

# Adicción a las BENZODIACEPINAS: bases neuronales

Francisco **Mercado**  
y Angélica **Almanza**

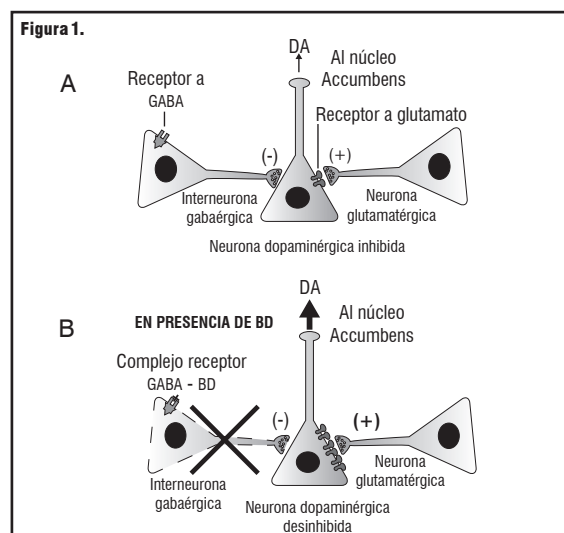
Las benzodiazepinas (BD) son fármacos muy utilizados en la práctica clínica para el control de la ansiedad, el más conocido es el diazepam (Valium), aunque existen muchas otras variantes de este fármaco. Además de su indicación como ansiolíticos, las BD se emplean como relajantes musculares, antiepilépticos y somníferos; su uso se encuentra restringido debido a que producen dependencia física y psicológica, por lo que no se recomienda su utilización por un periodo de tiempo mayor a las doce semanas. El mecanismo de acción de las BD es a través de la activación de un receptor de la membrana celular denominado GABA<sub>A</sub>, por ser normalmente activado por el Ácido Gamma Amino Butírico (GABA por sus siglas en inglés) que es el principal neurotransmisor inhibitorio en el cerebro. Este receptor se encuentra en las membranas de un número importante de neuronas del cerebro, su activación se encuentra ligada a la apertura de un canal iónico que es permeable al ión cloro, siendo el resultado de la apertura de este canal la inhibición de la actividad eléctrica de la neurona, es decir, la neurona ya no dispara potenciales de acción con la misma facilidad que si el canal GABA<sub>A</sub> estuviera cerrado; en última instancia los potenciales de acción son el modo en que una neurona se comunica con otras neuronas a las que se encuentra conectada.

Es porque decrecientan la actividad eléctrica de las neuronas que las BD se consideran depresoras del sistema nervioso central. Aunque a nivel celular y molecular se conoce muy bien el sitio de acción de las BD, se desconocía el motivo por el cual su uso producía dependencia física.

La mayor parte de las drogas de abuso (cocaína, morfina, anfetaminas por mencionar algunas) tienen en común un mecanismo por el cual producen adicción; al final, todas aumentan la liberación de dopamina proveniente del área ventral tegmental hacia el núcleo *accumbens*; la activación de este circuito neuronal produce recompensa por actividades que normalmente son placenteras como el sexo o comer. Esta recompensa refuerza el consumo de la droga y se transforma en dependencia física. Recientemente, Kelly Tan y sus colaboradores de la Universidad de Ginebra en Suiza,<sup>1,2</sup> hipotizaron que las BD pudieran tener el mismo mecanismo de acción que otras drogas de abuso para generar dependencia física, y con algunos experimentos muy elegantes demostraron que lo anterior es correcto. Descubrieron que dentro del área ventral tegmental, donde se localizan las neuronas que liberan dopamina al núcleo *accumbens* (llamadas neuronas dopaminérgicas), un grupo de interneuronas que liberan el neurotransmisor inhibitorio GABA sobre las neuronas dopaminérgicas es especialmente sensible a las BD. La función de las interneuronas es inhibir la actividad eléctrica de las neuronas dopaminérgicas, con lo cual la cantidad de dopamina que se libera al núcleo *accumbens* se mantiene bajo control (Fig. 1a). La unión de las BD a los receptores de las interneuronas evita la liberación del neurotransmisor inhibitorio GABA sobre las neuronas dopaminérgicas y estas consecuentemente quedan desinhibidas (Fig. 1b). Aunque ambas neuronas (tanto la dopaminérgica, como la interneurona inhibitoria) cuentan con receptores GABA<sub>A</sub>, las interneuronas expresan una proteína especial llamada alfa-1 (que forma parte de su receptor GABA<sub>A</sub>) que no se encuentra en las neuronas dopaminérgicas; la expresión de la proteína alfa-1 hace al receptor GABA<sub>A</sub> más sensible a las BD, por lo que las BD actúan primordialmente sobre las interneuronas (Fig. 1b).

El mecanismo de acción por el cual generan dependencia física las BD se conoce como desinhibición, ya

que las neuronas dopaminérgicas pierden el control inhibitorio y aumentan de modo descontrolado la liberación de dopamina en el núcleo *accumbens*. La morfina hace algo similar a lo que las BD sobre las interneuronas, pero a través de otro receptor (el mu-opioide). Adicionalmente a la desinhibición, el problema se complica debido a que ante la reducción de la entrada inhibitoria por parte de las interneuronas gabaérgicas, la entrada excitatoria a las neuronas dopaminérgicas se potencia, en un fenómeno conocido como plasticidad, donde las neuronas dopaminérgicas expresan un mayor número de receptores al neurotransmisor excitador glutamato, lo que incrementa su excitabilidad y en última instancia incrementa la liberación de dopamina en el núcleo *accumbens*, generando aún más dependencia física (Fig. 1b).



Este hallazgo es significativo desde el punto de vista farmacológico ya que puede conducir al diseño de nuevas BD que no interactúen con la subunidad alfa-1, y de este modo hacer a las BD menos adictivas mejorando su relación entre riesgo y beneficio.

## R E F E R E N C I A S

- <sup>1</sup> Tan KR, Brown M, Labouèbe G, Yvon C, Creton C, Fritschy JM, Rudolph U y Lüscher C. Neural bases for addictive properties of benzodiazepines. *Nature* 463 (2010) 769-774.
- <sup>2</sup> Riegel AC y Kalivas PW. Neuroscience: Lack of inhibition leads to abuse. *Nature* 463 (2010) 743-744.

**Francisco Mercado, Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente", email: mercado.aca@gmail.com.**  
**Angélica Almanza, Instituto de Fisiología, Universidad Autónoma de Puebla, email: aalmanza75@yahoo.com**