

Procedimientos, técnicas y comunicaciones en medicina molecular, otorrinolaringología y anestesiología

Medicina molecular

Non multum set multa et nos mutamur

Vigabatrín: ¿Prototipo del tratamiento farmacológico de la adicción a drogas?

Cor. M.C. Mario Castañeda, Gral. Bgda. M.C. Jorge Islas Marroquín

En la presente década se ha podido construir un fuerte edificio de conocimientos con respecto a las propiedades bioquímicas, farmacológicas y fisiológicas de una veintena de drogas adictivas que exacerbaban o causan una serie de problemas psiquiátricos y médicos donde varios neurotransmisores y sus transportadores juegan un papel importante.

Los transportadores de neurotransmisores son proteínas que terminan la señal transmisora interneuronal por la rápida remoción del neurotransmisor de la hendidura sináptica, regresándolo hacia la terminal presináptica. El bloqueo de estos transportadores provoca un aumento en la concentración extracelular del neurotransmisor quien rebosa, en estas condiciones, la hendidura sináptica. Los cambios en concentración pueden ser medidos por técnicas de microdiálisis a través de cánulas insertadas en el sistema nervioso central (SNC) de animales experimentales que pueden posteriormente ser observados en su conducta. La cocaína bloquea a los transportadores de dopamina (DA), serotonina (SER) y norepinefrina (NE), y aumenta DA en el estriado y en el núcleo *accumbens* («el reclinado»). Las drogas que bloquean el transportador de DA (DAT) inducen la conducta de autoadministración en animales experimentales. Las que inhiben los de SER (SERT) y de NE (NET) fallan en la producción de esta inducción. Las lesiones de los circuitos DAérgicos del sistema límbico y del *accumbens* (NAcc) impiden el desarrollo de la conducta de autoadministración en tanto que aquellas de los otros dos sistemas (SER y NE), no muestran ningún efecto en dicha conducta. Los antagonistas a receptores de DA atenúan esta conducta, y, ¡los agonistas son autoadministrados cuando se sustituyen por cocaína! Antagonistas y agonistas de los receptores de las otras dos monoaminas no producen tales efectos.

Otras moléculas que conviene mencionar son las endorfinas cuyos diferentes receptores, en especial los μ , se encuentran en neuronas de los llamados centros de recompensa y hay indicaciones que para el desarrollo de autoadministración o dependencia, es necesaria la existencia conjunta de DA, gamma amino butírico (GABA) y endorfinas; lo cual sucede en el tegmento ventral (TV) y en el NAcc, y no en otras estructuras relacionadas con la percepción dolorosa.¹

Los datos anteriores, relatados en forma sucinta, forman la base del pensamiento adicción-dopamina. Los esfuerzos en la aplicación médica de estos conocimientos para intentar tratar el abuso, la adicción y el síndrome de abstinencia, con especial enfoque a cocaína (cuyo consumo está en aumento), se han orientado hacia tres diferentes estrategias: a) análogos de cocaína con gran afinidad a DAT que compitan con éxito en el enlace a la droga, b) vacunas que bloqueen la entrada de la droga al SNC para prevenir los efectos centrales, y c) identificación de sistemas transmisores que modulen la concentración extracelular de DA en el SNC.

Las neuronas DAérgicas del sistema límbico en el área del TV (parte de los centros de recompensa) proyectan al NAcc. De manera recíproca, las neuronas GABAérgicas del NAcc y del pálido ventral proyectan a su vez sobre las DAérgicas del TV, y, su estimulación tienen un efecto *inhibitorio*. Una organización y funcionamiento similares existe entre las conexiones DAérgicas de la sustancia negra reticulada y las GABAérgicas del cuerpo estriado. Lo anterior produce que las señales de DA sean reguladas a través de las vías GABAérgicas y, por tanto, la manipulación de GABA podrá afectar los niveles de DA. La inhibición del catabolismo de GABA aumenta sus concentraciones y el uso de inhibidores de la enzima catabólica principal, la GABA transaminasa (GABA-T), es exitoso en esta acción. Uno de ellos, y usado en epilepsia, el gamma vinil GABA (GVG o vigabatrín), es un inhibidor específico de GABA-T, cruza la barrera hematoencefálica y aumenta las concentraciones endógenas de GABA en función de la dosis.² La cocaína es un estimulante psicomotor. La administración crónica de GVG aumenta la liberación vesicular y la no vesicular de GABA en las terminales neuronales y atenúa los aumentos tanto de DA en el NAcc y en el estriado como el de la actividad motora producidos por cocaína.³ El trabajo de este último grupo se ha extendido a monos rhesus y datos recientes (no publicados) parecen mostrar que GVG, además de atenuar la autoadministración, no es adictiva como las otras drogas terapéuticas y no causa ni intolerancia ni síndrome de abstinencia. Además, bloquea la adicción a nicotina en el ratón.

El probable éxito de GVG en la clínica pudiera quizá ser matizado por datos nuevos obtenidos en el ratón nulo para DAT. Dado que DAT constituye el mecanismo depurador principal de la DA liberada, estos ratones muestran niveles elevados de DA e hiperactividad (en concordancia con las relación DA-actividad motora). En consecuencia, dejan de responder a los efectos locomotores inducidos por cocaína o anfetaminas.⁴

Los otros dos efectos de cocaína, la preferencia por lugares físicos relacionados con la administración previa de cocaína y la autoadministración, no son afectados.⁵ La última conducta no se debe a un aumento extra de DA inducido por cocaína pues los altos niveles previos de DA no aumentan más con la administración de cocaína. Uno de los cambios tempranos provocados por cocaína es la expresión del gen *c-fos* en el estriado y en el NAcc. Los ratones nulos para DAT no presentaron esta inducción de *c-fos* en esos dos sitios (aunque sí en la corteza piriforme y en el núcleo olfatorio); dicho resultado negativo podría ser explicado por la adaptación previa a los niveles altos de DA. De manera interesante, el enlace de un análogo de cocaína (usado para localizar los lugares de enlace de la cocaína) fue importantemente reducido por un inhibidor de SERT (el de NET no tuvo efecto); aunque el ratón nulo para SERT puede ser condicionado para la preferencia por lugares físicos.⁶ Por tanto, SERT modula los efectos de cocaína. La cocaína además, bloquea los canales del ión sodio regulados por voltaje. Por otro lado, la estimulación de las vías del glutamato hace más estable la respuesta de adicción.

Neuronas de corteza cerebral, hipocampo y amígdala liberan glutamato en el NAcc y las lesiones de corteza prefrontal previenen la sensibilización a anfetamina.⁷ El acamprosato (usado para la adicción a EtOH) bloquea la estimulación producida por glutamato pero el bloqueo del receptor de glutamato inhibe la memoria y produce alucinaciones, tal como lo hace PCP (fenciclidina) quien es inhibidor de glutamato. El desarrollo futuro de drogas antiadictivas quizá tenga que tomar en cuenta a más de un neurotransmisor. Los resultados clínicos con GVG (en progreso), serán todavía más interesantes en cuanto a investigación.

Referencias

1. Cohen S. The chemical brain. In: The neurochemistry of addictive disorders. Ed. Care Institute, Irvine, Calif. 1988, pp 11-74.
2. Jung MJ, Kippert B, Metcalf BW, Bohlen P, Schechter PJ. Gamma-vinyl GABA (4-amino-hex-5-enoic acid), a new selective irreversible inhibitor of GABA-T: Effects on brain GABA metabolism in mice. *J Neurochem* 1977; 29: 787-802.
3. Morgan AE, Dewey SL. Effects of pharmacological increases in brain GABA levels on cocaine-induced changes in extracellular dopamine. *Synapse* 1998; 28: 60-65.
4. Giros B, Jaber M, Jones SR, Wightman RM, Caron MG. Hyperlocomotion and indifference to cocaine and amphetamine in mice lacking the dopamine transporter. *Nature* 1996; 379: 606-612.
5. Rocha BA, Fumagalli F, Gainetdinov RR, Jones SR, Ator R, Giros B. Cocaine selfadministration in dopamine-transporter knockout mice. *Nature Neurosci* 1998; 1: 132-137.
6. Sora I, Wichems C, Takahashi N, Li X-F, Zeng Z, Revay R. Cocaine-reward models: conditioned place preference can be established in dopamine- and in serotonin-transporter knockout mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 7699-7704.
7. Wickelgreen I. Teaching the brain to take drugs. *Science* 1998; 280: 2045-2047.