

El modelo cerebral de la adicción

Avances científicos en la prevención y el tratamiento del trastorno por consumo de sustancias y sus acontecimientos conexos en la política pública

Autor: Dan L. Longo, M.D. Fuente: N Engl J Med 2016; 374:363-371 January 28, 2016 DOI: 10.1056/NEJMra1511480 [Neurobiologic Advances from the Brain Disease Model of Addiction](#)

Página 1



Cookie policy

Introducción

"La adicción es una enfermedad del cerebro"

Este artículo revisa los avances científicos en la prevención y el tratamiento del trastorno por consumo de sustancias y sus acontecimientos conexos en la política pública. En las últimas dos décadas, la investigación ha apoyado cada vez más la opinión de que la adicción es una enfermedad del cerebro. Aunque el modelo de enfermedad cerebral de la adicción ha producido medidas eficaces de prevención, las intervenciones de tratamiento y las políticas de salud pública para hacer frente a los trastornos por consumo de sustancias, el concepto subyacente de abuso de sustancias como una enfermedad cerebral sigue siendo **cuestionado**, tal vez porque los comportamientos impulsivos y compulsivos que son características de la adicción no han sido claramente vinculados a la neurobiología.

En este artículo revisamos los últimos avances en la neurobiología de la adicción para aclarar la relación entre la adicción y la función cerebral y ampliar la comprensión de la adicción como una enfermedad cerebral. Revisamos los hallazgos en la desensibilización de los circuitos de recompensa, lo que amortigua la capacidad de sentir placer y la motivación para realizar actividades cotidianas; la creciente fortaleza de las respuestas condicionadas y la reactividad al estrés, lo que se traduce en un aumento de los antojos (ansia) de alcohol y de otras drogas y las emociones negativas cuando estos deseos no se satisfacen. Se analiza el debilitamiento de las regiones del cerebro implicadas en las funciones ejecutivas, como la toma de decisiones, el control inhibitorio, y la auto-regulación lo que lleva a la recaída repetida. También revisamos las formas en que los entornos sociales, las etapas de desarrollo y la genética están íntimamente vinculados y su influencia en la vulnerabilidad y en la recuperación.

Llegamos a la **conclusión** de que la neurociencia continúa apoyando el modelo de enfermedad cerebral de la adicción. La investigación en neurociencias en esta área no sólo ofrece nuevas oportunidades para la prevención y el tratamiento de las adicciones a sustancias y adicciones conductuales relacionadas (por ejemplo: a la comida, el sexo y los juegos de azar), sino que también puede mejorar nuestra comprensión de los procesos biológicos fundamentales que intervienen en el control del comportamiento voluntario.

En los Estados Unidos, del 8 al 10% de las personas de 12 años de edad o más, o 20 a 22 millones de personas, son adictos al alcohol u otros medicamentos.(1) El abuso del tabaco, alcohol y drogas ilícitas en Estados Unidos exige más de \$ 700 mil millones anuales en costos relacionados con la delincuencia, la productividad del trabajo perdido, y la asistencia en salud.(2-4) Después de siglos de esfuerzos para reducir la adicción y sus costos relacionados a través de castigar las conductas adictivas no se pudo producir resultados adecuados.

La reciente investigación básica y clínica ha proporcionado clara evidencia de que la adicción podría ser mejor considerada y tratada como una enfermedad adquirida del cerebro. La investigación guiada por el modelo de enfermedad cerebral de la adicción ha llevado al desarrollo de los métodos más eficaces de prevención y tratamiento y de las políticas de salud pública más informadas. Los ejemplos notables incluyen la Paridad de Salud Mental y la Ley de Equidad de Adicción de 2008, que exigen que los planes de seguro médico proporcionen la misma cobertura para los trastornos por consumo de sustancias y otras enfermedades mentales que se proporciona para otras enfermedades,(5) y la propuesta de legislación del Senado bipartidista que reduciría las penas de prisión para algunos delincuentes no violentos consumidores de drogas,(6) lo cual es un cambio sustancial en la política alimentada en parte por la creciente toma de conciencia entre los líderes de las fuerzas del orden de que "la reducción de la encarcelación mejorará la

seguridad pública y a las personas que necesitan tratamiento por problemas de drogas y alcohol o problemas de salud mental sería más probable que mejoren y se reintegren a la sociedad si reciben atención constante.(7)

"El concepto de la adicción como una enfermedad del cerebro desafía valores profundamente arraigados sobre la autodeterminación y la responsabilidad personal"

Sin embargo, a pesar de la evidencia científica, los avances en el tratamiento y los cambios en las políticas resultantes, el concepto de la adicción como una enfermedad del cerebro todavía está siendo **cuestionado**. El concepto de la adicción como una enfermedad del cerebro desafía valores profundamente arraigados sobre la autodeterminación y la responsabilidad personal que el uso de drogas señaló como un acto hedonista voluntario. En este punto de vista, la adicción resulta de la repetición de conductas voluntarias. ¿Cómo, entonces, podría ser el resultado de un proceso de enfermedad?

El concepto de la adicción como una enfermedad del cerebro tiene implicaciones incluso más desconcertantes para las actitudes públicas y para las políticas hacia el adicto. Este concepto de adicción parece cierto para excusar la irresponsabilidad personal y de los actos criminales en lugar de castigar comportamientos nocivos y a menudo ilegales. Las críticas adicionales del concepto de la adicción como una enfermedad del cerebro incluyen el fracaso de este modelo para identificar aberraciones genéticas o anomalías cerebrales que se aplican sistemáticamente a las personas con adicción y el fracaso para explicar los muchos casos en que se produce la recuperación sin tratamiento.

Los avances en neurobiología han comenzado a esclarecer los mecanismos que subyacen a las profundas alteraciones en la capacidad de toma de decisiones y en el equilibrio emocional mostrado por las personas con adicción a las drogas. Estos avances también proporcionan información sobre las formas en que los procesos biológicos fundamentales, cuando se interrumpen, pueden alterar el control del comportamiento voluntario, no solo en la adicción a las drogas, sino también en otros trastornos relacionados de la autorregulación, como la obesidad y el juego patológico y video-juegos - las llamadas adicciones conductuales. Aunque estos trastornos también manifiestan comportamientos compulsivos, con alteración de la autorregulación, el concepto de la adicción conductual es aún controversial, sobre todo en lo relacionado con la obesidad.

Esta investigación también ha comenzado a mostrar cómo y por qué el uso voluntario y temprano de drogas puede interactuar con factores ambientales y genéticos para dar lugar a la adicción en algunas personas pero no en otras.

ETAPAS DE LA ADICCIÓN

Para propósitos heurísticos, hemos dividido la adicción en tres etapas que se repiten:

- Atracciones e intoxicación
- Abstinencia y afecto negativo
- Preocupación y anticipación (o deseo) (10)

Cada etapa se asocia con la activación de circuitos neurobiológicos específicos y con características clínicas y de comportamiento consecuentes

Etapas del Ciclo de Adicción

Los atracones e intoxicación

Todas las drogas adictivas conocidas activan regiones de recompensa en el cerebro causando un fuerte aumento en la liberación de dopamina.(11-13) A nivel del receptor, estos aumentos provocan una señal de recompensa que desencadena el aprendizaje asociativo o condicionamiento. En este tipo de aprendizaje pavloviano, las repetidas experiencias de recompensa son asociadas con los estímulos ambientales que las preceden.

Con la exposición repetida a la misma recompensa, las células dejan de disparar dopamina en respuesta a la propia recompensa y, en lugar de ello, disparan una respuesta anticipada a los estímulos condicionados (referidos como "señales") que en un sentido pueden predecir el suministro de la recompensa.(14) Este proceso implica los mismos mecanismos moleculares que fortalecen las conexiones sinápticas durante la formación del aprendizaje y la memoria. De esta manera, los estímulos ambientales que están vinculados en varias ocasiones con el uso de drogas - incluyendo entornos en los que se ha tomado una droga, personas con las que se ha tomado, y el estado mental de una persona antes de que fuera tomada - pueden llegar a provocar una **respuesta condicionada** con oleadas rápidas de liberación de dopamina que desencadenan ansia por la droga(20) que motivan conductas de búsqueda de drogas, y conducen a los "atracones" pesados de la droga.(21-23) Estas respuestas condicionadas se vuelven profundamente arraigadas y pueden desencadenar antojos (ansia) fuertes de una sustancia mucho tiempo después de que su uso se haya detenido (por ejemplo, debido a la encarcelación o al tratamiento) e incluso frente a las sanciones contra su uso.

Como ocurre con otros tipos de **aprendizaje por motivación**, cuanto mayor es el atributo de motivación asociado con una recompensa (por ejemplo un medicamento), mayor será el esfuerzo que una persona esté dispuesta a ejercer y mayores serán las consecuencias negativas que él o ella estarán dispuestos a soportar con el fin de obtenerlo.(24,25) Sin embargo, mientras que las células de dopamina dejan de disparar el consumo después de repetidas "recompensas naturales" (por ejemplo, la comida o el sexo) saciando el impulso para proseguir, las drogas adictivas pueden eludir la

saciedad natural y continúan aumentando directamente los niveles de dopamina,(11,26) un factor que ayuda a explicar por qué los comportamientos compulsivos son más propensos a surgir cuando la gente usa drogas que cuando persiguen una recompensa natural.

Abstinencia y afecto negativo

Un resultado importante de los procesos fisiológicos condicionados involucrados en la adicción a las drogas es que las recompensas saludables normales y naturales **pierden** su antigua potencia motivacional. En una persona con adicción, los sistemas de recompensa y motivación se transforman reorientándose -a través del condicionamiento- a centrarse en la respuesta más potente de la dopamina producida por la droga y sus señales. El escenario de la persona con adicción se restringe a una de las señales y desencadena el consumo de drogas. Sin embargo, esta es sólo una de las formas en que la adicción cambia la motivación y el comportamiento.

Durante muchos años se creyó que con el tiempo las personas con adicción podrían ser **más sensibles** a los efectos gratificantes de las drogas y que este aumento de la sensibilidad se reflejaría en los niveles más altos de dopamina en los circuitos cerebrales del proceso de recompensa (incluyendo el núcleo accumbens y el estriado dorsal) que los niveles en las personas que nunca han tenido una adicción a las drogas. Aunque esta teoría parecía tener sentido (plausibilidad), la investigación ha demostrado que es **incorrecta**.

De hecho, estudios clínicos y preclínicos han demostrado que el consumo de drogas provoca aumentos **mucho menores** en los niveles de dopamina en presencia de la adicción (tanto en animales como en seres humanos) que en su ausencia (es decir, en personas que nunca han usado drogas).(22,23 , 27,28) Esta versión **atenuada** de dopamina hace al sistema de recompensa del cerebro mucho **menos sensible** a la estimulación y por tanto a las recompensas(29-31) no relacionadas con las drogas y, como resultado, las personas con adicción ya no experimentan el mismo grado de euforia con una sustancia que el que tuvieron cuando empezaron a usarlo. Es por esta misma razón que las personas con adicción a menudo se convierten en **menos motivadas** por los estímulos cotidianos (por ejemplo, las relaciones y actividades) que habían encontrado previamente motivadoras y gratificantes. De nuevo, es importante tener en cuenta que estos cambios se convierten en profundamente arraigados y que no se pueden revertir de inmediato a través de la simple terminación del consumo de drogas (por ejemplo, la desintoxicación).

Además de reconfigurar el sistema de recompensa del cerebro, la exposición repetida a los efectos reforzadores de la dopamina de la mayoría de las drogas lleva a adaptaciones en los circuitos de la amígdala extendidos al prosencéfalo basal. Estas adaptaciones dan como resultado aumentos en la reactividad de una persona para destacar y dar lugar a la aparición de emociones negativas.(32,33) Este sistema "anti-recompensa" está alimentado por los neurotransmisores involucrados en la respuesta al estrés, como el factor liberador de corticotropina y la dinorfina, que ordinariamente ayudan a mantener la homeostasis. Sin embargo, en el cerebro adicto, el sistema anti-recompensa se vuelve hiperactivo, dando lugar a la fase altamente **disfórica** de la adicción a las drogas que se produce cuando los efectos directos de la droga desaparecen o la sustancia se suspende.(34)

Por lo tanto, además de la atracción directa y condicionada a las "recompensas" del consumo de drogas, hay una correspondencia intensa que los empuja mediante la motivación para escapar de las molestias asociadas con los efectos secundarios de su uso. Como resultado de estos cambios, la persona sufre transiciones de adicción a tomar drogas simplemente para sentir placer, a "drogarse" para obtener un alivio transitorio de disforia.

Las personas con adicción a menudo no pueden entender por qué se siguen tomando la sustancia cuando ya no les parece agradable. Muchos afirman que continúan para escapar de la angustia que sienten cuando no están en estado de embriaguez. Por desgracia, aunque los efectos de acción corta del aumento de los niveles de dopamina provocada por la administración de las drogas alivian temporalmente esta angustia, el resultado de los atracones repetidos es profundizar la disforia durante la retirada, lo que produce un círculo vicioso.

Preocupación y Anticipación

Los cambios que se producen en los circuitos de recompensa y emocionales del cerebro están acompañados por cambios en la función de las regiones corticales prefrontales, que están involucradas en los procesos de ejecutivos. En concreto, la baja regulación de la señalización de la dopamina que embotaba la sensibilidad de los circuitos de recompensa al placer también se produce en las regiones cerebrales prefrontales y en sus circuitos asociados, perjudicando seriamente los procesos ejecutivos, entre las que destacan(36):

- Capacidad de autorregulación
- Toma de decisiones
- Flexibilidad en la selección y el inicio de la acción
- Atribución de relevancia (la asignación de valor relativo)
- Seguimiento de error

La modulación de los circuitos de recompensa y emocionales de las regiones prefrontales se interrumpe adicionalmente por cambios neuroplásticos en la señalización glutamérgica.(37) En las personas con adicción, la señalización alterada de la dopamina y el glutamato en las regiones prefrontales del cerebro debilita su capacidad de resistir los impulsos fuertes o de dar seguimiento a las decisiones de abandonar el consumo. Estos efectos explican por qué las personas

con adicción pueden ser sinceros en su deseo e intención de dejar de usar una sustancia y, sin embargo, al mismo tiempo ser impulsivos e incapaces de seguir adelante con su decisión.

Por lo tanto, la señalización alterada en los circuitos de regulación prefrontal, junto con los cambios en los circuitos involucrados en la recompensa y en la respuesta emocional, crean un desequilibrio que es crucial tanto para el desarrollo gradual del comportamiento compulsivo en el estado de la enfermedad en adictos como en la incapacidad asociada de reducir voluntariamente el consumo de drogas teniendo un comportamiento reiterado a pesar de las consecuencias potencialmente catastróficas.

Factores biológicos y sociales que intervienen en la adicción

Sólo una **minoría** de las personas que usan drogas en última instancia pueden convertirse en adictos - al igual que no todo el mundo tiene el mismo riesgo para el desarrollo de otras enfermedades crónicas. La susceptibilidad es diferente porque las personas difieren en su **vulnerabilidad** a diversos factores genéticos, ambientales y de desarrollo. Muchos factores genéticos, ambientales y sociales contribuyen a la determinación de la susceptibilidad única de una persona para el uso de drogas, para sostener el consumo de drogas, y para someterse a los cambios progresivos en el cerebro que lo caracterizan.(38,39)

Los factores que aumentan la vulnerabilidad a la adicción incluyen:

- Antecedentes familiares (presumiblemente a través de la heredabilidad y las prácticas de crianza de los hijos).
- Exposición temprana al consumo de drogas (la adolescencia es uno de los períodos de mayor vulnerabilidad).
- Exposición a entornos de alto riesgo (por lo general los entornos sociales estresantes con mala relación familiar y apoyos sociales, restringidas alternativas de comportamiento, entornos en los que hay fácil acceso a las drogas, las actitudes permisivas hacia el consumo de drogas, y ciertas enfermedades mentales (por ejemplo, los trastornos del estado de ánimo, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, psicosis y trastornos de ansiedad) .(40,41)

Se estima que las características fenotípicas más graves de la adicción se desarrollan en aproximadamente el **10%** de las personas expuestas a ellas.(42) Por lo tanto, aunque la exposición a largo plazo a las drogas es una condición necesaria para el desarrollo de la adicción, de ningún modo es una condición suficiente. Sin embargo, para aquellos en los que hay un progreso a la adicción, los cambios neurobiológicos son distintos y profundos.

IMPLICACIONES DEL MODELO DE ENFERMEDAD DEL CEREBRO DE ADICCIÓN DE PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

Como es el caso de otras condiciones médicas en las cuales los comportamientos poco saludables voluntarios contribuyen a la progresión de la enfermedad (por ejemplo, enfermedades del corazón, diabetes, dolor crónico, y el cáncer de pulmón), las intervenciones basadas en la evidencia orientadas a la prevención, junto con las políticas de salud pública apropiadas, son las formas más eficaces de cambio de los resultados.

Una comprensión más completa del modelo de enfermedad cerebral de la adicción puede ayudar a moderar algo del juicio moral unido a las conductas adictivas y promover enfoques más científicos de salud pública orientada a la prevención y al tratamiento.

Las intervenciones conductuales y médicas

Los hallazgos de la investigación neurobiológica muestran que la adicción es una enfermedad que surge poco a poco y que tiene su inicio predominantemente durante un período de riesgo en particular: la **adolescencia**. La adolescencia es un momento en que el cerebro, aún en desarrollo, es particularmente sensible a los efectos de las drogas, un factor que contribuye a una mayor vulnerabilidad de los adolescentes a la experimentación con drogas y a la adicción. La adolescencia es también un período de aumento de la **neuroplasticidad** en el que las redes neuronales subdesarrolladas necesarias para el juicio a nivel de adultos (las regiones corticales prefrontales) aún no pueden regular adecuadamente la emoción.

Los estudios también han demostrado que los niños y adolescentes con evidencia de cambios estructurales o funcionales en regiones corticales frontales o con rasgos de búsqueda de la novedad o de impulsividad están en mayor riesgo de padecer un desorden por abuso de sustancias.(43-45)

La identificación de los factores de riesgo individuales y sociales y de los signos de los primeros problemas de consumo de sustancias hacen posible adaptar las estrategias de prevención para el paciente. De acuerdo con la investigación relacionada con el modelo de enfermedad cerebral de la adicción, las intervenciones preventivas deben ser diseñadas para mejorar las habilidades sociales y mejorar la autorregulación. También son importantes la detección temprana y la intervención para la presentación prodrómica de la enfermedad mental y la provisión de oportunidades sociales para el desarrollo educativo y emocional personal.(46-49)

Cuando la prevención ha fallado y se necesita un tratamiento, la investigación basada en el modelo de la enfermedad cerebral de la adicción ha demostrado que el tratamiento médico puede ayudar a restaurar la función saludable en el circuito cerebral afectado y conducir a mejoras en el comportamiento. El sistema de salud ya tiene a su disposición varias intervenciones terapéuticas basadas en la evidencia que podrían mejorar los resultados clínicos en pacientes con trastornos por consumo de sustancias si se aplican correctamente y de forma global. Durante el tratamiento, los medicamentos pueden ayudar en la prevención de recaídas, mientras que el cerebro está sanando y las capacidades emocionales y de toma de decisiones normales están siendo restauradas.

Para los pacientes con trastorno por el uso de opioides, la terapia de mantenimiento con agonistas o agonistas parciales como la **metadona o buprenorfina** puede ser esencial para ayudar a controlar los síntomas de la abstinencia de opioides.(50) Los antagonistas de los opioides como la **naltrexona** de liberación prolongada puede ser usada para prevenir la intoxicación por opioides.(51) La **naltrexona y el acamprosato** han sido eficaces en el tratamiento de los trastornos por consumo de alcohol, y otros medicamentos pueden ayudar en la recuperación de la adicción a la nicotina. (27)

El modelo de enfermedad cerebral de la adicción también ha fomentado el desarrollo de las intervenciones **conductuales** para ayudar a restablecer el equilibrio en los circuitos del cerebro que ha sido afectada por las sustancias.(52) Por ejemplo, las estrategias para mejorar la relevancia de las recompensas naturales saludables, tales como el contacto social o el **ejercicio** podría permitirle a esas recompensas competir con las propiedades motivadoras directas y adquiridas de las drogas.

Las estrategias para mitigar la reactividad al estrés y los estados emocionales negativos de una persona podrían ayudar a controlar los impulsos fuertes que engendran, y las estrategias para mejorar la función ejecutiva y la autorregulación podrían ayudar a la recuperación de los pacientes para planificar el futuro con el fin de evitar situaciones en las que son particularmente vulnerables a tomar fármacos.

Por último, las estrategias para ayudar a los pacientes que se recuperan de la adicción a cambiar su círculo de amigos y para evitar señales ambientales asociadas con las drogas puede reducir la probabilidad de que el ansia condicionada dé lugar a una recaída.

Política de Salud Pública

"El cerebro de los adolescentes es mucho menos capaz de modular cognitivamente los deseos y las emociones fuertes"

Un argumento de peso para el valor de traslación del modelo de enfermedad cerebral de la adicción es el conocimiento de que el **circuito prefrontal** y otras redes corticales que son tan importantes para el juicio y la autorregulación no están completamente maduras hasta que las personas alcanzan los 21 a 25 años de edad.(53) En consecuencia, el cerebro de los adolescentes es mucho menos capaz de modular cognitivamente los deseos y las emociones fuertes.

Esta observación es particularmente relevante para el establecimiento de 21 años como la edad legal para beber en los Estados Unidos, un fallo que se cuestiona a menudo a pesar de la reducción drástica de muertes en las carreteras que siguió su promulgación.(54) Se podría argumentar que el estudio de la neurobiología de la adicción proporciona un argumento convincente para establecer la edad para beber a los 21 años y para el aumento de la edad legal para fumar a los 21 años, momento en que las redes cerebrales que subyacen a la capacidad de autorregulación están más completamente formadas.

El modelo de enfermedad cerebral de la adicción también ha informado a las políticas públicas que se aprovechan de la infraestructura de la atención primaria de la salud para hacer frente a los trastornos por consumo de sustancias y para proporcionar un modelo de pago por ello. Aunque todavía es demasiado pronto para evaluar los efectos de estas políticas en la nación (EE.UU.), un examen inicial en tres estados mostró un aumento de la matrícula y de la atención entre los pacientes con trastornos por consumo de sustancias y una reducción global del gasto en visitas a urgencias y estancias hospitalarias.(55)

Del mismo modo, existen los primeros indicios de que la integración de la atención primaria y especializada de atención de salud mental puede mejorar sustancialmente el manejo de los trastornos por consumo de sustancias y el tratamiento de muchas condiciones médicas relacionados con la adicción, incluyendo el virus de la inmunodeficiencia humana, el virus de la hepatitis C, el cáncer, cirrosis y trauma.(57,58)

A pesar de los informes de los beneficios para el público de las prácticas y políticas generadas por la investigación basadas en el modelo de la enfermedad cerebral de la adicción, la movilización de apoyo a la investigación adicional requerirá al público estar mejor educados sobre las susceptibilidades relacionadas con la edad y las ambientales y genéticas para la adicción (se refieren a los cambios estructurales y funcionales en el cerebro). Si el uso temprano voluntario de drogas no se detecta y se controla, los cambios resultantes en el cerebro en última instancia, pueden erosionar la capacidad de una persona para controlar el impulso de tomar drogas adictivas.

Recuadro 1

Definiciones

En este artículo, los términos se aplican al uso de alcohol, tabaco y nicotina, medicamentos recetados y a las drogas ilegales.

Trastorno por el uso de sustancias: Un término diagnóstico de la quinta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5) que hace referencia al uso recurrente de alcohol u otras drogas que causa deterioro clínico y funcional significativo, tales como problemas de salud, discapacidad, y el fracaso para cumplir con importantes responsabilidades en el trabajo, la escuela o el hogar. Dependiendo del nivel de gravedad, este trastorno se clasifica en leve, moderado o severo.

Adicción: Término utilizado para indicar la etapa más severa, crónica, del trastorno por uso de sustancias en el que se produce una pérdida sustancial de auto-control, manifestado por el ansia compulsiva de tomar drogas a pesar del deseo de dejar de tomarlas. En el DSM-5, el término adicción es sinónimo de la clasificación de trastorno grave de uso de sustancias.

Recuadro 2

Neuroplasticidad inducida por drogas

La liberación de dopamina inducida por las sustancias provoca neuroplasticidad (cambios sistemáticos en la señalización sináptica, o en la comunicación entre las neuronas en diferentes regiones de recompensa del cerebro). (15,16) Estos cambios neuroplásticos son fundamentales para el aprendizaje y la memoria.

Dependiendo de la experiencia de aprendizaje (tales como la que ocurre en episodios repetidos de uso de drogas) pueden invocar tanto la **potenciación** a largo plazo, en el que la transmisión de señales entre las neuronas aumenta, como la **depresión** a largo plazo, en el que la transmisión de señal disminuye.

La potencia sináptica es controlada por la inserción o extracción de los receptores que son estimulados por el neurotransmisor excitatorio **glutamato** (que actúa principalmente a través de α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico [AMPA] y N-metil-D- aspartato [NMDA receptores]) y por los cambios en la composición de las subunidades de estos receptores. Específicamente, la inserción de una subunidad del receptor de AMPA que es altamente permeable al calcio, los receptores de glutamato 2 (GluR2), mejoran la eficiencia de la transmisión y se ha demostrado que contribuyen a la potenciación a largo plazo de la adicción en estudios con animales.(17) Los cambios en la potenciación a largo plazo y la depresión a largo plazo son a su vez asociados con las sinapsis más grandes o más pequeñas, respectivamente, y con las diferencias en las formas de las espinas dendríticas en el sitio receptivo de la neurona receptora.(18)

La regulación de los receptores AMPA que son altamente permeables al calcio aumenta la capacidad de respuesta del núcleo accumbens al glutamato que es liberado por terminales corticales y límbicas cuando están expuestos a las drogas.(17)

Los cambios neuroplásticos provocados por las drogas se han descubierto no solo en el núcleo accumbens (una región fundamental del sistema de recompensa del cerebro), sino también en el cuerpo estriado dorsal (una región implicada en la codificación de los hábitos y rutinas), en la amígdala (una región implicada en las emociones, el estrés, y los deseos), en el hipocampo (una región involucrada en la memoria), y en la corteza prefrontal (una región implicada en la autorregulación y la atribución de relevancia [la asignación de valor relativo]). Todas estas regiones del cerebro participan en las diversas etapas de la adicción, incluyendo el condicionamiento y el ansia. Estas regiones también regulan el disparo de las células y la liberación de dopamina.(19)

Referencias

- 1Results from the 2013 National Survey on Drug Use and Health: summary of national findings. Rockville, MD: Substance Abuse and Mental Health Services Administration, Center for Behavioral Health Statistics and Quality, 2013.
- 2The health consequences of smoking — 50 years of progress. Rockville, MD: Department of Health and Human Services, 2014.
- 3Excessive drinking costs U.S. \$223.5 billion. April 17, 2014 (<http://www.cdc.gov/features/alcoholconsumption>).
- 4National drug threat assessment, 2011. Washington, DC: Department of Justice, National Drug Intelligence Center, 2011.
- 5Busch SH, Epstein AJ, Harhay MO, et al. The effects of federal parity on substance use disorder treatment. *Am J Manag Care* 2014;20:76-82
Web of Science | Medline
- 6US Senate working to cut sentences, lower prison population. *Voice of America*. October 1, 2015 (<http://www.voanews.com/content/us-senate-working-to-cut-sentences-to-lower-prison-population/2987683.html>).
- 7Williams T. Police leaders join call to cut prison rosters. *New York Times*. October 20, 2015:A1.
- 8Volkow ND, Koob G. Brain disease model of addiction: why is it so controversial? *Lancet Psychiatry* 2015;2:677-679
CrossRef
- 9Potenza M. Perspective: behavioural addictions matter. *Nature* 2015;522:S62-S62
CrossRef | Web of Science | Medline
- 10Koob GF, Volkow ND. Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology* 2010;35:217-238
CrossRef | Web of Science | Medline
- 11Di Chiara G. Nucleus accumbens shell and core dopamine: differential role in behavior and addiction. *Behav Brain Res* 2002;137:75-114
CrossRef | Web of Science | Medline
- 12Koob GF. Neural mechanisms of drug reinforcement. *Ann N Y Acad Sci* 1992;654:171-191

CrossRef | Web of Science | Medline

13Wise RA. Dopamine and reward: the anhedonia hypothesis 30 years on. *Neurotox Res* 2008;14:169-183
CrossRef | Web of Science | Medline

14Schultz W. Getting formal with dopamine and reward. *Neuron* 2002;36:241-263
CrossRef | Web of Science | Medline

15Kauer JA, Malenka RC. Synaptic plasticity and addiction. *Nat Rev Neurosci* 2007;8:844-858
CrossRef | Web of Science | Medline

16Kourrich S, Calu DJ, Bonci A. Intrinsic plasticity: an emerging player in addiction. *Nat Rev Neurosci* 2015;16:173-184
CrossRef | Web of Science | Medline

17Wolf ME, Ferrario CR. AMPA receptor plasticity in the nucleus accumbens after repeated exposure to cocaine. *Neurosci Biobehav Rev* 2010;35:185-211
CrossRef | Web of Science | Medline

18De Roo M, Klausner P, Garcia PM, Pogliola L, Muller D. Spine dynamics and synapse remodeling during LTP and memory processes. *Prog Brain Res* 2008;169:199-207
CrossRef | Web of Science | Medline

19Volkow ND, Morales M. The brain on drugs: from reward to addiction. *Cell* 2015;162:712-725
CrossRef | Web of Science | Medline

20Volkow ND, Wang GJ, Telang F, et al. Cocaine cues and dopamine in dorsal striatum: mechanism of craving in cocaine addiction. *J Neurosci* 2006;26:6583-6588
CrossRef | Web of Science | Medline

21Weiss F. Neurobiology of craving, conditioned reward and relapse. *Curr Opin Pharmacol* 2005;5:9-19
CrossRef | Web of Science | Medline

22Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, et al. Decreased striatal dopaminergic responsiveness in detoxified cocaine-dependent subjects. *Nature* 1997;386:830-833
CrossRef | Web of Science | Medline

23Zhang Y, Schlussman SD, Rabkin J, Butelman ER, Ho A, Kreek MJ. Chronic escalating cocaine exposure, abstinence/withdrawal, and chronic re-exposure: effects on striatal dopamine and opioid systems in C57BL/6J mice. *Neuropharmacology* 2013;67:259-266
CrossRef | Web of Science | Medline

24Trifilieff P, Feng B, Urizar E, et al. Increasing dopamine D2 receptor expression in the adult nucleus accumbens enhances motivation. *Mol Psychiatry* 2013;18:1025-1033
CrossRef | Web of Science | Medline

25Saddoris MP, Cacciapaglia F, Wightman RM, Carelli RM. Differential dopamine release dynamics in the nucleus accumbens core and shell reveal complementary signals for error prediction and incentive motivation. *J Neurosci* 2015;35:11572-11582
CrossRef | Web of Science | Medline

26Wise RA. Brain reward circuitry: insights from unsensed incentives. *Neuron* 2002;36:229-240
CrossRef | Web of Science | Medline

27Müller CA, Geisel O, Banas R, Heinz A. Current pharmacological treatment approaches for alcohol dependence. *Expert Opin Pharmacother* 2014;15:471-481
CrossRef | Web of Science | Medline

28Volkow ND, Tomasi D, Wang GJ, et al. Stimulant-induced dopamine increases are markedly blunted in active cocaine abusers. *Mol Psychiatry* 2014;19:1037-1043
CrossRef | Web of Science | Medline

29Hägele C, Schlagenhauf F, Rapp M, et al. Dimensional psychiatry: reward dysfunction and depressive mood across psychiatric disorders. *Psychopharmacology (Berl)* 2015;232:331-341
CrossRef | Web of Science | Medline

30Hyatt CJ, Assaf M, Muska CE, et al. Reward-related dorsal striatal activity differences between former and current cocaine dependent individuals during an interactive competitive game. *PLoS One* 2012;7:e34917-e34917
CrossRef | Web of Science | Medline

31Konova AB, Moeller SJ, Tomasi D, et al. Structural and behavioral correlates of abnormal encoding of money value in the sensorimotor striatum in cocaine addiction. *Eur J Neurosci* 2012;36:2979-2988
CrossRef | Web of Science | Medline

32Davis M, Walker DL, Miles L, Grillon C. Phasic vs sustained fear in rats and humans: role of the extended amygdala in fear vs anxiety. *Neuropsychopharmacology* 2010;35:105-135
CrossRef | Web of Science | Medline

33Jennings JH, Sparta DR, Stamatakis AM, et al. Distinct extended amygdala circuits for divergent motivational states. *Nature* 2013;496:224-228
CrossRef | Web of Science | Medline

34Koob GF, Le Moal M. Plasticity of reward neurocircuitry and the 'dark side' of drug addiction. *Nat Neurosci* 2005;8:1442-1444
CrossRef | Web of Science | Medline

35Kauffling J, Aston-Jones G. Persistent adaptations in afferents to ventral tegmental dopamine neurons after opiate withdrawal. *J Neurosci* 2015;35:10290-10303
CrossRef | Web of Science | Medline

36Goldstein RZ, Volkow ND. Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction: neuroimaging findings and clinical implications. *Nat Rev Neurosci* 2011;12:652-669
CrossRef | Web of Science | Medline

37Britt JP, Bonci A. Optogenetic interrogations of the neural circuits underlying addiction. *Curr Opin Neurobiol* 2013;23:539-545
CrossRef | Web of Science | Medline

38Demers CH, Bogdan R, Agrawal A. The genetics, neurogenetics and pharmacogenetics of addiction. *Curr Behav Neurosci Rep* 2014;1:33-44
CrossRef

39Volkow ND, Muenke M. The genetics of addiction. *Hum Genet* 2012;131:773-777
CrossRef | Web of Science | Medline

40Burnett-Zeigler I, Walton MA, Ilgen M, et al. Prevalence and correlates of mental health problems and treatment among adolescents seen in primary care. *J Adolesc Health* 2012;50:559-564
CrossRef | Web of Science | Medline

41Stanis JJ, Andersen SL. Reducing substance use during adolescence: a translational framework for prevention. *Psychopharmacology (Berl)* 2014;231:1437-1453

CrossRef | Web of Science | Medline

42Warner LA, Kessler RC, Hughes M, Anthony JC, Nelson CB. Prevalence and correlates of drug use and dependence in the United States: results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:219-229

CrossRef | Web of Science | Medline

43Castellanos-Ryan N, Rubia K, Conrod PJ. Response inhibition and reward response bias mediate the predictive relationships between impulsivity and sensation seeking and common and unique variance in conduct disorder and substance misuse. *Alcohol Clin Exp Res* 2011;35:140-155

CrossRef | Web of Science | Medline

44Nees F, Tzschoppe J, Patrick CJ, et al. Determinants of early alcohol use in healthy adolescents: the differential contribution of neuroimaging and psychological factors. *Neuropsychopharmacology* 2012;37:986-995

CrossRef | Web of Science | Medline

45Quinn PD, Harden KP. Differential changes in impulsivity and sensation seeking and the escalation of substance use from adolescence to early adulthood. *Dev Psychopathol* 2013;25:223-239

CrossRef | Web of Science | Medline

46Durlak JA, Weissberg RP, Dymnicki AB, Taylor RD, Schellinger KB. The impact of enhancing students' social and emotional learning: a meta-analysis of school-based universal interventions. *Child Dev* 2011;82:405-432

CrossRef | Web of Science | Medline

47Greenberg MT, Lippold MA. Promoting healthy outcomes among youth with multiple risks: innovative approaches. *Annu Rev Public Health* 2013;34:253-270

CrossRef | Web of Science | Medline

48Sandler I, Wolchik SA, Cruden G, et al. Overview of meta-analyses of the prevention of mental health, substance use, and conduct problems. *Annu Rev Clin Psychol* 2014;10:243-273

CrossRef | Web of Science | Medline

49Kiluk BD, Carroll KM. New developments in behavioral treatments for substance use disorders. *Curr Psychiatry Rep* 2013;15:420-420

CrossRef | Medline

50Bell J. Pharmacological maintenance treatments of opiate addiction. *Br J Clin Pharmacol* 2014;77:253-263

CrossRef | Web of Science | Medline

51Sullivan MA, Bisaga A, Mariani JJ, et al. Naltrexone treatment for opioid dependence: does its effectiveness depend on testing the blockade? *Drug Alcohol Depend* 2013;133:80-85

CrossRef | Web of Science | Medline

52Litten RZ, Ryan ML, Falk DE, Reilly M, Fertig JB, Koob GF. Heterogeneity of alcohol use disorder: understanding mechanisms to advance personalized treatment. *Alcohol Clin Exp Res* 2015;39:579-584

CrossRef | Web of Science | Medline

53Giedd JN, Blumenthal J, Jeffries NO, et al. Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. *Nat Neurosci* 1999;2:861-863

CrossRef | Web of Science | Medline

54DeJong W, Blanchette J. Case closed: research evidence on the positive public health impact of the age 21 minimum legal drinking age in the United States. *J Stud Alcohol Drugs Suppl* 2014;75:Suppl 17:108-115

CrossRef

55Report to congressional committees: mental health and substance use — employer's insurance coverage maintained or enhanced since MHPAEA, but effect of coverage on enrollees varied. Washington, DC: Government Accountability Office, 2011.

56Bevilacqua L, Goldman D. Genes and addictions. *Clin Pharmacol Ther* 2009;85:359-361

CrossRef | Web of Science | Medline

57Mertens JR, Weisner C, Ray GT, Fireman B, Walsh K. Hazardous drinkers and drug users in HMO primary care: prevalence, medical conditions, and costs. *Alcohol Clin Exp Res* 2005;29:989-998

CrossRef | Web of Science | Medline

58Weisner C, Mertens J, Parthasarathy S, Moore C, Lu Y. Integrating primary medical care with addiction treatment: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;286:1715-1723

