



UNIVERSIDAD NACIONAL
AVENIDA DE
MÉXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

PSICOLOGÍA

EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DE LA MIRTAZAPINA SOBRE LA AUTO-
ADMINISTRACIÓN DE HEROÍNA EN RATA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
LICENCIADA EN PSICOLOGÍA
P R E S E N T A:
ERANDI ANGÉLICA JUÁREZ HERNÁNDEZ

JURADO DE EXAMEN

DIRECTOR: DR. ALBERTO SALAZAR JUÁREZ
COMITÉ: DR. MARIO ENRIQUE ROJAS RUSSELL
DR. ALEJANDRO VALDÉS CRUZ
DR. VÍCTOR MANUEL MAGDALENO MADRIGAL
MTRA. EMMA PATRICIA PÉREZ HERNÁNDEZ



CIUDAD DE MÉXICO

DICIEMBRE 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Agradecimientos:

A mis padres que siempre me han apoyado a lo largo de mi vida personal y académica, sin ellos la conclusión de éste trabajo no hubiera sido posible.

A la UNAM, la máxima casa de estudios, que me abrió sus puertas desde el bachillerato, y la cual me formó tanto de manera académica, como personal.

Al Doctor Alberto Salazar Juárez y todo su equipo que siempre estuvieron para apoyarme durante mi investigación.

Al instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, en donde fui bien recibida y en el que descubrí un mundo completamente nuevo, además de adquirir mucho conocimiento.

Índice

Resumen.....	1
Introducción	2
1. Marco teórico	4
1.1. Heroína	7
1.2. Sistema de recompensa.....	8
1.3. Sistema de acción de la heroína	10
1.4. Tratamientos	14
1.4.1. Programas con Metadona.....	15
1.4.2. Buprenorfina	16
1.4.3. Naloxona y Naltrexona.....	17
1.4.4. Nueva propuesta	18
2. Planteamiento del problema	20
3. Hipótesis de trabajo	21
4. Objetivos	21
5. Métodos	21
5.1. Sujetos	22
5.2. Drogas	23
5.3. Procedimientos de auto-administración	23
5.3.1. Aparatos.....	23
5.3.2. Cirugía	24
5.3.3. Entrenamiento de presión de palanca	25
5.3.4. Entrenamiento de auto-administración de heroína (moldeamiento).....	26
5.3.5. Entrenamiento de auto-administración de alimento	27
5.3.6. Extinción	27
5.3.7. Re-adquisición	28
5.4. Procedimientos experimentales	28
5.5. Efecto de la dosificación crónica de Mirtazapina en la re-adquisición de la toma de heroína	29
6. Análisis estadístico	33
7. Resultados	33

8. Discusión	37
9. Conclusión	40
10. Referencias	42

Resumen

El abuso de drogas ilegales es un problema de salud importante en todo el mundo, recientemente el aumento en el consumo de opiáceos como la heroína se ha incrementado.

Se ha demostrado que el tratamiento con Mirtazapina atenúa los efectos del abuso de diversas sustancias y ha logrado modificar eficazmente, a nivel preclínico, diversas alteraciones conductuales inducidas por el abuso de drogas.

El objetivo del presente trabajo fue evaluar la eficacia de la Mirtazapina como tratamiento para el abuso de heroína en un modelo experimental, utilizando auto-administración en ratas.

Los resultados revelaron que este fármaco atenuó las conductas de búsqueda y consumo de heroína en animales entrenados para auto-administrarse este opiáceo. Los resultados sugieren que la administración controlada de Mirtazapina se puede utilizar como una terapia potencialmente efectiva en el abuso de heroína.

Introducción

En los últimos años el consumo de drogas ilegales ha ido en aumento y como consecuencia también la adicción y dependencia a éstas. El abuso de drogas se ha convertido en un grave problema de salud pública en México y en el mundo, por lo cual es necesario prestar atención a este tema, ya que las consecuencias que trae consigo no sólo afectan a las personas que consumen estas drogas, sino también a las personas que los rodean.

En 2010 a nivel mundial más de 15 millones de personas consumieron drogas opioides de manera ilícita (morfina y heroína) (United Nations Office on Drugs and Crime [UNODC], 2010). Y tan sólo en 2009 se consumieron 375 toneladas de heroína en el mundo (UNODC, 2011).

Esto conlleva a que muchas personas mueran cada año por problemas relacionados con el consumo de heroína y cada vez más se ven obligadas a buscar tratamiento para esta adicción. Entre las drogas ilegales, los opiáceos son también los más costosos en términos de tratamiento. Además, la heroína es la droga más asociada con un modo de administración intravenoso, lo que trae consigo una serie de problemas de salud agudos crónicos, como VIH/SIDA, hepatitis C, etcétera. En Asia Central, Ucrania y Rusia, los opiáceos inyectables están relacionados a casi el 60-70% de todas las infecciones de VIH (UNODC, 2010).

Dado que el impacto mundial de esta adicción es bastante severo, es necesario buscar opciones que solucionen éste problema. La investigación traslacional

permite evaluar la eficacia de fármacos para el tratamiento de adicciones utilizando un modelo experimental.

1. Marco teórico

La adicción se puede definir como un trastorno crónico que se caracteriza por la compulsión de buscar y consumir drogas, así como la aparición de un estado emocional negativo durante la abstinencia, es decir un estado disfórico acompañado de síntomas depresivos y ansiosos (Koob y Le Moal, 2005, 2008,). Koob y Le Moal, (2005), han descrito tres tipos de uso de drogas: (1) ocasional, controlado o uso social, (2) abuso de drogas o uso perjudicial, y (3) adicción a las drogas.

Desde el punto de vista neurobiológico y psicológico, cuando se habla de adicción a una droga de abuso, se refiere a una situación en la que ocurren diversos cambios biológicos, psicológicos y sociales que determinan en gran medida el comportamiento a futuro de la persona y que resulta en un estado de dependencia en un inicio y posteriormente de uso compulsivo de una sustancia adictiva. El uso compulsivo, se caracteriza porque el consumidor es incapaz de controlar eficazmente su conducta para adecuarla a las demandas del medio que lo rodea, persistiendo en el consumo de la droga, aunque conozca las consecuencias a largo plazo de dicho consumo y a pesar de todos los intentos y tratamientos utilizados para controlar su consumo (Redolar, 2008).

En México, los estudios epidemiológicos, han demostrado que las adicciones se presentan con mayor frecuencia en jóvenes y refiere un aumento en el abuso de drogas en la mujer (Encuesta Nacional de Adicciones [ENA], 2011).

La encuesta nacional sobre drogas psicoactivas y de la salud (NSDUH por sus siglas en inglés) reporta que en Estados Unidos el 8.7% de la población entre los

12 años o más habían usado drogas ilegales (Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2012).

En los últimos años se ha encontrado un aumento en la popularidad en el consumo de drogas opioides, como la heroína, morfina y en el caso de Estados Unidos, opiáceos de prescripción médica como la oxicodona e hidrocodona, mejor conocida como Vicodin.

Estudios epidemiológicos recientes han referido que el número de recetas de drogas opiáceas de prescripción médica como el Vicodin y la oxicodona aumentó de unos 76 millones en 1991 a casi 207 millones en 2013, siendo Estados Unidos su mayor consumidor en todo el mundo (Volkow, 2014).

En el caso de México el aumento se ha dado en el uso de la heroína y a pesar de que no es de las drogas más consumidas por la población mexicana, hubo un incremento en las personas que solicitaron atención en las organizaciones no gubernamentales (ONG's) a causa de la adicción o dependencia a la misma (Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud, 2009).

Diversas encuestas realizadas en nuestro país reportaron que en el 2011 el 0.8% de la población había consumido heroína y el 0.9% otras drogas opiáceas (Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, 2011).

El impacto del consumo de drogas en lo que respecta a sus consecuencias para la salud sigue siendo devastador. Las personas que consumen drogas a través de una ruta intravenosa se exponen a algunos de los peores daños para la salud asociados al consumo de sustancias ilícitas (UNODC 2016). En México en 2009 se registró que el uso de drogas inyectables en la población femenina

consumidora de drogas de los centros de tratamiento del país, fue de un 6.6% (Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud, 2009).

La heroína se consume principalmente de manera intravenosa, y su abuso suele ser muy peligroso en cuanto a contagio de enfermedades como VIH o hepatitis.

En el 2014, se calculó que alrededor de 12 millones de personas fueron consumidoras de drogas inyectadas, de las cuales una de cada dos vivía con hepatitis C y una de cada siete con VIH. También en ese año se calculó que el número de muertes relacionadas con las drogas, de personas entre los 15 y 64 años, fue de 207,400. Y la mitad de estas muertes estuvo relacionada a consumo de opioides (UNODC 2016).

Una fase importante acerca del problema relacionado con la adicción a la heroína es su producción, en el año 2010 hubo una disminución significativa en la producción de opio, en 2011 la producción mundial de opio y heroína se recuperó (UNODC 2012). Sin embargo, en 2015 la producción mundial de opio, que tiene lugar principalmente en Asia sudoccidental y en menor medida en Asia sudoriental y América Latina, disminuyó en un 38% respecto del año anterior. Esa disminución se debió principalmente a la menor producción de opio en Afganistán (que se redujo en un 48% respecto del año anterior) aun así, en Afganistán siguen concentrándose casi dos tercios de la superficie mundial de cultivo ilícito de adormidera (183.000 hectáreas). La baja en la producción de opio registrada en 2015 no causó una escasez grave en el mercado mundial de heroína, esto gracias a los elevados niveles de producción de años anteriores (UNODC 2016).

1.1. Heroína

La heroína es un alcaloide derivado del opio, que se obtiene de la amapola (*Papaver somniferum*) y es el exudado lechoso que se produce cuando se raspa o se corta el cáliz. Éste se seca, formando gotas gomosas que se pulverizan y reciben el nombre de polvo de opio, que contiene varios alcaloides, entre ellos la morfina, la cual se aisló en 1803. Posteriormente se aislaron del polvo del opio, otros alcaloides como la codeína, la tebaína y la papaverina (Uriarte, 2009).

La heroína se sintetizó a partir de la morfina en 1870 y es de tres a cuatro veces más potente. En 1898 fue comercializada por los laboratorios Bayer, se vendía sin receta médica como un analgésico con más eficacia que la morfina y se decía que no causaba los problemas de adicción que ésta última había mostrado. El anuncio de la heroína comercializada por Bayer decía: *“Al contrario que la morfina, esta nueva substancia produce un aumento de la actividad., adormece todo sentimiento de temor y en dosis mínimas hacen desaparecer todo tipo de tos, incluso de enfermos de tuberculosis”*.

Al principio se creyó que no tenía propiedades adictivas, pero posteriormente se descubrió que esto era falso. Se descubrió que la heroína podía tener un potencial adictivo mucho más alto que su predecesora, la morfina (Redolar, 2008).

El uso de los opiáceos es anterior al siglo XIX. Se tiene conocimiento de que fueron utilizados desde la cultura egipcia, en donde servían como calmantes para los niños, remedio para los dolores y para algunos trastornos mentales, además de utilizarse como fuente de placer (Uriarte, 2009). También se pueden encontrar referencias del opio y sus efectos en la *Odisea de Homero*. Los efectos

psicotrópicos, adicción y dependencia que producen el opio y sus derivados están bien documentados desde entonces (CONADIC, 2010).

1.2. Sistema de recompensa

Para llevar a cabo sus efectos placenteros/adictivos la heroína actúa principalmente sobre el sistema dopaminérgico mesencefálico (Washton, 1989).

Este sistema mesencefálico es uno de los elementos cruciales en el trastorno adictivo, cuya implicación e importancia han confirmado repetidamente los estudios realizados en este campo. Estudios en roedores han puesto de manifiesto que la administración de psicoestimulantes, alcohol u opiáceos, provocan un incremento en la actividad del sistema dopaminérgico, induciendo un incremento en la liberación de dopamina (Corominas, Roncero, Bruguera y Casas, 2007).

En este sentido, las sustancias adictivas se comportan de manera similar a los reforzadores naturales (alimento, el sexo o las relaciones sociales); sin embargo, a diferencia de éstas, las sustancias adictivas inducen cambios a nivel morfológico, neuroquímico y molecular en el sistema dopaminérgico, sobre todo cuando se consumen de forma repetida e intermitente (Corominas, et, al., 2007).

Desde el punto de vista neuro-anatómico, el circuito de recompensa o meso-límbico-cortical es una vía común para la traducción de la información referente a los reforzadores naturales (sexo, comida, bebida) y artificiales (drogas). Su objetivo es perpetuar aquellas conductas que al sujeto le proporcionan placer (Becoña y Cortés, 2010). Adicionalmente, desempeña un papel clave en la

dependencia a sustancias de abuso, participa tanto en el inicio, como en el mantenimiento y las recaídas, debido a que tiene centros de memoria ubicados en el hipocampo y amígdala. La activación del sistema de recompensa facilita el aprendizaje, consigue que el sujeto aprenda y realice conductas de consumo de la sustancia, así como a mantener en su memoria estímulos contextuales que posteriormente son estímulos que desencadenan la recaída en el uso de la droga. (Nestler, 2001).

Las neuronas dopaminérgicas de los sistemas mesolímbico y mesocortical, sobre todo las proyecciones del área tegmental ventral al núcleo accumbens, están muy relacionadas con los efectos motivacionales de las drogas (Redolar, 2008), participan en el consumo, en la sensibilidad incentiva de la droga, en el deseo y compulsión hacia la misma (Nestler, 2001).

En la vía meso-límbica, el área tegmental ventral (VTA, por sus siglas en inglés) o cerebro medio se conecta con el sistema límbico, vía núcleo accumbens (NAcc), amígdala e hipocampo, así como con la corteza prefrontal (cerebro anterior basal). El NAcc recibe una inervación dopaminérgica del VTA y glutamatérgica de amígdala, hipocampo y corteza prefrontal. La parte nuclear del circuito de recompensa es la que implica la comunicación entre el VTA y el NAcc (o núcleo del placer) a través del haz prosencefálico medial de la vía mesolímbica. La estimulación del VTA genera la liberación de dopamina en las células del NAcc, provoca sensaciones de euforia, satisfacción y placer, que es lo que hace que el sujeto quiera volver a consumir (Nestler, 2005).

El núcleo accumbens se divide en dos regiones, *shell* y *core*; el primero es el responsable del procesamiento de los reforzadores primarios como la comida y las drogas de abuso, mientras que el *core* está implicado en los efectos condicionados del abuso de drogas a través de las conexiones de esta estructura con la amígdala. La amígdala es una estructura estratégicamente situada para el procesamiento de los estímulos condicionados, ya que recibe proyecciones dopaminérgicas procedentes del VTA, que a través de los núcleos central y basolateral, proyectan al *core* del NAcc. A través de las conexiones del NAcc con los núcleos motores del estriado dorsal, el estado motivacional generado por los estímulos condicionados puede poner en marcha conductas de búsqueda de sustancias y precipitar la recaída (Corominas, et, al., 2007). La corteza frontal actúa como un freno a las otras regiones del sistema límbico cuando decidimos renunciar a un placer con el fin de evitar sus consecuencias negativas (Nestler, 2005).

1.3. Sistema de acción de la heroína

Como ya se mencionó las sustancias adictivas son un gran reforzador en el cerebro, por la forma en que actúan en él.

La heroína ó 3-6 diacetilmorfina se hidroliza rápidamente a 6-monoacetilmorfina, que se hidroliza, a su vez, en morfina (Uriarte, 2009). Al transformarse heroína en 6-monoacetilmorfina (6-MAM) facilita la penetración en el cerebro ya que es más liposoluble (soluble en grasa) que la morfina, por lo cual atraviesa la barrera hematoencefálica más rápido y por tanto actúa más rápido. El rápido aumento en

las concentraciones de estos dos opiáceos, particularmente de 6-MAM, en el tejido nervioso explicaría el efecto más intenso y placentero de la heroína, en comparación con la de la morfina. La diacetilmorfina ejerce su efecto al unirse a receptores opioides específicos de morfina o endorfinas endógenas (Ansseau et al., 2005).

Poco después de que se administrada la heroína, se une inicialmente a los receptores opioides μ (μ), localizados principalmente en las interneuronas GABAérgicas del VTA, las cuales normalmente modulan la actividad de las neuronas dopaminérgicas de proyección. Al unirse la heroína al receptor μ , provoca una inhibición de la actividad inhibitoria de la interneurona GABAérgica sobre las neuronas dopaminérgicas del VTA. De tal forma, resulta en la liberación gradual de la actividad de las neuronas dopaminérgicas y por ende se liberan gradualmente mayores cantidades de dopamina en el NAcc, corteza frontal y la amígdala, produciendo sensaciones inmediatas de bienestar. Adicionalmente la heroína, también se une a los receptores delta (δ) y kappa (κ). Por lo que al unirse a estos receptores se activan las neuronas dopaminérgicas, dando como resultado un aumento inmediato en la liberación de dopamina por parte de las neuronas dopaminérgicas de proyección del VTA en el NAcc, amígdala y corteza frontal (Álamo, López y Cuenca, 2002).

La heroína provoca euforia, tranquilidad, supresión del hambre, bienestar, somnolencia, analgesia, apatía, disminución de la actividad física, dificultad de concentración, indiferencia y distanciamiento del medio que lo rodea, contracción de la pupila, y disminución de la frecuencia respiratoria (Bataller, 2004).

En estado puro la heroína es un polvo blanco cristalino de sabor amargo, pero es muy difícil encontrarlo bajo esta presentación. Generalmente lleva restos de la goma de la amapola o está “cortada” o rebajada con algunas sustancias como leche en polvo, azúcar, almidón, quinina o cafeína. Es por esto, que en las calles se le puede encontrar como un sólido blanco o como un polvo color café oscuro.

La heroína puede inyectarse después de diluirse o fumarse como clorhidrato de heroína en forma de gránulos finos o combinada con tabaco, al fumarla mezclada con tabaco tanto los efectos como la dependencia son menores. De manera menos frecuente se aspira el polvo por la nariz (Ruiz, 2002).

Dependiendo de la vía de entrada al cuerpo, los efectos tardan desde unos cuantos segundos hasta varios minutos. En el caso de que la vía de administración sea intravenosa, los efectos comienzan después de unos segundos, primero se produce una sensación de calor generalizado que resulta muy agradable, además de una experiencia que se compara con el orgasmo o incluso, más que éste. Posteriormente el individuo percibe una armonía en todas las cosas, así como una gran tranquilidad (Uriarte, 2009). Después de esto viene el calor en la piel, resequedad en los labios y la boca, los ojos llorosos y secreción nasal, pesadez en brazos y piernas, además de comezón extrema. Mentalmente se entra en un letargo, se reduce la frecuencia de la respiración y el pulso. A pesar de todo, el usuario se siente bien y en armonía con lo que lo rodea; si se lastima no lo siente y suele perder por completo el apetito (Ruiz, 2002).

En la mayoría de los casos la primera vez que se consume heroína, se pueden experimentar efectos desagradables como náusea, vómito y mareo, pero con el

uso prolongado predominan los efectos placenteros. De acuerdo con la dosis cada episodio puede durar entre 3 y 6 horas.

Después de poco tiempo el consumidor tiene que aumentar la dosis para obtener los mismos efectos, tanto en sensaciones como en duración, esto es a lo que se le llama “tolerancia”, es decir que la respuesta del fármaco es menor cuando la persona la consume de manera habitual, por lo que se requiere una dosis mayor para obtener el mismo efecto que cuando se comenzó a utilizarla (Uriarte, 2009).

Al aumentar la dosis, los efectos sobre el pulso y la respiración pueden llevar a paros respiratorios o cardiacos, que en la mayoría de los casos desembocan en la muerte (Ruiz, 2002).

Aunque las personas que utilizan esta droga suelen concentrarse únicamente en los efectos placenteros, la adicción a la heroína afecta los procesos ejecutivos como la planificación e inhibición, y la toma de decisiones. Frecuentemente se pueden observar también alteraciones en la velocidad de procesamiento, atención, procesos visoespaciales y memoria operativa (García et al., 2011).

Como con otras drogas la mejor etapa para engancharse como consumidores es la adolescencia, por los cambios hormonales, la búsqueda de una personalidad propia y el deseo de experiencias diferentes y placenteras haciendo a las personas sumamente vulnerables (Ruiz, 2002).

1.4. Tratamientos

Los tratamientos para desintoxicar y contener la adicción a la heroína son largos, complicados, dolorosos y muy costosos, debido a que las personas suelen experimentar síndrome de abstinencia.

En el caso de los opiáceos el síndrome de abstinencia se caracteriza inicialmente por bostezos, flujo nasal, sudoración abundante y lagrimeo; posteriormente náuseas, vómito, diarrea y dolores musculares. Los síntomas llegan a ser más intensos dos o tres días después de la suspensión de la droga (Uriarte, 2009).

Los tratamientos varían dependiendo de cada persona, éstos tienden a ser más eficaces cuando se identifica el abuso de la droga en sus primeras etapas. Pero suelen ser complicados, dado que para una persona adicta, las drogas son valoradas por encima de cualquier otra meta o reforzador, por encima incluso de la comida y el sexo, y a pesar del deterioro que produce el uso compulsivo de una droga para la vida de una persona y de los múltiples intentos que ponen en marcha algunas de ellas para dejar de consumirla, las recaídas son bastante habituales, suelen ocurrir incluso mucho tiempo después de suspender el uso continuo de la sustancia (Redolar, 2008).

Existe una variedad de tratamientos para la adicción a la heroína, los principales están basados en la sustitución de la droga por otra droga (terapia de sustitución).

El tratamiento más común es el uso de metadona, que es un opiáceo sintético que bloquea el efecto de la heroína y elimina los síntomas del síndrome de abstinencia. Hay otros enfoques farmacéuticos como la buprenorfina, que forman parte del conjunto de medicamentos que actualmente existen para el tratamiento

de la adicción a la heroína y otros opiáceos. La buprenorfina es diferente a la metadona, ya que tiene menos riesgo de causar adicción, pero aún así se puede desarrollar la misma.

La buprenorfina/naloxona (Suboxone) es un producto que combina los dos medicamentos como un intento de minimizar el abuso (National Institute on Drug Abuse [NIDA], 2005).

1.4.1. Programas con Metadona

Durante más de 30 años se ha utilizado el tratamiento con metadona. Desde el punto de vista químico este fármaco es diferente de la morfina, pero semejante en sus acciones farmacológicas, tiene buena capacidad analgésica y su efecto es más prolongado que el de la morfina y heroína. Se usa primordialmente como droga legal en adictos a los opiáceos y ha demostrado ser de utilidad en casos de adicción crónica, porque se absorbe bien por vía oral y por ello se evitan las complicaciones propias de la administración parenteral, particularmente cuando se realiza con poca higiene. Éste se toma una vez al día ya que suprime los síntomas del síndrome de abstinencia al narcótico por un periodo de 24 a 36 horas, también porque el adicto obtiene la sustancia legalmente, evitando el mercado negro, la necesidad de robar para pagarla, las asociaciones delictuosas etcétera y si se reciben dosis adecuadas de metadona se bloquea el efecto euforizante de la heroína (Uriarte, 2009). Prescrita adecuadamente, no es tóxica ni sedativa, y sus efectos no interfieren con actividades regulares como conducir un automóvil, aunque los pacientes pueden percibir dolor y tener reacciones emocionales.

La principal desventaja de la metadona es que al igual que los demás opiáceos desarrolla dependencia y síndrome de abstinencia y después de que el paciente ha dejado de tomarla completamente puede reincidir en el uso de la heroína, por lo que se debe permanecer alerta (Uriarte, 2009).

1.4.2. Buprenorfina

La buprenorfina es un tratamiento particularmente atractivo, en comparación con otros medicamentos como la metadona, origina efectos opiáceos más débiles y es menos probable que cause problemas de sobredosis. La buprenorfina también produce un nivel menor de dependencia física, por esto los pacientes que discontinúan su uso generalmente tienen menos síntomas del síndrome de abstinencia que aquellos que discontinúan la metadona. Por estas ventajas, la buprenorfina parece ser más adecuada para uso en una amplia variedad de ambientes de tratamiento en comparación con los medicamentos ahora disponibles (NIDA, 2005).

De las desventajas de la buprenorfina es que puede causar somnolencia y mareo, efectos que se potencializan con otros medicamentos de acción central como el alcohol, también es necesario advertir a los pacientes ambulatorios que no efectúen tareas potencialmente peligrosas como conducir un automóvil u operar maquinaria (Uriarte, 2009).

Además de la metadona y la buprenorfina, se pueden dosificar otras drogas que alivian la severidad de los síntomas del síndrome de abstinencia. La clonidina muestra algún beneficio, pero su uso es limitado debido a sus efectos sedantes y

de hipotensión. La lofexidina, un agonista adrenérgico alfa-2 que actúa sobre el sistema nervioso central, fue lanzado al mercado en 1992 específicamente para el alivio sintomático de pacientes que están pasando por el síndrome de abstinencia de opiáceos (NIDA, 2005).

1.4.3. Naloxona y Naltrexona

La naloxona y la naltrexona son medicamentos antagonistas de los opioides, es decir, que bloquean los efectos de la morfina, heroína y otros opiáceos, y son especialmente útiles como antidotos. La naltrexona tiene efectos de larga duración, extendiéndose de uno a tres días dependiendo de la dosis. La naltrexona bloquea los efectos placenteros de la heroína y es útil para tratar a ciertas personas altamente motivadas. La naltrexona también ha mostrado ser exitosa en la prevención de recaídas en convictos que habían sido adictos a los opiáceos y que han salido de prisión bajo libertad condicional (NIDA, 2005).

La naloxona se llega a utilizar en la desintoxicación en adictos o en casos de sobredosis de opiáceos, también como auxiliar en recaídas de pacientes desintoxicados. Este antagonista previene o revierte los efectos sobre la depresión respiratoria, sedación e hipotensión.

A diferencia de la metadona la naloxona no posee las características agonistas o morfínicas de los opiáceos antagonistas, no causa dependencia física o psíquica, tampoco produce tolerancia (Uriarte, 2009).

1.4.4. Nueva propuesta

Dado que las terapias descritas han tenido poco éxito se ha propuesto el uso de otro tipo de fármacos que muestren un perfil farmacológico distinto al de un agonista parcial o al de un antagonista de los receptores opioides. Diversas investigaciones sugieren que los fármacos antidepresivos y/o ansiolíticos podrían ser útiles para el tratamiento de sujetos adictos que se encuentren en la etapa de abstinencia.

Diversa evidencia sugiere que la mirtazapina, un antidepresivo con acción ansiolítica, podría ser una buena opción para disminuir los efectos reforzantes de diversas drogas adictivas (Graves y Napier, 2011).

Ésta es un antidepresivo con un mecanismo de acción único, clasificado como un antidepresivo noradrenérgico y serotoninérgico específico (NaSSA). Su fórmula química es (RS)-1,2, 3, 4, 10, 14b-hexahidro-2-metilpiracino-[2,1-a] piridio [2,3-c] [2] benzacepina. La mirtazapina incrementa la liberación de noradrenalina, ya que es un antagonista selectivo del auto-receptor α -2-adrenérgico presináptico; éste mismo efecto provoca una estimulación del receptor α -1 e incrementa la descarga de serotonina. También estimula de manera selectiva los receptores serotoninérgicos del subtipo 5-HT_{1A} y bloquea los receptores serotoninérgicos del subtipo 5-HT_{2A/C} y 5-HT₃ que se supone provocan las consecuencias colaterales, como náuseas y vómito, de la mayoría de los antidepresivos, de manera que se obtienen los efectos terapéuticos sin dichas consecuencias (Uriarte, 2009).

La mirtazapina se ha propuesto como tratamiento no sólo para trastornos depresivos mayores, también se ha indicado para reducir ansiedad y estrés

(Kakui, et al., 2009), y para el tratamiento de los síntomas de abstinencia y efectos de drogas ilegales como la morfina (Kang et al., 2008).

Con respecto a la adicción a drogas de abuso, diversos estudios clínicos y preclínicos han sustentado la eficacia de la mirtazapina para disminuir el efecto reforzante/placentero generado por drogas de abuso, así como disminuir los síntomas característicos de la abstinencia.

Estudios pioneros mostraron que la mirtazapina administrada a pacientes dependientes al alcohol con trastornos depresivos comórbidos logró disminuir el deseo/apetencia por la droga (*craving*), (Altintoprak, et al., 2008; Yoon, et al., 2006) así como también fue capaz de minimizar el malestar físico durante la desintoxicación y facilitó el tratamiento en la fase inicial de la dependencia de abuso de alcohol (Liappas et al., 2004).

Otros estudios reportaron que el tratamiento con la misma, durante la desintoxicación, en pacientes dependientes a metanfetaminas fue seguro y bien tolerado, disminuyendo significativamente los síntomas de abstinencia a metanfetaminas (Kongsakon et al., 2005; McGregor, et al., 2008) y atenuando la búsqueda de la droga en ratas (Graves y Napier, 2011). Adicionalmente, la mirtazapina fue capaz de reducir síntomas del síndrome de abstinencia por adicción de benzodiazepinas (Chandrasekaran, 2008).

Recientemente en el laboratorio en el que se llevó a cabo el presente experimento, se reportó que la dosificación crónica de dicho antidepresivo disminuyó la inducción y expresión de la sensibilización locomotora inducida por cocaína y nicotina, redujo la actividad locomotora y la duración del efecto motor generado

por la administración de cocaína y nicotina, además de reducir también el efecto de las señales contextuales asociadas al consumo de cocaína (Salazar et al., 2016; Barbosa, et al., 2017). Adicionalmente, otros estudios han reportado que la mirtazapina disminuyó el efecto reforzante de la morfina en roedores (Kang et al., 2008).

Estos reportes sugieren la eficacia del uso de la mirtazapina como una terapia potencial en el tratamiento de la dependencia a opiáceos, por lo tanto un tratamiento funcional para la adicción a la heroína.

2. Planteamiento del problema

La adicción a la heroína es un grave problema de salud mundial y su consumo ha aumentado notablemente en los últimos diez años (Wade, et al., 2016). Se han desarrollado diversas terapias farmacológicas con la finalidad de disminuir el porcentaje de recaídas y mantener por largos periodos de tiempo la abstinencia de un sujeto adicto a opioides. Sin embargo, el uso de agonistas parciales o antagonistas de los receptores opioides no ha generado resultados exitosos. Por lo que se requiere de manera urgente desarrollar nuevas terapias alternativas que cubran estas deficiencias.

La mirtazapina es un antidepresivo y ansiolítico, que recientemente ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de abuso de sustancias como el alcohol, anfetaminas, benzodiazepinas, cocaína y nicotina.

Algunos reportes previos sugieren que la mirtazapina es capaz de atenuar el efecto reforzante de drogas opioides como la morfina. Sin embargo, aún existe

controversia acerca de si ésta es capaz de disminuir las conductas de búsqueda y consumo de heroína. Por lo que el estudio con animales entrenados a auto-administrarse ésta droga, permite evaluar de manera directa el efecto de la mirtazapina sobre la búsqueda y consumo de heroína.

3. Hipótesis de trabajo

La administración de mirtazapina, durante la abstinencia en roedores, previamente entrenados a auto-administrarse heroína será capaz de disminuir significativamente la búsqueda y el consumo de heroína.

4. Objetivos

1. Caracterizar si la dosificación crónica de 30 mg/Kg de mirtazapina disminuye la búsqueda de heroína.
2. Caracterizar si la dosificación crónica de mirtazapina disminuye el consumo de heroína.

5. Método

Se utilizaron 40 ratas *Wistar* macho, distribuidas en cuatro grupos, asignados de forma aleatoria Alimento + Vehículo (n = 10); Vehículo + Heroína (n = 10); Alimento + Mirtazapina (n = 10) y Heroína + Mirtazapina (n = 10).

Las ratas fueron entrenadas a realizar una tarea operante (presionar una palanca) en cajas de Skinner, esto se hizo con el fin de que éstas se pudieran auto-administrar heroína o solución salina, según fuera el caso.

Posteriormente se les implantó un pedestal (implante de plástico y metal por donde entra la heroína) en la espalda, el cual estaba conectado a un catéter que llegaba a la vena yugular derecha. Una vez terminado este proceso se colocó a los sujetos en las cajas de Skinner, para que se auto-administraran heroína o solución salina según el grupo, en el caso de la heroína, para provocar la adicción. Una vez terminada esta etapa, comenzaron la fase de extinción. En esta fase se inyectó la mirtazapina a las ratas y finalmente la readquisición.

5.1. Sujetos

Para el estudio se utilizaron ratas machos Wistar con peso de 250-280 g. Se alojaron cuatro ratas por jaula. Las cajas de estancia eran de policarbonato estándar (57 cm x 35 cm x 20 cm), las cuales se ubicaron en un bioterio a $21^{\circ} \text{C} \pm 2^{\circ} \text{C}$ y 40-50% de humedad, bajo un ciclo iluminación de 12 horas luz/obscuridad (a las 7:00 AM). Los animales tuvieron acceso libre al agua y alimento durante los experimentos.

Las ratas se habituaron a las cámaras experimentales durante 2 horas diarias por 5 días, antes de las sesiones de entrenamiento para presionar la palanca. Todos los experimentos tuvieron lugar durante la fase luminosa del ciclo luz / oscuridad (9:00 a.m. a 5:00 p.m.).

Los procedimientos fueron aprobados por el Comité Institucional de Cuidado de Animales y Bioética en el cumplimiento estricto de la Guía del Instituto Nacional de Salud (NIH) para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio.

5.2. Drogas

La heroína fue donada por el gobierno mexicano de acuerdo con los controles regulatorios correspondientes. Todos los fármacos utilizados en animales de experimentación contaron con un permiso de uso y resguardo oficial (COFEPRIS-LC-0004-2003).

El clorhidrato de heroína y la mirtazapina (REMERON, Schering-Plough-Organon) se prepararon en solución salina estéril (NaCl al 0,9%, Sigma Aldrich), las cuales fueron preparadas antes de la administración.

La mirtazapina se administró 30 minutos antes de la heroína o de la auto-administración de alimento, según fuera el caso. La dosis de mirtazapina que se utilizó en el estudio fue de (30 mg/kg), esta dosis se escogió con base en observaciones anteriores que mostraron que la dosis de >30 mg/Kg de mirtazapina no afectaba la actividad locomotora espontánea (Salazar et al, 2016), no producía sedación y no inducía aumento de peso en ratas (Barbosa, et al, 2017). Además, en el laboratorio en el que se realizó el presente estudio, se encontró que dosis menores de mirtazapina (<30 mg/kg) no lograban disminuir la actividad locomotora inducida por cocaína, mientras que dosis más altas (>30 mg/kg) disminuyeron significativamente la actividad locomotora inducida por diferentes dosis de cocaína.

5.3. Procedimiento de auto-administración

5.3.1. Aparatos

Se utilizaron cajas de Skinner con medidas de 30 × 28 × 30 cm (TSE Alemania) equipada con una luz, un ventilador, una bomba de infusión, un eslabón giratorio de fluido unido a un brazo de contrapeso, un panel de señales luminosas encima de cada palanca y entre las dos palancas se encontraba un dispensador de alimento, pellets (pellas). Las palancas estaban 9 cm. por encima del suelo de la rejilla, pero sólo una de las palancas retráctiles estaba activa durante la administración del fármaco. Cada cámara experimental se colocó en una caja de madera con aislamiento de atenuación de sonido.

5.3.2. Cirugía

Las ratas fueron anestesiadas con una mezcla de ketamina HCl (90 mg/kg, i.p. Sigma Aldrich) y xilazina (5 mg/kg, i.p. Sigma Aldrich). Se realizó una incisión quirúrgica (5 mm) por encima de la vena yugular. Para el implante del catéter, se unió un conector pedestal (20 ga 300-001, Plastics One, Wallingford, CT, EE.UU.) a un catéter de propileno (0,51 mm ID, 0,94 mm OD y SILASTIC), el cual se encontraba unido a una malla ProLite de 2 cm. de diámetro (Malla de polipropileno de silicio, Wall, EE.UU.). El extremo del tubo unido al pedestal del conector se insertó subcutáneamente a la vena yugular derecha. Un extremo se aseguró con suturas de seda y el otro extremo del tubo del catéter se implantó subcutáneamente entre los omoplatos de los animales.

Las heridas fueron tratadas con nitrofurazona y ungüento antibiótico. Se evaluó diariamente que no hubiera fugas en el catéter. Después de cada sesión, se limpió el catéter con una solución de heparina, que constaba de 0,1 ml de solución salina (0,9% de NaCl, Sigma Aldrich) /12,5 UI de heparina (Pisa Agropecuaria México) /100 mg/ml de gentamicina (Schein Pharmaceuticals, EE.UU.).

Antes de las sesiones de auto-administración, los animales implantados recibieron 0,1 ml de solución salina heparinizada (10 UI/ml). Durante los procedimientos de auto-administración, los catéteres que estaban unidos a las cánulas de guía de pedestal se conectaron a un sistema de bomba de infusión (PHM-100, Med-Associates) a través de un sistema giratorio de fluido de tres canales (TSE System, EE.UU.).

En el caso de los animales en protocolos de auto-administración con alimento, éstos también fueron sometidos a cirugía, pero sin la implantación del catéter intrayugular.

Una semana después de la implantación de los catéteres en la vena yugular, las ratas fueron expuestas diariamente a sesiones de 2 horas de auto-administración de heroína o de alimento, según fuera el caso.

5.3.3. Entrenamiento de presión de palanca

Antes de la cirugía, los animales fueron entrenados a realizar una tarea operante, la cual consistió en presionar la palanca y obtener como recompensa alimento (pellets) de 45 mg, en un esquema de razón fija 1 (RF1), en sesiones diarias de 30 minutos/6 días a la semana (Noyes, Lancaster, NH, E.U.) (cuadros 1 y 3). La

distribución de alimento se controló mediante un *software* informático (TSE Systems, Hamburgo, Alemania). La sesión concluía si el sujeto lograba obtener los 35 reforzadores disponibles o bien, luego de que transcurrieran 30 minutos. A los sujetos que aprendieron a presionar la palanca para obtener los 35 pellets de alimento, se les realizó la implantación del catéter.

5.3.4. Entrenamiento de auto-administración de heroína (moldeamiento)

Las ratas fueron entrenadas para auto-administrarse heroína usando una dosis de 0.06 mg/kg de heroína (30 µl/infusión/30 segundos), en sesiones diarias de 2 horas durante 6 días a la semana. El número máximo de infusiones por sesión siempre fue de 35. Los roedores fueron sometidos inicialmente a un esquema de RF1 con tiempo muerto (TO) de 20 segundos (RF1 TO20), durante tres sesiones; posteriormente fueron colocados bajo un esquema de reforzamiento RF3 TO20 durante 3 días, seguido por un programa de RF5 TO20 durante 5 días. Una vez que se alcanzó la relación RF5 TO20, el tiempo muerto fue aumentando en cada sesión progresivamente 20 segundos, hasta llegar a los 120. De tal forma que los sujetos fueron sometidos por 10 días a un programa de reforzamiento RF5 TO120, hasta cumplir con el criterio para la adquisición de auto-administración de heroína. El criterio se definió como una respuesta estable de heroína con un mínimo de 30-35 infusiones por sesión/2 horas, durante 10 días consecutivos (cuadro 1).

La luz de la caja de Skinner permanecía encendida a lo largo de cada sesión. La finalización del programa de refuerzo en la palanca activa producía la activación simultánea de una luz indicadora por encima de la palanca activa, seguida de una

infusión de heroína (0.06 mg/kg/infusión); inmediatamente después de cada infusión, se activó otra luz indicadora de color rojo, por encima de la palanca, que señalaba el periodo de tiempo muerto, que permanecía iluminada durante el lapso de espera.

5.3.5. Entrenamiento de auto-administración de alimento

El entrenamiento para la auto-administración de alimentos fue similar a la de auto-administración de heroína. Las ratas fueron entrenadas inicialmente para presionar la palanca y así auto-administrarse pellets (pastillas de 45 mg, Noyes, Lancaster, NH, USA) bajo un programa de suministro de alimento de razón fija 1 (RF1), seguido de programas RF3 TO20 y RF5 TO20, hasta alcanzar un programa RF5 TO120. El entrenamiento de auto-administración consistió de sesiones diarias de 2 horas/6 días a la semana, durante el día. El criterio de la adquisición de auto-administración alimentaria se definió como 30-35 pellets de alimento por sesión de 2 horas, durante 10 días consecutivos (cuadro 3).

5.3.6. Extinción

Las sesiones de extinción comenzaron después de alcanzar las tasas de respuesta basal (35 recompensas en sesiones de 2 horas, durante 10 días), de auto-administración de heroína o alimento, según fuera el caso. Las condiciones experimentales fueron las mismas que durante la auto-administración RF5 TO120, con la excepción de que la presión de la palanca activa dio como resultado la infusión de solución salina en lugar de de heroína o alimento; las luces de la caja

señalaron la iniciación de las sesiones y permanecieron encendidas a lo largo de cada sesión diaria de 2 horas/6 días a la semana (durante 5 semanas). En esta fase, las presiones de la palanca siguieron activando las luces de estímulo. Las respuestas sobre la palanca durante el tiempo muerto nuevamente no tuvieron consecuencias (cuadro 2 y 4). Se consideró que la fase de extinción se cumplió, cuando los animales alcanzaron una tasa de respuesta del $\leq 30\%$ de la mostrada durante el periodo de entrenamiento de auto-administración.

5.3.7. Re-adquisición

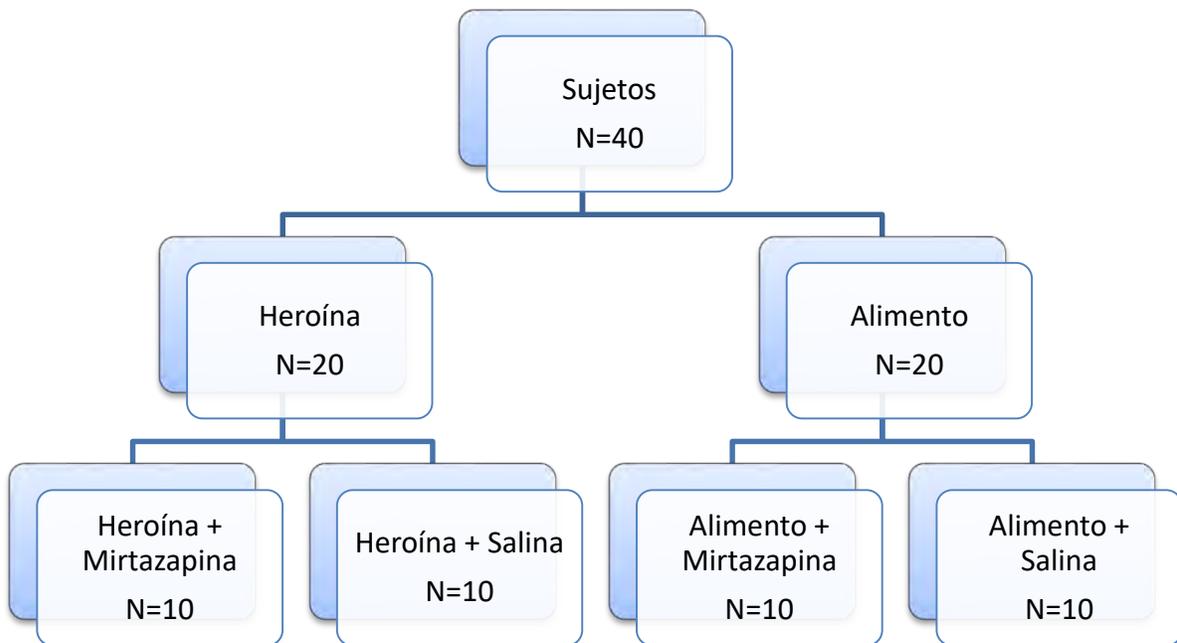
Los procedimientos de auto-administración de heroína o alimentos durante las sesiones de re-adquisición fueron similares a los usados durante el entrenamiento para la auto-administración de heroína o alimento (RF5 con 120 segundos TO) (cuadro 2 y 4). Las respuestas sobre la palanca activa se registraron para cada animal.

5.4. Procedimientos experimentales

Para el estudio, los animales se dividieron en dos grupos, con 20 sujetos cada uno. El primero fue entrenado para auto-administrarse heroína y el segundo para auto-administrarse alimento. Después de la fase de adquisición comenzó la extinción, durante la cual, se subdividieron los 2 grupos experimentales en 4, con 10 ratas en cada uno, para recibir los tratamientos farmacológicos correspondientes. Los animales fueron entrenados para auto-administrarse

alimento, esto se utilizó para determinar el efecto de la mirtazapina en la motivación para la búsqueda de refuerzo no farmacológico (diagrama 1).

Diagrama 1. Grupos



5.5. Efecto de la dosificación crónica de Mirtazapina en la re-adquisición de la toma de heroína

Este experimento se dividió en tres fases experimentales. La Fase I, o la fase de adquisición de heroína, ésta duró 10 días. La Fase II o la fase de extinción de la heroína, duró 30 días. Y la fase III o la fase de re-adquisición de heroína, duró 10 días.

Se analizaron cuatro grupos de animales, el de Alimento + Vehículo y Heroína + Vehículo recibieron auto-administración de alimento o heroína durante las fases de adquisición y re-adquisición (10 días). Durante la fase de extinción (30 días), se retiró el alimento o la heroína, según fuera el caso, y los grupos Alimento + Vehículo y Heroína + Vehículo recibieron solo auto-administración de solución salina diaria.

Los grupos Alimento + Mirtazapina y Heroína + Mirtazapina recibieron auto-administración de alimento o heroína durante la fase de adquisición. En la fase de extinción, las ratas de ambos grupos recibieron mirtazapina (30 mg/kg, i.p.) 30 minutos antes de la auto-infusión de solución salina. Durante la fase de re-adquisición, los grupos Alimento + Mirtazapina y Heroína + Mirtazapina recibieron mirtazapina 30 minutos antes de la administración de alimento o de heroína durante 10 días. El número de presiones a la palanca y de infusiones se midieron durante 10 días en sesiones diarias de 2 horas. Tanto el vehículo como la mirtazapina se inyectaron 30 minutos antes de que comenzara la auto-administración de alimento o heroína.

Cuadro 1. Moldeamiento y adquisición (Grupo Heroína)

	Razón fija	Alimento	Heroína	Tiempo muerto	Tiempo experimental	Días
Habitación					30 minutos	1
	RF1	●		0	30 minutos	6
	RF1		●	20 s.	2 hrs.	3

Moldeamiento (20 ratas)	RF3		●	20 s.	2 hrs.	3
	RF5		●	20 s.	2 hrs.	5
	RF5		●	40 s.	2 hrs.	1
	RF5		●	60 s.	2 hrs.	1
	RF5		●	80 s.	2 hrs.	1
	RF5		●	100 s.	2 hrs.	1
	RF5		●	120 s.	2 hrs.	1
Adquisición	RF5		●	120 s.	2 hrs.	10

Cuadro 2. Extinción y rea-adquisición (Grupo Heroína)

	Grupos	Razón fija	Heroína	Mirtazapina	Salina	Tiempo muerto	Tiempo experimental	Días
Extinction	Heroína + Mirtazapina	RF5		●	●	120 s.	2 hrs.	30
	Heroína + Vehículo	RF5			●	120 s.	2 hrs.	30
Re-adquisición	Heroína + Mirtazapina	RF5	●	●		120 s.	2 hrs.	10
	Heroína + Vehículo	RF5	●		●	120 s.	2 hrs.	10

Cuadro 3. Moldeamiento y adquisición (Grupo Alimento)

	Razón fija	Alimento	Heroína	Tiempo muerto	Tiempo experimental	Días
Habitación					30 minutos	1

Moldeamiento (20 ratas)	RF1	●		0	30 minutos	6
	RF1	●		20 s.	2 hrs.	3
	RF3	●		20 s.	2 hrs.	3
	RF5	●		20 s.	2 hrs.	5
	RF5	●		40 s.	2 hrs.	1
	RF5	●		60 s.	2 hrs.	1
	RF5	●		80 s.	2 hrs.	1
	RF5	●		100 s.	2 hrs.	1
	RF5	●		120 s.	2 hrs.	1
Adquisición	RF5	●		120 s.	2 hrs.	10

Cuadro 4. Extinción y rea-adquisición (Grupo Alimento)

	Grupos	Razón fija	Alimento	Mirtazapina	Salina	Tiempo muerto	Tiempo experimental	Días
Extinction	Alimento + Mirtazapina	RF5		●	●	120 s.	2 hrs.	30
	Alimento + Vehículo	RF5			●	120 s.	2 hrs.	30
Re-adquisición	Alimento + Mirtazapina	RF5	●	●		120 s.	2 hrs.	10
	Alimento + Vehículo	RF5	●		●	120 s.	2 hrs.	10

6. Análisis estadístico

En este estudio, el número de presiones a la palanca activa y el número de infusiones fueron las vías utilizadas para evaluar las respuestas de auto-administración de alimento y heroína.

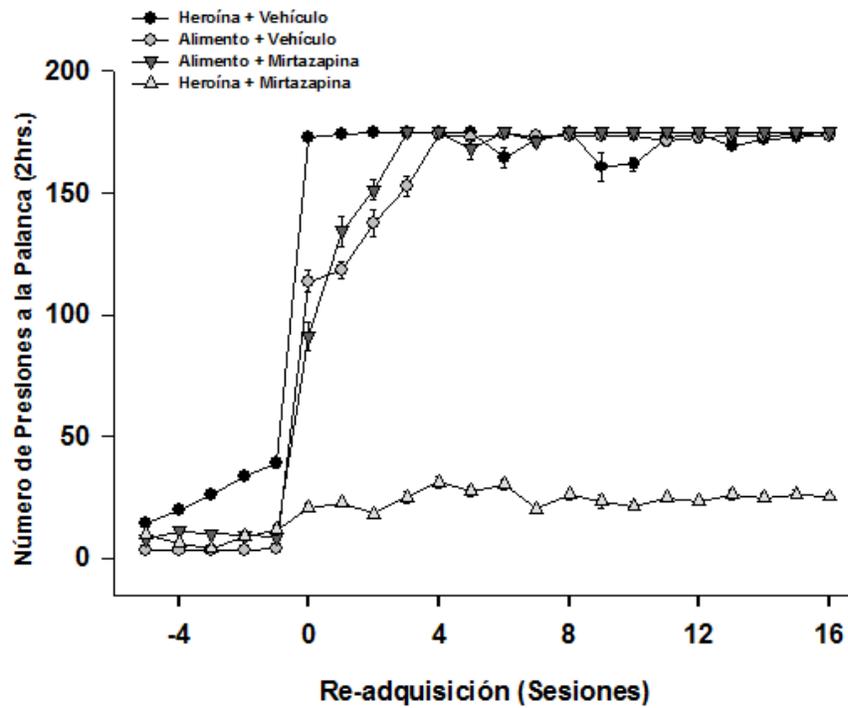
Se utilizó un ANOVA de dos vías para comparar el número de presiones a la palanca activa e inactiva y el número de infusiones entre los grupos; con grupos (comida y heroína) y tratamiento (vehículo y Mirtazapina) como los factores entre sujetos. Si el valor de F era significativo en relación de ambos factores, se realizó un análisis post-hoc entre los grupos ($p < 0.05$) utilizando una prueba de Tukey.

Los datos se expresaron como promedio \pm error estándar (SEM). El análisis estadístico se realizó mediante el software STATISTICA 8.1 (StatSoft).

7. Resultados

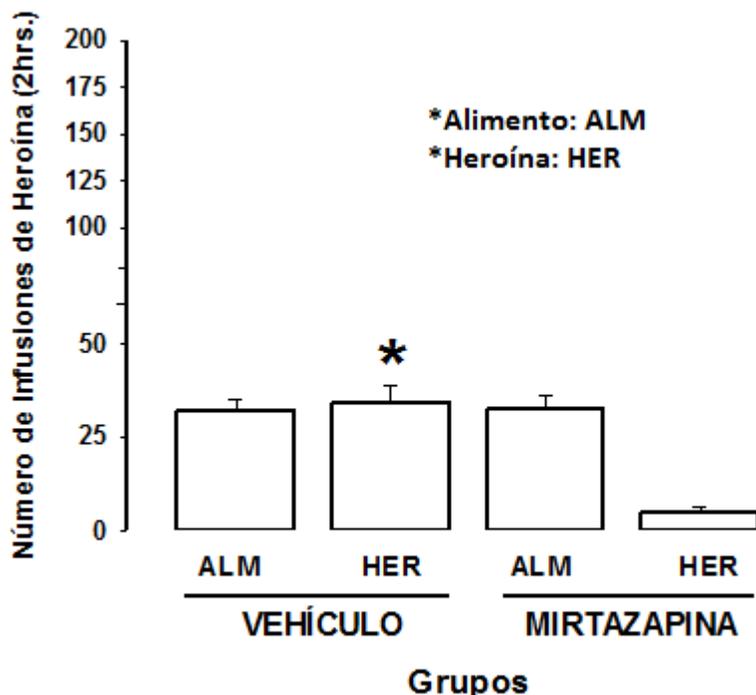
Durante la fase de re-adquisición de la auto-administración de heroína, los grupos Heroína + Vehículo, Alimento + Vehículo y Alimento + Mirtazapina mostraron un incremento significativo en el número de presiones a la palanca (ANOVA de dos vías, interacción de tratamiento X grupo; $F_{(1, 258)}(1, 258) = 17.30$; $p < 0.001$) y en el número de infusiones ($F_{(1, 258)} = 22.40$; $p < 0.001$) en comparación con el grupo Heroína + Mirtazapina ($p < 0.001$) (Fig. 1). Además, el análisis *post hoc* no encontró diferencias entre los grupos Alimento + Vehículo y Alimento + Mirtazapina ($p = 0.95$) en ambas variables analizadas (Fig. 2).

Figura 1. Presiones a la palanca (fase de re-adquisición)



La figura 1 muestra el número de presiones a la palanca en la fase de re-adquisición de la auto-administración de heroína, en los grupos Heroína + Vehículo, Alimento + Vehículo y Alimento + Mirtazapina.

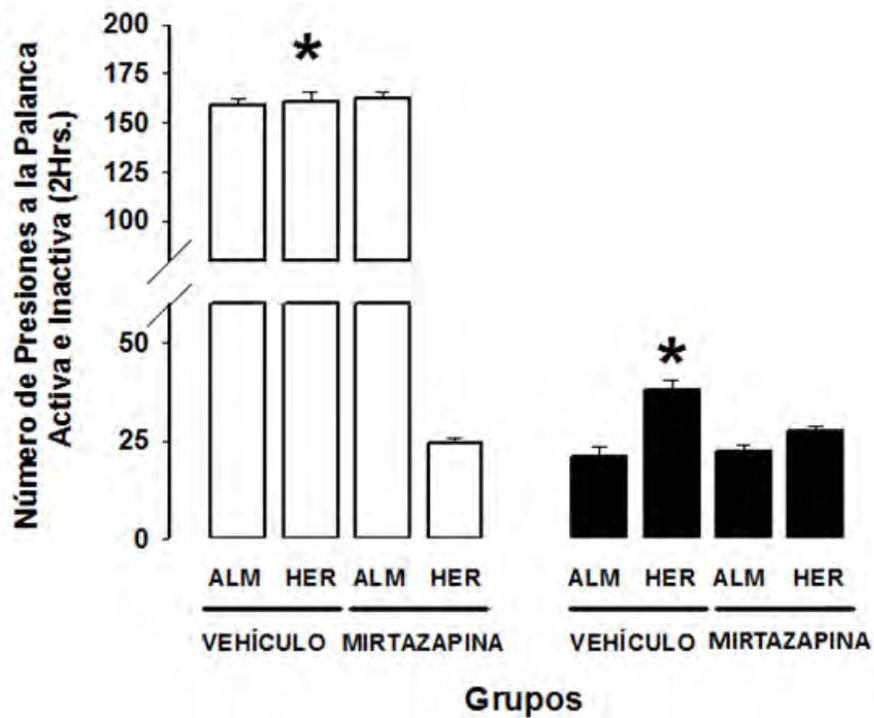
Figura 2 Infusiones (fase de re-adquisición)



En la Figura 2 se observa el número de infusiones de cada grupo.

Adicionalmente, la ANOVA de dos vías encontró diferencias significativas en el número de presiones a la palanca inactiva (interacción de grupos x tratamiento; $F(1, 508) = 106.75$; $P < 0.001$) (Fig 3). La prueba de Tukey encontró diferencias entre los grupos Heroína + Vehículo y Heroína + Mirtazapina ($P < 0.001$), pero no encontró diferencias entre los grupos Alimento + Vehículo y Alimento + Mirtazapina ($P = 0.96$).

Figura 3 Presiones a la palanca inactiva (fase de re-adquisición)



La figura 3 muestra el número de presiones a la palanca inactiva, de cada grupo.

8. Discusión

Este estudio encontró que la mirtazapina disminuyó las conductas de búsqueda y consumo de heroína en animales entrenados a auto-administrarse este opiáceo.

Esto es congruente con resultados de estudios previos, en donde dicho fármaco disminuyó el efecto reforzante de la morfina en roedores (Kang et al., 2008).

Adicionalmente, estos estudios demostraron que la mirtazapina también fue capaz de disminuir algunas de las conductas características de la abstinencia a la morfina, como el castañeteo de dientes, aseo personal, masticación y fuga (Kang et al., 2008).

Otros estudios han reportado que la mirtazapina fue capaz de disminuir la auto-administración de diversas sustancias, como metanfetaminas (Graves y Napier, 2011), cocaína (Salazar et al., 2016) y nicotina (Barbosa, et al., 2017). Estos resultados son congruentes con los obtenidos en el presente estudio, en donde la dosificación por 30 días disminuyó la auto-administración de heroína.

Estudios realizados han reportado que la dosificación diaria de mirtazapina (30 mg / kg, ip) durante 30 días atenuó significativamente la inducción y la expresión de la sensibilización locomotora inducida por cocaína y por nicotina, además disminuyó la duración del efecto locomotor inducido por la cocaína y nicotina (Salazar et al., 2016; Barbosa, et al., 2017). A su vez, fue capaz de reducir la preferencia de lugar inducida por cocaína en ratas (Barbosa, Matus, Jacinto y Salazar, 2018).

Estudios previos han demostrado que la heroína genera un incremento en la liberación de dopamina, lo cual está relacionado a sus efectos reforzantes (Álamo, López y Cuenca, 2002). Además, se ha demostrado que los opioides, también

provocan un aumento en los niveles extracelulares de serotonina (5-HT), lo cual se ha sugerido incrementa o potencia el efecto de la heroína sobre la liberación de dopamina, al activar a sus receptores en el sistema mesolímbico cortical (Müller y Homberg, 2015).

Diversos estudios han implicado al sistema serotoninérgico en la modulación de las respuestas conductuales inducidas por drogas opioides. Estos estudios han relacionado a la serotonina en el control de varios procesos psicológicos y conductuales y han sugerido que los efectos reforzantes de algunas sustancias adictivas son particularmente sensibles a la modulación por parte de la 5-HT (Browne y Fletcher, 2016). La actividad eléctrica de células serotoninérgicas, aumenta en el consumo de drogas como cocaína, anfetamina, metanfetamina y éxtasis, resultando en un aumento en la liberación de dopamina en la corteza prefrontal y en el NAcc (Korte et al., 2016). De tal forma, el aumento en los niveles extracelulares de 5-HT y dopamina, constituye un mecanismo central de acción para la adicción a las drogas como la heroína (Müller, Carey, Huston, De Souza, 2007).

Otros estudios farmacológicos han referido que los receptores 5-HT_{2A}, y el 5-HT_{2c} participan en la modulación de los efectos neuroquímicos y conductuales de los psicoestimulantes. Estos estudios indican que los antagonistas de los receptores 5-HT_{2A}, y los agonistas de los receptores 5-HT_{2c} reducen el deseo por la droga y disminuyen las recaídas resultando en un incremento en la duración de la abstinencia (Bubar y Cunningham, 2008). Adicionalmente, el receptor 5-HT_{2c}

regula la liberación de dopamina en el núcleo accumbens (De Deurwaerdère, Navailles, Berg, Clarke, Spampinato, 2004).

Higgins, Wang y Sellers, en 1993 reportaron que agonistas de los receptores serotoninérgicos 5-HT₁ y 5-HT₂ como la dexfenfluramina, era capaz de disminuir la auto-administración de heroína. En cuanto a la heroína, los agonistas de los receptores 5-HT_{2A}, 1-(2,5-dimetoxi-4-metilfenil)-2-aminopropano (DOM) y la quipazina, lograron reducir la auto-administración de heroína en monos rhesus (Maguire, Li, Koek y France, 2013).

Normalmente la literatura reporta que la mirtazapina es un antagonista de los receptores serotoninérgicos del subtipo 5-HT_{2A/C}, aunque evaluaciones in vitro indican que la mirtazapina actúa como más bien como un agonista inverso de 5-HT_{2C} (Uriarte, 2009; Chanrion, et al., 2008), por lo cual, ésta podría actuar sobre los receptores 5-HT_{2C} y disminuir la liberación de dopamina inducida por la heroína.

Por otro lado, otros estudios han descrito los efectos de diferentes antidepresivos de tipo serotoninérgico como el escitalopram, milnaciprán, desipramina y la fluoxetina sobre los efectos reforzantes de drogas opioides.

Estos estudios indicaron que la fluoxetina, un inhibidor selectivo de la receptación de serotonina, no fue capaz de reducir el consumo de cocaína en pacientes doblemente dependientes de cocaína y opiáceos (Winstanley, Bigelow, Silverman, Johnson y Strain, 2011).

Por su parte el escitalopram, otro medicamento inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, al combinarse con buprenorfina, resultó ser efectivo en

la reducción del dolor que comúnmente sufren los adictos a los opiáceos (Tsui, Herman, Kettavong, Anderson y Stein, 2011).

Otra opción que se ha usado para el tratamiento de la adicción de la heroína son algunos agonistas del receptor α_2 -adrenérgico como la lofexidina y la clonidina. Los estudios indican que ambos agonistas son capaces de disminuir la abstinencia de opiáceos a corto plazo en humanos; mientras que en ratas, el tratamiento agudo con los mismos atenúa de manera selectiva el restablecimiento de la búsqueda de speedball (mezcla de heroína y cocaína) (Highfield, Yap, Grimm, Shalev y Shaham, 2001).

Esto sugiere que los fármacos con un perfil serotoninérgico y noradrenérgico serían útiles para el tratamiento en paciente que abusan de drogas opioides como la heroína.

9. Conclusión

La mirtazapina estimula de manera selectiva los receptores serotoninérgicos del subtipo 5-HT_{1A} y bloquea los receptores serotoninérgicos del subtipo 5-HT_{2A/C} y 5-HT₃, lo cual le permite disminuir los efectos reforzantes de la heroína. Además, ésta altera los niveles extracelulares de dopamina. Dado que la heroína incrementa la liberación de este neurotransmisor, es probable que la mirtazapina disminuya la liberación de dopamina a través del antagonismo de los receptores 5-HT_{2A/C} y 5-HT₃, resultando en la disminución del efecto reforzante de la droga vista como una disminución de la auto-administración de heroína, lo cual sustenta su

uso como un potencial elemento terapéutico útil para el tratamiento de la dependencia de varias drogas.

10. Referencias

Álamo, C.; López, F. y Cuenca, E. (2002). *Mecanismos de neurotransmisión opioidérgicos y abuso de sustancias*. En Rubio, G.; López, F.; Álamo, C. y Santo-Domingo, J.(Coords.), *Trastornos psiquiátricos y abuso de sustancias* (pp. 3-42). Madrid: Panamericana.

Altintoprak, A., Zorlu, N., Coskunol, H., Akdeniz, F., y Kitapcioglu, G. (2008). Effectiveness and tolerability of mirtazapine and amitriptyline in alcoholic patients with co-morbid depressive disorder: A randomized, double-blind study. *Hum Psychopharmacol*, 23(4), 313–319.

Anseau, M., Gustin, F., Hodiaumont, F., Lemaître, A., Lo Bue, S., Lorant, V., Portet, M., Reggers, J., Tyberghein, M., Van Deun, P. (2005). *DHCo Délivrance d'héroïne sous contrôle médical: étude de faisabilité et de suivi*. Belgique: Academia press.

Barbosa, S., Jurado, N., Matus, M., Martiñon, S., Heinze, G., y Salazar, A. (2017). Mirtazapine attenuates the expression of nicotine-induced locomotor sensitization in rats. *European Journal of Pharmacology*. 812, 28-37.

Barbosa, S., Leff, P., Arías, C., Hernández, R., y Salazar, A. (2017). Mirtazapine attenuates cocaine seeking in rats. *Journal of Psychiatric Research*. 92, 38-46.

Barbosa, S., Matus, M., Jacinto, S., y Salazar, A. (2018). Mirtazapine impairs acquisition and reinstatement of cocaine-induced place preference in rats. *European Journal of Pharmacology*. 820, 183-190.

Bataller, R. (2004). *Toxicología clínica*. Valencia: Universidad de Valencia.

Becoña, E. y Cortés, M. (2010). *Manual de adicciones para psicólogos especialistas en psicología clínica en formación*. Madrid: Socidrogalcohol.

Browne, C. y Fletche, P. (2016). Decreased Incentive Motivation Following Knockout or Acute Blockade of the Serotonin Transporter: Role of the 5-HT_{2C} Receptor *Neuropsychopharmacology*, 41(10), 2566-2576.

Bubar, M. y Cunningham, K. (2008). Prospects for serotonin 5-HT_{2R} pharmacotherapy in psychostimulant abuse. *Progress in Brain Research*, 172, 319-346.

Chandrasekaran, P. (2008). Employing mirtazapine to aid benzodiazepine withdrawal. *Singapore Med J*, 49(6), 166–e167.

Chanrion, B., Mannoury, la Cour, C., Gavarini, S., Seimandi, M., Vincent, L., Pujol, J., Bockaert J., Marin, P., y Millan, M. (2008). Inverse agonist and neutral antagonist actions of antidepressants at recombinant and native 5-

hydroxytryptamine_{2C} receptors: differential modulation of cell surface expression and signal transduction. *Mol Pharmacol*, 73(3), 748-57.

Comisión Nacional contra la Adicciones (CONADIC). (2010), Análisis del consumo de sustancias en México. Recuperado el de 2016 http://www.conadic.salud.gob.mx/pdfs/informe_opiaceos.pdf.

Corominas, M., Roncero, C., Bruguera, E. y Casas, M. (2007). Revista de neurología. *Sistema dopaminérgico y adicciones*, 44 (1), 23-31.

De Deurwaerdère, P., Navailles, S., Berg, K., Clarke, W., y Spampinato, U. (2004). Constitutive activity of the serotonin_{2C} receptor inhibits in vivo dopamine release in the rat striatum and nucleus accumbens. *Neurosci*, 24(13), 3235-3241.

Encuesta Nacional de Adicciones (2011). Reporte de Drogas. México: Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz; Instituto Nacional de Salud Pública; Secretaría de Salud.

Graves, S. y Napier, T. (2011). Mirtazapine Alters Cue-Associated Methamphetamine Seeking in Rats. *Biolpsychiatry*, 69(3), 275–281.

García G., García, O. y Secades, R. (2011). Neuropsicología y adicción a drogas. *Papeles del Psicólogo*, 32(2), 159-165.

Higgins, G., Wang, Y., y Sellers, E. (1993). Preliminary findings with the indirect 5-HT agonist dexfenfluramine on heroin discrimination and self-administration in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 45(4), 963-966.

Highfield, D., Yap, J., Grimm, J., Shalev, U. y Shaham, Y. (2001). Repeated lofexidine treatment attenuates stress-induced, but not drug cues-induced reinstatement of a heroin-cocaine mixture (speedball) seeking in rats. *Neuropsychopharmacology*, 25(3), 320-31.

Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz. (2011). *Sistema de Reporte de Información en Drogas. Resultados de la Aplicación de la Cédula: "Informe Individual sobre Consumo de Drogas". Tendencias en el área metropolitana No. 50*. México: Ortiz, A; Martínez R. y Meza D.

Kakui, N., Yokoyama, F., Yamauchi, M., Kitamura, K., Imanishi, T., Inoue, T., y Koyama, T. (2009). Anxiolytic-like profile of mirtazapine in rat conditioned fear stress model: Functional significance of 5-hydroxytryptamine 1A receptor and α 1-adrenergic receptor. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 92(3), 393-398.

Kang, L., Wang, D., Li, B., Hu, M., Zhang, P., y Li, J. (2008). Mirtazapine, a Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressant, Attenuates Morphine Dependence and Withdrawal in Sprague-Dawley Rats. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 34(5), 541–552.

Kongsakon, R., Papadopoulos, K., y Saguansiritham, R. (2005). Mirtazapine in amphetamine detoxification: A placebo-controlled pilot study. *Int Clin Psychopharmacol*, 20(5), 253–256.

Koob, G. y Le Moal, M. (2008) Addiction and the brain antireward system. *Annual Review Psychology*, 59, 29-53.

Koob GF, Le Moal M. (2005.) Plasticity of reward neurocircuitry and the 'dark side' of drug addiction. *Nature Neuroscience*, 8(11), 1442-1444.

Korte, S., Prins, J., Van den Bergh, F., Oosting, R., Dupree, R., Korte-Bouws, G., Westphal, K., Olivier, B., Denys, D., Garland, A., y Güntürkün, O. The 5-HT_{1A/1B}-receptor agonist eltopazine increases both catecholamine release in the prefrontal cortex and dopamine release in the nucleus accumbens and decreases motivation for reward and "waiting" impulsivity, but increases "stopping" impulsivity. *European Journal of Pharmacology*, 794, 257-269.

Liappas, J., Paparrigopoulos, T., Malitas, P., Tzavellas, E., y Christodoulou, G. (2004). Mirtazapine improves alcohol detoxification. *Journal of Psychopharmacology*, 18(1), 88–93.

Maguire, D., Li, J., Koek, W., y France, C. (2013). Effects of 1-(2,5-dimethoxy-4-methylphenyl)-2-aminopropane (DOM) and quipazine on heroin self-administration in rhesus monkeys. *Psychopharmacology*, 225(1), 173–185.

McGregor, C., Srisurapanont, M., Mitchell, A., Wickes, W., y White, J. (2008). Symptoms and sleep patterns during inpatient treatment of methamphetamine withdrawal: A comparison of mirtazapine and modafinil with treatment as usual. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 35(3), 334–342.

Müller, C., Carey, R., Huston, J., y De Souza, M. (2007) Progress in Neurobiology. *Serotonin and psychostimulant addiction: Focus on 5-HT_{1A}-receptors*, 81 (3), 133-178.

Müller, C., y Homberg, J. (2015). Behavioural Brain Research. *The role of serotonin in drug use and addiction*. 277, 146-192.

National Institute on Drug Abuse (NIDA), (2005). *La heroína: Abuso y adicción*. Recuperado el 28 de noviembre de 2013 de

<http://www.drugabuse.gov/es/publicaciones/serie-de-reportes/la-heroina-abuso-y-addiccion/que-tratamientos-hay-para-la-adiccion-la-heroina>

Nestler, E. (2001). Molecular neurobiology of addiction. *The American Journal on Addiction*. 10(3), 201-217.

Nestler, E. (2005). The Neurobiology of Cocaine Addiction. *Science & practice perspectives*. 3(1), 4–10.

Redolar, D. (2008). *Cerebro y adicción: neurobiología del refuerzo*. Barcelona: Editorial UOC.

Ruiz, B. (2002). *Las drogas*. México: UNAM, Dirección General de Divulgación de la Ciencia.

Salazar, A., Barbosa, S., Jurado, N., Hernández, R., Leff, P., y Antón, B. (2016). Mirtazapine prevents induction and expression of cocaine-induced behavioral sensitization in rats. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 68, 15-24.

Salazar, A., Barbosa, S., Merino, P., Matus, M., Hernández, J., y Antón, B. (2017). Chronic dosing with mirtazapine does not produce sedation in rats. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 39(3): 228-236.

Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud. (2009). *Sistema de Vigilancia Epidemiológica de las Adicciones (SISVEA)*. México.

Substance Abuse and Mental Health Services Administration. (2012) *Results from the 2011 National Survey on Drug Use and Health: Summary of National Findings*. Carolina del Norte.

Tsui, J., Herman, D., Kettavong, M., Anderson, B., y Stein, M. (2011). Escitalopram is Associated with Reductions in Pain Severity and Pain Interference in Opioid Dependent Patients with Depressive Symptoms. *Pain*, 152(11), 2640-2644.

United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). (2010). *World Drug Report*. Viena: United Nations Publication.

United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). (2011). *World Drug Report*.
Viena: United Nations Publication.

United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). (2012). *World Drug Report*.
Viena: United Nations Publication.

United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). (2016). *World Drug Report*.
Viena: United Nations Publication.

Uriarte, V. (2009). *Psicofarmacología*. (6ª ed.). México: Trillas.

Volkow, N. (2014). *America's Addiction to Opioids: Heroin and Prescription Drug Abuse*. Recuperado el 29 de mayo de 2017 de <https://www.drugabuse.gov/about-nida/legislative-activities/testimony-tocongress/2016/americas-addiction-to-opioids-heroin-prescription-drug-abuse>.

Washton, A. (1989). *La adicción a la cocaína: tratamiento, recuperación y prevención*. Paidós: Barcelona.

Wade, C. Kallupi, M., Hernández, D., Breyse, E., De Guillermo, G., Crawford, E., Koob, G., Schweitzer P., Baunez, C., y George, O. (2016). High-Frequency

stimulation of the subthalamic nucleus blocks compulsive-like re-escalation of heroin taking in rats. *Neuropsychopharmacology*. 42, 1850–1859.

Winstanley, L., Bigelow, G., Silverman, K., Johnson, R., y Strain, E. (2011). A randomized controlled trial of fluoxetine in the treatment of cocaine dependence among methadone-maintained patients. *Journal of substance abuse treatment*, 40(3), 255–264.

Yoon, S., Pae, C., Kim, D., Namkoong, K., Lee, E., Oh, D., Lee, Y., y Lee, C. (2006). Mirtazapine for patients with alcohol dependence and comorbid depressive disorders: A multicentre, open label study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 30(7), 1196–1201.