

**SIMPOSIO 12.  
LAS BASES NEUROBIOLÓGICAS DE LA  
ADICCIÓN A LAS DROGAS**

MEDICINA (Buenos Aires) 2004; 64 (Supl. II): 54-56

**INFORMED DECISION MAKING ON THE USE, MISUSE AND ABUSE OF SUBSTANCE USE  
IN SPORT**

**JONATHAN D. GEIGER**

*Professor and Chair, Department of Pharmacology, Physiology and Therapeutics, University of North Dakota,  
Grand Forks, North Dakota 58201, (701) 777-2183(P), (701) 777-4490 (F)*

Substances and methods are banned and restricted from sport because they might be performance enhancing, potentially dangerous to one's health, and/or might contravene the spirit of sport. Pharmaceuticals, dietary supplements, and social and illicit drugs of abuse are used, misused and/or abused in efforts to enhance athletic performance, change behaviour, and/or alter body composition. Currently there is a lack of timely and credible evidence-based medical information about substances used in sport. However, even with clear and compelling research findings, translation into effective educational messages is required to make balanced and informed decisions about taking a particular substance at specific doses for specific purposes. Informed decision-making begins around age 11 and continues throughout life. The informed decision making model we use is a common sense formulation of questions that people ask themselves in making a variety of decisions in their day-to-day lives. Educators and athletes use the model to highlight the manner in which decisions are made. For example, is the substance performance enhancing? If not or in the absence of credible information that it is, then maybe

use should be avoided. Are serious side effects associated with the use of the particular substance? If so, then the risks as balanced by the possible benefits should be considered and use should be avoided. Does the use of these substances contravene the rules of sport, and in some cases common or civil law governing the conduct of citizens? If so, informed decisions are required and use should be avoided. Are there possible health benefits associated when substances are taken in therapeutic doses and for therapeutic reasons? If so, then possible benefits must be compared with known risks and clearly stated rules. Does substance use adversely affect the safety of others? Part of any informed decision-making process is an analysis of risks to you as well as unsuspecting bystanders. Finally, does it make sense financially to be taking a particular substance? If the cost is high and the financial 'penalty' to you and organizations affiliated with you are high then again use should be avoided. Taken together, the process of informed decision helps people of all ages and educational backgrounds make better decisions about taking substances and helps people to «Just Say Know™».

**LA PLASTICIDAD SINÁPTICA EN EL HIPOCAMPO COMO POSIBLE SUSTRATO NEUROBIOLÓGICO  
DE LA TOLERANCIA Y DEPENDENCIA CONDICIONADA A DIAZEPAM**

**OSCAR RAMÍREZ**

*Departamento de Farmacología Facultad de Ciencias Químicas UNC.*

Las drogas de abuso causan cambios neurales duraderos en el cerebro que podrían ser los responsables de las anomalías conductuales asociadas con el síndrome de abstinencia. Las claves de la naturaleza y el sitio de estos cambios pueden ser encontrados estudiando los eventos celulares y moleculares que acompañan a los procesos de aprendizaje y memoria. Se ha postulado recientemente que

las vías moleculares del aprendizaje y la memoria por un lado y la adicción a drogas por el otro serían convergentes. En relación a este último punto Vorel y col. reportaron que la estimulación eléctrica del hipocampo, con ritmo theta, induce recaída en la autoadministración de cocaína en ratas «adictas» cuyo tratamiento había sido suspendido aproximadamente 20 días antes.

La potenciación a largo término Long-term potentiation, (LTP) de la transmisión sináptica es un importante fenómeno plástico, que se cree está ligado a procesos moleculares de almacenamiento de información. En la formación hipocámpica, el LTP puede ser producido por la estimulación repetitiva de sus vías excitatorias aferentes. Por otra parte, ha sido demostrado que los receptores al glutámico tales como los NMDA participan en la inducción de este fenómeno ya que antagonistas de estos receptores como los derivados del ácido 3-amino fosfonovalerato (APV, AP-5) o los bloqueantes del canal iónico asociado, como dizocilpina (MK-801), son capaces de impedir la generación del LTP. Además, impiden la adquisición y retención de distintos tipos de conducta

Experimentos previos de nuestro laboratorio han demostrado que el desarrollo de tolerancia rápida al efecto hipolocomotor del diazepam (DZ), está asociado con un incremento en la plasticidad sináptica hipocámpica. Así también se observó que la pre-exposición al ambiente o entorno, en el cual se administra el DZ, revierte tanto el desarrollo de tolerancia rápida al efecto hipolocomotor, como la plasticidad sináptica en el hipocampo, observados después de la administración de cuatro días de DZ. Estos resultados aportarían evidencias a favor de la presencia de un fenómeno asociativo o contingente en el curso de estas observaciones. Además, hemos demostrado un aumento en la plasticidad sináptica hipocámpica en los animales que desarrollan dependencia a DZ, evidenciado por la disminución en el umbral para generar LTP, lo cual apoyaría la hipótesis antes mencionada para el caso de las Benzodicepinas. Este

fenómeno no ocurre en los animales que fueron inyectados con la droga pero que no muestran desarrollo de dependencia. Por otra parte, los cambios observados en la plasticidad sináptica hipocámpica, son una consecuencia del tratamiento crónico, ya que la disminución en el umbral para generar LTP se evidencia durante el desarrollo de dependencia y continúa observándose durante el síndrome de abstinencia. Distintos autores han demostrado un aumento de la actividad del Locus Coeruleus (LC) durante el síndrome de abstinencia; esto confirmaría la participación de este núcleo en la expresión de los signos que caracterizan algunos aspectos físicos de la dependencia a BZD, ya que se sabe que drogas con un marcado efecto en la activación de la actividad noradrenérgica del LC tienen un alto potencial para generar tolerancia y desencadenar determinados signos del síndrome de abstinencia. Por otra parte, la activación de este núcleo podría ser uno de los mecanismos que contribuiría a los cambios en la plasticidad sináptica hipocámpica en los animales dependientes. Por otra parte, en los animales que no mostraron ansiedad en el test de plus maze no se observó incremento en la actividad de las neuronas del LC.

Recientes evidencias obtenidas en nuestro laboratorio, en relación a la dependencia a DZ, apoyan la hipótesis que sostiene que existiría un fenómeno de aprendizaje de tipo asociativo en este proceso ya que el cambio de las claves ambientales que estuvieron presentes durante la administración de la droga, revierten la conducta observada y el fenómeno plástico hipocámpico asociado durante el síndrome de abstinencia en un gran porcentaje de animales.

## MECANISMOS NEUROBIOLÓGICOS ASOCIADOS A LA HIPERREACTIVIDAD EMOCIONAL INDUCIDA POR ABSTINENCIA A DROGAS HIPNÓTICO-SEDATIVAS

VÍCTOR A. MOLINA

*Departamento de Farmacología, Facultad de Ciencias Químicas, Univ. Nac. de Córdoba, Córdoba, Argentina.*

Uno de los factores esenciales que caracterizan el proceso de dependencia a drogas es la generación de un síndrome de abstinencia cuando se procede a la discontinuación, la cual provoca un síndrome de abstinencia diferencial, cuyos síntomas dependerán de la farmacodinamia de cada droga en particular. Sin embargo, numerosas evidencias sostienen que la abstinencia a la mayoría de las drogas de abuso, incluyendo hipnótico-sedativos como el etanol y las benzodicepinas, facilita la aparición de desórdenes afectivos y emocionales comunes tales como depresión, anhedonia, ansiedad, miedo exagerado. Estos desórdenes están estre-

chamente relacionados a la alta tasa de reincidencia en el consumo de estas drogas luego de la abstinencia. El objetivo de este proyecto es contribuir a la comprensión de los mecanismos neurobiológicos implicados en las alteraciones emocionales generadas por la abstinencia a drogas tales como el etanol y las benzodicepinas. Para el desarrollo de dependencia a benzodicepinas, las ratas fueron administradas con Diazepam (DZM) (2 mg/Kg/día, i.p.) durante 21 días y la dependencia a etanol fue inducida por ingesta forzada de una dieta líquida con etanol (6% v/v) durante 14 días. Se determinó el curso temporal de la respuesta ansiogénica, como índice

comportamental de la abstinencia. Además se determinó la captación de cloruro por estimulación GABAérgica en tejido de corteza cerebral y el comportamiento en el laberinto elevado en cruz (LEC) en respuesta a una situación de estrés luego de la abstinencia. Paralelamente se evaluó si la abstinencia a dichas drogas influye sobre la adquisición de una respuesta de miedo condicionado. Como el complejo basolateral (BLA) de la amígdala ha sido señalado como un sustrato neuroanatómico crítico tanto en la generación de miedo condicionado como en la generación del fenómeno de potenciación a largo plazo (LTP) amigdalino, proceso ligado funcionalmente al aprendizaje de miedo asociativo, se determinó la respuesta evocada y la inducción de LTP en «slices» de BLA luego de la abstinencia a DZM. Resultados: A) Las conductas ansiogénicas en animales abstinentes a etanol y a benzodiazepinas estuvieron presente hasta 48 hs luego de la abstinencia, B) Los animales dependientes a DZM presentaron modificaciones en la respuesta comportamental en el LEC y en la captación de

cloruro estimulada por GABA en respuesta a una sesión de natación forzada, C) La abstinencia a DZM y al etanol incrementaron el aprendizaje en un paradigma de condicionamiento contextual de miedo. D) Un estímulo cortical provocó una sola respuesta evocada (población de espigas) en BLA de animales controles, mientras que provocó múltiples espigas poblacionales en animales abstinentes a DZM. La perfusión con DZM (2 mM) eliminó las respuestas múltiples obtenidas, mientras que la perfusión con 50 mM de picrotoxina provocó la aparición de múltiples espigas en los controles, E) Se observó una facilitación en la generación de LTP en BLA en ratas sometidas a la abstinencia a DZM.

La hiperexcitabilidad en BLA y la facilitación en la generación de LTP por abstinencia a DZM podrían explicarse por un proceso de desinhibición de la actividad GABAérgica en BLA. Esta desinhibición podría ser un factor crítico en las hiperrespuestas emocionales obtenidas luego de la discontinuación a drogas hipnótico-sedativas.