamina en el cerebro de las personas puede ser un factor protector ante los efectos euforizantes de los psicoestimulantes. Resultados provenientes de la investigación preclínica van en la misma dirección e incluyen, además, a los sistemas glutamatérgico y opioidérgico entre los neurotransmisores cuya función disminuida puede participar en la vulnerabilidad a la drogadicción.

La variabilidad en la funcionalidad de los sistemas de neurotransmisores es probablemente congénita (influida bien directamente por genes específicos, bien indirectamente por factores epigenéticos durante el desarrollo perinatal) y puede afectar no solamente a los sistemas de neurotransmisores, sino también a todos aquellos procesos que regulan la farmacocinética y farmacodinamia de las drogas y que resultan en respuestas fisiológicas adversas tras las primeras exposiciones, provocando una no facilitación del mantenimiento del consumo en algunos individuos y actuando, en última instancia, como factores protectores. Es el caso, por ejemplo, de los polimorfismos funcionales de las enzimas alcohol deshidrogenasa (ADH) y aldehído deshidrogenasa (ALDH). Como sabemos, la enzima ADH metaboliza el alcohol a acetaldehído, mientras que la ALDH transforma al acetaldehído en ácido acético y agua. Si se produce una mutación en el alelo ALDH2, se traduce en una acumulación de acetaldehído en el organismo, por pérdida de la actividad enzimática hepática, lo cual es aver-

sivo para los sujetos y, de este modo, las personas deficientes en este gen beben menos cantidades de alcohol, no suelen ser consumidores habituales y prácticamente no hay alcoholismo entre ellos (Thomasson et al., 1991). A su vez, una mutación en el alelo ADH2 genera un aumento del metabolismo de alcohol a acetaldehído, que también hace disminuir el consumo de alcohol. Aunque la frecuencia alélica de estas variantes es muy baja en las poblaciones europeas (Merikangas, 1990), puede haber variaciones alélicas en estas poblaciones que participen en los efectos aversivos inducidos por drogas y que aún no conocemos bien. Por otro lado, hay también datos consistentes desde hace tiempo que indican que, en humanos, psicoestimulantes como la anfetamina producen efectos aversivos en algunos sujetos, lo cual tiene un reflejo en la disminución del consumo de esta droga en esas personas (de Wit et al., 1986; Angrist et al., 1987).

Es preciso recordar también que el consumo continuado de una droga se traduce tarde o temprano en neuroadaptaciones específicas que afectan a la fisiología cerebral. Aún sabemos poco de los cambios que se producen a nivel celular y molecular, pero son claras las modificaciones neuroanatómicas y funcionales en regiones cerebrales que participan en la regulación de la motivación, del aprendizaje y la memoria y de la toma de decisiones, además de en las de recompensa cerebral. A través de la actuación de las drogas en esas regiones, es probable que se facilite la mayor vulnerabilidad que manifiestan algunos individuos. Esto es, en aquellas personas en las que, en la fase de las exposiciones iniciales al consumo, la droga produzca un aumento en la función de regiones cerebrales reguladoras de la motivación y del aprendizaje y la memoria, y una disminución en las de recompensa cerebral y toma de decisiones, es más factible una transición hacia la dependencia. Por otro lado, se sabe que, aún después de dejar de consumir, esas neuroadaptaciones se mantienen en el tiempo y contribuyen a las recaídas. Así, parece que esas neuroadaptaciones promueven aún más vulnerabilidad, dificultando la extinción de la dependencia y manteniendo el comportamiento adictivo reiteradamente en esa última fase.

La susceptibilidad individual a la drogadicción también puede estar asociada a trastornos psiquiátricos concomitantes. De hecho, son comunes los casos de patología dual en los que están presentes drogadicción y diversos desórdenes psiquiátricos. Sin embargo, es difícil estimar la influencia relativa de los trastornos psiquiátricos en el desarrollo de la drogadicción, porque el abuso de drogas puede causar en sí mismo desórdenes psiquiátricos y se sigue debatiendo el significado etiológico de las patologías psiquiátricas preexistentes en la progresión hacia la dependencia de drogas. A pesar de este debate, hay consenso

general sobre que la drogadicción y los desórdenes psiquiátricos coexisten y que el tratamiento de esos trastornos mejora apreciablemente los resultados del tratamiento de la drogodependencia.

Un aspecto que no se suele considerar a la hora de tratar el tema de la vulnerabilidad a la drogadicción es el de la capacidad que tienen en sí mismas las propiedades reforzantes de las drogas para promover dicha vulnerabilidad. Las sustancias de abuso que consumen los humanos son poderosos reforzadores comparables a otros naturales como la comida o el sexo. El estudio de las bases neuroanatómicas que pueden sustentar la función de las drogas como reforzadores ha revelado, además, que actúan sobre regiones cerebrales que regulan la motivación hacia esos reforzadores naturales. En animales, controlan fácilmente repertorios conductuales que inician y mantienen el comportamiento que lleva a la ingesta de drogas. Son raros los sujetos que no adquieren la conducta de autoadministración de la mayoría de estas sustancias. Lo que únicamente necesitan es su disponibilidad. Dado el poder reforzante de las drogas, se puede afirmar que todos tenemos un alto riesgo de hacernos dependientes de ellas. Los datos actuales indican, además, que hay factores genéticos participantes en ese alto riesgo. Por ello, en lugar de preguntarnos por qué hay personas que se hacen drogodependientes y otros no, deberíamos preguntarnos por qué no somos todos adictos a las drogas. La respuesta a esta cuestión parece estar en que hay influencias ambientales que contrarrestan el riesgo de los factores biológicos en la mayoría de nosotros. Desde un punto de vista preventivo, la importancia de estas consideraciones radica en que en lugar de indagar en aquellos factores biológicos que promueven riesgo de vulnerabilidad, deberíamos hacerlo en los factores ambientales que facilitan la protección frente al riesgo biológico. En este sentido, la psicofarmacología experimental ha aportado ejemplos sobre los tipos de factores ambientales que pueden contrarrestar el comportamiento de búsqueda de drogas. Uno de ellos es el castigo. Hay numerosos datos en la literatura científica que demuestran que el castigo es un medio eficaz para la reducción y supresión de la conducta de autoadministración de drogas. No obstante, esa efectividad del castigo se da si ocurren dos condiciones principales: 1) que se administre inmediatamente y 2) que sea cierta su administración para el sujeto. Cuando consideramos conjuntamente la primera fase del modelo (la de las exposiciones iniciales) y la falta de rapidez y consistencia de los criterios de muchos padres, educadores, autoridades y del sistema judicial podemos entender por qué el castigo puede perder eficacia como factor protector de la drogadicción.

Otro ejemplo proviene de los estudios en los que se aumenta gradualmente el esfuerzo para la obtención de la droga. Es lo que podemos denominar un

aumento del coste del mantenimiento de la conducta adictiva. Si empleamos modelos de condicionamiento operante, para la obtención de la primera dosis de droga el sujeto debe presionar, por ejemplo, dos veces una palanca; para la autoadministración de la segunda dosis, cuatro veces; para la tercera, ocho veces..... y así sucesivamente, de modo que se alcanza un punto en el que el sujeto ya no se autoadministra más (punto de cese). Incluso en animales seleccionados genéticamente que tienen una facilidad demostrada para la autoadministración de drogas se llega a puntos de cese relativamente pronto (Martín et al., 1999). Las implicaciones de este tipo de estudios son claras: hay que tratar de aumentar la dificultad de acceso a la sustancias de abuso. Sin embargo, si nuevamente nos fijamos en la primera fase citada de progresión hacia la dependencia, esas metas no son fáciles de alcanzar en la sociedades democráticas actuales, especialmente para las drogas legales.

Un tercer ejemplo se obtiene de trabajos en los que se emplean reforzadores alternativos para contraponerse a la autoadministración de drogas. Hay también muchos estudios que demuestran que los animales no inician conductas de autoadministración cuando están presentes en el medio otros reforzadores naturales como la comida. Incluso aunque los sujetos inicien la autoadministración, el consumo de la droga disminuye considerablemente si los animales tienen la opción de elegir reforzadores naturales (Carroll et al., 1989; Nader et al., 1993). En trabajos de laboratorio realizados con humanos también se ha comprobado que cuando a los individuos adictos se les ofrece la posibilidad de tomar droga o de implicarse en otras actividades cuyo resultado final es la obtención de dinero, el consumo de la droga disminuye en una proporción que es una función de la cantidad de dinero que se ofrece como alternativa a la droga (Fischman y Foltin, 1992). Una posible consecuencia de estos hallazgos es que si hay actividades alternativas que puedan competir con la conducta de búsqueda de drogas, este último comportamiento se reduce. Es claro que muchas autoridades procuran que existen espacios y actividades alternativas a las drogas, pero también es discutible que se haga con el suficiente grado. Comparado con el castigo y con el aumento del coste del mantenimiento de la conducta adictiva, la implementación actividades alternativas a las drogas es considerada por nuestra sociedad una manera más constructiva de enfrentarse al inicio del consumo de drogas, por lo que constituye la base de muchos programas preventivos. Lamentablemente, muchos padres no conocen la importancia de, ni se esfuerzan en, promover actividades de ocio no relacionadas con lugares asociados a la posibilidad de consumir drogas.

Si bien se ha comentado que las drogas son poderosos reforzadores capaces de controlar el inicio y el

mantenimiento de la conducta de búsqueda de drogas y que todos tenemos un riesgo biológico mayor del que pensamos, es preciso decir también que los efectos reforzantes positivos de las drogas se distribuyen siguiendo una curva normal. Así, en aquellas personas en las que los efectos reforzantes de las drogas sean menores se requerirán menos esfuerzos psicossociales protectores, que serán mucho mayores en aquellos sujetos con efectos reforzantes de las drogas más acusados. No hay que olvidar de entre esos esfuerzos protectores ambientales los derivados de la supervisión parental de las actividades de los hijos, especialmente las realizadas en su grupo de iguales, porque son el mayor factor de riesgo ambiental conocido y demostrado en estudios controlados. Dicha supervisión es, por un lado, una de las fuentes más efectivas de castigo, en el sentido de que puede administrarse inmediata y sensatamente de forma consistente y, por otro, uno de los factores ambientales más modulables, en el sentido de que es uno de los más susceptibles de modificar si se llevan a cabo estrategias de prevención. Desde esta perspectiva, cuando nos referimos al tema de la vulnerabilidad a la drogadicción hay que hacer énfasis en la capacidad de contrapeso que tienen las influencias ambientales psicossociales, incluso aunque se descubran factores genéticos específicos que promuevan la drogadicción. Esto es, en la mayoría de los casos, es el cuerpo social el que debe poner los medios para que no se den transiciones entre las diversas fases que conducen a la drogodependencia. Exceptuando las situaciones de patologías psiquiátricas preexistentes, el riesgo biológico de adicción a drogas es muy similar para todos y si unas personas llegan a ser adictas y otras no, es porque no han sido suficientemente efectivos o no ha habido factores ambientales psicossociales protectores.

BIBLIOGRAFÍA

- Angrist, B., Corwin, J., Bartlik, B. and Cooper, T. (1987). Early pharmacokinetics and clinical effects of oral d-amphetamine in normal subjects. *Biological Psychiatry*, 22, 1357-1368.
- Carroll, M.E., Lac, S.T., y Nygaard, S.T. (1989). A concurrently available nondrug reinforcer prevents the acquisition or decreases the maintenance of cocaine-reinforced behavior. *Psychopharmacology*, 97, 23-29.
- de Wit, H., Uhlenhuth, E.H., and Johanson, C.E. (1986). Individual differences in the reinforcing and subjective effects of amphetamine and diazepam. *Drug and Alcohol Dependence*, 16, 341-360.
- Fischman, M.W., y Foltin, R.W. (1992). Self-administration of cocaine by humans: A laboratory perspective. In *Cocaine: Scientific and social dimensions* (pp.165-180). Chichester, UK: Wiley and Sons.
- Martín, S., Manzanares, J., Corchero, J., García-Lecumberri, C., Crespo, J.A., Fuentes, J.A., and Ambrosio, E. (1999). Differential basal proenkephalin gene expression in dorsal striatum and nucleus accumbens, and vulnerability to morphine self-administration in Fischer 344 and Lewis rats. *Brain Research*, 821, 350-355.
- Merikangas, K.R. (1990). The genetic epidemiology of alcoholism. *Psychological Medicine*, 20, 11-22.
- Nader, M.A., Hedeker, D., y Woolverton, W. L. (1993). Behavioral economics and drug choice: Effects of unit price on cocaine self-administration. *Drug and Alcohol Dependence*, 33, 193-199.
- Newcomb, M. (1995). Drug use etiology among ethnic minority adolescents. In G. Botvin, S. Schinke, and M. Orlandi (Eds.), *Drug abuse prevention with multiethnic youth* (pp.105-129). Thousand Oaks, CA: Sage Publications.
- Thomasson, H., Edenberg, H., Crabb, D., Mai, X., Jerome, R., Li, T., Want S., Win, Y., Lu, R., y Yin, S. (1991). Alcohol and aldehyde dehydrogenase genotypes and alcoholism in Chinese men. *American Journal of Human Genetics*, 48, 677-681.