Adaptaciones moleculares durante la tolerancia y dependencia a opioides

A. Díaz, E. Pérez San Emeterio, M. Tramullas, E. Valdizán, A. Pazos y M.A. Hurlé

Departamento de Fisiología y Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria, Santander.

Introducción

Los fármacos más eficaces para el tratamiento del dolor en la clínica son los analgésicos opiáceos, cuyo prototipo es la morfina. Esta familia de fármacos ejerce sus acciones mediante la activación de receptores opioides tipo μ, δ y κ, cuya señal es transmitida a través de proteínas G inhibidoras (Gi/Go) que modulan la función de diversos efectores celulares. De ellos los mejor caracterizados son la vía de la adenililciclasa, los canales de Ca^{++} y de K^{+} dependientes de voltaje y la vía de la MAP cinasa (mitogen-activated protein kinase)[1].

La administración crónica y mantenida de opiáceos conduce al desarrollo de tolerancia y dependencia, fenómenos íntimamente ligados al proceso adictivo. La tolerancia se caracteriza por una pérdida de potencia del opiáceo, que conduce a una escalada en la dosis necesaria para obtener efecto analgésico. La dependencia física se caracteriza por la aparición de un síndrome de abstinencia característico cuando se interrumpe bruscamente la administración del opiáceo, o cuando se administra un antagonista de receptores opiáceos. Los mecanismos adaptativos neuronales que se ponen en marcha durante el tratamiento crónico con opiáceos, responsables de los procesos de tolerancia y dependencia, todavía están mal definidos. Se han descrito cambios celulares que afectan al número de receptores opioides, la expresión de proteínas G, el acoplamiento receptor-proteína G, la regulación de segundos mensajeros y cinasas, la trascripción de genes, la expresión factores de crecimiento y la funcionalidad de otros sistemas de neurotransmisión[2-4].

Desensibilización y reducción del número de receptores opioides

Del mismo modo que sucede con otros receptores asociados a proteínas G, la activación por agonistas del receptor opioide provoca una rápida desensibilización homóloga que va seguida de la internalización del receptor vía endocitosis y, a más largo plazo, de una disminución en el número de receptores asociados a la membrana *(down-regulation)*. Cuando el receptor es activado por agonistas se produce su fosforilación por proteína cinasas, en particular por las cinasas de receptores acoplados a proteínas G (GRK). Dicha fosforilación provoca la fijación de proteínas arrestinas que promueven la endocitosis del receptor en vesículas de clatrina[5-7]. Una vez internalizado, el receptor es conducido a lisosomas para su degradación, con la consiguiente reducción en el número de receptores, o bien sufre un proceso de defosforilación y es reciclado de nuevo a la membrana. La disminución del número de receptores opioides asociados a la membrana ha sido uno de los mecanismos clásicamente invocados para justificar la pérdida de potencia de los fármacos opiáceos propia del fenómeno de tolerancia. En el caso de agonistas de elevada eficacia como el sufentanilo (fig. 1), ha sido claramente demostrada una reducción en la densidad de receptores opioides en el sistema nervioso central (SNC) mediante técnicas de fijación de radioligandos y autorradiografía[8]. Por el contrario, la morfina, en general, no produce *down-regulation* de los receptores opioides in vivo a pesar de que provoca una intensa tolerancia[9,10].

Las bases moleculares del fenómeno de *down-regulation* de receptores opioides no están claramente definidas. Estudios recientes indican que GRK y β-arrestina 2 participan en el proceso de desensibilización y secuestro de receptores opioides clonados en líneas celulares en cultivo[11-13]. La importancia fisiopatológica de dichas proteínas *in vivo* ha sido mucho menos estudiada. Ratas tratadas crónicamente con el opiáceo sufentanilo muestran un aumento en los niveles de expresión de GRK2, GRK3 y GRK6, así como de β-arrestina 2 en la corteza cerebral y el hipocam-

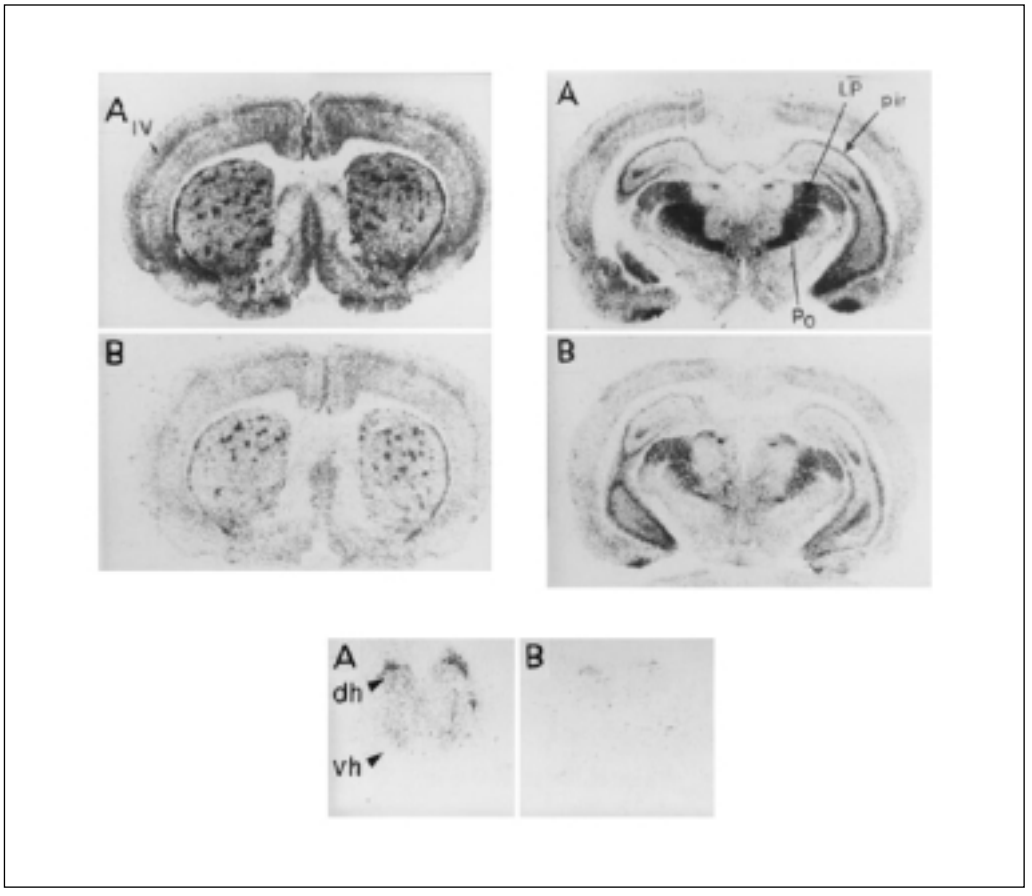

Fig. 1. Autorradiogramas representativos de la fijación del agonista opioide mu [^{3}H]DAMGO (5 nM) en secciones coronales de ratas a nivel del caudado-putamen, tálamo y médula espinal. A) Animales tratados con salino (7 días). B) Animales tratados con sufentanilo (2 µg/h, 7 días). IV: lámina IV de la corteza somatosensorial; pir: lámina piramidal del hipocampo; LP: núcleo lateroposterior talámico; Po: núcleo posterior talámico; dh: asta dorsal de la médula espinal; vh: asta ventral de la médula espinal.

po[14] (fig. 2). La expresión de GRK2 también está incrementada en el *locus coeruleus*[15] y en la corteza cerebral de ratas tratadas con morfina y en los cerebros de pacientes adictos a la heroína fallecidos por sobredosis[16]. Por otro lado, en ratones manipulados genéticamente que carecen de β-arrestina 2 la analgesia producida por morfina está potenciada y no se desarrolla tolerancia cuando la morfina se administra crónicamente[17,18]. Estos datos sugieren que GRK y β-arrestina 2 contribuyen *in vivo* a los procesos de adaptación celular responsables de la desensibilización, secuestro y *down-regulation* de los receptores opioides y al desarrollo de tolerancia.

Desacoplamiento de los receptores opioides de las proteínas Gi/o

Un método de gran utilidad para valorar el acoplamiento de los receptores opioides a sus correspondientes proteínas Gi/o consiste en el análisis de la capacidad de los agonistas para promover la fijación a membranas o secciones de SNC del análogo no hidrolizable [^{35}S]GTPγS. Los agonistas opioides administrados de forma aguda estimulan la fijación de [^{35}S]GTPγS en cultivos celulares y en membranas cerebrales, viéndose este estímulo marcadamente reducido tras el tratamiento crónico[19-21]. En la figura pue-

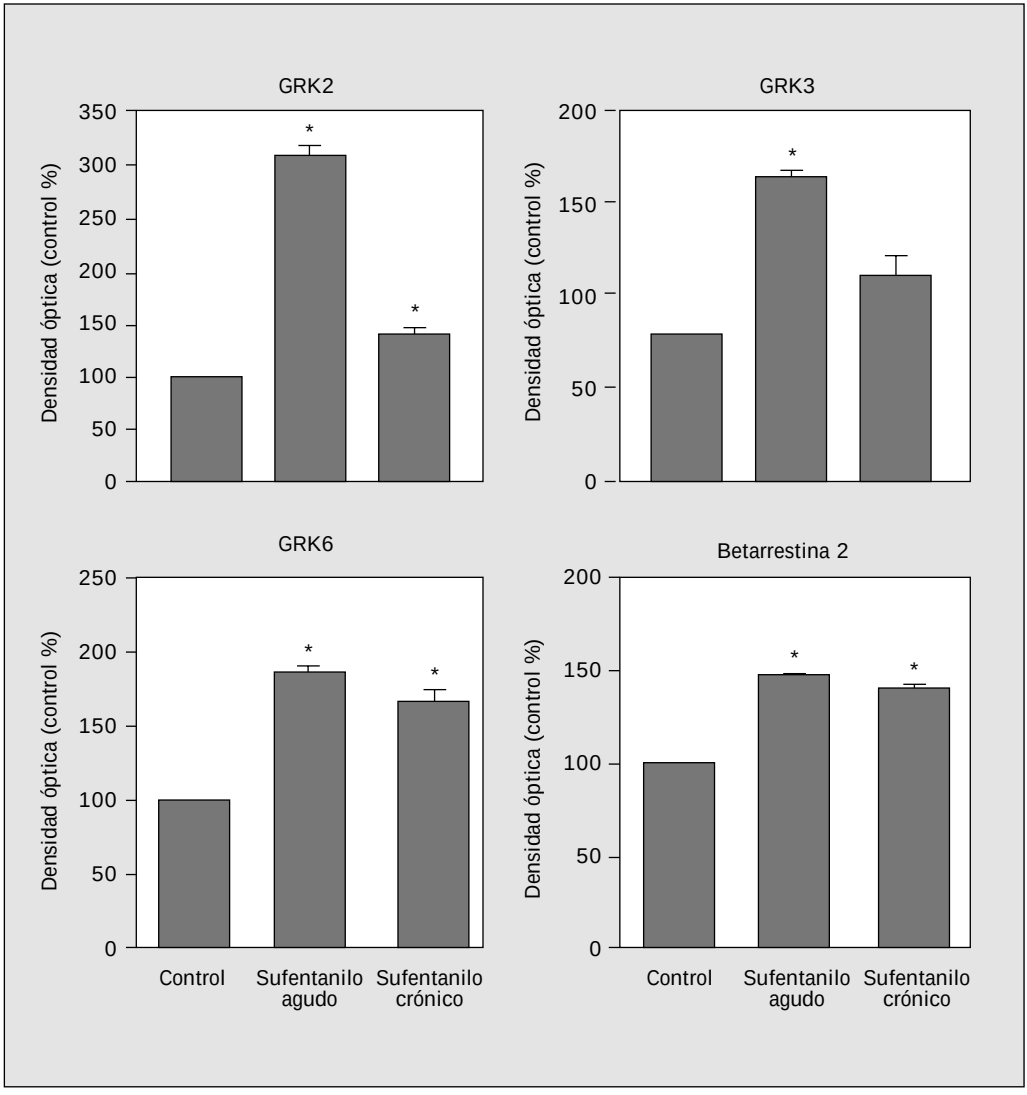

*Fig. 2. Expresión de GRK2, GRK3, GRK6 y β-arrestina 2 en lisados de corteza cerebral obtenidos de ratas tratadas 7 días con salino (control), tratadas de forma aguda con sufentanilo (1 µg/kg, s.c.) y tratadas crónicamente con sufentanilo (2 µg/h, 7 días). Los experimentos se realizaron mediante western blot. Los niveles de expresión se calcularon mediante densitometría (Scion Image software). Los resultados se expresan como media ± ESM del porcentaje de cambio en la densidad óptica del grupo de animales tratados en relación con el grupo control. El análisis estadístico se realizó mediante ANOVA seguido del test de Dunnett. *p < 0,001.*

de observarse cómo en animales tratados crónicamente con sufentanilo se produce reducción del 40% en la fijación de [^{35}S]GTPγS inducida por DAMGO en secciones de médula espinal (fig. 3).

Regulación de la vía de la adenililciclasa

La regulación de la vía de la adenililciclasa tras la administración crónica de opiáceos está afectada de forma opuesta dependiendo de las re-

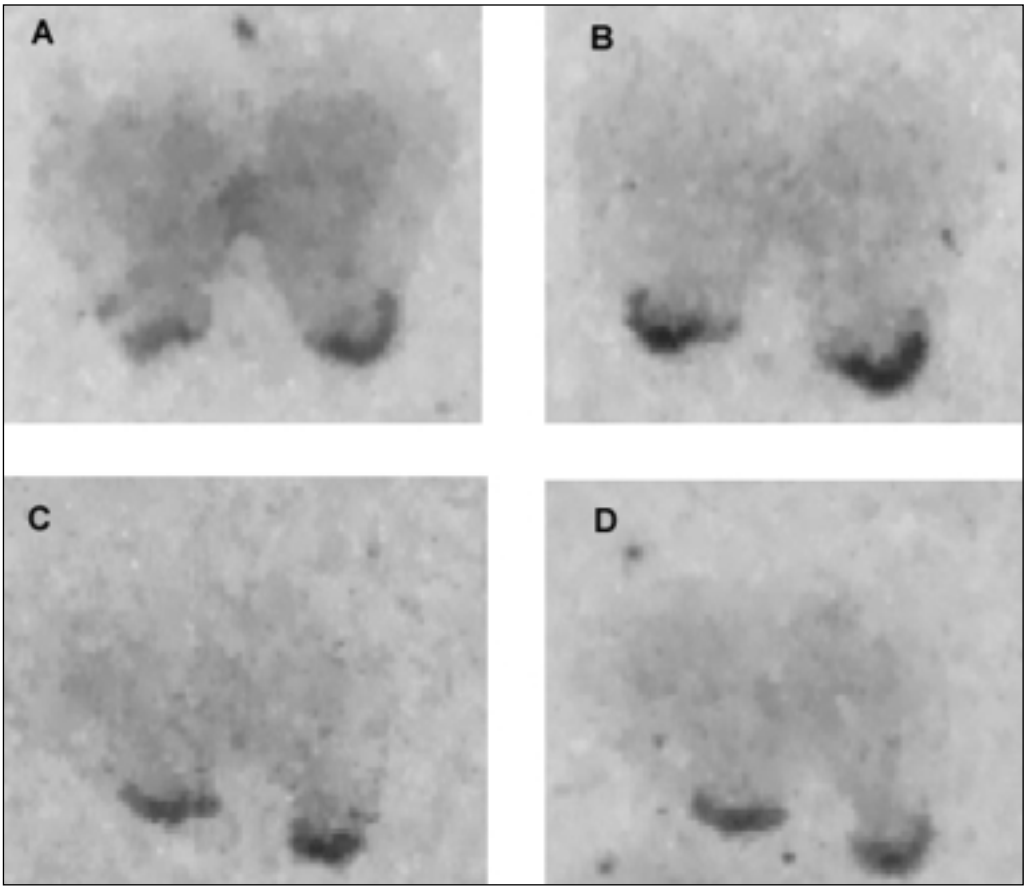

Fig. 3. Autorradiogramas representativos de la fijación [^{35}S]-GTPγS a nivel del asta dorsal de la médula espinal inducida por el agonista opioide mu DAMGO (10 µM). A y B) Animales tratados con salino 7 días; C y D) Animales tratados con sufentanilo (2 µg/h, 7 días). A y C representan la fijación basal de [^{35}S]-GTPγS. B y D representan el estímulo en la fijación de [^{35}S]-GTPγS provocado por DAMGO.

giones cerebrales analizadas. Típicamente se ha invocado una sensibilización de dicho sistema en áreas como el *locus coeruleus* y el núcleo *accumbens* en las manifestaciones del síndrome de abstinencia[3,4,22]. Por el contrario, en áreas como la corteza cerebral[23] y la médula espinal se observa el fenómeno contrario. Por un lado, la capacidad del opiáceo sufentanilo para inhibir la adenililciclasa tras su administración crónica se ve profundamente deprimida en ratas (fig. 4). Por otro lado, el desarrollo de tolerancia se acompaña de una inhibición en la respuesta a la propia forskolina que revierte mediante el bloqueo de canales de Ca^{++} tipo L. Teniendo en cuenta que la exposición crónica al sufentanilo provoca un aumento en la densidad de dichos canales en el SNC[24], es posible que un flujo incrementado de Ca^{++} esté relacionado con la disminución de la actividad enzimática de isoformas inhibidas por Ca^{++} de la adenililciclasa y con el desarrollo de tolerancia al sufentanilo.

Regulación de ARN mensajeros de factores de crecimiento transformante β durante la tolerancia y abstinencia a opiáceos

En los últimos años se ha observado que factores neurotróficos pertenecientes a la familia

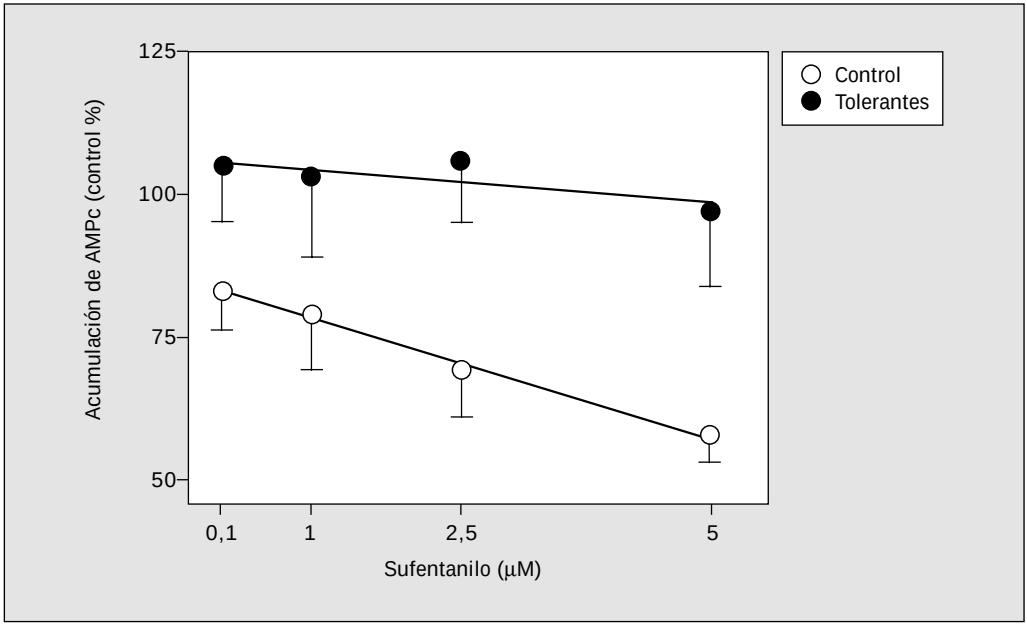

Fig. 4. Efecto inhibitorio del sufentanilo sobre la actividad de la adenililciclasa en mini prismas de cortezas cerebrales procedentes de ratas control y de ratas tratadas con sufentanilo (2 µg/h, 7 días). La capacidad del sufentanilo para inhibir la actividad de la adenililciclasa se evaluó incubando los mini prismas corticales con forskolina (10 µM) en presencia de concentraciones crecientes del opiáceo. Se midió la acumulación de adenosinmonofosfato cíclico (AMPc) mediante desplazamiento isotópico utilizando un kit comercial (TRK 432, Amersham International PLC, Amersham, UK). Las curvas concentración-respuesta se elaboraron con los valores medios ± ESM de los porcentajes de acumulación de AMPc respecto a los valores basales en el grupo de animales tratados y en el grupo control.

de las neurotrofinas[25] y el GDNF[26] están implicados en los procesos adaptativos desencadenados por el tratamiento crónico con opiáceos. Las activinas, miembros de la familia de factores de crecimiento transformante TGFβ, desempeñan un importante papel neurotrófico en el SNC[27-29]. La administración crónica de morfina provoca un incremento en los niveles de expresión de los ARNm de activinas, sus receptores (ALK4) y sus antagonistas (folistatina y BAMBI) en áreas del SNC. La expresión de ARNm de activina β-A (fig. 5) se induce fundamentalmente en hipocampo, en el caudado-putamen y en la corteza somatosensorial. La expresión de ARNm de activina β-B se induce fundamentalmente en hipocampo en las regiones CA2 y CA3. La expresión de ARNm de BAMBI se induce, fundamentalmente, en el giro dentado del hipocampo y en la corteza retrosplenial y piriforme. La expresión de folistatina incrementa en hipocampo y corteza piriforme. En los animales sometidos a 24 h de abstinencia precipitada con naltrexona, la expresión de ARNm de activinas y BAMBI desaparece en todas las regiones. De modo similar, aquellos animales a los que 15 min antes de la administración de la naltrexona son pretratados con nimodipina, a una dosis que no modifica la intensidad del síndrome de abstinencia, la expresión de ARNm de activinas y BAMBI es indetectable. Por el contrario, en aquellos animales pretratados con nimodipina, a una dosis eficaz, protectora frente al síndrome de abstinencia opiáceo, los niveles de expresión de ARNm de activinas y BAMBI alcanzan valores incluso superiores a los que presentan los animales tratados con morfina pero no sometidos a abstinencia. Estos resultados sugieren un papel para activinas en la tolerancia y abstinencia opiácea.

Agradecimientos

Los autores agradecen la asistencia técnica de Nieves García-Iglesias, Lourdes Lanza y Josefa

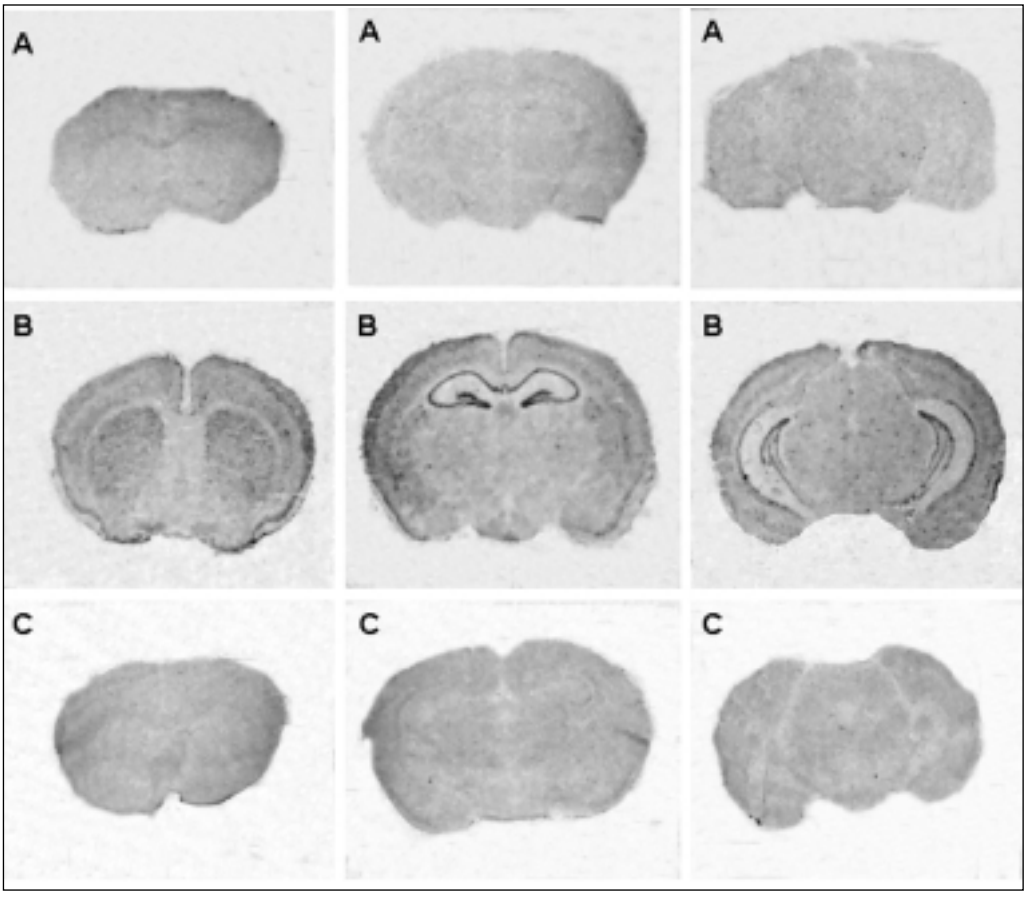

Fig. 5. Hibridación in situ representativa de la expresión de ARN mensajero de activina β–A en el sistema nervioso central de: A) ratones control; B) ratones tratados crónicamente con morfina (200 mg/kg en liberación retardada durante 7 días), y C) ratones sometidos durante 24 h a un síndrome de abstinencia provocado con naltrexona (1 mg/kg). La ribosonda utilizada contenía aproximadamente 700 pares de bases y fue marcada con ^{35}S-UTP.

Castillo. Este trabajo ha sido financiado por el Ministerio de Educación y Cultura: Plan Nacional I+D (SAF99-0284), y Programa FEDER (1FD97-1572).

BIBLIOGRAFÍA

1. Law PY, Wong YH, Loh HH. Molecular mechanisms and regulation of opioid recpetor signalling. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2000; 40: 389-430.
2. Liu JG, Anand KJ. Protein kinases modulate the cellular adaptations associated with opioid tolerance and dependence. Brain Res Brain Res Rev 2001; 38: 1-19.
3. Nestler EJ, Aghajanian GK. Molecular and cellular basis of addiction. Science 1997; 278: 58-63.
4. Nestler EJ. Molecular mechanisms of opiate and cocaine addiction. Curr Opin Neurobiol 1997; 7: 713-719.
5. Kohout TA, Lefkowitz RJ. Regulation of G protein-coupled receptor kinases and arrestins during receptor desensitization. Mol Pharmacol 2003; 63: 9-18.
6. Kovoor A, Celver JP, Wu A, Chavkin C. Agonist induced homologous desensitization of mu-opioid receptors mediated by G protein-coupled receptor kinases is dependent on agonist efficacy. Mol Pharmacol 1998; 54: 704-711.
7. Pitcher JA, Freedman NJ, Lefkowitz RJ. G protein-coupled receptor kinases. Annu Rev Biochem 1998; 67: 653-692.

8. Díaz A, Pazos A, Flórez J, Hurlé MA. Autoradiographic mapping of mu-opioid receptors during opiate tolerance and supersensitivity in the rat central nervous system. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 2000; 362: 101-109.
9. Eisinger DA, Ammer H, Schulz R. Chronic morphine treatment inhibits opioid receptor desensitization and internalization. J Neurosci 2002; 22: 10192-10200.
10. Kieffer BL, Evans CJ. Opioid tolerance-in search of the holy grail. Cell 2002; 108: 587-590.
11. Schulz R, Wehmeyer A, Schulz K. Opioid receptor types selectively cointernalize with G protein-coupled receptor kinases 2 and 3. J Pharmacol Exp Ther 2002; 300: 376-384.
12. Wang HL. A cluster of Ser/Thr residues at the C-terminus of m-opioid receptor is required for G protein-coupled receptor kinase 2-mediated desensitization. Neuropharmacology 2000; 39: 353-363.
13. Zhang J, Ferguson SS, Barak LS, Bodduluri SR, Laporte SA, Law PY et al. Role for G protein-coupled receptor kinase in agonist-specific regulation of mu-opioid receptor responsiveness. Proc Natl Acad Sci USA 1998; 95: 7157-7162.
14. Hurlé MA. Changes in the expression of G-protein coupled receptor kinases and β-arrestin 2 in rat brain during opioid tolerance and supersensitivity. J Neurochemistry 2001; 77: 486-492.
15. Terwilliger RZ, Ortiz J, Guitart X, Nestler EJ. Chronic morphine administration increases beta-adrenergic receptor kinase (beta ARK) levels in the rat locus coeruleus. J Neurochem 1994; 63: 1983-1986.
16. Ozaita A, Escriba PV, Ventayol P, Murga C, Mayor F, Garcia-Sevilla JA. Regulation of G protein-coupled receptor kinase 2 in brains of opiate-treated rats and human opiate addicts. J Neurochem 1998; 70: 1249-1257.
17. Bohn LM, Gainetdinov RR, Lin FT, Lefkowitz RJ, Caron MG. Mu-opioid receptor desensitization by beta-arrestin-2 determines morphine tolerance but not dependence. Nature 2000; 408: 720-723.
18. Bohn LM, Lefkowitz RJ, Gainetdinov RR, Peppel K, Caron MG, Lin FT. Enhanced morphine analgesia in mice lacking beta-arrestin 2. Science 1999; 286: 2495-2498.
19. Meana JJ, Gonzalez-Maeso J, Garcia-Sevilla JA, Guimon J. Mu-opioid receptor and alpha2-adrenoceptor agonist stimulation of [35S]GTPgammaS binding to G-proteins in postmortem brains of opioid addicts. Mol Psychiatry 2000; 5: 308-315.
20. Sim LJ, Selley DE, Dworkin SI, Childers SR. Effects of chronic morphine administration on mu opioid receptor-stimulated [35S]GTPgammaS autoradiography in rat brain. J Neurosci 1996; 16: 2684-2692.
21. Sim-Selley LJ, Selley DE, Vogt LJ, Childers SR, Martin TJ. Chronic heroin self-administration desensitizes mu opioid receptor-activated G-proteins in specific regions of rat brain. J Neurosci 2000; 20: 4555-4562.
22. Williams JT, Christie MJ, Manzoni O. Cellular and synaptic adaptations mediating opioid dependence. Physiol Rev 2000; 81: 299-343.
23. Hurlé MA, Goirigolzarri I, Valdizán E. Involvement of the cyclic AMP system in the switch from tolerance into supersensitivity to the antinociceptive effect of the opioid sufentanil in rats. Br J Pharmacol 2000; 130: 174-180.
24. Díaz A, Flórez J, Pazos A, Hurlé, MA. Opioid tolerance and supersensitivity induce regional changes in the autoradiographic density of dihydropyridine-sensitive calcium channels in the rat central nervous system. Pain 2000; 86: 227-235.
25. Akbarian S, Rios M, Liu RJ, Gold SJ, Fong HF, Zeiler S et al. Brain-derived neurotrophic factor is essential for opiate-induced plasticity of noradrenergic neurons. J Neurosci 2002; 22: 4153-4162.
26. Messer CJ, Eisch AJ, Carlezon WA Jr, Whisler K, Shen L, Wolf DH et al. Role for GDNF in biochemical and behavioral adaptations to drugs of abuse. Neuron 2000; 26: 247-257.
27. Bottner M, Krieglstein K, Unsicker K. The transforming growth factor-betas: structure, signaling, and roles in nervous system development and functions. J Neurochem 2000; 76: 2227-2240.
28. Hughes PE, Alexi T, Williams CE, Clark RG, Gluckman PD. Administration of recombinant human Activin-A has powerful neurotrophic effects on select striatal phenotypes in the quinolinic acid lesion model of Huntington's disease. Neuroscience 1999; 92: 197-209.
29. Schubert D, Kimura H, LaCorbiere M, Vaughan J, Karr D, Fischer WH. Activin is a nerve cell survival molecule. Nature 1990; 344: 868-870.

DISCUSIÓN

E. PORTILLO: ¿Por qué en algunos estudios has utilizado morfina para la tolerancia habiendo utilizado sufentanilo en los previos? Supongo que la elección del fármaco debe tener particular importancia. No sucederá lo mismo con morfina que con sufentanilo, o con otros de menor potencia.

M.A. HURLÉ: Los últimos datos que he presentado están enmarcados dentro de un estudio en el que analizamos de forma comparativa el comportamiento de los opiáceos más utilizados, heroína, morfina y metadona. En este momento los datos que tenemos analizados son los de morfina. Los estudios con metadona y heroína están en marcha. Nos pareció que, en relación con los procesos de tolerancia o de dependencia, tendría más interés saber qué sucede con dichos opiáceos. El sufentanilo fue elegido inicialmente por su gran afinidad por los receptores mu, por su gran potencia y por ser un fármaco de manejo cómodo.

E. PORTILLO: ¿No sería interesante incluir un fármaco de menor eficacia intrínseca como la buprenorfina? La buprenorfina genera una tolerancia muy rápida, pero no creo que desencadene todos estos mecanismos adaptativos.

M.A. HURLÉ: En los animales tratados con sufentanilo se observan una serie de procesos adaptativos que seguramente tendrán mucha importancia, pero que en el caso de los opiáceos no se puede concluir que un determinado mecanismo se pone en marcha de forma universal para todos ellos. Se ha demostrado, por ejemplo, que morfina es capaz de desarrollar tolerancia sin internalizar los receptores. Los fármacos que no internalizan el receptor estarían activando los efectores celulares de forma mantenida generando importantes mecanismos adaptativos responsables del desarrollo de tolerancia. Por el contrario, aquellos opiáceos que permiten la internalización del receptor permitirían a la célula cortar la señal sin necesidad de otro tipo de adaptaciones, generando mucha menos tolerancia. Esto es una teoría que encaja muy bien con los estudios realizados en cultivos celulares, pero yo tengo dudas respecto a su extrapolación al animal de experimentación o a la clínica.

E. PORTILLO: ¿Habéis realizado autorradiografía de canales de potasio?

M.A. HURLÉ: De canales de potasio no, aunque sí la hicimos de canales de calcio.

C. GOICOECHEA: En cuanto a los RGS, ¿actúan selectivamente sobre distintos tipos de proteínas G, Gi, Go, Gq?

M.A. HURLÉ: Está todavía bastante confuso. Lo que se expone es que la conformación que adquiere el receptor unido a un ligando concreto modifica la función de determinadas RGS, y esto podría incluso condicionar el tipo de vía de señalización que se va a poner en marcha. Parece que las funciones de las RGS son muy complejas. No existen datos concluyentes sobre su selectividad por una determinada proteína G.

R. MALDONADO: Referente al estudio de RGS y sufentanilo, ¿hasta qué punto consideras que la *down regulation* puede ejercer un papel importante? Por ejemplo, tenemos los estudios de M. Caron y R. Lefkowitz que demuestran esto de la betaarrestina y el estudio J. Whistler que demuestra lo contrario, morfina no produce *down regulation*.

M.A. HURLÉ: Estos estudios indican que morfina no internaliza los receptores, por tanto, no existe *down regulation*. Pero, curiosamente, en los ratones *knockout* de betaarrestina, se evita el desarrollo de tolerancia.

R. MALDONADO: Entonces mi duda está en cómo es posible explicar lo que se deduce del estudio de Whistler con lo que describe Lefkowitz.

M.A. HURLÉ: Es que yo no creo que ambos estudios sean coincidentes. Además, existen estudios en los que la morfina produce *down regulation.*

R. MALDONADO: Pero, ¿realmente relevantes *in vivo*? ¿También puede observarse *up regulation*?

M.A. HURLÉ: Sí, los hay, y también *up regulation*. También existen estudios en cultivos celulares en los que observa que un tratamiento muy breve con morfina no provoca internalización del receptor, pero si se mantiene ese tratamiento durante horas, sí se internaliza. También se observa internalización en respuesta a morfina cuando las células sobreexpresan GRK o betaarrestina. El problema es la extrapolación a modelos *in vivo* de los resultados obtenidos en cultivos transfectando el receptor o la proteína objeto de estudio. Por otro lado, establecer relaciones causa-efecto a partir de los resultados obtenidos *in vivo* es de una gran dificultad. Lo que obtenemos *in vivo* son pruebas circunstanciales de los fenómenos estudiados, pero generalmente no suelen ser concluyentes.

R. MALDONADO: Mi segunda pregunta es referente al sufentanilo. ¿Has encontrado en los animales tolerantes al sufentanilo una modificación en el umbral nociceptivo basal? Ya sabes que al menos con el fentanilo está claro que la tolerancia, que parece ser menor que con la morfina, se debe a una modificación basal en el umbral nociceptivo.

M.A. HURLÉ: No. Cuando se administra un tratamiento continuado con sufentanilo el umbral nociceptivo vuelve al valor basal.

R. MALDONADO: Pero, ¿no hay modificación del umbral basal en tus condiciones experimentales?

M.A. HURLÉ: El séptimo día no existen cambios en el umbral basal. Sin embargo, cuando realizamos estudios crónicos con animales que están tratados con metadona éstos muestran hiperalgesia. Tienen más bajo el umbral doloroso. Con metadona lo observamos, con sufentanilo no.

M. MIQUEL: Una cuestión sobre el alcohol. Sabemos que los efectos del alcohol están ligados a la activación de proyecciones propiomelanocortinérgicas, sobre todo las de betaendorfinas, desde el arqueado y, por tanto, a receptores mu, fundamentalmente, aunque el tema de los receptores delta está muy discutido. ¿Sabes si alguno de estos mecanismos, que vosotros habéis estudiado y proponéis, pudiera estar también participando en la tolerancia al alcohol?

M.A. HURLÉ: Algunos de estos estudios que he mostrado, como el del análisis de los canales de calcio tipo L dependientes de voltaje, buscaban fórmulas de prevención del desarrollo de tolerancia o de la abstinencia opiácea con fármacos. Nosotros habíamos estudiado el efecto de dihidropiridinas, en concreto de nimodipino, en el desarrollo de tolerancia y dependencia a opiáceos. Pues bien, el desarrollo de tolerancia y de dependencia a opiáceos es inhibido por antagonistas del calcio. Resultados similares se han obtenido en el caso del etanol, benzodiacepinas y barbitúricos. Los canales de calcio voltaje-dependientes están implicados en los procesos de tolerancia a varios fármacos, no sólo de opiáceos.

M. MIQUEL: La cuestión es si esta vía común involucra receptores mu o receptores opioides, o simplemente es una acción directa del alcohol sobre los canales del calcio, porque es totalmente diferente.

M.A. HURLÉ: No lo sé. Seguramente R. Maldonado te podrá indicar cómo están modificadas la dependencia y la tolerancia al etanol en los ratones *knockout* del receptor mu.

R. MALDONADO: Los ratones *knockout* de receptor mu no se autoadministran alcohol. Al menos, las propiedades reforzantes del etanol están disminuidas en el caso del *knockout* de mu. Está claro que para el refuerzo inducido por el etanol el receptor mu y los opioides endógenos ejercen un papel fundamental.

E. AMBROSIO: A nivel clínico, en estos momentos uno de los temas que se debaten continuamente es si no será mejor darles heroína a los heroinómanos. Parece fácil de responder que sí, pero claro, hay que justificarlo. Les hemos dado metadona durante mucho tiempo, porque era una sustancia aceptada por la sociedad, pero estamos buscando argumentos suficientes como para decir que sí a la heroína, y parece ser que la internalización o no de los receptores lo podría justificar, porque en principio morfina y heroína no internalizarían los receptores y metadona sí. ¿Podríamos realmente justificar que hay gente a la que le va bien la metadona y otra a quien le va mal?, lo que ocurre muchas veces, y, por tanto, hay que administrarles heroína. No solamente es un problema farmacocinético, como decíamos hasta ahora con el citocromo P450 que toca la metadona y en cambio no la heroína, y lo argumentábamos por esta vía, sino que ¿ahora podríamos decir que existen fenómenos farmacodinámicos que hacen diferente la metadona de la heroína y la morfina?

M.A. HURLÉ: Realmente existen muy pocos estudios en el animal de experimentación con heroína, como también se dispone de pocos datos comparativos, en condiciones experimentales idénticas, entre metadona o morfina. Entre otras cosas, porque es difícil establecer una pauta de administración asimilable a uno u otro fármaco, debido a diferencias farmacocinéticas. También es necesario tener en cuenta un aspecto social importante, y es que para la administración de heroína se selecciona a personas que obtienen muy poco beneficio de los programas de mantenimiento con metadona. Cuando te comentaba que estamos haciendo el estudio comparativo entre metadona y heroína lo que más nos importa es el posible efecto deletéreo del tratamiento mantenido durante años con metadona o con heroína. Además, las pautas de administración de heroína, dos veces al día, condicionan el que estos pacientes van a padecer síndrome de abstinencia una buena parte del día, ya que la heroína no les va a cubrir las 24 h. Esto obliga a hacer una valoración de hasta qué punto los propios síndromes de abstinencia repetidos tienen efecto neurotóxico. Hay que tener presentes estos aspectos, no solamente para el tratamiento de heroinómanos, sino también para el tratamiento crónico del dolor en la clínica, donde puede que encontremos sorpresas importantes en este sentido.

E. AMBROSIO: Mucho cuidado con el síndrome de abstinencia en humanos, ya que hasta un 80% es controlable. Si un individuo cree que mañana tendrá heroína, el síndrome de abstinencia baja hasta casi desaparecer. Y si a un mismo individuo le dices que no la va a tener aunque se lo vayas a dar después, el síndrome de abstinencia sube. Es solamente una observación.

M.A. HURLÉ: Yo no tengo ninguna experiencia clínica, pero siempre he oído decir a personas implicadas en programas de mantenimiento con heroína que los pacientes adictos acuden a los dispensarios para recibir su dosis de heroína en condiciones de estrés, nerviosismo, agresividad, etc.

E. AMBROSIO: La experiencia suiza no opina eso. Me refiero a cambiar totalmente la expectativa, es otra cosa.