

Memoria y drogadicción

Ana Terol Tomás

Psiquiatra. Doctor en Medicina

Resumen: La droga parece atrapar por su propia naturaleza bioquímica y la de nuestra neurofisiología, a la que provoca una insalvable equivocación en los procesos de memorización de la experiencias que las personas van almacenando. A través de diversos automatismos neuroquímicos van a desorientar los proyectos de adaptación y aprendizaje desviandolos de su finalidad, ya que todo parece indicar que la adicción es el resultado inmediato producido por la enérgica memorización que el tóxico desencadena a través de la inadecuada utilización de sustratos neuroanatómicos y bioquímicos, bases del aprendizaje y de la memoria. De estos sustratos y de diversas drogas, fundamentalmente el alcohol vamos a ocuparnos, intentando encontrar sentido y explicación a diversos fenómenos típicos en la drogadicción.

Palabras clave: Aprendizaje, memoria, drogadicción, psicobiología

Summary: People appear to be trapped by their neurophysiological functions and the natural biochemical composition of drugs, as a result, unavoidable errors are provoked during the memorization process of experiences that people store up. The normal adaptation and learning processes are disorientated by the diverse neurochemical automatism, diverting them from their final destination. For this reason all seems to indicate that addiction is the immediate result produced by the energetic memorization that the toxin causes, through the inappropriate use of neuroanatomical and biochemical substrates which are the bases of learning and memory processes. Of these substrates and several drugs, specially alcohol, we are going to focus on trying to understand some of the typical neurological effects of drug addiction.

Key Words: Learning. Memory. Drug addiction. Psychobiology.

Résumé: La drogue semble nous attirer à cause de sa propre nature biochimique et à cause de notre neurophysiologie, provoquant d'insurmontables erreurs dans le

CORRESPONDENCIA:

Ana Terol Tomás
Avda. Campanar 126, 1º, 4ª
Valencia 46015 (ESPAÑA)

processus de la mémoire au cours d'expériences enmagasinées par chacun. Par l'intermédiaire de divers automatismes neurochimiques, le processus d'adaptation et d'apprentissage vont se troubler et se dévier de leur finalité, et tout parait indiquer que la toxicomanie est le résultat immédiat produit par l'énergie de la mémoire que le toxique déclenche à cause de l'utilisation de substrats neuroanatomiques et biochimiques, bases de l'apprentissage et de la mémoire. De ces substrats et de diverses drogues, particulièrement l'alcool, porte cette étude-ci en essayant de trouver un sens et une application à divers phénomènes typiques dans l'addiction aux drogues.

Mots Clé: *Apprentissage. Mémoire. Adiction aux drogues. Psychobiologie.*

Introducción

El filósofo Dennet en su tesis inaugural en 1969 declaraba: "El problema de las relaciones entre el cerebro y el pensamiento que hasta ahora habían correspondido al campo de la filosofía han entrado en el campo de las ciencias neurobiológicas". Esto ya ha sucedido.

La vida representa un estado improbable de la materia que parece desafiar la segunda ley de la termodinámica. Los sistemas biológicos no pueden sobrevivir más que gracias a su aptitud para absorber información, "alimentarse de entropía negativa" según la fórmula de Schrödinger (Terol, 1985).

Las dos fuentes de información son de un lado el genoma, la información hereditaria indispensable para el mantenimiento, desarrollo y continuidad de la vida (y que si es defectuoso plantea por sí mismo informaciones en contra de este desarrollo y continuidad); y por otro lado la información adquirida, proporcionada por el medio en el cual el organismo vive y que determina su comportamiento y su adecuada adaptación al mismo.

La posibilidad de aprendizaje individual es, como decía Claude Bernard, "condición de la vida libre". Esta posibilidad implica evidentemente un mecanismo para la preservación de la información adquirida, y

para ello es indispensable la presencia de un sistema nervioso capaz de recibir, registrar, conservar, evocar y utilizar la información.

Resulta difícil definir aprendizaje y comportamiento; y más aún que definirlo, es evitar su uso en los animales vivos, incluidas las personas. Para Dugueul (1976) aprendizaje es toda modificación relativamente permanente del comportamiento de una persona, siempre que haya recibido un adecuado reforzamiento, entendiendo este término como un acontecimiento relacionado siempre con la experiencia del sujeto (de forma agradable o desagradable).

La memoria podemos considerarla como los efectos persistentes de una experiencia, pero ¿cuánto tiempo (o qué carga mental emotiva) tiene que durar un experimento de aprendizaje para que el almacenamiento de la información (consolidación) pueda producir una representación mental permanente? De acuerdo con Healy y Fessard (1994) el papel de la memoria es favorecer la adaptación del ser vivo al medio. Más tarde estudiaremos con el alcohol y el cannabis las secuencias seguidas.

El comportamiento, como resultado objetivo, es la suma de experiencias que sufre la persona a lo largo de su desarrollo y debe ser considerado como un diálogo del organismo con su entorno y no como un monólogo, que sería la expresión prác-

ticamente insoslayable y prefijada de un determinado "genoma". Los planteamientos genéticos o evolutivos también tienen sus tesis y seguidores (en el caso del alcohólico, por ejemplo) y sin embargo sabemos que *malgré tout* se trabaja con resultados muy positivos a nivel de terapias, incluso con los alcohólicos "genéticamente" marcados; ya que partimos de la idea de una acción combinada del genoma y la experiencia, dándole a esta última un mayor peso específico. Más adelante y de forma breve nos referiremos a la misma.

Hay al menos tres fases distintas de memoria: a corto plazo, consolidación y a largo plazo. Y un problema a considerar, que es la posibilidad de diferenciar el almacenamiento mnésico y los procesos de recuperación del material memorizado.

En el caso de los comportamientos más complejos debemos introducir el término motivación, ya que su propio peso específico haría variar las conductas, estimular o retrasar el aprendizaje, ya que esa significación motivante es transferida (dándole sentido) a un estímulo o situación neutra, por lo que esta significación podrá ser evaluada en relación a la memoria dejada por otra experiencia pasada.

La adaptación del comportamiento al estado fisiológico presente en el organismo está asegurado por mecanismos en los cuales están altamente implicados un sustrato morfofuncional y otro neuroquímico, que vamos a repasar sucintamente.

Estructuras morfofuncionales

En 1973, Luria distinguió tres bloques o unidades funcionales cerebrales frontales y prefrontales necesarias para todo tipo de actividad mental.

La primera, para regular el tono y la vigilia cortical, formada por el Sistema Reticular

Activador (SRA) y el Sistema Límbico. El segundo bloque funcional se encarga de obtener, procesar y almacenar la información que llega del mundo interior y exterior, constituido por la regiones situadas detrás de la cisura de Rolando. El tercer bloque tiene como funciones básicas la creación de estrategias, de programas de acción y está constituido por los lóbulos frontales.

Cuando hay una injuria tanto física como metabólica en las áreas prefrontales y/o frontales aparece un tipo de personalidad llamada "pre-frontal", superponible en todo a las alteraciones de personalidad derivadas del alcoholismo con graves alteraciones del Sistema Dopaminérgico.

Son numerosos los datos clínicos y experimentales que conducen a pensar que el Sistema Límbico está altamente implicado en la adaptación del comportamiento a la suma de experiencias anteriores y fundamentalmente a la integración del contenido afectivo a los parámetros objetivos de información sensorial; y es responsable en gran parte de los fenómenos de la memoria a través de dos mecanismos: el descrito anteriormente de la integración del contenido afectivo, analizando si la respuesta obtenida a la integración es adecuada o no (con lo cual se producirá un refuerzo del comportamiento) o por el contrario habrá una extinción progresiva de la unión entre la información sensorial y la respuesta comportamental.

La confrontación de una información sensorial presente en el repertorio de recuerdos mnésicos se realiza a través del hecho de que el cerebro registra la "novedad" de un estímulo y es fundamentalmente a través del hipocampo (Vinogradova, 1970) y del núcleo central de la amígdala (Crevtzfeldt, 1963) donde existen sistemas neuronales "detectores de novedad".

Es pues el hipocampo, en asociación

funcional con otras estructuras del clásico Circuito de Papez, el que juega un importante papel en los procesos de fijación y evocación de experiencias recientes.

El hipocampo participa ampliamente en el control nervioso de conductas motivadas. La estimulación del hipocampo lateral (por cualquier sistema) desencadena la fase apetitiva de una conducta motivada, dándole orientación y permitiendo la consumación de la conducta.

Parece que hay varias zonas cerebrales que forman parte del sistema de refuerzo positivo de recompensa. Según Olds y Olds éste se sitúa a lo largo del fascículo medio del cerebro anterior, no sólo en su trayecto hipotálamo y septum, sino también en las proyecciones mesencefálicas; los sistemas de punición o castigo implican estructuras periventriculares a nivel del tálamo, del hipotálamo y del mesencéfalo. Podemos apreciar que los sistemas de recompensa (facilitación) o de punición (inhibición) están caracterizados por una distribución anatómica bastante difusa, por un funcionamiento redundante y dotados de plasticidad; características que son típicas del fenómeno imprescindible para la creación de la memoria conocido como *Long Time Potentiation* (LTP).

El proceso para LTP debe ser inducido por breves acontecimientos fisiológicos, producir un cambio en las características operativas de un circuito neuronal y el cambio debe permanecer por un largo periodo de tiempo.

Lynch (1984) propone que el mecanismo es iniciado por una señal inhabitual que produce un cambio irreversible en un componente clave de la química sináptica, que puede ser objeto de manipulación selectiva y producir cambios comportamentales.

Se sabe hoy que breves periodos de

actividad intensa en las vías corticales e hipocampales producen incrementos en los potenciales postsinápticos que pueden persistir durante largo tiempo, este proceso se llama LTP (Bliss et al., 1973) y se sugiere que este efecto y los substratos que lo sustentan son los mismos que los usados por la memoria (L. Swanson et al., 1982). Esta idea ha recibido apoyo en la demostración de que la aptitud de la LTP está directamente relacionada con el aprendizaje en laberinto *maze learning* (Barnes, 1979). Con toda probabilidad el almacenamiento de la memoria se efectúa en alguna zona post-sináptica y debemos buscar los procesos celulares disponibles por la post-sinapsis que puedan producir rápidos y duraderos aumentos en el receptor.

Hoy se sabe que la plasticidad sináptica para la LTP aparece asociada a la expresión de ciertos genes (llamados *Immediate Early Genes*) que se manifiesta 30 minutos después de la aparición del fenómeno; se piensa que los genes C-Fos y Jun-B (que son oncogenes, es decir, genes implicados en la proliferación celular) podrían ser responsables por regulación de la producción de proteínas de cambios estructurales en las sinapsis, asociadas a la modificación duradera de su eficacia (Jacob, 1994).

El séptum actúa como una especie de atenuador de las reacciones emocionales, y diversos autores constatan que las alteraciones neuroquímicas del mismo provocan una hiperreactividad emocional. Las reacciones intensas de rabia, según Poeck (1965), acompañan a las disritmias eléctricas de la región septal. Es considerada como un área facilitadora incluida en el sistema de recompensa; si es estimulada cabría la posibilidad de que se produzca una activación del sistema colinérgico septo-hipocampal.

El locus ceruleus es una estructura base de la atención y es el principal productor adrenérgico cerebral; con sus escasas 3.000

neuronas conecta con otras miles de millones ubicadas, entre otras localizaciones, en amígdala, hipocampo e hipotálamo.

Siguiendo a Enebral Casares (1995), para que se produzca la fijación en nuestra memoria de alguna percepción, el estímulo que ésta promueva habrá de sobreponerse a algún otro que con él confluya, de forma que una neurona habrá de sufrir simultáneamente la activación desde otras dos más (redundancia); o que una vez activada por su precedente (presináptica), venga a responder a ella a su vez estimulándola mediante alguna suerte de retroalimentación en bucle (reverberación) que reafirme el impulso primitivo.

La presumible finalidad de ambas posibilidades parece clara: la redundancia sería dar opción a que al impulso sensorial se le añada otro de tipo emocional extraído de nuestra propia experiencia acumulada, y con el que modular e interpretar en su justo contexto de recompensa, castigo o indiferencia el que ahora nos llega. Por ella, la neurona post-sináptica sería abordada entonces por las otras eferentes entre las que hubiera de establecerse asociación.

Por su parte, el significado de la reverberación considerada como forma de transitar reiteradamente por la misma senda nerviosa, es debido a que hay y se crea una menor resistencia en el sistema, pero de la mayor utilización de "esta senda" hay una expansión y "desparrame" con la creación de nuevas ramificaciones y sinápsis.

Quedérmonos ahora con la idea de que la memoria se sustenta en dos tipos de soporte: circuitos de flujo privilegiado y específicas frondosidades sinápticas, y que van variando según se adquieren nuevos recuerdos mientras otros periclitán.

Es decisivo el sistema noradrenérgico, cuyos circuitos tienen que ver mucho con la memoria.

Sustrato neuroquímico

Vías noradrenérgicas

La presencia de noradrenalina (NA) es abundante en las siguientes zonas: hipotálamo, sistema límbico, amígdala y giro dentado hipocampal; la corteza y regiones subcorticales reciben también esta inervación.

Los somas neuronales de estas terminaciones se encuentran en el locus ceruleus, que es la estructura base de la atención.

La NA es un neurotransmisor eminentemente inhibitor en sus proyecciones corticales por activación de receptores *beta* post sinápticos, mientras que los *alfa* desencadenan efectos excitatorios en diencéfalo y mesencéfalo. Interviene en los mecanismos de atención y es fundamental en los procesos de fijación de memoria en cuanto a dirigir la atención y permitir el paso de la información. Actuaría como un filtro al evitar al Sistema Nervioso Central (SNC) ser inundado por informaciones no esenciales que le sumergirían en un caos informático (sabemos que el deterioro del locus ceruleus es máximo en la enfermedad de Alzheimer). Este sistema noradrenérgico es fundamental en el comportamiento de mantenimiento y dependencia de la drogadicción.

Vías dopaminérgicas

En cuanto a la dopamina, fuera ya del control sobre muchas funciones endocrinas, serían de especial interés las vías que se originan en zonas del tronco de encéfalo y que actúan sobre el sistema mesolímbico relacionado con los afectos y la agresividad. La actuación de éstas sobre la corteza cerebral como integrador de las funciones nerviosas superiores da razón de sus acciones sobre el curso del pensamiento.

En cuanto a la dopamina y el planteamiento "genetista" del alcohol, hay que decir que

de los implicados cromosomas 4, 6 y 11, es sobre todo en el alelo de este último donde la relación entre el receptor de la dopamina D2 (en cuanto a su ausencia) ha sido probado en el 72 % de los alcohólicos. También este cromosoma ha sido relacionado con las depresiones y es en él donde se halla la información correspondiente a la síntesis de las catecolaminas que juegan un importante papel en los sistemas de refuerzo al alcohol.

Vías serotoninérgicas

En cuanto al sistema de la serotonina en algunas zonas centrales, sus acciones parecen ser preferentemente inhibitoras en la corteza como integradora del pensamiento, y actúan como estimuladoras de otras de la corteza y áreas límbicas del sistema de recompensa y en zonas límbicas relacionadas con la agresividad. Se postula déficit sináptico de serotonina en las conductas de adicción.

Sistema gabaérgico

Su función es siempre inhibitora. Es el neurotransmisor más abundante en el SNC lo que corrobora la idea ya aportada de potentes mecanismos de freno del mismo.

Vías colinérgicas (SC)

El receptor colinérgico muscarínico (RCM) se halla presente en el SNC (Sistema Límbico, formación reticular, hipocampo y séptum). Prácticamente todos los receptores se encuentran en la membrana (Yamamura et al., 1974) y la mayoría de ellos en la fracción sinaptosomal (Burgen et al., 1974) y más concretamente en la sinapsis, y no sólo en la membrana postsináptica sino también en la presináptica (Aguilar et al., 1979). Mediante técnicas de Binding se han podido determinar varios tipos de RCM (M1, M2, M3), uno de ellos implicado directamente en aprendizaje y memoria. Las neuronas implicadas en el sistema colinérgico están relacionadas con la función mnésica de un

modo específico, sistema de aprendizaje por punición (recuérdese que la vía catecolinérgica está implicada en el sistema de recompensa).

El bloqueo de sinapsis colinérgicas (transmisión inicial) podría impedir los pasos siguientes que conducen a la consolidación de la información ya que en los que se refiere a la memoria a corto plazo es necesaria una actividad muscarínica óptima.

Podemos considerar las vías colinérgicas muscarínicas como paso fundamental e imprescindible para que se inicie el proceso de aprendizaje y, por tanto, de formación de memoria (Terol, 1985).

Óxido nítrico (ON)

Su fórmula química es NO. Es un gas ambiental que puede ser sintetizado por algunas células de animales superiores. Se ha comprobado que puede producirse en todas las regiones cerebrales del SNC, y que interviene como mediador químico en numerosos procesos neuronales. En cuanto a su localización intracelular, está presente en el soma, dendritas y botones sinápticos, encontrándose tanto en forma libre como asociada a la vertiente citoplasmática de la membrana de algunas organelas intracelulares.

La intervención del ON en el desarrollo de plasticidad sináptica se pone en evidencia a través de su implicación en los fenómenos de LTP en el asta de Amón del hipocampo. Actúa como molécula mensajera, con características de neurotransmisor, aunque con algunas particularidades (Snyder, 1992): no se almacena en vesículas sinápticas, sino que es formado a demanda; además no se libera por exocitosis en la hendidura sináptica, sino que actúa mediante la difusión a través de las membranas celulares; y finalmente, no actúa sobre los receptores de la membrana postsináptica, sino sobre el Fe^{2+} del sistema de la guanilato ciclasa.

El LTP en el area 1 del asta de Amón del hipocampo (CA1) se considera como la base celular de la memoria y el aprendizaje (Teyler, 1987), y por lo tanto la formación de ON a través de la inducción de un LTP sería fundamental para ello.

Sinápsis glutamiérgicas y de aspartato (aminoácidos que actúan como neurotransmisores)

Este último (Holland et al., 1995) ha sido muy estudiado por su implicación en LTP y por consecuencia en el aprendizaje y la memoria. Es el conocido como NMDA (N-metil-D-aspartico) ampliamente distribuido en todo el SNC pero con especial densidad en la corteza cerebral y en el hipocampo. Actúan abriendo canales de sodio, lo que es razón de su efecto estimulador general, por lo que están incriminadas en procesos de memoria y plasticidad sináptica, aunque también en fenómenos de toxicidad neuronal en relación con anoxia cerebral, corea de Huntington, *status epilepticus* y en enfermedad de Alzheimer.

En hipocampo, específicamente, se ha observado un aumento de los sitios de unión para glutamato capaz de generar un disparo intenso, repetido y espaciado; respuestas que se conocen como *kindling* o encendido (Savage, 1982).

Proteínas G γ

Es imposible no hablar de las proteínas G γ , que constituyen uno de los principales sistemas de neurotransmisión de señales celulares recogidas por los receptores y transmitidas hacia el interior celular, y que constan de diversas subunidades conocidas como alfa, beta, gamma y épsilon.

La activación del receptor conlleva la disociación del complejo alfa-beta-gamma en el fragmento alfa y el complejo beta-gamma.

La subunidad alfa, actúa activando o inhibiendo la unidad catalítica del mensajero correspondiente (adenilato ciclasa, fofolipasa C e incluso canales iónicos) y simultáneamente induce la hidrólisis de GTP a GDP actuando como enzima G γ asa.

Se han descrito diferentes tipos de subunidades alfa que permiten hablar de proteínas Gi, Gs, Go, Gq, etc. (Codina, 1989).

La adicción a opiáceos se caracteriza por alteraciones en los niveles cerebrales de Gi y Go (Nestler, 1992), proteínas ambas acopladas a los receptores opioides "mu" y también a otros receptores de naturaleza inhibitoria como por ejemplo los adrenergicos alfa, que sufren modulación en el proceso de adicción. Estas modificaciones observadas durante el consumo crónico de opiáceos e igualmente durante el de cocaína parecen responder a cambios compensadores a la estimulación específica de receptores (Gabilondo, en prensa).

En el alcoholismo se observan alteraciones de las proteínas Gs, que se proponen cada vez con más fuerza como marcador biológico en esta enfermedad, junto con los cambios en la densidad y actividad de los receptores beta adrenérgicos acoplados a Gs que acompañan al alcoholismo crónico. Estamos hablando de alteraciones en la transducción de la información celular y por tanto de *memoria* celular, desplazada de su ruta bioquímica inicial por este tipo de drogas.

Un análisis de los modelos neurobiológicos del aprendizaje indica que al igual que ocurre en el caso de otras drogas, la adicción al alcohol implica a tres sistemas neurotransmisores y neuroanatómicos (Bunn et al., 1990).

De un lado, la activación comportamental o búsqueda de emociones utiliza como principal neurotransmisor la dopamina; de otro, el comportamiento de inhibición o

rechazo del daño implica al sistema serotoninérgico, y el comportamiento de mantenimiento o dependencia utiliza como principal neuromodulador la norepinefrina (NA). Como hipótesis, las percepciones y demás estímulos intelectivos dignos de ser memorizados, desatarían la descarga adrenalítica *sensu lato* del locus ceruleus de forma tal que ella potenciase la reordenación del entramado sináptico hasta configurarse así los nuevos recuerdos.

Hay que tener presente que la memoria justifica plenamente la necesidad que todos tenemos de adaptarnos suficientemente y cada vez mejor a nuestro entorno; por consiguiente, cualquier estímulo o mecanismo fisiológico que ponga en marcha procesos de memorización habrá de estar relacionado con nuestra capacidad de mejorar la inserción en el ambiente: con los estímulos que de éste recibimos y las respuestas que a él rindamos, más ... ¿cómo consigue el organismo captar la importancia relativa que deba dar a cada percepción ambiental y modular la huella que haya de dejarle como la reacción que de él se espere?

Para significar este punto, las drogas naturales con las que cuenta nuestra fisiología actuarían por la ley de la homeostasis pero esto no sucede así con las "otras".

Definiremos como droga a toda sustancia que venga a sustituir insidiosa o clandestinamente a otras que intervienen habitualmente en nuestros procesos fisiológicos de tal manera que bloqueen eventualmente el *feed back* existente. Entonces y de acuerdo con la mencionada ley de homeostasis, el organismo reaccionaría inmediatamente para recuperar el equilibrio así perdido.

Tal reacción supondrá, por consiguiente, movilizar recursos contrapuestos a la activación de la droga, de forma que aunque

ésta siga presente, sus efectos queden suficientemente anulados o contrarrestados. Más... ¿qué pasaría si la reacción de nuestro organismo llega tarde y cuando se presenta la droga ya ha desaparecido? Que entonces, esa propia reacción, quien en ausencia de su oponente, nos apartará del primigenio equilibrio, aunque ahora en el sentido justamente opuesto al que la droga inducía. Es el síndrome de abstinencia (neuroquímico). Por tanto, este síndrome es un fenómeno natural universal en biología y donde primero y con toda probabilidad vamos a encontrarlo es en el Sistema Límbico donde va a originar una sobreexcitación neuronal transitoria que va a promover la fijación en la memoria de la experiencia tenida. De este modo, la persona consigue ir almacenando aquellos hechos y cosas sucedidas cuya consideración para la persona le reporte utilidad.

Sucintamente, cabría esbozar el mecanismo neurofisiológico seguido del siguiente modo:

- 1°. Una percepción sensorial estimula la correspondiente área del cerebro.
- 2°. Ésta activa probablemente el hipotálamo como centro coordinador general.
- 3°. Éste transmite el impulso hacia otras neuronas del sistema límbico entre las cuales las hay capaces de secretar opiáceos naturales (endorfinas y encefalinas).
- 4°. La descarga de tales opiáceos bloquea los receptores que en gran cantidad existen en estas mismas áreas, por ejemplo en el locus ceruleus.
- 5°. Ante el bloqueo, las neuronas adrenérgicas reaccionan secretando catecolaminas que lo contrarresten.
- 6°. Pero los opiáceos (sobre todo las encefalinas) se han degradado muy rápidamente y han abandonado aquellos receptores a los que se unieron, de modo que se presenta una suerte de síndrome de abstinencia neuroquímico en todo el área.

- 7°. Tal síndrome representa, como ya se vió una excitación neuronal (sobree excitación más bien) que es la que causará la memorización del hecho, incluso emitiendo nuevos enlaces y arborescencias sinápticas.
- 8°. Semejantes sinapsis reordenadas constituirían circuitos privilegiados de actividad neuronal en la posteridad y que se confrontarán después en cada caso, con los tractos de fijación que las nuevas experiencias vitales vayan activando para ignorarlas o rechazarlas e ir así mejorando la inserción de la persona en su ambiente (cualquier ambiente).

Desde esta perspectiva es fácil la apreciación de la drogadicción como el suceso por el cual los mecanismos (diseñados en el individuo para mejorarle su adaptación al entorno) son usurpados con fines espurios que no son sino los de instalarse en el punto de mira de la persona constituyéndose como única meta a la que debería plegar todo su comportamiento. La adicción así no provendría solo de la reiteración del consumo, ni por lo que tal repetición causase, ni tampoco por la tolerancia/dependencia orgánica sino además por haber equivocado nuestro sistema de adaptación al ambiente. Equivocación por la cual la persona será ya en lo sucesivo incapaz de considerar otros ambientes que no sean el de la propia administración de la droga, la cual además vendrá firmemente memorizada por haber sido el último suceso inmediatamente anterior a la brutal estimulación neuronal que el tóxico provocó.

La adicción se dispara desde la primera vez que se administra la droga, y de forma enteramente automática y al margen de nuestra consciencia y voluntad. Éstas sólo tendrán opción de intervenir si la persona se lo propone muy enérgicamente, tanto en el sentido de sobreponerse a la inclinación incoercible que las alteraciones sinápticas le han introducido inmediatamente, como a través de su propia energía reparadora

creando nuevos circuitos aprendidos de adaptación a otros ambientes y modos de vivir.

Es esencial admitir que a todo estado cerebral le corresponde un estado mental y a éste un acontecimiento psicológico, de tal modo que la acción concomitante de los agentes terapéuticos, el psicofármaco y el lenguaje (psicoterapia) irán sumergidos en el punto de mira de Von Gebsattel: "la enfermedad y el hombre que la padece".

Esta sinergia fármaco-psicoterapéutica es imprescindible, ya que se establece una serie de cambios recíprocos para la obtención de un modelo de "no enfermar"; los dos sistemas no sólo se combinan, sino que se hacen presentes en la unidad terapéutica del paciente; la palabra, siguiendo a Valdecasas (1994), está modificando la actividad de receptores, y más todavía, esta modificación bioquímica es proporcional al contenido afectivo que encierra la vivencia o el recuerdo.

El mecanismo de acción del cannabis sobre el SNC hay que buscarlo no sólo por su interferencia en el metabolismo de la serotonina y catecolaminas, sino porque altera de forma inespecífica las propiedades de la membrana neuronal de la misma forma que lo hacen el alcohol y algunos anestésicos; pero sobre todo por incidir específicamente en las estructuras límbicas del cerebro sobre las cuales causa atrofia (Millsaps et al., 1994).

En cuanto al alcohol, como tal tóxico es una droga muy severa, de cuyo riesgo y gravedad la sociedad no ha tomado aún suficiente conciencia, quizá por lo lenta e insidiosamente que se instala su adicción y porque algunas supuestas exigencias sociales nos animan demasiadas veces a ingerirlo.

El alcohol actúa en una doble vertiente: de una parte es un agente sinérgico, es decir,

potencia los efectos inhibidores del GABA (ácido gamma-amino-butírico) en la transmisión nerviosa; de otra alterando las membranas. El etanol tiene la capacidad de intercalarse en los lípidos de la bicapa de las membranas neuronales y desorganizarlas, lo que explicaría las alteraciones propias de la intoxicación aguda; sin embargo, puesto que los lípidos actúan como moduladores de las proteínas embebidas en la bicapa, modificaciones en la fase lipídica podrán alterar la función de esta proteína (tales como transporte de iones, neurotransmisión, etc).

Una de las proteínas de la membrana que por su repercusión funcional más ampliamente se ha estudiado el efecto del etanol ha sido la (Na⁺ K) ATPasa. Esta enzima, cuya actividad depende de los lípidos de su microentorno, es activada por el etanol a bajas concentraciones e inhibida a altas; estudios de la membrana indican que aunque el etanol puede interactuar directamente sobre la proteína, sus principales acciones se ejercen sobre los lípidos que la rodean; tras su consumo crónico se observan cambios adaptativos en la composición y propiedades de los lípidos de la bicapa, transformándose en membranas más rígidas. Esta adaptación llevaría a un funcionamiento "normal" de la membrana en presencia del tóxico (tolerancia celular), y al eliminar el etanol los componentes de la membrana se vuelven a alterar dando como consecuencia la hiperactividad en SNC y produciendo en último término el síndrome de privación, que es la manifestación "principal" de la dependencia.

Todo nos indica que la exposición crónica al etanol afecta a las terminales presinápticas a través de alteraciones en la composición lipídica de los mismos que conllevan alteraciones de las proteínas de membrana indispensables para una adecuada neurotransmisión, hasta provocar una ostensible disfunción neuronal.

Por eso y por su acción bloqueadora o retardadora de la actividad de los lóbulos frontales, cohibe en la persona la consideración de las posibles respuestas negativas que el ambiente le depara ante alguno de sus comportamientos, por lo que eleva el nivel de imprudencia del mismo, volviéndose audaz. Es en esta peculiaridad donde radica el mayor peligro de habituación a su ingesta: en que asociemos la realización de algún acto social o profesional con la bebida para estar "más entonados", porque entonces bastará con que esas situaciones laborales, profesionales o sociales vengan a repetirse con asiduidad para que corramos ya con seguridad un patente peligro de acabar siendo alcohólicos.

La distorsión que introduce en el "ambiente" la persona alcohólica es al mismo tiempo causa y germen del factor de dependencia, creándose un *feed-back* positivo alcohol-respuesta-alcohol, quedando atrapados en la "memoria" de la adicción.

Conclusiones

La droga parece atrapar por su propia naturaleza bioquímica y la de nuestra neurofisiología, a la que provocaría una insalvable equivocación en sus procesos de memorización de las experiencias que la persona va recordando a lo largo de su caminar por diversos entornos.

Tales procesos tienen el obvio propósito de ir logrando una mejor (mayor y más eficaz) adaptación de la persona a las condiciones ambientales en que se desenvuelve, y la droga podría por ciertos automatismos neuroquímicos, venir a desorientar, a desviar tales mecanismos, sustituyendo todos y cualquier intento de adaptación a diferentes ambientes con el único fin de plegarse a su consumo como el único ambiente al que la persona debería acomodarse...; es la "esclavitud" absoluta y fóbicamente defen-

dida (autodefendida) que provoca en el adicto.

Más aún, como semejantes automatismos neuroquímicos aparecen desde el mismo instante en que la droga se hace presente, todo parece indicar que la adicción es un resultado autónomo e inmediato producido por la enérgica memorización que el tóxico desencadena, independientemente del hábito que venga causado por la reiteración en drogarse, e igualmente al margen de que la repetición del suministro origine fenómenos de dependencia-abstinencia.

La estimulación eléctrica o química de áreas del hipotálamo dificulta los aprendizajes que posteriormente quisiéramos llevar a cabo, y como estamos trabajando con la hipótesis de que la memorización se soporta sobre cambios en la estructura de la sinapsis sería concordante con la hipótesis de que tales estimulaciones han introducido fuertes cambios sinápticos, los cuales se van a mostrar después renuentes a ser borrados o alterados para dar paso a nuevos enlaces que vinieran a sustentar físicamente el recuerdo de la nuevas experiencias o informaciones.

Bibliografía

- Aguilar, J.S.; Criado M.; De Rob C.** (1979). Pre and post-synaptic localization of central muscarinic receptors. *Evr. J. Pharmacol* 57. pp. 227-230.
- Alpern, H.; Jackson, S.** (1980). Estimulantes y depresores: Efectos farmacológicos sobre la memoria. *Psicofarmalogía a los 30 años de progreso*. Ed. Epax. pp 747-758.
- Abraham W.C. et al.** (1993). *Neurosci.* 56 pp. 717.
- Barrios G.E.; Quemada J.I.** (1995). Neuropsiquiatría del daño cerebral: aspectos conceptuales. *Monografías en Psiquiatría VII* (6), pp. 3-7.
- Baudry, M. et al.** (1993). *Synaptic plasticity: molecular, cellular and functional aspects*. ed: The Mit Press.
- Barnes** (1979). The biochemistry of memory. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 93. pp 74.
- Burgen, A.S.U.; Hiley, C.F.; Young, J.M.** (1974). The properties of muscarinic receptors in mammalian cerebral cortex. *Br. J. Pharmacol.* 51. pp. 279-285.
- Bliss, T.; Lomo, T.** (1973). Long-lasting potentiation of synaptic transmission. *J. Physiol. London* 232 pp. 331-356.
- Blumm, K.; Noble, E.P.; Montgomery, A.** (1990). Neurobiological models. *JAMA* 263 pp. 2055-2060.
- Dugueul, R.** (1976). *Physiologie du Système Nerveux*. Chp. XVI-KAYSER pp. 1455.
- Conde-Sendín, M.A.; Gonzalez-Hernandez, T.** (1994). Oxido nítrico: una molécula para la década del cerebro. *Farmacología del SNC*. Vol. 8. Núm. 3.
- Creutzfeldt** (1963). *The activity of neurons in the amygdale of the cat following afferent stimulation*. Ed. Elsevier, vol. 3 pp. 31-49.
- Codina Salada, J.** (1989). Relación estructura-función de las subunidades de las proteínas G. *Rev. R.A. de Medicina*, 4 pp. 165-167.
- Delacour J.** (1982). *Neurobiología del aprendizaje*. Hasson S.A. Francia Chap. I, pp. 1-12.
- Enebral Casares F.** (1995). Memoria y drogas. *La Recherche* 150 pp. 818-821.
- Fregnac I.** (1994). Las mil y una vidas de la sinapsis de Hebb. *La Recherche* 150, pp. 854-856.
- Gluck M.A.; Granger R.** (1993). Computational Models of the neural bases of learning and memory. *Annu. Rev. Neurosci.* 16 pp. 667.
- Goldman-Rakic P.** (1993). La memoria funcional y la mente. En: *Mente y cerebro*. Ed. Scientific American Barcelona, pp. 75-83.
- Gabilondo A.M.; Meana J.J.; Barturen F.** (en prensa). "mu" opioid receptor and "alfa" adrenergic receptor in the post-mortem brain of heroin addicts. *Psychopharmacology*.
- Hernández-Collados, A.; Sánchez-Turet M.**

- (1995). Efectos de deterioro cognitivo en fase de absorción de dosis bajas de alcohol. *Addicciones* 1 (7), pp. 36-37.
- Holland, M.; Heinemans, S.** (1995). Cloned glutamate receptors. *Ann Rev. Neurosci* 17, pp. 31-108.
- Healy, S.D.** (1994). La memoria y la adaptación. *La Recherche*, 150, pp. 838-839.
- Jacob, F.** (1994). L'irresistible ascension des gènes fox. *Medicine/Science*, 10, pp. 145.
- Koob, G.F.; Bloom, F.E.** (1988). Cellular and molecular mechanisms of drug dependence. *Science* 242, pp. 715-723.
- Litelton, J.M.** (1991a). *Alcohol and the central nervous system*. Ed. T. Norman Palmer.
- Litelton, J.M.** (1991b). *The molecular pathology of alcoholism*. Department of Biochemistry U. of Western Australia. Oxford University Press, pp. 238-253.
- Lidenlaub, E.; Squire L.R.** (Eds) (1990). *The biology of memory*. Ed.: Schattner. Verloj.
- Luria, A.R.** (1988). Las tres unidades funcionales. En: *El cerebro en acción*. Ed. Martínez Roca. Barcelona, pp. 43-99.
- Lynch, G.; Baudry, M.** (1984). The biochemistry of memory a new and specific hypothesis. *Science* 224, pp. 1058-1063.
- McBain, C.J.; Maller, M.L.** (1994). NMDA receptor structure and function. *Physiol. Rev.* 74. pp.-723-760.
- Millsaps, Ch.L. et al.** (1994). Neuropsychological effects of chronic cannabis use on memory and intelligence of adolescents. *Journal of Child. Adolescent substance abuse*. vol. 1.3. pp 51-53.
- McGaugh, J.; Weinberger, N.M.; Lynch, G.** (1990). *Brain organization of memory: cells systems and circuits*. Ed.: Oxford University Press.
- Mensulan, M.M.** (1986). Frontal cortex and behavior. *Ann. Neurol.* 4 pp. 320-325.
- Nestler, E.J.** (1992). Molecular mechanisms of drugs addiction. *J. Neurosci* 12 pp. 2439-2450.
- Nazakawa, K.** (1993). *Neuro Reports* 4 pp. 1275.
- Nicoll, R.A.; Malenka, R.C.; Kaner, J.A.** (1990). Functional comparison of neurotransmitter receptor subtypes. *Physiol. Rev.* pp 369-392.
- Porjesz, B.; Begwter, H.** (1983). *Brain dysfunction and alcohol: In the pathogenesis of alcoholism. Biological factors*. Kissin B. y Begleiter H. (Eds). Plenum Press New York, cap 11, pp 415-483.
- Poeck, K.** (1965). Das limbische asystem die betedung das sogennaten rhinencephalon bein menschen. *Dtsch. Med. Wsche.* 90, pp 131-135.
- Rubio-Sánchez, J.L.** (1995). *Indicadores biológicos. Nuevas perspectivas en psiquiatria biológica*, pp 77-87.
- Rousso, J.** (1990). Psychoterapy and alcoholism counseling: toward and integration of two separate treatment modalities. *Alcohol Heat.* Q-7, pp 81-86.
- Snyder, H.** (1993). *Drogas y cerebro*. Ed.: Pr. Cientif. S.A. Barcelona, pp 154.
- Snyder, H.** (1992). Nitric oxide: first in a new class of neurotransmitters. *Science* 257. pp 494-496.
- Swanson, P.; Teyler, T.; Thompson, R.F.** (1982). The biochemistry of memory: a new specific hypothesis. *Science* 224, pp 1058-1063.
- Tracy, J.; Bates, M.E.** (1994). Models of functional organization as a method for detecting cognitive deficits: data from a sample of social drinkers. *Journal of Studies on alcohol.* 6-55. pp 733-736.
- Terol, A.** (1985). Modulación de receptores muscarínicos por indoles pineales. Aprendizaje y memoria. Tesis doctoral. Dept. de Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad de Valencia, pp. 1-20; 53-59.
- Teyler, T.J.; Discenna, P.** (1987). Long-term potentiation. *Annu. Rev. Neurosci.* 10. pp 131-161.
- Valdecasas, F.G.** (1994). La informática celular. *Rev. R.A. Medicina* 9. pp 179-182.
- Valdecasas, F.G.** (1994). Psiquiatria y Farmacología. *Rev. R.A. Medicina* 9, pp. 179-182.
- Valdecasas, F.G.** (1990). El procesamiento de la memoria y las propiedades de los

receptores EEA. *Rev.R.A.Medicine* 5, pp. 131-140.

Valverius, P.; Borg, S. (1989). Beta adrenergic receptors binding in brain of alcoholics. *Exp Neurol*, 105, pp 280-286.

Vinogradova, O.S. (1970). *Registration of information and the limbic system*. Ed. Cambridge Press, pp. 95-140.

Widlöcher, D. (1995). El cerebro y la vida mental. *La Recherche* 163, pp. 1080-1081.

Wittington, M.A.; Little, J.J. (1991). A calcium channel antagonist stereoselectively decreases ethanol withdrawal hyperexcitability but not that due to bicuculline in hippocampal slices. *Br.J. Pharmacol* 103, pp 1313-1320.

Yamamura, H.Y; Snyder, S.H. (1974). Muscarinic cholinergic binding in rat brain. *Proc.Natl.Acad.Sci., USA*, 71 pp. 1725-1729

Yamamura, H.Y.; Snyder, S.H. (1974). Post-synaptic localization of muscarinic cholinergic receptor binding in rat hippocampus. *Brain. Res.* 78, pp. 320-326.

Zhuu, F.C.; Pu, C.F (1994). Serotonergic neurons in the alcohol preferring rats. *Alcohol* 11. 5, pp. 397-403.