

## Medicación estimulante: Como minimizar sus efectos reforzadores

---



**NORA D. VOLKOW, M.D.** Director, National Institute on Drug Abuse, National Institutes of Health, *EUA*.<sup>1</sup>

La versión original de este editorial fue publicado en el *American Journal of Psychiatry* (163:3, March 2006) y ha sido traducida por la Fundación de Neuropsicología Clínica y publicada con el expreso permiso de la autora y de la revista editora.

Se cree que el metilfenidato y la anfetamina, los tratamientos farmacológicos más comunes para el TDAH (o ADHD por sus siglas en inglés) ejercen sus efectos terapéuticos, en parte, por su capacidad para incrementar la dopamina extracelular en el striatum y en regiones corticales del cerebro (1). Ambos incrementan los niveles de este neurotransmisor por sus acciones sobre los transportadores de dopamina: el metilfenidato por bloquearlos (2) y la anfetamina por liberar dopamina del terminal sináptico usando a los transportadores de dopamina como portadores (3).

La capacidad del metilfenidato y de la anfetamina para incrementar la dopamina está también asociada con sus efectos reforzadores, y este es, probablemente, uno de los principales motivos del potencial de abuso de estas drogas; otras razones para su abuso derivan del deseo de mejorar el nivel de rendimiento o de perder peso.

Se hace notar que la habilidad para incrementar la dopamina en el núcleo accumbens (ubicado en la parte ventral del striatum e involucrado en el circuito de recompensa) es, según se cree, uno de los efectos farmacológicos comunes que subyacen a los efectos reforzadores del abuso de drogas (4). Sin embargo, los patrones o pautas de incremento de la dopamina asociados con el uso terapéutico de los estimulantes difieren de aquellos que se han encontrado ligados a los efectos reforzadores que pueden engendrar su abuso. Mientras que un incremento estable y constante de

---

<sup>1</sup> La Dra. Nora D. Volkow fue nombrada Directora del Instituto Nacional sobre el Abuso de Drogas (NIDA) en mayo del 2003. Siempre a la vanguardia de las investigaciones sobre la drogadicción, es la primera mujer y primera hispana que ejerce la función de directora del NIDA desde su instauración. La Dra. Volkow llegó al NIDA desde el Laboratorio Nacional de Brookhaven (BNL, por sus siglas en inglés) donde sostuvo varias posiciones simultáneamente, incluyendo el de Directora Asociada de Ciencias de la Vida, Directora de Medicina Nuclear, y Directora del Centro Regional de Neuroimágenes, auspiciado conjuntamente por el Departamento de Energía y el NIDA. Por otra parte, la Dra. Volkow también fue profesora del Departamento de Psiquiatría y Vicedecana de la Escuela de Medicina de la Universidad Estatal de Nueva York (SUNY) en Stony Brook.

la dopamina se asocia con los efectos terapéuticos de la medicación estimulante, los aumentos abruptos y rápidos se asocian a los efectos que refuerzan el consumo (5). Esto probablemente refleja dos procesos que regulan los niveles extracelulares de dopamina y sus efectos en la neurotransmisión en el cerebro: el disparo tónico de las células cerebrales (el cual mantiene un nivel de base estable en los niveles de dopamina y determina el nivel general de respuesta del sistema de dopamina), y el disparo fásico de dopamina (el cual conduce a cambios rápidos de dopamina que sirven para resaltar la significancia de un estímulo)(7).

El que la droga estimulante induzca un incremento lento o rápido de dopamina, dependerá de la rapidez con que el estimulante entre en el cerebro y alcance a los transportadores de dopamina. Dado que la velocidad con la que la droga entra en el cerebro depende de la dosis (a dosis más altas corresponde un alza mayor en la concentración por unidad de tiempo) y la ruta de administración (las tasas más altas de distribución en el cerebro se logran cuando la droga es fumada, seguidas por la vía endovenosa, después por la inhalación, y en último lugar por la ingesta oral, estas son variables que modifican los efectos reforzadores de la medicación estimulante. De esta manera, dosis más grandes son más reforzadoras que dosis más bajas y a su vez, tasas más rápidas de distribución en el cerebro poseen un efecto reforzador mayor. Efectivamente, en los casos en que las medicaciones estimulantes son abusadas por sus efectos de refuerzo, se observa que los métodos de administración preferidos son la aspiración o la inyección, y, en cambio, cuando son dadas de manera oral, como se recomienda y en las dosis terapéuticas, el efecto reforzador es mínimo o nulo (5).

Basados en estos resultados, frutos de la investigación básica, sería razonable predecir que las preparaciones de metilfenidato o anfetamina que produzcan tasas bajas de captación cerebral, y cuya formulación imposibilite el que sean aspiradas o inyectadas, presentarán un menor riesgo de abuso. Efectivamente, se ha recolectado evidencia según la cual, incluso cuando la medicación estimulante es administrada por vía oral, se puede lograr una captación cerebral aún más lenta si la droga es formulada de manera que produzca una tasa baja de liberación, lo que disminuye todavía más su poder reforzador. Es informativo considerar los detalles de un estudio reciente en el que se compararon la farmacocinética cerebral con los efectos reforzadores del metilfenidato cuando es liberado por una formulación oral de liberación inmediata y cuando es liberada por una formulación de liberación controlada y osmótica (6). El experimento se basó en tomografías por emisión de positrones (PET) utilizando Altoprane (radioligand [<sup>11</sup>C]altropane) para medir el nivel de bloqueo de los transportadores de dopamina a distintos intervalos de tiempo después de la

*“Los incrementos de la dopamina inducidos por las drogas estimulantes siguen trayectorias diferentes dependiendo de si su administración se ajusta a un uso con fines terapéuticos o a tiene como meta usufructuar sus*

## Fundación de Neuropsicología Clínica

---

administración del metilfenidato en una u otra formulación. Se encontró que tanto la dosis de liberación inmediata de metilfenidato (40mg) como las de liberación osmótica (90mg) producían un pico equivalente de bloqueo de los transportadores de la dopamina (liberación inmediata: 72%, liberación osmótica 68%) pero en tiempos diferentes respecto de la administración de las dosis respectivas. El pico obtenido con 40mg de liberación inmediata se obtuvo significativamente más temprano (después de 1.7 horas) que con la formulación de liberación osmótica (90mg), cuyo pico arribó recién a las 5 horas. Además, los niveles de bloqueo de los transportadores de dopamina durante las primeras dos horas fueron significativamente más altos y consecuentemente, se alcanzaron más rápido que para la formulación de liberación osmótica. El nivel pico de bloqueo de los transportadores de dopamina alcanzado con 40mg de metilfenidato en una formulación de liberación inmediata estuvo asociado con efectos reforzadores moderados si bien aún significativos, de acuerdo al auto informe de sensaciones placenteras con la droga o (“drug liking”, según su definición en inglés), pero el mismo nivel pico alcanzado por los 90mg de liberación osmótica no tuvo ningún efecto reforzador. Estos hallazgos confirman que la variable relevante que hace que las drogas estimulantes tengan un efecto reforzador es la *tasa de incremento de la dopamina* (o sea el cambio de concentración de dopamina por unidad de tiempo) más que el nivel de dopamina *per se*. De este modo, los sistemas de administración o formulaciones que conduzcan a tasas bajas de bloqueo de los transportadores de dopamina y de incremento de los niveles de dopamina, tendrá, menos posibilidad de producir abuso que los sistemas de administración de la droga que conduzcan a cambios rápidos en los niveles de dopamina.

En el curso de este estudio (6) se descubrió que el tiempo durante el cual los transportadores de dopamina permanecían bloqueados era más largo cuando se administraba la dosis de metilfenidato de liberación osmótica de 90 mg que cuando se administraba la de liberación inmediata de 40 mg, de tal manera que a un tiempo fijo después de ser administrada la dosis (7 horas), el nivel en que los transportadores de dopamina permanecían bloqueados era considerablemente más alto en el primer caso (65%) que en el segundo (40%). Si la tasa de cambios de dopamina está asociada con los efectos reforzadores del metilfenidato, su liberación lenta junto con su ocupación más prolongada del transportador de dopamina, limitará la frecuencia con la cual podría ser administrada antes de producir una saturación de los transportadores de dopamina. También, ya que (según se ha observado) la tasa en que los roedores se auto-administran drogas estimulantes está asociada con la pendiente descendiente de dopamina después de un incremento previo en el núcleo acumbens (8), se puede predecir que un sistema de liberación que mantenga niveles plasmáticos estables por periodos de tiempo más prolongados, presentara un probabilidad de abuso menor que cuando la droga es distribuida por sistemas que conducen a cambios más abruptos.

La tasa relativamente alta de abuso de estimulantes ha puesto de relieve una necesidad urgente de desarrollar estrategias que minimicen los efectos potencialmente reforzadores y pervengan su abuso.

La tasa de prevalencia del abuso de estimulantes en la población general no puede ser ignorada. En el año 2005, la tasa de prevalencia en el abuso de las anfetaminas y del metilfenidato, entre alumnos del 12<sup>vo</sup> año en los EUA, era del 8,6% y del 4,4% respectivamente (9).

El tipo de investigaciones descriptos en este artículo ilustra fehacientemente cómo las tecnologías de neuroimágenes pueden ahora ser utilizadas para predecir la probabilidad de que una droga tenga efectos reforzadores a través del monitoreo en tiempo real de sus efectos sobre las neuronas dopaminérgicas blanco (target) en el cerebro humano. Dado que son ahora muchas más las prescripciones de metilfenidato con formulaciones de liberación controlada que las formuladas para una liberación inmediata, el monitoreo a través del tiempo debería revelar una disminución en la tasa de abuso del metilfenidato.

## Referencias

1. Solanto MV: Dopamine dysfunction in AD/HD: integrating clinical and basic neuroscience research. *Behav Brain Res* 2002; 130:65–71
2. Volkow ND, Ding YS, Fowler JS, Wang GJ, Logan J, Gatley JS, Dewey S, Ashby C, Liebermann J, Hitzemann R, et al.: Is Ritalin like cocaine? Studies on their pharmacokinetics and distribution in the human brain. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52:456–463
3. Jones SR, Gainetdinov RR, Wightman RM, Caron MG: Mechanisms of amphetamine action revealed in mice lacking the dopamine transporter. *J Neurosci* 1998; 18:1979–1986
4. Di Chiara G, Imperato A: Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85:5274–5278
5. Volkow ND, Swanson JM: Variables that affect the clinical use and abuse of Ritalin in the treatment of ADHD. *Am J Psychiatry* 2003; 160:1909–1918
6. Spencer TJ, Biederman J, Ciccone PE, Madras BK, Dougherty DD, Bonab AA, Livni E, Parasrampur DA, Fischman AJ, PET Study Examining Pharmacokinetics, Detection and Likeability, and Dopamine Transporter Receptor Occupancy of Short- and Long-Acting Oral Methylphenidate *Am J Psychiatry*, 2006; 163: 387 - 395.
7. Grace AA: The tonic/phasic model of dopamine system regulation and its implications for understanding alcohol and psychostimulant craving. *Addiction* 2000; 95(suppl 2):S119–S128
8. Ranaldi R, Pocock D, Zereik R, Wise RA: Dopamine fluctuations in the nucleus accumbens during maintenance, extinction, and reinstatement of intravenous D-amphetamine self-administration. *J Neurosci* 1999; 19:4102–4109.

# Fundación de Neuropsicología Clínica

---

9. University of Michigan: Monitoring The Future 2005 Full Press Release on Drug Use. Ann Arbor, University of Michigan News Service, 2005  
(<http://www.drugabuse.gov/Newsroom/05/MTF2005Drug.pdf>)