

# Farmacodinamia de las principales drogas capaces de engendrar farmacodependencia que se usan en Venezuela

Dr. Francisco C. Herrera

Miembro Correspondiente Nacional

## INTRODUCCIÓN

Droga es toda sustancia que produce un cambio en las funciones biológicas como resultado de su acción química (1). Más modernamente la palabra ha adquirido entre los profanos una connotación más restringida y hasta peyorativa debido al empleo abusivo de ciertos agentes químicos estimulantes o depresivos que pueden crear dependencia. En el ámbito forense y policial se ha restringido el término droga a este tipo de agente químico. El Comité de Expertos de la OMS en Drogas Toxicomanígenas ha recomendado que los términos habituación y toxicomanía se sustituyan por dependencia (2).

En general, los efectos de la mayoría de las drogas (*sensu lato*) resulta de la interacción de las moléculas del agente químico con componentes macromoleculares del organismo denominados receptores (3). Estos receptores están localizados fundamentalmente en la superficie de las células.

### Bases generales de la farmacodinamia

La probabilidad de que una molécula de un agente farmacológico se encuentre en un instante dado frente a un punto de la membrana de una célula, es proporcional al número de moléculas y, en consecuencia, a su concentración en la vecindad de la célula. Igualmente para los receptores, la probabilidad de que un receptor libre (no ocupado por droga) se encuentre en ese mismo punto e instante es proporcional al número de receptores libres.

En la Figura 1 se analiza esta situación. Según la teoría de Clark (4), la probabilidad de que dos eventos ocurran simultáneamente está dada por el producto de las probabilidades de que ocurran por separado. Si denotamos por  $p$  la fracción de receptores ocupados, la fracción de receptores libres será dada por  $1-p$  (por ejemplo: si  $p$  representa 1/4 de los receptores  $1-p$  corresponderá a 3/4 de los receptores).

$$TA = \frac{dp}{dt} = k_1 D (1-p) - k_{-1} p \text{ donde}$$

tasa de acumulación de receptores ocupados      tasa de formación de receptores ocupados      tasa de disociación

$p$  = proporción de receptores ocupados

$D$  = Concentración de droga

Cuando la tasa de formación = tasa disociación

$$TA \text{ (tasa de acumulación)} = 0$$

$$TA \text{ (tasa de acumulación)} = 0$$

y

$$k_1 D (1-p) = k_{-1} p$$

$$k_1 D - k_1 D p = k_{-1} p$$

$$k_1 D = p + k_{-1} D p$$

$$k_1 D = p (k_{-1} + K_1 D)$$

$k_1$  = "afinidad"  
 $k_{-1}$  = fracción de  $p$  por unidad de tiempo

$$\therefore p = \frac{k_1 D}{k_{-1} + k_1 D} = \frac{D}{\frac{k_{-1}}{k_1} + D}$$

$$K_M = \frac{k_{-1}}{k_1}$$

$$\therefore p = \frac{D}{K_M + D}$$

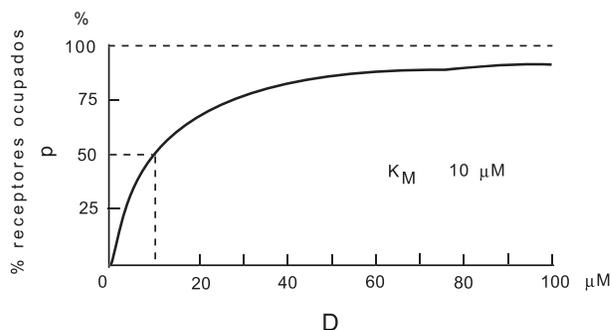


Figura 1. Análisis de la cinética de la interacción droga-receptor. Para mayor información, véase el texto.

Presentado en la Academia Nacional de Medicina el día 12 de noviembre de 1998 en el Foro: "Estado actual de la lucha antidrogas en Venezuela".

Así pues, la probabilidad de que una molécula de la droga ocupe un receptor libre será proporcional al producto del número o concentración de moléculas de la droga,  $D$ , por el número (concentración en la membrana) de receptores libres  $(1-p)$ .

Este producto,  $D(1-p)$ , dará la tasa de formación de complejos droga-receptor,  $p$ .

Como la interacción droga-receptor es reversible, los complejos  $p$  pueden regresar al contingente de  $1-p$ .

De esta forma, para calcular la tasa de acumulación de complejos droga-receptor,  $dp/dt$ , a la tasa de formación o de complejos droga-receptor,

$$k_1 D (1-p),$$

hay que restarle la tasa de disociación de los complejos

$$k_{-1} p;$$

para así obtener  $dp/dt$ , la tasa de acumulación de complejos droga-receptor:

$$dp/dt = k_1 D (1-p) - k_{-1} p.$$

$k_1$  es el coeficiente de proporcionalidad que describe la tasa de formación de complejos droga-receptor por unidad de tiempo y de concentración, por lo tanto sus unidades son  $\text{tiempo}^{-1} \text{concentración}^{-1}$ ;  $k_{-1}$  describe la tasa de disociación de complejos droga-receptor por unidad de tiempo y su unidad es  $\text{tiempo}^{-1}$ .

Cuando la tasa de disociación se hace igual a la formación,

$$k_1 D (1-p) = k_{-1} p,$$

la tasa de acumulación de  $p$ ,  $dp/dt$ , se hace cero y el número de receptores ocupados,  $p$ , alcanza un valor constante, se alcanza el equilibrio.

La expresión para  $p$ , cuando la tasa de formación iguala la tasa de disociación de complejos droga-receptor, de modo que la tasa de acumulación de  $p$ ,  $dp/dt$ , se ha hecho cero, es muy simple y se obtiene despejando a  $p$  de la expresión anterior:

$$p = k_1 D / (k_1 + k_{-1} D)$$

$$p = D / (K_M + D)$$

donde  $K_M$ , la constante de Michaelis, viene dada por el cociente  $k_{-1}/k_1$ . Se llama constante de Michaelis en honor a Leonor Michaelis quien, con la colaboración de Maud L. Menten, describió esta simplísima relación para la dinámica enzimática en bioquímica o de la interacción droga-receptor en farmacología (5).

La magnitud del efecto farmacológico de una droga es proporcional a la fracción  $p$  de receptores ocupados.  $K_M$  equivale a la concentración de droga que produce  $1/2$  del efecto máximo.

No obstante, en el organismo entero la situación es mucho más compleja. Aquí entran en consideración factores farmacocinéticos:

- la droga administrada debe distribuirse en el plasma;
- las drogas se adsorben sobre componentes del plasma y no necesariamente se hallan en solución simple;
- las drogas, para actuar en el sistema nervioso central, deben franquear la barrera hematoencefálica;
- finalmente, son metabolizadas y excretadas.

Todo lo anterior influye sobre la biodisponibilidad de la droga para los receptores en general y de los neuronales en particular. Una vez captada por los receptores, la droga ejerce su efecto farmacológico.

### Mecanismo específico de acción de las drogas adictivas

La cocaína, las anfetaminas, los opiáceos, la nicotina y el alcohol étílico causan adaptaciones modulares de larga duración, si no permanentes, en tres tipos de sistemas neuronales:

- aquellos reguladores del sistema nervioso autónomo y de otras funciones somáticas de los cuales dependen los síntomas de la dependencia física: etanol y opiáceos,
- sistemas involucrados en el comportamiento motivado lo cual conduce a la pérdida del control y del comportamiento volitivo: todas las drogas adictivas;
- sistemas que producen poderosos recuerdos asociativos que inducen el ansia por la droga y conducen a la adicción y recaída aun en individuos detoxificados; vía dopaminérgica mesolímbica.

De las drogas adictivas comunes sólo los opiáceos y el etanol interaccionan con neuronas que causan dependencia somática (sistema a).

Todas las drogas adictivas activan y producen alteraciones a largo plazo de circuitos dopaminérgicos que controlan circuitos volitivos (sistema b).

El substrato neurológico principal del reforzamiento de la conducta adictiva reside en la vía dopaminérgica que se extiende desde el área tegmental ventral del mesencéfalo hasta el núcleo accumbens, asociado al sistema límbico (6).

La cocaína, los opiáceos, la nicotina y el etanol fueron descubiertos en plantas o como productos de la fermentación. Actúan como reforzadores porque imitan o incrementan la acción de neurotransmisores de la vía involucrada en la sensación de recompensa. En el presente trabajo se revisarán someramente los mecanismos de acción y adicción de la cocaína y los opiáceos.

### Mecanismo de acción de la cocaína

La cocaína inhibe la recaptación de la dopamina liberada por los terminales nerviosos que hacen sinapsis en el núcleo accumbens. La cocaína se une fuertemente al transportador presináptico de la dopamina e impide su recaptación por las terminaciones presinápticas. La amina se acumula en el espacio sináptico donde alcanza altas concentraciones que conducen a la descarga de neuronas adyacentes. Los efectos consecuentes constituyen el “viaje” de la cocaína (7).

Estudios con distintos agonistas (o análogos) de la dopamina por sus efectos indirectos han permitido identificar, hasta el año 1994, cinco tipos de receptores activan neuronas distintas (8): D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub> y D<sub>5</sub>. Algunos de estos receptores activan neuronas que producen saciedad; otros receptores activan neuronas que inducen el ansia por la droga.

Los agonistas del primer tipo podrían ser útiles en el tratamiento de la drogadicción (7, 9,10).

El proceso subyacente a la adaptación a largo plazo de las neuronas al bombardeo continuo de la cocaína y que constituye la base farmacológica del mecanismo adictivo se muestra en la Figura 2.

A la izquierda se presenta una neurona virgen en su primer contacto con la cocaína. Esta neurona normalmente libera dopamina (es una neurona dopaminérgica). En presencia de cocaína la dopamina liberada no es recaptada por los terminales de la neurona (debido al bloqueo por la cocaína del transportador que realiza la recaptación) y la dopamina se acumula en grandes cantidades en el espacio sináptico con las consecuentes intensas respuestas dopaminérgicas.

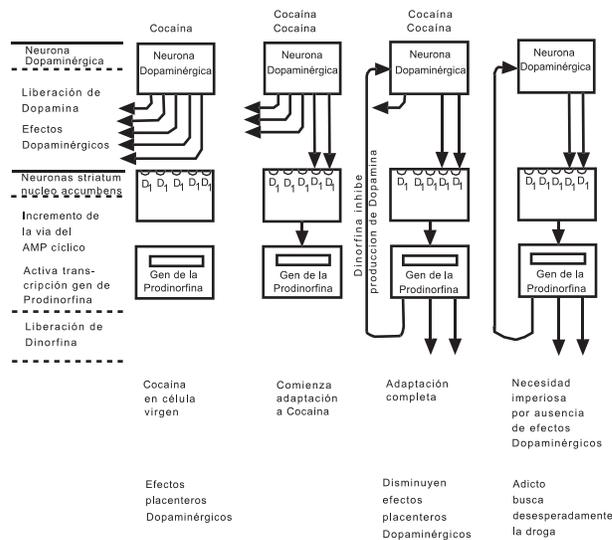


Figura 2. Fundamentos farmacológicos del mecanismo adictivo. Para mayor información, véase el texto.

En la segunda secuencia de izquierda a derecha, la neurona dopaminérgica, que ya ha sido expuesta a la cocaína, recibe una segunda dosis. La neurona libera dopamina que no es recaptada, parte de la dopamina liberada produce sus efectos dopaminérgicos y parte pasa a estimular receptores (posiblemente del tipo D<sub>1</sub> que inducirían al ansia por la droga) en neuronas del striatum y del núcleo accumbens con la consecuente estimulación de la vía del AMP cíclico de estas neuronas; esto a su vez activa la transcripción del gen de la prodinorfina que comienza la adaptación a la cocaína.

En la tercera secuencia de izquierda a derecha la dinorfina, un péptido opioide de origen endógeno es generada a partir de la prodinorfina y transportada a terminales nerviosos que liberan en la proximidad de los terminales que liberan dopamina. La dinorfina inhibe la liberación de la dopamina y deja sólo un pequeño remanente de esta última. De este modo disminuyen notablemente los efectos placenteros dopaminérgicos. Esta etapa constituye la adaptación completa.

Finalmente, la cuarta secuencia: si se suspende la administración de cocaína, la liberación de dopamina desciende a valores inferiores a los normales ya que persiste la acción inhibitoria de la dinorfina que, al sumarse a la falta de cocaína,

causará un descenso muy marcado de la concentración sináptica de dopamina. En otras palabras, se suman los efectos inhibitorios de la dinorfina, la cual persiste debido a la activación del gen de su precursor, y la disminución de la acumulación de dopamina liberada por la falta del efecto inhibitorio de la cocaína sobre el proceso de recaptación. El adicto busca desesperadamente la droga por ausencia de los dopaminérgicos cuya necesidad se hace imperiosa (6).

### Mecanismo de acción de los opiáceos

Los opiáceos actúan a través de un mecanismo algo diferente. Los opiáceos imitan la acción de las encefalinas, péptidos de origen endógeno, entre los cuales se encuentra la dinorfina mencionada anteriormente, cuya acción fisiológica está relacionada con la percepción del dolor.

La Figura 3, (redibujada de (11)) muestra la distribución de receptores  $\mu$  para los opiáceos en un corte parasagital de un cerebro de rata. Los diferentes tipos de sombreado corresponden a la densidad de receptores (ver clave en la Figura). Los puntos muestran la localización de las células que expresan ARNm para la síntesis de dichos receptores. Los sitios de síntesis no necesariamente se correlacionan con la densidad de receptores. Así, los núcleos de la base tienen una alta densidad de células sintetizadoras pero una baja densidad de receptores. En el tálamo óptico ambos son muy altos. El área límbica es intermedia. En el cerebelo no hay receptores ni células sintetizadoras.

Los opiáceos, al igual que las encefalinas endógenas, pueden actuar directamente sobre el núcleo accumbens o pueden actuar a través de un mecanismo más complejo como se muestra en la Figura 4 (redibujada de (6)). En el área tegmental ventral del mesencéfalo existen neuronas que liberan el neurotransmisor ácido  $\gamma$ -amino butírico, neuronas GABA-érgicas, que mantienen inhibidas a neuronas dopaminérgicas. Al liberarse encefalina de la neurona de la izquierda, el opioide se une a receptores  $\mu$  lo cual reduce la liberación de GABA por parte de la neurona liberadora de GABA y se desinhibe la neurona dopaminérgica. La dopamina liberada actúa sobre la neurona del núcleo accumbens que genera la recompensa cerebral (6).

El efecto adictivo y la dependencia se explican por adaptaciones o cambios duraderos en la función cerebral. El locus coeruleus de la zona dorsal de la protuberancia y otros núcleos noradrenérgicos constituyen la vía final común del síndrome adictivo. Neuronas del locus coeruleus controlan funciones autonómicas y somáticas de la reacción de emergencia de Cannon. Estas neuronas poseen receptores  $\mu$  para la morfina y los opiáceos endógenos.

La Figura 5 (redibujada de (6)) muestra el substrato neuronal de la dependencia física a los opiáceos. En la parte superior (a) se muestra la acción de los opiáceos sobre una neurona del locus coeruleus de un sujeto no-dependiente. Esta neurona exhibe una excitabilidad intrínseca que depende de un canal marcapaso de sodio activado por la vía del AMP-cíclico. Los opiáceos actúan a través del receptor  $\mu$  y de la proteína inhibidora  $G_i$  que inhibe la producción del AMP-cíclico y se activa el canal inhibitorio de potasio. El resultado final es la reducción de la excitabilidad de la neurona.

En la parte inferior (b) se observa el efecto a largo plazo de los opiáceos. El bombardeo continuo por opiáceos aumenta la actividad de la cascada del AMP-cíclico así como la actividad de la quinasa proteica A (PKA). Ésta fosforila el canal marcapaso de sodio y aumenta su eficacia. Al mismo tiempo, el receptor  $\mu$  se desacopla del canal inhibitorio, hiperpolarizador, de potasio lo cual impide su apertura y aumenta aún más la hiperexcitabilidad neuronal debida a la actividad del marcapaso de sodio. Aumenta así la excitabilidad intrínseca de la neurona.

Así pues, la administración aguda de opiáceos reduce la tasa de descarga de la neurona y disminuye la actividad espontánea del marcapaso.

En la administración crónica, la tasa de descarga, disminuida por la exposición inicial al opiáceo, aumenta progresivamente hasta alcanzar su tasa normal por el efecto compensatorio debido a la hiperactivación de la cascada del AMP-cíclico y la PKA. El opioide mantiene enmascarada esta hiperexcitabilidad. Al ser discontinuado desaparece el freno, y se manifiesta la hiperexcitabilidad con un aumento dramático de la tasa de descarga. Este incremento de la tasa de descarga ha sido correlacionado experimentalmente con los síntomas físicos del síndrome de abstinencia.

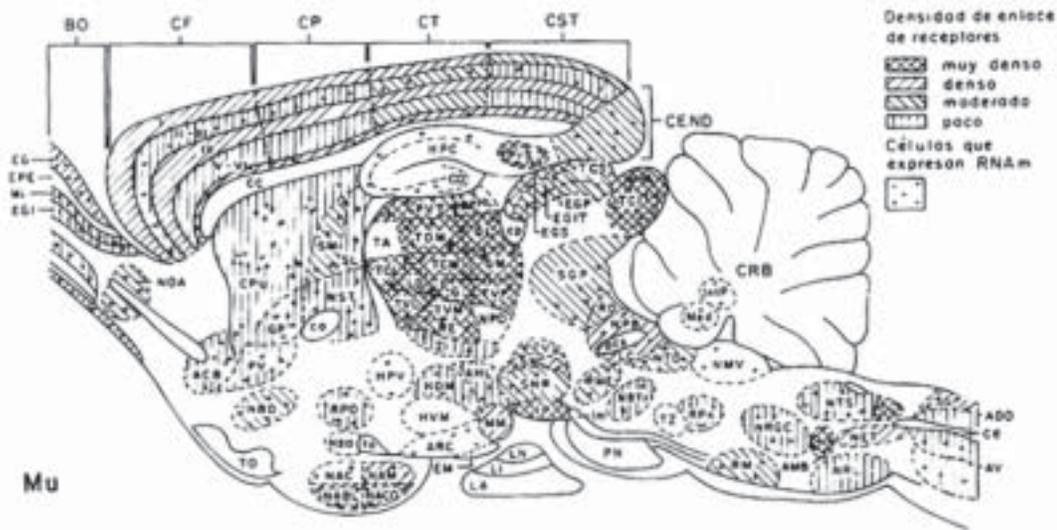


Figura 3. Distribución de receptores  $\mu$  para los opioides en un corte parasagital de cerebro de rata. Los diferentes tipos de sombreado corresponden a la densidad de los receptores (ver clave en el dibujo). Los puntos muestran la localización de células que expresan mRNA para dichos receptores.

**Clave para identificación de las estructuras anatómicas:**

ACB, nucleus accumbens; ADO, columna posterior, medula spinalis; AHL, area hypothalamica lateralis; AMB, nucleus ambiguus; ARC, nucleus arcuatus hypothalamicus; AV, columna anterior, medula spinalis; BO, bulbus olfactorius; ca, comissura anterior; cc, corpus callosum; CD, gyrus dentatus; ce, canalis centralis; CEND, area entorhinalis; CF, cortex frontalis; cp, comissura posterior; CP, cortex parietalis; CPU, caudatus-putamen; CRB, cerebellum; CST, corteza estriada; CT, cortex temporalis; EG, stratum glomerulosum, bulbus olfactorium; EGI, stratum granulare intermedium, bulbus olfactorius; EGIT; stratum griseum intermedium, colliculus superior; EGP, stratum griseum profundus colliculus superior; EGS, stratum griseum superior, colliculus superior; EM, eminentia mediana; EMI, stratum mitrale, bulbus olfactorius; EPE, striatum plexiformis externum, bulbus olfactorius; G, nucleus gelatinosus thalamus; GL, corpus geniculatum laterale; GM, corpus geniculatum mediale; GP, globus pallidus; HDM, nucleus dorsomedialis hypothalami; HL, habenulae lateralis; HM, habenulae medialis; HPC, hippocampus; HPV, nucleus paraventriculares hypothalami; HVM, nucleus ventromedialis hypothalami; IntP, nucleus interpositus; IP, nucleus interpeduncularis; LA, lobus anterior hypophyseus; LC, locus coeruleus; LD, nucleus lateralis dorsalis thalamus; LI, lobus intermedium hypophyseus; Im, lemniscus medialis; LN, lobus posterior hypophyseus; Med, nucleus cerebellaris medialis; MM, corpus mamillare; NABL, nucleus amygdaloideum basolateralis; NAC, nucleus amygdaloideum centralis; NACO nucleus amigdaloideum corticis; NAM, nucleus amygdaloideum medialis; NBD, nucleus tractus diagonalis; NET, nucleus spinalis trigeminum; NMV, nucleus vestibularis medialis; NOA, nucleus olfactorium anterior; NPB, nucleus parabrachialis; NPO; nucleus posterior thalami, NRGC; nucleus reticularis gigantocellularis; NRL, nucleus reticularis lateralis; NSO, nucleus supraopticus hypothalami; NST, nucleus stria terminalis; NSTr, nucleus sensorius nervi trigemini; NTD, nucleus tegmenti dorsalis; NTS, nucleus tractus solitarii; pcs, pendunculus cerebellaris superior; PN, pons; PrS, presubiculum; PV, pallidus ventralis; PVT, nucleus paraventricularis thalami; RD, rafe dorsalis; RE, nucleus reuniens thalami; RM, raphe magnus; RME, raphe medius; RPN, formatio reticularis, pons; RPO, area preoptica; SG, substantia gelatinosa medulla spinalis; SGP, substantia grisea centralis; SL, septum lateralis; SM, septum medialis; SNC, substantia nigra, pars compacta; SNR, substantia nigra pars reticulata; TA, thalamus anteriodorsalis; TCI; colliculus inferior; TCL, nucleus centrolateralis, thalami; TCM, nucleus centromedialis, thalami; TCS, colliculus superior; TDM, nucleus dorsomedialis, thalami; to, tractus opticus; TO, tuberculum olfactorium; TV, tegmentum ventriculi; TVL, nucleus ventralis intermedium thalami; TVM, nucleus ventralomedialis, thalami; TPVP, nucleus ventralis posterior, thalami; TZ, nucleus corporis trapezoidei; ZI, zona incerta. Redidujado de (11).

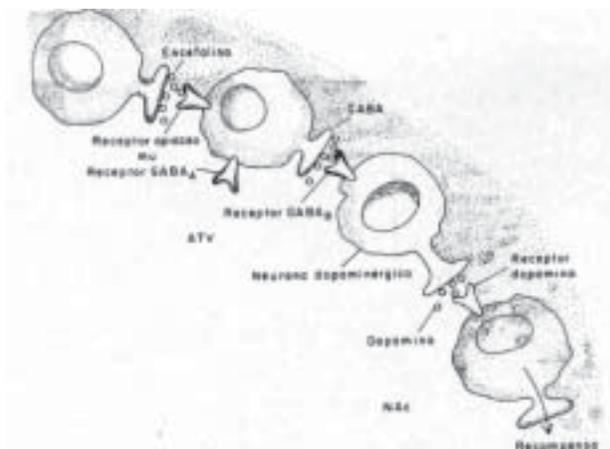


Figura 4. Mecanismo de acción de los opiáceos sobre el núcleo accumbens a través de neuronas del área tegmental ventral del mesencéfalo. Para mayor información, véase el texto. Redibujado de (6).

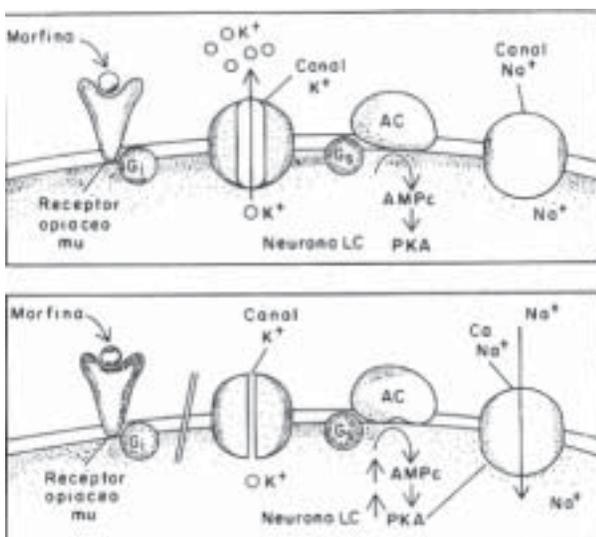


Figura 5. Substrato neuronal de la dependencia fisiológica a los opiáceos. Para mayor información, véase el texto. Redibujado de (6).

REFERENCIAS

1. Katzung BG. Introduction. En: Katzung BG, editor. Basic and clinical pharmacology. Stanford: Appleton and Lange; 1998.p.1-8.
2. Granier-Doyeux M, González- Carrero A. Farmacoddependencia. Caracas: Ediciones del Ministerio de

Sanidad y Asistencia Social y de la Academia de Ciencias Físicas, Matemáticas y Naturales de la República de Venezuela; 1979.

3. Goldstein A, Aronow L, Kalman SM. Principles of drug action: The basis of pharmacology. New York: John Wiley and Sons, Inc.; 1974.
4. Clark AJ. The mode of action of drugs on cells. London: E. Arnold and Co.; 1933.
5. Michaelis L, Menten ML. Der kinetik der invertinwirkung. Biochem Zeitschr 1913;49:333-369.
6. Hyman SE. Drug abuse and addiction. En: Dale DC, Federman DD, editores. Scientific American Medicine 3. Psych VI, New York: Scientific American, Inc.; 1998.p.1-7.
7. Leshner AI. Molecular mechanisms of cocaine addiction. N Engl J Med 1996;335:128-129.
8. Cooper JR. Receptors. En: Cooper JR, Bloom FE, Roth RH, editores. The biochemical basis of neuropharmacology. Oxford: Oxford University Press; 1996.p.82-102.
9. Volkow ND, Wang GJ, Fischman MW, Foltin RW, Fowler JS, Abumrad NN, et al. Relationship between subjective effects of cocaine and dopamine transporter occupancy. Nature 1997;386:827-830.
10. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Logan J, Gattley SJ, Hitzemann R, et al. Decreased striatal dopaminergic responsiveness in detoxified cocaine-dependent subjects. Nature 1997;386:830-833.
11. Mansour A, Fox CA, Akil H, Watson SJ. Opioid receptor mRNA expression in the rat CNS: Anatomical and funcional implications. Trend in Neurosci 1995;18:22-29.

Agradecimientos

La ayuda de las siguientes personas fue invaluable para la preparación de este trabajo:

En primer lugar al Dr. Antonio Sanabria, al maestro insigne y al amigo entrañable.

Al Licenciado Enrique Vázquez, neurofisiólogo del IVIC.

A mi colaborador de muchos años, Licenciado Ildemaro López.

A mi hija María Isabel Herrera quien me aclaró conceptos de biología molecular.

A la Dra. Lucimey Lima, neuroquímica del IVIC, por su revisión crítica del manuscrito.