



EL TEST DE APORMORFINA COMO MARCADOR BIOLÓGICO DE RECAÍDA EN DEPENDIENTES DE COCAINA

Carlos Roncero Alonso
Dipòsit Legal: T 1350-2015

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. Access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.



EL TEST DE APOMORFINA COMO MARCADOR BIOLÓGICO DE RECAÍDA EN DEPENDIENTES DE COCAÍNA

Tesis Doctoral presentada por

Carlos Roncero Alonso

Para obtener el grado de Doctor en Psiquiatría y Psicología Clínica

Directores:

Prof. Miguel Casas Catedrático de Psiquiatría de la Universidad Autónoma de Barcelona y Jefe de Servicio del Hospital Universitario Vall Hebron

Prof. Antonio Labad Catedrático de Psiquiatría de la Universidad Rovira i Virgili de Tarragona y director médico del Hospital Universitario Pere Mata de Reus (Tarragona)

Tarragona, 2011

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

EL TEST DE APORMORFINA COMO MARCADOR BIOLÓGICO DE RECAÍDA EN DEPENDIENTES DE COCAINA

Carlos Roncero Alonso

Dipòsit Legal: T 1350-2015

AGRADECIMIENTOS

La realización de esta tesis ha sido posible por el apoyo y la colaboración de muchas personas, a los que quiero mostrar mi agradecimiento especial:

Primeramente a los dos co-directores de la Tesis:

Al prof. Miguel Casas, Catedrático de Psiquiatría de la Universidad Autónoma de Barcelona y Jefe de Servicio del Hospital Universitario Vall Hebron, por su aliento permanente en la actividad clínica y de gestión, y por permitirme continuar con la línea de investigación sobre el Test de Apomorfina, iniciada por él hace años.

Al prof. Antonio Labad, Catedrático de Psiquiatría de la Universidad Rovira i Virgili de Tarragona y director médico del Hospital Universitario Pere Mata de Reus (Tarragona), con el que realicé mi formación como residente en el campo de la psiquiatría, por apoyar en esta tesis y facilitarme su comprensión y apoyo en su lectura.

A todo el equipo del ambulatorio de drogodependencias (CAS) Vall Hebron (*), equipo que coordino desde el año 2006, por el apoyo mostrado durante estos meses, por la comprensión en el tiempo que la realización de esta tesis me ha podido quitar en la coordinación.

Especialmente quiero agradecer a la Dra. Begoña Gonzalvo que suplió mis funciones durante los meses de mi excedencia laboral, en la que redacté parte de la Tesis. A la Dra. Lara Grau-López por colaborar en la realización de las últimas pruebas de apomorfina a los pacientes, a los Drs. Ángel Egido y Joan Alvarós por realizar el seguimiento de los pacientes, a Constanza Daigre por su ayuda en la parte estadística y de resultados de la Tesis.

Al Servicio de Anestesia y Reanimación del Hospital Vall Hebron de Barcelona, que colabora con nosotros en la realización del Test de Apomorfina dirigidos por el Dr. Jaume Roigé. A la Dra. Miriam de Nadal.

Al Dr. Josep Guardia, con el que empecé el trabajo clínico en el campo de las drogodependencias, en el Hospital de Sant Pau de Barcelona, y cuya Tesis doctoral me ha sido de gran utilidad para la realización de la mía.

A los responsables del Servicio de Drogodependencias de la Agencia de Salut Publica de Barcelona, representados por la Dra. Teresa Brugal, por su aliento en el mantenimiento del CAS Vall Hebron.

Finalmente a mi familia, que me facilitó el mantenimiento en Valladolid durante los meses de mi excedencia, lo que me permitió la redacción de la parte teórica.

(*)El equipo de drogodependencias del CAS Vall Hebron (por orden alfabético) incluye:

Los profesionales que actualmente trabajan y colaboran conmigo:

Al equipo médico, Drs. Joan Alvarós, Carmen Barral, Ángel Egido, Gideon Fusté, Begoña Gonzalvo, Lara Grau-López, Nieves Martínez-Luna y Laia Miquel.

Al equipo de psicología, Diana Bachiller, Constanza Daigre, Margarita Corominas, Sonia Fuentes, Susana Gómez-Baeza, Carlos Jacas, Yasmina Pallares, Cristina Rivas, Laia Rodríguez-Cintas.

Al equipo de Educadores y Trabajo Social, Thais Balabriga, Elisabeth Monterde, Lola Rodríguez-Martos y Enrique Palma.

Al equipo de enfermería, Eduardo Castrillo, Eva Cabeza, Oriol Esteve, Lidia Huguet, Carolina López, Eduardo Martín, Laura Sandoval y Nuria Voltes.

Al equipo de Secretarias, Paula Casanovas, Cristina Chorrero, Yolanda Santaella y Yemima Villegas.

Los residentes que han rotado con nosotros por el CAS y la Unidad de desintoxicación Vall Hebron, durante estos años:

MIR: Anna Aranda Rina Celaya, Adrian Domínguez, Joan Dura, Alan Flores, Javier Granda, Laia Laguna, Nuria Lacuey, Cristina López-Ortiz, Marcela Mezzatesta, Cecilia Navarro, Jesús Pérez-Pazos, Xulian Mozo, Elena Pedrinni, Mónica Prat, Laura Prats, Alberto Real, Marta Ribosa, Marta Rodríguez-Pascual, Anna Romaguera, Elena Ros, Mar Valls, Naia Sáez-Francas, María Salvado, Laia Sedó, Andrejz Szyjer, Alba Sierra, Marta Torres, Arantxa Ugidos.

PIR: M^a José Fernández, Miguel Jabalera, Guillem Llobet, Nuria Junyent, Aurea Moreno, Diego Padilla, Cristina Valls, Clara Vila, Francisco Villar.

El personal que, en algún momento de estos años, ha trabajado o colaborado conmigo en el CAS:

A los Drs. Daniel Bozzini, Xavier Castells, Marta Quesada, Amanda Rodríguez, Marc Rovira.

A Irene Andrés, Alba Alvarez, Raquel Aniaga, Meritxeill Artiga, Xavier Bassols, Miguel Ángel Cantillo, Roberta Cappai, Victor Casanovas, Marina Comin, Marta Coronado, Sira Díaz-Moran, M. Rosa García, Esther García, Lara Gomariz, Lucia Fernández, Tamara Jiménez, Jaume Martínez, Elisabetta Muscas, Carolina Martin, Mónica Méndez, Judith Morales, Elsa Navarro, David Nuño, Lara Laviña, Anna López, Rebeca Ortega, Trinidad Pérez, Agnes Puyol, Natalia Ribas, Mireia Ribas, Lorena Ripoll, Carles Rodríguez, Sandra Sanz, Lidia Sánchez, Juan Carlos Sánchez, Cristina Solé, Laura Seller, Eugeni Soler, Arnau Serra, Vanessa Sentis, y Mavi Trasovares.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

EL TEST DE APORMORFINA COMO MARCADOR BIOLÓGICO DE RECAÍDA EN DEPENDIENTES DE COCAINA

Carlos Roncero Alonso

Dipòsit Legal: T 1350-2015

ÍNDICE

ÍNDICE

ÍNDICE.....	5
1. INTRODUCCIÓN	13
1.1.DEFINICIÓN DE LA ADICCIÓN	15
1.2.DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE DEPENDENCIA	17
2. BASES NEUROBIOLÓGICAS DE LA ADICCIÓN.....	19
2.1. SISTEMAS DE REFUERZO.....	21
2.1.1. AUTOESTIMULACIÓN CEREBRAL.....	23
2.1.2. AUTOADMINISTRACIÓN INTRAVENOSA O INTRACEREBRAL	25
2.1.3. CONDICIONAMIENTO DE PREFERENCIA.....	25
2.2. SISTEMA DOPAMINÉRGICO	26
2.2.1. SISTEMAS DOPAMINÉRGICOS	29
2.2.2. RECEPTORES DOPAMINÉRGICOS	33
2.2.3. FISIOLÓGÍA DEL SISTEMA DOPAMINÉRGICO	37
2.2.3.1. <u>Agonistas y antagonistas dopaminérgicos</u>	39
2.2.3.2. <u>Sensibilización dopaminérgica</u>	41
2.3. SISTEMA OPIOIDE.....	44
2.4. SISTEMA GLUTAMATÉRGICO	46
2.5. SISTEMA GABAÉRGICO	46
2.6. EFECTO DE LAS DROGAS SOBRE EL SNC	47
2.7. DESARROLLO DE LA ADICCIÓN	49
2.8. PROCESO DE LA RECAÍDA.....	50
3. ADICCIÓN A COCAÍNA	53
3.1. COCAÍNA	55
3.2. EPIDEMIOLOGÍA DEL USO DE COCAÍNA.....	55
3.3. PROCESO ADICTIVO DE COCAÍNA	59
3.4. RECAIDAS EN LA ADICCIÓN A COCAÍNA.....	59

3.4.1. DEFINICIÓN DE RECAÍDA	59
3.4.2. FRECUENCIA DE LAS RECAÍDAS EN DROGODEPENDENCIAS	60
3.4.3. CAUSAS DEL FENÓMENO DE LA RECAÍDA	61
3.4.3.1. <u>Coexistencia de otros trastornos mentales</u>	61
3.4.3.2. <u>Reexposición a estímulos ambientales</u>	62
3.4.3.3. <u>Presencia de síndromes de abstinencia</u>	63
3.4.3.4. <u>Problemas laborales, sociales y familiares</u>	65
4. MARCADORES BIOLÓGICOS EN ADICCIONES.....	67
4.1. DEFINICIÓN DE MARCADOR BIOLÓGICO	69
4.2. MARCADORES BIOLÓGICOS EN ADICCIONES.....	69
4.2.1. PRUEBAS DE NEUROIMAGEN	70
4.2.1.1. <u>PET</u>	70
4.2.1.2. <u>SPECT</u>	71
4.2.1.3. <u>Pruebas de neuroimagen clásicas</u>	72
4.2.2. PRUEBAS NEUROFISIOLÓGICAS	73
4.2.2.1. <u>Encefalograma</u>	74
4.2.2.2. <u>Potenciales evocados</u>	74
4.2.3. PRUEBAS CLÍNICAS.....	74
4.2.4. PRUEBAS NEUROENDOCRINAS	76
4.2.5. PRUEBAS GENÉTICAS.....	77
4.2.6. EVOLUCIÓN DE LOS MARCADORES BIOLÓGICOS EN ADICCIONES	78
5. EL TEST DE APOMORFINA COMO MARCADOR BIOLÓGICO	79
5.1. TEST DE APOMORFINA Y SISTEMA DOPAMINÉRGICO	81
5.1.1. MARCADORES BIOLÓGICOS Y TEST DE APOMORFINA.....	82
5.1.2. BOSTEZOS Y EL TEST DE APOMORFINA	83
5.2. APOMORFINA.....	88
5.2.1. DESCRIPCIÓN QUÍMICA	88
5.2.2. FARMACOCINÉTICA	89
5.2.3. FARMACODINÁMICA	91
5.2.3.1. <u>Efectos vegetativos</u>	91
5.2.3.2. <u>Bostezo</u>	93
5.2.3.3. <u>Efectos Hormonales</u>	95
5.2.3.4. <u>Efectos conductuales de apomorfina</u>	98
5.2.3.5. <u>Efecto antipsicótico</u>	101
5.2.3.6. <u>Efectos cognitivos</u>	102
5.2.4. INTERACCIONES Y PRECAUCIONES DEL USO DE APOMORFINA	103
5.2.5. USOS CLÍNICOS DE APOMORFINA	104
5.2.5.1. <u>Tratamiento de la disfunción sexual</u>	104
5.2.5.2. <u>Tratamiento del Parkinson</u>	105
5.2.5.3. <u>Tratamiento de las alteraciones neuromusculares</u>	106
5.2.5.4. <u>Analgésico</u>	106

5.2.5.5. <u>Emetizante</u>	107
5.2.5.6. <u>Tratamiento de enfermedades psiquiátricas</u>	107
5.2.6. EVALUACIÓN DEL SISTEMA DOPAMINÉRGICO	108
5.2.6.1. <u>Voluntarios sanos</u>	109
5.2.6.2. <u>Pacientes Esquizofrénicos</u>	109
5.2.6.3. <u>Pacientes drogodependientes</u>	110
5.3. BOSTEZO	111
5.3.1. DEFINICIÓN DE BOSTEZO.....	111
5.3.2. FUNCIONES DEL BOSTEZO.....	113
5.3.2.1. <u>Función comunicativa / social</u>	114
5.3.2.2. <u>Oxigenación del cerebro</u>	117
5.3.2.3. <u>Impedir el colapso pulmonar</u>	117
5.3.2.4. <u>Cambios en la hemodinámica cerebral</u>	117
5.3.2.5. <u>Termoregulación</u>	118
5.3.2.6. <u>Marcador de respuesta al estrés</u>	119
5.3.3. SUSTRATO ANATÓMICO DEL BOSTEZO	119
5.3.4. NEUROFISIOLOGÍA	120
5.3.4.1. <u>Bostezo y Sistema colinérgico</u>	122
5.3.4.2. <u>Bostezo y Sistema dopaminérgico</u>	124
5.3.4.3. <u>Bostezo y Oxitocina</u>	127
5.3.4.4. <u>Bostezo y Sistema serotoninérgico</u>	128
5.3.4.5. <u>Bostezo y Sistema opioide</u>	129
5.3.4.6. <u>Bostezo y Péptidos hormonales</u>	130
5.3.4.7. <u>Bostezo y Hormonas sexuales</u>	132
5.3.4.8. <u>Bostezo y Sistema adrenérgico</u>	133
5.3.4.9. <u>Bostezo y Sistema gabaérgico</u>	134
5.3.4.10. <u>Bostezo y otros sistemas / fármacos</u>	134
5.3.5. FACTORES QUE INFLUYEN EN LA APARICIÓN DE BOSTEZOS	135
5.3.5.1. <u>Variaciones circadianas</u>	135
5.3.5.2. <u>Edad</u>	136
5.3.5.3. <u>Género</u>	137
5.3.5.4. <u>Niveles hormonales</u>	137
5.3.6. ENFERMEDADES EN LAS QUE SE ALTERA LA PRODUCCIÓN DE BOSTEZOS	137
5.4. METODOLOGÍA DE REALIZACIÓN DEL TEST DE APOMORFINA	140
5.4.1. PROCEDIMIENTO DE REALIZACIÓN	140
5.4.1.1. <u>Revisión histórica</u>	140
5.4.1.2. <u>Dosificación</u>	149
5.4.2. PRECAUCIONES DURANTE EL EXPERIMENTO	150
5.4.3. TEST DE APOMORFINA EN SUJETOS SANOS.....	152
5.4.4. TEST DE APOMORFINA EN PACIENTES CON SÍNDROMES PARKINSONIANOS	160
5.4.5. TEST DE APOMORFINA EN PACIENTES MIGRAÑOSOS	161
5.4.6. TEST DE APOMORFINA EN PACIENTES ESQUIZOFRÉNICOS	161
5.4.7. TEST DE APOMORFINA EN PACIENTES ADICTOS	162
5.4.7.1. <u>Estudios en dependientes de opiáceos</u>	162
5.4.7.2. <u>Estudios en dependientes del alcohol</u>	172
5.5. EL TEST DE APOMORFINA COMO PREDICTOR DE RECAÍDAS EN DROGODEPENDIENTES.....	173

6. HIPÓTESIS: EL TEST DE APOMORFINA COMO MARCADOR BIOLÓGICO DE RECAÍDAS EN PACIENTES DEPENDIENTES DE COCAÍNA.....	177
6.1. JUSTIFICACIÓN.....	179
6.2. HIPÓTESIS	180
6.2.1. HIPÓTESIS PRINCIPALES	180
6.2.2. HIPÓTESIS SECUNDARIAS.....	181
6.3. OBJETIVOS.....	182
6.3.1. OBJETIVOS PRINCIPALES	182
6.3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS	182
7. MATERIAL Y MÉTODO	183
7.1. SELECCIÓN DE LA MUESTRA.....	185
7.1.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	186
7.1.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	186
7.2. FÁRMACOS UTILIZADOS	187
7.2.1. APOMORFINA	187
7.2.2. PLACEBO	188
7.3. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA.....	188
7.3.1. CARACTERIZACIÓN DE LA MUESTRA.....	189
7.3.2. VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS.....	191
7.3.3. VARIABLES REFERIDAS AL CONSUMO	192
7.3.4. VARIABLES REFERIDAS A LA COMORBILIDAD.....	192
7.3.5. CARACTERIZACIÓN CLÍNICA	193
7.4. METODOLOGÍA	194
7.5. PROCEDIMIENTO.....	196
7.5.1. PROTOCOLO DE ACTUACIÓN DEL PERSONAL	197
7.5.2. RECOGIDA DE DATOS.....	198
7.6. PROTOCOLO DE REALIZACIÓN DE LA PRUEBA	199
7.6.1. PRIMER TEST DE APOMORFINA.....	199
7.6.2. SEGUNDO TEST DE APOMORFINA.....	200
7.7. ANÁLISIS DE LOS DATOS	201

8. RESULTADOS	203
8.1. DESCRIPCIÓN DEL PRIMER Y SEGUNDO TEST	205
8.1.1. HORARIO DE REALIZACIÓN	205
8.1.2. BOSTEZOS INDUCIDOS EN LOS TEST DE APOMORFINA	205
8.2. DESCRIPCIÓN DE LOS BOSTEZOS TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE APOMORFINA	207
8.3. DESCRIPCIÓN DE LOS BOSTEZOS TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE PLACEBO	208
8.4. COMPARACIÓN DE LOS BOSTEZOS TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE APOMORFINA Y PLACEBO	209
8.5. EFECTOS SECUNDARIOS	211
8.6. COMPARACIÓN RECAÍDA PRECOCES VS NO PRECOCES	211
8.6.1. COMPARACIÓN EN FUNCIÓN DEL CONSUMO	211
8.6.2. COMPARACIÓN EN FUNCIÓN DE LAS PRUEBAS CON APOMORFINA Y PLACEBO	212
8.6.2.1. <u>En función del primer test de apomorfina</u>	212
8.6.2.2. <u>En función del segundo test de apomorfina</u>	213
8.6.2.3. <u>En función de la suma del primer y segundo test de apomorfina ..</u>	213
8.6.2.4. <u>En función de la resta del primer y segundo test de apomorfina ...</u>	213
8.6.2.5. <u>En función del primer test con placebo</u>	213
8.6.2.6. <u>En función del segundo test con placebo</u>	214
8.6.3. COMPARACIÓN EN FUNCIÓN DEL TEST DE APOMORFINA COMPLETO	214
8.6.3.1. <u>En función del primer test de apomorfina completo</u>	214
8.6.3.2. <u>En función del segundo test de apomorfina completo</u>	214
8.7. RECAÍDAS EN FUNCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	215
8.7.1. EN FUNCIÓN DEL <i>CRAVING</i>	215
8.7.2. EN FUNCIÓN DE LA GRAVEDAD DE LA DEPENDENCIA DE COCAÍNA	216
8.7.3. EN FUNCIÓN DE LOS RASGOS DE TDAH	216
8.7.4. EN FUNCIÓN DE LOS RASGOS DE DEPRESIÓN Y ANSIEDAD	217
8.7.5. EN FUNCIÓN DE LOS RASGOS DE LA CALIDAD DE VIDA	217
8.8. RESULTADOS DE LAS RECAÍDAS EN FUNCIÓN DE LA TRASTORNOS DEL EJE I Y II	219
8.9. VALOR PREDICTIVO DEL MODELO DEL TEST DE APOMORFINA COMPLETO	219

9. DISCUSIÓN	221
9.1. PRODUCCIÓN DE BOSTEZOS.....	224
9.2. CAPACIDAD PREDICTIVA	227
9.3. LIMITACIONES	230
9.4. LINEAS DE FUTURO.....	231
10. CONCLUSIONES	233
11. BIBLIOGRAFÍA	237

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. DEFINICIÓN DE LA ADICCIÓN

Las drogodependencias son enfermedades psiquiátricas, con un componente genético y ambiental. La adicción a las drogas se puede definir como un conjunto de trastornos psíquicos caracterizados por una necesidad compulsiva de consumo de sustancias psicótropas con alto potencial de abuso y dependencia, que, progresivamente invade todas las esferas de la vida del individuo (familia, amigos, relaciones sociales, trabajo...). Al mismo tiempo, se produce un desinterés hacia actividades, experiencias y placeres alternativos que habían formado parte de la vida del individuo afectado, y todo ello, a pesar de las consecuencias negativas que el consumo comporta (Corominas et al, 2009). El consumo genera un deterioro de la vida del paciente con un incremento de los problemas sociales, laborales, de tráfico, etc (Álvarez et al, 2010, 2007).

La adicción es una enfermedad crónica con tendencia a las recaídas (Roncero et al, 2011), que se producen muy frecuentemente, incluso tras tratamientos intensivos de desintoxicación (Smyth et al, 2010; Grau-López et al, 2010; Olmos-Espinosa et al, 2001).

Se define droga a toda sustancia farmacológicamente activa sobre el sistema nervioso, sea prescrita o no, que modifica la conducta de quien la consume. Como tal, se entienden las denominadas drogas legales, las drogas ilegales, las sustancias de uso doméstico y los medicamentos (Roncero et al, 2009).

La adicción no se desarrolla tras un primer consumo, sino que es un proceso que empieza necesariamente por el uso social de la droga, pasando posteriormente a una segunda etapa en la que se va perdiendo progresivamente el control sobre la droga o la conducta adictiva (Volkow et al, 2010; Corominas et al, 2009).

Sin embargo, en la mayoría de casos el uso social de la droga no desemboca en una adicción. En estudios animales, se han descrito la influencia de las variables genéticas en el desarrollo de la adicción (Ambrosio et al, 1995). En humanos, también se conoce la influencia genética. Sin embargo, para que la adicción se desarrolle con todas sus consecuencias, deben confluír en un mismo individuo una vulnerabilidad genética (Fernández et al, 2011, 2010), con factores ambientales (Brook et al, 2000; Friedman et al, 2000; Kendler et al, 1999; Dusemburry et al, 1992), que, actuando conjuntamente, facilitarán el desarrollo del trastorno.

El uso de una sustancia se ha asociado al consumo simultáneo de otras drogas, y al incremento del riesgo de la posterior adicción a dichas sustancias, lo que se ha denominado como el fenómeno de escalada (Kandel, 1980). El consumo de varias drogas simultáneamente se ha relacionado con distintos factores, como la vulnerabilidad genética común a la adicción (Kendler et al, 2000, Nestler et al, 2000), la poca percepción de riesgo sobre el consumo de algunas drogas (Plan Nacional sobre drogas, Informe 2009) y el incremento del riesgo del uso al estar en contacto con los circuitos ilegales de distribución.

Desde la perspectiva neurobiológica, todas las sustancias psicoactivas con alto potencial de abuso se caracterizan por alterar la función del sistema de neurotransmisión dopaminérgico (DA) mesocorticolímbico (Corominas et al, 2007). La ingesta aguda de drogas provoca un aumento de los niveles de DA extracelular (Pentney et al, 1991; Chesselet et al, 1981), que puede significar el inicio del proceso adictivo. El consumo crónico se acompaña de una disminución de la función dopaminérgica (Acquas et al, 1991) y el desarrollo de cambios neuroadaptativos en las vías mesolímbicas y mesocorticales (Nestler, 2001, 1993; Parenti et al, 1982). En el córtex prefrontal, los cambios en la función dopaminérgica producen un desequilibrio entre los receptores D1 y D2, con un predominio de la inhibición. La inervación dopaminérgica de la amígdala y su interacción con el núcleo accumbens, juega un papel esencial en el condicionamiento de estímulos ambientales (Corominas et al, 2007). Todos esos cambios explicarían la búsqueda compulsiva de drogas y el riesgo de recaídas (Heidbreder et al, 2010). Se puede concluir que la

implicación del sistema dopaminérgico es crucial en el desarrollo de la adicción, tanto desde las primeras fases en que el consumo de droga empieza como una conducta instrumental dirigida a un objetivo, hasta la consolidación de la adicción como hábito compulsivo, controlado por mecanismos estímulo-respuesta (Corominas et al, 2007).

1.2. DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE LA DEPENDENCIA

La dependencia es el conjunto de manifestaciones fisiológicas, comportamentales y cognoscitivas en las cuales el consumo de una sustancia, o de un tipo de ellas, adquiere la máxima prioridad para el individuo. La definición y conceptualización de la dependencia de sustancias es muy similar en las clasificaciones al uso (DSM y CIE). La definición está basada, en la actualidad, en parámetros clínicos (Tabla 1). Clásicamente, se ha primado la existencia del síndrome de abstinencia y del fenómeno de la tolerancia. Aunque estos criterios son muy importantes, se debe destacar que la ausencia de alguno de ellos, o de ambos, no excluye necesariamente la existencia de un cuadro de dependencia. En la futura versión, de la clasificación diagnóstica DSM, se plantea unificar los diagnósticos de abuso y dependencia, bajo el término de “Adicción” (Bobes, 2011).

El correcto diagnóstico del abuso o la dependencia de sustancias requiere una detallada historia clínica, en la que se incluya el comienzo del consumo de cada droga, el inicio del consumo regular, vía de administración, frecuencia de consumo, la aparición de características relevantes como son los fenómenos de tolerancia y abstinencia, número de recaídas, grado de impulsividad... (Roncero et al, 2009; Rubio et al, 2008) y una completa anamnesis para valorar las repercusiones clínicas del consumo continuado de sustancias. Existen test, escalas y entrevistas diagnósticas que ayudan a realizar una adecuada caracterización clínica y facilitan la valoración, de la evolución o de las consecuencias de la dependencia de las distintas sustancias (García-Portilla et al, 2011; Roncero et al, 2009). También existen entrevistas diagnósticas específicas, que permiten distinguir los trastornos mentales primarios de los inducidos en pacientes adictos (Torrens et al, 2004).

Además, es muy importante evaluar la presencia de otros trastornos mentales, ya que el consumo de drogas se ha relacionado con un peor pronóstico y una peor respuesta al tratamiento de las otras enfermedades mentales (Roncero et al, 2010; Casas et al, 2008).

Tabla 1: Diagnóstico de la Dependencia de Sustancias, según las clasificaciones actuales.

DSM-IV-TR	CIE-10
3 o más de los siguientes ítems en los últimos 12 meses	Presencia en algún momento de los 12 meses previos o de un modo continuo de 3 o más de los siguientes ítems
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tolerancia ▪ Abstinencia ▪ Consumo de más cantidad o de periodo más largo ▪ Deseo o esfuerzos por controlar/reducir el consumo ▪ Inversión de mucho tiempo en actividades relacionadas con el consumo ▪ Reducción de actividades ▪ Consumo a pesar tener de conciencia con problemas relacionados 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tolerancia ▪ Abstinencia ▪ Deseo intenso o vivencia de compulsividad a consumir ▪ Disminución de la capacidad para controlar el comienzo o la finalización del consumo ▪ Abandono progresivo de otras fuentes de placer y aumento del tiempo para obtener, ingerir sustancias o recuperarse del consumo. ▪ Consumo a pesar de presentar consecuencias perjudiciales médicas o psicopatológicas

2. BASES NEUROBIOLÓGICAS DE LA ADICCIÓN

2. BASES NEUROBIOLÓGICAS DE LA ADICCIÓN

Las bases biológicas de la adicción son complejas y aún son conocidas parcialmente (Nestler, 2001). Sin embargo, la comprensión del sistema de refuerzo y del sistema dopaminérgico es básica. Otros sistemas de neurotransmisión, como el opiáceo, glutamatérgico y gabaérgico también son partes básicas en la regulación del proceso adictivo. Además, sistemas como el de las corticotropinas han sido implicados en las bases biológicas de la adicción, tanto en animales (Ambrosio et al, 1997) como en humanos (Corominas et al, 2010).

2.1. SISTEMAS DE REFUERZO

El refuerzo es el proceso por el que se incrementa la posibilidad de aparición de una conducta. Hay muchos sistemas de neurotransmisión implicados en el refuerzo, aunque el sistema crucial es el dopaminérgico. La vía mesolímbica ha sido implicada en las conductas motivacionales de distintas especies (Iversen, 1984). En humanos, el sustrato anatómico del sistema de refuerzo o de recompensa fisiológico, está en el sistema mesocorticolímbico, que es el que permite que actividades como la ingesta de alimentos, el sexo o el contacto con nuestros semejantes, sean gratificantes y las repetamos (Corominas et al, 2007). Estas actividades son las que nos permiten seguir viviendo como especie. Las recompensas naturales (la comida, la bebida, el sexo, o las relaciones sociales) provocan un aumento de la liberación de dopamina en las regiones límbicas. De aquí que a una parte del sistema dopaminérgico también se le conozca como sistema de la recompensa.

La dopamina liberada facilita los aprendizajes, tanto si son producidos por estímulos naturales o si están relacionados con el consumo. En este sentido, las sustancias adictivas se comportan de manera similar a las recompensas naturales (Schultz et al, 1998, 1997). Sin embargo, existen diferencias fundamentales entre las drogas y las recompensas naturales. Las sustancias adictivas inducen sensibilización dopaminérgica, sobre todo cuando se consumen de forma repetida e intermitente (Cadoni et al, 2000; Pierce et al, 1997). Por otra parte, la liberación de dopamina en

las sinapsis del sistema dopaminérgico es de mayor amplitud y duración que la que se produce en respuesta a una recompensa natural. Otra diferencia crítica es que la liberación de dopamina originada por los estímulos naturales disminuye y deja de producirse; sin embargo, cada vez que se consume la droga hay liberación. Aunque, debido al fenómeno de la tolerancia, en los consumidores crónicos hace falta un aumento progresivo de la cantidad consumida. Si la dosis utilizada es suficiente, la dopamina, continúa liberándose en las sinapsis (Corominas et al, 2007).

Las drogas poseen las mismas propiedades funcionales que caracterizan a los fenómenos ambientales: pueden ejercer efectos discriminativos reforzantes o aversivos, cuando actúan como estímulos internos. En este sentido, se conoce que los estímulos interoceptivos asociados a la inyección de la droga, pueden ser relevantes en la determinación de la respuesta conductual en la siguiente administración de esa droga (Iversen e Iversen, 1975).

Las drogas pueden actuar como refuerzos, mantener la conducta encaminada a su obtención y poseen propiedades de estímulo discriminativo. Sin embargo, cuando se ha utilizado las drogas como refuerzos, influyen muchos factores en el mantenimiento de la conducta: farmacológicos (el tipo y las condiciones de acceso a la droga, la vía de administración), situacionales (derivación de comida), experimentales (tipo de refuerzo, existencia de otros reforzadores) e idiosincráticos (historia conductual y farmacológica) (Prat et al, 1992).

Además, una recompensa primaria, como puede ser la comida, puede asociarse a un estímulo neutro que se presenta de manera simultánea con la propia recompensa. De esta manera, a través de un proceso de condicionamiento de tipo pauloviano, el estímulo neutro se convierte en un estímulo condicionado, que puede actuar como un sustituto parcial de la recompensa. A través de este proceso, los estímulos condicionados (drogas) adquieren valor incentivo y son capaces de motivar la conducta (Corominas et al, 2007).

Existen diversos métodos para estudiar las propiedades de las drogas como estímulos discriminativos y reforzantes y, por lo tanto, capaces de controlar la

conducta (Guardia, 1993). Estos métodos han permitido identificar las regiones cerebrales que son necesarias para que las drogas ejerzan sus propiedades reforzantes, entre ellos se puede destacar (Prat et al, 1992):

- autoestimulación cerebral
- autoadministración intravenosa o intracerebral
- condicionamiento de preferencia (al gusto o lugar de administración).

2.1.1. AUTOESTIMULACIÓN CEREBRAL

Oldd y Milner (1954) fueron los primeros en demostrar la existencia de vías cerebrales de recompensa. Mediante experimentos de estimulación eléctrica cerebral en áreas límbicas e hipotalámicas mediante técnicas operantes (jaula de Skinner) demostraron que la estimulación eléctrica poseía cualidades reforzantes, cuando se estimulaban determinadas áreas del cerebro. También se demostró que la estimulación de otras zonas cerebrales desencadenaba conductas aversivas o de evitación (Delgado et al, 1954).

La corteza frontal (pared medial y núcleo sulcal), el complejo caudado, putamen (neostriado), ciertas estructuras límbicas (bulbo olfatorio, área septal, córtex piriforme, córtex cingulado e hipocampo), el tegmentum mesencefálico dorsal, regiones mesencefálicas y protuberanciales (locus coeruleus, núcleo de Rafe, núcleos motores del trigémino, sustancia negra) y el haz prosencefálico medial son capaces de mediar conductas de autoestimulación eléctrica. El haz prosencefálico medial es el que produce mayores tasas de opresión de la palanca, por lo que se propuso como principal sustrato anatómico de la recompensa. Además, los otros sistemas tienen vías que transcurren por él (Routenberg, 1979).

El sustrato neuroquímico de la autoestimulación eléctrica es el sistema catecolaminérgico (Fibiger, 1977). Los fármacos que aumentan los niveles de catecolaminas cerebrales facilitan la autoestimulación, y los fármacos que disminuyen la concentración o bloquean sus efectos la disminuyen. El neurotransmisor implicado, en la mayoría de las situaciones experimentales de

autoestimulación eléctrica, es la dopamina y se considera que los sistemas dopaminérgicos son los sustratos neuroanatómicos de la conducta de autoestimulación cerebral (Kuhr et al, 1987).

Las principales drogas (cocaína, anfetaminas, morfina, alcohol y nicotina) modifican las conductas de autoestimulación cerebral (Arregui-Aguirre et al, 1987; Broekkamp et al, 1979). Todas ellas ejercen efectos sobre los sistemas dopaminérgicos (Di Chiara, 1991; Beitner-Johnson y Neslter, 1991; Schamuss y Emric, 1985). La autoestimulación cerebral ejerce sus efectos por alterar los niveles de dopamina cerebral, ya sea de forma directa como ocurre con los psicoestimulantes o de forma indirecta, como ocurre con los opiáceos, utilizando el sustrato químico de las encefalinas endógenas. En este sentido, las encefalinas endógenas podrían ser mediadores de algunas conductas de autoestimulación eléctrica (Belluzzi y Stein, 1977). Existen múltiples evidencias neuroanatómicas, electrofisiológicas y conductuales que indican una interrelación entre el sistema opioide y el dopaminérgico (Martin y Takemori, 1987; Parentini et al, 1981; Pollard et al, 1978). Además, se conoce la existencia de receptores opiáceos en las neuronas dopaminérgicas y la existencia de neuronas endorfinérgicas en las proximidades de las dopaminérgicas (Stein 1985).

Los reforzadores naturales o las drogas actuarían sobre las mismas regiones que cuando se producen las conductas de autoestimulación eléctrica. Los mecanismos cerebrales de recompensa pueden tener una doble vertiente funcional, según se relacionen con los fenómenos que incrementen la motivación (incentivos), mediados por los sustratos catecolaminérgicos, o con los fenómenos que reduzcan la motivación (sacadores), en cuyo caso lo harían a través del sistema opioideo endógeno (Belluzzi y Stein, 1977).

2.1.2. AUTOADMINISTRACIÓN INTRAVENOSA O INTRACEREBRAL

La autoadministración de drogas ha sido utilizada para estudiar el sistema del refuerzo, las bases biológicas de la adicción y el desarrollo de nuevos fármacos (Song et al, 2011). La autoadministración de cocaína mejora y facilita el aprendizaje en animales que son sometidos a tareas de alta exigencia (Del Olmo et al, 2007). Mediante estudios de autoadministración se ha podido diferenciar, la importancia de las distintas partes del núcleo accumbens. El *Core* estaría implicado para la adquisición de las conductas y de las pistas relacionadas con su producción y el *Shell* es importante para guiar y modular en el comportamiento una vez que ha sido aprendido (Saddoris et al, 2011).

La facilitación de la autoestimulación cerebral producida por el sistema opiáceo está relacionada con el grado de unión del opiáceo al receptor (Schenk y Navwiesnick, 1985), con el tiempo desde que ha comenzado su administración (Koob et al, 1987) y con variables genéticas (Ambrosio et al, 1995). El aprendizaje está relacionado con la activación repetida de la morfina sobre las neuronas dopaminérgicas del Área Tegmental Ventral (ATV) (Gysling y Wang, 1983). Se conoce que las lesiones que destruyen las vías dopaminérgicas en el ATV modifican la autoadministración venosa de opiáceos, tanto las drogas que bloquean los receptores opiáceos (Bozarth y Wise, 1983), como los dopaminérgicos que atenúan los efectos reforzadores de los opiáceos (Bozarth, 1986; Smith et al, 1980).

2.1.3. CONDICIONAMIENTO DE PREFERENCIA

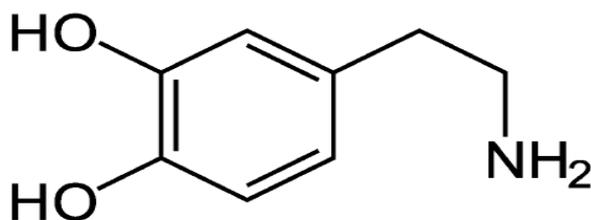
El condicionamiento de preferencia por el lugar de administración, es decir, la predilección por el emplazamiento en el cuál el animal ha recibido la droga, frente a otros lugares en los que no ha recibido nada o ha recibido el placebo ha permitido estudiar los efectos reforzantes de las drogas. En animales, se estudia el tiempo que permanecen en el lugar asociado a la droga. Este paradigma ha sido ampliamente utilizado en el estudio de las bases biológicas de la adicción (Aguilar et al, 2009). En humanos, se ha postulado que las propiedades discriminativas de las drogas pueden

estar relacionadas con los efectos subjetivos que presentan los consumidores de drogas (Colpaert, 1978).

2.2. SISTEMA DOPAMINÉRGICO

La dopamina (DA) es conocida desde principios del siglo XX (Barger y Dale, 1910). Pertenece al grupo de las catecolaminas. Las catecolaminas incluyen los neurotransmisores dopamina, noradrenalina y adrenalina. Su fórmula es $C_8H_{11}NO_2$ $C_6H_3(OH)_2-CH_2-CH_2-NH_2$. Es un compuesto orgánico cuya estructura contiene un núcleo catecol (un anillo bencénico con dos grupos hidroxilo sustituidos en posición adyacente) y un grupo amino (Figura 1).

Figura 1: Dopamina



La síntesis de dopamina se realiza a partir del aminoácido tirosina en el encéfalo, nervios simpáticos, tejido cromafín, procedentes de la cresta neural. La tirosina procede de la hidrólisis de proteínas de la dieta, aunque también puede ser sintetizada por el propio organismo. Se encuentra libre en la circulación sanguínea y compite con los demás aminoácidos aromáticos para cruzar la barra hematoencefálica. Es captada por los axones de las neuronas catecolaminérgicas donde se incorpora a la vesícula sináptica (Velasco y Álvarez, 1987).

En el citoplasma es donde se produce su hidroxilación mediante el encima tirosina-hidroxilasa, para convertirse en dihidroxi-fenilalanina (DOPA). Este paso limita la concentración de la velocidad de síntesis de dopamina y noradrenalina en el cerebro. Para que el encima funcione se requiere la presencia de oxígeno molecular, hierro y el cofactor tetrahidropteridina. La actividad de este encima limitante está

modulada por la concentración de catecolaminas en las terminaciones nerviosas y por la concentración de calcio intracelular.

La L-DOPA es decarboxilada por la DOPA-decarboxilasa, para pasar a DA. Para que el encima funcione se requiere el cofactor fosfato de piridoxal (Vitamina B6). La DA es liberada por medio de un proceso de exocitosis calcio dependiente. La DA penetra en las vesículas de las terminaciones nerviosas donde se convierte en noradrenalina por medio de la acción de la dopamina-betahidroxilasa intravesical. Se requiere la presencia de oxígeno molecular y Vitamina C como cofactores.

La degradación de DA puede ser intra o extraneuronal; cuando es intraneuronal, es captada por transporte activo a la terminación nerviosa y comienza el proceso de inactivación enzimática (Velasco y Álvarez, 1988).

Inicialmente, se consideró la DA como un compuesto intermedio en la síntesis de la noradrenalina y la adrenalina y se la clasificó como simpaticomimética por sus acciones en las preparaciones de tejidos del sistema nervioso periférico. Carlsson (1957) propuso que la dopamina tenía una función fisiológica en el Sistema Nervioso Central (SNC). Posteriormente, se identificó a la dopamina como un neurotransmisor independiente del SNC, y que las regiones cerebrales como el cuerpo estriado, el globo pálido y la sustancia negra, presentaban una elevada concentración de dopamina y muy baja de noradrenalina (Carlsson et al, 1959). Años más tarde, se documentó una fuerte presencia de dopamina también en las terminaciones nerviosas del cuerpo estriado y núcleo acumbens (Fuxe 1965; Carlsson, 1962).

En 1964 ya se había elaborado el primer mapa histológico de las neuronas que contenían monoaminas y de sus terminaciones nerviosas. Se comprobó que las neuronas que se originaban en la sustancia negra y que finalizaban en el cuerpo estriado contenían dopamina (Dahlstrom y Fuxe, 1964). Se describieron dos fenómenos que relacionaban las alteraciones en los niveles de dopamina con la clínica:

- En estudios postmortem de pacientes con enfermedad de Parkinson, se detectó que presentaban deficiencias de dopamina en el cuerpo estriado, además en vivo se describió que esos pacientes mejoraban con la administración de L-Dopa, sustancia precursora de la dopamina (Hornykiewicz, 1966).
- Se comenzó a introducir los neurolépticos en el tratamiento de los trastornos psicóticos (Delay, 1952). Se sugirió que el mecanismo de acción era el antagonismo de la transmisión dopaminérgica cerebral, debido a los efectos secundarios pseudoparkinsonianos que presentaban y las alteraciones que se producían en el metabolismo de la DA (Van Rossum, 1966).

La dopamina interviene en diversas funciones a nivel periférico y cerebral. A nivel periférico, la dopamina presenta distintos efectos: alfa adrenérgicos, estimulante cardíaco, vasodilatador renal e interviene en el shock cardiogénico (Velasco y Álvarez, 1987). A nivel central, la dopamina interviene en los procesos de la atención, concentración y en funciones cognitivas como la motivación, el interés y el aprendizaje (Stahl, 2002). La dopamina interviene en el procesamiento de información relacionada con la recompensa y tiene esencialmente dos funciones:

1. Facilitar el aprendizaje relacionado con la recompensa:

Se libera frente a las recompensas primarias como la comida o el sexo cuando el individuo está aprendiendo, tanto las circunstancias ambientales que rodean a la recompensa como la conducta necesaria para conseguir la recompensa. Sin embargo, cuando el individuo ha aprendido la respuesta más eficiente para obtener una recompensa, la dopamina ya no es necesaria y deja de liberarse. Por esto, las situaciones nuevas emocionan y motivan, pero cuando ya se han convertido en familiares, pierden el interés (Corominas et al, 2009).

Existe mediación dopaminérgica de las conductas reforzadas por diferentes estímulos ambientales. La anticipación de un refuerzo, como la comida, puede aumentar la actividad dopaminérgica, produciéndose un incremento concomitante

del “arousal”, que se reduce rápidamente por los efectos reforzantes de la comida (Bozarth, 1991).

De esta forma, se ha relacionado el sistema dopaminérgico con la adquisición de la capacidad de elicitar conductas de aproximación y otras respuestas a estímulos ambientales que presentan propiedades reforzantes, como los llamados reforzadores naturales (el agua y la comida), o bien otros estímulos asociados (Beninger, 1991). La administración de cocaína, anfetaminas, nicotina, opiáceos y etanol, incrementan la concentración extracelular de dopamina, preferentemente en el núcleo acumbens (Corominas et al, 2007; Di Chiara et al, 1991).

2. Facilitar el recuerdo:

Una vez que se ha aprendido una conducta, facilitan el recuerdo del estímulo asociado a la recompensa y de la información necesaria para ejecutar la respuesta adaptativa correspondiente para conseguir la recompensa. La inervación dopaminérgica del estriado es necesaria para que el organismo seleccione y controle los estímulos ambientales, por lo que se ha propuesto que el sistema dopaminérgico ejerce una influencia motivacional o facilitadora de la conducta (Cador et al, 1991).

2.2.1. SISTEMAS DOPAMINÉRGICOS

El Sistema dopaminérgico cerebral incluye un complejo entramado de sistemas dopaminérgicos, frecuentemente conectados entre sí. Se comenzó describiendo los principales grupos de neuronas dopaminérgicas en el mesencéfalo: A8, A9, A10 (Dahlstrom y Fuxe, 1964). No existe una clara delimitación anatómica entre todos los grupos de neuronas, ya que están muy interconectados. Tampoco todas las neuronas del mesencéfalo son homogéneas, ya que existen diferencias en cuanto al número de receptores presinápticos, neurotransmisores, composición enzimática... (Guardia, 1993). En este sentido, hay subpoblaciones que contienen colecistoquinina o neurotensina, y otras con ambos polipéptidos (Roth et al, 1987).

También las neuronas de los grupos A9 y A10 pueden ser divididas en dos grupos, en función de sus características electrofisiológicas (Bunney et al, 1987).

Inicialmente, se describieron tres sistemas principales de neurotransmisión dopaminérgica: nigroestriatal, mesolímbico y túbulo infundibular. En la década de los 70, se describió el sistema mesocortical, que conforman los 4 grandes sistemas dopaminérgicos. Además, en la década de los 80 se describieron proyecciones hacia el hipocampo, la habénula, la amígdala y el córtex entorrinal (Willer et al, 1991) y en los 90 describieron los sistemas mesotalámicos e interoceptivos (Drukarch y Stoof, 1990), que fueron encuadradas dentro de las vías cortas o ultracortas.

El Sistema mesolímbico es el sistema relacionado con las conductas emocionales y con la sintomatología positiva. Se proyecta desde los cuerpos celulares A 10 del ATV a las áreas cerebrales límbicas, como el núcleo acumbens (Stahl, 2002).

Es innervado desde el grupo celular A8 de la zona caudal y lateral de la parte lateral de la sustancia negra. Las innervaciones pasan a través de la línea medio-ventral del núcleo rojo, circundan el núcleo interpeduncular y ascienden a través del fascículo prosencefálico media que, además de neuronas dopaminérgicas, contiene neuronas serotoninérgicas y noradrenérgicas (Roth et al, 1987).

La innervación dopaminérgica del estriado ventral, es decir, del núcleo acumbens, tiene una función importante en la integración sensorio-motora interoceptiva, a diferencia del estriado dorsal que parece mediar la integración sensorio-motora exteroceptiva. La vía mesolímbica interviene en las conductas motivacionales de distintas especies (Iversen, 1984).

El sistema mesolímbico se halla relacionado con la conducta preparatoria y de motivación incentiva (Phillips et al, 1991). Se ha comprobado que antes de realizar la conducta de ingesta de comida y la conducta sexual, en las ratas macho, se produce un aumento de la liberación de dopamina y de la actividad dopaminérgica. En este

sentido, se ha relacionado la vía mesolímbica con las propiedades reforzantes de las diferentes drogas (Pulvirenti et al, 1991).

El Sistema mesocortical es el relacionado con la aparición de los síntomas negativos. Se proyecta desde los cuerpos celulares A10 del ATV hasta la corteza cerebral, especialmente la corteza prefrontal y límbica (Stahl, 2002).

Es el responsable del control de los procesos cognitivos y emocionales, reaccionando a determinadas situaciones estresantes. La presencia de estímulos estresantes genera un incremento de la liberación de dopamina en áreas corticales. La destrucción de este sistema ocasiona un síndrome, caracterizado por hiperactividad locomotriz y pérdida de funciones conductuales inhibitorias (Tassin et al, 1991).

El Sistema nigroestriatal es el sistema relacionado con la función motora. Se proyecta desde los cuerpos celulares A 9 de la zona rostro medial de la pars compacta sustancia negra hasta los ganglios basales o estriados (Stahl, 2002). El estriado dorsal es inervado desde el grupo celular A8 de la zona caudal y lateral de la parte lateral de la sustancia negra. Las inervaciones pasan a través de la línea medio-ventral del núcleo rojo, circundan el núcleo interpeduncular y ascienden a través del fascículo prosencefálico medio que, además de neuronas dopaminérgicas, contiene neuronas serotoninérgicas y noradrenérgicas (Roth et al, 1987).

La principal acción de la dopamina en el estriado parece ser de tipo inhibitorio, aunque también se han descrito efectos excitatorios (Albín et al, 1989).

Esta vía se ha relacionado con las alteraciones extrapiramidales y con la enfermedad de Parkinson, que se caracteriza por deficiencia de dopamina en el estriado. La lesión del estriado mediante 6OHDA (6 hidroxidopamina), en animales de experimentación produce déficits lateralizados en la conducta espontánea, como es la conducta de rotación ipsilateral hacia el lado de la lesión y un síndrome

sensoriomotor de inatención hacia los estímulos aplicados en el lado contralateral de la lesión (Casas et al, 1989)

La denervación unilateral de la vía nigro-estriatal y el posterior desarrollo de la hipersensibilidad de los receptores dopaminérgicos postsinápticos es la base del modelo de la rata rotatoria (Ungerstedt, 1971). Dicho modelo ha sido utilizado para el estudio del sistema dopaminérgico, del condicionamiento y de nuevos fármacos para el tratamiento de trastornos neuro-psiquiátricos (Casas et al, 1999; 1989b, 1989c; 1988, 1988b; Herrera-Marschitz, et al, 1988, 1986).

Se ha demostrado que los animales que presentan fenómenos de hipersensibilidad dopaminérgica establecen asociaciones más potentes y duraderas con los estímulos ambientales. Estos procesos de hipersensibilidad podrían ser subyacentes a trastornos, como la enfermedad de Parkinson o las conductas adictivas (Casas et al, 1989b, 1989c; Carey et al, 1986).

Las vías dopaminérgicas mesoestriales presentan la capacidad de regular la liberación y síntesis de dopamina, mediante circuitos de biorretroalimentación que provienen del complejo estriatal y contienen GABA como neurotransmisor.

La liberación de dopamina intraestriatal se controla por acciones presinápticas mediadas por autorreceptores de las propias neuronas dopaminérgicas. Existen neuronas localizadas en la pars compacta de la sustancia negra, que liberan dopamina, por lo que pueden regular el nivel de disparo de las neuronas nigroestriales. Las proyecciones también se extienden hacia la pars reticulada, lo que parece que puede ser modulador de las eferencias que proyecta la sustancia negra hacia núcleos cerebrales como el hipotálamo (Graybiel, 1984). Por todo ello, se concluye que el control final de los efectos de las vías nigroestriales no se ejerce solo a nivel estriatal.

El Sistema túberofundibular (Sistema dopaminérgico hipotalámico) es el responsable de la regulación hipotálamo-hipofisaria. Se proyecta desde el grupo celular A12 hipotálamo hasta la pituitaria anterior (Stahl, 2002). Representa la segunda región en

cuanto a localización de cuerpos celulares. Este sistema inerva la eminencia media y el lóbulo intermedio y anterior de la glándula pituitaria (Lindwall, 1984). Está implicado en la regulación de las hormonas hipofisarias: Prolactina (PRL), hormona de crecimiento (GH), luteneizante (LH) y adrenocórticotropa (ACTH). Estas neuronas dopaminérgicas son las responsables de la inhibición de la secreción de prolactina (Porter et al, 1990).

Existen otros sistemas dopaminérgicos, denominados cortos o ultracortos. La vía interoceptivotalámica conecta el hipotálamo dorsal, posterior dorsal y posterior con los núcleos laterales septales (Velasco y Álvarez, 1988). El sistema periventricular ventral se encuentra localizado en la sustancia gris periacuductal de Gray y formando parte del Fascículo dorsal del Schultz. Las neuronas de este sistema se hallan codistribuidas con neuronas noradrenérgicas (Lindwall, 1984). Fue incorporada a los sustratos dopaminérgicos que formarían parte del sistema nervioso de recompensa, mediatizando las conductas de refuerzo negativo (Bozarth, 1986).

2.2.2. RECEPTORES DOPAMINÉRGICOS

Los receptores dopaminérgicos son receptores de respuesta lenta (Strange, 1988). La identificación de estos receptores se inició tras la detección de la dopamina (Fuxe, 1965; Carlsson et al, 1962). Se los clasificó por la baja sensibilidad a los neurolépticos (Seeman y Niznik, 1988; Kebain y Greengard, 1971) o estimulación de la adenil ciclasa (Spano, 1978) o con la alta sensibilidad a los neurolépticos (Seeman y Niznik, 1988; Kebain y Greengard, 1971).

Inicialmente se denominaron receptores D1 y D2 (Kebain y Calne, 1979). Ambos tipos son necesarios para el buen funcionamiento neuronal, que depende de la existencia de un equilibrio entre la función de los dos tipos de receptores.

Los D1 producen excitación y los D2 inhibición (Mc Lennan y York, 1967; Bloom et al, 1965). Si la cantidad relativa de los receptores D1 y D2 o su capacidad funcional

se modifica, se produce un desequilibrio que se manifiesta en diferentes trastornos psiquiátricos.

Posteriormente, se han descrito nuevos receptores dopaminérgicos y se han incluido en las familias D1 y D2. Inicialmente se pensó que los nuevos receptores eran estados de alta o baja afinidad de los receptores D1 y D2 (Clark y White, 1987). Actualmente se acepta que la familia de receptores D1 incluye el D1 y D5 y que la familia de receptores D2 incluye el D2, D3 y D5 (Corominas et al, 2007).

El receptor D1 es activador, activa la neurona postsináptica, que permite que la información pase de la neurona pre a la postsináptica. Se relaciona con la adenilciclase y se activa mediante la activación de la proteína G (Creese, 1979; Keblavian y Calne, 1979; Spano et al, 1977, 1978), que produce incremento de la síntesis de 3'5'AMPc (Velasco y Álvarez, 1988). Su efecto, por lo tanto, es la estimulación. Sin embargo, en algunas zonas, como el sistema límbico y cortical, pueden inhibir la adenilciclase (Sidhu et al, 1991; Andersen et al, 1990).

El gen del receptor D1 se aisló en 1990 posteriormente se han aislado subtipos del D1A y D1B (Tiberi et al, 1991). El receptor D5 es similar al D1A, pero muestra más afinidad por la dopamina (Sunahara et al, 1991). Los receptores D1 producen vasodilatación renal y liberación de hormona paratiroidea.

La mayor densidad de receptores D1 se localizan en el neocórtex, núcleo accumbens y tubérculo olfatorio (Fuxe et al, 1990). También se encuentran en la corteza prefrontal y entorrinal, estructuras límbicas (núcleo intercalado), hipotálamo (núcleo supraquiasmático) y la sustancia negra (Weiner et al, 1991; Fuxe et al, 1990). La distribución, los efectos de su bloqueo y las funciones del receptor D5 son parcialmente conocidas (Giorgioni et al, 2008).

Los receptores D2 son inhibidores, limitan la liberación de dopamina y la activación de la vía neuronal correspondiente. Su activación no produce incremento de la síntesis de 3'5'AMPc (Velasco y Álvarez, 1988) porque activan la proteína G inhibitoria en el estriado (Stoof y Keblavian, 1981, 1984; Keblavian y Cote, 1981) u otros

sistemas de segundo mensajero (Drukarch y Stoof, 1990; Greenshaw et al, 1989; Canónigo et al, 1983).

El receptor D2 fue aislado en 1988 y posteriormente se clonó el receptor D3 (Sokoloff et al, 2006, 1990). Los receptores D2 inhiben la liberación de PRL y de hormona alfa-melanocito-estimulante y reducen la liberación de GH. La mayor densidad de receptores D2 se han localizado en el neocórtex, núcleo accumbens y tubérculo olfatorio, con excepción de las islas estriatales, donde no están presentes (Fuxe et al, 1990). También se encuentran en la corteza prefrontal y entorrinal, estructuras límbicas (núcleo central), hipotálamo (en grupos de neuronas dopaminérgicas) y la sustancia negra (Weiner et al, 1991; Fuxe et al, 1990), glándula pituitaria, globo pálido, colículos superior e inferior, los cuerpos mamilares y el área tegmental ventral (Weiner et al, 1991). Uno de los parámetros del sistema dopaminérgico más estudiado para dilucidar las bases biológicas de la adicción, tanto en humanos, como en trabajos experimentales con animales, es la expresión y el funcionalismo de los receptores D2 (Asensio et al, 2010; Volkow, et al 2004, 2001; Guardia et al, 2000).

El receptor D3 se localiza en la parte ventral del estriado, el núcleo accumbens y el tubérculo olfatorio y se ha sugerido que puede tener un papel relevante en el control de las emociones y de los procesos cognitivos (Schwartz et al, 1993). Es un autorreceptor (Sokoloff et al, 2006). El receptor D3 está muy relacionado con el refuerzo y la adicción (Song et al, 2011; Sokoloff et al, 2006). Su bloqueo produce escasa aparición de efectos secundarios extrapiramidales y presenta propiedades desinhibitorias (Schwartz et al, 1993; Sokoloff et al, 1990). Basándose en estudios preclínicos, se ha hipotetizado que los antagonistas D3 podrían tener un efecto sobre en el patrón de respuesta a drogas e inhibirían el *craving* producido por los estímulos condicionados (Heidbreder et al, 2010). En este sentido, se ha demostrado en ratas que los antagonistas de los receptores D3 reducen la autoadministración intravenosa de cocaína, ya que este fenómeno no se produce en ratas *Knock out* de este receptor (Song et al, 2011).

Además de la clasificación de los receptores en función de las familias D1 y D2, también se les clasifica en función de su localización pre y postsináptica. Se ha hipotetizado que los receptores pre y postsinápticos son distintos. Sin embargo, parece que son idénticos (Drukarch y Stoof, 1990). Los receptores presinápticos serían estimulados por dosis bajas de los agonistas dopaminérgicos y por agonistas de baja eficacia, como son los agonistas selectivos de los autorreceptores (Andersen et al, 1990).

Los receptores presinápticos son del tipo D2 (Imperato et al, 1988), y su activación inhibe la síntesis y liberación de dopamina (Drukarch y Stoof, 1990), aunque se ha descrito algún receptor presináptico D1 en el estriado (Diana et al, 1990). Los receptores D2 presinápticos no están acoplados a adenilciclasa (Andersen et al, 1990), aunque no todos los estudios son concordantes, ya que en algunos trabajos se ha sugerido que este enzima puede estimular la liberación de dopamina (Bull y Sheehan, 1991; Santiago y Weterink, 1990).

Los autorreceptores incluyen los receptores presinápticos (que controlan la síntesis y liberación de dopamina), que están localizados en los cuerpos celulares y las dendritas (que regulan el flujo del impulso) (Meltzer, 1990). Los autorreceptores de dopamina parecen ser D2, con la particularidad que son más sensibles a los agonistas D2 que los postsinápticos (Bunney et al, 1987). Los autorreceptores están asociados a canales iónicos, como el potasio y el calcio (Cass y Zahnister, 1991; Stoof et al, 1987). Se han detectado autorreceptores en las vías mesocorticales y tuberoinfundibulares (Drukarch y Stoff, 1990).

Los receptores postsinapticos están localizados en los cuerpos celulares, dendritas y terminales axónicos de las regiones inervadas por neuronas dopaminérgicas (Meltzer, 1990).

2.2.3. FISIOLÓGÍA DEL SISTEMA DOPAMINÉRGICO

El sistema dopaminérgico funciona mediante la estimulación de agonistas y antagonistas. Se han investigado su funcionamiento, mediante el uso de fármacos agonistas y antagonistas selectivos, para los distintos receptores (Clark y White, 1987) (Tabla 2).

Tabla 2: Agonistas y antagonistas del sistema dopaminérgicos

	D1	D2	AUTORRECEPTORES
AGONISTAS DIRECTOS	Apomorfina SKF 38393 * R-SKF 82526, 3,4- dihidroxinomisfensina	Apomorfina Bromocriptina L-Dopa LY 14865 y su enantiomero *, LY 17155 (Quinpirole)* RU 24213 * RU 24296 * SN919*	3-PPP racémico * indolbutamina * EMD 23448,* Transdihidrolisuride (TDHL) * HW 165 * B-HT 920 * TL-99*
AGONISTAS INDIRECTOS	Naloxona	Anfetaminas Cocaína Xantinas Encefalinas, agonistas opiáceos delta	
ANTAGONISTAS DIRECTOS	SCH 23390 Flupentixol	Neurolépticos clásicos Flupentixol Sulpiride* Siperona*	(+) AJ 76*
ANTAGONISTAS INDIRECTOS	Agonistas del receptor opiáceo mu		
ANTAGONISTAS PERIFÉRICOS		Domperidona	

*selectivos

Basado en: Guardia, 1993.

2.2.3.1. Agonistas y antagonistas

Se han descrito agonistas y antagonistas selectivos de los receptores D1, D2, de ambos, de los autorreceptores o de los receptores presinápticos. La estimulación de agonistas dopaminérgicos produce estimulación sobre la locomoción y conductas motoras repetitivas, denominadas estereotipias. Los antagonistas inhiben la conducta motora produciendo catalepsia.

- Receptores D1: Los agonistas selectivos D1 producen conductas de autolimpieza “grooming” y movimientos periorales anormales.
- Receptores D2: La estimulación del receptor D2 produce aumento de la conducta de locomoción y un patrón de conductas estereotipadas que incluye olfatear, lamer y morder (Waddington y O’Boyle, 1989). Los animales de experimentación se autoadministran agonistas D2, que producen condicionamiento de preferencia de lugar de administración y sirven como estímulos en los procesos de discriminación (Waddington y O’Boyle, 1989). La administración de dosis bajas (que actúan a nivel presináptico) producen bostezos y emesis (Longoni et al, 1987; Di Chiara et al, 1976).

Se han propuesto diferentes mecanismos de acción para las interacciones entre los receptores D1 y D2 (Fuxe et al, 1990):

1. Interacción intermembranal, a nivel de la proteína G
2. A nivel del segundo mensajero
3. Mediante otros sistemas de receptores implicados en la regulación funcional de los receptores dopaminérgicos

Las interacciones entre los receptores dopaminérgicos pueden ser sinérgicas o antagónicas. Las sinérgicas implican que para que aparezca una determinada

acción es necesaria la estimulación de ambos tipos de receptores, o las antagonicas, en las que la estimulación de cada tipo de receptor produce una respuesta contraria a la estimulación del otro receptor (Robertson y Robertson, 1987).

Se han observado acciones sinérgicas en:

- En el desarrollo de la excitación conductual, puesto que después de la depleción de dopamina estriatal, la activación locomotriz inducida por agonistas D2 requiere la estimulación de receptores D1 (Longoni et al, 1987b).
- En determinadas expresiones conductuales: en los movimientos mandibulares “jaw movements”, conductas estereotipadas, activación locomotriz y conductas exploratorias (Koshikawa et al, 1991; White et al, 1988; Starr, 1988), en estos casos la activación del receptor D1 ejercería una función permisivo facilitadora de las respuestas inducidas por la estimulación D2 (Longoni et al, 1987c).
- En la inhibición de la liberación del GABA en el córtex prefrontal y a nivel de las enzimas membranales en el núcleo acumbens (Szmigielski y Zalewska-Kasubskz, 1991; Retaux et al, 1991).
- En la potenciación de los agonistas D1 del efecto inhibitorio de la estimulación del receptor D2, sobre las neuronas del núcleo acumbens (Fuxe et al, 1990).

Se han observado acciones antagonicas en:

- En la capacidad de los agonistas D2 para reducir los movimientos periorales anormales inducidos por los agonistas D1 (Clark y White, 1987).

- En la regulación del impulso nervioso en las neuronas del globo pálido ventral. La estimulación del receptor D1 conduciría a la hiperpolarización, mientras que la estimulación del receptor D2 provoca la despolarización (Maslowski y Napier, 1991).

2.2.3.2. Sensibilización dopaminérgica

La sensibilidad de los receptores cerebrales se adapta a las diferentes sustancias transmisoras (Iversen et al, 1984). La administración crónica de fármacos antagonistas o algunas enfermedades neuropsiquiátricas producen un incremento de los receptores dopaminérgicos, para compensar la falta de dopamina endógena (Casas et al, 2004). El fenómeno de la sensibilización puede ser influido por factores ambientales. Por otra parte, el proceso de condicionamiento se ha relacionado con los fenómenos de hipersensibilidad, que se manifiestan por un aumento de las respuestas conductuales inducidas por los agonistas dopaminérgicos (Casas et al, 1989c) y por su reaparición al volver a recibir el agonista (Casas et al, 1999).

La administración continuada de fármacos agonistas induce el fenómeno de subsensibilidad de los receptores dopaminérgicos. Sin embargo, existen algunas excepciones, que se han denominado “sensibilización conductual” o “tolerancia inversa”, en el que la administración repetida de agonistas dopaminérgicos genera un aumento de la respuesta conductual (Greenshaw et al, 1989). Este fenómeno se produce con agonistas dopaminérgicos directos como la L-Dopa y la apomorfina (Mattingly et al, 1988) o indirectos como la cocaína (Huang et al, 2011).

Las drogas con efectos dopaminérgicos presentan propiedades condicionantes (Schiff, 1982). La función dopaminérgica parece ser necesaria para que se establezca y se mantenga el aprendizaje incentivo en animales. Los efectos conductuales de la estimulación dopaminérgica pueden ser condicionados (Casas et al, 1999, 1989b, 1989c). El proceso de condicionamiento se ha descrito mediante fármacos agonistas directos, como la apomorfina, o indirectos, como la anfetamina. Las drogas que facilitan la transmisión dopaminérgica son capaces de producir

efectos condicionados que mimetizan la respuesta incondicionada (Kuchinsky et al, 1988).

Los efectos condicionados de las drogas estimuladoras de la neurotransmisión dopaminérgica, están mediatizados por las propiedades reforzantes de la dopamina. El mismo proceso se ha demostrado con otras drogas como la morfina, nicotina y etanol (Di Chiara et al, 1991).

La administración aguda de cocaína genera un aumento de la neurotransmisión dopaminérgica (Corominas et al, 2007; Di Chiara et al, 1991) y tras la administración crónica puede desarrollar una hiposensibilidad (Corominas et al, 2007). Los fenómenos de hipersensibilidad de los receptores dopaminérgicos postsinápticos se han relacionado con formas de condicionamiento muy potentes y resistentes al olvido, asociándolos, en pacientes adictos, con los factores de aprendizaje implicados en las recaídas (Casas et al, 1989). Aunque, en animales, existe influencia en este efecto del tiempo transcurrido desde la administración de la droga (Casas et al, 1999).

Se ha demostrado que los animales que presentan fenómenos de hipersensibilidad dopaminérgica establecen asociaciones más potentes y duraderas con los estímulos ambientales. Estos procesos de hipersensibilidad podrían ser subyacentes a trastornos como la enfermedad de Parkinson o las conductas adictivas (Casas et al, 1989b, 1989c; Carey et al, 1986).

La hipersensibilidad dopaminérgica se ha estudiado en modelos animales. La denervación unilateral de la vía nigro-estriatal mediante la administración intracerebral de 6-hidroxi-dopamina (6-OHDA) y el posterior desarrollo de la hipersensibilidad de los receptores dopaminérgicos postsinápticos es la base del modelo de la rata rotatoria (Ungerstedt, 1971). Tras la lesión, los animales presentan una desviación de la conducta locomotora espontánea hacia el lado lesionado. La administración de agonistas dopaminérgicos, como la amfetamina, genera una conducta de rotación ipsilateral al lado lesionado. La administración de agonistas

directos, como la apomorfina, induce la conducta de rotación contralateral al hemisferio lesionado (Ungerstedt, 1973, 1971).

Dicho modelo ha sido utilizado para el estudio del sistema dopaminérgico y de nuevos fármacos para el tratamiento de trastornos neuro-psiquiátricos (Casas et al, 1999; 1989, 1989d; 1988; Herrera-Marschitz, et al, 1988, 1986).

La dirección de la conducta de rotación depende del lugar de acción farmacológica de los diferentes agonistas (Creese et al, 1987; Ungerstedt, 1971).

Los agonistas indirectos actúan a nivel presináptico en el estriado no lesionado.

Los agonistas directos actúan a nivel postsináptico en el estriado lesionado, que presenta fenómenos de hipersensibilidad, como mecanismo de adaptación a la falta de dopamina.

Por lo tanto, las sustancias que inducen conducta rotatoria contralateral, en ratas con lesión de la vía dopaminérgica ascendente, son agonistas dopaminérgicos. Las metilxantinas producen rotación contralateral, por lo que se ha postulado su efecto dopaminérgico directo (Casas et al, 1989; Ungerstedt et al, 1981). Ello se basa en que la rotación inducida por metilxantinas puede ser inhibida por antagonistas dopaminérgicos (Ungerstedt et al, 1981), que la teofilina puede revertir la catalepsia en las ratas (Casas et al, 1988) y que producen una disminución de los niveles de prolactina en las mujeres sanas no gestantes (Casas et al, 1989b). La cafeína podría disminuir la fertilidad en la mujer, por mecanismos dopaminérgicos, ya que la hipoprolactinemia puede producir infertilidad (Casas et al 1988b, 1989e, 1989f).

Por otra parte, el tratamiento con L-dopa/carbidopa produce una disminución parcial y reversible de la hipersensibilidad de los receptores dopaminérgicos, inducida por denervación. Se trata, por lo tanto, de un método para producir subsensibilización (Ferré et al, 1987). Todos estos hallazgos generan una vía de investigación, en

pacientes con trastornos relacionados con hipersensibilidad del sistema dopaminérgico.

2.3. SISTEMA OPIOIDE

En la década de los 80, se detectaron sustancias de carácter polipéptico en el SNC (Hokfelt et al, 1984) y fuera de él, como el péptido intestinal vasoactivo, la sustancia P, la colecistoquinina (Martinez y Potier, 1986). Las sustancias endógenas, que pertenecen a este sistema, son denominados opioides. Las sustancias exógenas que actúan en los receptores opioides son denominados opiáceos (Meana, 2010). Algunos neuropéptidos comparten propiedades con las drogas opiáceas (Martín, 1984), ya que ejercen efectos similares a ellas (Olson et al, 1985; Henry, 1982).

Los receptores opiáceos fueron descubiertos en 1973 por tres grupos de investigación (Pert y Snyder, 1973; Simon et al, 1973; Terenius, 1973) y se clasificaron los distintos grupos de receptores: mu, delta, kappa, épsilon y sigma (Pasternak, 1986; Martin et al, 1976). Sin embargo, en la actualidad se acepta la existencia de los receptores mu, delta, kappa y el NOP u ORL-1 (opioid receptor like). El denominado receptor sigma, no es incluido dentro de la familia de los receptores opioides al no tratarse de un receptor acoplado a proteínas G y el receptor épsilon, no ha sido aceptado por la comunidad internacional, al no haberse clonado hasta la actualidad (Meana, 2010).

La administración de drogas opiáceas altera la conducta motora (Shabat-Simon et al, 2008), a dosis moderadas y bajas estimulan la conducta motora aumentando las estereotipias y la actividad general (Moller y Kuschinsky, 1986; Mucha et al, 1981; Babbini y Davis, 1972) y a dosis altas producen catatonía, catalepsia, rigidez muscular e inmovilidad (Theman et al, 1986; Pert et al, 1979; Pérez-Cruet et al, 1979; Herz y Blasig, 1979; Bloom et al, 1976; Babbini y Davis, 1972). La administración crónica de morfina produce una exacerbación de la hiperactivación motriz y las estereotipias (Theman et al, 1986).

Existe una interacción funcional entre los sistemas opioide y dopaminérgico (Shabat-Simon et al, 2008). Hay correlación positiva entre los niveles de opioides (encefalinas) con los de dopamina en el complejo estriatal, el ATV y el hipotálamo (Pert y Synder, 1973). La administración de opiáceos como la morfina altera la actividad espontánea de la inervación dopaminérgica (Graybiel, 1990).

La administración de opiáceos aumenta la concentración de dopamina en el estriado, sustancia negra y núcleo accumbens (Shabat-Simon et al, 2008; Cooper, 1991). Esta actividad está mediada por el sistema gabaérgico y el glutamatérgico (Shabat-Simon et al, 2008). La administración de morfina, en la sustancia negra, genera hiperactividad y conductas estereotipadas (Pollock y Kornetsky, 1989) y en el núcleo accumbens produce catalepsia (Di Chiara et al, 1976). El ATV media la actividad locomotriz, subsiguiente a la activación de las neuronas dopaminérgicas (Gysling y Wang, 1983). Las conductas estereotipadas están mediadas por la activación de la transmisión dopaminérgica nigroestriatal, ya que cuando se administran opiáceos (morfina, encefalinas) se elicitaba una conducta de rotación contralateral (Schamuss y Emrich, 1985; Moon et al, 1980). Los cambios motores pueden ser persistentes, incluso tras una sola administración (Valjent et al, 2010)

La administración de morfina produce un aumento de la liberación de dopamina (Shabat-Simon et al, 2008). Sin embargo, la administración repetida produce una disminución de la liberación, ya que aparecen mecanismos compensatorios, como la hipersensibilidad de los receptores dopaminérgicos (Acquas et al, 1991; Spangel et al, 1990b; Kalivas y Duffy, 1987; Moleman y Bruinvels; 1979).

El tratamiento, con morfina, agudo produce fenómenos de hipersensibilidad persistente (Valjent et al, 2010), el crónico produce hipersensibilidad en los receptores dopaminérgicos postsinápticos (Schamuss y Emrich, 1985), especialmente si el tratamiento crónico ha sido intermitente (Attila y Ahtee, 1984, 1984b). Las ratas dependientes de morfina presentan un aumento de la sensibilidad de los efectos conductuales, tras la administración de apomorfina u otros agonistas dopaminérgicos (Schwartz et al, 1981). Los fenómenos de hipersensibilidad (el

aumento de afinidad o del número) se han detectado mediante técnicas de neuroimagen (Bhargava y Gualti, 1990; Martín y Takemori, 1987; Neff et al, 1981).

2.4. SISTEMA GLUTAMATÉRGICO

El glutamato es un neurotransmisor excitatorio. Se conocen 5 tipos de receptores glutamatérgicos. Los receptores mGlu1 y los mGlu5 han sido implicados en el desarrollo de la adicción (Bird et al, 2009), fundamentalmente en el paso al uso compulsivo (Wise y Morales, 2010). El glutamato interacciona con la dopamina en el SNC y está implicado en el funcionalismo del sistema de refuerzo (Shabat-Simon et al, 2008) y en el control de la conducta de búsqueda de la droga (Corominas et al, 2007). Ambos neurotransmisores actúan de forma complementaria. Su participación es crucial en la activación de mecanismos de plasticidad sináptica, en las estructuras del sistema de la recompensa, ATV, núcleo acumbens, amígdala y córtex prefrontal. La neuroplasticidad aparece sobre un fondo de estimulación dopaminérgica, mediada por el aumento en la actividad de los receptores D1, provocada por el consumo de la droga (Corominas et al, 2009).

2.5. SISTEMA GABAÉRGICO

El sistema gabaérgico incluye tres tipos de receptores el GABA(A) con las subunidades (alfa1-3, beta1-3, gamma1-3), el receptor GABA(B) con sus subunidades (R1 and R2) y el receptor GABA(C) (Geigerseder et al 2003). Este sistema influye en los efectos de recompensa de las drogas (Bardo, 1998). Las neuronas gabaérgicas, del núcleo acumbens (Bardo, 1998) o del ATV han sido implicadas en la modulación de las conductas adictivas (Wise y Morales, 2010; Bardo, 1998).

2.6. EFECTOS DE LAS DROGAS SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO

El consumo agudo de drogas provoca un aumento de la liberación de dopamina extracelular, esencialmente en el núcleo accumbens (Nac) (Pentney y Gratton, 1991; Chesselet et al, 1981), lo que altera el funcionamiento del sistema de neurotransmisión dopaminérgico (DA) mesocorticolímbico (Corominas et al, 2007).

Los drogas estimulantes como la cocaína producen un efecto dopaminérgico directo (Huang et al, 2011; Corominas et al, 2007; Di Chiara et al, 1991). Los psicoestimulantes como la anfetamina o la cocaína inhiben la eliminación de dopamina de las sinapsis y promueven la liberación de dopamina sináptica (Corominas et al, 2007).

Las drogas depresoras como el alcohol, los opiáceos, o el cannabis, provocan un efecto dopaminérgico a través de mecanismos de acción indirectos. Los opiáceos actúan indirectamente modificando el mecanismo regulatorio de feedback de las células dopaminérgicas, induciendo un aumento de la actividad de dichas células (Cooper et al, 1991) y reduciendo la acción inhibitoria del GABA sobre las neuronas dopaminérgicas (Corominas et al, 2009).

La nicotina actúa sobre el sistema mesolímbico dopaminérgico e indirectamente promueve la transmisión excitatoria del glutamato en el ATV (Balfour, 2009).

Durante el consumo crónico de las drogas y sobre la base de sus efectos dopaminérgicos, se produce neuroadaptación de los circuitos del sistema de la recompensa. Las vías dopaminérgicas se proyectan también sobre la corteza prefrontal (Corominas et al, 2009). Progresivamente, se va alterando la estructura y la función del cerebro adicto. Estos cambios neuroadaptativos tienen que ver con aspectos de la memoria emocional, que subyacen en la adicción. El tipo de droga consumida (estimulantes, alcohol, opiáceos) también determinan el tipo de cambios neuroplásticos que se producen sobre las sinapsis de los circuitos de los sistemas dopaminérgicos. Estos cambios estructurales pueden ser muy estables en el tiempo

y ejercer efectos duraderos sobre el control de la conducta de consumo de la droga. El consumo crónico de drogas produce múltiples cambios funcionales y neuroadaptativos (Nestler, 2001), entre los que se pueden destacar:

1. Disminución de la función dopaminérgica, ya que disminuye la descarga dopaminérgica (Acquas et al, 1991).
2. Activación de los receptores de la familia D1, lo que es crucial en la generación de modificaciones en la fisiología neuronal. Su hiperestimulación es también fundamental en el aprendizaje de las conductas maldaptativas que caracterizan la adicción (Corominas et al, 2009).
3. Disminución de la expresión de receptores D2 en el NAc y estriado dorsal. Esta disminución es muy estable en el tiempo y se ha observado en pacientes adictos incluso después de casi un año de dejar el consumo. El decremento en los receptores D2 explica, en parte, la disminución de los efectos placenteros de la droga con el consumo y el síndrome de falta de energía y anhedonia descritos por los pacientes adictos durante la abstinencia (Corominas et al, 2007).
4. Generación de cambios neuroadaptativos en el córtex prefrontal (CPF), relacionados con la alteración de la función de las regiones prefrontales, lo que provoca un desequilibrio entre los receptores D1 y D2, favoreciendo la actividad del D1 por encima del D2 (Corominas et al, 2007).
5. Desarrollo de cambios neuroadaptativos en las vías mesolímbicas y mesocorticales (Corominas et al, 2007), con un aumento de la sensibilidad de los receptores dopaminérgicos en los distintos sistemas (Nestler, 1993; Parenti et al, 1982).
6. Inducción de genes, como deltaFosB. Estos cambios neurobiológicos producen consecuencias claras sobre la capacidad funcional del CPF, sobre todo en las regiones mediales y orbitales (Nestler, 2001).

7. Cambios en la liberación de glutamato (Wise y Morales, 2010) que producen también cambios neuroplásticos duraderos que afectan a la estructura neuronal del CPF y contribuyen a las alteraciones funcionales de esta estructura cortical, características de la adicción (Corominas et al, 2009).

2.7. DESARROLLO DE LA ADICCIÓN

El consumo repetido produce cambios moleculares y neuroquímicos a largo plazo, que explicarían la búsqueda compulsiva y el riesgo de recaídas (Heidbreder et al, 2010). En las regiones prefrontales, residen las capacidades ejecutivas, que son esenciales para tener autoconciencia, valorar los riesgos y posibilidades, poder reflexionar antes de actuar, decidir la actuación más conveniente en cada momento y la capacidad de modificar una conducta bien aprendida y cambiarla por una más adaptativa y adecuada en un nuevo entorno (Volkow et al, 2010; Corominas et al, 2007). También es necesario para motivarse, cuando las circunstancias son adversas. Estas son las capacidades más propiamente humanas, las que más nos distinguen del resto de los animales. La inervación dopaminérgica de la amígdala y su interacción con el núcleo accumbens, juega un papel esencial en el condicionamiento de estímulos ambientales, capaces de desencadenar el deseo de consumo y la recaída. La implicación del sistema dopaminérgico es crucial en el desarrollo de la adicción (Nestler, 2001), desde las primeras fases en que el consumo de droga empieza como una conducta instrumental dirigida a un objetivo, hasta la consolidación de la adicción como hábito compulsivo, controlado por mecanismos estímulo-respuesta (Corominas et al, 2009; 2007).

Como conclusión se puede destacar que la dopamina es fundamental para el proceso de adquisición de la conducta de consumo de drogas y el glutamato, lo es para el control de la conducta de búsqueda de la droga (Wise y Morales, 2010). La interacción entre ambos neurotransmisores es muy importante ya que actúan de forma complementaria. En este sentido, la participación del glutamato es básica en

la activación de mecanismos de plasticidad sináptica, potenciación a largo plazo (PLP) y depresión a largo plazo (DLP), en las estructuras del sistema de la recompensa, ATV, NAc, amígdala y CPF. Estas formas de neuroplasticidad tienen lugar sobre un fondo de estimulación dopaminérgica, mediada por el aumento en la actividad de los receptores D1 provocada por el consumo de la droga. La activación de los mecanismos de PLP y DLP durante el consumo crónico de drogas de abuso se acompaña con cambios estructurales en las sinapsis, con aumento o disminución de las espinas y arborizaciones dendríticas, dependiendo de la intensidad de la estimulación y del tipo de receptores de glutamato estimulados (Corominas et al, 2009).

2.8. PROCESO DE LA RECAIDA

La pérdida de control sobre el consumo de drogas se considera una característica de la adicción y es fundamental en el proceso de recaída. La disfunción de las regiones frontales del cerebro, involucradas con el control inhibitorio pueden ser la base de este comportamiento (Volkow et al, 2010).

Ya se ha destacado, que la implicación del sistema dopaminérgico es fundamental en el desarrollo de la adicción. Además, parece estar implicado en el mantenimiento de los hábitos de consumo de los pacientes adictos (Vaccarino et al, 1985; Attila y Athee, 1984; Spyraiki et al, 1983; Kuschinsky, 1981) y en el proceso de condicionamiento de determinadas conductas o estados psicofisiológicos del individuo a los estímulos externos que están presentes en el momento que dicha conducta se produce (Casas et al, 1999; Carey, 1986; Schiff et al, 1982; Silverman y Ho, 1981).

Dado que la autoadministración crónica de drogas parece inducir fenómenos de hipersensibilidad de los receptores dopaminérgicos de las vías nigroestriatales y mesolímbicas, se puede establecer que el consumo de estas sustancias puede intensificar el proceso de condicionamiento pauloviano de los estímulos del entorno

a todos los estados afectivos y conductas relacionadas de los estímulos del entorno a todos esos estados afectivos y conductas relacionadas con el consumo. Por lo tanto, estos estímulos condicionados, presentados aisladamente a los pacientes desintoxicados, pueden reproducir tales estados y generar una conducta de búsqueda compulsiva de drogas y otras conductas relacionadas que pueden arrastrar al paciente a la recaída (Casas et al, 1989). Sin embargo, no es conocido durante cuánto tiempo estos efectos permanecen o se modifican (Casas et al, 1999).

3. ADICCIÓN A COCAÍNA

3. ADICCIÓN A COCAÍNA

3.1. COCAÍNA

La cocaína es un inhibidor selectivo de la recaptación de dopamina, que produce el aumento de la concentración de dopamina actuando de manera directa sobre las sinapsis del NAc. (Huang et al, 2011; Corominas et al, 2007), generando en él cambios neurobiológicos a largo plazo (Huang et al, 2011). Las acciones sobre las distintas partes de este núcleo están relacionadas con la adquisición o con la modulación del comportamiento, una vez que este ha sido aprendido (Saddoris et al, 2011).

La cocaína se consume como hojas de coca, sulfato de cocaína, clorhidrato de cocaína y cocaína base o “crack” (Tabla 3). Las vías de administración pueden ser oral, inhalada, esnifada e intravenosa, según cómo se prepare.

La intoxicación por cocaína incluye euforia, aumento del estado de alerta y de la actividad motora, aumento de la actividad sexual y deterioro de la capacidad de juicio. A nivel fisiológico produce taquicardia, activación motora y midriasis.

El Síndrome de abstinencia de cocaína o “crash” incluye insomnio que progresa a hipersomnia, anorexia que evoluciona a hiperfagia, irritabilidad, disforia y “craving”. La fase aguda de este síndrome suele finalizar 4 días después del cese del consumo. Progresivamente se recupera la eutimia. Sin embargo, la presencia de “craving” y la recuperación de la homeostasia puede durar semanas o meses (Corominas et al, 2007).

El uso mantenido de cocaína está asociado a la coocurrencia de otros trastornos mentales (Torrens et al, 2011; Lusilla et al, 2008), siendo fundamental su adecuada caracterización clínica (Torrens et al, 2006). Tras su consumo puede aparecer sintomatología de ansiedad, ideas autorreferenciales y paranoides (Roncero et al, 2011b; Herrero et al, 2008). Ocasionalmente aparece sintomatología psicótica

completa con ideación delirante y alteraciones sensorio-perceptivas. Muy típica, pero poco frecuente, es la presencia del delirio de formicación, consistente en ver o sentir pequeños insectos en la piel (Roncero et al, 2001).

Tabla 3: Formas del consumo de cocaína.

Presentación	Vía de administración
Hojas de coca	Mascado Infusión oral
Pasta de coca	Fumada
Clorhidrato de cocaína	Tópica (mucosas intranasal, genital, oral) Parenteral (endovenosa, subcutánea, intramuscular)
Cocaína Base	Fumada, Inhalada

Adaptado de Roncero et al, (2009)

La desintoxicación de cocaína se realiza con tratamientos sintomáticos. En el tratamiento de deshabituación existen trabajos con resultados positivos con algunos fármacos antiepilépticos, como el Topiramato (Ponce y Rodríguez-Jiménez, 2008), o con antidepresivos (Szerman et al, 2005). Sin embargo, cuando se realizan estudios de tipo metanalítico, los estudios existentes son insuficientes para protocolizar su uso (Álvarez et al, 2010).

También se ha hipotetizado la posible utilidad de otros fármacos como el Disulfiram, Modafinilo, Propanolol, Vigabatrina, Baclofeno (Roncero et al, 2009). Del mismo modo, se han estudiado el uso de fármacos estimulantes del SNC, que pudieran sustituir los efectos de la cocaína, aunque no hay evidencias sobre su utilidad o estas son parciales (Castells et al, 2010, 2007).

Recientemente, se están ensayando vacunas que eliminen el refuerzo producido o inhiban los efectos activadores de la cocaína, aunque en la actualidad no hay resultados definitivos sobre su utilidad real (Hall et al, 2011).

Además del abordaje farmacológico en el tratamiento de la dependencia a la cocaína, no se debe olvidar la importancia en los procesos de deshabituación, del abordaje psicoterapéutico y de la prevención de recaídas a medio plazo (Sánchez et al, 2010).

3.2. EPIDEMIOLOGÍA DEL USO DE COCAÍNA

La cocaína es la segunda droga ilegal consumida tanto en España (Plan Nacional sobre drogas, Informe 2009) como en Europa (EMCDA, 2010). Es la droga ilegal que genera un mayor volumen de problemas (Plan Nacional sobre drogas, Informe 2009). Aunque en nuestro medio existe percepción sobre el riesgo de su consumo (Del Rio y Álvarez, 1995), el consumo de cocaína está muy extendido. En 2007, el 8% de la población de 15-64 años había probado alguna vez cocaína en polvo; el 3% lo había hecho durante el último año y un 1´6% el último mes, siendo las cifras bastante menores para el consumo en forma de base (Plan Nacional sobre drogas, Informe 2009). Las proporciones más elevadas de consumidores se encuentran entre los hombres de 15-34 años, aunque se conocen casos de consumo de cocaína en edades más tardías (Roncero et al, 2009b)

En España, según el observatorio Español sobre drogas (Plan Nacional sobre drogas, Informe 2009), la tendencia de consumo de cocaína en polvo parece estabilizada. La prevalencia de consumo en los últimos 12 meses aumentó entre 1995 (1´8%) y 2005 (3%), continuando en el 3% en el 2007. La prevalencia de consumo de cocaína, durante los últimos 12 meses, fue más elevada en hombres (4´7%) que en mujeres (1´6%) y en el grupo de 15-34 años (5´3%) que en el de 35-64 (1´3%).

En 2007, la edad media de primer consumo de esta sustancia se situó en 20´9 años para la cocaína en polvo. Con respecto a 1999 (21´8 años), se observó un adelanto en la edad media de inicio. Afortunadamente, poco más de un tercio de los que habían probado esta droga alguna vez en la vida, la habían consumido en los

últimos 12 meses y aproximadamente un quinto la habían consumido en los últimos 30 días.

Entre los admitidos a tratamiento por cocaína en 2007, la vía predominante de administración de esta droga fue, con mucha diferencia la intranasal o esnifada (81'3%), seguida de la fumada (15'4%) y la inyectada (2'2%). Entre 1991 y 2007 aumentó mucho el uso de la vía esnifada, disminuyó porceptualmente bastante el de la inyectada, y aparentemente, también disminuyó el de la fumada.

De los que reciben tratamiento por primera vez por cocaína, la usaron preferentemente por vía esnifada el 55'4% en 1991, el 75'2% en 2001, el 80'6% en 2005 y el 88'0% en 2007. La usaron por vía inyectada el 19'2% en 1991, el 1'6% en 2001, el 4'8% en 2004, el 5'2% en 2005 y el 1'0% en 2007. El uso por vía fumada pasó del 24'4% en 1991 al 21'9% en 2001, al 11'2% en 2003, al 13'3% en 2004, al 11'5% en 2005 y al 10'0% en 2007.

Hubo un aumento del número de tratamientos por cocaína por primera vez en la vida entre 1991 y 2005. Dicho aumento fue debido sobre todo al incremento del número de consumidores por vía esnifada que pasó de 315 en 1991 a 4.413 en 2001, y 12.298 en 2005. A partir de ese año parece que su número ha disminuido ligeramente (11.393 en 2007).

Estos datos indican también que, a pesar de la estabilidad o el descenso de la proporción de tratados que usa la cocaína por vía fumada o inyectada en España, hasta 2005 aumentó bastante el número de tratados por cocaína consumida por dichas vías. De hecho, entre 1991 y 2005 los primeros tratamientos por cocaína fumada se multiplicaron por trece pasando de 139 a 1.755 casos anuales, y el número de primeros tratamientos por cocaína inyectada se multiplicó por siete, pasando de 109 a 793 casos. Sin embargo, el aumento de los tratados por cocaína por vía intranasal (esnifada) fue de mayor magnitud, multiplicándose por 39, y pasando de 315 casos en 1991 a 12.298 en 2005.

3.3. EI PROCESO ADICTIVO EN EL CONSUMO DE COCAÍNA

El consumo de cocaína se puede realizar de manera puntual o experimental, aunque el consumo de cocaína, en relación al resto de las drogas ilegales, es el que se asocia a mayor riesgo de ser regular o compulsivo (Tsung et al 1999). En este sentido, el consumo de cocaína está asociado a un gran riesgo de pasar del uso al abuso (Stafford et al, 1998) y a la posterior dependencia (Tsung et al, 1999). Además, el uso de cocaína se ha relacionado con el mayor riesgo de desarrollar otras dependencias (Rubio et al, 2008b).

Sin embargo, no han sido bien establecidos todos los factores que influyen en el riesgo de desarrollar la dependencia de cocaína (Walsh et al, 2010). Se ha señalado la importancia de los factores de vulnerabilidad genética (Fernández et al, 2011, 2010) y factores ambientales (Brook et al, 2000; Friedman et al, 2000; Kandler et al, 1999; Dusenbury et al, 1992).

3.4. RECAÍDAS EN LA ADICCIÓN A LA COCAÍNA

3.4.1. DEFINICIÓN DE RECAÍDA

La recaída es el reinicio del consumo de una sustancia tras un periodo más o menos prolongado de abstinencia de la sustancia. La recaída puede ser puntual o mantenida, reiniciándose progresivamente los procesos de tolerancia y abstinencia. La adicción es una enfermedad crónica con tendencia a las recaídas que se producen muy frecuentemente, incluso a pesar de recibir múltiples desintoxicaciones (Roncero et al, 2011), al reintegrarse el paciente a su medio ambiente habitual (Smyth et al, 2010; Grau-López, et al, 2010).

3.4.2. FRECUENCIA DE LAS RECAÍDAS EN DROGODEPENDENCIAS

La recaída es un fenómeno muy frecuente en drogodependencias (Olmos-Espinosa et al 2001). Alrededor del 50% de los pacientes hospitalizados para realizar tratamiento de desintoxicación, ya han sido ingresados previamente (Roncero et al, 2011). Una vez desintoxicados hasta un 91% de los pacientes informaron de una recaída, que en el 59% de los casos comenzó en la primera semana (Smyth et al, 2010). En nuestro medio, tras un proceso de desintoxicación, un 57'3% de los pacientes han recaído a los 3 meses y un 72'2% a los 6 meses (Grau-López, et al, 2010). En dependientes de cocaína que siguen tratamiento ambulatorio, el 50'5% han recaído a los 6 meses (Sánchez-Hervás et al, 2010).

Se conoce que existen factores clínicos asociados con la recaída en adictos, como son la presencia de otros trastornos psicopatológicos, (Roncero et al, 2010), la existencia de recaídas anteriores, menor edad, gran consumo de drogas, uso de vía endovenosa, fracaso para entrar en tratamiento ambulatorio (Smyth et al, 2010), presentar una dependencia de opiáceos y el consumo activo las horas previas al ingreso (Grau-López, et al, 2010). Los pacientes que recaen más refieren tener más problemas de sueño y, además, los relacionan más con el consumo de drogas (Roncero et al, 2011).

En dependientes de cocaína, la existencia de trastornos de personalidad están asociados con peor evolución en la recuperación (McMahon et al 2009), la existencia de *craving* se ha relacionado con su consumo, cuando el adicto está en sus ambientes habituales (Preston et al, 2009). También se conoce la importancia del estrés (Corominas et al, 2010) o incluso el recuerdo de situaciones estresantes (De la Garza et al, 2009), en la aparición de recaídas en el consumo de cocaína.

Por otra parte, los pacientes adictos que completan todo el proceso de desintoxicación recaen más tarde (Smyth et al, 2010). En dependientes de cocaína, tanto la realización de controles ambulatorios de orina (Sánchez-Hervás et al, 2010),

como el tratamiento motivacional y cognitivo-conductual ambulatorio (Sánchez et al, 2011), se han asociado con el mantenimiento de la abstinencia de cocaína.

3.4.3. CAUSAS DEL FENÓMENO DE LA RECAÍDA

Los mecanismos que intervienen en las recaídas no están totalmente aclarados (Casas, 1991). Se ha hipotetizado que existen diversos factores que explicarían el fenómeno de las recaídas, como son la comorbilidad con otros trastornos psicopatológicos, la reexposición a estímulos ambientales, la presencia de los distintos síndromes abstinenciales o los problemas laborales, sociales y familiares.

3.4.3.1. Coexistencia de otros trastornos mentales

La coexistencia de otros trastornos psicopatológicos en adictos es frecuente (Torrens et al 20011, 2006) y se ha denominado patología dual (Casas, 2000). En consumidores y dependientes de cocaína esta situación es ampliamente detectada (Roncero et al, 2011b; Herrero et al, 2010).

La coexistencia de otros trastornos psicopatológicos premórbidos está asociada al mayor riesgo de reinicio del consumo, tras un adecuado tratamiento (Rounsaville et al, 1986). Se ha documentado la frecuente presencia de historia de otros trastornos mentales, tanto en consumidores de cocaína (Herrero et al, 2010), como en pacientes dependientes que buscan tratamiento (Roncero et al 2011b). La presencia de otros trastornos mentales se puede asociar a mayor riesgo de recaídas. En este sentido, existen amplias revisiones en las que se documenta que la existencia de otros trastornos, como las psicosis (Roncero et al, 2010) o los trastornos bipolares (Casas et al, 2008), están asociadas a mayor riesgo de recaídas. Por todo ello, se están promoviendo programas de tratamiento integrado en lo que se aborde la adicción y el otro trastorno psiquiátrico de manera intensiva (Roncero et al, 2011c; Farren et al, 2010).

3.4.3.2. Reexposición a estímulos ambientales

La reexposición, al medio ambiente donde el adicto consumía, sería un factor psicológico poderoso que le induciría la vuelta al consumo y por lo tanto le abocaría a la recaída (Symth et al, 2010; Preston et al, 2009). La reexposición a estímulos ambientales se considera responsable de la mayoría de los fracasos terapéuticos (81%), en el mes posterior al regreso del paciente a su medio habitual (Simpson, 1979). Este elevado porcentaje de recaídas no puede atribuirse simplemente a factores como la disponibilidad de drogas en el medio, la imitación o el contacto con ambientes de adicción. Es probable que intervengan fenómenos de condicionamiento ambiental, que juegan un papel importante en la perpetuación de la conducta adictiva (Yates, 1973)

Existen datos procedentes de la investigación animal (ratas, monos) e, incluso en humanos, que apoyarían esta hipótesis (Casas et al, 1999; Madux et al, 1982). Los estímulos ambientales asociados a la abstinencia o al consumo de drogas, pueden llegar a ser estímulos condicionados capaces de generar sintomatología abstinencial y craving condicionado, y generar la búsqueda de las drogas, cuando los adictos son reexpuestos a esos estímulos ambientales (Childress et al, 1993). En este sentido la hipersensibilidad dopaminérgica ha sido propuesta como el sustrato neurobiológico de abstinencia condicionada y el craving (Robinson et al, 1993).

En humanos, existen datos que apoyan estas hipótesis, ya que no todas las personas expuestas reinician el consumo de drogas. En este sentido, se ha descrito que solo un 7% de los soldados norteamericanos que eran usuarios habituales de heroína en la guerra del Vietnam continuaron usándola un año después de su regreso a los EEUU (Robins et al, 1975, 1974). Estos datos sugirieron que su conducta adictiva estaba condicionada a los estímulos a los que se hallaban expuestos en el Vietnam. En nuestro medio, los adictos rápidamente regresan al entorno donde se habían expuesto a las drogas. Al reexponerse a los estímulos a los que su conducta adictiva estaba asociada, podría presuponerse que se produciría una reactivación de los mecanismos de condicionamiento, lo que les

abocaría a una nueva búsqueda de las drogas. Todo ello podría explicar la gran incidencia de recaídas en nuestros pacientes (Roncero et al, 2011), especialmente en los primeros meses (Grau-López et al, 2010).

3.4.3.3. Presencia de síndromes de abstinencia

Existen diferentes tipos de síndromes de abstinencia (Roncero et al, 2009), que pueden influir en el proceso de recaídas:

- El síndrome de abstinencia agudo: es el conjunto de signos y síntomas secundarios a la activación neurovegetativa que aparecen tras el cese o disminución brusca del consumo de una droga en consumidores regulares. Las características específicas varían en función del tipo de sustancia consumida, frecuencia de consumo, cantidad y vía de administración utilizada y su aparición se ha relacionado con la recaída. El Síndrome de abstinencia de cocaína o *crash* incluye insomnio que progresa a hipersomnia, anorexia que evoluciona a hiperfagia, irritabilidad, disforia y *craving*. La fase aguda de este síndrome suele finalizar cuatro días después del cese del consumo. Progresivamente se recupera la eutimia, aunque, la presencia de *craving* y la recuperación de la homeostasia puede durar semanas o meses. Sin embargo, este síndrome no se presenta en todos los pacientes que abandonan el consumo regular de cocaína (Lago y Kosten, 1994).
- El síndrome de abstinencia retardado: es el conjunto de signos y síntomas que persisten pasados los 10-15 días de abstinencia, o incluso meses, años o instaurarse de manera permanente. También se ha denominado síndrome de abstinencia post-agudo o tardío (Gorski y Miller, 1986; Martín, 1984; Martín y Jasinski, 1969).

Se considera que estas alteraciones reflejarían la dificultad que presenta el S.N.C. para recuperar su homeostasia. Las alteraciones observadas afectan a parámetros fisiológicos, pruebas de laboratorio y funcionalismo psíquico. Ello podría ser debido a

un proceso ligado a los receptores hipersensibilizados o bien a que el paciente siga abusando de otros tóxicos, que podrían inducir fenómenos de hipersensibilidad dopaminérgica. La presencia de estas alteraciones podría ser la base neurobiológica del denominado “síndrome de abstinencia retardada” (Casas, 1991). Aún no se ha dilucidado, si tras unos meses de abstinencia el grado de hipersensibilidad tiende a disminuir, y hasta qué punto se iguala con los sujetos controles. Se ha hipotetizado que esta sensibilidad persistiría durante unos meses. Este fenómeno fue descrito inicialmente por (Martín y cols, 1968) y estudiado por Gorsky y Miller (1986) y consiste en un cuadro de desregulación de las funciones psíquicas básicas y del sistema nervioso neurovegetativo, que interfiere directamente en la recuperación completa del paciente en la fase de deshabitación y que se considera ligado a los procesos que provocan la recaída en el consumo.

- El síndrome de abstinencia condicionado: es el resultado del efecto de los fenómenos de condicionamiento, efectuados con el medio ambiente en que el sujeto se ha administrado la droga, que está mediatizado por una hiperactivación del sistema dopaminérgico a nivel de las áreas cerebrales implicadas en los procesos de refuerzo (Corominas et al, 2009). Los estímulos ambientales asociados a la abstinencia o al consumo de drogas se gravarían y pueden llegar a ser estímulos condicionados capaces de generar sintomatología abstinencial y craving condicionado, y, generar búsqueda de drogas, cuando los adictos son reexpuestos a esos estímulos ambientales (Childress et al, 1993). La hipersensibilidad dopaminérgica ha sido propuesta como sustrato neurobiológico de la abstinencia condicionada (Robinson et al, 1993).
- El síndrome de abstinencia precipitado: es el producido por fármacos antagonistas, o agonistas parciales que suelen poseer una mayor afinidad por los receptores (opiáceos, cannabinoides, etc.) que las propias drogas. Tras su administración en consumidores regulares, desplazan la droga del receptor provocando la aparición del síndrome de abstinencia agudo e intenso a los pocos minutos. En la actualidad no hay fármacos que puedan producir este síndrome en los dependientes puros de cocaína.

3.4.3.4. Los problemas laborales, sociales y familiares

El consumo de drogas genera problemas legales (Álvarez et al, 2010, 2007). Por otra parte se ha hipotetizado que los problemas laborales, sociales y familiares están relacionados con el desarrollo de la adicción (Brook et al, 2000, Friedman et al, 2000, Kandler et al, 199, Dusenbury et al, 1992) y con el proceso de recaída (Kosten et al, 1986). A pesar de su importancia como factores coadyuvantes, no se conoce en qué medida pueden influir realmente en el reinicio del consumo

Todos estos hallazgos justifican que, además de un proceso de desintoxicación, el dependiente de cocaína requiera un programa de deshabitación, que incluya un enfoque psicofarmacológico y conductual, que permita modificar sus alteraciones neurobiológicas y conductuales. Estos programas deben ofrecer estrategias de afrontamiento ante los estímulos condicionados, que permitan exponerse a los mismos estímulos, sin que ello le desencadene el síndrome de abstinencia condicionada, que generaría la recaída (Guardia, 1993). Para realizar estos programas, es capital poder clasificar y seleccionar a los pacientes con mayor riesgo de recaer.

4. MARCADORES BIOLÓGICOS EN DROGODEPENDENCIAS

4. MARCADORES BIOLÓGICOS EN DROGODEPENDENCIAS

4.1. DEFINICIÓN DE MARCADOR BIOLÓGICO

Se define marcador biológico a una característica que es objetivamente medida y evaluada que puede ser un indicador de la normalidad de los procesos biológicos, de los patógenos, de las respuestas a los tratamientos farmacológicos o biológicos, o a las intervenciones terapéuticas.

Los marcadores biológicos son entidades medibles y cuantificables que sirven como índices de salud y evaluación fisiológica, tales como riesgo de enfermedad, trastornos psiquiátricos, exposición ambiental y sus efectos, diagnóstico de enfermedades, procesos metabólicos, abuso de sustancias, embarazo, desarrollo de líneas celulares, estudios epidemiológicos, etc.

4.2. MARCADORES BIOLÓGICOS EN ADICCIONES

En la actualidad el diagnóstico en drogodependencias es clínico, siguiendo los criterios de las clasificaciones internacionales DSM-IV-TR (APA, 2002) y CIE-10 (OMS, 1992). Sin embargo, en otras ramas de la medicina, las exploraciones complementarias biológicas son útiles tanto como pruebas diagnósticas, pronósticas, de evolución o de grado de normalización tras los tratamientos. En adicciones, siguiendo el paradigma biomédico de las neurociencias se ha estudiado la utilidad de pruebas de neuroimagen, neurofisiológicas, neuroendocrinas, de respuesta clínica y genéticas. Dentro de las pruebas, clínicas se ha estudiado la respuesta a distintos fármacos, comparando la respuesta en adictos con controles, uno de los fármacos estudiados ha sido la apomorfina.

4.2.1. PRUEBAS DE NEUROIMAGEN

Las pruebas de neuroimagen pretenden detectar alteraciones cerebrales microscópicas o cambios en el funcionamiento de los sistemas de neurotransmisión, que se puedan asociar con la vulnerabilidad para desarrollar la enfermedad o para sufrir una recaída.

4.2.1.1. *Positron Emission Tomography* (PET)

Con el PET se pueden estudiar, mediante la fijación de radioligandos, el flujo cerebral y el consumo de glucosa. Es la técnica que mejor permite estudiar el sistema nervioso central “in vivo”. En adictos ha sido utilizada ampliamente en investigación (Volkow et al, 2010; Asensio et al, 2010; Gatley et al, 2005). Se conoce que los receptores dopaminérgicos D2 están alterados en los consumidores de psicoestimulantes y su alteración se puede relacionar con la disminución del metabolismo en la zona orbitofrontal, con los mecanismos de pérdida de control y con el consumo compulsivo (Volkow et al, 2001). En trabajos recientes se ha confirmado la alteración del metabolismo cerebral, con inhibición cognitiva de la corteza orbitofrontal derecha y el núcleo accumbens derecho y con la disminución en el metabolismo en las regiones cerebrales que procesan el valor predictivo (núcleo accumbens) y de motivación (corteza orbitofrontal), de los estímulos condicionados con las drogas (Volkow et al, 2010). Además, se ha descrito la asociación de niveles bajos de receptores dopaminérgicos con la reducción del metabolismo prefrontal, incluso, en dependientes de cocaína, se ha señalado que la disponibilidad de los receptores D2 en el córtex prefrontal está relacionada con las respuestas de los reforzadores (Asensio et al, 2010).

Todos estos estudios contribuyen a conocer la base cerebral de la adicción a psicoestimulantes. Sin embargo, esta técnica tiene distintas limitaciones: los radioligandos tienen una vida media corta, la prueba no se puede repetir con frecuencia y, además, es una prueba con un importante coste económico y por lo tanto no disponible de manera generalizada.

Se ha utilizado esta técnica administrando apomorfina en personas sanas, para estudiar el funcionamiento del sistema dopaminérgico. A dosis de 0´01 mg/kg, se detectan cambios en algunas áreas de este sistema: aumenta el flujo cerebral en el giro cingulado anterior córtex prefrontal dorsolateral (Kapur et al, 1994; Grasby et al, 1993), en el córtex ventral motor, y en el córtex frontal medial y disminuye en el cingulado retrosplenial y en la región precunea (Kapur et al, 1994). También se ha estudiado el efecto de la apomorfina en el metabolismo de la glucosa cerebral, en pacientes esquizofrénicos nunca medicados, contrastándolos con voluntarios sanos varones. Se comparaba los efectos de su administración frente a la de placebo y se estudiaban las diferencias, entre pacientes y sanos utilizando, la 18f-Fluorodeoxiglucosa. El PET cerebral se realizaba 45 minutos después de la administración del radio-fármaco y se describió que el metabolismo de la glucosa disminuye en el lóbulo temporal superior de los esquizofrénicos y no en los controles. Opuestamente, la actividad de la región frontal posterior aumentaba en controles y no en pacientes (Cleghorn et al, 1991). Sin embargo, estas pruebas aún están en fase muy preliminar, ya que el metabolismo de la glucosa, tras la administración de apomorfina varía mucho, incluso entre los voluntarios sanos (Cleghorn et al, 1991).

4.2.1.2. Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT)

Con el SPECT se estudia la fijación de radio ligandos a los receptores de los sistemas de neurotransmisión. Con ello se pretende estudiar cambios en la densidad de receptores o la alteración en su funcionalismo. El SPECT ha sido utilizado para estudiar las alteraciones del sistema dopaminérgico en drogodependientes (Volkow, 2004, Guardia et al, 2000). El aumento de la densidad de receptores o la disminución de concentración de dopamina, han sido propuestos como marcadores biológicos de riesgo de recaídas en alcohólicos (Guardia et al, 2000).

Sin embargo, esta técnica también tiene distintas limitaciones: los radioligandos tienen una vida media corta, la prueba no se puede repetir con frecuencia. También es una prueba costosa y, por lo tanto, no disponible de manera generalizada.

4.2.1.3. Pruebas de Neuroimagen Clásicas

Mediante las exploraciones de neuroimagen clásicas (la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) y la Tomografía Axial computerizada (TAC), no se han podido detectar alteraciones macroscópicas que pudieran servir de marcadores de riesgo y evolución. Han sido muy utilizadas para valorar las consecuencias cerebrales del consumo mantenido de drogas, como son los accidentes vasculares, atrofia cerebral, etc.

Los estudios de neuroimagen funcional (fMRI) se utilizan para estudiar la función de áreas específicas del cerebro (Berman et al, 2010) y permiten comparar patrones de activación cerebral, al realizar dos tareas en las que se presentan estímulos en diferentes modalidades (visuales, auditivas) (Rodríguez-Jiménez et al, 2009). Estas pruebas se han utilizado en pacientes adictos y han aportado datos muy valiosos acerca de los cambios que se producen a nivel cerebral. Se ha descrito que existe relación entre la atención y la reactividad, cuando se exponen a imágenes relacionados con las drogas, lo que sustenta las teorías de sesgo atencional hacia los estímulos inducidos por las drogas (Janes et al, 2010).

En otros trabajos, realizados durante la abstinencia, después de consumos prolongados, se ha observado una disminución del metabolismo de las regiones prefrontales, lo que implicaría una disminución de la capacidad funcional de estas regiones. Esta disminución funcional afecta esencialmente a regiones, como el cíngulo anterior o el córtex orbitofrontal. La hipofuncionalidad del CPF durante la abstinencia dificulta la capacidad del paciente adicto para tomar decisiones que le mantengan apartado de la droga y explica, en parte, el síndrome de abstinencia con la sensación de anhedonía y depresión, propias de algunas drogas, como la cocaína (Corominas et al, 2009).

Sin embargo, estas técnicas aún no pueden ser utilizadas como marcadores diagnósticos y pronósticos. Además, no están disponibles para la mayoría de los pacientes, dada la necesidad de un aparataje específico.

4.2.2. NEUROFISIOLÓGICAS

Mediante las técnicas electroencefalográficas, se recoge la actividad eléctrica cerebral espontánea o la generada mediante potenciales evocados. Los registros electroencefalográficos del tipo y frecuencia de la presentación de las ondas cerebrales han sido utilizados para caracterizar estados eléctricos, tanto en la población general, como en poblaciones de pacientes, o para estudiar los efectos de algunas drogas o fármacos como apomorfina (Luthringer et al, 1999). Existe un trabajo con apomorfina, en el que se estudiaba el EEG y los potenciales evocados. En este estudio, se administró a 8 voluntarios varones sanos, en los que se evaluaba la actividad eléctrica cerebral, a las 0'5, 1'5 y 2'5 horas postinyección de apomorfina o de placebo, en dos sesiones distintas, separadas al menos por una semana (Luthringer et al, 1999).

Las pruebas neurofisiológicas, al ser pruebas no invasivas y bien toleradas, se podrían repetir y ser utilizadas como marcadores de la evolución de la enfermedad.

4.2.2.1. Electroencefalograma (EEG)

Históricamente, se ha intentado asociar ciertos patrones de actividad eléctrica en algunas localizaciones, evaluados con el EEG, o de los distintos tipos de ondas cerebrales, con distintas enfermedades mentales (Guenther y Breitling, 1985). Existe una larga tradición de estudios que correlacionan el consumo de sustancias, o su dependencia, con alteraciones en el EEG y que intentan estudiar las diferencias en el funcionamiento eléctrico cerebral en función del consumo de las diferentes drogas (alcohol, cocaína, metanfetamina éxtasis) (Ceballos et al, 2009). A pesar que existen conocimientos en este campo, los resultados no han podido ser traspasados a la actividad clínica diaria.

También, se ha utilizado el estudio del EEG para caracterizar los efectos de apomorfina (Luthringer et al, 1999). Tras su administración, no se detectan cambios globales en la actividad cerebral general, ni en reposo, ni en situación de vigilancia. Sin embargo, sí se detectan cambios en algunos subtipos de las ondas alfa. La

intensidad de los cambios eléctricos es máxima a los 30 minutos, coincidiendo con fijación máxima a receptores y disminuye en función del tiempo postadministración. En relación al placebo, hay cambios en el patrón de ondas, aumento de las beta, disminución de las theta y aumento de la complejidad del EEG. Aparece un efecto bifásico secundario a la administración de apomorfina, que podría corresponder al predominio inicial de sus acciones sobre receptores dopaminérgicos pre y postsinápticos, lo que generaría un estado de hiperactivación y una segunda fase, de hipoactivación, al disminuir su concentración, que correspondería a su acción sobre receptores presinápticos (Luthringer et al, 1999).

En la actualidad se combinan las técnicas clásicas con el EEG de imágenes computerizado, incorporando nuevas metodologías (Ceballos et al, 2009).

4.2.2.2. Potenciales Evocados

Mediante estimulación auditiva o visual, se estudia la respuesta eléctrica cerebral intentando asociar patrones de respuesta o de alteraciones con los distintos trastornos mentales. Puede ser útil tanto como prueba diagnóstica, como de evolución, o de grado de cambio debido al consumo de drogas o de recibir tratamiento psicofarmacológico. Se suelen estudiar parámetros como la latencia intensidad, duración de ondas como la P 50, P 300. Mediante esta técnica, tras administrar apomorfina, se ha descrito un aumento de la latencia de la onda P 300, después de que el paciente sea estimulado por vía auditiva (Luthringer et al, 1999).

En consumidores de drogas los resultados son dispares, en función del tipo de droga estudiada (Ceballos et al, 2009; Singh et al, 2009), pero se ha planteado la posibilidad de generar endofenotipos con estas técnicas (Singh et al, 2009). Sin embargo, aún están desarrolladas muy parcialmente y no se aplican en la clínica.

4.2.3. PRUEBAS CLÍNICAS

También se ha intentado clasificar a los pacientes utilizando parámetros clínicos, directamente observados, y que requieren poco aparataje. En este sentido, se han

utilizado medidas de impulsividad, o de respuestas semiautomáticas, como es el reflejo de sobresalto o el test del bostezo.

Mediante la evaluación de la impulsividad se estimula a los sujetos, y se recogen tiempos de reacción y velocidad en la toma de decisiones. La medida de la impulsividad en drogodependencias puede ser útil, para evaluar la demora de la recompensa, la dificultad de inhibir la respuesta y el desarrollo de la dependencia (Rubio et al, 2008) o como marcadores de uso temprano y/o abuso o progresión de la enfermedad (Aragues et al, 2010).

En adictos se ha descrito dos clases de impulsividad. El primer tipo está relacionado con la inhibición de la conducta y se refiere a la capacidad del individuo para inhibir adecuadamente pensamientos o acciones. El segundo es el retraso de la recompensa, es decir, el grado de control sobre el comportamiento de un individuo y de la capacidad de retrasar las consecuencias de un acto (Aragues et al, 2010).

El reflejo de sobresalto o "Startle reflex", es la respuesta cerebral secundaria a estímulos inesperados, luces, ruidos, incluye movimientos fáciles (de los músculos orbitales), parpadeos, etc., que pueden ser registrados. La inhibición prepulso, es el fenómeno por el que un estímulo débil previo inhibe, o altera, la reacción a un estímulo posterior. En pacientes con trastornos mentales se ha descrito alteraciones en dicha inhibición (Martínez et al, 2009). La inhibición prepulso de la respuesta de sobresalto, se afecta por el consumo de drogas (Hutchison et al, 1997) y su modulación se ha asociado a la disminución de recaídas en pacientes alcohólicos (Loeber et al, 2007).

Otra prueba clínica utilizada ha sido el test del bostezo inducido por apomorfina (Test de Apomorfina). Ha sido utilizado para estudiar el sistema dopaminérgico, ya que la respuesta de bostezar es objetivable y de corta duración (Scheztman et al, 1988; Lal et al, 1987). La administración de apomorfina ha sido ensayada en pacientes con dependencia o abuso de sustancias (Schellekens et al, 2009; Guardia et al, 2002; Casas et al, 1995, 1994; Guardia, 1993) (ver apartado 5). Sin embargo,

aún es una prueba que debe ser más explorada para poder ser aplicada en la práctica diaria.

4.2.4. PRUEBAS NEUROENDOCRINAS

Mediante estas pruebas se pretende evaluar el funcionalismo y las alteraciones de los sistemas de neurotransmisión, estudiando los niveles de las hormonas relacionadas con cada sistema. Además, mediante test neuroendocrinos de estimulación o freno farmacológico, se pretende detectar los correlatos neuroendocrinos de los estados cerebrales alterados de las distintas enfermedades mentales, incluyendo las drogodependencias. Conocer la respuesta normalizada a la estimulación supondría tener marcadores biológicos hormonales de vulnerabilidad para desarrollar la adicción, de respuesta a los fármacos o de recaer. La estimulación neuroendocrina ha sido utilizada simultáneamente, en sanos, junto con exploraciones de neuroimagen (Kapur et al, 1994).

Mediante estimulación con apomorfina se ha estudiado el estado del sistema dopaminérgico hipotálamo-hipofisario, evaluando la liberación de Hormona del crecimiento (GH), Prolactina (PRL), Cortisol (CRL) (Lal et al, 1991, 1988).

En alcohólicos se han objetivado diferencias en la respuesta de la GH tras la estimulación con apomorfina. Al comparar los pacientes que recaen frente a los que no recaen (Schmidt et al, 1996), los primeros presentan menor respuesta de GH tras la estimulación con apomorfina (Schmidt et al, 1996; Wiesbeck et al, 1995; Balldin et al, 1992). En pacientes adictos a la cocaína, no se ha objetivado diferencias en la respuesta de GH a apomorfina, cuando se comparan con controles (Lee et al, 1990), aunque los grupos estudiados incluyen un número de pacientes muy reducido.

Otros autores han sugerido la posibilidad de evaluar la normalización progresiva del sistema dopaminérgico, mediante la liberación de GH, cuando se mantiene la abstinencia. En los pacientes adictos, la sensibilidad de los receptores se recupera durante la primera semana de abstinencia, aunque esta recuperación se retrasa en aquellos pacientes con mayor riesgo de recaída (Dettling et al, 1995).

En pacientes con dependencia de cocaína tampoco se han detectado diferencias, ni en la concentración basal de PRL, ni en la respuesta tras la administración de apomorfina, cuando se comparan con controles sanos (Lee et al, 1990). Sin embargo, el mismo equipo describió que un subgrupo de pacientes cocainómanos presentaba alteraciones en la concentración basal de PRL (Lee et al, 1990).

A pesar de su aparente utilidad, estos test son poco utilizados. Para que un test neuroendocrino sea aceptable y permita estudiar la acción de un fármaco la respuesta tras su administración debería reunir los siguientes criterios: ser larga y consistente, ser dosis dependiente, ser debida al efecto directo del fármaco en el sistema de neurotransmisión y ser atenuada por fármacos bloqueantes. Además, el fármaco administrado debería carecer de efectos secundarios y ser bien tolerado (Navines y Gastó, 2001). En la actualidad, no se dispone de test neuroendocrinos útiles en la clínica, como marcadores de riesgo o de evolución en adictos.

4.2.5. PRUEBAS GENÉTICAS

La detección de patrones genéticos o anomalías genéticas pueden permitir identificar poblaciones de riesgo, para desarrollar la adicción, o para desarrollarla con mayor gravedad o con más complicaciones psicopatológicas.

En los últimos años, se ha avanzado en este campo existiendo indicios evidentes de patrones genéticos del sistema serotoninérgico (Saiz et al, 2009, 2009b, 2008; Flórez et al, 2008) o del dopaminérgico, que predispondrían para el desarrollo de la adicción a cocaína (Fernández-Castillo et al, 2011, 2010) al alcohol (Saiz et al, 2009; Hoenicka et al, 2007; Rodríguez-Jiménez et al, 2006; Ponce et al, 2004). También se ha descrito que existen marcadores de riesgo, de presentar comorbilidad con otros trastornos psicopatológicos (Ponce et al, 2003), lo que ha sido denominado patología dual (Casas, 2000). Sin embargo, los marcadores genéticos aún no se pueden utilizar en la práctica diaria, ya que aún están en fase experimental.

4.2.6. EVOLUCIÓN DE LOS MARCADORES BIOLÓGICOS EN ADICIONES

A pesar de los evidentes avances de las neurociencias, del progreso de la investigación en el estudio de la adicción, aún no se dispone de pruebas neurobiológicas totalmente contrastadas, que puedan ser utilizadas en la práctica médica diaria.

Todas las pruebas descritas están en fase experimental o su ejecución no se puede realizar fuera del marco de la investigación. Por ello, desafortunadamente, no se dispone de marcadores biológicos de vulnerabilidad, de gravedad de la adicción, de recaídas o de respuesta a los distintos tratamientos. Por lo tanto, es necesario seguir investigando la exploraciones existentes y desarrollando nuevas exploraciones complementarias, que puedan ser utilizadas tanto en el proceso diagnóstico, pronóstico o evolutivo, como en la prevención primaria y en la detección de grupos de riesgo para el desarrollo de la enfermedad.

5. TEST APOMORFINA

5. TEST APOMORFINA

5.1. TEST APOMORFINA Y SISTEMA DOPAMINÉRGICO

La apomorfina comenzó a ser utilizada experimentalmente en humanos, por distintos grupos en los años 70 y 80 (Blin et al, 1988; Lal et al 1989, 1975; Corsini et al, 1981). En la actualidad, se considera que la administración de apomorfina es un paradigma seguro para examinar la plasticidad del sistema dopaminérgico en humanos (Lal et al, 2008; Blin et al, 1988).

La apomorfina ha sido utilizada para valorar el funcionalismo del sistema dopaminérgico en sujetos sanos (Lal et al, 2008, 2000, 1989, 1988, 1987; Casas et al, 1995; 1994; Blin et al, 1990, 1988, Szechtman et al, 1988; Corsini et al, 1981, 1981b, 1979, 1977) y en pacientes con trastornos neuro-psiquiátricos. Se ha utilizado el Test de Apomorfina para evaluar la capacidad del sistema dopaminérgico en la enfermedad de Wilson (Frankel et al, 1989). En pacientes con enfermedad de Parkinson, ha sido utilizada para valorar la respuesta terapéutica a los agonistas dopaminérgicos (Bounicelli et al, 1993; Gasser et al, 1992; Barker et al, 1989). En estos pacientes, el uso de apomorfina es una prueba diagnóstica rápida, segura y un indicador sensible a la capacidad de respuesta dopaminérgica, que se puede efectuar en régimen ambulatorio (Hughes et al, 1999; Rascol et al, 1990). También se ha utilizado en pacientes con trastornos psiquiátricos como la esquizofrenia (Müller-Spahn et al, 1998; Mokrani et al, 1995; Ferrier et al, 1984; Hollister et al, 1980) o en los trastornos por dependencia a sustancias (Schellekens et al, 2009; Guardia et al, 2002; Casas et al, 1995, 1994; Guardia, 1993).

La administración de apomorfina produce clínicamente parpadeos y bostezos, ambos serían indicadores de la actividad dopaminérgica y existe correlación entre el número de parpadeos y de bostezos (Blin et al, 1990). La cuantificación de los bostezos inducidos tras la administración de apomorfina permite evaluar, indirectamente, la sensibilización del sistema dopaminérgico en animales y en humanos, en lo que se conoce como Test de Apomorfina (Casas et al, 1995; Blin et

al, 1990; 1988). Al comparar sujetos sanos y pacientes dependientes de sustancias psicoactivas, evaluados con el Test de Apomorfina, se han detectado diferencias en el funcionalismo del sistema dopaminérgico (Guardia et al, 2002; Casas et al, 1995; Guardia, 1993).

El parpadeo también está relacionado con el sistema dopaminérgico. Se ha estudiado mediante la administración de fármacos, como el sulpiride, un antagonista selectivo D2 que antagoniza el aumento del parpadeo inducido por apomorfina en los monos (Karson, 1983), por lo que se ha hipotetizado que los receptores D2, también juegan algún papel en la regulación del parpadeo. El estudio del parpadeo reflejo tiene un valor práctico en la clínica, como indicador de la actividad del sistema dopaminérgico nigro-estriado (Iriarte et al, 1996; Karson, 1983).

En los pacientes parkinsonianos, el parpadeo es escaso o ausente, y presentan una exaltación del reflejo palpebral, obtenido por percusión de la glabella o por estimulación eléctrica del nervio supraorbitario. Esta disminución del parpadeo espontáneo se relaciona con la severidad del Parkinson (Blin et al, 1990).

Karson y cols. (1984) describieron que los pacientes esquizofrénicos tienen elevada la frecuencia de parpadeo durante el periodo de primavera-verano y que ello se debe a un aumento del número de receptores de dopamina.

En voluntarios sanos la administración de apomorfina subcutánea, comparada con placebo, induce parpadeos que están relacionados directamente con la dosis administrada de apomorfina (Blin et al, 1990).

5.1.1. MARCADORES BIOLÓGICOS Y TEST DE APOMORFINA

En la actualidad, en pacientes drogodependientes no existen pruebas o marcadores biológicos o clínicos del estado del sistema nervioso central en general, ni específicamente del sistema dopaminérgico (Ver apartado 4). Tampoco hay pruebas objetivas que puedan asociarse claramente al pronóstico de la adicción.

Las adicciones son trastornos en las que existe una importante alteración del sistema dopaminérgico (Corominas et al, 2009, 2007; Nestler, 2001). Disponer de marcadores biológicos y clínicos objetivos del estado dopaminérgico supondría afianzar esta rama de la psiquiatría dentro el campo de las neurociencias. En este sentido, la apomorfina ha sido usada, en pacientes afectos de trastornos que afectan al sistema dopaminérgico, como una prueba diagnóstica rápida, segura y un indicador sensible a la capacidad de respuesta dopaminérgica, que se puede efectuar en régimen ambulatorio (Hughes et al, 1990, 1990b; Rascol et al, 1990). La prueba de provocación apomorfina parece una herramienta útil para evaluar el funcionamiento de los receptores de dopamina a nivel del cerebro anterior (Schellekens et al, 2010). El Test de Apomorfina puede ser una prueba clínica sencilla, muy poco invasiva y con mínimos efectos secundarios para determinar la reactividad del sistema dopaminérgico "in vivo" (Blin et al, 1990). Además, la apomorfina ya ha sido utilizada en el estudio de distintos grupos de adictos (Schellekens et al, 2009; Guardia et al, 2002; Casas et al, 1995, 1994, Guardia, 1993). Por ello, el Test de Apomorfina puede ser considerado un marcador biológico.

5.1.2. BOSTEZOS Y TEST DE APOMORFINA

La apomorfina induce el bostezo tanto en animales como en humanos. La conducta de bostezar, inducida al estimular los receptores dopaminérgicos, puede proporcionar un índice de la función del sistema dopaminérgico central (Blin et al, 1990, 1988; Gower et al, 1984; Sthale y Ungersdedt, 1984). En animales se ha estudiado la inducción de bostezos por apomorfina utilizando distintos fármacos agonistas y antagonistas. En roedores, los bostezos inducidos por apomorfina se bloquean por los neurolépticos, incluido el sulpiride, pero no por la domperidona (Gower et al, 1984; Dubuc et al, 1982), lo que explica la implicación de los receptores centrales de dopamina D2. La mediación se realiza por los autorreceptores de dopamina (Dourish et al, 1985b, Dubuc et al, 1982).

Los agentes anticolinérgicos inhiben el bostezo inducido por apomorfina (Ushijima et al, 1985). El antagonista selectivo D1 SCH 23390 antagoniza estos bostezos

inducidos, en ratas normales y reserpinizadas y tras la depleción de catecolaminas, en las que el bostezo resulta aumentado (Morelli et al, 1986).

En humanos, el bostezo se ha estudiado voluntarios sanos y en pacientes con enfermedades neuropsiquiátricas. Los bostezos están disminuidos en la enfermedad de Parkinson y aumentados en la corea de Huntington (Perriol y Monaca, 2006). En pacientes esquizofrénicos se ha descrito que los bostezos son raros (Lehmann, 1979) y además en ellos es más difícil su contagio (Haker y Rössler, 2009).

Se dispone de menos datos del bostezo inducido por apomorfina (Nair et al, 1984; Lal et al, 1982; Corsini et al, 1981, 1979, 1977b), en humanos que en animales. Sin embargo, en la actualidad continua la investigación sobre los efectos fisiológicos (Lal et al, 2008) o cognitivos (Schellekens et al, 2010, 2009; Montoya et al, 2008) de apomorfina. El patrón del bostezo inducido por apomorfina es igual que el espontáneo (Lal et al, 1987). No existen diferencias en el número de bostezos inducidos por apomorfina al comparar pacientes con un trastorno esquizofrénico agudo, crónico o con controles (Ferrier et al, 1984). En humanos, también se han utilizado fármacos, para estudiar los distintos efectos inducidos por apomorfina, describiéndose que la domperidona, a dosis que antagoniza la secreción de GH, no antagoniza el bostezo inducido (Lal et al, 1982, Corsini et al, 1979).

La administración de Terapia Electro Convulsiva (TEC), altera los bostezos inducidos por apomorfina. Cuando se administra repetidamente los efectos desaparecen, 5 días después del último TEC. Estos efectos son dosis dependientes, ya que cuando solo se aplica una vez el efecto inhibitor desaparece a las 24 horas (Wielosz et al, 1996). Se conoce que diversos factores fisiológicos podrían influir en el bostezo inducido por apomorfina (Tabla 4).

Tabla 4: Factores que influyen en el bostezo inducido por apomorfina

Edad Ritmo circadiano Nivel de estrés Sueño	Comprobado
Género Ayuno Variaciones estacionales	En estudio

La edad es un factor que afecta a los bostezos inducidos por apomorfina. Se ha estudiado comparando 16 voluntarios sanos jóvenes (< 30 años) con 12 voluntarios mayores (> 60 años). Los jóvenes presentan más bostezos espontáneos, e inducidos por apomorfina que los mayores ($p < 0'005$) (Lal et al, 1989b). Ello se puede relacionar con la disminución de la actividad de los receptores D2 con la edad (Kishimoto et al, 1988).

El momento de realización del test, también parece influir. En roedores hay variaciones circadianas, tanto en la producción de bostezos espontáneos (Anias et al, 1984), como en los inducidos por apomorfina (Nasello et al, 1995; Anias et al, 1984).

En humanos existen diferencias circadianas en la producción de bostezos, ya que se inducen más por la mañana que por la tarde, tanto tras la administración de apomorfina ($p < 0'01$) como placebo ($p < 0'02$). La influencia de los ritmos circadianos, en la existencia de diferencias entre apomorfina y placebo, se ha estudiado en 27 varones sanos, concluyéndose que la apomorfina inducía más bostezos que el placebo solo por la mañana ($p < 0'02$), ya que por la tarde no se detectaban diferencias significativas (Lal et al, 2000).

En animales, los niveles y el tipo de estrés influye en la producción de bostezos por apomorfina, ya que si el estrés es continuo disminuye y si es intermitente aumenta (Tufik et al, 1995).

También se ha comprobado que en humanos el sueño es otro factor que inhibe los bostezos inducidos por apomorfina (Lal et al, 1987), lo que concuerda con estudios

animales en los que se ha señalado la influencia de la privación del sueño (Hipolide et al, 1995; Lobo et al, 1990).

En relación al género/sexo, se conoce que los bostezos inducidos por apomorfina, tienen influencia hormonal. En animales, son menos intensos en las ratas hembras que en las macho (Serra et al, 1984; Berendsen y Nickolson, 1981). Además, en los machos son antagonizados por estrógenos (Serra et al, 1984). En animales el tratamiento con testosterona contrarresta el efecto de la castración, e incrementa los bostezos inducidos por apomorfina en ratas intactas y ovariectomizadas, por lo que se ha hipotetizado que este bostezo esta bajo influencia androgénica (Berendsen y Nickolson, 1981).

En la especie humana, la relación, en función del género, entre la apomorfina y sus efectos es controvertida. Parece que la liberación de GH inducida por apomorfina está influida por las hormonas, ya que los hombres liberan más GH que las mujeres (Lal et al, 1989). Sin embargo, en la inducción de bostezos no parece existir diferencia de género. Aunque inicialmente se describió, en muestras pequeñas, que la apomorfina inducía más bostezos en las mujeres (Lal et al, 1987), el mismo grupo de investigación, con muestras más amplias describió que no había diferencias de género (Lal et al, 1989). Este dato posteriormente ha sido confirmado, en otras muestras de voluntarios sanos o en pacientes adictos (Guardia et al, 2002; Casas et al, 1994; Guardia, 1993). Sin embargo, sí parecen existir diferencias de género en pacientes con enfermedad de Parkinson (Hughes et al, 1999). La diferencia de género no es una cuestión resuelta, además es difícil que se pueda conocer en los próximos años, ya que la tendencia de los últimos trabajos es la inclusión de muestras masculinas exclusivamente.

Las horas de ayuno pueden influir en inducción de bostezos por apomorfina. En animales, el ayuno prolongado disminuye el número de bostezos inducidos (Nasello et al, 1995). Sin embargo, en humanos al comparar la realización del Test de Apomorfina por la mañana, tras un ayuno de toda la noche, frente a la realización por la tarde, tras un ayuno mínimo de 4-5 horas, el número de bostezos era menor por la tarde, con menos horas de ayuno. Estos resultados pueden estar influidos por

las variaciones circadianas en la realización del test, por lo que el efecto del ayuno aún permanece desconocido (Lal et al, 2000).

Finalmente, se ha hipotetizado la posible influencia estacional en los bostezos inducidos por apomorfina, aunque no se ha llegado a demostrar su existencia (Szetchman et al, 1986).

A pesar de los interrogantes que aún existen en los factores que influyen, en la inducción de bostezos, ha sido ampliamente demostrado que tanto los voluntarios sanos, no consumidores habituales de sustancias psicoactivas (Lal et al, 2008, 1987; Casas et al, 1995, 1994; Guardia 1993; Blin et al, 1988), como los dependientes de sustancias, (Guardia et al, 2002; Casas et al, 1995; Guardia 1993) presentan un mayor número de bostezos, tras la administración subcutánea de dosis bajas de apomorfina, en comparación con los inducidos tras la administración subcutánea de suero fisiológico.

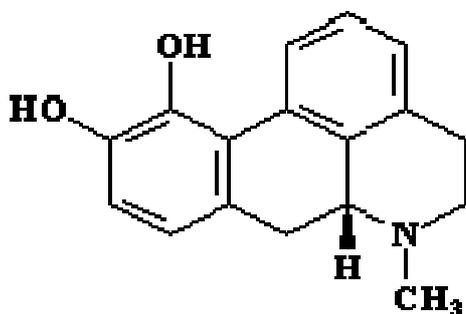
Estos datos permiten proponer que la detección de bostezos que se realiza en el Test de Apomorfina puede ser un método sencillo, muy poco invasivo y con mínimos efectos secundarios para determinar la reactividad del sistema dopaminérgico “in vivo” (Blin et al, 1990, 1988; Szechtman et al, 1988) y puede ser útil para evaluar dicho sistema en pacientes que presentan alteraciones del sistema dopaminérgico, como son los pacientes con trastorno por dependencia de sustancias (Guardia et al, 2002; Casas et al, 1995; Guardia, 1993).

5.2. APOMORFINA

5.2.1. DESCRIPCIÓN QUÍMICA

El clorhidrato de apomorfina es un derivado semisintético de la morfina. Fue originada al tratar morfina con ácidos minerales fuertes por Mathiessen y Wright en 1869. Antes del inicio del siglo XX, se fueron conociendo y describiendo sus propiedades emetizantes y sedativas. Ernst, en 1967, describió el parecido estructural entre las moléculas de apomorfina y dopamina (Fig. 2) demostrando su actividad sobre los receptores dopaminérgicos. La fórmula molecular es C₁₇H₁₇NO₂. Es un compuesto inestable en solución (Ng Ying Kin et al, 2001). En las preparaciones parenterales los compuestos de apomorfina de 0´1mg/ml son inestables a las 3 semanas, aunque los de 1 mg/1ml pueden ser estables hasta 6 meses (Ng Ying Kin et al, 2001).

Figura 2: Fórmula de Apomorfina



La apomorfina ha sido utilizada en el tratamiento de diferentes alteraciones neuropsiquiátricas. En 1880 se prescribía apomorfina en el tratamiento de los trastornos motores. En 1900 se describió que generaba somnolencia. En 1951, Schwab y cols. comienzan a utilizarlo en enfermos de Parkinson. En las décadas de los 60 y 70 se comenzó a explorar su utilidad en el tratamiento de trastornos psiquiátricos graves, como la esquizofrenia o la manía (Corsini et al, 1981,1981b, 1981c). En 1987, comenzó a utilizarse en el tratamiento de la disfunción eréctil masculina por vía subcutánea y posteriormente se ha utilizado por vía sublingual (Heaton et al, 2000). Incluso se han desarrollado presentaciones que permiten

administrarla por vía intranasal, en el tratamiento de la disfunción eréctil y de la disfunción sexual femenina (Kendirici y Hellstrom, 2004). También ha sido utilizada ampliamente en investigación clínica del sistema dopaminérgico (Ng Ying Kin et al, 2001).

5.2.2. FARMACOCINÉTICA

La apomorfina se puede administrar por vía subcutánea, intravenosa, oral, sublingual, intramuscular intranasal o transdérmica (Loizaga, 2005; Gancher et al, 1991). La vía de administración y las dosis utilizadas dependen de la indicación y ha variado a lo largo de las décadas. Por vía oral se ha usado a dosis elevadas, entre 2'5 y 7'5 mg al día hasta 120 mg, lo que generaba múltiples efectos secundarios (Hollister, 1980). En pacientes alcohólicos fue usada por vía oral, hasta 600 mg en 24 horas, llegando hasta 3 g ese tratamiento (Lal et al, 1981) o, en otros trabajos, hasta 1400 mg (Cotzias et al, 1976).

En los pacientes con psicosis se ha utilizado la vía intramuscular (Corsini et al, 1977) y subcutánea a dosis de 1-3 mg en dosis única (Lal et al, 1981). Recientemente, se han desarrollado presentaciones que permiten administrarla por vía intranasal, en el tratamiento de las disfunción sexuales (Kendirici y Hellstrom, 2004).

La concentración plasmática máxima varía en función de la vía de administración y del modo de administración. En humanos, la vida media y de distribución es de 5 minutos y la eliminación de 33 minutos (Gancher et al, 1989).

Por vía sublingual, la apomorfina se absorbe en unos 10 minutos y la vida media es de 40-60 minutos (Loizaga, 2005).

La absorción, el volumen de distribución, el aclaramiento del plasma y la vida media son similares, tanto para la inyección subcutánea como para la intravenosa (Gancher et al, 1989). Por vía subcutánea, se absorbe de forma rápida y completa por el tejido subcutáneo, sus efectos son más rápidos, consiguiendo la C max entre 7- 20 minutos, estas variaciones se pueden explicar por diversos factores. En la

rapidez en llegar a la concentración máxima influye tanto la concentración de apomorfina inyectada, ya que cuanto mayor volumen se utilice más rápida es la absorción y la concentración máxima (Luthringer et al, 1999), como los factores que implicados en la absorción subcutánea, como son los cambios en el flujo plasmático del tejido subcutáneo. Por ello, el enfriamiento de la piel demora y reduce el pico de concentración plasmática, debido a una reducción de la perfusión capilar.

La apomorfina se une a proteínas plasmáticas en un 90%, principalmente a la albúmina plasmática (Loizaga, 2005). Pasa la barrera hematoencefálica con facilidad (Corsini et al, 1981). La diferencia entre la concentración máxima en el plasma y en líquido cefalorraquídeo es de unos 10 minutos (Luthringer et al, 1999). Debido a su liposolubilidad, su distribución en la sangre y los compartimentos tisulares (incluido el cerebro) es equilibrada. Por ello, las concentraciones plasmáticas de apomorfina cerebral son hasta 8 veces más elevadas que las plasmáticas (Guardia, 1993).

Presenta un rápido inicio de acción y, debido a su vida media-corta, la duración de su efecto es breve, es de aproximadamente 45 minutos. La duración de su efecto depende de la dosis administrada, con dosis moderadas de 50-70 microgramos/kg, suele ser inferior a 60 minutos, aunque en otros estudios se ha descrito vida media muy corta de entre 8 y 47 minutos (Gancher et al, 1989).

El fármaco es rápidamente aclarado del plasma. La apomorfina se metaboliza rápidamente por un mecanismo de primer paso hepático, por ello la administración oral o intraperitoneal producen un nivel plasmático menor que cuando se administra por vía subcutánea. Es metabolizada, sobre todo por conjugación con ácido glucurónico, y en el hígado por N-desmetilación a norapomorfina (20%). Además, puede sufrir procesos de Sulfatación, Glucorinación, etc (LeWitt, 2004). La semivida de eliminación por vía sublingual es de tres horas (Loizaga, 2005).

Por vía subcutánea es completamente eliminada a los 120 minutos (Luthringer et al, 1999). La eliminación principal es por la orina (93%) y por heces (16%). Menos del 2% se excreta por orina como apomorfina libre (Loizaga, 2005).

5.2.3. FARMACODINÁMICA

Los efectos farmacológicos de la apomorfina están asociados al sistema dopaminérgico, porque es un fármaco agonista dopaminérgico de los receptores D1 y D2 cerebrales. Sin embargo, pueden existir otros sistemas implicados en los efectos de apomorfina. En este sentido, se conoce que la inyección de antagonistas de la oxitocina anula las respuestas inducidas por oxitocina y apomorfina, lo que sugeriría que el efecto de la apomorfina esta medicado por la oxitocina endógena (Melis et al, 1992,1989).

Tiene selectividad por los receptores dopaminérgicos, D2, D3, y D4 de 10 a 100 veces más que por los receptores D1 y D5. Los efectos a nivel cerebral parecen ser máximos a los 30 minutos (Luthringer et al, 1999).

A dosis bajas se comporta como un agonista de los receptores dopaminérgicos presinápticos, por los mecanismos de autorregulación, produce una inhibición de la liberación y de la síntesis de dopamina. Por ello actuaría como un antagonista, disminuyendo la interacción de la DA con los receptores postsinápticos.

A dosis altas se comporta como un agonista dopaminérgico de los receptores postsinápticos, produciendo activación de la transmisión dopaminérgica (Dubuc et al, 1982).

Entre sus acciones inmediatas se debe destacar, a dosis crecientes, la inducción del bostezo, la erección y el vómito, habiéndose utilizado todos estos efectos en la práctica clínica.

5.2.3.1. Efectos vegetativos

Apomorfina a dosis inferiores a 0´05 mg/kg, por vía subcutánea, produce cambios vegetativos: hipersalivación, bradicardia, rinorrea, sudoración, lagrimeo, ptosis palpebral, palidez e hipotensión arterial.

A dosis superiores a 0,05 mg/kg, por vía subcutánea, produce náuseas y vómitos 5-10 minutos después de la inyección, seguido de bostezos, sedación y somnolencia, 10-20 minutos después de la inyección. Entre los 45-60 minutos se puede producir sensación de cansancio y flojedad de cabeza acompañado por un descenso del estado de ánimo (Guardia, 1993).

Los efectos vegetativos y la sedación parcial estarían mediados por los receptores dopaminérgicos localizados en los tejidos periféricos (los riñones o el estómago), o en áreas cerebrales localizadas fuera de la barrera hematoencefálica (pituitaria, área, postrema). La estimulación de los receptores dopaminérgicos del estómago produciría un aumento de la motilidad gástrica, esto se conoce porque los bloqueantes de los receptores DA producen un aumento de la motilidad gástrica y aceleran su vaciado (Holm et al, 1985).

La hipotensión arterial puede ser debida a la activación parasimpática, pero también a la acción directa sobre los receptores de dopamina, que en el hombre tienen relación con el control de la tensión arterial. En perros, apomorfina potencia la bradicardia vagal. A dosis de 10, 20 o 200 microgramos/kg iv, potencia las respuestas cronotropas negativas, debidas a la estimulación vagal (Montastruc et al, 1989). Este efecto se debe a la activación de los receptores D2 periféricos, ya que la domperidona, un agonista D2, periférico inhibe este efecto (Corsini et al, 1981), y el agonista D1 (SCH 23390) lo suprime, combinándolo con metoclopramida (Lahlou, 2003).

Los efectos emetizantes de la apomorfina, en el perro, se producen por una estimulación de los receptores dopaminérgicos del área postrema. Esta área es muy permeable a las drogas y está conectada con el núcleo dorsal del vago, cuya activación induce hiperactividad global del sistema nervioso simpático.

Se ha hipotetizado que la apomorfina estimula directamente la zona gatillo de los quimiorreceptores, la que desencadenaría síntomas vegetativos relacionados con el vómito: palidez, hipersalivación, bradicardia, rinorrea, lagrimeo y sudoración, que podrían ser el resultado de la activación del sistema nervioso parasimpático

(Guardia, 1993). La acción emetizante, se inicia unos 4 minutos después de la inyección (Loizaga, 2002).

5.2.3.2. Bostezo

Apomorfina induce el bostezo a dosis bajas, tanto en animales como en personas (Guardia et al, 2002; Casas et al, 1994; Guardia, 1993; Longoni et al, 1987c; Moreli et al, 1986; Serra et al, 1986). Los bostezos inducidos por apomorfina se han relacionado, principalmente, con la estimulación central de los receptores dopaminérgicos D2, presuponiéndose para los D1 un efecto modulador (Casas et al, 1995; Blin et al, 1990).

En animales, las dosis bajas de apomorfina atenúan las respuestas producidas por el nuevo entorno (encamarse, locomoción y “grooming”) y aumentan las conductas de bostezar (Urba-holgren et al, 1982). La frecuencia y la duración del bostezar, el desperezamiento, el “grooming” del pene, los movimientos de la cara y del cuerpo, el masticar, encamarse y caminar, registrados durante 60 minutos son mayores en los animales expuestos al nuevo ambiente. Apomorfina primero produce actividad/exploración, seguidas de bostezos y descanso.

Ello sugiere que el bostezar está asociado con un nivel decreciente de “arousal” o de estrés. Lo novedoso está asociado con una liberación de dopamina, que produce una activación de los receptores postsinápticos y desencadena conductas de encamarse, locomoción y “grooming” aumentado. Las dosis bajas de apomorfina atenúan esas respuestas conductuales, inducidas por lo novedoso y producen un efecto sedativo que lleva al descanso y bostezar (Dourish y Cooper, 1990).

En ratas, la apomorfina tiene un efecto bifásico, que depende de la dosis administrada. Las dosis mayores de 1 mg/kg s.c, producen hipermotilidad y estereotipias motoras, debidas a la estimulación de los receptores dopaminérgicos postsinapticos, que tiene un papel fundamental en la postura y la motilidad. Dosis inferiores a 0´05 mg/kg sc producen respuesta inhibitoria de sedación caracterizada por la hipomotilidad, erección del pene y bostezos. Esta acción estaría mediatizada

por la estimulación de los receptores presinápticos o autorreceptores (Corsini et al, 1981).

El tratamiento con agentes bloqueantes de los receptores dopaminérgicos, como el haloperidol a dosis de 15-20 microgramos/kg intramuscular, impide que aparezcan estos efectos tras la administración de apomorfina. El sulpiride, un antagonista D2 específico, a dosis de 2 mg/kg intramuscular, administrado 20 minutos antes también, anula estos efectos (Corsini et al, 1981). El antagonista selectivo del autorreceptor de dopamina (+) AJ 76 bloquea el bostezar inducido por apomorfina (Dourish et al, 1989). Sin embargo, domperidona, un antagonista D2 periférico, sólo anula los efectos neurovegetativos de apomorfina, sin bloquear los efectos sobre los bostezos el sueño y los cambios conductuales (Corsini et al, 1981).

Existe influencia hormonal en la aparición del bostezo inducido por apomorfina, ya que los bostezos inducidos son menos intensos en las ratas hembras, que en las macho (Berendsen y Nickolson, 1981). En animales, el tratamiento con testosterona contrarresta el efecto de la castración, e incrementa los bostezos en ratas intactas y ovariectomizadas, por lo que se ha hipotetizado que el bostezo inducido por apomorfina esta bajo influencia androgénica (Berendsen y Nickolson, 1981).

En humanos, desde los años 70, se describió que Apomorfina induce el bostezo (Corsini et al, 1981; Lal y de la Vega, 1975), aunque inicialmente se consideraba un efecto poco relevante (Lal y de la Vega, 1975). En los años 80, comenzaron a aparecer los primeros estudios en los que se evalúa específicamente el bostezo (Lal et al, 1989, 1987; Szechtman et al, 1988).

Los bostezos inducidos no duran más de 45 minutos tras la administración de apomorfina (Szechtman et al, 1988), aunque se concentran en los primeros 30 minutos (Guardia, 1993). Los bostezos inducidos por apomorfina cambian por la administración de Terapia Electro Convulsiva (TEC). Su aplicación disminuye el número de bostezos inducidos. Cuando se administran TEC repetidos los efectos desaparecen 5 días después del último TEC. Cuando sólo se aplica, uno el efecto inhibitor desaparece a las 24 horas (Wielosz et al, 1996).

5.2.3.3. Efectos hormonales

La apomorfina produce cambios en la liberación de hormonas relacionadas con el sistema dopaminérgico: aumenta la liberación de Hormona del Crecimiento (GH), adrenocorticotropina (ACTH) y cortisol (CRL) y disminuye la de prolactina (PRL). La respuesta está mediada por los receptores dopaminérgicos y están moduladas por el género y la edad.

La apomorfina produce aumento de la liberación de GH en sujetos sanos (Mc Pherson et al, 2003; Aymard et al 2003; Lal et al, 1991,1989; Jezova et al, 1988). Dicha liberación se ha relacionado con la activación de los receptores D2 (Aymard et al, 2003). En voluntarios sanos, se ha estudiado la relación entre la farmacocinética y la farmacodinamia, describiéndose una relación lineal dosis-respuesta entre la administración de apomorfina y la concentración de GH (Aymard et al, 2003).

En humanos, la respuesta de la GH tras la administración de apomorfina es diferente, en función del género, siendo mayor en los hombres jóvenes que en las mujeres jóvenes (Lal et al, 1989b).

Las mujeres que toman contraceptivos orales (combinación de estrógenos y progestágenos), tienen una mayor respuesta a GH, que las mujeres control (Ettigi et al, 1975) y presentan una menor sedación inducida por apomorfina (Chalmers et, al, 1985). La administración de estrógenos, a mujeres postmenopáusicas, produce un aumento de respuesta de apomorfina (Lal et al, 1980). En el varón, las bajas concentraciones de testosterona, producen una disminución de la respuesta de GH a la apomorfina (Lal et al, 1982).

También hay relación entre la liberación de GH, inducida por la administración de apomorfina, con la edad, siendo menor en hombres ancianos que en jóvenes. La disminución de la respuesta a la GH con el envejecimiento normal, podría estar relacionada con la disminución en los esteroides sexuales (Lal et al, 1989). Este fenómeno se produce en mujeres ancianas, cuando se compara con mujeres

jóvenes en la fase luteínica, pero no en las que están en la fase folicular (Lal et al, 1989).

Ello puede ser debido a que los estrógenos tienen un papel modulador del receptor dopaminérgico, mientras que la testosterona tiene influencia sobre el turnover de dopamina. Con el envejecimiento, es posible que se produzca un declinar en la disponibilidad de testosterona en varones y de estrógenos y/o progestágenos en mujeres (Guardia, 1993).

La liberación de GH, tras la estimulación con apomorfina, ha sido utilizada para evaluar la sensibilidad del sistema dopaminérgico (Schmidt et al, 2001; Wiesbech et al, 1996, 1995; Balldin et al, 1992). Su liberación ha sido estudiada como marcador de pacientes psiquiátricos, como son los pacientes esquizofrénicos (Melzter et al, 2001; Duval et al, 2000; Mokrani et al, 1995; Scheinin et al, 1985; Ferrier et al 1984;), esquizoafectivos (Mokrani et al, 1995) depresivos unipolares y bipolares (Mc Pherson et al, 2003; Mokrani et al, 1995) y drogodependientes (Dettling et al, 1995; Lee et al, 1990).

En pacientes esquizofrénicos o esquizoafectivos la inyección de 0,75 mg de apomorfina subcutánea, comparado con suero salino, induce un aumento significativo del GH (Mokraniet al, 1995). La respuesta a GH correlaciona con el incremento del ACTH y CRL y la disminución de la secreción de PRL. Sin embargo, en el sugbrupo que la respuesta de GH era normal, la correlación desaparecía. Por ello, se ha sugerido que la estimulación de GH, y la de ACTH y CRL, están mediados por diferentes vías (Mokraniet al, 1995). La liberación de GH en pacientes esquizofrénicos esta aplanada (Duval et al, 2000; Melzter et al, 2001, Scheinin et al, 1985). Los niveles de la respuesta hormonal no han podido ser relacionados con la respuesta al tratamiento (Melzter et al, 2001).

En depresivos unipolares y bipolares, el aumento de la concentración de GH se ha relacionado con la dosis de apomorfina administrada (Mc Pherson et al, 2003).

En adictos no se conoce, claramente, la respuesta hormonal. Algunos autores describen un incremento de la GH (Annunziato et al, 1983); otros, que la respuesta es similar a los controles (Lee et al, 1990); incluso existen trabajos que hallan una disminución de la liberación de GH (Vescovi y Pezzarossa, 1999; Balldin et al, 1992) o aplanamiento de la respuesta (Wiesbeck et al, 1996)

En pacientes alcohólicos existe menor respuesta de GH tras la estimulación con apomorfina (Schmidt et al, 1996; Wiesbeck et al, 1995; Balldin et al, 1992). También se han objetivado diferencias en la respuesta de la GH después de la estimulación con apomorfina, cuando se comparan los pacientes que recaen frente a los que no recaen (Schmidt et al, 1996). En pacientes con dependencia de cocaína no se detectan diferencias en la respuesta de GH a apomorfina, al compararlos con controles (Lee et al, 1990), aunque los grupos estudiados incluyen un número de pacientes muy reducido.

Por ello, se ha sugerido la posibilidad de evaluar la normalización progresiva del sistema dopaminérgico, evaluado mediante la liberación de GH, cuando se mantiene la abstinencia. Ello se basaría en que los pacientes adictos la sensibilidad de los receptores se recuperan, durante la primera semana de abstinencia, aunque esta recuperación se retrasa en aquellos pacientes con mayor riesgo de recaída (Dettling et al, 1995).

La apomorfina también produce liberación de ACTH y CRL (Duval et al, 2003; Mokrani et al, 1995; Jezova et al, 1988). Se han detectado diferencias tras la estimulación con apomorfina al comparar a pacientes con distintos trastornos mentales. La estimulación del ACTH y del CRL es menor en los pacientes esquizofrénicos o esquizoafectivos que los controles sanos o que los pacientes con depresión (Mokrani et al, 1995). El aumento de ACTH es menor en enfermos esquizofrénicos no tratados que en sanos (Duval et al, 2003; Meztzer et al, 2001; Duval et al, 2000). Los resultados son similares con el CRL (Duval et al, 2003; Meztzer et al, 2001).

En pacientes esquizofrénicos masculinos, se ha descrito aplanamiento de la respuesta tanto del ACTH (Melzter et al, 2001), como de CRL (Melzter et al, 2001, Scheinin et al, 1985). Los pacientes que responden mejor a los antipsicóticos, tienen mayor liberación de CRL, tras la administración de apomorfina, que los que no responden (Duval et al, 2003). Los cambios de CRL, tras la estimulación con apomorfina, se ha propuesto como predictor de respuesta al tratamiento antipsicótico (Melzter et al, 2001).

Finalmente, apomorfina disminuye la liberación de PRL (Mc Pherson et al, 2003; Mokrani et al, 1995). No se han detectado diferencias en la respuesta, tras la administración de apomorfina, cuando se comparan pacientes bipolares y unipolares (Mc Pherson et al, 2003) o esquizofrénicos, no tratados, con controles sanos (Duval et al, 2003; Melzter et al, 2001). En los enfermos esquizofrénicos, que reciben tratamiento, no se ha relacionado los cambios en la PRL con la respuesta al tratamiento (Melzter et al, 2001).

En pacientes con dependencia de cocaína existen datos controvertidos sobre la PRL. En algún trabajo se ha detectado concentraciones basales superiores a lo normal (Mendelson et al, 1988). En otros no se han detectado diferencias en la concentración basal de PRL, ni en su respuesta tras la administración de apomorfina, al compararlos con controles sanos (Lee et al, 1990). Sin embargo, los mismos autores describen un subgrupo de pacientes cocainómanos con alteraciones en la concentración basal de PRL, por lo que esta cuestión no está aún resuelta.

5.2.3.4. Efectos conductuales de apomorfina

En animales, los efectos conductuales son dosis dependientes (Cosini et al, 1981) y están estereotipados (Szchetman, 1986). Dosis bajas producen inhibición conductual y sedación. La administración de dosis altas de apomorfina (superiores a 0,25 mg/kg) en animales de laboratorio produce un síndrome de conductas estereotipada dosis-dependiente, caracterizada por olfateo inicial, seguido de lamer y roer. No todas las ratas desarrollan la conducta de roer. La actividad locomotora es máxima cuando el animal desarrolla la conducta de olfateo y disminuye cuando pasa a roer.

La conducta de encaramarse puede observarse asociada a dosis más elevadas de apomorfina, sin que interfiera en las estereotipias de olfateo, lamer o roer (Havemann et al, 1986). Las conductas de locomoción horizontal y encaramarse serían conductas diferenciadas que estarían controladas por distintos factores genéticos, relacionados con diferentes mecanismos dopaminérgicos (Cabib et al, 1988).

La administración de un agonista selectivo D1 en el estriado dorsal potencia los movimientos de mandíbula inducido por apomorfina (0.2 mg/kg iv) mientras que la administración del agonista D2 quinpirole, en la misma región cerebral, atenúa dichos movimientos. Ello sugiere una interacción opoente entre los receptores D1 y D2 en el estriado dorsal para esa conducta (Koshikawa et al, 1990).

La administración continuada de apomorfina 0.825 mg/kg/h, durante más de 40 horas, conlleva disminución de los efectos depresores y la aparición de un nuevo síndrome conductual caracterizado por sacudidas del cuerpo y las extremidades, respuestas repentinas de orientación y anomalías motoras como: temblor de los músculos de las mandíbulas, movimientos masticatorios, protusión de la lengua y tics corporales. Estos síntomas correlacionan con el aumento de niveles de dopamina, ácido Homovanílico (HVA) y 3 metoxi-4-hidroxifenilacético (DOPAC) en el estriado, pero no en el núcleo accumbens. Tras el cese de la administración prolongada de apomorfina, estos síntomas se intensifican. Ello sugiere un efecto rebote en el aumento de los mecanismos dopaminérgicos en el estriado, tras la supresión de la administración de dosis altas de apomorfina (Davis et al, 1985).

Se ha estudiado ampliamente las alteraciones de los efectos conductuales de la apomorfina, mediante el uso de agonistas y antagonistas dopaminérgicos. El quinpirole, un agonista del receptor D2 también puede producir conductas estereotipadas denominadas de "bajo nivel" (olfateo, encaramarse), pero el tratamiento previo con alfa-metil-paratiroxina (AMPT) anula los efectos del quinpirole.

La administración conjunta de quinpirole y SKF 38393, (agonista selectivo de los receptores D1), produce un aumento de las estereotipias inducidas por quinpirole y

convierte las estereotipias de bajo nivel en conductas orales más intensas (lamer y roer) (Hoffman et al, 1988; Mazurski et al, 1988). Ello sugiere que además de la estimulación del receptor D2, es necesaria la activación del D1, por la dopamina endógena, para que se produzcan las estereotipias. El uso de SKF 38393 induce las respuestas de “grooming” (acicalarse), y no son anuladas por el tratamiento previo con AMPT, incluso cuando este se combina con reserpina, que llega a producir una depleción de dopamina del 99% (Zarrindast et al, 1989, 1989b; Spina et al, 1989). Por todo ello, se considera que la estimulación del receptor D1 posibilita las respuestas estereotipadas, mediadas por el receptor D2. Esta acción no es recíproca, ya que la estimulación del receptor D2 no es necesaria para que se produzca la conducta de “grooming” inducida por el agonista D1 SKF 38393 (White et al, 1988).

En condiciones normales la dopamina endógena proporciona cierto nivel de estimulación del receptor D1. Este tono del receptor es necesario para que los agonistas D2 induzcan las típicas conductas, mediadas por el receptor D2. Debido a que las conductas estereotipadas en ratas son el resultado de una estimulación simultánea de receptores D1 y D2, se ha comprobado que el tratamiento agudo con reserpina y AMPT conducen a una potenciación de la conducta estereotipada, inducida por apomorfina (Vasse y Protais, 1989). Es probable que esta potenciación de efectos dependa del rápido desarrollo de hipersensibilidad de los receptores de dopamina D1, y que además de los cambios de la actividad de los receptores D1, se produzca una hipersensibilidad de los D2 (Costentin et al, 1975).

La apomorfina y el pergolide (un derivado ergótico con actividad selectiva D2) inducen conducta rotatoria en ratas, por medio de acciones específicas diferentes en receptores de dopamina D1 y D2 (Casas et al, 1989, 1988; Herrera-Marschitz y Ungerstedt, 1984).

Las ratas que han sufrido una denervación dopaminérgica unilateral de 6-OHDA, presentan una hipersensibilidad de los receptores de dopamina. Tras la administración de dopamina presentan una conducta de rotación contralateral, que

es máxima cuando se administran dosis de 1 mg/kg sc y muestran un patrón de rotación de “doble pico” (Casas et al, 1988).

Los antagonistas de los receptores D1 y D2, como el dis-flupentixol, bloquean la conducta rotatoria inducida por apomorfina y pergolide (Herrera-Marschitz et al, 1988). Sin embargo, los antagonistas específicos del D2, como el sulpiride, sólo bloquean los efectos del pergolide (Prat et al, 2000). Por ello, se ha sugerido que la conducta rotatoria inducida por apomorfina depende de la acción sobre distintos receptores y no solo sobre los receptores D2.

También se ha hipotetizado que el sistema opioide endógeno podría influenciar las conductas estereotipadas, inducidas por agonistas dopaminérgicos, ya que la naloxona puede potenciar las estereotipias inducidas por apomorfina o por d-anfetamina, a través del bloqueo del receptor opiáceo (Adams et al, 1981).

5.2.3.5. Efecto antipsicótico

Se propuso el uso de apomorfina como antimaniaco y antipsicótico, por sus efectos sedativos o incluso por sus posibles efectos antipsicóticos (Tamminga et al, 1978; Corsini et al, 1977). El efecto antipsicótico podría explicarse por la reducción de la actividad dopaminérgica (Luthringer et al, 1999). En este sentido, se realizaron varios ensayos clínicos sobre su utilidad como fármaco antimaniaco o antipsicótico, describiéndose una mejoría en los cuadros maníacos o esquizoafectivos, por lo que se sugirió que la apomorfina no tiene propiedades antiesquizofrénicas, pero sí antimaníacas (Corsini et al, 1981). Otros autores sí observaron mejoría transitoria, de 20 a 60 minutos, después de la administración de apomorfina, atribuyéndose a una estimulación de los receptores presinápticos de la dopamina (Lal et al, 1988). Uno de sus análogos la N-N propil-norapomorfina fue utilizado en unidosis y comparado con placebo en 9 pacientes esquizofrénicos mejorando la BPRS. Sin embargo, tras el seguimiento a corto plazo (3 semanas) y con administraciones repetidas, la eficacia desaparecía (Tamminga et al, 1986).

Dado que los resultados no han sido congruentes o incluso en algunos casos empeoran la sintomatología psicótica y que las dosis utilizadas producen muchos efectos secundarios (Corsini et al, 1981). No se han realizado estudios en los últimos años, aceptándose que no es útil como antipsicótico (Lal et al, 1988).

5.2.3.6. Efectos Cognitivos

La apomorfina produce cambios cognitivos, que se han evaluado utilizando dosis de 0´001 y 0´005 mg/kg en estudios doble ciego contra placebo. Se ha comparado, en 9 voluntarios, la percepción visual de patrones estáticos y en movimiento (la sensibilidad al contraste estático y el movimiento) antes y 15 minutos después de la administración de apomorfina. En comparación con placebo su administración, empeoraba la percepción visual del movimiento, siendo el efecto dosis-dependiente. Con la dosis de 0´005 mg/kg la reducción fue más pronunciada que con 0´001 mg/kg para las frecuencias espaciales bajas y, de forma lineal inversamente correlacionado con la frecuencia espacial para una frecuencia temporal de 3 Hz. Se ha sugerido que los efectos de la apomorfina puede ser consecuencia de la estimulación en la retina de receptores D1 y/o D2. La apomorfina puede aumentar la inhibición de las células ganglionares y el equilibrio centro-periferia, lo que puede explicar la disminución de la sensibilidad al contraste para frecuencias espaciales bajas. Los efectos específicos de la apomorfina, en la percepción visual del movimiento, apoya la hipótesis de que afecta preferentemente a la vía magnocelular, que media la sensibilidad a los patrones de movimiento (Blin et al, 1991).

Posteriormente, se ha estudiado los efectos cognitivos de la administración de apomorfina 0´005 mg/kg en 20 voluntarios sanos, describiéndose que apomorfina empeora algunos tipos de memoria: la detección, el reconocimiento, y la interferencia (Montoya et al, 2008).

También se ha comparado los efectos cognitivos de la administración de apomorfina en adictos. Al comparar 40 hombres con dependencia del alcohol y 39 controles sanos antes y después de la administración de 0´005 mg/kg de apomorfina, se han descrito efectos aparentemente paradójicos. Inicialmente los alcohólicos eran más

lentos y menos precisos que los controles sanos. Sin embargo, tras la administración de apomorfina, la ejecución mejoró en alcohólicos y empeoró en los controles. Ello evidencia una relación en U invertida entre el funcionamiento dopaminérgico y el rendimiento cognitivo (Schellekens et al, 2009).

Recientemente, se ha comenzado a estudiar la influencia de las vías de administración de la apomorfina sobre los efectos cognitivos. En un ensayo cruzado doble ciego en 15 voluntarios varones sanos, se administró apomorfina por vía sublingual (2 mg), por vía subcutánea (0´005 mg/kg) y placebo. Se evaluó el rendimiento en una prueba de rendimiento continuo, y la inhibición prepulso del sobresalto acústico. Con apomorfina, el rendimiento en la ejecución del ensayo continuo se deterioró, especialmente en los participantes con la línea base de rendimiento bajo. La apomorfina interrumpió la inhibición prepulso (PPI) de alta intensidad (85 dB), y mejoraba la PPI de baja intensidad (75 dB), en particular en los participantes con línea de base de bajo PPI. La modulación de los efectos de la apomorfina, sobre el rendimiento, se puede explicar por una relación en forma de U invertida, entre el funcionamiento de la dopamina a nivel prefrontal y el rendimiento cognitivo y el funcionamiento dopaminérgico mesolímbico (Schellekens et al, 2010).

5.2.4. INTERACCIONES Y PRECAUCIONES DEL USO DE APOMORFINA

El uso de apomorfina no requiere ajuste de dosis en ancianos, ni en la insuficiencia renal leve a moderada y en caso de alteración hepática se puede administrar dosis de 2 mg cada 8 horas (Loizaga, 2005).

Se puede administrar junto con fármacos antieméticos como domperidona, ondansetrón o la procloperacina (Uprima, Abbott Laboratoies Ltd. 2001).

Apomorfina no interacciona con fármacos que utilicen el citocromo P-450 para su metabolismo. Se debe usar con precaución en pacientes que tomen nitritos o antecedentes de hipotensión postural o consuman alcohol (Loizaga, 2005; Uprima, Abbott Laboratoies Ltd. 2001).

No existen estudios que detecten interacciones significativas, en pacientes tratados con inhibidores de la ECA, antagonistas adrenérgicos α , β -bloqueantes o bloqueantes de los canales del calcio (Uprima, Abbott Laboratoies Ltd. 2001).

Los efectos secundarios de la apomorfina son dosis dependientes. Aparecen 5-10 minutos después de su administración (Luthringer et al, 1999). Los efectos secundarios están relacionados con sus acciones sobre el SNC y SNP. Los más frecuentes son sedación, náuseas, cefalea. Otros efectos secundarios son mareos, rinitis, faringitis y bostezos. El acontecimiento más grave es el síncope, pero en el 90% de los casos tiene pródromos. Se ha descrito una leve disminución de la frecuencia cardiaca, no significativa clínicamente (Luthringer et al, 1999). Los efectos secundarios habituales (náuseas, vómitos,...) aparecen con más facilidad en pacientes migrañosos (Cerbo et al, 1997).

5.2.5. USOS CLÍNICOS DE APOMORFINA

La apomorfina ha sido utilizada clínicamente en el tratamiento de enfermedades médicas, neuropsiquiátricas, en estudios neurobiológicos o en estudios como marcador biológico, del estado del sistema dopaminérgico.

5.2.5.1. Tratamiento de la disfunción sexual

La apomorfina ha sido utilizada en el tratamiento de disfunciones sexuales de hombres y de mujeres.

Inicialmente, se consideró la erección producida tras la administración de apomorfina, como un efecto secundario muy frecuente (Lal y de la Vega, 1975). Posteriormente, apomorfina comenzó a ser utilizada como fármaco para el tratamiento de la disfunción eréctil en varones. Lal y cols (1989), describen mejoría en la erección en un grupo de 28 pacientes con impotencia secundaria. Administraron inyecciones subcutáneas, con una semana de diferencia como mínimo, utilizaban dosis de 0'25, 0'5, 0'75 y 1 mg, y describieron una relación del efecto con la dosis.

En la actualidad, se utiliza para el tratamiento de las disfunciones sexuales de origen orgánico, psicógeno o mixto, por vía sublingual (Eardley et al, 2010). La dosis utilizada es de 3 mg, para el tratamiento de la disfunción eréctil. Tiene la misma eficacia, seguridad y tolerabilidad que los inhibidores de la fosfodiesterasa, (Eardley et al, 2010). También se usa con éxito en mujeres premenopáusicas, afectas de deseo sexual hipoactivo o de baja excitación sexual, ya que se ha demostrado que dosis de 2 o 3 mg diarias, por vía sublingual, mejoran el deseo y la actividad sexual (Caruso et al, 2004). Incluso se han desarrollado presentaciones que permiten administrarla por vía intranasal, en el tratamiento de la disfunción eréctil y de la disfunción sexual femenina (Kendirci y Hellostrom, 2004).

5.2.5.2. Tratamiento del Parkinson

Históricamente, la apomorfina se ha utilizado como tratamiento de la enfermedad del Parkinson (Schwab et al, 1951), del Parkinson resistente (Frankel et al, 1990) y en las últimas décadas como predictor de respuesta a otros tratamientos farmacológicos.

Desde los años 70 se utilizó apomorfina a dosis de 1 mg por vía subcutáneo en el tratamiento de la enfermedad (Cotzias et al, 1970). Produce mejoría de los síntomas parkinsonianos, a los 5 minutos de su administración, siendo utilizado en la actualidad en su tratamiento (Gunzler, 2009). Su acción es breve (Gancher et al, 1990). Dosis de 0,5 a 2 mg subcutáneas producen una mejoría transitoria de los síntomas extrapiramidales. Se puede usar por vía subcutánea de manera intermitente o en infusión continua en dosis de 93-103 mg cada 24 horas (Gunzler, 2009). Existe interacción entre apomorfina y otros fármacos utilizados en el tratamiento del Parkinson, por lo que se debe administrar al terminar el periodo "on", antes de administrar la levodopa (Sampaio et al, 1995).

También, se ha utilizado apomorfina como predictor de la respuesta al tratamiento con levodopa en enfermos de Parkinson (Bonucelli et al, 1993; Barker et al, 1989), así como para hacer el diagnóstico diferencial entre el síndrome idiopático y otros síndromes parkinsonianos (Oertel et al, 1989). El Test de Apomorfina en pacientes

con enfermedad de Parkinson es una prueba diagnóstica rápida, segura y un indicador sensible a la capacidad de respuesta dopaminérgica, que se puede efectuar en régimen ambulatorio (Hughes et al, 1999, 1990; Rascol et al, 1990).

5.2.5.3. Tratamiento de las alteraciones neuromusculares

Se ha estudiado su utilidad en diferentes trastornos neuromusculares. En la tortícolis espasmódica (Lal, 1988; Lal et al, 1981), en la enfermedad de Huntington y en el Gilles de la Tourette (Lal et al, 1981), aunque los resultados son contradictorios. Se han descrito mejorías en el tratamiento de las mioclonias fotosensibles y Corea de Sydenham (Lal et al, 1981). También se ha explorado su utilidad en el tratamiento del síndrome de piernas inquietas. Para ello se ha utilizado la vía intravenosa, con dosis iniciales de 0´035 mg/kg y de continuación de entre 0´04 mg/kg/h hasta 0´07 mg/kg/h, demostrándose que disminuye los movimientos de las piernas (Tribl et al, 2005).

También se ha utilizado en el tratamiento de las discinesias, a dosis elevadas (1-6 mg) (Lal et al, 1981), ya que se ha hipotetizado que en la discinesia tardía existe una hipersensibilidad del receptor dopaminérgico cerebral. Sin embargo, la mejoría de apomorfina se acompaña de náuseas, vómitos y una importante sedación. También ha sido usada en la distonia inducida por fármacos (Lal et al, 1981), aunque no es usada en la actualidad con este fin.

5.2.5.4. Analgésico

Se ha estudiado su posible efecto como analgésico, los efectos son controvertidos y dependen de la vía de administración y la dosis

La apomorfina (0´05 mg/kg) administrada en ratas, por vía intra-cerebro-ventricular, aumenta la latencia del movimiento de cola ante un estímulo aversivo (una respuesta nociceptiva espinal). La administración intraperitoneal produce efectos opuestos, sobre la actividad antinociceptiva de la morfina. Los efectos de la apomorfina sobre la acción antinociceptiva de la morfina son controvertidos (Kamata

et al, 1986), lo que podría ser debido a que dosis distintas activan preferentemente sobre receptores dopaminérgicos pre o postsinápticos.

Las dosis bajas de apomorfina atenúan la antinocicepción inducida por la morfina, debido a una disminución de la actividad dopaminérgica, como resultado de un estímulo preferente sobre el autorreceptor de dopamina. Las dosis elevadas de apomorfina tienen un efecto de potenciación, debido a un aumento de la actividad dopaminérgica, mediada por la estimulación del receptor post-sináptico. Los antagonistas de la dopamina, bloquean ambos efectos de la apomorfina, sobre la capacidad analgésica de la morfina (Gupta et al, 1989).

5.2.5.5. Emetizante

Apomorfina ha sido ampliamente utilizada para inducir el vómito a dosis de 0'07 mg/kg. Este fenómeno se ha utilizado en el tratamiento de la intoxicación y como emetizante, en el paradigma de condicionamiento clásico (Halvorsen et al, 1978). En este paradigma se utilizaba apomorfina como aversivo químico, fomentando la extinción la conducta de beber y la desensibilización del alcohol (Mc Lellan y Childres, 1985; Schattet y Lal, 1972). Sin embargo, los resultados en el tratamiento del alcoholismo han sido contradictorios (Batel, 1995) y en la actualidad no es utilizada con este fin.

5.2.5.6. Tratamiento de enfermedades psiquiátricas

Antes de la difusión masiva de los fármacos antipsicóticos se utilizaba apomorfina en el tratamiento de múltiples trastornos neuropsiquiátricos (Lal y de la Vega, 1975).

La apomorfina se utilizó, por sus efectos sedantes en el tratamiento, de cuadros maniacos y psicóticos (Corsini et al, 1981). Incluso se propuso el uso de apomorfina, por sus posibles efectos directos antipsicóticos, como antimaniaco y antipsicótico, (Tamminga et al, 1978; Corsini et al, 1977). Sin embargo los resultados de los estudios fueron contradictorios y requerían el uso de dosis elevadas, entre 2'5 y 7'5 mg al día o incluso hasta 120 mg por vía oral, lo que generaba múltiples efectos

secundarios (Hollister, 1981). Otros autores señalaron que la apomorfina no tenía propiedades antiesquizofrénicas, pero sí antimaníacas (Corsini et al, 1981). En estudios posteriores tampoco se detectó mejoría de los síntomas esquizofrénicos ni de la discinesia tardía (Levy et al, 1984). A pesar de ello, uno de sus análogos la N-N propil-norapomorfina, fue comparado con placebo en unidosis en 9 pacientes esquizofrénicos y se describió que mejoraba la BPRS. Sin embargo, a corto plazo (3 semanas) y tras administraciones repetidas la eficacia desaparecía (Tamminga et al, 1986).

Incluso, se ha hipotetizado que apomorfina podría producir un empeoramiento de la sintomatología psicótica, a pesar de que tras su administración se había observado mejoría transitoria de 20 a 60 minutos, que fue atribuida a una estimulación de los receptores presinápticos de la dopamina (Lal et al, 1988). En la actualidad se acepta que su utilidad como antipsicótico no ha sido demostrada (Lal et al, 1988) y no se utiliza con ese objetivo (Tamminga, 2002).

También, la apomorfina se utilizó en el tratamiento del alcoholismo, ya que se hipotetizó que podría tener un efecto *anticraving*, a dosis de 1 mg, hasta, 3 veces al día (Lal y de la Vega, 1975), lo que tampoco ha sido confirmado.

5.2.6. APOMORFINA EN LA EVALUACIÓN DEL SISTEMA DODOPAMINÉRGICO

La evaluación de las distintas respuestas hormonales, y de los bostezos son procedimientos sencillos y éticos para evaluar la sensibilidad del estado dopaminérgico en humanos (Lal et al, 2008,1987; Guardia et al, 2002; Casas et al 1994; Guardia, 1993; Blin et al, 1990, 1988; Hughes et al, 1990; Rascol et al, 1990; Szechtman et al, 1986; Gower et al, 1984; Corsini et al, 1981). La apomorfina ha sido utilizada en el estudio del sistema dopaminérgico en voluntarios sanos (Lal et al, 2008), en pacientes con enfermedades neurológicas (Hughes et al, 1990; Rascol et al, 1990) o psiquiátricas, en pacientes adictos (Guardia et al, 2002; Casas et al 1995, 1994; Guardia, 1993) y en pacientes esquizofrénicos (Cleghorn et al, 1991).

5.2.6.1. Voluntarios sanos

En voluntarios se ha utilizado como medida del sistema dopaminérgico, estudiándose la sensibilización y la tolerancia. Para ello, se ha comparado 7 inyecciones de suero fisiológico con 7 inyecciones de clorhidrato de apomorfina (0'007 mg/kg sc) en intervalos de dos horas. Doce horas después de la última inyección todos los voluntarios recibieron una inyección de apomorfina. Se estudió los niveles de las hormonas (GH, PRL y CRL), la somnolencia medida por el "Sleepiness Rating Scale" y se registraron los bostezos. La liberación de GH decrecía, tras las distintas inyecciones de apomorfina, comparado con los que recibían suero fisiológico. El número de bostezos disminuía progresivamente en el grupo que recibía apomorfina. Los niveles de PRL, CRL y somnolencia no variaban. Por ello, se ha sugerido que con apomorfina se puede inducir tolerancia aguda dopaminérgica, que puede ser evaluada mediante la respuesta de GH y los bostezos (Lal et al, 2008). Se ha concluido que la administración de apomorfina es un paradigma seguro, para examinar la plasticidad del sistema dopaminérgico en humanos (Lal et al, 2008).

5.2.6.2. Pacientes esquizofrénicos

La hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia postula una alteración de la actividad dopaminérgica en algunas áreas del cerebro (Stahl, 2002):

- Sistema mesolímbico, en el que se ha descrito hiperactividad del sistema dopaminérgico, lo que se ha relacionado con la aparición de síntomas positivos.
- Sistema mesocortical, en el que se asociado la hipofunción dopaminérgica con la aparición de síntomas negativos.

- Sistema nigro-estriatal, que ha sido implicado en la aparición de efectos secundarios extrapiramidales: distonia, acatisia, parkinsonismo y discinesias tardías.
- Sistema túbero infundibular, que ha sido implicado en la aparición de efectos secundarios hormonales, por estar implicado en la regulación de la PRL.

Se ha utilizado la apomorfina para medir el estado dopaminérgico en pacientes afectos de esquizofrenia. Dosis bajas de apomorfina, con gran afinidad por el autorreceptor DA y pocas interacciones con otros sistemas producen una disminución del turnover de DA en las neuronas dopaminérgicas y de la concentración de los metabolitos deaminados de la DA en el plasma, como es el ácido homovanílico (HVA). En estos pacientes se ha evaluado la respuesta hormonal tras la administración de apomorfina. A dosis de 0,75 mg sc se detecta una disminución de los niveles de PRL plasmática y de HVA en líquido cefalorraquídeo y un aumento de los niveles de GH (Levy et al, 1984). También se ha estudiado la respuesta del metabolismo cerebral, tras la administración de apomorfina, intentando diferenciarla de las personas normales (Cleghorn et al, 1991)

5.2.6.3. Pacientes Drogodependientes

La Apomorfina ha sido utilizada como marcador de riesgo en pacientes drogodependientes, en lo que se ha denominado el Test de Apomorfina (Guardia et al, 2002, Casas et al, 1995) o para estudiar las alteraciones cognitivas en adictos (Schellekens et al, 2009). Ver apartado 5.4.7.

5.3 BOSTEZO

5.3.1. DEFINICIÓN DE BOSTEZO

El bostezo es una conducta que se puede observar en los vertebrados y todos los mamíferos (Blin et al, 1990). Bostezar es un comportamiento fisiológico, una estereotipia emocional que indica el proceso de homeostasis de los mecanismos de regulación de los ritmos, tales como dormir/despertar, el hambre y la saciedad o el apareamiento/relajación, generado por el diencéfalo (Walusinski, 2009).

Es una conducta frecuente en personas y animales que aparece en diferentes contextos y estados fisiológicos y su alteración revela trastornos (Walusinski, 2009). En fetos, el bostezar indica un progreso armónico en el desarrollo tanto del tronco cerebral, como de la función neuromuscular periférica. La falta de bostezo fetal, con frecuencia asociada a la falta de la deglución, puede ser una clave para predecir la disfunción del tronco cerebral después del nacimiento (Walusinski, 2010).

El patrón fisiológico de bostezos, en humanos, es presentar un pico de bostezos postdespertar y un nuevo incremento a lo largo de la tarde y noche antes de irse a la cama (Millen et al, 2010). En animales, los bostezos son mayores en las últimas horas de luz y las primeras de oscuridad (Anias et al, 1984).

En humanos, se ha demostrado que el bostezo es contagioso (Walusinski et al, 2010; Guggisberg et al, 2010; Arnott et al, 2009; Schürmann et al, 2005; Platek et al, 2003), aunque parece que los niños pequeños no han desarrollado la capacidad de ser contagiados por el bostezo de otros, ni siquiera de sus cuidadores (Millen et al, 2010).

Los bostezos también son contagiosos en primates (Palagi et al, 2009; Campbell et al, 2009) y posiblemente en otras especies como perros (Walusinski et al, 2010). En este sentido, se ha descrito que incluso pueden ser contagiados de los humanos a los perros (Joly-Mascheroni et al, 2008).

Se ha definido el bostezo como la conducta involuntaria de abrir la boca, seguida de una profunda inspiración, antes de volver a cerrarla (Blin et al, 1990; 1988). El bostezo es un movimiento paroxístico involuntario que consta de tres fases (Barbizet, 1958):

- inspiración activa, con la boca abierta, se produce una dilatación de la faringe-laringe y del tórax, junto con un descenso del diafragma.
- acmé, con la apertura máxima de la boca y la máxima dilatación faríngea y torácica. Se puede acompañar de secreción de lágrimas y desperezamiento.
- espiración pasiva que es lenta y ruidosa y se inicia tras el cese brusco de la inspiración.

La duración del bostezo es de unos 7 segundos en total. El bostezo puede ser reprimido en la primera fase de inspiración activa, suele presentarse en grupos de 2 o 3, separados entre ellos por espiraciones normales.

Otros autores lo han conceptualizado como un evento semi-voluntario, que puede ser dividido en tres fases: una fase de inspiración larga, una cumbre breve y una espiración rápida (Daquin et al, 2001).

En animales y en humanos el bostezo se ha asociado con el alargamiento del pene y la erección (Argiolas y Melis, 1998; Argiolas et al, 1993). En humanos se ha asociado también con el parpadeo (Blin et al, 1990), y con el desperezamiento, aunque este no va siempre asociado al bostezo e incluso puede aparecer por separado del mismo, por ejemplo, tras un rato en la misma posición.

El bostezo está asociado con la transición entre el sueño y la vigilia, con el apetito y la saciedad y con los cambios emocionales (Walusinski, 2009). También los bostezos pueden ser un efecto secundario del tratamiento con fármacos serotoninérgicos o dopaminérgicos (Walusinski, 2009; Blin et al, 1988) o en

desintoxicación de opiáceos (Walusinski, 2009; Dourish y Cooper, 1990; Appenzeller, 1969), o de cafeína (Walusinski, 2009). La producción de bostezos se altera, en pacientes que padecen enfermedades del SNC, aunque en la práctica diaria, bostezar es un síntoma que generalmente se descuida (Walusinski, 2009).

5.3.2. FUNCIONES DEL BOSTEZO

No se conoce la función o utilidad exacta del bostezo (Daquin et al, 2001; Argiolas y Melis, 1998). Es un tema muy controvertido, se ha planteado que sus funciones originales eran fisiológicas y posteriormente adquirieran una función comunicativa (Gallup, 2010) o lo contrario que tuvieran una función social, inicialmente comunicativa (Guggisberg et al, 2010).

El bostezo puede ser inducido por la imitación (Arnott et al, 2009; Blin et al, 1990) y es contagioso (Walusinski, 2010, 2010b; Schürmann et al, 2005; Platek et al, 2003). Lo que se ha denominado bostezo por imitación, es el que se produce por contagio de otra persona. Aunque se ha planteado que el bostezo es un reflejo (Aloe, 1994), ósea una respuesta automática de imitación, requiere cierto grado de comprensión (procesamiento) (Schürmann et al, 2005).

La aparición de bostezo espontáneo se ha relacionado con estados de somnolencia, con la ingesta (antes o después de dormir o comer), con la fatiga, el aburrimiento y con las variaciones circadianas.

Tanto la somnolencia (Gallup, 2010; Daquin et al, 2001) como la percepción subjetiva de sueño influye en la producción de bostezos (Gallup, 2010).

En relación a la ingesta, se ha descrito que en animales el ayuno prolongado disminuye el número de bostezos inducidos por algunas drogas (Nasello et al, 1995). En humanos el bostezo puede ser inducido por el hambre (Blin et al, 1990), sin embargo el efecto real del ayuno en humanos aun permanece desconocido (Lal et al, 2000).

Se ha relacionado el bostezo con la fatiga (Aloe, 1994) o el cansancio (Blin et al, 1990). También podría ser inducido por el aburrimiento (Blin et al, 1990), o ser una expresión de aburrimiento (Provine tal, 1986), falta de interés o desinterés (Aloe et al, 1994; Barbizet, 1958), indiferencia ante determinadas circunstancias y tendría el valor expresivo de rechazo o en algunos casos, de actitud agresiva (consciente o inconsciente) (Barbizet, 1958).

En relación a las variaciones circadianas el patrón fisiológico de bostezos, en humanos, es un pico de bostezos postdespertar y un nuevo incremento a lo largo de la tarde y noche antes de irse a la cama (Millen et al, 2010). En roedores se conoce que hay variaciones circadianas, tanto en la producción de bostezos espontáneos (Anias et al, 1984), como en los inducidos por apomorfina (Nasello et al, 2003,1995; Anias et al, 1984). En humanos también existen diferencias circadianas en las la producción de bostezos inducidos por fármacos, ya que se producen más por la mañana que por la tarde (Lal et al, 2000).

Dado que el bostezo aparece en diversos estados fisiológicos y contextos, se ha planteado que tiene distintas utilidades, en las diferentes especies. En humanos las funciones atribuidas al bostezo son múltiples (Tabla, 5).

Tabla 5: Funciones atribuidas al bostezo.

- Comunicativa
- Oxigenación del cerebro
- Impedir el colapso pulmonar
- Alterar la hemodinámica cerebral
- Termorregulación
- Marcador de respuesta al estrés

5.3.2.1. Función comunicativa social “communication hypothesis”

Se ha hipotetizado que bostezar tiene un papel importante para la comunicación social (Daquin et al, 2001). El bostezo puede tener una función comunicativa y forma

parte de un fenómeno de atribución del estado mental de los otros (Platek et al, 2003). La teoría comunicativa se ha fundamentado en que el bostezo es contagioso (Schürmann et al, 2005; Platek et al, 2003) y se puede inducir observando, pensando o leyendo sobre él (Provine, 1986) o escuchándolo (Arnott et al, 2009).

Para evaluar esta teoría se han realizado distintos experimentos. Se ha evaluado la susceptibilidad al contagio del bostezo con una tarea de reconocimiento de caras. El adecuado reconocimiento se relaciona con el bostezo contagioso y negativamente con los rasgos esquizotípicos. Ello confirmaría que el bostezo está relacionado con aspectos empáticos (Platek et al, 2003) y concuerda con otros trabajos en los que se ha relacionado la producción de bostezos con el grado de empatía (Arnott et al, 2009).

En personas enfermas de esquizofrenia, en las que la resonancia afectiva está disminuida, se ha evaluado la capacidad para que se les induzcan bostezos. Para estudiarlo se presentaron secuencias de vídeo, de personas bostezando, a 43 pacientes ambulatorios y 45 controles sanos emparejados. Las respuestas producidas fueron grabadas en vídeo, registrándose el contagio de bostezos. Las personas con esquizofrenia, mostraron menores tasas de contagio de bostezos que los controles (Haker et al, 2009).

También apoyaría esta teoría estudios animales en primates y perros. Se ha estudiado la producción de bostezos en monos (chimpancés) y se ha descrito que existen dos tipos de bostezos: el bostezo total y el bostezo modificado. Este segundo tipo sugiere algún grado de control voluntario, ya que tras este tipo de bostezos la conducta de rascarse es mayor (Vick y Paukner, 2010). No se detectaron diferencias sexuales en los chimpancés, aunque los bostezos masculinos eran de mayor intensidad (Vick y Paukner, 2010).

Los monos imitan las conductas de bostezar de otros monos en vivo (Palagi et al, 2009) o viendo animaciones de otros monos, lo que supondría un cierto grado de empatía (Campbell et al, 2009). Cuando se estudia el contagio de los bostezos en vivo, se correlaciona la capacidad de transmitir los bostezos con la proximidad

social, con el nivel de cuidados y por lo tanto con la proximidad emocional, lo que supondría que existen factores de empatía implicados y que el bostezo contagioso supondría una conexión emocional entre los animales (Palagi et al, 2009). Además, los monos hembra presentan especial capacidad para imitar los distintos tipos de bostezos (Palagi et al, 2009). En los trabajos realizados con animaciones, se controlaron factores como el aburrimiento, a lo largo de los experimentos y la especificidad del bostezo, comparándolo con movimientos faciales similares a los bostezos. Con los distintos trabajos realizados en primates, se puede concluir que la capacidad de inducir bostezos podría ser algo menor en chimpancés que en humanos (Campbell et al, 2009).

También los bostezos puede ser contagiados de los humanos a los perros, además estos discriminarían los bostezos de movimiento faciales similares, lo que formaría parte de la coordinación y la comunicación perro-hombre (Joly-Mascheroni et al, 2008).

En trabajos de investigación en humanos en los que se usaba la Resonancia Magnética funcional se ha demostrado que el bostezo inducido mediante la escucha de otros bostezos produce activación del giro frontal inferior posterior derecho (Arnott et al, 2009), y que el ver bostezar aumenta la actividad en el sulcus temporal superior. Dado que esta zona ha sido relacionado con las pistas sociales (Schürmann et al, 2005), su activación apoyaría indirectamente la teoría de la comunicación social.

El origen y la función comunicativa ha sido apoyada por diversos autores (Guggisberg et al, 2010). Aunque actualmente el origen social ha sido cuestionado (Gallup, 2010), afirmándose que esta teoría tiene no tiene base experimental, y que sus predicciones no pueden ser contrastadas, por lo que se ha planteado que lo más parsimonioso es que el valor social sea un hecho derivado de la función fisiológica (Gallup, 2011).

5.3.2.2. Oxigenación del cerebro

El bostezo es un reflejo semi-voluntario que aumenta la vigilancia y los objetivos, que se produce cuando hay somnolencia (Daquin et al, 2001). Se ha hipotetizado que el bostezo es un reflejo central y periférico que tiene como objetivo revertir la hipoxia o hipoxemia cerebral (Aloe, 1994). En animales se ha demostrado que la hipoxia del núcleo paraventricular, puede producir bostezos (Kita et al, 2000). En este sentido se podría interpretar el bostezo como un reflejo de defensa del “Arousal” (Askenasy, 1989), ya que produciría oxigenación de ciertas áreas cerebrales. En chimpancés solo aumentaría el “arousal” tras la producción del bostezo modificado (Vick y Paukner, 2010).

Cuando se ha estudiado, con resonancia magnética funcional, personas viendo bostezos u otros movimientos de la boca, se ha demostrado que específicamente ver bostezos aumenta el nivel de oxigenación cerebral en el sulcus temporal posterior derecho superior y bilateralmente en el sulcus temporal anterior superior (Schürmann et al, 2005). Además, los sujetos que autoinformaban de tener tendencia a bostezar al ver las imágenes covariaban negativamente con la activación de la región periamigdalal izquierda, sugiriendo una conexión entre el contagio del bostezo y la activación amigdalal (Schürmann et al, 2005). También se conoce que la inducción del bostezo, mediante la escucha de otros bostezos produce, activación del giro frontal inferior posterior derecho (Arnott et al, 2009).

5.3.2.3. Impedir el colapso pulmonar

Otra de las funciones atribuidas al bostezo es el impedir que se colapsen zonas del pulmón con aireamiento deficiente, de una manera similar a los suspiros (Guardia, 1993).

5.3.2.4. Cambios de la hemodinámica cerebral

El bostezo produciría una compresión de la vena yugular interna por el músculo omohioideo, lo que modificaría la hemodinámica cerebral (Patra et al, 1988), por lo

que el bostezo sería un predictor de aumento de la actividad cerebral (Baenninger et al, 1996).

5.3.2.5. Termoregulación

El bostezo está asociado a la somnolencia, la percepción subjetiva de sueño y al aumento de la temperatura corporal. Por ello, se ha hipotetizado que el bostezo sería un mecanismo de termorregulación cuando fallan otros sistemas (Gallup et al, 2008).

En animales, se ha realizado diversos experimentos para evaluar la teoría de la termorregulación y contrastar la hipótesis de que el bostezo serviría como un mecanismo de enfriamiento del cerebro y de regulación de la homeostasis. Se ha estudiado el cambio de la temperatura en ambiente controlado, describiéndose que con los incrementos de la temperatura se incrementa la producción de bostezos (Gallup et al, 2010). También se estudiado en ratas, implantando electrodos que registran la temperatura cerebral antes durante y después del bostezo. Se detectaba que los bostezos se producen cuando la temperatura cerebral aumenta y que al terminar el bostezo la temperatura se ha regulado de nuevo (Shopu-Knox et al, 2010).

En humanos, esta hipótesis se sustenta en dos hechos: enfermedades relacionadas con alteraciones de la termorregulación como la esclerosis múltiple, las migrañas, la epilepsia, el estrés y ansiedad y la esquizofrenia han sido relacionadas con la producción de bostezos atípicos (Gallup et al, 2008). Por otra parte, el exceso de bostezos se presenta en enfermedades que aumentan la temperatura corporal o cerebral como en daño del SNC, privación de sueño o tras al consumo de algunos ISRS (Gallup et al, 2009; Gallup et al, 2008). Sin embargo, esta teoría también ha recibido críticas, en las que se afirma que el bostezo es poco probable que cause una disminución significativa de la temperatura en humanos (Elo, 2011) o que esta teoría sea suficiente para explicar el origen del bostezo (Guggisberg et al, 2010).

5.3.2.6. Marcador de respuesta al estrés

Se ha relacionado los bostezos con el estrés. Se ha hipotetizado que el bostezo puede ser un marcador de recuperación del estrés agudo y puede estar asociado a una inhibición del metabolismo de la dopamina cerebral. El bostezo y el desperezamiento pueden señalar el final de una experiencia estresante o un estado de concentración prolongada (Dourish et al, 1989). En trabajos de experimentación animal se han relacionado la inducción de estrés y los bostezos, ya que su producción puede ser alterada en función del tipo de estrés aplicado. Si es continuo, (inmovilización) los bostezos disminuyen y si es intermitente, (luces parpadeantes) aumentan (Tufik et al, 1995). Por ello, también se ha hipotetizado que el bostezo es un patrón de respuesta estereotipada, que actúa como estímulo liberador, que tuvo una función mayor en el desarrollo filogenético de las especies (Provine, 1986).

Todas las teorías expuestas no son necesariamente excluyentes, posiblemente tanto el origen como el significado del bostezo debe ser explicado mediante la combinación de algunas de ellas.

5.3.3. SUSTRATO ANATÓMICO DEL BOSTEZO

En el hombre, el sustrato anatómico del bostezo aún no se conoce totalmente. Inicialmente se propuso, la implicación del estriado, del bulbo y del hipotálamo (Heusner, 1946). Estudios posteriores describieron que eran las zonas hipotalámicas y estriatales los sustratos neurobiológico del bostezo (Gessa y cols, 1967). Ulteriormente, se planteo que las zonas implicadas eran el interior del núcleo hipotalámico ventromedial, y los núcleos posterior y lateral del hipotálamo y el cuadado, ya que estas regiones estarían implicadas en el control del bostezo inducido por los agonistas dopaminérgicos (Bertolini y Gessa, 1981).

En la actualidad, se acepta que el sustrato anatómico del bostezo esta en el hipocampo y el hipotálamo (Goessler et al, 2005). Se ha implicado de manera especial al núcleo paraventricular del hipotálamo (Walusinski, 2009; Argiolas y Melis, 1998). En dicho núcleo están las neuronas oxitonenérgicas, que proyectan a áreas

cerebrales fuera del hipotálamo. Estas neuronas son excitadas por dopamina, amino ácidos excitatorios y oxitocina, facilitando el bostezo mediante la liberación de oxitocina en otros puntos (hipocampo, puente, médula oblongata). El bostezo puede ser antagonizado por péptidos opiáceos (Kita et al, 2006; Argiolas y Melis, 1998) o por el GABA (Kita et al, 2006). Además los bostezos pueden ser inhibidos, tras una lesión eléctrica, del núcleo paraventricular del hipotálamo (Walusinski, 2009).

5.3.4. NEUROFISIOLOGÍA

La fisiología del bostezar es compleja y el conocimiento de sus mecanismos aún es incompleto (Collins y Eguibar, 2010). El bostezar está en gran medida controlado por el sistema dopaminérgico (Daquin et al, 2001), además de este sistema los principales sistemas implicados en el bostezo son el colinérgico y el oxitocinérgico (Argiolas y Melis, 1998; Aloe, 1994).

Parecen existir tres vías distintas implicadas en la producción del bostezo que convergen en el sistema colinérgico. La vía oxitocinérgica, la vía de los neuropéptidos y la, menos conocida, vía serotoninérgica (Collins y Eguibar, 2010).

La dopamina puede activar la producción de oxitocina en el núcleo paraventricular del hipotálamo. La oxitocina puede activar la transmisión colinérgica en el hipocampo y, por último, la acetilcolina podría inducir el bostezo a través de los receptores muscarínicos (Daquin et al, 2001).

Sin embargo, dada la complejidad de la fisiología del bostezo se ha implicado en su producción, modulación y facilitación, múltiples sistemas de neurotransmisión cerebral (Tabla 6). Entre los sistemas y neurotransmisores que se han descrito, se puede destacar a los amino ácidos excitatorios, la serotonina, (Daquin et al, 2001; Argiolas y Melis, 1998), el óxido nítrico, que jugaría un papel como segundo mensajero, (Argiolas y Melis, 1998) el GABA (Daquin et al, 2001; Argiolas y Melis, 1998), el glutamato (Daquin et al, 2001), la noradrenalina, los neuropéptidos (por ejem neurotensina) (Daquin et al, 2001; Argiolas y Melis, 1998), el LH-RH (Argiolas y

Melis, 1998) y el sistema adrenocorticotopinérgico (ACTH) (Daquin et al, 2001; Argiolas y Melis, 1998; Aloe, 1994).

El bostezo se produce por una liberación de acetilcolina, que está bajo control inhibitorio de las neuronas dopaminérgicas. El efecto desinhibidor de las neuronas dopaminérgicas puede generarse por la activación de los autorreceptores, inducido por dosis bajas de dopamina, o por la estimulación de los receptores colinérgicos postsinápticos. El bloqueo de los receptores postsinápticos provoca el mismo efecto. Parece que el estriado sería la zona donde se produciría la interconexión dopamina-acetilcolina (Guardia, 1993).

Sin embargo, hay diferencias en el bostezo inducido, cuando se actúa sobre el sistema colinérgico que cuando se actúa sobre el dopaminérgico. El bostezar inducido, potenciando la transmisión colinérgica es más elevado los primeros días de vida y tiende a disminuir a partir del séptimo día (Holmgren y Urba-Holmgren, 1980). A diferencia del bostezo inducido por agonistas dopaminérgicos, que no aparece hasta los 11-15 días de edad y es máximo en las ratas adultas (Guardia, 1993). La principal diferencia entre el bostezo inducido por los agonistas dopaminérgicos o colinérgicos es que el síndrome dopaminérgico incluye el componente de "arousal sexual" ("*grooming*" del pene erección, eyaculación), mientras que el síndrome colinérgico no lo produce (Gower et al, 1984; Holmgren et al, 1985).

Tabla 6: Sistemas y neurotransmisores implicados en la modulación del bostezo

Facilitación del bostezo	sistema dopaminérgico, dosis bajas sistema acetilcolinérgico sistema oxitocinérgico sistema serotoninérgico óxido nítrico péptidos relacionados con adrenocorticotropina (ACTH) aminoácidos excitatorios
Inhibición del bostezo	sistema dopaminérgico, dosis altas opiáceos GABA sistema noradrenérgico

Basado en: Collins y Eguibar, 2010 y Argiolas y Melis, 1998.

5.3.4.1. Bostezo y sistema colinérgico

Los fármacos que facilitan la neurotransmisión colinérgica a nivel central, inducen el bostezo.

El bostezar fisiológico está mediado por la acetilcolina endógena, este sistema se ha relacionado especialmente con la protrusión de la lengua y los movimientos bucales masticatorios (Ushijima et al, 1984). Este sistema es la vía final común de todos los sistemas implicados en la producción del bostezo (Collins y Eguibar, 2010).

Para estudiar la implicación del sistema colinérgico y sus características se han utilizado fármacos agonistas y antagonistas. Pequeñas dosis de pilocarpina (agonista colinérgico) (Urba-Holmgren et al, 1977) o flostigmina (inhibidor de la acetilcolinesterasa) administradas en ratas jóvenes, pueden inducir el bostezo (Tamaddonfard et al, 2008; Urba-Holmgren et al, 1977). El bostezar inducido por fisostigmina es más elevado los primeros días de vida y tiende a disminuir a partir del séptimo día (Holmgren y Urba-Holmgren, 1980).

Los efectos colinérgicos son mediados por los receptores centrales, la neostigmina, (agonista colinérgico periférico) no induce el bostezo (Urba-Holmgren et al, 1977).

Los receptores muscarínicos, especialmente los M1 han sido señalados como los responsables de la activación motora final, que produce el bostezo (Collins y Eguibar, 2010). Los agonistas muscarínicos los activan (Fujikama et al, 1996). El bostezo resulta inhibido por el antagonista muscarínico escopolamina. Los movimientos bucales masticatorios más frecuentes (40 respuestas por minuto) pueden ser un índice de la actividad agonista muscarínica central en las ratas (Guardia, 1993; Ferrari et al, 1963).

Los receptores histaminérgicos también intervienen en la producción del bostezo, ya que la administración de histamina induce bostezos (Tamaddonfard et al, 2008). Por otra parte, los antagonistas histaminérgicos H1 (clorfeniramina) o H2 (ranitidina)

inhiben los bostezos producidos por histamina, especialmente el primero (Tamaddonfard et al, 2008).

El bostezar y las conductas asociadas inducidas por agonistas colinérgicos son sensibles a tratamientos con fármacos de acción histaminérgica. La histamina potencia los bostezos inducidos por fisostigmina y los antagonistas histaminérgicos H1 (clorfeniramina) o H2 (ranitidina) los bloquean (Tamaddonfard et al, 2008). La atropina (antagonista muscarínico) bloquea los bostezos producidos por la histamina, y el antagonista histaminérgico H1 clorfeniramina, bloquea los bostezos inducidos por histamina y pero no potencia el bloqueo producido por ranitidina (Tamaddonfard et al, 2008).

Los receptores nicotínicos no están implicados, ya que la nicotina no induce bostezo, el antagonista mecamilamina no bloquea el bostezo inducido por pilocarpina o fisostigmina (Ushijima et al, 1984), pero podrían estar implicados en los movimientos relacionados con el bostezo. La protusión de la lengua está mediada por una acción indirecta sobre receptores nicotínicos agonistas. Los movimientos masticatorios que preceden y suceden al bostezar, se bloquean con neurolepticos, escopolamina y 6-OHDA (Ushijima et al, 1984b).

El bostezar y las conductas asociadas inducidas por agonistas colinérgicos son sensibles a tratamientos con fármacos de acción dopaminérgica. Son potenciados por agonistas dopaminérgicos como el espiroderidol y flufenacina (Holgren y Urba-Holmgren, 1980; Yamada y Furukawa, 1980). En ratas que han recibido tratamiento crónico con neurolepticos, los movimientos aumentan por los agonistas colinérgicos y son disminuidos por los anticolinérgicos (Holgren y Urba-Holmgren, 1980). Ello ha sugerido una interacción colinérgica-dopaminérgica. Además, en sentido opuesto los antagonistas muscarínicos, como atropina y escopolamina, inhiben el bostezo inducido por los agentes dopaminérgicos (Tamaddonfard et al, 2008). Los antagonistas dopaminérgicos potencian el bostezo inducido fisostigmina (inhibidor de la acetilcolinesterasa) (Ushijima et al, 1984).

5.3.4.2. Bostezo y sistema dopaminérgico

El sistema dopaminérgico tiene una implicación fundamental en la producción del bostezo.

Los efectos sobre el bostezo del sistema dopaminérgico están mediados por la oxitocina (Collins y Eguibar, 2010). Los bostezos inducidos por los agonistas dopaminérgicos generalmente se acompañan de la protusión de la lengua, movimientos masticatorios, igual que cuando el bostezo es inducido por agentes colinérgicos (Guardia, 1993; Holmgren y Urba-Holmgren, 1980). El bostezar inducido por agonistas dopaminérgicos no aparece hasta los 11-15 días de edad y es máximo en las ratas adultas. El bostezo inducido por agonistas dopaminérgicos incluye un componente sexual, existiendo una importante asociación entre el bostezar y la actividad sexual, inducida por agonistas dopaminérgicos. Ambas respuestas son abolidas por lesiones del estriado, con 6-OHDA o con el pretratamiento con haloperidol (Guardia, 1993).

El bostezo inducido por agonistas dopaminérgicos, es un fenómeno mediado centralmente:

- Resulta bloqueado por los antagonistas dopaminérgicos de acción central (Haloperidol, Pimozide), pero no por los que tienen acción periférica, como la domperidona (Gower et al, 1984; Stahle y Ungerstedt, 1984).
- Las inyecciones cerebrales de agonistas dopaminérgicos inducen bostezos, en las ratas (Dourish et al, 1985).
- Los bostezos inducidos por apomorfina requieren la integridad de la inervación dopaminérgica del estriado.
- Parece que existen mecanismos dopaminérgicos estriatales e hipotalámicos independientes, implicados en la mediación de bostezar.

Sin embargo existe gran interacción entre el sistema dopaminérgico y el colinérgico y con el óxido nítrico. Los bostezos inducidos por agonistas dopaminérgicos son inhibidos por antagonistas dopaminérgicos, que son inhibidores del óxido nítrico, pero no antagonizan los efectos de la oxitocina (Collins y Eguibar, 2010).

El receptor D1 tiene un papel modulador (Scheel-Krüger, 1986) o permisivo-facilitador (Jackson et al, 1989; Longoni et al, 1987). La estimulación de receptores D2 producen bostezos, mientras que los del D1, no lo producen (Gower et al, 1984). La estimulación simultánea de los receptores postsinápticos D1 y D2 reduciría la incidencia de bostezar y aumentaría las esterotípias (Yamada et al, 1990, 1990b).

El receptor D1 tiene un papel modulador (Scheel-Krüger, 1986) o permisivo-facilitador (Jackson et al, 1989a; Longoni et al, 1987). La estimulación de receptores D2 producen bostezos, mientras que los del D1, no lo producen (Gower et al, 1984). La estimulación simultánea de los receptores postsinápticos D1 y D2 reduciría la incidencia de bostezar y aumentaría las esterotípias (Yamada et al, 1990).

Por otra parte, el antagonista selectivo D2 sulpiride, es un potente bloqueador del bostezar inducido por agonistas DA, mientras que el antagonista D1 SCH 23390, no tiene efecto sobre dichas respuestas (Serra et al, 1986).

Para que se produzca el bostezo se necesita la activación de los receptores D2, en el núcleo paraventricular del hipotálamo. Sin embargo, existe controversia sobre si son receptores D2 pre o postsinápticos los implicados en la producción del bostezo (Stahle et al, 1992, 1990, 1989). También, se ha implicado a los receptores D3, ya que los fármacos agonistas de este receptor producen bostezos (Collins et al, 2005) y los antagonistas los inhiben (Collins y Eguibar, 2010).

Las dosis elevadas de agonistas de dopamina producen hiperactividad, olfateo estereotipado, encamarse y movimientos orales, que están mediados por los receptores postsinápticos de dopamina, localizados en el estriado y núcleo accumbens (Kelly et al, 1975; Ernst, 1967). Dosis bajas del agonista dopaminérgico apomorfina inducen bostezos, y dosis altas lo inhiben (Urba-Holmgren et al, 1982).

Ello confirmaría que el bostezar implica la activación de una población de receptores más sensibles a los agonistas dopaminérgicos, que los receptores postsinápticos (Dourish y Cooper, 1990).

En este sentido, se ha afirmado que el bostezo está mediado por la activación de los receptores presinápticos de dopamina (Mogilnicka y Klimek, 1977). Los receptores presinápticos, están localizados en los cuerpos celulares, dendritas, axones y terminales presinápticos de las neuronas dopaminérgicas (Carlsson, 1975). Los autorreceptores de dopamina inhiben la síntesis y la liberación, disminuyendo funcionalmente la transmisión dopaminérgica cerebral (Carlsson, 1975).

Todo ello ha sugerido, que el bostezo puede ser un útil índice de la activación de los autorreceptores de dopamina del cerebro (Dourish y Cooper, 1990, Gower et al, 1984; Stahle y Ungerstedt, 1984). Existiría una correlación, entre la potencia de los fármacos, para inducir el bostezo, y su potencia como activador del autorreceptor de dopamina. La liberación de dopamina está asociada a lo novedoso y activaría los receptores postsinápticos. Sin embargo, la disminución de los niveles de dopamina atenúa las respuestas conductuales inducidas por lo novedoso y produce en efecto sedativo que lleva al descanso y al bostezar (Dourish y Cooper, 1990).

Como conclusión, se podría afirmar que bostezo inducido por agonistas dopaminérgicos parece generado por la activación de autorreceptores dopaminérgicos, que producen reducción de la síntesis y liberación de dopamina. Sin embargo, se ha cuestionado la mediación de los autorreceptores de DA (Serra et al, 1986, Stahle y Understedt, 1984, Gower et al, 1984) y se apunta la importancia de los receptores postsinápticos en animales (Serra et al, 1987) y en humanos (Lal et al, 1989). Incluso existen autores que han señalado que los receptores D2 postsinápticos son los medidores del síndrome de sedación y del bostezo (Scheel-Krüger, 1986).

Tabla 7: Agonistas dopaminérgicos que producen bostezo.

Fármacos	Autores
Apomorfina y amantadina, a dosis bajas. Pirebedil, nomifensina, l-dopa, a dosis bajas. Lisuride, pergolide, lergotriple (+/-)-3-PPP, bromocriptina	Mogilnicka y Klimek, 1977
Agonistas dopaminérgicos selectivos del autorreceptor: (+/-)-3-PPP, TL-99, B-HT	Gower et al, 1984 Mogilnicka et al, 1984. Clark et al, 1985
Agonistas D2 selectivos y potentes (SN19), a dosis de 100 microgramos/Kg	Matsumoto et al, 1984
Agonistas D3: pramipexol, Pd-128,907, 7-OH DPAT, quinpirole, quinalone	Collins et al, 2005 Collins, y Eguibar, 2010

Por otra parte, el bloqueo de los receptores de dopamina anula las respuestas inducidas por los agonistas dopaminérgicos (Tabla 8), pero no la inducida por oxitocina. El bostezo puede ser prevenido por un pre-tratamiento con pequeñas dosis de antagonistas dopaminérgicos (Gower et al, 1984; Protais et al, 1983; Mogilnicka y Klimek, 1977) (Tabla 8).

Tabla 8: Antagonistas dopaminérgicos que bloquean el bostezo.

Fármacos antagonista selectivos	Autores
Del autorreceptor de dopamina, (+) AJ 76, bloquea el bostezar inducido por apomorfina	Dourish et al, 1989
Del receptor D2, spiperona, bloquea el bostezo producido por el agonista SND 919	Matsumoto et al, 1989, 1989b
Del receptor D2, sulpiride, es un potente bloqueador del bostezo inducido por agonistas DA	Serra et al, 1986

5.3.4.4. Bostezo y oxitocina

La oxitocina es un péptido neurotransmisor que ha sido relacionado con la modulación de la memoria, los procesos de aprendizaje, la conducta maternal, y es un precursor de los neuropéptidos, relacionados con la actividad conductual.

La oxitocina está muy implicada en la producción del bostezo (Melis et al, 1992, 1989; Argiolas et al, 1989, 1988). La oxitocina es el agente más potente para producir bostezos, ya que tiene una potencia 500 veces mayor que el ACTH y la alfa-MSH, para inducir el bostezo la erección del pene, en las ratas. La inducción de

bostezos por oxitocina es distinta, de la vía que utilizan los neuropéptidos (Argiolas et al, 1987).

Las inyecciones de oxitocina en el núcleo paraventricular y en el hipocampo producen bostezos, que pueden ser bloqueados por los antagonistas de oxitocina (Collins y Eguibar, 2010; Melis et al, 1989)

El bostezo y la erección del pene, inducidos por apomorfina, se deben a una liberación de oxitocina en el núcleo para ventricular del hipotálamo o de las estructuras de alrededor (Melis et al, 1989). La inyección de antagonistas de oxitocina anula las respuestas inducidas por apomorfina, lo que sugeriría que el efecto de la apomorfina esta medicado por la oxitocina endógena (Melis et al, 1989). Sin embargo, los bostezos inducidos por apomorfina solo se pueden antagonizar por antagonistas de la oxitocina, si se administran fuera del núcleo paraventricular (Collins y Eguibar, 2010).

5.3.4.4. Bostezo y sistema serotoninérgico

La serotonina tienen un papel facilitador de los bostezos (Marini, 1981). El sistema serotoninérgico presenta interacciones con el dopaminérgico y con el colinérgico. Sin embargo, actualmente, es el sistema más desconocido (Collins y Eguibar, 2010).

En algunos animales (gatos, monos) los agonistas serotoninérgicos LSD y N, N-dimetiltriptamina inducen el bostezo, lo que puede ser bloqueado por el antagonista serotoninérgico metisergida (Marini, 1981). La estimulación de las neuronas del rafe dorsal tiene una potente acción inhibitoria sobre las neuronas estriatales. Este efecto es antagonizado por metisergida, que bloquea los receptores postsinápticos de la serotonina (Yamada y Furukawa, 1980). Clínicamente se han descrito bostezos repetidos asociados con la administración de fármacos inhibidores de la recaptación de serotonina como clomipramina (Mc Lean et al, 1983) o con los ISRS (Beale y Murphree, 2000). De este grupo los primeros pacientes que presentaban bostezos inducidos se describieron tras la administración de fluoxetina (Pae et al, 2003; Beale y Murphree, 2000; Klein, 1989), en algún caso se asociaba a ingurgitación clitoridea

y orgasmo (Klein, 1989). Sin embargo, este efecto se ha considerado como una respuesta idiosincrática, ya que habitualmente fluoxetina produce disminución de la actividad sexual (Pae et al, 2003; Klein, 1989). Los bostezos inducidos por fluoxetina han sido revertidos ciproheptadina (Cohen, 1992).

También se ha informado de casos anecdóticos de otros fármacos que actúan inhibiendo la recaptación de serotonina como sertralina (Beale y Murphree, 2000), citalopram (Pal y Padala, 2009), escitalopram (Gutiérrez-Álvarez, 2007), venlafaxina (Chen et al, 2009) o duloxetina (De las Cuevas et al 2007). Se ha informado de una relación dosis-dependiente entre el citalopram y la producción de bostezos (Pal y Padala, 2009).

Existe gran relación entre el sistema dopaminérgico y el serotoninérgico en la producción de bostezos. La activación serotoninérgica y la inhibición dopaminérgica pueden actuar concomitantemente, en el bostezo inducido por fármacos, en los gatos (Okuyama et al, 1987). El sistema serotoninérgico tiene una función moduladora. Los receptores 5-HT de las terminales de las neuronas dopaminérgicas del estriado tienen una misión similar a los autorreceptores, inhibir la liberación de DA. La metisergida, un antagonista de la serotonina, suprime el bostezar inducido por alfa-MSH o por piribedil, a través de la desinhibición de las neuronas dopaminérgicas, ya que el aumento de la liberación de dopamina previene el bostezo (Yamada y Furukuwu, 1980).

También existe relación entre el sistema colinérgico y serotoninérgico en la producción de bostezos. El inhibidor de la recaptación de serotonina, Lu 10-171, potencia el bostezo inducido por fisostigmina, a dosis que por sí sola no tiene efecto sobre la conducta (Urba-Holmgren et al, 1979).

5.3.4.5. Bostezo y sistema opioide

Es ampliamente conocido que la producción de bostezos se incrementa durante la abstinencia de opiáceos y en algunos tratamientos de desintoxicación. La estimulación de los receptores mu-opiáceos, implica la producción de bostezos

(Collins y Eguibar, 2010). Las acciones, sobre el bostezo, del sistema opiáceo están mediadas por el sistema dopaminérgico.

En función de cómo sea la interacción y la activación del sistema dopaminérgico, de los opioides, y de que actúen sobre las neuronas postsinápticas, o sobre los autorreceptores, el efecto que predominará será el excitatorio o el inhibitorio (Guardia, 1993). Los agonistas opioides bloquean los bostezos, esta acción se ha relacionado con la interacción entre el sistema opioide y el dopaminérgico y la oxitocina (Collins y Eguibar, 2010). Además, los agonistas opiáceos modifican la acción de fármacos que actúan sobre receptores dopaminérgicos. La morfina puede mimetizar los efectos de una dosis baja de apomorfina (inferior o igual a 0´1 mg/kg) (Hernandez et al, 1982). Los antagonistas opiáceos también modifican los efectos conductuales de la apomorfina (Monn et al, 1980). Además, la administración de naloxona 1mg/kg, previa a la apomorfina (0´075 mg/kg) produce disminución de la frecuencia y alteración del “timing” de bostezar inducido por apomorfina, y de la frecuencia de desperezarse y potencia la demora de “grooming” del cuerpo, pero no afecta a la hipoactividad inducida por apomorfina (Szechtman, 1986).

Todo ello sugiere que, en algunos circuitos los opioides endógenos, interactúan con los mecanismos dopaminérgicos autoreguladores. La naloxona modifica no solo el bostezar y el desperezarse, sino también las características temporales del bostezo (Szechtman, 1984).

5.3.4.6. Bostezo y los péptidos hormonales

Múltiples péptidos como el ACTH, la hormona melanoestimulante (MSH), etc influyen en la aparición de bostezos (Collins y Eguibar, 2010).

Inicialmente fue descrito que, en perros, una hora después de la administración intracistéal de ACTH, aparecían una serie de bostezos y conductas de desperezamiento recurrentes. Esta conducta persistía durante 24-72 horas, dependiendo de la cantidad administrada (Ferrari y cols, 1955). En ratas el “grooming” excesivo es un importante rasgo del síndrome inducido por el ACTH. En

estos animales, la administración intracisteal de ACTH y beta-MSH, produce bostezos, erección del pene y estiramiento (Ferrari et al, 1963), por lo que se asoció la activación sexual con el bostezar inducido por péptidos.

Los estudios lesionales han permitido diferenciar los dos componentes inducidos por ACTH: el bostezar y la activación sexual. Las lesiones pre-ópticas producen abolición de la erección y del “*grooming*” del pene, pero no afectan al bostezar (Bertolini y Gessa, 1981).

Las principales zonas de actuación del ACTH, en el cerebro, son las áreas hipotalámicas que rodean el tercer ventrículo y el núcleo caudado. Las respuestas más intensas de bostezar y desperezarse, se observan cuando la inyección de ACTH se hace en el interior del núcleo hipotalámico ventromedial, en los núcleos posterior y lateral del hipotálamo o en el caudado, que son las regiones que han sido implicadas en el control del bostezar inducido por los agonistas dopaminérgicos (Bertolini y Gessa, 1981).

Se ha planteado que el ACTH o el MSH o los agonistas dopaminérgicos, induzcan el bostezo o la erección por medio de la liberación de oxitocina (Argiolas et al, 1986).

Otros péptidos como la hormona alfa-melanoestimulante (alfa-MSH), la hormona beta-lipotrófica (beta-LPH) y la propia oxitocina, producen los mismo efectos en perros, gatos, conejos, monos cobayas, ratas y ratones.

También la inyección subcutánea de dosis bajas de PRL induce el bostezo en ratas jóvenes adultos macho. A dosis de 0´25 microgramos/kg, el inicio de las respuestas se produce a partir de los 40 minutos tras la inyección de PRL (Laping y Ramirez, 1986).

El ritmo cíclico de la producción de PRL, a lo largo del día, podría ser un factor modulador de la capacidad de respuesta del centro del bostezo. Los niveles de PRL y ACTH están elevados hacia el final de la tarde y por la noche, lo que se ha relacionado con la mayor frecuencia de bostezos.

Finalmente la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LR-LH), la colecistoquinina (CCK-8) o el senktide (un agonista de la NK-3 taquiquinina) pueden actuar como moduladores de la actividad dopaminérgica y del bostezar (Stoessl et al, 1991; 1988).

5.3.4.7. Bostezo y los hormonas sexuales

Se conoce que existe interacción y modulación, entre los niveles de hormonas sexuales y el bostezo y el bostezo inducido por fármacos.

En condiciones fisiológicas los estrógenos pueden regular la sensibilidad de los receptores pre y postsinápticos de DA, del estriado y del núcleo acummbens (un efecto parecido a los neurolépticos) y producen subsensibilidad de los autorreceptores de dopamina (Piccardi et al, 1983). También los estrógenos interfieren en la actividad de enzimas que intervienen en el metabolismo de la DA: la tirosina-hidroxilasa y la catecol-orto-metil-transferasa (COMT) (Serra et al, 1984).

El tratamiento con propionato de testosterona (50-100 microgramos al día, durante 3 días) aumenta los bostezos, en machos castrados y en hembras, tanto ovariectomizadas, como en las que no lo están (Berendsen y Nickolson, 1981).

El bostezo inducido por apomorfina es mayor en las ratas macho, que en las hembras. La castración de los machos reduce el bostezar, de manera considerable. El bostezar inducido por apomorfina está bajo la influencia androgénica, teniendo los estrógenos un papel menor (Berendsen et al, 1981). Los efectos de los estrógenos sobre el bostezo inducido por apomorfina estarían mediados, por sus efectos sobre el sistema dopaminérgico (Serra et al, 1984).

Sin embargo, el tratamiento breve con estrógenos (3 días) con 17 beta-estradiol, antagoniza el bostezar inducido por apomorfina, en los ratones macho. El tratamiento con estrógenos casi anula por completo el descenso de los niveles de DOPAC inducido por apomorfina a dosis de 20 microgramos/kg. Los agonistas de la

dopamina que actúan a nivel presináptico no consiguen inducir la hipomotilidad cuando se administran a las ratas tratadas con estrógenos (Serra et al, 1984).

A pesar de todos estos hallazgos, en humanos no se han detectado diferencias de género, en relación a la producción de bostezos (Guardia, et al, 2002; Guardia, 1993, Lal et al, 1989).

5.3.4.8. Bostezo y sistema adrenérgico

Existen diferencias, en la producción del bostezo, en función del tipo y subtipo (alfa, beta) de receptores adrenérgicos sobre los que se actúe (Collins y Eguibar, 2010).

En relación al bostezo y los receptores alfa, se ha implicado principalmente al receptor alfa 2, ello se basa en:

Los antagonistas alfa-2 piperoxano e idazoxano y el agonista alfa-2 clonidina inhiben el bostezar producido por apomorfina (Gower et al, 1986). La clonidina también inhibe el bostezo inducido por fisostigmina (Zarrindast et al, 1999).

La noradrenalina (agonista alfa) puede inhibir el bostezo peptidérgico. El bostezo inducido por ACTH en las ratas, es potenciado por yohimbrina (antagonista alfa-2) y bloqueado por clonidina (agonista alfa-2) (Gower et al, 1986).

Dado que los antagonistas alfa-1 prazosin y fenoxibenamida no modifican el bostezo, se concluyó que los receptores adrenérgicos alfa-2 eran los implicados en el mecanismo del bostezo (Gower et al, 1986). Sin embargo, posteriormente se ha descrito que el agonistas alfa-1 fenilefrina, es capaz de inhibir el bostezo inducido por fisostigmina (Zarrindast et al, 1999).

En relación al bostezo y los receptores beta:

Los bloqueantes beta facilitan el bostezo inducido por agonistas dopaminérgicos y colinérgicos (Collins y Eguibar, 2010; Yamada et al, 1990, 1989).

Los bloqueantes beta adrenérgicos: pindolol, propanolol, indenolol alprenolol y bukumolol, aumentan los bostezos, inducidos por apomorfina. Sin embargo, el salbutamol, bloqueante beta, lo inhibe (Guardia, 1993).

Se ha sugerido que los efectos del sistema adrenérgico, sobre el bostezo, está relacionado con su acción sobre las neuronas colinérgicas (Collins y Eguibar, 2010).

5.3.4.9. Bostezo y sistema gabaérgico

El ácido Gamma Amino Butírico (GABA) es el principal neurotransmisor del SNC, y tienen una íntima relación con los sistemas dopaminérgico y colinérgico. Se ha relacionado el sistema Gabaérgico con la regulación del bostezo (Collis y Eguibar, 2010). Existen tres tipos de receptores GABA A, B y C (Geigerseder et al, 2003), pero en la modulación del bostezo se ha implicado, principalmente, a los receptores A y B.

Los receptores GABA A, están situados a nivel postsináptico y están unidos a las canales de cloro. Los antagonistas biculina y picrotoxina, disminuyen el bostezar. Los agonistas muscimol y THIP, pueden modular las influencias inhibitorias de los agonistas dopaminérgicos, sobre el bostezar (MacNeil et al, 1987). Los antagonistas GABA-A, disminuyen el bostezo inducido por fisostigmina (Zarrindast et al, 1995).

Los receptores GABA B son mayoritariamente presinápticos y están implicados en la liberación de acetilcolina. El baclofén, agonista GABA-B, disminuye la frecuencia de bostezo espontáneo, mediante la disminución de la liberación de acetilcolina (Doger et al, 1989). Algunos antagonistas del GABA-B, disminuyen el bostezo inducido por fisostigmina (Zarrindast et al, 1995).

5.3.4.10. Bostezo y otros sistemas / fármacos

Los inhibidores de los canales de calcio pueden antagonizar el bostezar y la erección del pene, inducidas por apomorfina en ratas macho (Argiolas et al, 1989b, 1989c):

El verapamilo, flurinazina, nifedipino, nimodipino y nocardipina antagonizan el bostezar inducido por apomorfina u oxitocina. El nifedipino, nimodipino potencian el bostezar inducido por apomorfina en ratas. Sin embargo, diltiazem y verapamilo no producen la potenciación, por lo que se ha propuesto que el efecto no depende, ni está mediado, por mecanismos dopaminérgicos (Bourson y Moser, 1990).

Otros fármacos y sistemas han sido implicados en la producción del bostezo, aunque sus evidencias son muy preliminares (Walusinski, 2010).

Como resumen se puede destacar que los sistemas colinérgico, peptidérgico y serotoninérgico son activadores del bostezo, mientras que los sistemas dopaminérgico y noradrenérgico son inhibidores.

Sin embargo, las dosis bajas de apomorfina producen inhibición dopaminérgica hipotalámica y nigroestriatal y producen bostezos.

La inhibición dopaminérgica hipotalámica, la administración de ACTH y los antagonistas alfa-2 adrenérgicos producen un aumento de péptidos hipofisarios y por lo tanto producen bostezos. Ello se produce por efecto directo o por depresión del hipocampo. La inhibición dopaminérgica nigroestriatal induce una excitación colinérgica del estriado e hipocampo, parecida a la que producen los agonistas colinérgicos, que inducen directamente el bostezo (Dourish y Cooper, 1990).

5.3.5. FACTORES QUE INFLUYEN EN LA PRODUCCIÓN DE BOSTEZOS

5.3.5.1. Variaciones Circadianas

En roedores hay variaciones circadianas, en la producción de bostezos, tanto espontáneos (Anias et al, 1984) como los inducidos por apomorfina (Nasello et al, 1995; Anias et al, 1984). Ello es consistente con experimentos en los que se modifican tanto con los ciclos naturales, como cuando se modifican los ciclos luz-oscuridad, siendo la transición luz oscuridad el sincronizador primario de la producción de bostezos (Anias et al, 1984).

En humanos se ha estudiado la influencia circadiana, en la inducción de bostezos. En varones sanos existían diferencias circadianas en la producción de bostezos, ya que se producían más por la mañana que por la tarde, tanto tras la administración de apomorfina como de placebo. Además, se ha descrito que la apomorfina inducía más bostezos que el placebo solo por la mañana (Lal et al, 2000).

Las variaciones circadianas, en la producción de bostezos, se han relacionado con variaciones en la fisiología del sistema dopaminérgico, ya que hay variaciones en la actividad de la tiroxina hidroxilasa, de los niveles de dopamina y del número de receptores (Lal et al, 2000). También se han relacionado con las variaciones hormonales, ya que los estrógenos interfieren en la actividad de enzimas que intervienen en el metabolismo de la DA, como la tirosina-hidroxilasa y la COMT (Guardia, 1993).

5.3.5.2. Edad

Fisiológicamente, las personas mayores bostezan menos que los jóvenes (Zilli et al, 2008). También hay cambios en la capacidad de los agonistas DA para inducir el bostezo o la conducta estereotipada, ya que parece que dependen más bien de la proporción y de la potencia de los receptores D2, frente a los receptores D1. Con la edad, parece que se atenúa la actividad del receptor D2, por lo que disminuyen las respuestas de bostezar, inducidos por agonistas dopaminérgicos, mientras que las estereotipias cada vez son más intensas (Stoessl et al, 1989; Kishimoto et al, 1988; Ushijima et al, 1987).

Ello se ha relacionado con que el envejecimiento se asocia con un descenso de la capacidad de respuesta, ante la estimulación de los autorreceptores de dopamina, que estaría de acuerdo con la pérdida de terminales nerviosos dopaminérgicos. Mientras que la respuesta funcional a la estimulación de los receptores D2 postsinápticos disminuye con la edad, la respuesta post-sináptica a los agonistas D1/D2 aumenta (Guardia, 1993).

5.3.5.3. Género

No se detectan diferencias de género en los chimpancés, aunque los bostezos masculinos son de mayor intensidad (Vick y Paukner, 2010). En humanos, la diferencia de género no ha podido ser demostrada (Casas et al, 1994; Guardia, 1993; Lal et al, 1989).

5.3.5.4. Niveles hormonales

Ya se ha descrito que las hormonas sexuales modulan el bostezar. Los bostezos inducidos por apomorfina son menos intensos en las ratas hembras que en las macho (Berendsen y Nickolson, 1981). El tratamiento con testosterona contrarresta el efecto de la castración, e incrementa los bostezos en ratas intactas y ovariectomizadas, por lo que se ha hipotetizado que el bostezo inducido por apomorfina esta bajo influencia androgénica (Berendsen y Nickolson, 1981).

El ritmo cíclico de la producción de PRL a lo largo del día podría ser un factor modulador de la capacidad de respuesta del centro del bostezo. Los niveles de PRL y ACTH están elevados hacia el final de la tarde y por la noche, lo que se ha relacionado con la mayor frecuencia de bostezos.

5.3.6. ENFERMEDADES EN LAS QUE SE ALTERA LA PRODUCCIÓN DE BOSTEZOS

La producción de bostezos se altera, en pacientes que padecen enfermedades del SNC, aunque en la práctica diaria, bostezar es un síntoma que generalmente se descuida (Walusinski, 2009).

Existe bostezo excesivo en enfermedades como encefalitis, meningitis, histeria, adrenoleucodistrofia, (Dourish y Cooper, 1990; Appenzeller, 1969), hipertensión endocraneal, (Walusinski, 2009; Dourish y Cooper, 1985; Appenzeller, 1969), independientemente de que el origen sea vascular, tumoral o traumática, siendo un signo de gravedad en la herniación cerebral (Walusinski, 2009) o en la intoxicación alcohólica (Renau-Lagranja et al, 2010).

También se ha descrito aumento del bostezo en la epilepsia (Dourish y Cooper, 1990; Appenzeller, 1969), especialmente del lóbulo temporal (Kuba et al, 2010, Walusinski, 2009) y frontal (Walusinski, 2009). Además ha sido descrito en las cefaleas (Renau-Lagranja et al, 2010) o migrañas (Walusinski, 2009; Daquin et al, 2001).

Otras alteraciones en las que se ha descrito aumento del bostezos son: hipoglucemias, herniación cerebral, síndrome del encarceramiento “lock in”, Síndrome de Foix-Chavany-Marie (parálisis de los músculos voluntarios), ELA o encefalitis de Von Encomo, alteraciones del hipotálamo-hipofisario, por exceso de liberación de oxitocina o compresión y la hiperventilación mantenida (Walusinski, 2009), o infecciones (Daquin et al, 2001).

La asociación entre bostezos y vasculopatía cerebral es conocida desde el siglo XX (Blin et al, 1994). En la última década, se ha descrito que el bostezo puede estar asociado a los ataques isquémicos transitorios (Daquin et al, 2001) o que puede ser un signo clínico de ictus isquémico agudo (Renau-Lagranja et al, 2010). Blin y cols (1994) describieron, en un paciente afecto de un ictus isquémico de la cápsula interna, que durante la producción de bostezos espontáneos e inducido por apomorfina se extendía el brazo hemipléjico. El mecanismo por el que el bostezo puede inducir la respuesta motora paradójica del brazo hemipléjico, podría ser la activación de la vía de proyección directa de los ganglios basales, que estimulan el sistema motor inferior en el tronco cerebral. Posteriormente, se ha estudiado esta relación en una muestra de 75 pacientes en los que se relaciona el patrón de los movimientos en las extremidades hemipléjicas con la presencia de bostezos. Todos habían sufrido un accidente isquémico o hemorrágico en la región de la cápsula interna. Los sujetos estudiados estaban libres de cualquier artropatía, las enfermedades autoinmunes, trastornos musculares y las lesiones, deformidad. La mediana de tiempo de inicio de bostezos después del accidente cerebrovascular en los hombres y mujeres, fue 36 y 38 horas, respectivamente y se demostró que existían movimientos de las extremidades hemipléjicas, en el 78,6%, de los casos, lo que se interpreta como el retorno de la función ancestral, observada en los cuadrúpedos (Meenakshisundaram, 2010). Durante el movimiento del diafragma,

producido por el bostezo, la extremidad paralizada puede recibir estimulación motora del núcleo reticular lateral de la médula que regula, entre diversa funciones, la ventilación y no es inhibida por la lesión (Walusinski, 2009).

Se conoce, desde hace décadas, la asociación del aumento de bostezos en los tumores cerebrales (Daquin et al, 2001; Dourish y Cooper, 1990; Appenzeller, 1969), especialmente del lóbulo frontal y del tronco del encéfalo (Renau-Lagranja et al, 2010), o del tálamo (Walusinski, 2009). El bostezo anormal también está presente en diversas enfermedades neuro-psiquiátricas.

Se altera especialmente en enfermedades relacionadas con el sistema dopaminérgico como son la enfermedad de parkinson (Walusinski, 2009; Daquin et al, 2001; Blin, 1990; Heusner, 1946), la enfermedad de Huntington (Blin, 1990; Heusner, 1946), la parálisis supranuclear progresiva, (Walusinski, 2009; Blin, 1990; Heusner, 1946), el síndrome de Gilles de la Tourette y la esquizofrenia (Blin et al, 1990).

En relación a la cantidad, se conoce que los bostezos están disminuidos en la enfermedad del Parkinson y aumentados en la corea de Huntington (Heusner, 1946). En los pacientes esquizofrénicos son raros los bostezos (Lehmann, 1979), por otra parte en la pacientes con depresión, recientemente, se han descrito el aumento de bostezos (Walusinski, 2009).

Finalmente, la producción de bostezos atípicos se ha relacionado con otros trastornos, que podrían estar asociados con alteraciones de la termorregulación, como son la esclerosis múltiple (Renau-Lagranja et al, 2010; Gallup et al, 2008), la cefalea migrañosa, la epilepsia, el estrés y la ansiedad y la esquizofrenia (Gallup et al, 2008).

Además, el bostezo se ha asociado con enfermedades mecánicas, no relacionadas con el SNC, y puede ser responsable de dolor y luxación (Daquin et al, 2001). Aunque los casos descritos son escasos (Tefaye y Lae, 1990), se ha asociado especialmente con la subluxación mandibular y podría existir una asociación entre

ambas entidades que es infradiagnosticada, ya que frecuentemente pasa desapercibida (Tsfaye et al, 1991).

5.4. METODOLOGÍA DE REALIZACIÓN DEL TEST DE APOMORFINA

La inducción del bostezo en humanos mediante la administración de apomorfina, empezó a estudiarse antes de los años 80. Sin embargo su estudio sistemático y la metodología de investigación y de realización del Test de Apomorfina, no se desarrolló hasta la década de los 80 (Blin et al, 1988; Lal et al, 1987). Desde entonces, ha variado, tanto el procedimiento de realización, como la dosis utilizada, etc.

5.4.1. PROCEDIMIENTO DE REALIZACIÓN

5.4.1.1. Revisión Histórica

Desde antes de la década de los 80 se empezaron a publicar trabajos de investigación sistemáticos con apomorfina, en pacientes con trastornos psiquiátricos, en los que se utilizaba la vía intramuscular (Corsini et al, 1977) u oral (Hollister et al, 1980). Simultáneamente, otros autores ya utilizaban la administración de apomorfina, en ensayos clínicos controlados con placebo, con metodología doble ciego por vía subcutánea, para estudiar el efecto *anticraving*, antiansiedad y regulador del estado de ánimo (Lal y de la Vega, 1975). En estos trabajos se utilizaban dosis de 1 mg, tres veces al día, durante 14 días. Se advertía a los pacientes que debían permanecer tumbados 20 minutos después de cada inyección. Los pacientes recibían la instrucción que recibirían un tratamiento que les podía ayudar “sobre los nervios” (Lal y de la Vega, 1975). En estudios posteriores, se evaluó el efecto de apomorfina sobre el metabolismo de la glucosa cerebral, en 11 pacientes esquizofrénicos nunca medicados y en 8 voluntarios sanos varones. En ambos grupos se comparaba sus efectos con placebo, a dosis de 0,75 mg/70 kg. Se administraba de una manera balanceada, en días seguidos de la misma semana. Posteriormente se inyectaba la 18f-Fluorodeoxiglucosa realizándose un PET

cerebral, 45 minutos después. Antes de realizar la prueba los pacientes permanecían 30 minutos tumbados, sin hablar y con los ojos cerrados, en un ambiente sin ruidos (Cleghorn et al, 1991).

La metodología específica utilizada en el estudio del bostezo inducido, ha ido variando. En animales, se empezaron a realizar trabajos experimentales en los que se observaban los bostezos inducidos, por dos observadores situados en ambos lados de la mesa donde se situaban las jaulas (Anias et al, 1984).

Lal y cols. (1987) describieron que el Test de Apomorfina presentaba grandes ventajas para la investigación en humanos: los bostezos comienzan rápidamente (aparecen a los 3-12 minutos) y son fácilmente identificables. Sin embargo, señalaron que faltaban estudios sistemáticos sobre los bostezos inducidos por la apomorfina en humanos y que ello podía deberse a la falta de una metodología estandarizada, para la investigación, observación y medición de los mismos. Por ello, propusieron una estandarización de la prueba.

Este grupo describe por primera vez la metodología de realización de la prueba utilizando el “método poligráfico”. Proponían usar un magnetómetro, para registrar el desplazamiento de la mandíbula, con un sensor situado en el mentón y otro en la frente. Posteriormente, este impulso eléctrico se transforma en un registro en el que se puede medir la frecuencia la amplitud y el tiempo empleado en el bostezo. Este tipo de registro permite distinguir los bostezos de otros movimientos faciales como hablar, toser, tragar. Refirieron que este procedimiento de registro era tan fidedigno como el registro visual.

Propusieron que el registro comenzara 15 minutos antes de la administración de la apomorfina y terminara 60 minutos después. Durante la prueba, el paciente esta tumbado, sin hablar y debía permanecer despierto, ya que el sueño inhibiría el bostezo (Lal et al, 1987, 1989). Sin embargo, este procedimiento tiene inconvenientes, ya que puede registrar como bostezo cualquier movimiento de la mandíbula a diferencia de la observación directa que evita estos problemas. Con

esta metodología estudian, en un trabajo posterior, la influencia de la edad y de la dosis en un grupo de 16 jóvenes y 12 ancianos (Lal et al, 1989b).

El mismo grupo estudió las variaciones circadianas, utilizando una la metodología poligráfica y una duración del registro similar a la descrita en 1987. En estos trabajos, realizaban los test tras unos 30 minutos de descanso del paciente, estando tumbado. Los bostezos eran contabilizados, mediante el estudio del trazo del polígrafo, por dos observadores independientes a los que realizaban el experimento. Los pacientes firmaban un Consentimiento Informado (CI) y en estos experimentos excluyeron trabajadores con turnos. En ese trabajo se comenzó a realizar el Test de Apomorfina con apomorfina o con placebo. Realizaban tres pruebas, dos con suero fisiológico y una con apomorfina. La primera prueba era simple ciego para el paciente con suero fisiológico. El objetivo era que el paciente se adaptase al sitio de realización de la prueba. Las del segundo y las del tercer día, se realizaban utilizando una metodología doble ciego con suero fisiológico o placebo. Como el objetivo era estudiar las variaciones circadianas, unos test se realizan por la mañana y otros por la tarde. Las pruebas matutinas se realizaban a las 9.00 AM, acudiendo el paciente entre 8.00 y 8.30 en ayunas, de toda la noche, al laboratorio. Las vespertinas eran a las 13.00, acudiendo el paciente entre 12.00 y 12.30 al laboratorio, debiendo estar en ayunas desde las 9.00 de la mañana. Los voluntarios no debían haber tomado alcohol o drogas y habían mantenido estable la ingesta de cafeína durante dos semanas (Lal et al, 2000).

Años más tarde, nuevamente este grupo, estudiaron los efectos cognitivos, relacionados con la administración de una dosis de apomorfina de 0´005 mg/kg, en 20 voluntarios. Utilizaron una metodología doble ciego con placebo en dos grupos paralelos (Montoya et al, 2008). Los test se iniciaban a las 9.00 de la mañana recibiendo la apomorfina o el placebo a las 9.20. Los pacientes permanecían semirecostados 10 minutos y luego realizaban las baterías cognitivas que duraban unos 75-90 minutos. Posteriormente, para estudiar la inducción de tolerancia, Lal y cols. (2008) cambian la metodología de registro y utilizaron la grabación en vídeo. Usaban una dosis de 0´007 mg/kg en 18 voluntarios sanos. Todos ellos estaban abstinentes de alcohol, durante las dos semanas previas, y no habían tomado

medicación, excepto analgésicos y habían seguido sus rutinas de sueño. La semana previa, la ingesta de cafeína era del 20% de la cantidad total habitual. Los pacientes firmaban un CI. En este estudio utilizan una metodología doble ciego, por lo que participaban dos personas en la preparación y administración de la apomorfina o el suero fisiológico. El procedimiento duraba tres días consecutivos. Todas las primeras pruebas se realizan a las 9.00 AM, después de una noche completa de ayuno, utilizan como base la metodología descrita en el año 2000.

La primera prueba del primer día, era un simple ciego para el paciente con suero fisiológico. Las pruebas del segundo día (7 Test de Apomorfina) se realizaban utilizando metodología doble ciego con placebo (suero fisiológico), comenzando la primera administración a las 9.30 AM. El test del tercer día se realizaba siempre con apomorfina.

El segundo día repetían el test cada dos horas, el paciente permanecía tumbado durante 3'5 horas (de 8.00 a 11.30) en un ángulo de 45 grados, esperando 45 minutos entre cada una de las siguientes 4 administraciones. El resto del tiempo el paciente podía deambular. Dado que también realizan determinaciones hormonales se extraía sangre, cada 15 minutos, desde el minuto -30 hasta el 120 min, después de la primera administración. Los pacientes llevaban una vía tanto el día 2 como el 3. El tercer día la sesión duraba de 8.00 a 11.30 y la administración se realiza a la misma hora.

Otro grupo de investigación, dirigidos por Blin (1987), comienzan a realizar estudios en voluntarios sanos, evaluado las dosis necesarias para inducir bostezos, sin producir efectos secundarios importantes. Posteriormente, Blin y cols. (1988) describieron su metodología de observación. Ellos observaban a los pacientes en decúbito supino, excepto cuando evaluaban la tensión ortostática los minutos, 9, 30, 45 y 60. Controlaban las constantes (presión arterial, frecuencia cardiaca y temperatura axilar) cada 3 minutos, los primeros 15 minutos, y posteriormente cada 15 minutos. Consideraban significativa una caída de tensión arterial superior a 20 mm Hg. Evaluaban, mediante escalas analógicas, visuales la sedación, la ansiedad

y la depresión. Se observaba la presencia de bostezos, lagrimeo, rinorrea, palidez, náuseas, erección del pene, bradicardia e hipotensión ortostática.

Utilizaban una metodología doble ciego, en el que una enfermera administra la apomorfina. El registro se realiza en vivo por observación directa. Los pacientes desconocían que los bostezos eran registrados. Para realizar el test los pacientes acudían a las 8.30 y las pruebas se desarrollaban a las 9.00, durando 60 minutos. Realizan 4 test de manera individualizada a los voluntarios con tres dosis de apomorfina y una de suero fisiológico, con 48 horas de intervalo entre los test. Los voluntarios no habían consumido alcohol ni cafeína, durante las 24 horas previas a la prueba y estaban en ayunas desde la noche anterior.

En estudios posteriores, de este grupo, la observación comienza 15 min antes de la administración de apomorfina y termina 60 minutos después de la administración. Las condiciones ambientales (temperatura, luminosidad, humedad, aislamiento), permanecían constantes en todas las pruebas. La sesión era grabada en video, la observación se realiza por 2 observadores. Los bostezos se contaban cada 5 minutos, con intervalos de 30 segundos. Se pedía a los sujetos que, el día que realizasen el test, no condujeran. En este trabajo se explicita que los pacientes firman un consentimiento informado (Blin et al, 1990).

Szechtman y cols (1988), estudiaron la existencia de sensibilización y tolerancia a los bostezos, la liberación de GH, las náuseas y la hipertermia inducidos por la administración repetida de apomorfina. Realizaron los estudios en 5 voluntarios sanos, que recibieron 12 inyecciones de apomorfina (0,75 mg/70 kg) cada dos semanas. Los test comenzaban entre 9.00 y 10.00 de la mañana, duraban 70 minutos, y se pedía a los participantes que ayunasen 12 horas.

Aunque evalúan los bostezos, a los voluntarios se les informaba que lo que se valoraba era la respuesta hormonal, tras la administración de apomorfina, por lo que desconocían que se estaban registrando sus bostezos. Se realizaba un registro manual cada 5 minutos, manualmente y algunos pacientes eran gravados. Se recogía el número de bostezos, la duración, la latencia hasta el primer bostezo, y la

distribución de los bostezos. Los pacientes permanecían en decúbito supino y se les permitía hablar con la enfermera de investigación.

Hay sensibilización de algunos parámetros del bostezo: la latencia de comienzo y el pico de la actividad. La sensación de náusea e hipertermia muestra tolerancia a la inyecciones repetidas. La liberación de GH no muestra cambios. Los autores proponen que los bostezos pueden ser un buen indicador de la función dopaminérgica en pacientes esquizofrénicos (Szechtman et al, 1988). Posteriormente, el mismo grupo, administra apomorfina o suero fisiológicos en días alternos y de manera aleatorizada para comparar la actividad cerebral en voluntarios sanos y pacientes afectos de esquizofrenia. Antes de realizar la prueba los voluntarios y los pacientes descansaban 30 minutos, permaneciendo tumbados, con los ojos cerrados y sin poder hablar, en un ambiente en el que solo se podía escuchar el aire acondicionado (Cleghorn et al, 1991).

El grupo de Casas y cols. (1994, 1995) utilizan diversas metodologías para estudiar el Test de Apomorfina. Guardia (1993) describe dos procedimientos, para realizar investigación tanto en voluntarios como en pacientes dependientes de opiáceos. En algunos test se administra apomorfina y en otros apomorfina o suero fisiológico secuencialmente.

Este grupo define bostezo como la conducta de abrir la boca, seguida por lo menos de una espiración profunda. Monitorizan parámetros cardiocirculatorios (frecuencia cardiaca y tensión arterial) y la temperatura. Se estudia la presencia de lagrimeo, rinorrea, palidez, sensación de mareo. Se observaba a los voluntarios y los pacientes en posición sentada, se controlaban variables como el aburrimiento y la secuencia de administración. Demostraron que el factor aburrimiento no influye en la aparición de la prueba. Describen que el número de bostezos presenta un patrón muy característico y no aumenta a lo largo del tiempo en la primera prueba o en la segunda administración. Tras la administración de suero fisiológico el patrón de bostezos no se modifica a lo largo de la prueba. El patrón de bostezos descrito es el de producción de bostezos entre el minuto 10 y 30 minutos después de la inyección. Desde el minuto 30 las respuestas de bostezar disminuyen progresivamente,

superponiéndose al final de la prueba las curvas de presentación de bostezos de apomorfina con las de suero fisiológico. En los distintos experimentos se utilizan dosis variadas.

El Test de Apomorfina se realizaba en voluntarios sanos en ayunas, que habían permanecido sin fumar desde la noche anterior, habían dormido un mínimo de 6 o 7 horas y no estaban bajo los efectos de medicamentos o de sustancias psicoactivas. Para realizar el procedimiento los voluntarios acudían al dispensario a las 9 horas de la mañana en ayunas. Se comprobó que hubieran cumplido las instrucciones sobre la ingesta el tabaco y el sueño. Se realizó un electrocardiograma, y se evaluó que no hubiera padecido ninguna enfermedad y que no hubiera tomado ninguna medicación. El voluntario era informado de las características del test (método duración, finalidad) y de las medidas que se iban a tomar repetidamente (presión arterial, pulso y temperatura axilar). Explicaban al sujeto que lo más probable es que no experimentará síntomas, con la finalidad de tranquilizarles respecto a los temores de los posibles efectos secundarios y para no predisponerles a que desarrollen los síntomas, pensando que quizás sea lo que el observador esperaba de ellos. Los voluntarios recibían apomorfina o cuando se realizan dos administraciones recibían apomorfina o suero fisiológico, de manera consecutiva, por vía subcutánea en la región deltoidea.

La observación se realizaba desde unos minutos antes de la inyección, hasta 45 minutos después. El observador era un médico o una enfermera, que desconocía si lo administrado era suero fisiológico o apomorfina. Durante la prueba el paciente se encontraba sentado en una butaca anatómica, y el observador estaba sentado frente al sujeto. Podían tener una actividad intelectual como leer o escribir. Los pacientes permanecían en silencio, pero se les invitaba a referir cualquier sensación que experimentasen en el transcurso del test.

El observador registró las respuestas discretamente, haciéndolo varios minutos después de que la respuesta se haya producido, para que el sujeto no relacionase la conducta del observador con una determinada conducta, con la finalidad de que no

reforzar las conductas del sujeto. Además de los bostezos, se registró cualquier síntoma central o periférico, relacionado con los posibles efectos de apomorfina:

1. Síntomas psíquicos: somnolencia y sedación, ansiedad e inquietud motora, conducta de quedarse completamente callado y absorto, angustia y sensación de agobio, irritabilidad y disforia.
2. Síntomas vegetativos: sudor y frío, palpitaciones o taquicardia, secreción lagrimal, sensación de frío o calor, escalofríos, piloerección, rinorrea o constipación nasal, sensación de flojedad o atontamiento en la cabeza.
3. Síntomas musculares: tensión muscular o inquietud motora, desperezamiento o necesidad de extender las extremidades (superiores o inferiores), algias vertebrales.
4. Síntomas digestivos: mal sabor de boca, movimientos deglutorios, hipo o eructos, sensación de tener “un nudo en el estómago”.
5. Otros síntomas: suspiros, cefalea, astenia, zumbido en el oído, diplopía o distorsión de la visión, tumefacción de genitales externos.

Cuando recibían dos administraciones la segunda administración se realizaba al terminar la primera, siguiendo el mismo procedimiento, utilizando apomorfina o suero fisiológico, en función de los que hubiera recibido en la primera administración.

Guardia (1993) y Guardia y cols. (2002), describieron un procedimiento similar al utilizada en voluntarios, en pacientes con dependencia de opiáceos. Se administraba apomorfina a dosis de 0´005 mg/kg de peso por vía subcutánea en la región deltoidea, siendo observado 45 minutos. Tras un breve periodo de descanso de 5-10 minutos, el enfermo recibía, la segunda administración de suero fisiológico seguido de otro periodo de observación de 45 minutos. El orden de administración se invertía en la mitad de los experimentos.

Realizaban el Test de Apomorfina en pacientes hospitalizado a las 9.00 de la mañana, tras llevar el paciente levantado una hora, habiendo dormido o descansado durante 6 o 7 horas, como mínimo. Los pacientes estaban en ayunas, no habían fumado, ni tomado medicación. Se seguían los mismos procedimientos de administración que los utilizados en sujetos sanos, con doble administración.

Durante la prueba el paciente se encontraba sentado en una butaca anatómica, y podía tener una actividad intelectual como leer o escribir o escuchar la radio. El observador se encontraba sentado frente al sujeto.

Realizaron los experimentos mediante el procedimiento doble ciego, en el que intervenían dos profesionales distintos: el que preparaba y administraba y el que realizaba la observación y el registro. Incluso en el procedimiento podían llegar a intervenir tres profesionales, el que lo prepara, el que administra la inyección subcutánea y el que realizaba la observación y el registro.

Cuando el test requería dos administraciones, la segunda administración se realizaba al terminar la primera, siguiendo el mismo procedimiento, utilizando la apomorfina o el suero fisiológico no usado en la primera inyección.

Casas y cols. (1995, 1994) utilizaron una metodología similar a la de Guardia (1993), con algunas variantes. El procedimiento se desarrollaba en dos días consecutivos, tanto cuando se realiza en voluntarios sanos (Casas et al, 1995, 1994), como en pacientes adictos hospitalizados (Casas et al, 1995). Los experimentos siempre se realizaban de manera individual.

Los voluntarios acudían a realizar la prueba entre las 9.00 y las 11.00. Se administró por vía subcutánea apomorfina o suero fisiológico, que se utilizó para controlar factores externos, como el aburrimiento. El orden de administración se aleatorizó el primer día que los voluntarios o los pacientes realizaban las pruebas.

Los pacientes hospitalizados estaban estabilizados con dextropropoxifeno, tres días antes de realizar el test. También lo realizaron dos días consecutivos, tras 10-12

horas de ayuno, sin haber fumado ni tomado café u otras drogas y habiendo dormido, al menos 7 horas.

El procedimiento utilizado fue el de doble ciego, y se ensayaban dosis de 0´003 mg/kg o 0´005 mg/kg en voluntarios y 0´005 mg/kg en pacientes. Los bostezos eran registrados por un observador, en estos trabajos ni los voluntarios ni los pacientes eran conocedores de los propósitos de la investigación y de que los bostezos estaban siendo registrados. Durante el Test de Apomorfina, cada 15 minutos se registra la temperatura, la presión arterial y la frecuencia cardiaca. Los objetivos eran tanto controlar los posibles efectos secundarios, como focalizar la atención de los voluntarios y pacientes en estos parámetros.

Recientemente, se están utilizando nuevas metodologías en las que se mezclan distintas vías de administración de apomorfina, como son la vía sublingual (2 mg) y la subcutánea (0´005 mg/kg). Se usa también placebo y los experimentos son mediante un procedimiento doble ciego, aleatorizados, utilizando un diseño cruzado (Schellekens et al, 2010). Se evalúa el rendimiento cognitivo, la inhibición prepulso y los parpadeos inducidos mediante electromiografía, en 15 varones sanos. Los aspectos relacionados con los horarios, son muy similares a los experimentos anteriores, los voluntarios llegan a las 8.30 de la mañana y las pruebas empiezan hasta las 9.00 de la mañana. Sin embargo, en este trabajo se permite comer y todos reciben el mismo desayuno. No repiten las pruebas hasta que no han pasado entre 10-25 días

5.4.1.2. Dosificación

Se han estudiado distintas dosis de apomorfina con las que se puede inducir bostezos en voluntarios sanos. Existen trabajos muy iniciales en los que se utiliza la apomorfina por vía intramuscular (Corsini, 1977) o por vía oral (Hollister et al, 1980). Posteriormente, se ha utilizado apomorfina por vía subcutánea y se han administrado dosis bajas, ya que son las que inducen bostezos con pocos efectos secundarios (Lal et al, 1989, 1987, 1975).

La dosis utilizada en el Test de Apomorfina no ha sido establecida hasta los últimos años. Se han realizado varios trabajos, buscando la dosis mínima eficaz capaz de producir bostezos (Guardia, 1993; Blin et al, 1988). En los ensayos iniciales se utilizaban dosis de hasta 3 mg repartido en tres administraciones o incluso hasta 1´5 mg tres veces al día (Lal y de la Vega, 1975). Las dosis utilizadas en los estudios posteriores variaron entre 0´1, 0´2 y 0´4 mg (Blin et al, 1988; Szechtman et al, 1988), entre 0´5 y 0´7 mg (Lal et al, 1987, 1982; Nair et al, 1984; Corsini et al, 1981b).

En los estudios realizados en las últimas décadas las dosis varían, entre 0´02 y 0´0001 mg/kg (Montoya et al, 2008; Lal et al, 2008, 2000; Guardia et al, 2002, Casas y cols, 1995, 1994, Guardia, 1993, Blin et al, 1990).

La dosis más utilizada, en trabajos, con voluntarios sanos (Schellekens et al, 2010, 2009; Montoya et al, 2008; Casas et al, 1995; Guardia et al, 1993, Blin et al, 1991, 1991) es la de 0´005 mg/kg, que podría ser considerada la dosis estándar. Sin embargo, la dosis puede cambiar cuando se utiliza apomorfina en estudios de neuroimagen o neurofisiológicos (Luthringer et al, 1999; Kapur et al, 1994).

5.4.2. PRECAUCIONES DURANTE EL EXPERIMENTO

Para que la prueba sea lo más fiable posible, se debe controlar distintos factores como son: las características del procedimiento, los psicofármacos que recibe el paciente y el consumo de sustancias.

Las respuestas de bostezar no parece que se condicione por los estímulos asociados (Nowack et al, 1987; Moller et al, 1987). Sin embargo, dado que con apomorfina se puede condicionar la respuesta en animales de experimentación (Casas et al, 1989) y que este condicionamiento con apomorfina es duradero (Casas et al, 1999), se debe evitar esta posibilidad. En este sentido, Guardia (1993) señaló que se debe valorar la eventualidad de, que si se repite el test al mismo paciente, se pudiera condicionar a las circunstancias ambientales que rodean al individuo.

También debe ser valorada la administración de psicofármacos, ya que no se conoce hasta que punto pudieran influir en la aparición de bostezos. Los agonistas serotoninérgicos inducen el bostezo en monos y gatos, aunque no en ratas (Marini, 1981). Los ISRS, potencian los bostezos inducidos por la fisostigmina (Urba-Holgren et al, 1979). En humanos hay casos anecdóticos de producción de bostezos tras la administración de fluoxetina (Pae et al, 2003; Beale y Murphree, 2000; Klein 1989), sertralina (Beale y Murphree, 2000), citalopram (Pal y Padala, 2009), escitalopram (Gutierrez-Alvarez, 2007), venlafaxina (Chen et al, 2009). Los fármacos beta-bloqueantes parecen facilitar la aparición de bostezos (Yamada et, 1990, 1989). Los agonistas alfa-2 adrenérgicos, como la clonidina, inhiben el bostezo inducido por apomorfina, mientras que los agonistas alfa-1 adrenérgicos (como el prazosín) no lo modifican (Gower et al, 1986). Los inhibidores de los canales de calcio inhiben el bostezo inducido por apomorfina (Argiolas et al, 1989).

También se debe controlar el consumo de drogas legales como el tabaco, el café, alcohol ya que los abusadores de estas sustancias presentarían más bostezos (Casas et al, 1994).

Dado los múltiples factores que pueden influir en inducción de bostezos en el Test de Apomorfina (Tabla 9) y las distintas técnicas de recogida y realización (Tabla 10) se debe seguir perfeccionando la metodología de realización. La ejecución del test y los controles realizados se ha ido adaptando a los conocimientos neurobiológicos, y a los objetivos de la investigación. Aunque se han realizado varios trabajos con voluntarios sanos, la mayoría de los estudios se han realizado en varones jóvenes, por lo que en el futuro se debería realizar nuevos estudios en mujeres y en población menos joven. También se debe ampliar su uso a nuevas poblaciones de pacientes y aumentar el número de sujetos.

Tabla 9: Factores que influyen en la producción de bostezo inducido por apomorfina.

Modificables	Otros fármacos administrados Tiempo entre la administración de la prueba de apomorfina Dosis utilizada Estado del sujeto (apetito, sueño...) Uso de drogas Ingesta previa de alimentos
Inmodificables	Sexo Edad

Tabla 10: Factores que influyen la ejecución del Test de Apomorfina.

Metodología de realización	Horario Vía de administración Duración del test
Procedimiento	Doble ciego Simple Ciego
Instrucciones al sujeto	Conocimiento de los objetivos Conocimiento inespecífico
Posición	Sentado Tumbado Deambulando
Recogida de Bostezos	Poligráfico Video Visual-Manual
Objetivo del procedimiento	Variable
Tiempo de registro	-15 minutos hasta 120 minutos
Contaje de bostezos	Cada 5-10 minutos
Control de otros parámetros	Tensión arterial Frecuencia cardiaca Temperatura Determinaciones hormonales

5.4.3. TEST DE APOMORFINA EN SUJETOS SANOS

Se han realizado diversos trabajos con apomorfina, en voluntarios sanos, en los que se ha intentado caracterizar los aspectos relacionados con los bostezos inducidos y el resto de los efectos producidos por apomorfina (Tabla 11).

Lal y cols. (1987) estudiaron 5 voluntarios sanos (3 hombres y 2 mujeres) de entre 18 y 47 años, a los que administraron 0´5 mg subcutáneos de apomorfina. A dos hombres, además les administraban placebo en una sesión similar. Demostraron que la apomorfina produce más bostezos que el placebo. Describieron diferencias de género, ya que las mujeres bostezaban más que los hombres, aunque estos resultados se deben interpretar con precaución, ya que posteriormente no se han confirmado.

Blin y cols. (1988) estudiaron 8 voluntarios varones de entre 23 +/- 2´3 (20-25) años utilizando dosis de 0´1, 0´2 y 0´4 mg de apomorfina por vía subcutánea, comparándolas con placebo, en un diseño doble ciego. La apomorfina era preparada por una enfermera ajena al estudio, administrándose en el deltoides disuelta en 1 ml. Describieron que 0´1 mg es la dosis más baja que puede producir bostezos en las personas sanas, ya que cualquiera de las dosis empleadas producía bostezos. El tiempo hasta el primer bostezo estaba relacionado con la administración del fármaco ($F= 2´73$, $p < 0´01$). El efecto es máximo de 10 a 20 minutos después de la administración y su duración era menor de 20 minutos.

La respuesta de bostezar guarda relación con la dosis administrada. Con la dosis, de 0´2 mg hay mayores diferencias ($T=2´08$, $p < 0´05$) con respecto al placebo. Aunque no hay significación estadística en relación a la dosis de 0´1 mg, por lo que hipotetizaron que existía un efecto techo y que con 0´4 mg se retrasaba el efecto.

Szechtman y cols. (1988), estudiaron la existencia de sensibilización y tolerancia a los bostezos, la liberación de GH, las náuseas y la hipertermia inducidos por la administración de apomorfina. Incluyeron 5 voluntarios sanos, estudiantes universitarios, de 21-30 años que recibieron 12 inyecciones de apomorfina (0´75 mg/70 kg) cada dos semanas.

Existen cambios en los bostezos inducidos: la latencia de comienzo y el pico de la actividad mostraban sensibilización, sin embargo el número total y la duración máxima permanecían estables, señalando también que puede existir un efecto techo. La liberación de GH no mostraba cambios. Había tolerancia a la sensación de

nausea e hipertermia tras las inyecciones repetidas. Con estos hallazgos sugieren que los bostezos pueden ser un buen indicador de la función dopaminérgica, y que podrían ser útiles en el estudio de pacientes esquizofrénicos (Szechtman et al, 1988).

Lal y cols. (1989b) estudiaron otro grupo de 5 voluntarios varones sanos de entre 19-29 años, a los que administraron dosis de 0´0035, 0´005, 0´007 y 0´0105 mg/kg, por vía subcutánea, describieron un efecto dosis respuesta. Las dosis bajas producían menos bostezos que el placebo, 0´007 mg/kg, inducía un número superior de bostezos que placebo, señalando que esta dosis podía ser la apropiada para generar bostezos en humanos, sin producir efectos secundarios indeseables. Dosis superiores podrían interferir en la prueba, por la aparición de náuseas y vómitos, además la respuesta era similar al placebo y los sujetos expresaban disconfort y efectos secundarios como náuseas y vómitos. En el mismo trabajo, este grupo evaluaron el efecto de la edad, compararon los bostezos inducidos por apomorfina a dosis de 0´007 mg/kg, en 16 voluntarios sanos jóvenes (< 30 años), 11 hombres y 5 mujeres con 12 voluntarios mayores (> 60 años), 8 hombres y 4 mujeres. Los jóvenes presentaban más bostezos espontáneos e inducidos por apomorfina que los mayores ($p < 0´005$) (Lal et al, 1989b). Ese mismo grupo estudia la liberación de GH, tras recibir 0´5 mg de apomorfina en 43 voluntarios, 25 ancianos (18 hombres) y 18 jóvenes (12 hombres) (Lal et al, 1989).

Blin y cols (1990) estudiaron 8 voluntarios de 23´4 años de edad (21-27) administrándoles por vía subcutánea, 0´005, 0´01 o 0´02 mg/kg de apomorfina, comparándolas con 1 ml de placebo.

Para evaluar las diferencias entre los distintos sujetos, días y dosis utilizan el análisis de la varianza, en relación al factor tiempo. Las comparaciones entre las dosis se realizan con Newman-Keuls (1 factor). Describieron que existen diferencias entre la administración de apomorfina o placebo ($F(1,21) = 0´458$, $p < 0´05$). Detectaron diferencias en los bostezos y que existían influencia en función del tiempo postinyección ($F = 06´53$ df (5, 105) $p < 0´001$). Las diferencias se detentaron en el intervalos de 10-20 minutos postinyección ($p < 0´05$). No encontraron diferencias

entre las dosis administradas. Describieron que existía correlación entre los bostezos inducidos y el parpadeo inducido, en el intervalo de 20-30 minutos postinyección. El tratamiento fue bien tolerado y no se describieron efectos secundarios de náuseas y vómitos. Hipotetizaron que a dosis menores los bostezos inducidos no se podrían diferenciar de los espontáneos y que existiría el peligro de no detectarlos.

El mismo grupo estudia, en 9 varones sanos, la percepción visual de patrones estáticos y en movimiento (la sensibilidad al contraste estático y el movimiento), tras la administración de apomorfina a dosis de 0´001 y 0´005 mg/kg en estudios doble ciego contra placebo. Evaluaron a los sujetos antes y 15 minutos después de la administración y describieron que la apomorfina empeora la percepción visual (Blin et al, 1991b).

El grupo de Szechtman (1991) utilizan apomorfina (0´75 mg/70 kg) en 8 controles varones de 27´5 años y en 11 pacientes esquizofrénicos. Además 20 minutos después administran 18 f-fluorodeoxiglucosa, para comparar la actividad cerebral (Cleghorn et al, 1991).

Guardia (1993) también estudia las diferentes dosis que pueden inducir bostezos en sanos, para determinar la dosis mínima para producir bostezos. Estudia la administración, en distintas sesiones, de 0´001, 0´005 y 0´0001 mg/kg de apomorfina y de suero fisiológico, en un grupo de 22 sujetos sanos (10 hombres y 12 mujeres) de 18 a 32 años no consumidores regulares de drogas, incluyendo el tabaco. Se administró el fármaco de manera balanceada, mediante el procedimiento doble ciego, en 4 sesiones de 45 minutos de duración cada una, separadas por un intervalo de una o dos semanas. Se controlaron las constantes presión arterial, frecuencia cardiaca y temperatura axilar en los minutos 15, 30 y 45 postinyección. Del grupo de voluntarios, algunos sujetos refirieron sensación de “atontamiento”, discreta cefalea o sensación de inestabilidad, al levantarse de la silla. En alguna ocasión presentaron síntomas de mareo, náuseas y en un caso, un pequeño vómito, entre los 5 y 15 minutos después de la inyección de apomorfina. Los voluntarios

presentaron 3.45 ± 0.532 bostezos tras la administración de apomorfina y 0.77 ± 0.247 bostezos tras la administración de placebo.

La dosis menor de apomorfina capaz de inducir bostezos en sujetos sanos, diferentes del suero fisiológico, es la de 0.005 mg/kg de peso ($Z = -2.76$, $p = 0.0058$). Cuando se comparan las dosis de apomorfina, la de 0.005 mg/kg produce un número de bostezos significativamente mayor que las otras estudiadas, de 0.001 y 0.0001 mg/kg, utilizando la prueba de Wilcoxon (Guardia et al, 1993), lo que confirmaba los resultados de trabajos previos (Lal et al, 1989).

Las distintas dosis se compararon en función del género, mediante la prueba de Kruskal-Wallis (análisis no paramétrico de la varianza), describiéndose que no existen diferencias en el número de bostezos, ni tras la administración de apomorfina 0.005 mg/kg ($p = 1.4405$ $\chi^2 = 1.4405$), ni tras la administración de suero fisiológico ($p = 0.5075$ $\chi^2 = 0.4393$). Concluyeron que la dosis menor de apomorfina capaz de inducir bostezos en sujetos sanos, con mínimos efectos secundarios, es la de 0.005 mg/kg de peso (Guardia et al, 2002; Guardia, 1993).

Casas y cols. (1994), estudiaron la administración de apomorfina subcutánea 0.003 mg/kg y suero fisiológico en voluntarios, estudiantes de medicina, sin enfermedades médicas o psiquiátricas. Comparaban un grupo de voluntarios, no consumidores de sustancias psicoactivas legales (café, tabaco y nicotina), con un grupo de voluntarios consumidores crónicos de sustancias psicoactivas legales (café, tabaco y nicotina). El grupo de 28 voluntarios (16 hombres y 12 mujeres), no consumidores, utilizaban menos de una taza de café, un cigarrillo o una bebida por semana. Los 30 voluntarios (14 hombres y 16 mujeres) consumidores crónicos consumían más de 5 tazas de café, 20 cigarrillos y 2 bebidas al día, por lo que podrían ser catalogados como abusadores.

Los voluntarios sanos presentaban 4.6 ± 1.0 bostezos, tras la administración de apomorfina y 1.0 ± 0.3 bostezos, tras la administración de placebo. Los voluntarios abusadores presentaban 17.2 ± 2.1 bostezos, tras la administración de apomorfina y 4.9 ± 1.1 bostezos, tras la administración de placebo.

Los consumidores crónicos presentaban mayor número de bostezos, tanto tras la administración de apomorfina como de suero fisiológico, que los voluntarios no consumidores, ($p < 0'0001$), utilizando la prueba Kruskal-Wallis para el análisis de la varianza. El número de bostezos era muy superior en el grupo de consumidores crónicos. Hipotetizaron que la existencia de diferencias entre los dos grupos producidas por el suero fisiológico era debida a que, en el grupo de consumidores, podrían existir bostezos relacionados con las primeras fases de la cese del consumo de sustancias psicótropas (Jaffe, 1992).

También existían diferencias estadísticamente significativas, dentro de cada grupo (no consumidores y consumidores crónicos) entre la producción de bostezos inducida por apomorfina y suero fisiológico ($p < 0'001$), utilizando la comparación de Wilcoxon. El orden de administración de las sustancias no influía en la producción de bostezos. No observaron diferencias de género, ni en el grupo de no consumidores ni en el de consumidores crónicos, usando el Test Mann Whitney.

El mismo grupo estudia un grupo de 10 voluntario varonas, a los que administran $0'005$ mg/kg. Los voluntarios presentaban $4'9 \pm 1'1$ bostezos, tras la administración subcutánea de apomorfina y $1'0 \pm 0'3$ bostezos, tras la administración de placebo. Este grupo fue comparado con pacientes dependientes de opiáceos (Casas et al, 1995).

Años más tarde, Lal y cols (2000) estudiaron las variaciones circadianas de los bostezos inducidos utilizando $0'007$ mg/kg en 27 hombres sanos. De ellos, 11 de 25'5 años (19-31) realizaron el experimento por la mañana y 16 lo hicieron por la tarde 27'6 años (20-35). Al comparar los experimentos describen que la apomorfina inducía más bostezos que el placebo solo por la mañana ($p < 0'02$), ya que por la tarde no se detectaban diferencias significativas. También existían diferencias en función del momento de realización, siendo superior el número de bostezos inducidos por la mañana que por la tarde, tanto tras la administración de apomorfina ($p < 0'01$) como placebo ($p < 0'02$). Las diferencias en los bostezos inducidos por apomorfina, se mantenían restando el efecto del placebo en cada sujeto ($p < 0'02$). Tras estos experimento, se confirmó la importancia de las diferencias circadianas en

el Test de Apomorfina (Lal et al, 2000). Para realizar las comparaciones utilizaron el test de Man-Whitney para datos no apareados y el de Wilcoxon para datos apareados.

El mismo grupo ha estudiado la inducción de tolerancia a la inducción de bostezos y la respuesta hormonal (Lal et al, 2008). Utilizaron dosis de 0´007 mg/kg en 18 voluntarios sanos de entre 18 y 50 años. No había diferencias en la respuesta tras haber recibido 7 inyecciones de apomorfina o de placebo. Si se detectó que después de las 7 inyecciones de apomorfina, tras la octava inyección, la producción de bostezos disminuía, comparado con la primera inyección ($p= 0´042$), por lo que describieron que se desarrolla tolerancia aguda.

En los últimos años se han publicado estudios sobre el rendimiento cognitivo en voluntarios sanos. Schellekens y cols (2009) evaluaron el rendimiento cognitivo mediante una batería neurosicológica en 39 varones sanos, de 42´9 años, antes y después de la administración de 0´005 mg/kg de apomorfina subcutánea y los compararon con dependientes del alcohol. Montoya y cols. (2008), estudiaron el rendimiento cognitivo en 20 voluntarios, 5 hombres y 5 mujeres, de 25´8 años, que recibían apomorfina a dosis de 0´005 mg/kg, subcutánea, comparándolos con otros 5 hombres y 5 mujeres de 28´7 años que recibían suero.

Recientemente, se están utilizando nuevas metodologías en las que se mezclan vías de administración de apomorfina, para evaluar la respuesta hormonal, tareas de rendimiento cognitivo y la inhibición prepulso tras estímulos auditivos. Este estudio incluía 15 voluntarios varones sanos que recibieron apomorfina sublingual (2 mg), por vía subcutánea (0´005 mg/kg) y placebo de forma aleatorizada, utilizan un diseño doble ciego y cruzado (Schellekens et al, 2010).

Todos estos trabajos señalan la posibilidad de utilizar la apomorfina, en el estudio del sistema dopaminérgico en voluntarios sanos y apuntan su utilidad para ser ensayadas en personas consumidoras de sustancias psicoactivas.

Tabla 11: Estudios con apomorfina, en los que se incluye voluntarios sanos:

Autor	n	Hombre/mujer	Dosis utilizadas sc
Lal y cols, 1987	5	3/2	0´5 mg
Blin y cols, 1988	8	8/0	0´1 mg 0´2 mg 0´4 mg
Szetchman y cols, 1988	8	5/0	0´75 mg/70 kg
Lal y cols, 1989	43	12/6 jóvenes 16/9 ancianos	0´5 mg
Lal y cols, 1989b	5	5/0	0´0035 mg/kg 0´005 mg/kg 0´007 mg/kg 0´0105 mg/kg
Lal y cols, 1989b	16 12	11/5 jóvenes 8/4 ancianos	0´0035 mg/kg 0´005 mg/kg 0´007 mg/kg 0´0105 mg/kg
Blin y cols, 1990	8	8/0	0´005 mg/kg 0´01 mg/kg 0´02 mg/kg
Blin y cols, 1991	9	9/0	0´001 mg/kg 0´005 mg/kg
Blin y cols, 1991b	9	9/0	0´005 mg/kg
Cleghorm y cols, 1991	8	8/0	0´75 mg/70 kg
Guardia, 1993	22	10/12	0´0001 mg/kg 0´005 mg/kg 0´001 mg/kg
Casas y cols, 1994	28	16/12	0´003 mg/kg
Casas y cols, 1995	10	10/0	0´005 mg/kg
Cerbo y cols, 1997	20	10/10	0´01 mg/kg
Lal y cols, 2000	27	27/0	0´007 mg/kg
Lal y cols, 2008	18	18/0	0´008 mg/kg
Montoya y cols, 2008	20	10/10	0´005 mg/kg
Schellekens et al, 2009	39	39/0	0´005 mg/kg
Schellekens et al, 2010	15	15/0	0´005 mg/kg

5.4.4. TEST DE APOMORFINA EN PACIENTES CON SÍNDROMES PARKINSONIANOS

En este tipo de pacientes, la cuantificación del número de bostezos producidos por apomorfina no es tan relevante. El Test de Apomorfina ha sido utilizado para valorar la posible respuesta al tratamiento con levodopa en pacientes con síndromes parkinsonianos (Hughes et al, 1999; Bonuccelli et al, 1993; Gasser et al, 1992; Barker et al, 1989) y para realizar diagnósticos diferenciales entre distintos síndromes parkinsonianos (Oertel et al, 1989).

Los pacientes de Parkinson toleran dosis más elevadas de apomorfina que los voluntarios y los pacientes con trastornos psiquiátricos, ya que los estudios utilizan dosis de entre 1-10 mg (Barker et al, 1989; Oertel et al 1989). Los efectos antiparkinsonianos de la apomorfina aparecen a los 5-15 minutos de la administración. Se han utilizado dosis de 1, 2, 3 y 5 mg en intervalos de una hora o más, evaluando a los pacientes a los 15, 45 y 75 minutos. Los que responden a la apomorfina mejoran posteriormente con levodopa oral, además la prueba es rápida fiable y segura (Barker et al, 1989). También apomorfina puede servir para reevaluar pacientes que se han convertido en menos respondientes a la levodopa, e incluso tiene cierto valor predictivo, en la evaluación de las posibilidades de respuesta terapéutica de los pacientes no tratados (Hughes et al, 1990; Rascol et al, 1990).

La apomorfina se ha utilizado para hacer el diagnóstico diferencial entre el síndrome idiopático y los otros síndromes parkinsonianos secundarios a trastornos degenerativos del SNC, como la parálisis supranuclear progresiva o la atrofia de sistemas múltiples. Se utilizan dosis de 1, 2, 5 y hasta 10 mg de apomorfina en intervalos de 4 horas entre las dosis, en ocasiones en días consecutivos (Oertel et al 1989). Los pacientes con un síndrome idiopático experimentan mejoría de sus síntomas, a diferencia de los otros síndromes parkinsonianos.

5.4.5. TEST DE APOMORFINA EN PACIENTES MIGRAÑOSOS

El Test de Apomorfina es útil para evaluar la sensibilidad del receptor dopaminérgico central en pacientes migrañosos. Se han estudiado 9 pacientes migrañosos y 9 controles apareados que no recibían tratamiento antimigrañoso durante el mes anterior, ni habían tenido ataques la semana anterior. Administraron apomorfina subcutánea 0´005 mg/kg y los bostezos eran registrados por dos observadores. Se detectaron diferencias entre los pacientes migrañosos y los controles, mostrando más bostezos los primeros, lo que apoyaría la hipótesis de la hipersensibilidad dopaminérgica (Blin et al, 1991). Posteriormente la apomorfina ha sido usada a dosis de 0´002 y 0´01 mg/kg por vía subcutánea para comparar 35 migrañosos (26 mujeres) de 31´6 +/-6´4 años con 20 voluntarios (10 mujeres) de 29´3 +/-5´7 años. La mitad de la muestra, recibía el antagonista dopaminérgico domperidona. La observación se realizó durante 3 horas. Se realizaban controles de TA y frecuencia cardiaca cada 10 minutos, durante la primera hora. La existencia de síntomas inducidos por apomorfina eran comparados usando los test de Fisher, de Wilcoxon y el de Mann-Whitney.

Los migrañosos, al recibir dosis de 0´01 mg/kg, presentan significativamente más efectos secundarios (nauseas, vómitos, mareos, sudoración) y bostezos que los voluntarios sanos (Cerbo et al, 1997), ello se podría relacionar con la hipersensibilidad dopaminérgica que presentan estos pacientes en comparación a los controles.

5.4.6. TEST DE APOMORFINA EN PACIENTES ESQUIZOFRENICOS

Se ha propuesto que los bostezos pueden ser un buen indicador de la función dopaminérgica, en el estudio de pacientes esquizofrénicos (Szechtman et al, 1988). Sin embargo, en ellos son raros los bostezos espontáneos (Lehmann, 1979). Además las personas con esquizofrenia muestran menores tasas de contagio de bostezos y risas (Haker et al, 2009). Por ello, en la actualidad, no se utiliza esta prueba en estos pacientes.

5.4.7. TEST DE APOMORFINA EN PACIENTES ADICTOS

La apomorfina ha sido utilizada en dependientes de heroína (Guardia et al, 2002, Casas et al, 1995; Guardia, 1993), en voluntarios abusadores de sustancias psicoactivas legales como el alcohol, el tabaco y el café (Casas et al, 1994) y en pacientes dependientes de alcohol (Schellekens et al, 2009).

Mediante el Test de Apomorfina se detectó que los pacientes dependientes y abusadores de drogas presentaban más bostezos que los voluntarios sanos (Guardia et al, 2002; Casas et al, 1995, 1994; Guardia, 1993). Incluso este fenómeno se produce tras la administración de placebo (Guardia et al, 2002; Casas et al, 1994; Guardia, 1993). Estas diferencias se mantuvieron, en los diferentes momentos evolutivos estudiados, al comienzo de la desintoxicación o una vez que estaban desintoxicados (Guardia et al, 2002). Ello indica que los adictos presentan un umbral de bostezo más bajo que los sujetos sanos, pudiendo reflejar un mayor grado de tono dopaminérgico cerebral en el estado basal, hecho que se evidenciaría claramente tras la administración de apomorfina. Estos datos sugieren que las personas con un sistema dopaminérgico intacto requieren dosis mayores de apomorfina, que las que tienen una hipersensibilidad de su sistema dopaminérgico. Todo ello concuerda con trabajos de experimentación animal, en los que la administración crónica de opiáceos producía una hipersensibilidad de los receptores dopaminérgicos (Attila, 1984; Carlson y Almansi, 1978).

5.4.7.1. Estudios realizados en pacientes dependientes de opiáceos.

Guardia y cols. (2002) y Guardia (1993) estudian varios grupos de pacientes dependientes de heroína, ingresados en una unidad de desintoxicación.

El primer grupo se componía de 23 pacientes, estabilizados con dextropropoxifeno. El segundo grupo se componía de 21 pacientes, que habían terminado el proceso de desintoxicación. El tercer grupo se componía de 21 pacientes estabilizados, con una dosis de dextropropoxifeno. En todos los grupos se siguieron los procedimientos descritos por Guardia (1993) para realizar el Test de Apomorfina en

drogodependientes, y se compararon los grupos de pacientes entre sí y con voluntarios sanos.

El primer grupo estaba compuesto por 23 pacientes dependientes de heroína (13 hombres y 10 mujeres) de entre 21 y 36 años. Se encontraban estabilizados, con una dosis de dextroporpoxifeno, equivalente a las dosis de heroína que consumían los días previos al ingreso. Para incluirlos la exploración analítica, radiografía de tórax y electrocardiograma eran normales. El test se realizó en los primeros días del ingreso, siguiendo los siguientes criterios de exclusión:

1. Presentar enfermedades médicas graves como cardiopatías graves, alteraciones del ritmo cardiaco, bloqueos o bradicardia, por debajo de 55 ppm, neumopatías graves, hepatopatías graves, nefropatías graves.
2. Presentar trastornos neurológicos como epilepsia, trastornos extrapiramidales, etc.
3. Presencia en de trastornos psiquiátricos graves como trastornos psicóticos, estados confusionales, etc.
4. Presencia de alguna patología orgánica en la que la administración de apomorfina esté parcial o totalmente contraindicada.
5. Existencia de antecedentes de reacciones alérgicas graves a medicamentos.

Los pacientes habían consumido heroína una media de 4´95 años +/-2´24 años (2-12 años). Utilizaban una dosis promedio de 640 mg +/- 346´96 mg/día de heroína. El consumo lo realizaban por vía intravenosa 3´04 +/-1´39 veces al día (1-6 veces día).

Respecto al consumo de otras sustancias:

En relación al alcohol presentaban: abuso de alcohol el 17,4%, abuso episódico el 13,0% consumo moderado el 34,8%, ninguno presentaba dependencia del alcohol. El 34,8% estaban abstinentes.

En relación al cannabis presentaban: dependencia de cannabis el 4,3%, abuso de cannabis el 26,2%, consumo esporádico el 21,7%. El 47,8% eran no consumidores.

En relación a las benzodiacepinas presentaban: abuso de benzodiacepinas el 39,2%, consumo esporádico 13%. El 39,2% eran no consumidores.

En relación al tabaco presentaban: dependencia de nicotina el 100%.

En relación a la cafeína presentaban: abuso de cafeína el 17,4%, consumo moderado el 52,2%. El 30,4% eran no consumidores.

Cuando realizaron el test, los pacientes estaban en ayunas, sin haber fumado, ni tomado medicación y habían dormido durante 6 ó 7 horas, como mínimo. Se administró 0,005 mg/kg de apomorfina y tras 45 minutos de observación, se aplicaba una inyección de suero fisiológico y de nuevo se observaba al paciente durante 45 minutos. El procedimiento se invertía en la mitad de los experimentos.

Se realizaron 44 Test de Apomorfina. Los pacientes refirieron ansiedad, constipación nasal, sedación, "sensación de atontamiento", discreta cefalea o sensación de inestabilidad al levantar la silla. Algún paciente presento síntomas de mareo, náuseas y excepcionalmente un pequeño vómito, entre los 5 y 15 minutos después de la inyección de apomorfina. En un caso se refirió un vómito en una prueba, que no se vuelve a repetir. Se excluyeron de las pruebas personas que estaban en tratamiento con opiáceos o ansiolíticos de vida media larga. Los pacientes dependientes de opiáceos presentaban 10,35 \pm 2,96 bostezos, tras la administración de apomorfina y 3,80 \pm 1,22 bostezos, tras la administración de placebo.

Compararon este grupo de 23 pacientes con un grupo de 22 voluntarios sanos, de características sociodemográficas similares. Describen que los bostezos fueron significativamente mayores en los dependientes de heroína tanto tras la administración de apomorfina ($p=0'0003$, $\chi^2=12'9663$), como de suero fisiológico ($p=0'0024$, $\chi^2=9'1904$).

Ambos grupos presentaron mayor número de bostezos, cuando se comparan consigo mismos, tras la administración de apomorfina que tras la administración de suero fisiológico. Las diferencias fueron estadísticamente significativas, en el grupo de dependientes de heroína $Z=-4'01$, $p=0'001$ y en el grupo de voluntarios sanos $Z=-2'76$, $p=0'0058$.

No se detectaron diferencias significativas, cuando se compararon, en función del sexo, los grupos de dependientes de heroína o los sanos tras la administración de apomorfina o suero fisiológico. Fruto de este estudio, se confirmó que la respuesta de bostezar es significativamente mayor en los pacientes dependientes de heroína estabilizados que cuando se comparan con un grupo de sujeto sanos ($p < 0'05$).

El segundo grupo se componía de 21 pacientes (14 hombres y 7 mujeres) de entre 18 y 36 años que habían terminado el proceso de desintoxicación, mediante una pauta con dextropropoxifeno y oxacepam. Los pacientes habían terminado la 3 días antes de realizar el test, y algunos ya no recibían oxacepam.

El tercer grupo se componía de 21 pacientes (12 hombres y 9 mujeres) de entre 18 y 36 años, que se encontraban en estabilización con una dosis de dextropropoxifeno, equivalente a las dosis de heroína que consumían los días previos al ingreso.

Para realizar los test en ambos grupos, la exploración analítica, radiografía de tórax y electrocardiograma eran normales y siguieron los siguientes criterios de exclusión:

1. Presentar enfermedades médicas graves como cardiopatías graves, alteraciones del ritmo cardíaco, bloqueos o bradicardia, por debajo de 55 ppm, neumopatías graves, hepatopatías graves, nefropatías graves.

2. Presentar trastornos neurológicos como epilepsia, trastornos extrapiramidales, etc.
3. Presencia en de trastornos psiquiátricos graves como trastornos psicóticos, estados confusionales, etc.
4. Presencia de alguna patología orgánica en la que la administración de apomorfina esté parcial o totalmente contraindicada.
5. Existencia de antecedentes de reacciones alérgicas graves a medicamentos.

En el segundo grupo, de pacientes desintoxicados, el test se realizó en los primeros días del ingreso, los pacientes habían consumido heroína una media de 5´24 años +/- 2´45 años (1-11 años). Utilizaban una dosis promedio de 758 mg +/- 300´76 mg/día de heroína. El consumo lo realizaban por vía intravenosa 3´67 +/- 2´06 veces al día (1-10 veces día).

Respecto a los consumos de otras sustancias:

En relación al alcohol presentaban: dependencia del alcohol el 19%, abuso de alcohol el 14´3%, abuso episódico el 4´8% consumo moderado el 57´1%. El 4´8% estaban abstinentes, ninguno presentan dependencia de alcohol. El consumo medio de alcohol fue de 82´65 +/-77´52 g/día de alcohol.

En relación a la cocaína presentaban: dependencia de cocaína el 9´5%, abuso de cocaína el 4´8%, consumo esporádico el 19%. El 66´7% eran no consumidores. Las dosis podían llegar hasta 2 g, con un consumo promedio de 116´67 +/- 470´61 mg/día.

En relación al cannabis presentaban: abuso de cannabis el 25%, consumo esporádico el 25%. El 50% eran no consumidores. El consumo podía llegar a los 5 g/día de cannabis, con un consumo promedio de 0´47 +/-0´80 g/día.

En relación a las benzodiacepinas presentaban: abuso de benzodiacepinas el 38´1%, consumo esporádico 14´3%. El 47´6% eran no consumidores. La dosis diaria podía llegar a ser de hasta 80 mg al día, de diacepam o equivalente, con un consumo promedio de 23´10 +/-30´52 mg/día.

En relación al tabaco presentaban: dependencia de nicotina el 100%. La dosis oscilaba entre los 15 y 60 cigarrillos, con un consumo promedio de 29´12 +/-10´04 cigarrillos/día.

En relación a la cafeína presentaban: abuso de cafeína el 29´4%, consumo moderado el 52´9%. El 17´6% eran no consumidores. La dosis llegaba hasta 570 mg/día, con un consumo promedio de 280´59 +/-185´05 mg/día.

Los pacientes dependientes de opiáceos desintoxicados presentaban 11´19 +/- 6´90 bostezos, tras la administración de apomorfina y 2´67+/-2´82, tras la administración de placebo.

En el tercer grupo, de pacientes estabilizados, el test se realizó en los primeros días del ingreso, habían consumido heroína una media de 5´81 años +/-2´27 años (1-11 años) y utilizaban una dosis promedio de 618´75 mg +/-307,46 mg/día de heroína. El consumo lo realizaban por vía intravenosa 3´39 +/-1,38 veces al día (1-10 veces día).

Respecto al consumo de otras sustancias:

En relación al alcohol presentaban: dependencia del alcohol el 14´3%, abuso de alcohol el 23´8%, abuso episódico el 4´8% consumo moderado el 19%. El 38´1% estaban abstinentes, ninguno presentan dependencia de alcohol. El consumo medio de alcohol era de 60 +/- 90´02 g/día de alcohol.

En relación a la cocaína presentaban: abuso de cocaína el 20%, abuso esporádico 5%, consumo esporádico el 20%. El 55% eran no consumidores. Las dosis podían llegar hasta 2 g, con un consumo promedio de 107´35+/-195´21mg/día.

En relación al cannabis presentaban: dependencia de cannabis el 4´8%, abuso de cannabis el 14´3%, consumo esporádico el 42´9%. El 38´1% eran no consumidores. El consumo podía llegar a los 5 g/día de cannabis, con un consumo promedio de 0´37+/-1´36 g/día.

En relación a las benzodiacepinas presentaban: abuso de benzodiacepinas el 33´3%, consumo esporádico 19%. El 47´6% eran no consumidores. La dosis diaria podía llegar a ser de hasta 80 mg al día de diacepam o equivalente, con un consumo promedio de 17´00 +/-24´59 mg/día.

En relación al tabaco presentaban: dependencia de nicotina el 100%. La dosis oscilaba entre 15 y 60 cigarrillos, con un consumo promedio de 32´89 +/-10´18 cigarrillos/día.

En relación a la cafeína presentaban: abuso de cafeína el 26´7%, consumo moderado el 60%. El 13´3% eran no consumidores. La dosis llegaba hasta 570 mg/día, con un consumo promedio de 266´00 +/-186´34 mg/día.

Los pacientes dependientes de opiáceos estabilizados, presentaban 10´90 +/- 6´95 bostezos, tras la administración de apomorfina y 1´86 +/-2´85 bostezos, tras la administración de placebo.

Al comparar los grupos 2 y 3 no se observaron diferencias sociodemográficas ($p < 0´05$) entre los grupos de pacientes dependientes: desintoxicados y estabilizados.

Compararon los bostezos inducidos por apomorfina y suero fisiológico mediante la prueba no paramétrica de Wilcoxon. En ambos grupos existen diferencias significativas en el grupo de pacientes desintoxicados $Z 3´82$, $p < 0´01$, y pacientes estabilizados $Z 3´91$, $p < 0´01$.

Al comparar los dos grupos, en función del género, tanto tras la administración de apomorfina y suero fisiológico, mediante la prueba de Kruskal-Wallis (análisis no paramétrica de la varianza), se comprobó que no existían diferencias significativas

entre las respuestas de los hombres y las mujeres, en el grupo de pacientes desintoxicados o estabilizados. Al comparar el orden de administración de apomorfina y suero fisiológico, mediante la prueba de Kruskal-Wallis, comprobó que no existían diferencias significativas, en función de la secuencia de realización de las pruebas.

Cuando se comparó los dos grupos de pacientes dependientes de heroína, con un grupo de voluntarios sanos, de características similares, mediante la prueba de Kruskal-Wallis (análisis de la varianza no paramétrica), se comprobó que ambos grupos de dependientes presentan siempre un mayor número de bostezos que los voluntarios, independientemente de la administración de apomorfina o suero fisiológico. Los resultados de las comparaciones fueron:

- el grupo de pacientes desintoxicados frente a los voluntarios, tras la administración de apomorfina $p = 0'0002$ $\chi^2 = 14'32$ y de suero fisiológico $p = 0'0022$ $\chi^2 = 9'41$.
- el grupo de pacientes estabilizados frente a los voluntarios, tras la administración de apomorfina $p = 0'0002$ $\chi^2 = 13'77$ y de suero fisiológico $p = 0'0153$ $\chi^2 = 5'87$.

En relación a la evolución de los bostezos, tras la administración de apomorfina se observa que los sujetos adictos presentan una tendencia lineal cuadrática significativa y que el grupo de sujetos sanos presenta una tendencia lineal significativa, en las primeras seis medidas.

Sin embargo, tras la administración de suero fisiológico, se observó que tanto en los grupos de adictos como en el de voluntarios sanos el número de bostezos se mantiene estable durante toda la sesión, $p > 0'05$.

En dependientes de heroína, se produce un claro aumento de los bostezos entre los 10 y 30 minutos, mientras que es menor entre los 0 y 10 minutos y el 30 y 45, lo que

era concordante con trabajos previos (Blin et al, 1988). Los sujetos control presentaban el mismo patrón, pero su número de respuestas es menor.

Por ello se afirmaba que la apomorfina induce bostezos en pacientes y voluntarios, con diferencias estadísticamente significativas cuando se compara con los inducidos tras la administración de suero, pero en los primeros es mayor. Con suero fisiológico la media de bostezos permanecía estable, en pacientes y voluntarios, en ellos es próxima a cero. No existían diferencias de género dentro de los grupos de pacientes y voluntarios, independientemente que la sustancia administrada sea apomorfina o suero fisiológico. Tampoco existía influencia de la edad (Guardia et al, 2002), aunque se debe considerar que tanto el grupo de voluntarios como el de pacientes era joven.

El hecho de que no existiesen diferencias entre los adictos en la fase de desintoxicación y de estabilización podría indicar que existiría un nivel similar de sensibilidad dopaminérgica, por lo que el test se podría realizar antes de iniciar la desintoxicación, cuando el paciente está tomando opiáceos o cuando se encuentra libre de ellos, si se efectúa en los primeros días (Guardia, 1993).

Los otros parámetros evaluados la tensión arterial (TA) diastólica y sistólica, temperatura y frecuencia cardiaca, se estudiaban mediante el análisis de la varianza de medidas repetidas. No se observan diferencias en la TA sistólica entre los distintos grupos, tras la administración de apomorfina o suero fisiológico y se mantiene estable a lo largo de la sesión. Tampoco se observaron diferencias en la TA diastólica. Con apomorfina se mantenía estable a lo largo de la sesión y con placebo hay una tendencia lineal significativa. Tampoco se observaron diferencias, entre los distintos grupos, en la temperatura axilar, tras la administración de apomorfina o suero fisiológico, manteniéndose estable a lo largo de la sesión.

No se observaron diferencias, entre los distintos grupos, en la frecuencia cardiaca tras la administración de suero. Tras la administración de apomorfina existían diferencias, entre los grupos de pacientes y los voluntarios, los voluntarios sanos presentaban una frecuencia cardiaca menor, a partir de los 15 minutos ($p < 0,05$).

Sin embargo, cuando se realizó un análisis intra-grupos no había variación en esta variable, en los dos grupos de adictos, se mantenía la frecuencia cardíaca estable, a lo largo de la administración tanto de apomorfina como del placebo.

Casas y cols. (1995) estudian nuevamente la utilidad del Test de Apomorfina en dependientes de opiáceos. Utilizaron solo pacientes masculinos y los comparan con un grupo de voluntarios sanos del mismo sexo. Emplearon la misma metodología para realizar el test que la usada en voluntarios sanos (Casas et al, 1994). Para realizar los test en ambos grupos, la exploración analítica, radiografía de tórax y electrocardiograma debían ser normales y siguieron los siguientes criterios de exclusión:

1. Presentar enfermedades médicas graves como cardiopatías graves, alteraciones del ritmo cardíaco, bloqueos o bradicardia, por debajo de 55 ppm, neumopatías graves, hepatopatías graves, nefropatías graves.
2. Presentar trastornos neurológicos como epilepsia, trastornos extrapiramidales, etc.
3. Presentar trastornos psiquiátricos graves como: trastornos psicóticos, estados confusionales, etc
4. Presentar alguna patología orgánica en la que la administración de apomorfina esté parcial o totalmente contraindicada.
5. Existencia de antecedentes de reacciones alérgicas graves a medicamentos.
6. Sexo femenino.

Estudiaron un grupo de 33 pacientes varones, dependientes de opiáceos, ingresados en una unidad de desintoxicación de $25'9 \pm 3'55$ (18-35) años. Estaban en un proceso de desintoxicación estabilizados los tres días previos al test con dextropropoxifeno 1000 mg \pm 450 mg/día y antes de empezar la desintoxicación.

Los compararon con un grupo de 10 estudiantes de medicina, (voluntarios sanos) no consumidores (utilizaban menos de una taza de café, un cigarrillo y una bebida alcohólica a la semana) de 21´7 +/- 3´21 (18-32) años.

Los pacientes dependientes de opiáceos, presentaban 10´1 +/- 8´4 bostezos, tras la administración de apomorfina y 2´5 +/-3´3 bostezos, tras la administración de placebo. Los voluntarios, presentaban 3´4 +/- 3´8 bostezos, tras la administración de apomorfina y 0´6 +/- 1´4 bostezos, tras la administración de placebo.

Describieron que el grupo de dependientes presentaba más bostezos inducidos por apomorfina que el grupo de sanos $p < 0´05$, evaluado mediante el test Kruskall-Wallis, para el análisis de la varianza. Sin embargo, no se detectaron estas diferencias entre los dos grupos, cuando se administró suero.

Los pacientes dependientes de heroína presentaban más bostezos cuando se les administra apomorfina subcutánea, que cuando se les administraba suero fisiológico ($p < 0´005$), evaluado mediante el test Wilcoxon. Sin embargo en los controles, no se detectaba esta diferencia.

5.4.7.2. Estudios en dependientes de alcohol

Se ha comparado la ejecución de un test cognitivo, en 36 hombres de 43´8 años con dependencia del alcohol con 39 controles sanos de 42´9 años, antes y después de la administración de 0´005 mg/kg de apomorfina (Schellekens et al, 2009). Inicialmente los alcohólicos eran más lentos y menos precisos que los controles sanos. Sin embargo tras la administración de apomorfina, la ejecución mejoraba en los alcohólicos y empeora en los controles. Ello evidencia una relación en u invertida entre el funcionamiento dopaminérgico y el rendimiento cognitivo (Schellekens et al, 2009).

Los resultados de los distintos estudios confirman hipótesis de la hipersensibilidad de los receptores dopaminérgicos, en pacientes drogodependientes. Además, estos trabajos confirman que es factible realizar el test en pacientes adictos. Incluso, se

puede realizar en pacientes que están recibiendo tratamiento con fármacos opiáceos, ya que los resultados no están influidos por la administración de agonistas opiáceos y los resultados se mantienen, tras un periodo de abstinencia breve. También hay indicios de que se puede utilizar el Test de Apomorfina, en pacientes dependientes del alcohol.

5.5. EL TEST DE APOMORFINA COMO PREDICTOR DE RECAÍDAS EN DROGODEPENDIENTES

Se ha demostrado que los adictos presentan un mayor número de bostezos en el Test de Apomorfina (Casas et al, 1995). Con los trabajos ya realizados en dependientes de heroína se ha concluido que presentan mayor sensibilidad de los receptores dopaminérgico, evaluado mediante el número de bostezos inducidos. Ello supone que el Test de Apomorfina puede ser un marcador biológico de la enfermedad (Guardia et al, 2002).

En relación a las recaídas, el Test de Apomorfina podría servir como una medida de hipersensibilidad dopaminérgica, y por lo tanto de riesgo de recaídas, ya que se ha hipotetizado que la sensibilidad persistiría durante unos meses. Ello podría ser debido a un proceso ligado a los receptores hipersensibilizados o bien a que el paciente siga abusando de otros tóxicos, que podrían inducir fenómenos de hipersensibilidad dopaminérgica. La presencia de estas alteraciones también podría ser la base neurobiológica del denominado “síndrome de abstinencia retardada” (Casas, 1991). Este fenómeno fue descrito inicialmente por Martín y cols. (1968) y estudiado por Gorsky y Miller (1986) y consiste en un cuadro de disregulación de las funciones psíquicas básicas y del sistema nervioso neurovegetativo, que interfiere directamente en la recuperación completa del paciente en la fase de deshabitación y que se considera ligado a los procesos que provocan el reinicio de la recaída en el consumo. Posteriormente, la hipersensibilidad dopaminérgica fue propuesta como sustrato neurobiológico de abstinencia condicionada y el *craving* (Robinson et al, 1993). La alteración funcional dopaminérgica puede intensificar los procesos de condicionamiento clásico a los estímulos ambientales presentes, en el momento de

la autoadministración de drogas (Casas et al, 1995). En tal caso, el grupo de pacientes que no subsensibilizaran los receptores tendrían un mayor riesgo de recaída (Casas et al, 1989c). Por ello, se puede proponer el Test de Apomorfina, como un marcador biológico de recaídas y podría tener un valor predictivo de la evolución en pacientes desintoxicados, ya que existirían pacientes que subsensibilizarían los receptores dopaminérgicos espontáneamente, tras la desintoxicación y otros que no lo harán. Sin embargo, aún no se ha dilucidado, si tras unos meses de abstinencia el grado de hipersensibilidad tiende a disminuir, hasta el punto de igualar a los sujetos controles.

Además, es posible que la apomorfina pueda ser útil para realizar un diagnóstico cuantitativo de gravedad, en función del mayor o menor número de bostezos, obtenidos tras la administración de apomorfina. El grupo de adictos que presente un menor número de bostezos, tendrían un menor grado de hipersensibilidad y, por lo tanto, presentarían menor riesgo de recaída cuando se expusieran nuevamente a los estímulos condicionados. El diagnóstico cuantitativo del grado de dependencia podría tener algunas implicaciones terapéuticas, ya que una mayor precisión en el diagnóstico psicobiológico permitiría orientar mejor el tratamiento de cada paciente y dirigirlo a programas de mantenimiento con agonistas, antagonistas e incluso poderlos combinar mejor con los, fármacos antiimpulsivos, anticraving, etc (Casas et al, 1989c).

Finalmente, el Test de Apomorfina también podría ser útil tanto al comparar personas distintas, como un mismo individuo en su evolución. Ello podría ser un indicativo dinámico del mejor o peor pronóstico, respecto al riesgo de recaída y las posibilidades de recuperación y reintegración en la sociedad. Por ello, el Test de Apomorfina puede ser un indicador de la evolución del paciente adicto, a lo largo del proceso terapéutico. Si el número de bostezos, se pudiera utilizar como un índice cuantitativo del grado de dependencia, o inversamente del grado de recuperación y normalización, la repetición periódica permitiría evaluar la mejoría o el empeoramiento de la dependencia a lo largo del proceso de recuperación (Casas et al, 1994; Guardia, 1993).

La comprobación que los fenómenos de hipersensibilidad de receptores dopaminérgicos y la sugerencia de que ello puede estar ligado a los procesos de recaída, puede permitir ensayar tratamientos más específicos, destinados a regular la hipersensibilidad de los receptores de dopamina. Existen distintos trabajos de experimentación, en los que se ha podido reducir la hipersensibilidad de los receptores dopaminérgicos, en animales a los que se había lesionado sus vías dopaminérgicas, usando agonistas dopaminérgicos como l-dopa o carbidopa (Ferre, 1987). En humanos, se ha sugerido que, mediante tratamientos farmacológicos, se podría revertir la hipersensibilidad de los receptores cerebrales en los trastornos neurológicos y psiquiátricos. En neurología, los agonistas dopaminérgicos, como la bromocriptina, l-dopa o apomorfina se han utilizado como fármacos capaces de revertir la hipersensibilidad dopaminérgica en enfermos de Parkinson (Casas et al, 1989). En psiquiatría, se han utilizado diversos agonistas dopaminérgicos con propiedades psicoestimulantes en el tratamiento de conductas adictivas (Castells et al, 2010, 2007). Otros fármacos agonistas dopaminérgicos, como bromocriptina han sido ensayados en el tratamiento de la dependencia del alcohol (Weiss et al, 1990; Palfi y Kovacs, 1988; Staniskevskaia et al, 1985) y en el del abuso de cocaína (Dackis y Gold, 1985). Sin embargo, hasta la fecha no se ha demostrado la eficacia de ningún tratamiento en los pacientes dependientes de cocaína (Castells et al, 2010, 2007). Por ello, es necesario seguir investigando sobre la evaluación y la modulación del sistema dopaminérgico en adictos.

Por todo lo expuesto, el Test de Apomorfina podría ser una prueba útil como marcador biológico de la dependencia, marcador biológico de riesgo de recaída, de gravedad de la adicción y de evolución. Además, ya se ha demostrado que el Test de Apomorfina es una prueba no invasiva que permite el estudio del estado dopaminérgico en adictos (Guardia et al, 2002; Casas et al, 1995, 1994, Guardia, 1993). Sin embargo, se deben confirmar estas hipótesis realizando más estudios en voluntarios sanos y en más poblaciones de drogodependientes, como son los dependientes de cocaína. Ello permitirá en el futuro mejorar los tratamientos de los pacientes adictos.

**6. HIPÓTESIS: EL TEST DE APOMORFINA
COMO MARCADOR BIOLÓGICO DE LAS
RECAÍDAS EN PACIENTES
DEPENDIENTES DE COCAÍNA**

6 HIPÓTESIS: EL TEST DE APOMORFINA COMO MARCADOR BIOLÓGICO DE LAS RECAÍDAS EN PACIENTES DEPENDIENTES DE COCAÍNA

6.1. JUSTIFICACIÓN

La Apomorfina induce bostezos a dosis bajas, tanto en animales como en personas (Guardia et al, 2002; Casas et al, 1995,1994; Guardia, 1993; Longoni et al, 1987c; Moreli et al, 1986; Serra et al, 1986). La conducta de bostezar inducida al estimular los receptores dopaminérgicos puede proporcionar un índice de la función del sistema dopaminérgico central (Lal et al, 2008; Blin et al, 1990, 1988; Szechtman et al, 1987; Gower et al, 1984; Sthale y Ungersdedt, 1984; Corsini et al, 1981).

El test de inducción de bostezos con apomorfina ha sido ensayado en pacientes con dependencia de heroína (Guardia et al 2002; Casas et al, 1995; Guardia, 1993) y abuso de alcohol (Casas et al, 1994). También la apomorfina ha sido utilizada para estudiar el estado cognitivo de pacientes dependientes de alcohol (Schellekens et al, 2009).

Se han detectado diferencias en el funcionalismo del sistema dopaminérgico cuando se compara personas sanas y pacientes dependientes de sustancias psicótropas (Guardia et al 2002; Casas et al, 1995). Se ha descrito que tanto los sujetos normales como los dependientes de sustancias presentan un mayor número de bostezos, tras la administración subcutánea de dosis bajas de apomorfina, comparado con la situación basal y con la administración subcutánea de suero fisiológico. La dosis menor de apomorfina capaz de inducir bostezos en sujetos sanos es la de 0'005 mg/kg de peso (Guardia et al, 2002; Casas et al, 1995; Guardia, 1993).

En pacientes dependientes de heroína, tanto desintoxicados, como estabilizados con dextropropoxifeno, se ha documentado que presentan un número significativamente mayor de bostezos inducidos por apomorfina que los sujetos control (Casas et al,

1995; Guardia, 1993). En estos pacientes, se ha hipotetizado que podrían presentar una mayor grado de sensibilidad de los receptores dopaminérgicos a nivel del sistema nervioso central, medido por el Test de Apomorfina, que los sujetos control (Casas et al, 1995).

El hecho de que no existan diferencias entre los dependientes de heroína, en la fase de desintoxicación y de estabilización, indica que existiría un nivel similar de sensibilidad dopaminérgica. Por ello, el test se podría realizar antes de iniciar la desintoxicación, cuando el paciente está tomando drogas o tras el abandono del consumo, si se efectúa en los primeros días (Guardia, 1993).

La cuantificación de los bostezos inducidos tras la administración de apomorfina permite evaluar la sensibilización del sistema dopaminérgico (Casas et al, 1995; Blin et al, 1990). Por todo ello, en pacientes con dependencia de cocaína, se puede presuponer los bostezos inducidos por apomorfina puede ser un marcador de alteración del sistema dopaminérgico, y que la mayor alteración del sistema dopaminérgico se asociaría con un mayor riesgo de recaer en el consumo de cocaína.

El Test de Apomorfina puede permitir distinguir los pacientes que van a recaer de manera precoz, en las primeras cuatro semanas tras la desintoxicación, de los que van a recaer de manera no precoz o no van a recaer, durante las veintitres semanas de seguimiento.

6.2. HIPÓTESIS

6.2.1. HIPÓTESIS PRINCIPALES

1. En los pacientes con dependencia de cocaína, el número de bostezos inducidos tras la administración subcutánea de apomorfina será superior al inducido tras la administración subcutánea de suero fisiológico, independientemente del momento de la realización de la prueba.

2. En los pacientes con dependencia de cocaína, el número de bostezos inducidos en el Test de Apomorfina, tanto en la prueba realizada el primer día del tratamiento de desintoxicación, como en la realizada entre los once o doce días después de la interrupción del consumo de cocaína, será mayor en el grupo de pacientes que recaen precozmente frente a los que no recaen precozmente o no recaen, durante un periodo de veintitres semanas de seguimiento.

6.2.2. HIPÓTESIS SECUNDARIAS

1. En los pacientes con dependencia de cocaína, el número de bostezos inducidos en el Test con Apomorfina completo (Test de Apomorfina y Test de Placebo), tanto en la prueba realizada el primer día del tratamiento de desintoxicación, como en la realizada entre los once o doce días después de la interrupción del consumo de cocaína, será menor en el grupo de pacientes que recaen precozmente frente a los que recaen no precozmente, durante las veintitres semanas de seguimiento.
2. En los pacientes con dependencia de cocaína, la disminución en el número de bostezos inducidos, observada entre la prueba realizada el primer día del tratamiento de desintoxicación y la realizada entre los once o doce días después de la interrupción del consumo, será mayor en el grupo de pacientes que, durante las veintitres semanas de seguimiento, recaen precozmente frente a los que recaen tardíamente o no recaen.

6.3. OBJETIVOS

6.3.1. OBJETIVOS PRINCIPALES

1. Comparar, en una muestra de pacientes con dependencia de cocaína, el número de bostezos inducidos, tras la administración subcutánea de apomorfina, con el número de bostezos inducidos, tras la administración subcutánea de suero fisiológico.
2. Estudiar si existe asociación entre el número de bostezos obtenidos en el Test de Apomorfina y la recaída precoz o no precoz en el consumo de cocaína, durante el periodo de veintitres semanas de seguimiento, en una cohorte de pacientes con dependencia de cocaína.

6.3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Comparar, en una muestra de pacientes con dependencia de cocaína, el número de bostezos inducidos tras la realización del Test de Apomorfina completo (Test de Apomorfina y Test de Placebo), en los pacientes que han recaído precozmente frente a los que no recaen precozmente.
2. Estudiar si la interrupción del consumo de cocaína facilita la subsensibilización del sistema dopaminérgico, medido como la disminución del número de bostezos que aparecen en el Test de Apomorfina, realizado el día once o doce, en relación al realizado el primer día.
3. Comparar, en una muestra de pacientes con dependencia de cocaína, los pacientes que han recaído precozmente frente a los que no recaen precozmente, en función de las variables clínicas.

7 MATERIAL Y MÉTODO

7. MATERIAL Y MÉTODO

7.1. SELECCIÓN DE LOS PACIENTES

La muestra se compone de 39 sujetos con Trastorno por dependencia de cocaína, según criterios DSM-IV-TR.

Los pacientes fueron seleccionados en las consultas externas de psiquiatría y en el ambulatorio de drogodependencias (CAS) del Servicio de Psiquiatría del Hospital Universitario Vall Hebron, durante el período de enero del 2005 hasta abril del 2010. Todos los candidatos cumplían criterios DSM-IV-TR de dependencia de cocaína y aceptaban el ingreso en la Unidad de Desintoxicación Hospitalaria (UHD) Vall Hebron.

Una vez iniciado el proceso de selección se realizó una analítica de orina, confirmando la detección de cocaína. Durante los 15 días previos al ingreso hospitalario se realizaron de forma rutinaria las siguientes pruebas:

- Analítica general (hemograma, bioquímica de sangre y orina, serologías para hepatitis, lúes y HIV).
- Radiografías de tórax.
- Electrocardiograma.

Los pacientes firmaron un consentimiento informado en el que se les describía las pruebas médicas y psicodiagnósticas que se realizarían antes y durante el ingreso. Se les informaba a los pacientes que se les administraría un fármaco subcutáneo y que se les evaluaría, respondiendo a unas preguntas relacionadas con unos vídeos, que visualizarían. Los pacientes desconocían el objetivo real del estudio (contar los bostezos). El objetivo era evitar condicionar la producción de bostezo. En trabajos previos en los que se ha utilizado apomorfina se ha informado al paciente que

recibiran un tratamiento “para los nervios” para evitar condicionar los efectos que produce la apomorfina (Lal et al, 1987). En otros estudios, en los que se evaluaba los bostezos como uno de los parámetros, a los voluntarios se les informaba que lo que se iba a evaluar era la respuesta hormonal y desconocían que se estaban registrando sus bostezos (Szechthman et al, 1988).

Se selecciona la muestra siguiendo los criterios de inclusión y exclusión.

7.1.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Dependencia de cocaína, según criterios DSM-IV-TR, en la actualidad.
2. Edad superior o igual a los 18 años e inferior a 60 años.
3. Capacidad suficientemente comprobada para otorgar y firmar el correspondiente consentimiento informado.
4. Sexo masculino o femenino.

7.1.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Presencia en el momento actual, según criterios DSM-IV-TR, de dependencia activa de: alcohol, opiáceos, cannabis, hipnóticos, sedantes, ansiolíticos, anfetaminas y otros estimulantes.
2. Presencia en el momento actual, según criterios DSM-IV-TR, de los siguientes trastornos psiquiátricos: depresión mayor, trastorno bipolar, esquizofrenia u otros trastornos psicóticos.
3. Enfermedades médicas graves que puedan interferir en el desarrollo del estudio.

4. Presencia de alguna patología orgánica en la que la administración de apomorfina esté parcial o totalmente contraindicada.
5. Concentraciones de transaminasas en suero 5 veces superiores a su valor normal.
6. Embarazo o lactancia natural.
7. Haber realizado algún tratamiento, en las últimas 6 semanas, con algún fármaco que actúe sobre el sistema dopaminérgico (neurolépticos, antiparkinsonianos, metilfenidato, pemolina, bupropion, etc).
8. Existencia de antecedentes de hipersensibilidad a apomorfina o a alguno de sus excipientes.
9. Previsión de la probable presentación de acontecimientos capaces de impedir la participación del paciente en el ensayo (por ejemplo, cumplimiento de una condena).

7.2. FÁRMACOS UTILIZADOS

7.2.1. APOMORFINA

Clorhidrato de Apomorfina administrado por vía subcutánea. Forma farmacéutica en ampollas de 30 mg, comercializada en España por Italfarmaco, con el nombre comercial Apo Go Pen. Se diluye en solución isotónica de cloruro sódico al 9%.

Se utiliza una dosis de 0´005 mg/kg, que es la dosis más utilizada, y es la que podría ser considerada la dosis estándar (Schellekens et al, 2010, 2009; Montoya et al, 2008; Guardia et al, 2002).

7.2.2. PLACEBO

Se administra placebo de suero fisiológico en la misma cantidad que la apomorfina. En estudios previos, se planteó buscar placebos activos para controlar los efectos del tratamiento, ya que el uso de placebo con apomorfina era difícil. Ello era debido a las dosis empleadas, los cambios conductuales y vegetativos con apomorfina eran muy fáciles de detectar (Corsini et al, 1981).

Sin embargo, con las dosis utilizadas de apomorfina en este trabajo se puede manejar placebo, sin que el paciente necesariamente detecte las diferencias.

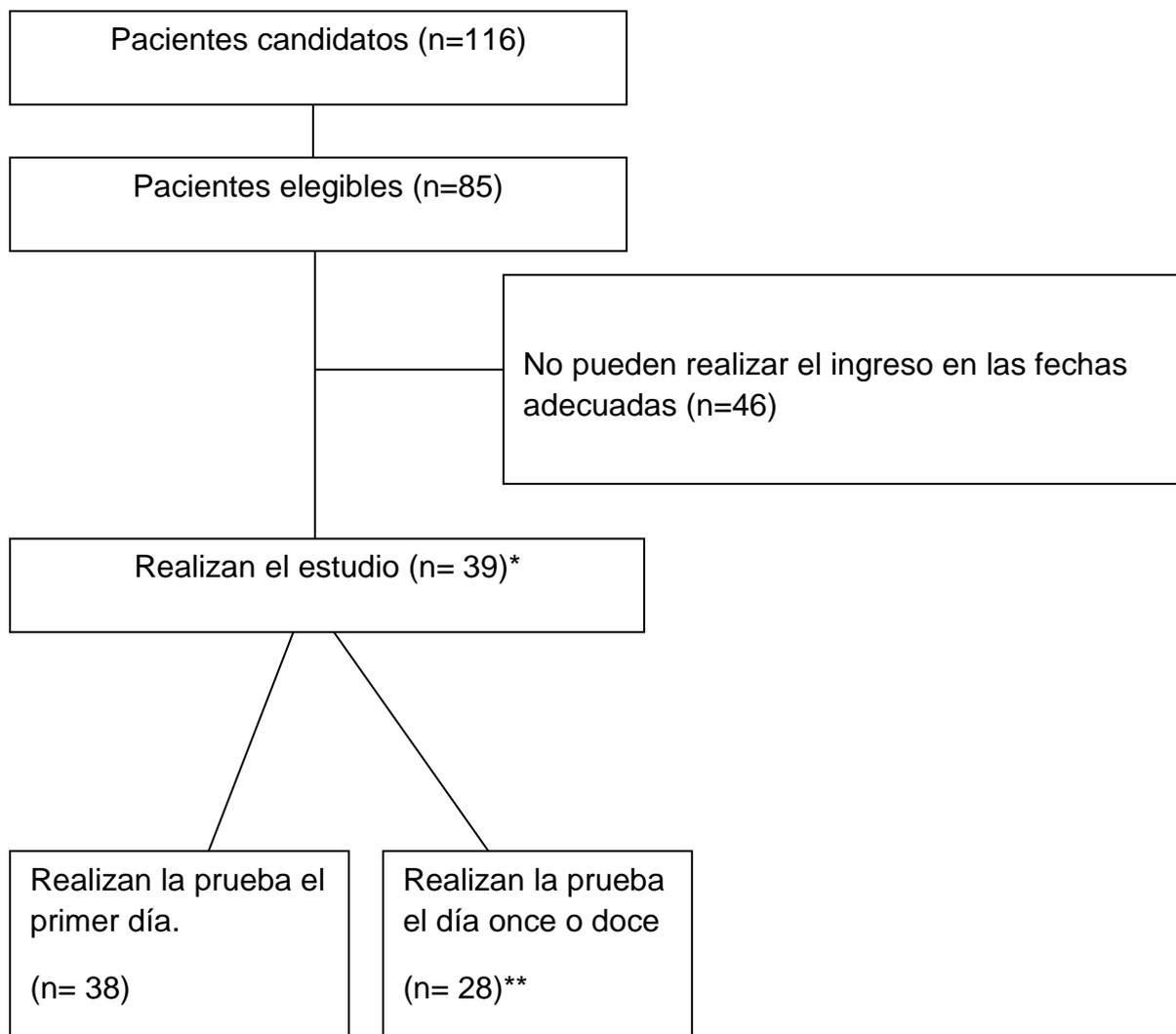
7.3. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

Se ofreció participar a 116 pacientes con dependencia de cocaína, que podían cumplir los criterios de inclusión. De ellos, 85 pacientes cumplían los criterios de inclusión y aceptaban ingresar en la Unidad de Desintoxicación. Finalmente, la muestra se compone de 39 pacientes que podían ingresar en las fechas adecuadas para poder realizar las evaluaciones. De los incluidos 35 eran hombres y 4 mujeres.

De los 39 pacientes incluidos 38 pacientes realizaron la primera evaluación, se excluyó de esta prueba a un hombre por acudir intoxicado al centro. De los 39 pacientes incluidos, 28 realizaron la segunda evaluación el día 11 o 12, ya que permanecieron ingresados hasta el día de realización de la segunda prueba. Por lo tanto, 27 de ellos habían realizado la primera; además, se realizó la segunda prueba al paciente excluido el primer día (Figura 3).

Del total de los pacientes que comenzaron, 11 abandonaron el experimento por solicitar el alta voluntaria, por lo tanto 28 pacientes terminaron el tratamiento de desintoxicación y realizaron la segunda prueba: 26 hombres y 2 mujeres.

Figura 3: Flujo de pacientes del estudio



* 1 paciente varón no realizó el primer Test de Apomorfina, por acudir intoxicado a la unidad de ingreso.

** 27 pacientes realizaron la primera prueba y la segunda.

7.3.1. CARACTERIZACIÓN DE LA MUESTRA

Se han ordenado las variables en distintos grupos:

VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS (sexo, edad, estudios, convivencia, estado civil), recogidas antes del ingreso.

VARIABLES REFERIDAS AL CONSUMO (edad de inicio del consumo, edad de inicio de la dependencia, gramos de cocaína consumidos en la última semana y en el último mes, antes de iniciar el tratamiento), recogidas antes del ingreso.

VARIABLES RELACIONADAS CON LA COMORBILIDAD, recogidas el primer o segundo día de ingreso:

Trastornos del eje I según SCID (Spitzer et al, 1992) trastornos depresivos, de ansiedad, adaptativos y trastornos por uso de otras sustancias (alcohol, cannabis, opiáceos, sedantes, alucinógenos y otras), en la actualidad y en el pasado.

Trastornos de la personalidad según SCID (Spitzer et al, 1992) (evitación, obsesivo compulsivo, pasivo agresivo, esquizoide, paranoide, dependencia, depresivo, esquizotípico, histriónico, narcisista, límite, antisocial y trastorno conductual en la infancia).

VARIABLES REFERIDAS A LA CARACTERIZACIÓN CLÍNICA, UTILIZANDO LOS SIGUIENTES CUESTIONARIOS:

EVA (Escala Analógica visual) de *craving* de cocaína, recogido el primer día de ingreso

CCQ (Cocaine Craving Questionnaire) (Susser et al, 2006), para evaluar el *craving* de cocaína, recogido el primer día de ingreso.

CSSA (Cocaine Selective Severity Assessment) (Kampman et al, 1998), para evaluar la gravedad selectiva de la adicción a cocaína, recogida el primer día de ingreso.

ICG (Impresión Clínica Global) (Wury, 1976), para evaluar la gravedad de la adicción, recogido el segundo día de ingreso.

WURS (Wender-Utah Rating Scale)(Rodríguez-Jiménez et al, 2001; Ward et al, 1993), para la evaluación de la sintomatología del TDAH durante la infancia, recogido antes del ingreso.

ADHD-RS, Attention Deficit Hiperactivity Disorder-Rating Scale (Döpfner et al, 2006), para la evaluación de la sintomatología de TDAH, recogido el segundo día de ingreso.

BDI (Beck Depression Inventory) (Beck et al, 1961), para la evaluación de los síntomas depresivos, recogido el segundo día de ingreso.

STAI (State-Trait Anxiety Inventory) (Spielberger et al, 1970), para la evaluación de la ansiedad rasgo y estado, recogido el segundo día de ingreso.

SF-36 (Cuestionario sobre el estado de salud Short Form) (Ware et al, 1992), para la evaluación de la calidad de vida, recogido el segundo día de ingreso.

7.3.2. VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS

Tabla 12: Descripción de la muestra, en función de las variables sociodemográficas.

Sexo (hombre)	Hombre: 35	89´7%
	Mujer: 4	11´3%
Edad Media (años)	32 ± 7.41	(20-48)
Años de escolarización	11´74	(7-20).
Convivencia		
Padres	18	46´2%
Pareja	16	41%
Amigos	3	7´7%
N.C	2	5´1%
Estado civil		
Soltero	23	59%
Casado	10	25´6%
Separado	5	12´8%
N.C	1	2´6%
Hijos	0´5	(0-2)
Actividad laboral		
Paro	14	35´9%
Trabaja	13	33´3%
Subsidio-otras	10	25´7%
N.C	2	5´1%

7.3.3. VARIABLES REFERIDAS AL CONSUMO

Tabla 13: Descripción de la muestra, en función de las variables de consumo.

	Media	Rango	Desviación Típica
Edad de inicio del consumo	22'87	15-37	6'44
Edad de inicio de la dependencia	29'03	19-46	7'45
Años de consumo	8'66	1-15	4'02
Cantidad consumida el último mes: gramos/semana	3'00	0'5-14	3,32
Cantidad consumida la última semana: gramos	3'50	0'5-14	3,54

Tabla 14: Descripción de la muestra en función de los consumos actuales.

F.10.1 Abuso de Alcohol	10	25'6%
F.12.2 Abuso de Cannabis	5	12'8%

Todos los pacientes de la muestra fumaban, por lo que se les considera Dependientes de Nicotina.

7.3.4. VARIABLES REFERIDAS A LA COMORBILIDAD

Tabla 15: Descripción de la muestra, en función de la comorbilidad actual del Eje I.

F.19.8 Trastornos Estado de Ánimo Inducido por sustancias	2	5'1%
F.19.5x Trastornos Psicótico Inducido por Sustancias	5	12'8%
F.43.25 Trastorno Adaptativo	1	2'6%

Tabla 16: Descripción de la muestra, en función de los antecedentes psiquiátricos del Eje I.

F.10.1 Abuso de Alcohol	8	20'5%
F.10.2 Dependencia de Alcohol	1	2'6%
F.12.2 Dependencia de Cannabis	1	2'6%
F.19.8 Trastornos Estado de Ánimo Inducido por Sustancias	1	2'6%
F.19.5x Trastornos Psicótico inducido por Sustancias	3	7'7%
F.43.25 Trastorno Adaptativo	1	2'6%

Tabla 17: Descripción de la muestra, en función de los antecedentes psiquiátricos del Eje II.

F. Trastorno Personalidad Limite	1	2'6%
F. Trastorno Personalidad Antisocial	1	2'6%
F. Trastorno Personalidad no especificado	1	2'6%
F. Trastorno Personalidad obsesivo	0	0%
F. Trastorno Personalidad Esquizoide	0	0%
F. Trastorno Personalidad Narcisista	0	0%
F. Trastorno Personalidad Histriónico	0	0%
F. Trastorno Personalidad Evitativo	0	0%
F. Trastorno Personalidad Depresivo	0	0%

7.3.5. CARACTERIZACIÓN CLÍNICA

La muestra se ha caracterizado estudiando el *craving*, la gravedad de la adicción a la cocaína, los antecedentes de TDAH, síntomas de depresión, síntomas/rasgos de ansiedad, depresión (Tabla 18) y calidad de vida (Tabla 19).

Tabla 18: Descripción de la muestra en función de características clínicas

EVA de cocaína	4'03	DT 3'25
CCQ general, día 1	49'87	DT 7'62
CCQ <i>now</i> día 1	23'88	DT 12'24
CSSA	14'87	DT 12'98
ICG	4'97	DT 0'85
WURS POSITIVO > 36	19	48'7%
ADHD-RS*	16'31	DT 8'58
Positivo >12	12	40%
BDI	14'38	DT 10'10
STAI rasgo	29'75 (percentil 74)	DT 10'63
STAI estado	25'61 (percentil 62)	DT 10'48

DT: Desviación Típica * n=30

Tabla 19: Calidad de vida, evaluada con el SF-36, n=33

Subescala	Media	Desviación típica
Funcionamiento física	90,15	13,83
Rol físico	52,09	39,38
Dolor	63,54	24,89
Salud general	58,36	22,34
Vitalidad	46,27	20,04
Funcionamiento social	50,00	27,24
Rol emocional	41,40	39,98
Salud mental	43,03	14,93

7.4. METODOLOGÍA

En el presente trabajo se pretende evaluar en dependientes de cocaína si el Test de Apomorfina predice las recaídas precoces o no precoces.

Para ello se realizaron dos Test de Apomorfina y dos Test de placebo tal y como se describe posteriormente, el primer día de ingreso de desintoxicación y el día once o doce de ingreso. Posteriormente, se realizó un seguimiento de veintitres semanas, en las que se determinó si el paciente recae o no recae. Finalmente, se clasificó a los pacientes en el grupo de recaída precoz o no precoz.

En este trabajo, se utilizan las siguientes denominaciones:

Test de bostezos inducidos: evaluación de bostezos inducidos, cuando se desconozca si el paciente ha recibido apomorfina o placebo.

Test de Apomorfina: evaluación del número de bostezos inducidos, tras la administración de apomorfina.

Test de Placebo: evaluación del número de bostezos inducidos, tras la administración de placebo de suero fisiológico

Test de Apomorfina completo: evaluación que incluye el Test de Apomorfina y el Test de placebo.

Se efectuó a todos los pacientes un Test de Apomorfina completo, los días 1 y entre el día 11 y el día 12, tras el inicio de la desintoxicación.

Cada Test de Apomorfina completo incluye dos test de bostezos inducidos, siguiendo procedimiento de doble ciego, para la administración de sustancias y simple ciego (del paciente) para los objetivos del test.

Primer Test de Apomorfina Completo: Se realizó el primer día del ingreso. Se realizarán dos Test de bostezos inducidos, siguiendo el procedimiento descrito posteriormente. En uno se utilizó apomorfina y en el otra placebo, la asignación del orden fue aleatoria para cada paciente y estaba marcado por una tabla de contingencia, que era desconocida por el médico investigador.

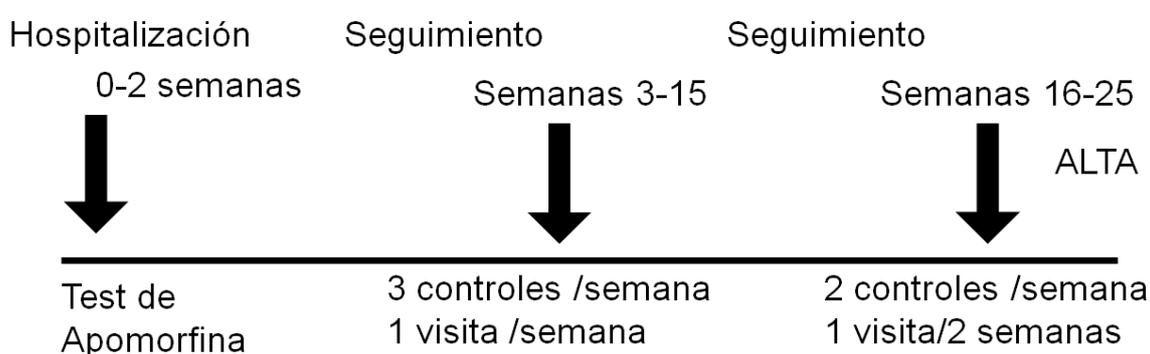
Una vez terminados los dos Test de bostezos inducidos, comenzó el tratamiento de desintoxicación y el paciente quedaba en observación en la Unidad Hospitalaria de Desintoxicación.

Segundo Test de Apomorfina Completo: Se realizaron dos Test de bostezos inducidos, entre los once y doce días, después de la interrupción del consumo. El tratamiento de desintoxicación finalizó el día previo a la realización de la prueba. El procedimiento fue el mismo que el descrito en la primera evaluación.

El paciente recibió el alta el día doce, una vez el segundo Test de Apomorfina Completo y el resto de las exploraciones médicas estaban finalizadas. Tras el alta, se realizaron visitas de seguimiento, que servían para determinar el estado de abstinencia o recaída en el consumo. Se realizaron tres controles de orina semanales, las primeras doce semanas y, posteriormente, dos veces a la semana.

Las vistas médicas tenían una periodicidad semanal, durante las primeras doce semanas y, posteriormente, eran quincenales. En ellas se valoraba el control de la retención en el estudio y el consumo de sustancias. En este estudio se consideró no retenido/recaído a un paciente cuando no acudía a tres visitas consecutivas o se detectaba cocaína, en el urinoanálisis, tres veces seguidas o cinco veces en el periodo de un mes.

Figura 4: Diseño del estudio.



7.5. PROCEDIMIENTO DE REALIZACIÓN DEL TEST DE APOMORFINA

Los Test de Apomorfina se realizaron en la Unidad Hospitalaria de Desintoxicación Vall Hebron. Las pruebas se desarrollaron en una habitación específicamente habilitada para ello, sólo se permitía acceder al paciente, al médico que realiza la prueba y a la enfermera que administraba la medicación.

Para la realización de la prueba se disponía de material de reanimación que incluía un ambú, laringoscopio y sonda de intubación traqueal, un aspirador y sondas de aspiración. Se disponía de los fármacos necesarios para controlar las posibles complicaciones.

7.5.1. PROTOCOLO DE ACTUACIÓN DEL PERSONAL

Al llegar a la unidad, el paciente era tallado y pesado. Enfermería preparaba la inyección de apomorfina o placebo, que el paciente recibirá en la primera inyección subcutánea. Las instrucciones que recibían eran seguidas por todo el personal implicado (médico observador y enfermería), durante el procedimiento de los Test de bostezos inducidos, se describen a continuación:

1. Comprobar antes empezar la existencia de un carro de paradas preparado y cercano.
2. Preparar el material de recogida de datos (cuaderno e historia).
3. Supervisar la toma de las constantes biológicas.
4. Supervisar la administración de los fármacos experimentales y el cumplimiento de la aleatorización.
5. Contar los bostezos durante la prueba. Se debe realizar discretamente, sin que el paciente pueda asociar el bostezo con el registro.
6. Permitir un descanso de 45 minutos, entre el primer Test de bostezos inducidos y el segundo.
7. Asistir al paciente, si hubiera cualquier incidencia médica, durante cualquier parte de la prueba.
8. Una vez terminado el test:
 - apuntar en la historia si ha habido o no incidencias y firmar.
 - entregar el cuaderno a enfermería.

7.5.2. RECOGIDA DE DATOS

Se observaba al sujeto durante los 45 minutos posteriores a la inyección subcutánea, en el antebrazo, de 0´005 mg/kg de apomorfina o suero fisiológico y se registraba:

- el número de bostezos presentados
- cualquier efecto adverso
- incidencias de la prueba

Se realizó un registro de los bostezos observados cada 5 minutos. Los bostezos eran contados por un médico observador. El paciente estaba cómodamente sentado, visualizando un documental, no relacionado con las adiciones. El observador estaba sentado formando un ángulo de 45 grados, con el paciente y con el monitor de televisión, para interferir lo menos posible en el campo visual. Se registraban las respuestas discretamente, de modo que el paciente no podía relacionar el bostezo con ningún procedimiento determinado y así se evitaba reforzar y condicionar la aparición de bostezos.

Los pacientes desconocían el objetivo real del estudio (contar los bostezos). El objetivo fue evitar condicionar su producción. En trabajos previos en los que se ha utilizado apomorfina se ha informado al paciente que recibirán un tratamiento “para los nervios” para evitar condicionar los efectos que produce apomorfina (Lal et al, 1987). En otros trabajos, en los que se evaluaba los bostezos, como uno de los parámetros principales, a los voluntarios se les informaba que lo que se iba a evaluar era la respuesta hormonal y desconocían que se estaban registrando sus bostezos (Szecthman et al, 1986). En otros trabajos, no se les informaba del procedimiento (Blin et al, 1988). En estudios previos realizados con drogodependientes, los pacientes tampoco eran conocedores de los propósitos de la investigación y que los bostezos estaban siendo registrados (Guardia et al, 2002; Casas et al, 1995; Guardia, 1993).

7.6. PROTOCOLO DE REALIZACIÓN DE LA PRUEBA

7.6.1. PRIMER TEST DE APOMORFINA

El primer Test de Bostezos inducidos se desarrollaba siguiendo el siguiente protocolo:

Los sujetos eran citados para ingresar antes de las 9 de la mañana. El Test se realizaba a las 9-10 horas de la mañana. Los sujetos debían estar en ayunas y haber dormido entre 6 y 7 horas como mínimo.

Se efectuaba el control de las constantes vitales, frecuencia cardíaca, tensión arterial, temperatura y frecuencia respiratoria. Se evaluaba que no existiese un estado de intoxicación que contraindicase la prueba. Se recordaba al paciente que se realizaría una evaluación “médica y cognitiva”.

Se administraba placebo o apomorfina en el músculo deltoides. La asignación del orden era aleatoria para cada paciente. Ni el paciente, ni los observadores que realizaban la prueba conocían la sustancia administrada. La aleatorización de las muestras fue efectuada previamente, por el Servicio de Farmacia, y la preparación se realizó por una enfermera ajena a la prueba, que es la única que conocía que sustancia se ha administrado el paciente. Por lo tanto, se seguía un procedimiento de doble ciego.

Los pacientes estaban cómodamente sentados visualizando un documental, sin contenidos relacionados con la adicción, en una habitación específicamente habilitada para efectuar las pruebas. Tenían situado enfrente un monitor de televisión. El observador estaba situado en un ángulo de 45 grados, en relación al monitor y al paciente.

Tras la realización del primer test, el paciente descansaba 45 minutos, sin que se le permitiera fumar o comer. La prueba se repetía a los 45 minutos de haberse

completado la primera, administrándose apomorfina o placebo, según corresponda, de forma alternativa.

Se esperaban 45 minutos, para evitar cualquier tipo de interferencia o efectos secundarios en la segunda prueba relacionados con la primera administración. El segundo test se iniciaba 90 minutos después del comienzo del primero. Se seguía el mismo procedimiento descrito que en el primer test. De esta manera, se evita cualquiera de los efectos descritos entre los 45 y 60 minutos, después de la administración de apomorfina: sensación de cansancio y flojedad de cabeza acompañado por un descenso del estado de ánimo (Guardia,1993).

7.6.2. SEGUNDO TEST DE APOMORFINA

El Test de Bostezos inducidos inicial se desarrollaba el día once o doce tras el inicio del ingreso, siguiendo el siguiente protocolo:

Los sujetos se levantaban alrededor de las 8 horas y se aseaban. No se les permitía fumar, los sujetos debían estar en ayunas y haber dormido entre 6 y 7 horas como mínimo. El Test de Apomorfina o de placebo, se realiza entre las 9 y 10 horas de la mañana. Se sigue el mismo procedimiento que el primer test del primer día

Tras la realización de la primera test, el paciente descansaba 45 minutos, sin que se le permitiera fumar o comer al paciente.

La prueba se repetía a los 45 minutos de haberse completado la primera, administrándose apomorfina o placebo, según correspondiese, de forma alternativa. Por ello, la segunda prueba se iniciaba 90 minutos después del comienzo del primero. Se seguía el mismo procedimiento descrito, en el segundo test de bostezos inducidos del primer día.

7.7. ANALISIS DE LOS DATOS

El análisis de datos se realizó en dos fases: descriptiva y bivalente. En el primer paso, se contempló la descripción de todas las variables, en términos de porcentajes, medias y desviaciones típicas (DT).

Posteriormente, se realizó el análisis bivalente mediante Chi Cuadrado y U de Mann-Whitney. Se utilizaron estadísticos no paramétricos, debido al tamaño de la muestra. Se realizó una comparación de medias. Se compararon los bostezos inducidos por apomorfina y placebo de suero fisiológico mediante la prueba no paramétrica de Wilcoxon. Como parámetro de normalidad se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Se consideraron como estadísticamente significativos los resultados en que se obtuvieron un valor de p inferior o igual a 0'05. Se interpretó como "tendencia", los resultados en los que el valor p era mayor que 0'05 y menor que 0'1, siguiendo las normas de publicación de la revista *Addiction*. Todos los análisis fueron de dos colas. El programa estadístico utilizado fue el SPSS, versión 18.

8. RESULTADOS

8. RESULTADOS

8.1. DESCRIPCIÓN DEL PRIMER Y SEGUNDO TEST

8.1.1. HORARIO DE REALIZACIÓN

En relación a la realización de las pruebas:

La primera prueba del primer test, realizada el primer día, comenzó a las 9 h 49´ AM horas (DT 0´69). La segunda prueba del primer día se realizó a las 11 h 20´ AM horas (DT 0´73). La diferencia entre ambas pruebas fue de unos 90 minutos.

La primera prueba del segundo test, realizada el día once o doce, comenzó a las 9 h 37´AM horas (DT 0´63). La segunda prueba del día 11 o 12 se realizó a las 11h 18´ AM horas (DT 0´74). La diferencia entre ambas pruebas fue de unos 90 minutos.

8.1.2. BOSTEZOS INDUCIDOS EN LOS TEST DE BOSTEZOS

Los pacientes presentaron 9´36 (0-31) bostezos, DT 8´05, tras la realización de las dos pruebas del primer Test de Apomorfina completo.

Los pacientes presentaron 4´72 (0-24) bostezos, DT 6´16, tras la realización de la primera prueba del primer día.

Los pacientes presentaron 4´60 (0-23) bostezos, DT 5´78, tras la realización de la segunda prueba del primer día.

Los pacientes presentaron 10´14 (0-37) bostezos, DT 9´53, tras la realización de las dos pruebas del segundo Test de Apomorfina completo

Los pacientes presentaron 5´96 (0-23) bostezos, DT 6´89, tras la realización de la primera prueba del día 11 o 12.

Los pacientes presentaron 4'00 (0-27) bostezos, DT 5'65, tras la realización de la segunda prueba del día 11 o 12.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas, en el número de bostezos, al comparar el primer test y del segundo Test de Apomorfina completo (con ambas pruebas) $Z -0'57$ $p < 0'56$, mediante el test de Wilcoxon para variables no paramétricas.

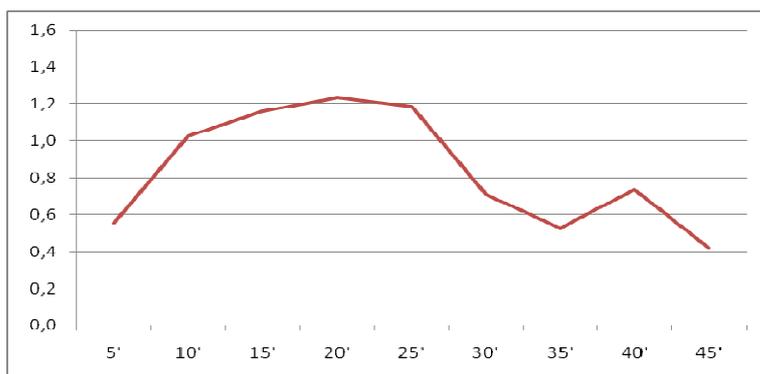
Tabla 20: Bostezos inducidos en los Test de Apomorfina completos.

	Bostezos	Rango	Desviación Típica (DT)
Primer Test de Apomorfina n=38	9'36	0-31	8'05
Primera prueba	4'72	0-24	6'16
Segunda prueba	4'60	0-23	5'78
Segundo Test de Apomorfina n=28	10'14	0-37	9'53
Primera prueba	5'96	0-23	8'05
Segunda prueba	4'00	0-27	5'65

8.2. DESCRIPCIÓN BOSTEZOS TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE APOMORFINA

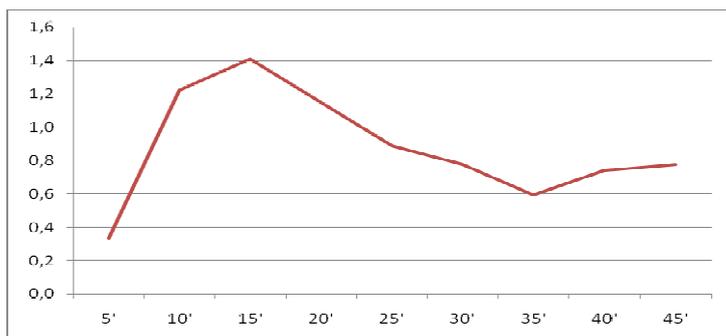
En ambos Test de Apomorfina los bostezos se concentran en los minutos 10 y 30 (Figuras 5 y 6). Los pacientes presentaron 7'45 (0-24) bostezos, DT 7'45, tras la realización del Test de Apomorfina del primer día (Figura 5).

Figura 5: Media de bostezos tras la realización del Test de Apomorfina del día 1.



Los pacientes presentaron 7'39 (0-27) bostezos, DT 7'65, tras la realización del segundo Test de Apomorfina, realizado el día once o doce (Figura 6).

Figura 6: Media de bostezos tras la realización del Test de Apomorfina del día 11 o 12.

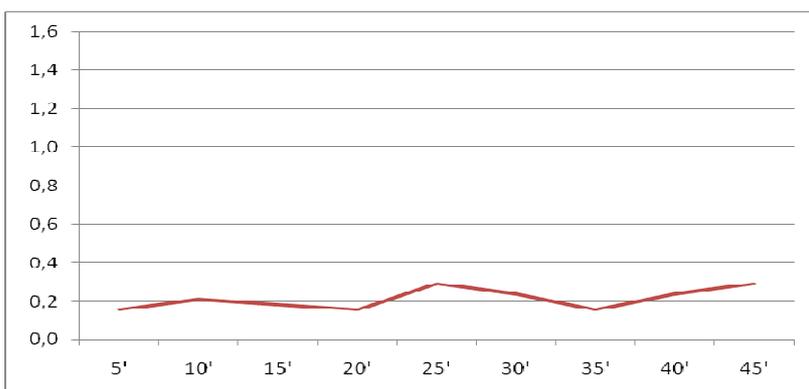


Los pacientes presentaron 15'67 (2-36) bostezos, DT 10'31, en el conjunto de los dos Test de Apomorfina.

8.3. DESCRIPCIÓN DE LOS BOSTEZOS TRAS LA ADMINSTRACIÓN DE PLACEBO

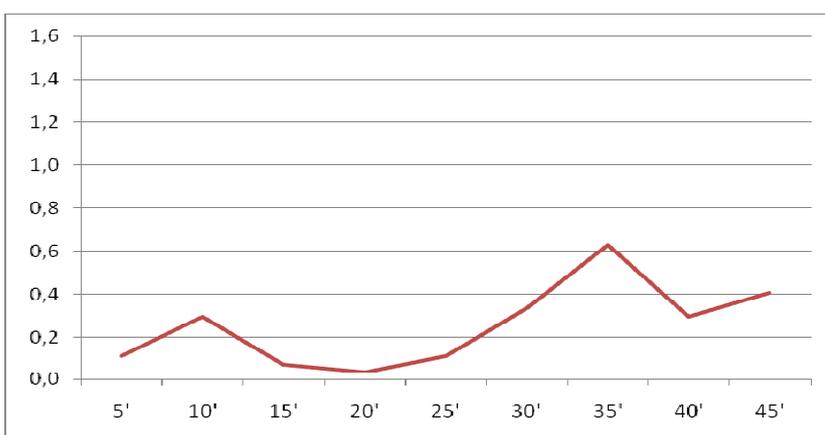
Los pacientes presentaron 2'03 (0-8) bostezos, DT 2'41, tras la realización del test con suero fisiológico del primer día (figura 7).

Figura 7: Media de bostezos tras la realización del test con placebo el día1.



Los pacientes presentaron 2'48 (0-10) bostezos, DT 2'48, tras la realización del test con suero fisiológico del día 11 o 12 (figura 8).

Figura 8: Media de bostezos tras la realización del test con placebo el día 11 o 12.



No se observan diferencias, estadísticamente significativas, al comparar el número de bostezos inducidos, tras la primera aplicación de placebo con los inducidos, tras de la segunda aplicación de placebo $Z=0'37$ $p < 0'71$, mediante la prueba de Wilcoxon.

8.4. COMPARACIÓN DE LOS BOSTEZOS TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE APOMORFINA Y PLACEBO

Tabla 21: Resumen Bostezos inducidos en los Test de Apomorfina y de placebo

	Bostezos	Rango	Desviación Típica
Primer test de Apomorfina	7'45	(0-24)	7'07
Segundo Test de Apomorfina	7'39	(0-27)	7'65
Suma del primer y segundo Test de Apomorfina	15'67	(2-36)	10'31
Primer test de placebo	2'03	(0-8)	2'41
Segundo test de placebo	2'48	(0-10)	3'19
Suma del primer y segundo Test de placebo	4'38	(0-10)	4'43

Se detectan diferencias al comparar los bostezos inducidos tras administración de apomorfina y placebo.

Se observan diferencias, estadísticamente significativas, al comparar el número de bostezos de la primera aplicación de apomorfina con los bostezos de la primera aplicación del placebo $Z=4'56$, $p < 0'00$.

Se observan diferencias, estadísticamente significativas, al comparar el número de bostezos de la segunda aplicación de apomorfina con los bostezos de la segunda aplicación del placebo $Z=4'07$, $p < 0'00$.

No se observan diferencias estadísticamente significativas entre el número de bostezos de la primera y segunda aplicación del test completo (apomorfina y placebo) $Z=0'57$, $p < 0'56$.

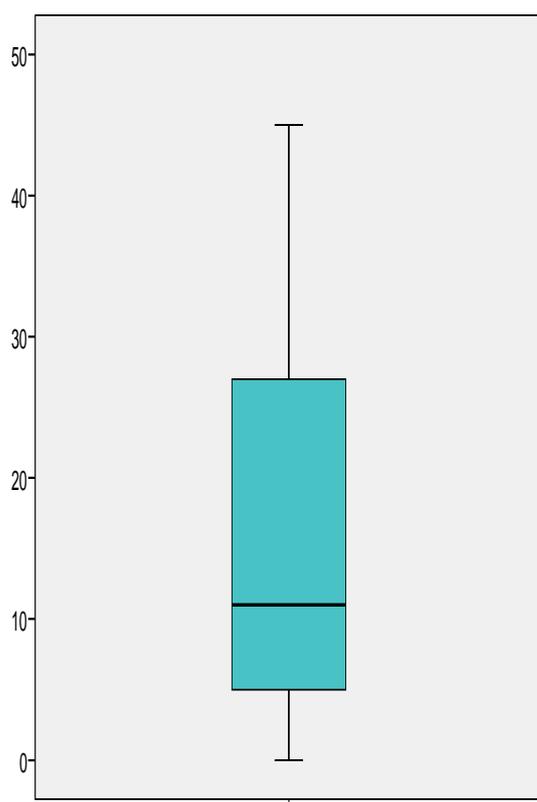
Si se detectan diferencias al comparar la suma de las dos aplicaciones de apomorfina o placebo (figura 9).

No se detectan diferencias, en función del orden de administración de apomorfina o placebo. Los resultados son independientes de que la administración sea apomorfina-placebo, que produce 14´56 bostezos DT 13´54, o placebo-apomorfina que produce 14´76 bostezos DT 13´2, $Z=0´12$ $p < 0´90$.

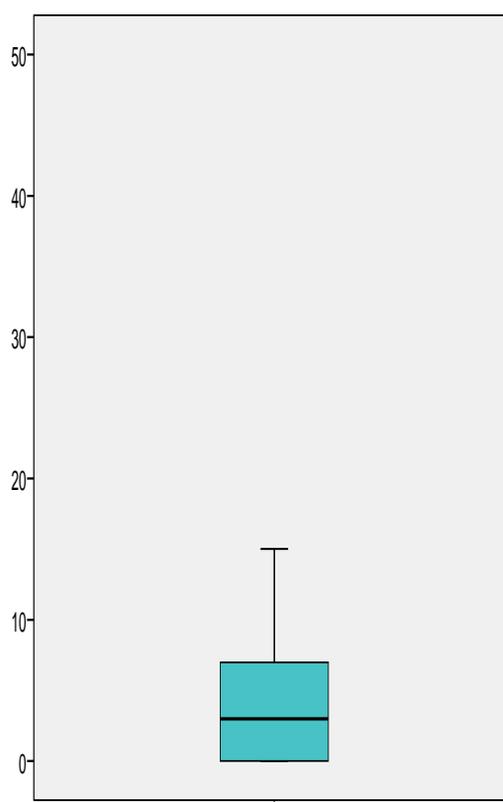
Por lo tanto, al comparar el orden de administración de apomorfina y suero fisiológico, mediante la prueba de se comprueba que no existen diferencias significativas en función de la secuencia de realización de las pruebas.

Figura 9: Comparación de la suma de bostezos inducidos por apomorfina y de los inducidos por placebo el primer día y el día 11 o 12.

Suma Apomorfina 1 y 2



Suma placebo 1 y 2



8.5. EFECTOS SECUNDARIOS

De los 66 test realizados con apomorfina, dos pacientes presentaron efectos secundarios.

De los 38 Test de apomorfina de la primera prueba: un paciente presentó somnolencia y dificultades para mantener la atención

De los 28 Test de Apomorfina de la segunda prueba: un paciente presentó nauseas y malestar general, por lo que se suspendió la prueba.

8.6. COMPARACIÓN RECAÍDAS PRECOCES VS NO PRECOCES

Se clasificó a los pacientes de la siguiente manera: 22 pacientes (56´41%) en el grupo de recaída precoz, ya que recayeron antes de las primeras cuatro semanas de seguimiento y 17 (43´58%) en el grupo de recaída no precoz. De ellos, 16 recaen entre las semana 5 y 23 de seguimiento y un paciente no recaer, por lo que se le estudia dentro del grupo de recaída no precoz.

Los pacientes permanecían abstinentes entre 0 y 160 días, siendo la media de 35´56 días (DT 39´93).

8.6.1. COMPARACIÓN EN FUNCIÓN DEL CONSUMO

No hay diferencias significativas, en cuanto a los gramos consumidos en la última semana, $p < 0´36$ o en el último mes $p < 0´21$, en función de si la recaída es precoz o no precoz (Tabla 22).

Tabla 22: Recaídas en función del consumo de cocaína.

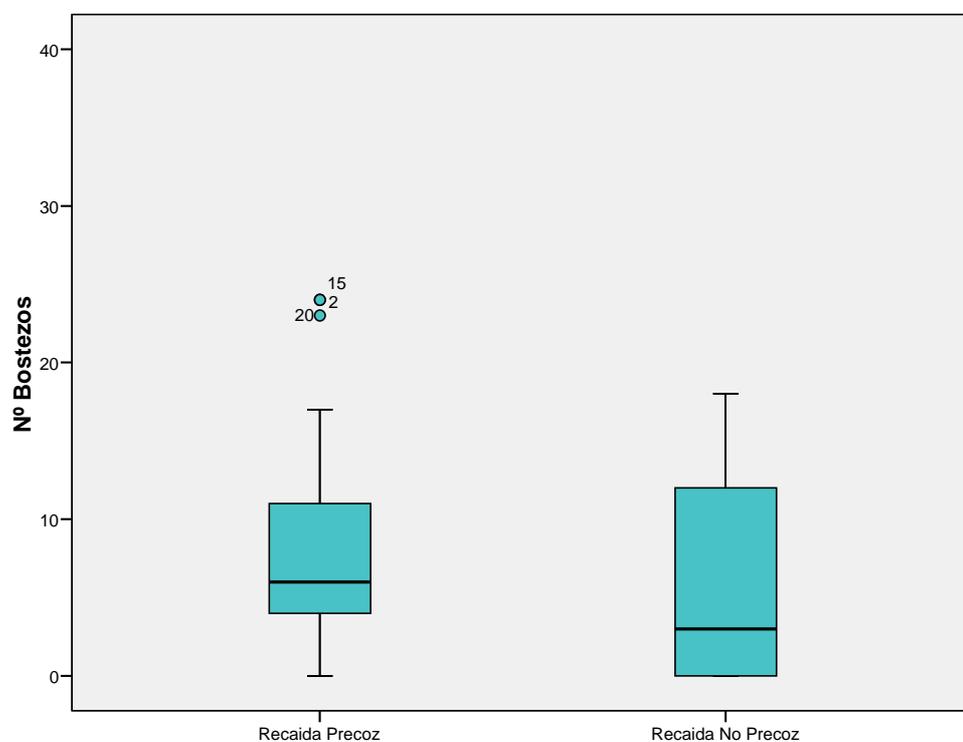
	Recaída Precoz	Recaída No Precoz	P
g/última semana	4'15 DT 3,80	3'5 DT 3'21	Z -0'91, p<0'36
g/semana último mes	4'18 DT 3'4	2'63 DT 2'34	Z -1'23, p<0'21

8.6.2. COMPARACIÓN EN FUNCIÓN DE LAS PRUEBAS PRUEBAS CON APOMORFINA Y PLACEBO

8.6.2.1. En función del primer Test de Apomorfina

Los pacientes que recaen de manera precoz presentan 8'90 (0-24) bostezos, DT 7'32 en el primer Test de Apomorfina, frente a los que recaen de manera no precoz 5'88 (0-18) bostezos DT 6'44 existiendo una tendencia estadística, Z -1'69 p < 0'09 (Figura 10).

Figura 10: Recaída precoz y no precoz, en el primer Test de Apomorfina



8.6.2.2. En función del segundo Test de Apomorfina

Los pacientes que recaen de manera precoz presentan 9´36 (1-27) bostezos, DT 7,92, en el segundo Test de Apomorfina, frente a los que recaen de manera no precoz 5´86 (0-23) DT 6´88, aunque no se observan diferencias entre los dos grupos $Z -1´42$ $p < 0´15$.

8.6.2.3. En función de la suma del primer y del segundo Test de Apomorfina

Los pacientes que recaen de manera precoz presentan 18´85 (2-45) bostezos DT 13´12, en la suma de los Test con Apomorfina frente a los que recaen de manera no precoz 10´71 (0-41) DT 12´40, existiendo diferencias significativas $Z -1´89$ $p < 0´05$. Por lo tanto, la suma de los bostezos de los dos Test de Apomorfina es un marcador de recaídas.

8.6.2.4. En función de la resta de bostezos inducidos en el primer y segundo Test de Apomorfina.

Mediante la prueba de Wilcoxon, no se observan diferencias estadísticamente significativas al comparar el número de bostezos del primer Test de Apomorfina y del segundo Test de Apomorfina $Z -1´06$, $p < 0´28$. Por lo tanto, no es lógico realizar la comparación de la diferencia.

8.6.2.5. En función del primer Test de Placebo

Los pacientes que recaen de manera precoz presentan 2´71 (0-8) bostezos, DT 2´77 en el primer test con placebo, frente a los que recaen de manera no precoz que presentan 0´94 (0-5) bostezos, DT 1´39.

8.6.2.6. En función del segundo test de placebo

Los pacientes que recaen de manera precoz presentan 3'00 (0-10) bostezos DT 3'23, en el primer test con placebo frente a los que recaen de manera no precoz que presentan 1'54 (0-10) bostezos, DT 3'04.

Tabla 23: Resumen de la recaída precoz vs no precoz, en función de los Test de Apomorfina y los test de placebo

	Recaída precoz	Recaída no precoz	P
Primer Test de Apomorfina	8'90 (0-24)	5'88 (0-18)	Z -'69, p < 0'09
Segundo Test de Apomorfina	9'36 (1-27)	5'86 (0-23)	Z -1'42, p < 0'15
Suma de los dos Test de Apomorfina	18,85 (2-45)	10'71 (0-41)	Z -1'89, p < 0'05
Primer Test de placebo	2'71 (0-8)	0'94 (0-5).	Z-1'94, p < 0'05
Segundo Test de placebo	3'00 (0-10)	1'54 (0-10)	Z-1'87, p < 0'06
Suma de los dos Test de placebo	6'30 (0-10)	2'46 (0-10)	Z-2'12, p < 0'03

8.6.3. COMPARACIÓN EN FUNCIÓN DEL TEST DE APOMORFINA COMPLETO

8.6.3.1. En función del primer Test de Apomorfina completo

Los pacientes que recaen de manera precoz presentan 11'42 (0-31) bostezos, DT 8'24 en el primer Test de Apomorfina completo, frente a los que recaen de manera no precoz que presentan 6'83 (0-20) bostezos DT 7'24, siendo la diferencia significativa Z -2'14 p < 0'03. Por lo tanto, el Test de Apomorfina completo es un marcador de recaídas (Tabla 24) (Figura 11).

8.6.3.2. En función del segundo Test de Apomorfina completo

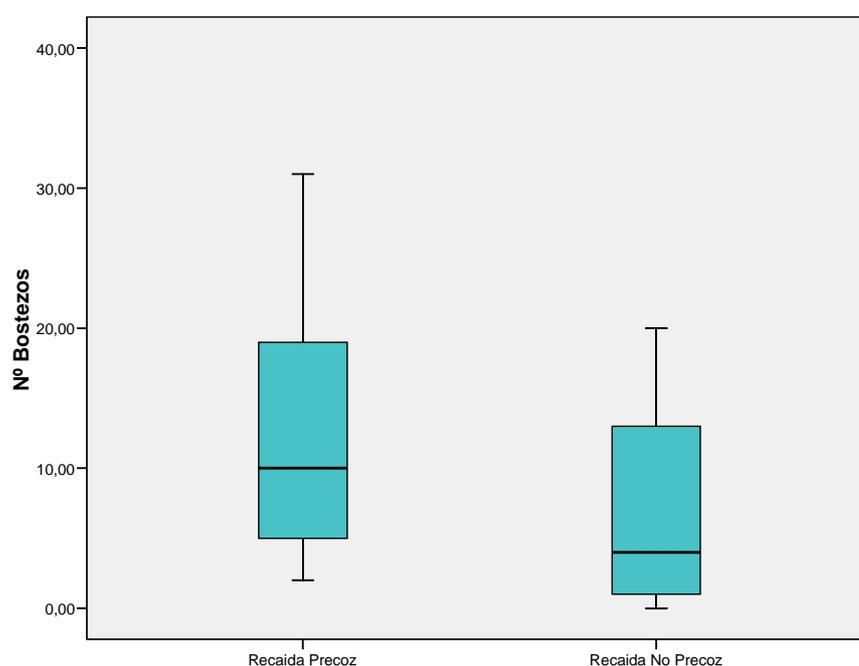
Los pacientes que recaen de manera precoz presentan 12'35 (1-37) bostezos DT 10'23 en el segundo Test de Apomorfina completo, frente a los que recaen de

manera no precoz que presentan 7'76 (0-23) bostezos DT 7'88, existiendo una tendencia estadística $Z -1'78 p < 0'07$ (Tabla 24).

Tabla 24: Bostezos inducidos en los Test de Apomorfina completos

	Recaída precoz	Recaída no Precoz	p
Primer test n=38	11'42 (0-31)	6'83 (0-20)	$Z -2'14 p < 0'03$
Segundo test n =27	12'66 (0-37)	7'00 (0-23)	$Z -1'78 p < 0'07$

Figura 11: Comparación en el primer Test de Apomorfina completo, entre los que de recaen de manera precoz y no precoz.



8.7. RECAÍDAS EN FUNCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.

Ninguna de las variables clínicas estudiadas correlaciona con el número de bostezos, excepto la ICG.

8.7.1. EN FUNCIÓN DEL CRAVING

No se detectan diferencias en los grupos que recaen de manera precoz o no precoz, en función del *craving* de cocaína al comienzo del estudio.

CCQ general: no hay diferencias en función de que exista recaída precoz o no precoz en, las subescalas de deseo $Z -0.45$ $p < 0.65$, intención $Z -0.30$ $p < 0.76$, anticipación $Z -0.24$ $p < 0.80$, alivio $Z -0.39$ $p < 0.69$ y pérdida $Z -0.35$ $p < 0.72$.

CCQ *now*: no hay diferencias en función de que exista recaída precoz o no precoz, en las subescalas de deseo $Z -0.70$ $p < 0.47$, intención $Z -0.98$ $p < 0.43$, anticipación $Z -0.24$ $p < 0.80$, alivio $Z -1.81$ $p < 0.70$ y pérdida $Z -0.84$ $p < 0.39$.

EVA de *craving* de cocaína: no hay diferencias en función de que exista recaída precoz o no precoz $Z -0.00$ $p < 0.93$.

8.7.2. EN FUNCIÓN DE LA GRAVEDAD DE LA DEPENDENCIA DE COCAÍNA

No se detectan diferencias en los grupos que recaen de manera precoz o no precoz, en función de la gravedad de la dependencia de cocaína, al comienzo del estudio.

CSSA: no hay diferencias en función de que exista recaída precoz o no precoz $Z -1.46$ $p < 0.14$.

Sin embargo, se detecta una diferencia (tendencia estadística) entre los que recaen de manera precoz o no precoz, en función de la gravedad de la dependencia de cocaína, el segundo día del estudio.

ICG: existe una tendencia estadística, al comparar los grupos de recaída precoz o no precoz $Z -1.71$ $p < 0.08$.

8.7.3. EN FUNCIÓN DE LOS RASGOS DE TDAH

No se detectan diferencias en los grupos que recaen de manera precoz o no precoz, en función de los rasgos TDAH, evaluados al comienzo del estudio mediante el WURS y la TDAH-RS.

No se detectan diferencias en la puntuación de la WURS, en función de la recaída precoz o no precoz, $Z -1'39$ $p < 0'16$.

No se detectan diferencias en la puntuación de la ADHD-RS, en función de la recaída precoz o no precoz, $Z -0'60$ $p < 0'54$.

8.7.4. EN FUNCIÓN DE LOS RASGOS DE ANSIEDAD Y DEPRESIÓN

No se detectan diferencias en los grupos que recaen de manera precoz o no precoz, en función de los síntomas de depresión, evaluados mediante el BDI, o de ansiedad evaluados mediante el STAI rasgo y estado al comienzo del estudio.

No se detectan diferencias en la puntuación de la BDI, en función de la recaída precoz o no precoz $Z -1,31$ $p < 0'18$.

No se detectan diferencias en la puntuación de la STAI-R, en función de la recaída precoz o no precoz, $Z -1'26$ $p < 0'89$

No se detectan diferencias en la puntuación de la STAI-E, en función de la recaída precoz o no precoz, $Z -0'26$ $p < 0'79$.

8.7.5. EN FUNCIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA

Mediante la realización del SF-36, el segundo día del ingreso, se evalúa la calidad de vida en 33 pacientes, en los grupos que recaen de manera precoz o no precoz (Tabla 25).

Al comparar la calidad de vida, entre el grupo que recae precoz con el que recaen no precoz, se detecta que los que recaen precozmente puntúan más alto en las áreas mental y social, existiendo diferencias estadísticamente significativas (Tabla 26).

Tabla 25: Subescalas del SF-36

		N	Media	Desviación típica
Función física	Recaída Precoz	17	90,58	16,28
	Recaída No Precoz	16	89,68	11,17
Rol físico	Recaída Precoz	17	56,41	38,30
	Recaída No Precoz	16	47,50	41,23
Dolor	Recaída Precoz	17	62,70	26,88
	Recaída No Precoz	16	64,43	23,45
Salud General	Recaída Precoz	17	56,82	22,91
	Recaída No Precoz	16	60,00	22,34
Vitalidad	Recaída Precoz	17	45,00	17,85
	Recaída No Precoz	16	47,62	22,66
Funcionamiento social	Recaída Precoz	17	58,82	23,70
	Recaída No Precoz	16	40,62	28,32
Rol emocional	Recaída Precoz	17	50,96	39,29
	Recaída No Precoz	16	31,24	39,37
Salud mental	Recaída Precoz	17	48,23	12,60
	Recaída No Precoz	16	37,50	15,58

TABLA 26: Diferencias en las subescalas del SF-36, en función de la recaída

	Función física	Rol físico	Dolor	Salud general	Vitalidad	Función social	Rol emocional	Salud mental
Z	-1'06	-0'66	-0'31	-0'46	-0'51	-2'16	-1'38	-2'37
P	0'28	0'50	0'75	0'63	0'61	0'03	0'16	0'01

8.8 RESULTADOS DE LAS RECAÍDAS EN FUNCIÓN DE LA TRASTORNOS DEL EJE I Y II

Dada la escasa presencia de comorbilidad con trastornos del Eje I y del Eje II, en los pacientes de la muestra, no se puede realizar la comparación.

8.9. VALOR PREDICTIVO DEL MODELO DEL TEST DE APOMORFINA COMPLETO

Se han elaborado distintos modelos predictivos, en base a los bostezos obtenidos en el primer Test de Apomorfina, de las suma de los dos Test de Apomorfina y del Test de Apomorfina completo (Tabla 27). El modelo que presenta mejor capacidad predictiva es el del Test de Apomorfina completo (Test de Apomorfina más el Test de placebo) del día 1, que tiene un punto de corte de siete o más bostezos. Al analizar la exactitud en la predicción de la prueba, mediante regresión logística, se obtiene una sensibilidad del 61´9% y una especificidad del 70´6%.

Tabla 27: Sensibilidad y especificidad del modelo del Test de Apomorfina completo del día 1

Observado	Pronosticado		Modelo
	Recaída Precoz	Recaída No Precoz	
Recaída Precoz	13	8	61´9 sensibilidad
Recaída No Precoz	5	12	70´6 especificidad
			65´8 exactitud global

9. DISCUSIÓN

9. DISCUSIÓN

En el presente trabajo, se estudia por primera vez el Test de Apomorfina en una población de dependientes de cocaína. Los pacientes no presentaban comorbilidad médica. La vía de consumo era la vía intranasal, que es la mayoritaria en nuestro medio (Plan Nacional sobre drogas, Informe 2009). La originalidad de la muestra se fundamenta en que no hay otras codependencias, excepto la del consumo de nicotina, que era del 100%. En las muestras de adictos estudiadas, anteriormente, solo el 9'5%, de los pacientes dependientes de heroína, presentaban además dependencia de cocaína (Guardia et al, 1993).

La metodología empleada en este trabajo es novedosa, aunque está basada en las utilizadas anteriormente por el grupo de Casas (Guardia et al, 2002; Casas et al, 1995, 1994; Guardia 1993). El registro de los bostezos cada 5 minutos, se puede considerar ya la metodología estándar, para evaluar los bostezos inducidos. Esta recogida ha sido empleada por distintos grupos internacionales (Szechtman et al, 1988; Blin et al, 1990) y con este trabajo de investigación se puede considerar suficientemente probada.

Sin embargo, en este trabajo se han introducido mejoras y adaptaciones al Test de Apomorfina. El descanso de 45 minutos permite evitar interferencias entre las dos pruebas. Por otra parte, el uso del vídeo, como estímulo distractor, puede ayudar a focalizar la atención del paciente y minimizar el aburrimiento. Estas pruebas han sido bien aceptadas por los pacientes. Dado que la realización del Test de Apomorfina, no requiere de un gran aparataje, y que se puede realizar en un periodo de tiempo relativamente breve (menos de tres horas), el diseño de esta prueba permite que pueda ser aplicado en contextos clínicos habituales.

Los Test de Apomorfina se han realizado por la mañana, ya que parece que es cuando pueden existir mayores diferencias, entre los bostezos inducidos por apomorfina y por el placebo (Lal et al, 2000) y cuando se han realizado la práctica totalidad de los trabajos con el Test de Apomorfina en humanos.

9.1. PRODUCCIÓN DE BOSTEZOS

En ambos Test de Apomorfina se detecta que los bostezos inducidos bostezos se concentran en los minutos 10 y 30, concordando con hallazgos previos (Guardia,1993; Blin 1990, 1988). En este sentido Blin y cols. (1988) estudiaron 8 voluntarios varones, describiendo que el efecto era máximo de 10 a 20 minutos, después de la administración y su duración era menor de 20 minutos. Por otra parte, estos hallazgos también correlacionan con el estudio electroencefalográfico publicado sobre el efecto de apomorfina en humanos. En ese trabajo se detectó que la intensidad de los cambios eléctricos era máxima a los 30 minutos, coincidiendo con la fijación máxima a receptores (Luthringer et al, 1999).

Con los resultados de este estudio se confirma nuevamente, en humanos, que la Apomorfina, a dosis bajas, induce el bostezo, corroborando los trabajos previos (Guardia et al, 2002; Casas et al, 1995, 1994; Guardia, 1993; Lal et al, 1989, 1987; Szechtman et al, 1988; Corsini et al, 1981; Lal y de la Vega, 1975).

Con los datos obtenidos se confirma, en una población no estudiada hasta la fecha (dependientes de cocaína), que los pacientes bostezan más, tras la aplicación de una dosis de 0´005mg/kg de apomorfina, que tras la administración de una dosis equivalente de placebo (suero fisiológico), independientemente de que día se realice el experimento.

Ello confirma los resultados anteriores, con voluntarios sanos, en los que se ha usado la dosis 0´005 mg/kg (Blin y cols, 1990). También es concordante con los hallazgos previos descritos en pacientes dependientes de opiáceos (Guardia et al 2002; Casas et al, 1995; Guardia 1993).

La administración de placebo parece producir el mismo número de bostezos en el test realizado el día 1 o el realizado el día 11 o 12, ya que no se observan diferencias estadísticamente significativas entre las dos aplicaciones.

El orden de administración, de la apomorfina o del placebo, no parece influir en los resultados, confirmando los estudios realizados anteriormente, en los que se había administrado apomorfina y placebo (Casas et al, 1994; Guardia 1993). Además, la inclusión, por primera vez, de un descanso de 45 minutos, entre el primer y el segundo Test de Bostezos permite asegurar un tiempo de 90 minutos, en el caso de que se administrase apomorfina en primer lugar, antes de comenzar el segundo test. Con ello se reduce al máximo la posibilidad de que la administración de apomorfina pueda influir en el segundo Test de Bostezos.

No se observan diferencias estadísticamente significativas entre el número de bostezos de la primera y segunda aplicación de apomorfina, lo que sugiere que no hay subsensibilización a corto plazo. Este hecho concuerda con las conclusiones descritas por Guardia (1993) en los que no detectó diferencias entre dependientes de opiáceos en la fase de desintoxicación y de estabilización, e indica que existiría un nivel similar de sensibilidad dopaminérgica. Ello sugiere que el test se podría realizar antes de iniciar la desintoxicación, cuando el paciente está tomando drogas o cuando se encuentra libre de ellos, si se efectúa en los primeros días.

Se debe destacar los resultados que aparecen tras administrar placebo, ya que en voluntarios apenas se producen bostezos con placebo (Guardia, 1993), y apenas se puede distinguir su efecto del de apomorfina (Casas et al, 1995), e incluso en algunas muestras sólo se detectan las diferencias por la mañana (Lal et al, 2000).

Ello es diferente en las poblaciones de dependientes de heroína, (Guardia et al, 2002, Guardia, 1993) y en los abusadores de sustancias legales (Casas et al, 1994), en las que el placebo produce bostezos.

Los bostezos inducidos por el placebo en los dependientes de cocaína, son inferiores a los inducidos en los abusadores de sustancias legales (Casas et al, 1995), muy similares a los dependientes de opiáceos desintoxicados y superiores a los dependientes de opiáceos estabilizados (Guardia et al, 1993).

En la muestra de dependientes de cocaína las medidas obtenidas de bostezos inducidos por placebo son mucho menores, y hay claras diferencias, en relación a la inducción de bostezos por apomorfina. Sin embargo, se debe evidenciar que los pacientes presentan bostezos tras la administración de placebo. Por ello, se debe profundizar en el estudio de la inducción por el placebo de bostezos, en dependientes de cocaína. Se puede hipotetizar que la mayor facilidad para presentar bostezos podría ser un posible síntoma del inicio de la abstinencia de cocaína o un signo clínico de la hipersensibilidad dopaminérgica. La observación de la existencia de bostezos inducidos por placebo, señalaría el tono dopaminérgico aumentado. Esta hipótesis es concordante con las teorías que apuntan la hipersensibilidad de los receptores dopaminérgicos, descritas tanto en estudios preclínicos (Acquas et al, 1991; Casas et al, 1989c), y sugeridas en pacientes adictos (Casas et al, 1999, 1995) o en pacientes migrañosos (Blin et al, 1991). Este fenómeno de hipersensibilidad dopaminérgica podría explicar los procesos de condicionamiento y de búsqueda de drogas, cuando el paciente vuelve a su medio habitual (Childress et al, 1993).

Debido a los criterios de inclusión, la muestra de pacientes no recibía tratamientos que actuasen sobre el sistema dopaminérgico. Tampoco se ha permitido iniciar nuevos tratamientos antidepresivos, las seis semanas previas al primer Test de Apomorfina. Con este procedimiento se ha evitado introducir fármacos agonistas serotoninérgicos, que hipotéticamente hubieran podido influir en producción el bostezo (Pal y Padala, 2009; Chen et al, 2009; Pae et al, 2003; Beale y Murphree, 2000; Klein 1989). Sin embargo, incluso en ese caso, la influencia hubiera sido similar tanto cuando se administra apomorfina como cuando se administra placebo.

En relación a los efectos secundarios, han sido muy escasos, confirmando trabajos previos, en las que el tratamiento fue bien tolerado y no se describieron apenas los efectos secundarios esperables de náuseas y vómitos (Blin et al, 1990). Cuando se han estudiado los efectos secundarios en voluntarios sanos, o en adictos los efectos han incluido sensación de "atontamiento", discreta cefalea o sensación de inestabilidad, al levantarse de la silla. En alguna ocasión presentaron síntomas de mareo, náuseas y en un caso, un pequeño vómito (Guardia, 1993). En la muestra

dos pacientes presentaron efectos secundarios mínimos. Un paciente presentó somnolencia y dificultades para mantener la atención, pero pudo terminar la prueba. Un segundo paciente presentó náuseas y malestar general, por lo que se suspendió la prueba. Por ello se puede destacar la buena tolerancia y seguridad de la prueba.

Dada la composición de la muestra, con cuatro mujeres incluidas inicialmente y dos que terminaron todo el estudio, no se pueden aportar datos sobre las diferencias de género y los bostezos inducidos por apomorfina.

9.2. CAPACIDAD PREDICTIVA

Con los resultados aportados se confirma que el Test de Apomorfina y alguna de sus variantes pueden ser útiles como marcador biológico de recaídas, en pacientes dependientes de cocaína.

El Test de Apomorfina permite distinguir el grupo de pacientes que va a recaer en las primeras cuatro semanas, tras realizar el proceso de desintoxicación.

La suma de bostezos inducidos en los dos Test de Apomorfina, realizados el primer día y el día once o doce, es un predictor de recaídas. Los pacientes que tienen una mayor suma de bostezos inducidos en el primer Test de Apomorfina y el segundo Test de Apomorfina presentan mayor riesgo de recaídas precoz, $p < 0.05$.

Con los datos del presente estudio, se confirma que los pacientes que bostezan más, en el Test de Apomorfina completo del día 1, recaen precozmente, por lo que también este Test es un predictor de recaídas, $p < 0.03$. Sobre el test completo se han establecido diversos modelos. El que mejor capacidad predictiva tiene es el del punto de corte de 7 bostezos, en el primer Test de Apomorfina Completo. Dicho modelo tiene una sensibilidad del 61.9% y una especificidad del 70.6%.

Los pacientes que bostezan más el segundo Test de Apomorfina completo del día once o doce (apomorfina y placebo) presentan una tendencia estadística a recaer

precozmente, por lo tanto este segundo Test, podría ser un predictor de recaídas. La significación estadística $p < 0'07$, se ve influida por el número de pacientes a los que se pudo realizar la segunda prueba.

Cuando se analiza los efectos de la aplicación exclusiva de apomorfina se observa que los pacientes que bostezan más en el primer Test de Apomorfina presentan una tendencia estadística de recaer precozmente, $p < 0'09$. Sin embargo, el efecto de la prueba con apomorfina sola es mucho menos potente que el test completo. Ello se puede relacionar con la mayor dispersión de datos que se genera cuando se estudia el test completo. En aras de simplificar al máximo la prueba, en el futuro se debería continuar estudiando, con una muestra mayor, si con el simple aplicación de apomorfina se puede tener la misma capacidad predictiva.

La realización exclusiva del Test de Apomorfina al final del proceso de desintoxicación no parece tener relevancia clínica ni capacidad de predicción.

No se observan diferencias estadísticamente significativas entre el número de bostezos de la primera y segunda aplicación de apomorfina, lo que concuerda con los hallazgos descritos por Guardia (1993), en los que no detectó diferencias entre dependientes de opiáceos en la fase de desintoxicación y de estabilización. Que no existan cambios en los bostezos en los pacientes que van a recaer, es concordante con los estudios neuroendocrinos previos, en los que se describe que la recuperación de la sensibilidad de los receptores se retrasa, en aquellos con mayor riesgo de recaída (Dettling et al, 1995).

Ello sugiere que el test se podría realizar antes de iniciar la desintoxicación, cuando el paciente está tomando drogas o cuando se encuentra libre de ellos, si se efectúa en los primeros días, confirmando los hallazgos de las muestras de pacientes dependientes de opiáceos (Guardia, 1993).

En relación a las medidas del consumo, *craving*, gravedad de la adicción a cocaína y la caracterización clínica, (los niveles de depresión, ansiedad, los rasgos de TDAH) ninguna de ellas se puede asociar a la recaída precoz o no precoz. En este sentido,

los resultados sobre el *craving* no son concordantes con otros estudios que asociaban la presencia de *craving* con el mayor riesgo de recaídas (Preston et al, 2009).

Si parece que una mayor gravedad de la adicción, evaluada con la IGC, puede tener relación con el subgrupo de pacientes que recae precozmente. La ICG ha sido utilizada para detectar cambios en pacientes con depresión (Villafáfila et al, 2010) y ha sido empleada para evaluar los efectos de tratamientos farmacológicos en dependientes de cocaína (Szerman et al, 2005; García-Portilla et al, 2005), pero no ha sido utilizada como predictor de recaídas. Aunque existe una tendencia estadística ($p < 0'07$), se debe interpretar con precaución, ya que fue recogida el segundo día y por lo tanto no se pudo evaluar en todos los pacientes. Sin embargo, al ser una medida fácilmente evaluable, por profesionales mínimamente expertos (Wury, 1976) se debe contemplar como un parámetro de interés en la evolución y se debe profundizar en el estudio de su utilidad clínica.

Tampoco se ha podido asociar la presencia de otros trastornos del Eje I o II, aunque estos datos también deben ser interpretados con mucha precaución, ya que esto puede ser debido al tipo de selección de la muestra que se ha realizado. Siguiendo los criterios de exclusión, no se permitía incluir pacientes con otras dependencias, ni con otros trastornos mentales graves. En otros trabajos, la presencia de trastornos de personalidad ha sido asociado con peor evolución (McMahon et al, 2009).

Se ha podido relacionar las alteraciones en las subescalas del SF-36, de función social y salud mental con la recaída precoz. Aunque existen pocos datos en la literatura, estos resultados son congruentes con los hallazgos previos, en los que se ha relacionado la mayor gravedad del consumo de cocaína, con la peor calidad de vida (Lozano et al, 2008).

Cuando se ha utilizado específicamente el SF-36, se ha asociado el consumo de cocaína en forma de crack con alteraciones en todas las subescalas del SF-36, excepto la de función física (Falck et al, 2000). Sin embargo, en estudios prospectivos de seguimiento de seis meses, muy parecidos temporalmente al

presente seguimiento, se ha podido relacionar el mayor consumo, y por lo tanto la mayor gravedad de la adicción, con las subescalas de salud física, funcionamiento social y salud mental (Falck et al, 2000b). Estos resultados coinciden con nuestros datos, ya que se ha podido asociar la presencia de mayores alteraciones en las subescalas de funcionamiento social y salud mental con las recaídas, que es uno de los parámetros que se puede servir para considerar que una adicción es de mayor gravedad. Que existan más alteraciones en la subescala de salud mental implica que, en los pacientes con dependencia de cocaína, una buena evaluación psicopatología es fundamental. La alteración de la subescala de salud mental, se puede relacionar con la gran presencia de alteraciones psicopatológicas en adictos a cocaína, que buscan tratamiento ambulatorio, fenómeno descrito por nuestro equipo en estudios anteriores (Roncero et al, 2011b).

Todo ello sugiere que las exploraciones puramente biológicas, como es el Test de Apomorfina, se pueden y se deben complementar con otras evaluaciones psicométricas del paciente.

9.3. LIMITACIONES

Como limitaciones a este estudio se debe destacar que la muestra de adictos seleccionada no es representativa de toda la población de pacientes dependientes de cocaína, ya que no se permitía la dependencia de otras drogas, situación muy frecuente en estos pacientes (Plan Nacional sobre drogas, Informe 2009).

Hay once pacientes que solicitaron el alta contra consejo médico y se desconoce la influencia en los resultados que esto pudiera tener. Hipotéticamente se puede plantear un estudio de una muestra similar con mayor número de pacientes. Sin embargo, si la muestra estudiada presenta unas características como la de este trabajo, presentar una dependencia de cocaína, sin otras codependencias, excepto la de nicotina, se deben valor las grandes dificultades para la reclutar la muestra (63 meses) y la viabilidad de estudio.

9.4. LINEAS DE FUTURO

En el futuro se debe confirmar esta hipótesis en pacientes con dependencia de otras sustancias, alcohol, cannabis, etc. También se debe seguir investigando en la población de dependientes de cocaína, que presente otras codependencias y comorbilidades psicopatológicas. Ello puede servir para confirmar los indicios que sugieren que la prueba se podrá simplificar, utilizando solo una aplicación del Test de Apomorfina, lo que supondría una reducción en el tiempo de realización de la prueba.

También en el futuro se puede plantear el asociar el Test de Apomorfina con otros marcadores biológicos. En este sentido, se podrían combinar el estudio del Test de Apomorfina con la evaluación de la respuesta neuroendocrina del sistema dopaminérgico hipotálamo-hipofisario, evaluando la liberación de GH, PRL, CRL, ACTH (Duval et al, 2003; Lal et al, 1991, 1988). Ello podría facilitar la descripción de distintos endofenotipos de pacientes dependientes de cocaína. Este procedimiento es difícil que pueda ser aplicado en contextos clínicos habituales, pero puede ser muy interesante para mejorar el conocimiento del sistema dopaminérgico en pacientes dependientes.

El Test de Apomorfina también se podría combinar con el estudio del reflejo de sobresalto o *Startle reflex* (Aragues et al, 2010), en pacientes dependientes de cocaína. Algunos de los parámetros de este reflejo se alteran por el consumo de drogas (Hutchison et al, 1997) y su modulación se ha asociado a la disminución de recaídas, en pacientes alcohólicos (Loeber et al, 2007). Finalmente, otra posible combinación del Test de Apomorfina es con las medidas de la impulsividad, que ya han sido relacionadas el pronóstico de la adicción, en consumidores de alcohol (Rubio et al, 2008). La combinación de estas pruebas clínicas podría suponer afianzarlas como marcadores biológicos, tanto de riesgo como de evolución.

La dependencia de cocaína es una enfermedad en la que los pacientes tienen gran tendencia a las recaídas, (Roncero et al, 2011; Smyth et al, 2010; Grau-López et al, 2010) como se confirma nuevamente con nuestros resultados, ya que 38/39

pacientes recayeron en el seguimiento a medio plazo (23 semanas). Ya se ha destacado que los consumidores (Herrero et al, 2010) y los dependientes de cocaína (Roncero et al, 2011b) presentan gran comorbilidad con otras alteraciones mentales, lo que pudiera incrementar la gran incidencia de recaídas, de los pacientes adictos a cocaína. Por ello, las pruebas que puedan detectar qué pacientes son más vulnerables, para recaer o recaer precozmente, pueden ser básicas para generar nuevos abordajes. El distinguir los pacientes de más riesgo permitiría organizar y generar tratamientos más intensivos, para que estos pacientes puedan aprender a evitar los estímulos condicionados, que han sido relacionados con las recaídas (Childress et al, 1993).

Al estudiar todos los parámetros relacionados con el consumo y todos los parámetros clínicos, excepto la calidad de vida y la ICG, no hay capacidad para predecir quién presentará una recaída precoz y quién no. Sin embargo, con el Test de Apomorfina y sus variantes sí se puede predecir, quién recaerá precozmente, por lo que se debe destacar la utilidad del presente estudio.

En la actualidad, todas las pruebas estudiadas como posibles marcadores biológicos en adicciones están en fase experimental o su ejecución no se puede realizar fuera del marco de la investigación. Desafortunadamente, no se dispone de marcadores biológicos de vulnerabilidad, de gravedad de la adicción, de recaídas o de respuesta a los distintos tratamientos.

Por ello, se puede afirmar que el uso del Test de Apomorfina en pacientes drogodependientes supone un avance en el desarrollo de los marcadores biológicos de la adicción y puede ser beneficioso en la practica clinica futura.

El Test de Apomorfina es un instrumento fácilmente aplicable, en la asistencia clínica diaria, y puede ser útil como marcador de riesgo de recaídas precoces.

10. CONCLUSIONES

10. CONCLUSIONES

1. Siguiendo las hipótesis que sustenta el Test de Apomorfina, se confirma que los pacientes dependientes cocaína presentan un mayor número de bostezos, tras la aplicación de 0´005mg/kg de apomorfina por vía subcutánea que cuando reciben un volumen equivalente de suero fisiológico, por la misma vía. Esto sucede tanto cuando se realiza el Test de Apomorfina el primer día de la desintoxicación como el día once o doce.
2. Los pacientes bostezan mayoritariamente entre el minuto 10 y 30, tras la administración de 0´005mg/kg de apomorfina subcutánea, confirmando las descripciones previas, realizadas en voluntarios sanos y en pacientes dependientes de opiáceos.
3. Los pacientes que tienen una mayor suma de bostezos inducidos de los dos Test de Apomorfina, (el primero realizado el primer día y el segundo realizado entre el día once y doce) recaen precozmente. Por lo tanto la suma de los dos Test de Apomorfina, es un predictor de recaídas.
4. Se ha detectado que los pacientes que bostezan más en el Test de Apomorfina completo (Test de Apomorfina y el Test con placebo) realizado el primer día de la desintoxicación recaen precozmente, por lo tanto esa prueba, es un predictor de recaídas. Se puede establecer un modelo, con un punto de corte de 7 bostezos en el primer Test de Apomorfina completo que tiene una sensibilidad del 61´9% y una especificidad del 70´6%.
5. No se conoce la explicación neurobiológica sobre la capacidad predictiva del Test completo, por lo que se debe profundizar en esta variante del Test de Apomorfina, con una muestra mayor y con otras poblaciones de dependientes de psicoestimulantes.

6. Los pacientes que bostezan más en la Test de Apomorfina completo (Test de Apomorfina y el Test con placebo) realizado el día once o doce de la desintoxicación presentan una tendencia estadística a recaer precozmente. Por lo tanto, la administración de 0´005mg/kg de apomorfina por vía subcutánea al final de la desintoxicación, podría ser un predictor de recaídas.
7. Los pacientes que bostezan más en el primer Test de Apomorfina, realizado el primer día del proceso de desintoxicación, presentan una tendencia estadística a recaer precozmente. Por lo tanto, la administración de 0´005mg/kg de apomorfina por vía subcutánea, podría ser un predictor de recaídas. Se debe reestudiar con una muestra mayor de pacientes.
8. El Test de Apomorfina realizado el día once o doce de la desintoxicación, no permite distinguir que pacientes tienen mayor riesgo de recaer precozmente de los que no.
9. No se observan diferencias, estadísticamente significativas, entre el número de bostezos detectados tras la aplicación de 0´005 mg/kg de apomorfina, por vía subcutánea, el primer día o el día once o doce tras el cese del consumo de cocaína, lo que sugiere que no hay subsensibilización a corto plazo.
10. No se observan diferencias estadísticamente significativas entre el número de bostezos detectados tras la aplicación de suero fisiológico por vía subcutánea, el primer día o el día once o doce, tras el cese del consumo de cocaína.
11. El Test de Apomorfina y alguna de sus variantes, permite distinguir los pacientes que recaerán precozmente, en las cuatro primeras semanas tras el abandono del consumo, de los que no recaerán precozmente. La aplicación de este Test permite disponer de un marcador biológico de recaídas, fácilmente aplicable y seguro.

11. BIBLIOGRAFIA

11. BIBLIOGRAFIA

Acquas E, Carboni E, Di Chiara G. Profound depression of mesolimbic dopamine release after morphine withdrawal in dependent rats. *Eur J Pharmacol.* 1991; 193(1):133-134.

Adams PM, Beauchamp R, Alston C. Potentiation of apomorphine and D-amphetamine effects by naloxone. *Life Sci.* 1981;28(6):629-634.

Aguilar MA, Manzanedo C, Do Couto BR, Rodríguez-Arias M, Miñarro J. Memantine blocks sensitization to the rewarding effects of morphine. *Brain Res.* 2009;8;1288:95-104.

Albin RL, Young AB, Penney JB. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci.* 1989;12(10):366-375.

Alóe F. Yawning. *Arq Neuropsiquiatr.* 1994;52(2):273-6.

Alvarez FJ, Fierro I, Del Río MC. Cannabis and driving: results from a general population survey. *Forensic Sci Int.* 2007 6;170(2-3):111-6.

Alvarez FJ, Gómez-Talegón T, Marcos A. Accident rates for drug-dependent patients in treatment for substance dependence: a pilot trial. *Traffic Inj Prev.* 2010 11(5):460-5.

Alvarez Y, Farré M, Fonseca F, Torrens M. Anticonvulsant drugs in cocaine dependence: a systematic review and meta-analysis. *J Subst Abuse Treat.* 2010;38(1):66-73.

American Psychiatric Association (APA). DSM-IV-TR. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Texto revisado. Barcelona: Masson, 2002.

Ambrosio E, Goldberg SR, Elmer GI. Behavior genetic investigation of the relationship between spontaneous locomotor activity and the acquisition of morphine self-administration behavior. *Behav Pharmacol.* 1995;6(3):229-237.

Ambrosio E, Sharpe LG, Pilotte NS. Regional binding to corticotropin releasing factor receptors in brain of rats exposed to chronic cocaine and cocaine withdrawal. *Synapse.* 1997;25(3):272-6.

Andersen PH, Jansen JA. Dopamine receptor agonists: selectivity and dopamine D1 receptor efficacy. *Eur J Pharmacol.* 1990;188(6):335-347.

Anias J, Holmgren B, Urba Holmgren R, Eguibar JR. Circadian variation of yawning behavior. *Acta Neurobiol Exp (Wars).* 1984;44(4):179-186.

Annunziato L, Amoroso S, Di Renzo G, Argenzio F, Auriolio C, Grella A, Quattrone A. Increased GH responsiveness to dopamine receptor stimulation in alcohol addicts during the late withdrawal syndrome. *Life Sci.* 1983. 33(26):2651-2655.

Appenzeller O. The vegetative nervous system. In: Vinken P, Bruyn GW, editors. *Handbook of clinical neurology.* Amsterdam: North-Holland Publishing Company; 1969.

Aragues M, Jurado R, Quinto R, Rubio G. Laboratory Paradigms of Impulsivity and Alcohol Dependence: A Review. *Eur Addict Res.* 2010;17(2):64-71.

Argiolas A, Mellis MR, Gessa GL. Oxitocin: an extremely potent inducer of penile erection and yawning in male rats. *European journal of pharmacology.* 1986;130: 265-272.

Argiolas A, Melis MR, Mauri A, Gessa GL. Paraventricular nucleus lesion prevents yawning and penile erection induced by apomorphine and oxytocin but not by ACTH in rats. *Brain Res.* 1987(421):349-352.

Argiolas A, Melis MR, Gessa GL. Central dopamine-oxitocin-adrenocorticotropin link in the expression of yawning and penile erection. *Ann Ist Super Sanita* 1988;337-382.

Argiolas A, Melis MR, Mauri A, Gessa GL. Oxytocin-induced penile erection and yawning in male rats: effect of neonatal monosodium glutamate and hypophysectomy. *Psychopharmacology (Berl)* 1989;97(3):383-387.

Argiolas A, Melis MR, Stancampiano R, Gessa GL. Penile erection and yawning induced by oxytocin and related peptides: structure-activity relationship. *Peptides* 1989b;10(3):559-563.

Argiolas A, Melis MR, Gessa GL. Calcium channel inhibitors prevent apomorphine- and oxytocin-induced penile erection and yawning in male rats. *Eur J Pharmacol* 1989c;166(3):515-518.

Argiolas A, Melis MR, Stancampiano R, Gessa GL. Oxytocin-induced penile erection and yawning: role of calcium and prostaglandins. *Pharmacol Biochem Behav* 1990;35(3):601-605.

Argiolas A, Melis MR, Stancampiano R, Gessa GL. Role of calcium in the expression of ACTH-induced stretching, yawning and penile erection. *Brain Res Bull* 1990;24(6):853-856.

Argiolas A, Melis MR, Stancampiano R. Role of central oxytocinergic pathways in the expression of penile erection. *Regul Pept.* 1993;29;45(1-2):139-42.

Argiolas. A, Melis MR. The neuropharmacology of yawning. *Eur J Pharmacol.* 1998; 5;343(1):1-16.

Arnott SR, Singhal A, Goodale MA. An investigation of auditory contagious yawning. *Cogn Affect Behav Neurosci.* 2009;9(3):335-42

Arregui-Aguirre A, Claro-Izaguirre F, Goni-Garrido MJ, Zarate-Oleaga JA, Morgado-Bernal I. Effects of acute nicotine and ethanol on medial prefrontal cortex self-stimulation in rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 1987;27(1):15-20.

Asensio S, Romero MJ, Romero FJ, Wong C, Alia-Klein N, Tomasi D, Wang GJ, Telang F, Volkow ND, Goldstein RZ. Striatal dopamine D2 receptor availability predicts the thalamic and medial prefrontal responses to reward in cocaine abusers three years later. *Synapse.* 2010;64(5):397-402.

Asin KE, Wirtshafter D. Evidence for dopamine involvement in reinforcement obtained using a latent extinction paradigm. *Pharmacol Biochem Behav* 1990;36(2):417-420.

Asin KE, Bednarz L, Nikkel A, Perner R. Rotation and striatal c-fos expression after repeated, daily treatment with selective dopamine receptor agonists and levodopa. *J Pharmacol Exp Ther.* 1995;273(3):1483-90.

Askenasy JJ. Is yawning an arousal defense reflex?. *J Psychol.* 1989;123(6):609-621.

Attila LM, Ahtee L. Cerebral dopamine and noradrenaline turnover and effects of morphine test dose in rats withdrawn from 20 days' morphine treatment. *Med Biol* 1983;61(5):249-257.

Attila LMJ. Changes in rat adrenal catecholamine content after chronic morphine treatment during morphine withdrawal. *Acta Universitatis Tamperensis, Ser.B.* 1984;21:150-157.

Attila LM, Ahtee L. Retardation of cerebral dopamine turnover after morphine withdrawal and its enhanced acceleration by acute morphine administration in rats. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 1984b;327(3):201-207.

Aymard G, Berlin I, de Brettes B, Diquet B. Pharmacokinetic-pharmacodynamic study of apomorphine's effect on growth hormone secretion in healthy subjects. *Fundam Clin Pharmacol*. 2003;17(4):473-81.

Babbini M, Davis WM. Time-dose relationships for locomotor activity effects of morphine after acute or repeated treatment. *Br J Pharmacol* 1972;46(2):213-224.

Badawy AA, Evans CM, Evans M. Production of tolerance and physical dependence in the rat by simple administration of morphine in drinking water. *Br J Pharmacol* 1982;75(3):485-491.

Baenninger R, Binkley S, Baenninger M. Field observations of yawning and activity in humans. *Physiol Behav*. 1996;59(3):421-5.

Balfour DJ. The neuronal pathways mediating the behavioral and addictive properties of nicotine. *Handb Exp Pharmacol*. 2009;(192):209-33.

Balldin J, Berggren U, Lidstedt G. Neuroendocrine evidence for reduced dopamine receptor sensitivity in alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res*. 1992;16(1):71-4

Barbizet J. Yawning. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1958;21(3):203-209.

Bardo MT. Neuropharmacological mechanisms of drug reward: beyond dopamine in the nucleus accumbens. *Crit Rev Neurobiol*. 1998;12(1-2):37-67

Barger G, Dale HH. Chemical structure and sympathomimetic action of amines. *J Physiol* 1910;41(1-2):19-59.

Barker R. How does the brain control its own activity? A new function for the basal ganglia. *J Theor Biol*. 1988;131(4):497-507.

Barker R, Duncan J, Lees A. Subcutaneous apomorphine as a diagnostic test for dopaminergic responsiveness in parkinsonian syndromes. *Lancet*. 1989;1(8639):675.

Batel P. The treatment of alcoholism in France. *Drug Alcohol Depend*. 1995;39 Suppl 1:S15-21.

Balfour DJ. The neuronal pathways mediating the behavioral and addictive properties of nicotine. *Handb Exp Pharmacol*. 2009;(192):209-33.

Beale MD, Murphree TM. Excessive yawning and SSRI therapy. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2000;3(3):275-276.

Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4:561-71

Beitner-Johnson D, Nestler EJ. Morphine and cocaine exert common chronic actions on tyrosine hydroxylase in dopaminergic brain reward regions. *J Neurochem* 1991;57(1):344-347.

Belluzzi JD, Stein L. Enkephalin may mediate euphoria and drive-reduction reward. *Nature*. 1977;266(5602):556-558.

Beninger RJ. The role of dopamine in locomotor activity and learning. *Brain Res* 1983;287(2):173-196.

Beninger RJ. Receptor subtype-specific dopamine agonists and antagonists and conditioned behaviour. In: Scheel-Krüger J, editor. *The mesolimbic dopamine system: from motivation to action*: Chichester: John Wiley and Sons; 1991. p. 273-299.

Berendsen HH, Nickolson VJ. Androgenic influences on apomorphine-induced yawning in rats. *Behav Neural Biol*. 1981;33(1):123-128

Berman MG, Park J, Gonzalez R, Polk TA, Gehrke A, Knaffla S, Jonides J. Evaluating functional localizers: the case of the FFA. *Neuroimage*. 2010;50(1):56-71.

Bertolini A, Gessa GL. Behavioral effects of ACTH and MSH peptides. *J Endocrinol Invest*. 1981;4(2):241-251.

Bhargava HN, Gulati A. Modification of brain and spinal cord dopamine D1 receptors labeled with [3H]SCH 23390 after morphine withdrawal from tolerant and physically dependent rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 1990;252(3):901-907.

Bird MK, Lawrence AJ. Group I metabotropic glutamate receptors: involvement in drug-seeking and drug-induced plasticity. *Curr Mol Pharmacol*. 2009;2(1):83-94.

Blin O. Behavioral effects of low doses of dopaminergic agonist and antagonist in humans. Paris IV, MD Dissertation 1987:p. 120.

Blin O, Danjou P, Wardot D, Fondaraai J, Puech AJ. Induction of yawning by low doses of apomorphine (0.1, 0.2, and 0.4 mg.) in healthy volunteers. *Psychiatr & Psychobiol*. 1988;3:195-199.

Blin O, Masson G, Azulay JP, Fondarai J, Serratrice G. Apomorphine-induced blinking and yawning in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 1990;30(5):769-773.

Blin O, Azulay JP, Masson G, Aubrespy G, Serratrice G. Apomorphine-induced yawning in migraine patients: enhanced responsiveness. *Clin Neuropharmacol*. 1991;14(1):91-95.

Blin O, Mestre D, Masson G, Serratrice G. Selective effects of low doses of apomorphine on spatiotemporal contrast sensitivity in healthy volunteers: a double-blind placebo-controlled study. *Br J Clin Pharmacol*. 1991b;32(5):551-556.

Blin O, Rascol O, Azulay JP, Serratrice G, Nieoullon A. A single report of hemiplegic arm stretching related to yawning: further investigation using apomorphine administration. *J Neurol Sci.* 1994;126(2):225-227.

Bloom FE, Costa E, Salmoiraghi GC. Anesthesia and the responsiveness of individual neurons of the caudate nucleus of the cat to acetylcholine, norepinephrine and dopamine administered by microelectrophoresis. *J Pharmacol Exp Ther.* 1965;150(2):244-252.

Bloom F, Segal D, Ling N, Guillemin R. Endorphins: profound behavioral effects in rats suggest new etiological factors in mental illness. *Science.* 1976;194(4265):630-632.

Bobes J. Trastornos adictivos y relacionados con drogas: Borrador del DSM-V (APA). *Socidrogalcohol.* 2011.

Bonuccelli U, Piccini P, Del Dotto P, Rossi G, Corsini GU, Muratorio A. Apomorphine test for dopaminergic responsiveness: a dose assessment study. *Mov Disord.* 1993;8(2):158-64.

Bourson A, Moser PC. Yawning induced by apomorphine, physostigmine or pilocarpine is potentiated by dihydropyridine calcium channel blockers. *Psychopharmacology (Berl).* 1990;100(2):168-172.

Bozarth MA, Wise RA. Heroin reward is dependent on a dopaminergic substrate. *Life Sci.* 1981;29(18):1881-1886.

Bozarth MA. Neural basis of psychomotor stimulant and opiate reward: evidence suggesting the involvement of a common dopaminergic system. *Behav Brain Res.* 1986;22(2):107-116.

Bozarth MA. The mesolimbic dopamine system as a model reward system. In: Willner P, Scheel-Krüger J, editors. The mesolimbic dopamine system: from motivation to action. New York: John Willey & Sons; 1991. p. 301.

Broekkamp C, Van Dongen P, Van Rossum J. Neostriatal involvement in reinforcement and motivation. In: Cools AR, Lohman A, Van den Bercken J, editors. Psychobiology of the striatum. New York: Elsevier;1977.

Broekkamp CL, Phillips AG, Cools AR. Stimulant effects of enkephalin microinjection into the dopaminergic A10 area. *Nature*. 1979;278(5704):560-562.

Brook JS, Whiteman M, Finch S, Cohen P. Longitudinally foretelling drug use in the late twenties: adolescent personality and social-environmental antecedents. *J Gen Psychol*. 2000;161:37–51

Bull DR, Sheehan MJ. Presynaptic regulation of electrically evoked dopamine overflow in nucleus accumbens: a pharmacological study using fast cyclic voltammetry in vitro. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 1991;343(3):260-265.

Bunney BS, Sesack SR, Silvan NL. Midbrain dopaminergic systems; neurophysiology and electro-physiological pharmacology. In: Meltzer HY, editor. *Psychopharmacology: the third generation of progress*. New York: Raven Press; 1987.

Cabib S, Puglisi-Allegra S. A classical genetic analysis of two apomorphine-induced behaviors in the mouse. *Pharmacol Biochem Behav*.1988;30(1):143-147.

Cadoni C, Solinas M, Di Chiara G. Psychostimulant sensitization: differential changes in accumbal shell and core dopamine. *Eur J Pharmacol*. 2000;388(1):69-76.

Cador M, Robbins TW, Everitt BJ, Simon H, Le Moal M, Stinus L. Limbic-striatal interactions in reward-related processes: modulation by the dopaminergic system. In: Willner P, Scheel-Krüger J, editors. *The Mesolimbic Dopamine System: from motivation to action*. Chichester (England): John Wiley and Sons; 1991.

Campbell G. Cotransmission. *Ann Rev Pharmacol Toxicol*. 1987;27:51-70.

Campbell MW, Carter JD, Proctor D, Eisenberg ML, de Waal FB. Computer animations stimulate contagious yawning in chimpanzees. *Proc Biol Sci*. 2009 7;276(1676):4255-9.

Canonico PL, Valdenegro CA, MacLeod RM. The inhibition of phosphatidylinositol turnover: a possible postreceptor mechanism for the prolactin secretion-inhibiting effect of dopamine. *Endocrinology* 1983;113(1):7-14.

Carey RJ. Conditioned rotational behavior in rats with unilateral 6-hydroxydopamine lesions of the substantia nigra. *Brain Res*. 1986;365(2):379-382.

Carlsson A, Lindquist M, Magnusson T. 3,4-Dihydroxyphenylalanine and 5-hydroxytryptophan as reserpine antagonists. *Nature*. 1957;180(4596):1200.

Carlsson A. The occurrence, distribution and physiological role of catecholamines in the nervous system. *Pharmacol Rev* 1959;11(2, Part 2):490-493.

Carlsson A, Falck B, Hillarp NA. Cellular localization of brain monoamines. *Acta Physiol Scand*. 1962;56(196):1-28.

Carlsson A. Receptor mediated control of dopamine metabolism. In: Usina E, Bunney WE, editors. *Pre- and post-synaptic receptors*. New York: Marcel Decker; 1975. p. 49.

Carlsson KR, Almansi J. Behavioral supersensitivity to apomorphine following chronic narcotic treatment in the guinea pig. *Psychopharmacol*. 1978;57:273-277.

Caruso S, Agnello C, Intelisano G, Farina M, Di Mari L, Cianci A. Placebo-controlled study on efficacy and safety of daily apomorphine SL intake in premenopausal women affected by hypoactive sexual desire disorder and sexual arousal disorder. *Urology*. 2004;63(5):955-959.

Casas M, Ferré S, Cobos A, Cadafalch J, Grau JM, Jané F. Comparison between apomorphine and amphetamine-induced rotational behaviour in rats with a unilateral nigrostriatal pathway lesion. *Neuropharmacology*. 1988;27(6):657-659

Casas M, Ferre S, Guix T, Jane F. Theophylline reverses haloperidol-induced catalepsy in the rat. Possible relevance to the pharmacological treatment of psychosis. *Biol Psychiatry*. 1988b;24(6):642-648.

Casas M, Ferre S, Cadafalch J, Grau JM, Jane F. Rotational behaviour induced by theophylline in 6-OHDA nigrostriatal denervated rats is dependent on the supersensitivity of striatal dopaminergic receptors. *Pharmacol Biochem Behav*. 1989;33(3):609-613.

Casas M, Ferre S, Cobos A, Grau JM, Jane F. Relationship between rotational behaviour induced by apomorphine and caffeine in rats with unilateral lesion of the nigrostriatal pathway. *Neuropharmacology*. 1989b;28(4):407-409.

Casas M, Guix T, Prat G, Ferre S, Cadafalch J, Jane F. Conditioning of rotational behavior after the administration of a single dose of apomorphine in rats with unilateral denervation of the dopaminergic nigrostriatal pathway: relevance to drug addiction. *Pharmacol Biochem Behav*. 1989c;31(3):605-609.

Casas M, Torrens M, Duro P, Pinet C, Alvarez E, Udina C. Use of the methylxanthines, caffeine and theophylline, in the treatment of extrapyramidal disorders caused by treatment with neuroleptics. Development of a therapeutic hypothesis. *Encephale*. 1989d;15 Spec No:177-180.

Casas M, Ferrer S, Calaf J, Rodriguez-Espinosa J, Jane F, Herrera-Marschitz M, Ungerstedt U. Dopaminergic mechanism for caffeine-induced decrease in fertility? *Lancet*.1989e;1(8640):731.

Casas M, Ferre S, Rodriguez J, Jane F. Methylxanthines cause a decrease of prolactin plasma levels in healthy non-pregnant women. *Human Psychopharmacology*. 1989f;4:33-39.

Casas M. Factores Neurobiológicos y conductuales que influyen en el proceso de recaída de los pacientes heroínómanos correctamente desintoxicados. *Anuario de Psicología. Univ. de Barcelona*. 1991;49: 51-60

Casas M, Prat G, Guardia J, Duro P. Yawning induced by low doses of apomorphine as posible biological marker for studying the effects of CNS active compounds on the dopamine system. In: Palomo T et al., editors. *Strategies for studying Brain disorders*.Vol 2. London: Farrand Press;1994.p.55-70.

Casas M, Guardia J, Prat G, Trujols J. The apomorphine test in heroin addicts. *Addiction*. 1995; 90(6):831-835.

Casas M, Prat G, Robledo P, Jané F. Rotational behavior in dopamine nigrostriatal denervated rats: effects of a wide range of time intervals between apomorphine administrations. *Pharmacol Biochem Behav*. 1999;62(3):481-5.

Casas M. Trastornos Duales. En: Vallejo J. Gastó C. *Trastornos afectivos: Ansiedad y Depresión (2ª Ed.)* Masson. 2000. Barcelona

Casas M, Prat G, Roncero C, Matalí J, Duro P, Bruguera E. Sistemas dopaminérgicos y trastornos por dependencia de sustancias psicoactivas. En: Baca E, Roca M. *Dopamina y Esquizofrenia*. Barcelona Ediciones Mayo. 2004 121-139

Casas M, Franco MD, Goikolea JM, Jimenez-Arriero MA, Martinez-Raga J, Roncero C, Szerman N. Bipolar disorder associated to substance use disorders (dual diagnosis). Systematic review of the scientific evidence and expert consensus. *Actas Esp Psiquiatr.* 2008;36(6):350-361.

Cass WA, Zahniser NR. Potassium channel blockers inhibit D2 dopamine, but not A1 adenosine, receptor-mediated inhibition of striatal dopamine release. *J Neurochem.* 1991;57(1):147-152.

Castells X, Casas M, Vidal X, Bosch R, Roncero C, Ramos-Quiroga JA, Capellà D. Efficacy of central nervous system stimulant treatment for cocaine dependence: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Addiction* 2007;102(12):1871-1887.

Castells X, Casas M, Perez-Mana C, Roncero C, Vidal X, Capella D. Efficacy of psychostimulant drugs for cocaine dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;2(2):CD007380.

Ceballos NA, Bauer LO, Houston RJ. Recent EEG and ERP findings in substance abusers. *Clin EEG Neurosci.* 2009;40(2):122-128.

Cerbo R, Barbanti P, Buzzi MG, Fabbrini G, Brusa L, Roberti C, Zanette E, Lenzi GL. Dopamine hypersensitivity in migraine: role of the apomorphine test. *Clin Neuropharmacol.* 1997;20(1):36-41.

Chalmers JS, Fulli-Lemaire I, Cowen PJ. Effects of the contraceptive pill on sedative responses to clonidine and apomorphine in normal women. *Psychol Med.* 1985;15(2):363-7.

Chen CH, Lu ML. Venlafaxine-induced excessive yawning. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2009;33(1):156-157.

Chesselet MF, Cheramy A, Reisine TD, Glowinski J. Morphine and delta-opiate agonists locally stimulate in vivo dopamine release in cat caudate nucleus. *Nature* 1981;291(5813):320-322.

Childress AR, Hole AV, Ehrman RN, Robbins SJ, McLellan AT, O'Brien CP. Cue reactivity and cue reactivity interventions in drug dependence. *NIDA Res Monogr.* 1993;137:73-95.

Clark D, Hjorth S, Carlsson A. Dopamine-receptor agonists: mechanisms underlying autoreceptor selectivity. I. Review of the evidence. *J Neural Transm* 1985;62(1-2):1-52.

Clark D, White FJ. D1 dopamine receptor-the search for a function: a critical evaluation of the D1/D2 dopamine receptor classification and its functional implications. *Synapse.* 1987;1(4):347-388.

Cleghorn JM, Szechtman H, Garnett ES, Nahmias C, Brown GM, Kaplan RD, Szechtman B, Franco S. Apomorphine effects on brain metabolism in neuroleptic-naive schizophrenic patients. *Psychiatry Res.* 1991;40(2):135-153.

Cohen AJ. Fluoxetine-induced yawning and anorgasmia reversed by cyproheptadine treatment. *J Clin Psychiatry.* 1992;53(5):174.

Colpaert FC. Discriminative stimulus properties of narcotic analgesic drugs. *Pharmacol Biochem Behav.* 1978;9(6):863-887.

Collins GT, Witkin JM, Newman AH, Svensson KA, Grundt P, Cao J, Woods JH. Dopamine agonist-induced yawning in rats: a dopamine D3 receptor-mediated behavior. *J Pharmacol Exp Ther.* 2005;314(1):310-9.

Collins GT, Eguibar JR. Neuropharmacology of yawning. *Front Neurol Neurosci.* 2010;28:90-106.

Cooper SJ, Rusk IN, Barber DJ. Yawning induced by the selective dopamine D2 agonist N-0437 is blocked by the selective dopamine autoreceptor antagonist (+)-UH 232. *Physiol Behav.* 1989;45(6):1263-1266.

Cooper SJ. Interactions between endogenous opioids and dopamine: implications for reward and aversion. In: Willner P, Scheel-Krüger J, editors. *The mesolimbic dopamine system: from motivation to action.* New York: John Wiley & Sons; 1991.

Corominas M, Roncero C, Bruguera E, Casas M. [The dopaminergic system and addictions]. *Rev Neurol.* 2007;44(1):23-31.

Corominas M, Roncero C, Casas M. El sistema dopaminérgico y las adicciones. *Mente y Cerebro.* 2009;35:78-75.

Corominas M, Roncero C, Casas M. Corticotropin releasing factor and neuroplasticity in cocaine addiction. *Life Sci.* 2010;2;86(1-2):1-9.

Corsini GU, Del Zompo M, Manconi S, Cianchetti C, Mangoni A, Gessa GL. Sedative, hypnotic, and antipsychotic effects of low doses of apomorphine in man. *Adv Biochem Psychopharmacol.* 1977;16:645-648.

Corsini GU, Del Zompo M, Manconi S, Piccardi MP, Onali PL, Mangoni A. Evidence for dopamine receptors in the human brain mediating sedation and sleep. *Life Sci.* 1977b;20(9):1613-1618.

Corsini GU, Del Zompo M, Gessa GL, Mangoni A. Therapeutic efficacy of apomorphine combined with an extracerebral inhibitor of dopamine receptors in Parkinson's disease. *Lancet.* 1979;5;1(8123):954-6.

Corsini GU, Pitzalis GF, Bernardi F, Bocchetta A, Del Zompo M. The use of dopamine agonists in the treatment of schizophrenia. *Neuropharmacology.* 1981;20(12B):1309-1313.

Corsini GU, Piccardi MP, Bocchetta A, Bernardi F, Del Zompo M. Behavioral effects of apomorphine in man: dopamine receptor implications. In: Corsini GU, Gessa GL, editors. Apomorphine and other dopaminomimetics. Vol 2: Clinical Pharmacology. New York: Raven Press; 1981b.

Costentin J, Marcais H, Protais P, Baudry M, De La Baume S, Martres MP, Schwartz JC. Rapid development of hypersensitivity of striatal dopamine receptors induced by alpha-methylparatyrosine and its prevention by protein synthesis inhibitors. *Life Sci.* 1977;21(3):307-313.

Cotzias GC, Duby S, Ginos JZ, Steck A, Papavasiliou PS. Dopamine analogues for studies of parkinsonism. *N Engl J Med.* 1970;283(23):1289.

Cotzias GC, Papavasiliou PS, Tolosa ES, Mendez JS, Bell-Midura M. Treatment of Parkinson's disease with aporphines. Possible role of growth hormone. *N Engl J Med* 1976;294(11):567-572.

Creese I, Usdin T, Snyder SH. Guanine nucleotides distinguish between two dopamine receptors. *Nature.* 1979;278(5704):577-578.

Creese I. Biochemical properties of CNS dopamine receptors. In: Meltzer HY, editor. *Psychopharmacology: the third generation of progress.* New York: Raven Press; 1987. p. 437.

Creese I, XU S. Regulation of dopamine receptors mRNA levels. *Biol Psychiatry.* 1991(29):18s.

Dackis CA, Gold MS. Bromocriptine as treatment of cocaine abuse. *Lancet.* 1985;1(8438):1151-1152.

Dahlstroem A, Fuxe K. Evidence for the Existence of Monoamine-Containing Neurons in the Central Nervous System. I. Demonstration of Monoamines in the Cell Bodies of Brain Stem Neurons. *Acta Physiol. Scand.* 1964; Suppl 232:1-55.

Daquin G, Micallef J, Blin O. Yawning. *Sleep Med Rev.* 2001;5(4):299-312.

Davis RE, Sant WW, Ellison G. Continuous low-level apomorphine administration induces motor abnormalities and hallucinogen-like behaviors. *Psychopharmacology (Berl).* 1985;85(1):1-7.

De La Garza R 2nd, Ashbrook LH, Evans SE, Jacobsen CA, Kalechstein AD, Newton TF. Influence of verbal recall of a recent stress experience on anxiety and desire for cocaine in non-treatment seeking, cocaine-addicted volunteers. *Am J Addict.* 2009;18(6):481-7.

Del Olmo N, Higuera-Matas A, Miguens M, Garcia-Lecumberri C, Ambrosio E. Cocaine self-administration improves performance in a highly demanding water maze task. *Psychopharmacology (Berl).* 2007;195(1):19-25.

Del Rio MC, Alvarez FJ. The harmful effects of drugs as perceived by the Spanish public. *Addiction.* 1995; 90(8):1113-6.

Delay J, Deniker P, Harl JM. Traitement des états d'excitation et d'agitation par une méthode medicamenteuse dérivée de l'hibernotherapie. *Ann Med Psychol* 1952;110:267-273.

Delgado JM, Roberts WW, Miller NE. Learning motivated by electrical stimulation of the brain. *Am J Physiol.* 1954;179(3):587-593.

Dettling M, Heinz A, Dufeu P, Rommelspacher H, Gräf KJ, Schmidt LG. Dopaminergic responsivity in alcoholism: trait, state, or residual marker? *Am J Psychiatry.* 1995;152(9):1317-21.

Di Chiara G, Porceddu ML, Vargiu L, Argiolas A, Gessa GL. Evidence for dopamine receptors mediating sedation in the mouse brain. *Nature*. 1976;264(5586): 564-567.

Di Chiara G, Acquas E, Carboni E. Dopamine and drug dependence motivation. *Biol Psychiatry*. 1991; 29:119S.

Diana M, Young SJ, Groves PM. Modulation of dopaminergic terminal excitability by D1 selective agents: further characterization. *Neuroscience*. 1991;42(2):441-449.

Doger E, Urba-Holmgren R, Eguibar JR, Holmgren B. GABAergic modulation of yawning behavior. *Pharmacol Biochem Behav*. 1989;34(2):237-240.

Douglas H, Kitchen I. Non-opioid effects of N-methyl levallorphan in the anaesthetised rat. *Gen Pharmacol*. 1990;21(1):67-70

Dourish CT, Cooper SJ, Philips SR. Yawning elicited by systemic and intrastriatal injection of pibedil and apomorphine in the rat. *Psychopharmacology (Berl)* 1985;86(1-2):175-181.

Dourish CT, Hutson PH. Bilateral lesions of the striatum induced with 6-hydroxydopamine abolish apomorphine-induced yawning in rats. *Neuropharmacology*. 1985b;24(11):1051-1055.

Dourish CT, Herbert EN, Iversen SD. Blockade of apomorphine-induced yawning in rats by the dopamine autoreceptor antagonist (+)-AJ 76. *Neuropharmacology*. 1989;28(12):1423-1425.

Dourish CT, Cooper SJ. Neural basis of drug-induced yawning. In: Cooper SJ, Dourish CT, editors. *Neurobiology of stereotyped behaviour*. Oxford: Clarendon Press; 1990.

Döpfner M, Steinhausen HC, Coghill D, Dalsgaard S, Poole L, Ralston SJ, Rothenberger A; ADORE Study Group. Cross-cultural reliability and validity of ADHD assessed by the ADHD Rating Scale in a pan-European study. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2006;15 Suppl 1:146-55

Drukarch B, Stoof JC. D-2 dopamine autoreceptor selective drugs: do they really exist? *Life Sci*. 1990;47(5):361-376.

Dubuc I, Protais P, Colboc O, Costentin J. Antagonism of the apomorphine-induced yawning by "atypical" neuroleptics. *Neuropharmacology*. 1982;21(11):1203-1206.

Dusenbury L, Botvin GJ. Substance abuse prevention: competence enhancement and the development of positive life options. *J Addict Dis*. 1992;11(3):29-45

Duval F, Mokrani MC, Crocq MA, Bailey PE, Diep TS, Correa H, Macher JP. Dopaminergic function and the cortisol response to dexamethasone in psychotic depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2000;24(2):207-25.

Duval F, Mokrani MC, Monreal J, Bailey P, Valdebenito M, Crocq MA, Macher JP. Dopamine and serotonin function in untreated schizophrenia: clinical correlates of the apomorphine and d-fenfluramine tests. *Psychoneuroendocrinology*. 2003;28(5):627-42.

Eardley I, Donatucci C, Corbin J, El-Meliegy A, Hatzimouratidis K, McVary K, Munarriz R, Lee SW. Pharmacotherapy for erectile dysfunction. *J Sex Med*. 2010;7(1 Pt 2):524-540.

Elo H. Yawning cannot cause significant temperature decreases in humans. *Sleep Med*. 2011;12(1):102;

Ernst AM. Mode of action of apomorphine and dexamphetamine on gnawing compulsion in rats. *Psychopharmacologia*. 1967;10(4):316-23

Ettigi P, Lal S, Martin JB, Friesen HG. Effect of sex, oral contraceptives, and glucose loading on apomorphine-induced growth hormone secretion. *J Clin Endocrinol Metab.* 1975;40(6):1094-8

European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDA): 2010 annual report on the state of the drugs problem in Europe. Lisbon, 2010. Disponible en: www.emcda.com. Consultado 2 de febrero 2011.

Falck RS, Wang J, Carlson RG, Siegal HA. Crack-cocaine use and health status as defined by the SF-36. *Addict Behav.* 2000;25(4):579-84.

Falck RS, Wang J, Siegal HA, Carlson RG. Longitudinal application of the medical outcomes study 36-item short-form health survey with not-in-treatment crack-cocaine users. *Med Care.* 2000;38(9):902-10.

Farren CK, McElroy S. Predictive factors for relapse after an integrated inpatient treatment programme for unipolar depressed and bipolar alcoholics. *Alcohol Alcohol* 2010;45(6):527-533.

Fernández-Castillo N, Ribases M, Roncero C, Casas M, Gonzalvo B, Cormand B. Association study between the DAT1, DBH and DRD2 genes and cocaine dependence in a Spanish sample. *Psychiatr Genet.* 2010;20(6):317-320.

Fernández-Castillo N, Cormand B, Roncero C, Sánchez-Mora C, Grau-Lopez L, Gonzalvo B, Miquel L, Corominas R, Ramos-Quiroga JA, Casas M, Ribasés M. Candidate pathway association study in cocaine dependence: The control of neurotransmitter release. *World J Biol Psychiatry.* 2011 Mar 23. PMID: 21426264

Ferrari W, Floris E, Paulesu F. Su di un particolare imponente sintomatologia prodotta nel cane dall'ACTH iniettato nella cisterna magna. *Bool Ital Biol Sper* 1955;31:862.

Ferrari W, Gessa GL, Vargiu L. Behavioral effects induced by intracisternally injected ACTH and MSH. *Ann N Y Acad Sci* 1963;104:330-345.

Ferre S, Casas M, Cobos A, Garcia C, Jane F, Grau JM. L-dopa causes an acute, partial and reversible reversal of denervation-induced supersensitivity of striatal dopaminergic receptors. *Psychopharmacology (Berl)*. 1987;91(2):254-256.

Ferrier IN, Johnstone EC, Crow TJ. Clinical effects of apomorphine in schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 1984;144:341-348.

Fibiger HC. On the role of dopaminergic nigro-striatal projection in the reinforcement, learning and memory. In: Cools et al., editor. *Psychobiology of the striatum*. North Holland: Elsevier/North-Holland Inc.; 1977.

Florez G, Saiz P, Garcia-Portilla P, Alvarez S, Nogueiras L, Morales B, Alvarez V, Coto E, Bobes J. Association between the Stin2 VNTR polymorphism of the serotonin transporter gene and treatment outcome in alcohol-dependent patients. *Alcohol Alcohol*. 2008;43(5):516-22

Frankel JP, Hughes A, Lees AJ, Stern GM, Walshe JM. Use of apomorphine to test for dopamine responsiveness in Wilson's disease. *Lancet*. 1989;2(8666):801-802.

Frankel JP, Lees AJ, Kempster PA, Stern GM. Subcutaneous apomorphine in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1990;53 (2):96-101.

Friedman AS, Glassman K. Family risk factors versus peer risk factors for drug abuse. A longitudinal study of an African American urban community sample. *J Subst Abuse Treat*. 2000;18:267-275.

Fujikawa M, Yamada K, Nagashima M, Domae M, Furukawa T. The new muscarinic M1-receptor agonist YM796 evokes yawning and increases oxytocin secretion from the posterior pituitary gland in rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 1996; 55(1):55-60.

Fuxe K. Evidence for the Existence of Monoamine Neurons in the Central Nervous System. Iv. Distribution of Monoamine Nerve Terminals in the Central Nervous System. *Acta Physiol Scand* 1965; Suppl 247:37.

Fuxe K, Agnati LF, Von Euler G, Benfenati F, Tanganelli S. Modulation of dopamine D1 and D2 transmission lines in the central nervous system. In: Osborne NN, editor. *Current Aspects of Neurosciences. Vol.1:.* The Macmillan Press; 1990. p. 203-243.

Gallup AC, Gallup GG Jr. Yawning and thermoregulation. *Physiol Behav.* 2008;95(1-2):10-16.

Gallup AC, Gallup GG Jr. Medical implications of excessive yawning in relation to thermoregulatory dysfunction. *Eur J Neurol.* 2009;16(6):e120.

Gallup AC. A thermoregulatory behavior. *Front Neurol Neurosci.* 2010;28:84-9.

Gallup AC, Miller RR, Clark AB. Changes in ambient temperature trigger yawning but not stretching in rats. *Ethology.* 2010b 21;116 1-9.

Gallup AC. Why do we yawn? Primitive versus derived features. *Neurosci Biobehav Rev.* 2011;35(3):765-9.

Gancher ST, Woodward WR, Boucher B, Nutt JG. Peripheral pharmacokinetics of apomorphine in humans. *Ann Neurol.* 1989;26(2):232-238.

Gancher ST, Woodward WR, Gliessman P, Boucher B, Nutt JG. The short-duration response to apomorphine: implications for the mechanism of dopaminergic effects in parkinsonism. *Ann Neurol*. 1990;27(6):660-665.

Gancher ST, Nutt JG, Woodward WR. Absorption of apomorphine by various routes in parkinsonism. *Mov Disord*. 1991;6(3):212-6.

García-Portilla MP, Bascarán MT, Saiz PA, Mateos M, González-Quirós M, Pérez P, Avila JJ, Torres MA, Bombín B, Caso C, Marín R, Prieto R, Bobes J. [Effectiveness of venlafaxine in the treatment of alcohol dependence with comorbid depression]. *Actas Esp Psiquiatr*. 2005;33(1):41-5.

García-Portilla MP, Bascarán MT, Sáiz PA, Bousoño M, Al-Halabí S, Diaz Mesa E, Parellada M, Bobes J. Banco de Instrumentos Básicos para la Práctica de la Psiquiatría Clínica. (6Ed). Barcelona, 2011.

Gasser T, Schwarz J, Arnold G, Trenkwalder C, Oertel WH. Apomorphine test for dopaminergic responsiveness in patients with previously untreated Parkinson's disease. *Arch Neurol*. 1992;49(11):1131-4.

Gatley SJ, Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Logan J, Ding YS, Gerasimov M. PET imaging in clinical drug abuse research. *Curr Pharm Des*. 2005;11(25):3203-3219.

Geigerseder C, Doepner R, Thalhammer A, Frungieri MB, Gamel-Didelon K, Calandra RS, Köhn FM, Mayerhofer A. Evidence for a GABAergic system in rodent and human testis: local GABA production and GABA receptors. *Neuroendocrinology*. 2003;77(5):314-23.

Gessa GL, Pisano M, Vargiu L, Crabai F, Ferrari W. Stretching and yawning movements after intracerebral injection of ACTH. *Rev Can Biol*. 1967;26(3):229-36

Giorgioni G, Piergentili A, Ruggieri S, Quaglia W. Dopamine D5 receptors: a challenge to medicinal chemists. *Mini Rev Med Chem*. 2008;8(10):976-95

Goessler UR, Hein G, Sadick H, Maurer JT, Hörmann K, Verse T. [Physiology, role and neuropharmacology of yawning]. *Laryngorhinootologie*. 2005;84(5):345-51.

Gorski TT, Miller K. *Staying sober. A guide for relapse prevention*. Missouri: Independence Press; 1986.

Gower AJ, Berendsen HG, Princen MM, Broekkamp CL. The yawning-penile erection syndrome as a model for putative dopamine autoreceptor activity. *Eur J Pharmacol*. 1984;103(1-2):81-89.

Gower AJ, Berendsen HH, Broekkamp CL. Antagonism of drug-induced yawning and penile erections in rats. *Eur J Pharmacol*. 1986;122(2):239-244.

Grasby PM, Friston KJ, Bench CJ, Cowen PJ, Frith CD, Liddle PF, Frackowiak RS, Dolan RJ. The effect of the dopamine agonist, apomorphine, on regional cerebral blood flow in normal volunteers. *Psychol Med*. 1993;23(3):605-12.

Grau-López L, Roncero C, Gonzalvo B, Daigre C, Prats L, Bachiller D, Egado A, Castrillo E, Miquel L, Casas M. Perfil de pacientes drogodependientes que recaen con mayor frecuencia tras desintoxicación hospitalaria. XIV Congreso Nacional de Psiquiatría. Barcelona 2010:18-22 Octubre.

Graybiel AM. Neurochemically specified subsystems in the basal ganglia. *Ciba Found Symp* 1984;107:114-149.

Graybiel AM. Neurotransmitters and neuromodulators in the basal ganglia. *Trends Neurosci*. 1990;13(7):244-254.

Greenshaw AJ, Baker GB, Wishart TB. Dopamine receptor changes during chronic drug administration. *Psychoactive drugs. Tolerance and sensitization*. Clifton, New Jersey: Humana Press; 1989. p. 353-391.

Guardia J. El Test de Apomorfina. Un marcador biológico de la dependencia de opiáceos. Tesis Doctoral. Universidad de Barcelona. 1993.

Guardia J, Catafau AM, Batlle F, Martín JC, Segura L, Gonzalvo B, Prat G, Carrió I, Casas M. Striatal dopaminergic D(2) receptor density measured by [(123)I]iodobenzamide SPECT in the prediction of treatment outcome of alcohol-dependent patients. *Am J Psychiatry*. 2000;157(1):127-9.

Guardia J, Casas M, Prat G, Trujols J, Segura L, Sanchez-Turet M. The apomorphine test: a biological marker for heroin dependence disorder? *Addict Biol*. 2002; 7(4): 421-426.

Guenther W, Breitling D. Predominant sensorimotor area left hemisphere dysfunction in schizophrenia measured by brain electrical activity mapping. *Biol Psychiatry*. 1985;20(5):515-32

Guggisberg AG, Mathis J, Schnider A, Hess CW. Why do we yawn? *Neurosci Biobehav Rev*. 2010;34(8):1267-76.

Gunzler SA. Apomorphine in the treatment of Parkinson disease and other movement disorders. *Expert Opin Pharmacother*. 2009;10(6):1027-1038.

Gupta YK, Chugh A, Seth SD. Opposing effect of apomorphine on antinociceptive activity of morphine: a dose-dependent phenomenon. *Pain* 1989;36(2):263-269.

Gutierrez-Alvarez AM. Do your patients suffer from excessive yawning? *Acta Psychiatr Scand*. 2007;115(1)-80-81

Gysling K, Wang RY. Morphine-induced activation of A10 dopamine neurons in the rat. *Brain Res.* 1983;277:119-127.

Haker H, Rössler W. Empathy in schizophrenia: impaired resonance. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2009;259(6):352-361.

Hall W, Gartner C. Ethical and policy issues in using vaccines to treat and prevent cocaine and nicotine dependence. *Curr Opin Psychiatry.* 2011;24(3):191-6.

Halvorsen KA, Martensen-Larsen O. Apomorphine revived: fortified, prolonged, and improved therapeutical effect. *Int J Addict.* 1978;13(3):475-484.

Havemann U, Magnus B, Moller HG, Kuschinsky K. Individual and morphological differences in the behavioural response to apomorphine in rats. *Psychopharmacology (Berl).* 1986;90(1):40-48.

Heaton JP. Apomorphine: an update of clinical trial results. *Int J Impot Res.* 2000;12 Suppl 4:S67-73.

Heidbreder CA, Newman AH. Current perspectives on selective dopamine D(3) receptor antagonists as pharmacotherapeutics for addictions and related disorders. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1187:4-34.

Henry JL. Circulating opioids: possible physiological roles in central nervous function. *Biobehav Neurosci.* 1982;6:229-245.

Hernandez LL, Holohean AM, Appel JB. Morphine may mimic the apomorphine cue by inhibiting dopaminergic autoinhibition. *Eur J Pharmacol.* 1982;78(3):287-294.

Herrera-Marschitz M, Ungerstedt U. Evidence that apomorphine and pergolide induce rotation in rats by different actions on D1 and D2 receptor sites. *Eur J Pharmacol.* 1984;98(2):165-176.

Herrera-Marschitz M, Christensson-Nylander I, Sharp T, Staines W, Reid M, Hökfelt T, Terenius L, Ungerstedt U. Striato-nigral dynorphin and substance P pathways in the rat. II. Functional analysis. *Exp Brain Res*. 1986;64(1):193-207.

Herrera-Marschitz M, Casas M, Ungerstedt U. Caffeine produces contralateral rotation in rats with unilateral dopamine denervation: comparisons with apomorphine-induced responses. *Psychopharmacology (Berl)*. 1988;94(1):38-45.

Herrero MJ, Domingo-Salvany A, Torrens M, Brugal MT; ITINERE Investigators. Psychiatric comorbidity in young cocaine users: induced versus independent disorders. *Addiction*. 2008;103(2):284-93.

Herz A, Blasig J. Analgesia, catatonia and changes in core temperature induced by opiates and endorphins. In: Usdin E, Bunney WE, Kline NS, editors. *Endorphins in mental health research*. London: McMillan Press Ltd.; 1979.

Heusner AP. Yawning and associated phenomena. *Physiol Rev*. 1946;26:156-68

Hipólide DC, Tufik S. Paradoxical sleep deprivation in female rats alters drug-induced behaviors. *Physiol Behav*. 1995;57(6):1139-43.

Hoenicka J, Ponce G, Jiménez-Arriero MA, Ampuero I, Rodríguez-Jiménez R, Rubio G, Aragüés M, Ramos JA, Palomo T. Association in alcoholic patients between psychopathic traits and the additive effect of allelic forms of the CNR1 and FAAH endocannabinoid genes, and the 3' region of the DRD2 gene. *Neurotox Res*. 2007;11(1):51-60.

Hoffman DC, Beninger RJ. Selective D1 and D2 dopamine agonists produce opposing effects in place conditioning but not in conditioned taste aversion learning. *Pharmacol Biochem Behav*. 1988;31(1):1-8.

Hökfelt T, Johansson O, Goldstein M. Chemical anatomy of the brain. *Science*. 1984; 21;225(4668):1326-34.

Hollister LE, Davis KL, Berger PA. Apomorphine in schizophrenia. *Commun Psychopharmacol* 1980;4(4):277-281.

Holm AC, Ogren S. Differential effects of selective dopamine D2-receptor antagonists on the mediation of apomorphine-induced hypothermia and yawning. *Acta Physiol Scand*. 1985;124(542):226.

Holmgren B, Urba-Holmgren R. Cholinergic mechanisms involved in head-shaking of infant rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 1977;7(6):493-9.

Holmgren B, Urba-Holmgren R. Interaction of cholinergic and dopaminergic influences on yawning behavior. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*. 1980;40(3):633-642.

Holmgren B, Urba-Holmgren R, Trucios N, Zermeno M, Eguibar JR. Association of spontaneous and dopaminergic-induced yawning and penile erections in the rat. *Pharmacol Biochem Behav* 1985;22(1):31-35.

Hornykiewicz O. Dopamine (3-hydroxytyramine) and brain function. *Pharmacol Rev*. 1966;18(2):925-964.

Huang YH, Schlüter OM, Dong Y. Cocaine-induced homeostatic regulation and dysregulation of nucleus accumbens neurons. *Behav Brain Res*. 2011;1;216(1):9-18.

Hughes J, Smith TW, Kosterlitz HW, Fothergill LA, Morgan BA, Morris HR. Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. *Nature*. 1975;258(5536):577-580.

Hughes AJ, Lees AJ, Stern GM. Apomorphine test to predict dopaminergic responsiveness in parkinsonian syndromes. *Lancet*. 1990;336(8706):32-34.

Hughes AJ, Lees AJ, Stern GM. Apomorphine in the diagnosis and treatment of parkinsonian tremor. *Clin Neuropharmacol.* 1990b;13(4):312-317.

Hughes AJ. Apomorphine test in the assessment of parkinsonian patients: a meta-analysis. *Adv Neurol.* 1999;80:363-8.

Hutchison KE, Rohsenow D, Monti P, Palfai T, Swift R. Prepulse inhibition of the startle reflex: preliminary study of the effects of a low dose of alcohol in humans. *Alcohol Clin Exp Res.* 1997;21(7):1312-9.

Imperato A, Tanda G, Frau R, Di Chiara G. Pharmacological profile of dopamine receptor agonists as studied by brain dialysis in behaving rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 1988;245(1):257-264.

Iriarte LM, Chacon JR, Vadillo FJ, Madrazo J, Chaparro P. El parpadeo reflejo, un buen índice de la actividad dopaminérgica nigroestriada. *Rev Esp Neurol* 1986;1:264-265.

Iversen SD, Kelly PH, Miller RJ, Seviour P. Proceedings: Amphetamine and apomorphine responses in the rat after lesion of mesolimbic or striatal dopamine neurones. *Br J Pharmacol.* 1975;54(2):244P.

Iversen SD. Behavioural effects of manipulation of basal ganglia neurotransmitters. *Ciba Found Symp.* 1984;107:183-200.

Jackson DM, Ross SB, Larsson LG. Dopamine D-2 receptor agonist-induced behavioural depression: critical dependence upon postsynaptic dopamine D-1 function. A behavioural and biochemical study. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 1989;340(4):355-365.

Jaffe JH. Current concepts of addiction. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis.* 1992;70:1-21.

Janes AC, Pizzagalli DA, Richardt S, Frederick Bde B, Holmes AJ, Sousa J, Fava M, Evins AE, Kaufman MJ. Neural substrates of attentional bias for smoking-related cues: an fMRI study. *Neuropsychopharmacology*.2010;35(12):2339-2345.

Jezova D, Vigas M. Apomorphine injection stimulates beta-endorphin, adrenocorticotropin, and cortisol release in healthy man. *Psychoneuroendocrinology*. 1988;13(6):479-85.

Joly-Mascheroni RM, Senju A, Shepherd AJ. Dogs catch human yawns. *Biol Lett*. 2008; 23;4(5):446-8.

Kalivas PW, Duffy P. Sensitization to repeated morphine injection in the rat: possible involvement of A10 dopamine neurons. *J Pharmacol Exp Ther*. 1987;241(1):204-212.

Kamata K, Ogawa K, Noma S, Kameyama T. Effects of apomorphine on morphine analgesia during the state of dopaminergic supersensitivity after chronic treatment with haloperidol. *J Pharmacobiodyn*. 1986;9(1):88-94.

Kamien JB, Woolverton WL. Buspirone blocks the discriminative stimulus effects of apomorphine in monkeys. *Pharmacol Biochem Behav*. 1990;35(1):117-120.

Kampman KM, Volpicelli JR, McGinnis DE, Alterman AI, Weinrieb RM, D'Angelo L, Epperson LE. Reliability and validity of the Cocaine Selective Severity Assessment. *Addict Behav*. 1998;23(4):449-61.

Kandel DB. Developmental stages in adolescent drug involvement. In: Lettieri DJ, Sayers M, Pearson HW, editors. *Theories on drug abuse: Selected contemporary perspectives (NIDA Res Monogr 30, DHHS)*. Washington, DC: U.S. Government Printing Office; 1980.

Kapur S, Meyer J, Wilson AA, Houle S, Brown GM. Activation of specific cortical regions by apomorphine: an [¹⁵O]H₂O PET study in humans. *Neurosci Lett.* 1994;176(1):21-4.

Karson CN. Spontaneous eye-blink rates and dopaminergic systems. *Brain.* 1983;106 (Pt 3):643-653.

Karson CN, Berman KF, Kleinman J, Karoum F. Seasonal variation in human central dopamine activity. *Psychiatry Res.* 1984;11(2):111-117.

Kebabian JW, Greengard P. Dopamine-sensitive adenylyl cyclase: possible role in synaptic transmission. *Science.* 1971;174(16):1346-1349.

Kebabian JW, Calne DB. Multiple receptors for dopamine. *Nature.* 1979;277(5692):93-96.

Kebabian JW, Cote, TE. Dopamine receptors and cyclic AMP: a decade of progress. *T.I.P.S.* 1981;69-71.

Kelly PH, Seviour PW, Iversen SD. Amphetamine and apomorphine responses in the rat following 6-OHDA lesions of the nucleus accumbens septi and corpus striatum. *Brain Res.* 1975; 5;94(3):507-22.

Kendirci M, Hellstrom WJ. Intranasal apomorphine. *Nastech Pharmaceutical. IDrugs* 2004;7(5):483-488.

Kendler KS, Karkowski LM, Corey LA, Prescott CA, Neale MC. Genetic and environmental risk factors in the aetiology of illicit drug initiation and subsequent misuse in women. *Brit J Psychiatry.* 1999;175:351–356.

Kendler KS, Karkowski LM, Neale MC, Prescott CA. Illicit psychoactive substance use, heavy use, abuse, and dependence in a U.S. population-based sample of male twins. *Arch Gen Psychiatry.* 2000;57:261–269.

Kim HS, Iyengar S, Wood PL. Opiate actions on mesocortical dopamine metabolism in the rat. *Life Sci* 1986;39(21):2033-2036.

Kishimoto O. Age-related modification of dopaminergic-cholinergic neuronal interaction in rats. *Yakubutsu Seishin Kodo*. 1988;8:443-451.

Kita I, Sato-Suzuki I, Oguri M, Arita H. Yawning responses induced by local hypoxia in the paraventricular nucleus of the rat. *Behav Brain Res*. 2000;20;117(1-2):119-26.

Kita I, Yoshida Y, Nishino S. An activation of parvocellular oxytocinergic neurons in the paraventricular nucleus in oxytocin-induced yawning and penile erection. *Neurosci Res*. 2006;54(4):269-75.

Klein D. Repeated observations of yawning, clitoral engorgement, and orgasm associated with fluoxetine administration. *J Clin Psychopharmacol*. 1989;9:384.

Koob GF, Vaccarino F, Amalric M, Bloom FE. Positive reinforcement properties of drugs; search for neural substrates. In: Engel J, Oreland L, editors. *Brain reward systems and abuse*. New York: Raven Press; 1987. p. 35-50.

Koshikawa N, Tomiyama K, Omiya K, de Beltran KK, Kobayashi M. Dopamine D-1 but not D-2 receptor stimulation of the dorsal striatum potentiates apomorphine-induced jaw movements in rats. *Eur J Pharmacol*. 1990;178(2):189-194.

Koshikawa N, Kikuchi de Beltran K, Tomiyama K, Kobayashi M, Cools AR. Functional interaction between dopamine D1 and D2 receptors in rat jaw movements. *Eur J Pharmacol* 1991;201(1):47-51.

Kosten TR, Rounsaville BJ, Kleber H. A 2.5 year follow-up of depression, life crisis, and treatment effects on abstinence among opioid addicts. *Arch Gen Psychiatry*. 1986;43:733-738.

Kuba R, Musilová K, Brázdil M, Rektor I. Peri-ictal yawning lateralizes the seizure onset zone to the nondominant hemisphere in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2010;19(3):311-4.

Kuhr WG, Wightman RM, Rebec GV. Dopaminergic neurons: simultaneous measurements of dopamine release and single-unit activity during stimulation of the medial forebrain bundle. *Brain Res.* 1987;418(1):122-128.

Kuschinsky K. Psychic dependence on opioids; mediated by dopaminergic mechanisms in the striatum? *TIPS Reviews.* 1981;11:287-289.

Kuschinsky K, Moller HG, Novak K, Walter S. Conditioning of signs of a dopaminergic stimulation in rats. *Pharmacopsychiatry.* 1988;21(6):317-318.

Lago JA, Kosten TR. Stimulant withdrawal. *Addiction.* 1994;89(11):1477-81.

Lahlou S. Enhanced hypotensive response to intravenous apomorphine in chronic spinalized, conscious rats: role of spinal dopamine D(1) and D(2) receptors. *Neurosci Lett.* 2003; 2;349(2):115-9.

Lal S, De la Vega CE. Apomorphine and psychopathology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1975;38(7):722-726.

Lal S, Young SN, Cervantes P, Guyda H. Effect of L-tryptophan on apomorphine-induced growth hormone secretion in normal subjects. *Pharmakopsychiatr Neuropsychopharmakol.* 1980;13(6):331-335.

Lal S. Clinical Studies with Apomorphine. En: Corsini GU, GessaU GL (Ed). *Apomorphine and other dopaminomimetics.* Vol 2 Raven Press New York.1981:1-12.

Lal S, Nair NP, Iskandar HL, Etienne P, Wood PL, Schwartz G, Guyda H. Effect of domperidone on apomorphine-induced growth hormone secretion in normal men. *J Neural Transm.* 1982;54(1-2):75-84.

Lal S, Grassino A, Thavundayil JX, Dubrovsky B. A simple method for the study of yawning in man induced by the dopamine receptor agonist, apomorphine. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 1987;11(2-3):223-228.

Lal S. Apomorphine in the evaluation of dopaminergic function in man. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 1988;12(2-3):117-164.

Lal S, Nair NP, Thavundayil JX, Tawar V, Tesfaye Y, Dastoor D, Gauthier S, Guyda H. Growth hormone response to apomorphine, a dopamine receptor agonist, in normal aging and in dementia of the Alzheimer type. *Neurobiol Aging.* 1989;10(3):227-231.

Lal S, Tesfaye Y, Thavundayil JX, Thompson TR, Kiely ME, Nair NP, Nair NP, Grassino A, Dubrovsky B. Apomorphine: clinical studies on erectile impotence and yawning. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 1989b;13(3-4):329-339.

Lal S, Nair NP, Thavundayil JX, Tawar V, Quirion R, Guyda H. Stereospecificity of the dopamine receptor mediating the growth hormone response to apomorphine in man. Short communication. *J Neural Transm Gen Sect.* 1991;85 (2):157-64.

Lal S, Tesfaye Y, Thavundayil JX, Skorzewska A, Schwartz G. Effect of time-of-day on the yawning response to apomorphine in normal subjects. *Neuropsychobiology.* 2000;41(4):178-80

Lal S, Thavundayil JX, Ng Ying Kin NM, Dai X, Schwartz G, Montoya A. Induction of tolerance of dopaminergic responses in man. *J Neural Transm.* 2008;115(8):1189-98.

Laping NJ, Ramirez VD. Prolactin induces yawning and the stretch-yawning syndrome in young adult male rats. *Horm Behav* 1986;20(1):49-59.

Lee MA, Bowers MM, Nash JF, Meltzer HY. Neuroendocrine measures of dopaminergic function in chronic cocaine users. *Psychiatry Res.* 1990;33(2):151-9.

Lehmann HE. Yawning: a homeostatic reflex and its psychological significance. *Bull Menninger Clin.* 1979;43:123-136.

Levy MI, Davis BM, Mohs RC, Kendler KS, Mathe AA, Trigoso G, Horvath TB, Davis KL. Apomorphine and schizophrenia. Treatment, CSF, and neuroendocrine responses. *Arch Gen Psychiatry.* 1984;41(5):520-524.

LeWitt PA. Subcutaneously administered apomorphine: pharmacokinetics and metabolism. *Neurology.* 2004 23;62(6 Suppl 4):S8-11.

Lindwall O. Dopamine pathways in the rat brain. In: Björkwnnd A, Lindwall O, editors. *Handbook of Chemical Neuroanatomy Vol 2.* Amsterdam: Elsevier; 1984.

Lobo LL, Neumann BG, Eidman DS, Tufik S. Effects of REM sleep deprivation of ACTH-induced yawning. *Pharmacology.* 1990;40(3):174-178.

Loeber S, Croissant B, Nakovics H, Zimmer A, Georgi A, Klein S, Diener C, Heinz A, Mann K, Flor H. The startle reflex in alcohol-dependent patients: changes after cognitive-behavioral therapy and predictive validity for drinking behavior. A pilot study. *Psychother Psychosom.* 2007;76(6):385-90.

Loizaga A. Apomorfina En: Salazar M, Peralta C, Pastor FJ. *Manual de Psicofarmacología.* Panamericana. Barcelona 2005.

Longoni R, Spina L, Di Chiara G. Permissive role of D-1 receptor stimulation for the expression of postsynaptic D-2 mediated behavioral responses: a quantitative phenomenological study in rats. *Life Sci.* 1987;41(18):2135-2145.

Longoni R, Spina L, Di Chiara G. Permissive role of D-1 receptor stimulation by endogenous dopamine for the expression of postsynaptic D-2-mediated behavioural responses. Yawning in rats. *Eur J Pharmacol.* 1987b;134(2):163-173.

Longoni R, Spina L, Di Chiara G. Dopaminergic D-1 receptors: essential role in morphine-induced hypermotility. *Psychopharmacology (Berl).* 1987c;93(3):401-402.

Lozano OM, Domingo-Salvany A, Martinez-Alonso M, Brugal MT, Alonso J, de la Fuente L; ITINERE Investigators. Health-related quality of life in young cocaine users and associated factors. *Qual Life Res.* 2008;17(7):977-85.

Lundberg JM, Hokfelt T. Coexistence of peptides and classical neurotransmitters. *Trends in Neurosciences.* 1983;6:325-333.

Lusilla P, Gual A, Roncero C, Marcos V, Valero S., Casas M. Dual diagnosis in inpatient physicians: Prevalence and clinical characteristics, *Mental Health and Substance Use: Dual Diagnosis:* 2008;1 (1):10-20.

Luthringer R, Rinaudo G, Toussaint M, Bailey P, Muller G, Muzet A, Macher J. Electroencephalographic characterization of brain dopaminergic stimulation by apomorphine in healthy volunteers. *Neuropsychobiology.* 1999;39(1):49-56

MacNeil D, Gower M, Szymanska I. Response of dopamine neurons in substantia nigra to muscimol. *Brain Res.* 1978 13;154(2):401-3.

Maddux JF, Desmond DP. Residence relocation inhibits opioid dependence. *Arch Gen Psychiatry.* 1982;39(11):1313-1317.

Mains RE, Eipper BA, Ling N. Common precursor to corticotropins and endorphins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1977;74(7):3014-3018.

Marini JL. Serotonergic and dopaminergic effects of yawning in the cat. *Pharmacol Biochem Behav.* 1981;15(5):711-715.

Martin WR, Sloan JW. The pathophysiology of morphine and its treatment with opioid antagonists. *Pharmacopsychiat Neuro-Psychopharmac.* 1968;1:260-270.

Martin WR, Jasinski DR. Physiological parameters of morphine dependence in man-tolerance, early abstinence, protracted abstinence. *J Psychiatr Res.* 1969;7(1):9-17

Martin WR, Eades CG, Thompson JA, Huppler RE, Gilbert PE. The effects of morphine- and nalorphine- like drugs in the nondependent and morphine-dependent chronic spinal dog. *J Pharmacol Exp Ther.* 1976;197(3):517-532.

Martin WR. Pharmacology of opioids. *Pharmacol Rev.* 1984;35:283-323.

Martin JR, Takemori AE. Modification of the development of acute opiate tolerance by increased dopamine receptor sensitivity. *J Pharmacol Exp Ther.* 1987;241(1):48-55.

Martinez J, Potier P. Peptide hormones as prohormones. *Trends in Pharmacology Sciences.* 1986:139-147.

Martinez-Gras I, Rubio G, del Manzano BA, Rodriguez-Jimenez R, Garcia-Sanchez F, Bagny A, Leza JC, Borrell J. The relationship between prepulse inhibition and general psychopathology in patients with schizophrenia treated with long-acting risperidone. *Schizophr Res.* 2009;115(2-3):215-21.

Maslowski RJ, Napier TC. Dopamine D1 and D2 receptor agonists induce opposite changes in the firing rate of ventral pallidal neurons. *Eur J Pharmacol* 1991;200(1):103-112.

Matsumoto S, Yamada K, Nagashima M, Domae M, Shirakawa K, Furukawa T. Occurrence of yawning and decrease of prolactin levels via stimulation of dopamine D2-receptors after administration of SND 919 in rats. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 1989;340(1):21-25.

Matsumoto S, Yamada K, Nagashima M, Matsuo N, Shirakawa K, Furukawa T. Potentiation by serotonergic inhibition of yawning induced by dopamine receptor agonists in rats. *Pharmacol. Biochem Behav* 1989b;32:815-818.

Mattingly BA, Gotsick JE, Salamanca K. Latent sensitization to apomorphine following repeated low doses. *Behav Neurosci*. 1988;102(4):553-558.

Mazurski EJ, Beninger RJ. The dopamine D-2 agonist quinpirole produces environment-specific conditioned activity. *Pharmacol Biochem Behav*. 1988;30(2):525-527.

McLean JD, Forsythe RG, Kapkin IA. Unusual side effects of clomipramine associated with yawning. *Can J Psychiatry*. 1983;28(7): 569-70.

McLellan AT, Childress AR. Aversive therapies for substance abuse: do they work? *J Subst Abuse Treat*. 1985;2(3):187-191.

McLennan H, York DH. The action of dopamine on neurones of the caudate nucleus. *J Physiol*. 1967;189(3):393-402.

McMahon RC, Enders C. Personality disorder factors predict recovery of employment functioning among treated cocaine abusers. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2009;35(3):138-44.

McPherson H, Walsh A, Silverstone T. Growth hormone and prolactin response to apomorphine in bipolar and unipolar depression. *J Affect Disord.* 2003;76(1-3):121-5.

Meana J. Opioides. En Bobes J, Casas (Eds). *Guías Clínicas Socidrogalcohol. Basadas en la evidencia científica: Guía para el Tratamiento de la Adicción a Opíaceos con Buprenorfina/Naloxona Socidrogalcohol.* Valencia. 2010

Meenakshisundaram R, Thirumalaikolundusubramanian P, Walusinski O, Muthusundari A, Sweni S. Associated movements in hemiplegic limbs during yawning. *Front Neurol Neurosci.* 2010;28:134-139.

Melis MR, Argiolas A, Gessa GL. Evidence that apomorphine induces penile erection and yawning by releasing oxytocin in the central nervous system. *Eur J Pharmacol.* 1989;164(3):565-570.

Melis MR, Stancampiano R, Argiolas A. Hippocampal oxytocin mediates apomorphine-induced penile erection and yawning. *Pharmacol Biochem Behav.* 1992;42(1):61-6.

Melis MR, Stancampiano R, Argiolas A. Penile erection and yawning induced by paraventricular NMDA injection in male rats are mediated by oxytocin. *Pharmacol Biochem Behav.* 1994;48(1):203-7.

Meltzer HY. Presynaptic receptors. Relevance to psychotropic drug action in man. *Ann N Y Acad Sci.* 1990;604:353-371.

Meltzer HY, Lee MA, Jayathilake K. The blunted plasma cortisol response to apomorphine and its relationship to treatment response in patients with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology.* 2001;24(3):278-90

Mendelson JH, Teoh SK, Lange U, Mello NK, Weiss R, Skupny A, Elligboe J. Anterior pituitary, adrenal, and gonadal hormones during cocaine withdrawal. *Am J Psychiatry*. 1988;145(9):1094-1098.

Millen A, Anderson JR. Neither infants nor toddlers catch yawns from their mothers. *Biol Lett*. 2011; 23;7(3):440-2.

Mogilnicka E, Klimek V. Drugs affecting dopamine neurons and yawning behavior. *Pharmacol Biochem Behav*. 1977;7(4):303-305.

Mogilnicka E, Boissard CG, Delini-Stula A. Effects of apomorphine, TL-99 and 3-PPP on yawning in rats. *Neuropharmacology*. 1984;23(1):19-22.

Mokrani MC, Duval F, Crocq MA, Bailey PE, Macher JP. Multihormonal responses to apomorphine in mental illness. *Psychoneuroendocrinology*. 1995;20(4):365-375.

Moleman P, Bruinvels J. Effect of morphine on dopaminergic neurons in the rat basal forebrain and striatum. *J Neural Transm*. 1979;46(3):225-237.

Moller HG, Kuschinsky K. Interactions of morphine with apomorphine: behavioural and biochemical studies. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 1986;334(4):452-457.

Moller HG, Nowak K, Kuschinsky K. Conditioning of pre- and post-synaptic behavioural responses to the dopamine receptor agonist apomorphine in rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 1987;91(1):50-55.

Montastruc P, Damase-Michel C, Montastruc JL. Apomorphine potentiates vagal bradycardia. *Eur J Pharmacol*. 1989;166(3):511-514.

Montoya A, Lal S, Menear M, Duplessis E, Thavundayil J, Schmitz N, Lepage M. Apomorphine effects on episodic memory in young healthy volunteers. *Neuropsychologia*. 2008;15;46(1):292-300.

Moon BH, Feigenbaum JJ, Carson PE, Klawans HL. The role of dopaminergic mechanisms in naloxone-induced inhibition of apomorphine-induced stereotyped behavior. *Eur J Pharmacol*. 1980;61(1):71-78.

Morelli M, Longoni R, Spina L, Di Chiara G. Antagonism of apomorphine-induced yawning by SCH 23390: evidence against the autoreceptor hypothesis. *Psychopharmacology (Berl)*. 1986;89(2):259-260.

Mokrani MC, Duval F, Crocq MA, Bailey PE, Macher JP. Multihormonal responses to apomorphine in mental illness. *Psychoneuroendocrinology*. 1995;20(4):365-75.

Mucha RF, Volkovskis C, Kalant H. Conditioned increases in locomotor activity produced with morphine as an unconditioned stimulus, and the relation of conditioning to acute morphine effect and tolerance. *J Comp Physiol Psychol*. 1981;95(2):351-362.

Müller-Spahn F, Modell S, Ackenheil M, Brachner A, Kurtz G. Elevated response of growth hormone to graded doses of apomorphine in schizophrenic patients. *J Psychiatr Res*. 1998;32(5):265-71.

Nair NP, Lal S, Thavundayil JX, Wood PL, Etienne P, Guyda H. CCK-33 antagonizes apomorphine-induced growth hormone secretion and increases basal prolactin levels in man. *Neuropeptides*. 1984;4(4):281-91.

Nasello AG, Tieppo CA, Felicio LF. Apomorphine-induced yawning in the rat: influence of fasting and time of day. *Physiol Behav*. 1995;57(5):967-71.

Nasello AG, Sassatani AS, Ferreira FS, Felicio LF, Tieppo CA. Modulation by sudden darkness of apomorphine-induced behavioral responses. *Physiol Behav.* 2003;78(4-5):521-8.

Navines R, Gasto C. ¿Reflejan los tests neuroendocrinos anomalías específicas en la depresión? Referencia especial a la prueba de buspirona. *Psiquiatr Biol.* 2001;08(3):87-9.

Neff NH, Parenti M, Gentieman S, Olinas MC. Modulation of dopamine receptors by opiates. In: Gessa, GL, Corsini, GU, editors. *Apomorphine and other dopaminomimetics.* New York: Raven Press;1981.

Nestler EJ. Genes and addiction. *Nature Genet.* 2000;26:277–281.

Nestler EJ. Molecular neurobiology of addiction. *Am J Addict.* 2001;10(3):201-17.

Ng Ying Kin NM, Lal S, Thavundayil JX. Stability of apomorphine hydrochloride in aqueous sodium bisulphite solutions. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2001;25(7):1461-8.

Nowak K, Kuschinsky K. Conditioning of behavioural effects produced by an intermediate dose of apomorphine: hypokinesia, ptosis and stereotypies. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 1987;336(3):262-266.

Oertel WH, Gasser T, Ippisch R, Trenkwalder C. Apomorphine test for dopaminergic responsiveness. *The Lancet.* 1989;1262-1263.

Okuyama S, Shimamura H, Hashimoto S, Aihara H. Relation between yawning behavior and central serotonergic neuronal system in rats. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 1987;335(6):667-672.

Olds J, Milner P. Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *J Comp Physiol Psychol.* 1954;47(6):419-27.

Olmos-Espinosa, R.; Madoz-Gúrpide, A.; Ochoa, E. Situación al año de los adictos a opiáceos que siguieron tratamiento ambulatorio tras desintoxicación hospitalaria. *Adicciones.* 2001;13 (2) 173-78

Olson GA, Olson RD, Kastin AJ. Endogenous opiates: 1984. *Peptides* 1985;6 (4):769-791.

OMS. CIE 10. Décima revision de la clasificación internacional de enfermedades. Trastornos mentales y del comportamiento. Descripciones clínicas y pautas para el diagnóstico. Madrid: Meditor, 1992.

Pae CU, Kim JJ, Lee CU, Lee SJ, Lee C, Paik IH. Injured temporomandibular joint associated with fluoxetine-monotherapy-induced repeated yawning. *Gen Hosp Psychiatry.* 2003;25(3):217-218.

Pal S, Padala PR. A case of excessive yawning with citalopram. *Prim Care Companion. J Clin Psychiatry.* 2009;11(3):125-6

Palagi E, Leone A, Mancini G, Ferrari PF. Contagious yawning in gelada baboons as a possible expression of empathy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009 17;106(46): 19262-7.

Palfi S, Kovacs Z. The importance of bromocriptine (Parlodel) therapy and dopamine receptors in alcohol abuse. *Psychopharmacology.* 1988;96:33.

Parenti M, Gentleman S, Olanas MC, Neff NH. The dopamine receptor complex: biochemical consequences of supersensitivity induced by treatment with 6-hydroxydopamine or morphine. In: Gessa GL, Corsini GV, editors. *Apomorphine and other dopaminomimetics.* Vol.1. New York: Raven Press;1981: 201-210.

Parenti M, Gentleman S, Olanas MC, Neff NH. The dopamine receptor adenylate cyclase complex: evidence for post recognition site involvement for the development of supersensitivity. *Neurochemical Research* 1982;7:115-124.

Pasternak GW. Multiple mu opiate receptors: biochemical and pharmacological evidence for multiplicity. *Biochem Pharmacol.* 1986;35(3):361-364.

Patra P, Gunness TK, Robert R, Rogez JM, Heloury Y, Le Hur PA, Leborgne J, Laude M, Barbin JY. Physiologic variations of the internal jugular vein surface, role of the omohyoid muscle, a preliminary echographic study. *Surg Radiol Anat.* 1988;10(2):107-112.

Pentney RJ, Gratton A. Effects of local delta and mu opioid receptor activation on basal and stimulated dopamine release in striatum and nucleus accumbens of rat: an in vivo electrochemical study. *Neuroscience.* 1991;45(1):95-102.

Perez-Cruet J, Volavka J, Mallya A, Baig S, Toga A. Behavioral effects of naloxone and L.S.D. In: Usdin E, Bunney WE, Kline NS, editors. *Endorphins in mental health research.* London: The Macmillan Press Ltd.; 1979.

Pert CB, Snyder SH. Opiate receptor: demonstration in nervous tissue. *Science.* 1973;179(77):1011-1014.

Pert A, Dewald LA, Liao H, Sivit C. Effect of opiates and opioid peptides on motor behaviors: sites and mechanism of action. In: Usdin E, Bunney WE, Line, NS, editors. *Endorphins in mental health research.* London: The Macmillan Press Ltd.; 1979.

Perriol MP, Monaca C. "One person yawning sets off everyone else". *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006; 77(1):3

Phillips AG, Pfauss JG, Blaha CD. Dopamine and motivated behavior: insights provided by in vivo analyses. In: Willner P, Scheel-Krüger J, editors. The mesolimbic dopamine system: from motivation to action. Chichester: John Wiley and Sons; 1991:199-224.

Piccardi P, Bernardi F, Rossetti Z, Corsini G. Effect of estrogens on dopamine autoreceptors in male rats. *Eur J Pharmacol.* 1983;91(1):1-9.

Pierce RC, Kalivas PW. A circuitry model of the expression of behavioral sensitization to amphetamine-like psychostimulants. *Brain Res Brain Res Rev.* 1997;25(2):192-216.

Plan Nacional sobre Drogas (PND). Observatorio Español Sobre Drogas. Informe 2009. Disponible en <http://www.msc.es/pnd>. Consultado el 2 de noviembre del 2010

Platek SM, Critton SR, Myers TE, Gallup GG. Contagious yawning: the role of self-awareness and mental state attribution. *Brain Res Cogn Brain Res.* 2003;17(2):223-7.

Pollard H, Llorens C, Schwartz JC, Gros C, Dray F. Localization of opiate receptors and enkephalins in the rat striatum in relationship with the nigrostriatal dopaminergic system: lesion studies. *Brain Res* 1978;151(2):392-398.

Pollock J, Kornetsky C. Evidence for the role of dopamine D1 receptors in morphine induced stereotypic behavior. *Neurosci Lett* 1989;102(2-3):291-296.

Ponce G, Jimenez-Arriero MA, Rubio G, Hoenicka J, Ampuero I, Ramos JA, Palomo T. The A1 allele of the DRD2 gene (TaqI A polymorphisms) is associated with antisocial personality in a sample of alcohol-dependent patients. *Eur Psychiatry.* 2003;18(7):356-60.

Ponce G, Hoenicka J, Rodríguez-Jiménez R, Gozalo A, Jiménez M, Monasor R, Aragüés M, Rubio G, Jiménez-Arriero MA, Ramos JA, Palomo T. IDRD2 TaqIA polymorphism is associated with urinary homovanillic acid levels in a sample of Spanish male alcoholic patients. *Neurotox Res.* 2004;6(5):373-7.

Ponce G, Rodríguez-Jiménez R. El uso de antiepilépticos en adicciones. *Actas Esp Psiquiatr.* 2008;36(3):22-7.

Porter JC, Kedzierski W, Aguila-Mansilla N, Jorquera BA, Gonzalez HA. The tuberoinfundibular dopaminergic neurons of the brain: hormonal regulation. *Adv Exp Med Biol.* 1990;274:1-23.

Prat G. Validació i anàlisi funcional d'un model animal d'alcoholisme. Tesis. Docotoral, Universitat Autònoma de Barcelona. 1992.

Prat G, Robledo P, Rubio A, Barbanoj M, Jané F, Casas M. Effects of sub-chronic combined treatment with pergolide and caffeine on contralateral rotational behavior in unilateral 6-hydroxydopamine-denervated rats. *Brain Res.* 2000;23; 868(2):376-9.

Preston KL, Vahabzadeh M, Schmittner J, Lin JL, Gorelick DA, Epstein DH. Cocaine craving and use during daily life. *Psychopharmacology (Berl).* 2009;207 (2):291-301.

Protais P, Dubuc I, Costentin J. Pharmacological characteristics of dopamine receptors involved in the dual effect of dopamine agonists on yawning behaviour in rats. *Eur J Pharmacol.* 1983;94(3-4):271-280.

Provine RR. Yawning as a stereotyped action pattern and releasing stimulus. *Ethology.* 1986;72:109-122.

Pulvirenti L, Swerklow NR, Hubner CB, Koob GF. The role of limbic-accumbens-pallidal circuitry in the activating and reinforcing properties of psychostimulant

drugs. In: Willner P, Scheel-Krüger J, editors. The mesolimbic dopamine system: from motivation to action. Chichester: John Wiley and Sons; 1991:131-140.

Rascol O, Senard JM, Rascol A, Montastruc JL. Apomorphine test in parkinsonian syndromes. *Lancet*. 1990;336(8713):518.

Renau-Lagranja J, Vilar-Ventura RM, Peinazo-Arias M, Simon-Gozalbo A, Claramonte B, Geffner-Sclarsky D. Yawning as a clinical sign of ischaemic stroke. *Rev Neurol*. 2010;51(10):639-640.

Retaux S, Besson MJ, Penit-Soria J. Synergism between D1 and D2 dopamine receptors in the inhibition of the evoked release of [3H]GABA in the rat prefrontal cortex. *Neuroscience*. 1991;43(2-3):323-329.

Robertson GS, Robertson HA. D₁ and D₂ dopamine agonist synergism: separate sites of action? *Pharmacological Sciences*. 1987;8:295-299.

Robins LN, Davis DH, Nurco DN. How permanent was Vietnam drug addiction? *Am J Public Health*. 1974;64 Suppl 12:38-43.

Robins LN, Helzer JE, Davis DH. Narcotic use in southeast Asia and afterward. An interview study of 898 Vietnam returnees. *Arch Gen Psychiatry*. 1975;32(8):955-961.

Robinson TE, Berridge KC. The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res Brain Res Rev*. 1993;18(3):247-91

Rodríguez-Jiménez R, Ponce G, Monasor R, Jiménez-Giménez M, Pérez-Rojo JA, Rubio G, Jiménez Arriero, Palomo T. [Validation in the adult Spanish population of the Wender Utah Rating Scale for the retrospective evaluation in adults of attention deficit/hyperactivity disorder in childhood]. *Rev Neurol*. 2001 16-31;33(2):138-44.

Rodríguez-Jiménez R, Avila C, Ponce G, Ibáñez MI, Rubio G, Jiménez-Arriero MA, Ampuero I, Ramos JA, Hoenicka J, Palomo T. The TaqIA polymorphism linked to the DRD2 gene is related to lower attention and less inhibitory control in alcoholic patients. *Eur Psychiatry*. 2006;21(1):66-9.

Rodríguez-Jiménez R, Avila C, García-Navarro C, Bagney A, Aragón AM, Ventura-Campos N, Martínez-Gras I, Forn C, Ponce G, Rubio G. Differential dorsolateral prefrontal cortex activation during a verbal n-back task according to sensory modality. *Behav Brain Res*. 2009;205(1):299-302.

Roncero C, Barral C, Casas M. Alcohol y otras drogodependencias. En: Palomo T, Jiménez-Arriero MA, editors. *Manual de Psiquiatría* Madrid: ENE-Life; 2009. p. 465-483.

Roncero C, Daigre C, Uguidos A, Trasovares MV, Gonzalvo B, Casas M. [Initiation cocaine use in elderly patients: a case report.] *Vertex*. 2009b;20(88):418-20.

Roncero C, Barral C, Grau-López L, Esteve O, Casas M. *Protocolos de intervención en patología dual: Esquizofrenia*. Edikamed. Barcelona 2010. Disponible en www.patología.dual.es.

Roncero C, Grau-López L, Díaz-Morán S, Miquel L, Martínez-Luna N, Casas M. Percepción de las alteraciones del sueño en drogodependientes hospitalizados. *Med Clin (Barc)* 2011 Oct 19. PMID: 22018396.

Roncero C, Daigre C, Gonzalvo B, Valero S, Castells X, Grau-López L, Casas M. Risk factors for cocaine-induced psychosis in cocaine dependent patients. *Eur Psychiatry*. 2011b. DOI10.1016/J.EUROPSY.2011.06.012 (in press).

Roncero C, Barral C, Grau-Lopez L, Bachiller D, Szerman N, Casas M, Ruiz P. Protocols of dual diagnosis intervention in schizophrenia *Addictive Disorders & Their Treatment*. 2011c;10(3) 131-154

Roth RH, Wolf ME, Deutch AY. Neurochemistry of Midbrain Dopamine Systems. In: Meltzer HY, editors. *Psychopharmacology: The Third Generation of Progress*. New York: Raven Press; 1987:8194.

Rounsaville BJ, Weissman MM, Kleber H, Wilber C. Heterogeneity of psychiatric diagnosis in treated opiate addicts. *Arch Gen Psychiatry*. 1986;39(2):161-168.

Rousanville BJ, Kosten TR, Weissman MM, Kleber HD. Prognostic significance of psychopathology in treated opiate addicts. *Arch Gen Psychiatry*. 1986b;17:135-154.

Routenberg A. El sistema de recompensa del cerebro. *Investigación y ciencia*. 1979;76-85.

Rubio G, Jiménez M, Rodríguez-Jiménez R, Martínez I, Avila C, Ferre F, Jiménez-Arriero MA, Ponce G, Palomo T. The role of behavioral impulsivity in the development of alcohol dependence: a 4-year follow-up study. *Alcohol Clin Exp Res*. 2008;32(9):1681-7.

Rubio G, Manzanares J, Jiménez M, Rodríguez-Jiménez R, Martínez I, Iribarren MM, Jiménez-Arriero MA, Ponce G, Palomo T. Use of cocaine by heavy drinkers increases vulnerability to developing alcohol dependence: a 4-year follow-up study. *J Clin Psychiatry*. 2008b;69(4):563-70.

Saddoris MP, Stamatakis A, Carelli RM. Neural correlates of Pavlovian-to-instrumental transfer in the nucleus accumbens shell are selectively potentiated following cocaine self-administration. *Eur J Neurosci*. 2011;33(12):2274-87.

Sáiz PA, García-Portilla MP, Arango C, Morales B, Martínez-Barrondo S, Alvarez C, San Narciso G, Carreño E, Alvarez V, Coto E, Bobes J. Association between heroin dependence and 5-HT_{2A} receptor gene polymorphisms. *Eur Addict Res*. 2008;14(1):47-52.

Saiz PA, Garcia-Portilla MP, Florez G, Corcoran P, Arango C, Morales B, Leza JC, Alvarez S, Díaz EM, Alvarez V, Coto E, Nogueiras L, Bobes J. Polymorphisms of the IL-1 gene complex are associated with alcohol dependence in Spanish Caucasians: data from an association study. *Alcohol Clin Exp Res.* 2009;33(12):2147-53.

Saiz PA, Garcia-Portilla MP, Florez G, Arango C, Corcoran P, Morales B, Bascaran MT, Alvarez C, San Narciso G, Carreño E, Alvarez V, Coto E, Bobes J. Differential role of serotonergic polymorphisms in alcohol and heroin dependence. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2009b;15;33(4):695-700.

Sampaio C, Coelho T, Castro-Caldas A, Bastos-Lima A, Levy A. The response of "de novo" Parkinson's disease patients to bromocriptine in a "low and slow" regimen is predictive for prognosis. *J Neural Transm.* 1995;45 Suppl:197-20

Sánchez L, Díaz-Morán S, Grau-López L, Moreno A, Eiroa-Orosa FJ, Roncero C, Gonzalvo B, Colom J, Casas M. [Ambulatory group treatment for cocaine dependent patients combining cognitive behavioral therapy and motivational interviewing.]. *Psicothema.* 2011;23(1):107-113.

Sánchez-Hervás E, Zacarés Romaguera F, Santonja Gómez FJ, Secades-Villa R, García-Rodríguez O, Martín Yanez E. Urine testing during treatment predicts cocaine abstinence. *J Psychoactive Drugs.* 2010;42(3):347-52.

Santiago M, Westerink BH. Role of adenylate cyclase in the modulation of the release of dopamine: a microdialysis study in the striatum of the rat. *J Neurochem* 1990;55(1):169-174.

Schmauss C, Emrich HM. Dopamine and the action of opiates: a reevaluation of the dopamine hypothesis of schizophrenia. With special consideration of the role of endogenous opioids in the pathogenesis of schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 1985;20(11):1211-31.

Scheel-Kruger J. The syndrome of sedation and yawning behaviour in the rat is dependent of postsynaptic dopamine D-2 receptors. *Psychopharmacology*. 1986; 89, 32S.

Scheinin M, Syvalahti EK, Hietala J, Huupponen R, Pihlajamaki K, Seppälä OP, Säkö E. Effects of apomorphine on blood levels of homovanillic acid, growth hormone and prolactin in medicated schizophrenics and healthy control subjects. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1985;9(4):441-449.

Schellekens AF, van Oosterwijck AW, Ellenbroek B, de Jong CA, Buitelaar JK, Cools L, Verkes RJ. The dopamine agonist apomorphine differentially affects cognitive performance in alcohol dependent patients and healthy controls. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2009;19(1):68-73.

Schellekens AF, Grootens KP, Neef C, Movig KL, Buitelaar JK, Ellenbroek B, Verkes RJ. Effect of apomorphine on cognitive performance and sensorimotor gating in humans. *Psychopharmacology (Berl)*. 2010;207(4):559-69

Schenk S, Nawiesniak E. Chronic naltrexone treatment increases the heroin-produced facilitation of self-stimulation. *Pharmacol Biochem Behav*. 1985;22(2):175-177.

Schiff SR. Conditioned dopaminergic activity. *Biol Psychiatry* 1982;17(2):135-154.

Schippenberg TS, Hertz A, Spanagel R, Bals-Kubik R. Natural substrates mediating the motivational effects of opioids. In: Racagni G, Brunello N, Fukuda J, editors. *Biological Psychiatry*. Vol.2. Amsterdam: Elsevier Science Publishers; 1991. p.33-35

Schlatter EK, Lal S. Treatment of alcoholism with Dent's oral apomorphine method. *Q J Stud Alcohol*. 1972;33(2):430-436.

Schmauss C, Emrich HM. Dopamine and the action of opiates: a reevaluation of the dopamine hypothesis of schizophrenia. With special consideration of the role of endogenous opioids in the pathogenesis of schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1985;20(11):1211-1231.

Schmidt LG, Dettling M, Graef KJ, Heinz A, Kuhn S, Podschus J, Rommelspacher H. Reduced dopaminergic function in alcoholics is related to severe dependence. *Biol Psychiatry*. 1996 1;39(3):193-8

Schmidt K, Nolte-Zenker B, Patzer J, Bauer M, Schmidt LG, Heinz A. Psychopathological correlates of reduced dopamine receptor sensitivity in depression, schizophrenia, and opiate and alcohol dependence. *Pharmacopsychiatry*. 2001;34(2):66-72.

Schultz W, Dayan P, Montague PR. A neural substrate of prediction and reward. *Science*. 1997;275(5306):1593-1599.

Schultz W. Predictive reward signal of dopamine neurons. *J Neurophysiol*. 1998;80(1):1-27.

Schürmann M, Hesse MD, Stephan KE, Saarela M, Zilles K, Hari R, Fink GR. Yearning to yawn: the neural basis of contagious yawning. *Neuroimage*. 2005;15;24(4):1260-4

Schwab RS, Amador LV, Lettvin JY. Apomorphine in Parkinson's disease. *Trans Am Neurol Assoc*. 1951;56:251-253.

Schwartz JC, Malfroy B, De La Baume S. Biological inactivation of enkephalins and the role of enkephalin-dipeptidyl-carboxypeptidase ("enkephalinase") as neuropeptidase. *Life Sci*. 1981;29(17):1715-1740.

Schwartz JC, Levesque D, Martres MP, Sokoloff P. Dopamine D3 receptor: basic and clinical aspects. *Clin Neuropharmacol*. 1993 ;16(4):295-314.

Seeman P, Niznik H. Dopamine D1 Receptor Pharmacology. *Isi Atlas Science: Pharmacology* 1988:161-170.

Serra G, Collu M, Serra A, Gessa GL. Estrogens antagonize apomorphine-induced yawning in rats. *Eur J Pharmacol.* 1984;104(3-4):383-386.

Serra G, Collu M, Gessa GL. Dopamine receptors mediating yawning: are they autoreceptors? *Eur J Pharmacol.* 1986;120(2):187-192.

Serra G, Collu M, Gessa GL. Yawning is elicited by D2 dopamine agonists but is blocked by the D1 antagonist, SCH 23390. *Psychopharmacology (Berl).* 1987;91(3):330-333.

Shabat-Simon M, Levy D, Amir A, Rehavi M, Zangen A. Dissociation between rewarding and psychomotor effects of opiates: differential roles for glutamate receptors within anterior and posterior portions of the ventral tegmental area. *J Neurosci.* 2008;20;28(34):8406-16

Shoup-Knox ML, Gallup AC, Gallup GG, McNay EC. Yawning and stretching predict brain temperature changes in rats: support for the thermoregulatory hypothesis. *Front Evol Neurosci.* 2010; 24;2:108.

Sidhu A, Sullivan M, Kohout T, Balen P, Fishman PH. D1 dopamine receptors can interact with both stimulatory and inhibitory guanine nucleotide binding proteins. *J Neurochem.* 1991;57(4):1445-1451.

Silverman PB, Ho BT. Persistent behavioural effect in apomorphine in 6-hydroxydopamine-lesioned rats. *Nature.* 1981;294(5840):475-477.

Simon EJ, Hiller JM, Edelman I. Stereospecific binding of the potent narcotic analgesic (3H) Etorphine to rat-brain homogenate. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1973; 70(7):1947-1949.

Simpson DD. The relation of time spent in drug abuse treatment to posttreatment outcome. *Am J Psychiatr.* 1979;136(11):1449-1453.

Singh SM, Basu D. The P300 event-related potential and its possible role as an endophenotype for studying substance use disorders: a review. *Addict Biol.* 2009;14(3):298-309.

Smith JE, Co C, Freeman ME, Sands MP, Lane JD. Neurotransmitter turnover in rat striatum is correlated with morphine self-administration. *Nature.* 1980;287(5778):152-154.

Smyth BP, Barry J, Keenan E, Ducray K. Lapse and relapse following inpatient treatment of opiate dependence. *Ir Med J.* 2010;103(6):176-179.

Song R, Yang RF, Wu N, Su RB, Li J, Peng XQ, Li X, Gaál J, Xi ZX, Gardner EL. YQA14: a novel dopamine D(3) receptor antagonist that inhibits cocaine self-administration in rats and mice, but not in D(3) receptor-knockout mice. *Addict Biol.* 2011 20. DOI10.1111/j.1369-1600.2011.00317.x

Sokoloff P, Giros B, Martres MP, Bouthenet ML, Schwartz JC. Molecular cloning and characterization of a novel dopamine receptor (D3) as a target for neuroleptics. *Nature.* 1990; 13;347(6289):146-51

Sokoloff P, Diaz J, Le Foll B, Guillin O, Leriche L, Bezard E, Gross C. The dopamine D3 receptor: a therapeutic target for the treatment of neuropsychiatric disorders. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2006;5(1):25-43.

Spanagel R, Herz A, Shippenberg TS. The effects of opioid peptides on dopamine release in the nucleus accumbens: an in vivo microdialysis study. *J Neurochem.* 1990;55(5):1734-1740.

Spano PF, Trabucchi M, Di Chiara G. Localization of nigral dopamine-sensitive adenylate cyclase on neurons originating from the corpus striatum. *Science*. 1977;196(4296):1343-1345.

Spano PF, Govoni S, Trabucchi M. Studies on the pharmacological properties of dopamine receptors in various areas of the central nervous system. *Adv Biochem Psychopharmacol*. 1978;19:155-165.

Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE. *Manual for the State-Trait Inventory*. Palo Alto: Consulting Psychological Test, 1970.

Spina L, Longoni R, Mulas A, Di Chiara G. SKF 38393 potentiates yawning induced by LY 171555: further evidence against the autoreceptor hypothesis of yawning. *Psychopharmacology (Berl)*. 1989;98(4):567-568.

Spitzer RL, Williams JB, Gibbon M, First MB. The Structured Clinical Interview for DSM-III-R (SCID). I: History, rationale, and description. *Arch Gen Psychiatry*. 1992;49(8):624-9

Spyraki C, Fibiger HC, Phillips AG. Attenuation of heroin reward in rats by disruption of the mesolimbic dopamine system. *Psychopharmacology (Berl)* 1983;79(2-3):278-283.

Stafford D, LeSage MG, Glowa JR. Progressive-ratio schedules of drug delivery in the analysis of drug self-administration: a review. *Psychopharmacol*. 1998;139:169-184.

Stahl, S. *Psicofarmacologia esencial: bases neurocientíficas y aplicaciones clínicas*. Ariel neurociencias. Barcelona 2002.

Stahle L, Ungerstedt U. Assessment of dopamine autoreceptor agonist properties of apomorphine, (+)-3-PPP and (-)-3-PPP by recording of yawning behaviour in rats. *Eur J Pharmacol*. 1984;98(2):307-310

Stahle L, Ungerstedt U. Yawning and suppression of exploration in amphetamine-treated rats, incompatibility with the autoreceptor hypothesis. *Psychopharmacology (Berl)*. 1989;97(4):553-560.

Stahle L, Ungerstedt U. Yawning and suppression of exploration induced by dopamine agonists: no relation to extracellular striatal levels of dopamine. *Pharmacol Biochem Behav*. 1990;35(1):201-209.

Ståhle L. Do autoreceptors mediate dopamine agonist--induced yawning and suppression of exploration? A critical review. *Psychopharmacology (Berl)*. 1992; 106(1):1-13.

Stanishevskaja AV, Kogan BM, Khristoliubova NA, Anokhina IP. Effect of bromocriptin on the alcohol consumption and catecholamine level in the brain of rats undergoing long-term alcoholization. *Farmakol Toksikol*. 1985;48(3):88-91.

Starr MS. D-1/D-2 behavioural interactions in the rat involving striatal dopamine D-1 receptors. *Eur J Pharmacol*. 1988;151(3):479-482.

Stein E. Effects of intracranial self. Stimulation on brain opioid peptides. *Peptides*. 1985;6:67-73.

Stoessl AJ, Dourish CT, Iversen SD. The NK-3 tachykinin agonist senktide elicits yawning and chewing mouth movements following subcutaneous administration in the rat. Evidence for cholinergic mediation. *Psychopharmacology (Berl)*. 1988;95(4):502-6.

Stoessl AJ, Martin-Iverson MT, Barth TM, Dourish CT, Iversen SD. Effects of ageing on the behavioural responses to dopamine agonists: decreased yawning and locomotion, but increased stereotypy. *Brain Res*. 1989;495(1):20-30.

Stoessl AJ, Szczutkowski E, Glenn B, Watson I. Behavioural effects of selective tachykinin agonists in midbrain dopamine regions. *Brain Res.* 1991;29;565(2):254-62.

Stoof JC, Keabian JW. Opposing roles for D-1 and D-2 dopamine receptors in efflux of cyclic AMP from rat neostriatum. *Nature.* 1981;294(5839):366-368.

Stoof JC, Keabian JW. Two dopamine receptors: biochemistry, physiology and pharmacology. *Life Sci.* 1984;35(23):2281-2296.

Stoof JC, Verheijden PF, Leysen JE. Stimulation of D2-receptors in rat nucleus accumbens slices inhibits dopamine and acetylcholine release but not cyclic AMP formation. *Brain Res.* 1987;423(1-2):364-368.

Strange PG. The structure and mechanism of neurotransmitter receptors. Implications for the structure and function of the central nervous system. *Biochem J.* 1988;249(2):309-318.

Sunahara RK, Guan HC, O'Dowd BF, Seeman P, Laurier LG, Ng G, George SR, Torchia J, Van Tol HH, Niznik HB. Cloning of the gene for a human dopamine D5 receptor with higher affinity for dopamine than D1. *Nature.* 1991;350(6319):614-619.

Sussner BD, Smelson DA, Rodrigues S, Kline A, Losonczy M, Ziedonis D. The validity and reliability of a brief measure of cocaine craving. *Drug Alcohol Depend.* 2006 27;83(3):233-7.

Szechtman H. Timing of yawns induced by a small dose of apomorphine and its alteration by naloxone. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 1984;8(4-6):743-746.

Szechtman H. Effects of pretreatment with naloxone on behaviours induced by a small dose of apomorphine. *Pharmacol Biochem Behav.* 1986;24(6):1779-1783.

Szechtman H, Cleghorn JM, Brown GM, Kaplan RD, Franco S, Rosenthal K. Sensitization and tolerance to apomorphine in men: yawning, growth hormone, nausea, and hyperthermia. *Psychiatry Res.* 1988;23(3):245-255.

Szerman N, Peris L, Mesías B, Colis P, Rosa J, Prieto A; Grupo de Estudio del Uso de Reboxetina en Dependencia a Cocaína. Reboxetine for the treatment of patients with Cocaine Dependence Disorder. *Hum Psychopharmacol.* 2005; 20(3):189-92.

Szmigielski A, Zalewska-Kaszubska J. Cooperation between D1- and D2-dopamine receptors in the nucleus accumbens. *Neuropharmacology* 1991; 30(3):259-266.

Tamaddonfard E, Soraya H, Hamzeh-Gooshchi N. Central interaction between physostigmine and histamine during yawning in rats. *Pharmacol Rep.* 2008; 60(6):896-903.

Tamminga CA, Schaffer MH, Smith RC, Davis JM. Schizophrenic symptoms improve with apomorphine. *Science.* 1978;5;200(4341):567-8.

Tamminga CA, Gotts MD, Thaker GK, Alphas LD, Foster NL. Dopamine agonist treatment of schizophrenia with N-propylnorapomorphine. *Arch Gen Psychiatry.* 1986;43(4):398-402.

Tamminga CA. Partial dopamine agonists in the treatment of psychosis. *J Neural Transm.* 2002;109(3):411-20.

Tassin J, Herve D, Vezina P, Trovero F, Blanc G, Glowinski J. relationship between mesocortical and mesolimbic dopamine neurons; functional correlates of D1 receptor heteroregulation. In: Willner P, Scheel-Krüger J, editors. *The Mesolimbic dopamine System: from motivation to action.* Chichester: John Wiley and Sons; 1991.

Terenius L. Characteristics of the "receptor" for narcotic analgesics in synaptic plasma membrane fraction from rat brain. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*. 1973;33(5):377-384.

Tesfaye Y, Lal S. Hazard of yawning. *CMAJ*. 1990;1;142(1):15.

Tesfaye Y, Skorzewska A, Lal S. Hazard of yawning. *CMAJ*. 1991;15;145(12):1560.

Themann P, Havemann U, Kuschinsky K. On the mechanisms of the development of tolerance to the muscular rigidity produced by morphine in rats. *Eur J Pharmacol* 1986;129(3):315-321.

Tiberi M, Jarvie KR, Silvia C, Falardeau P, Gingrich JA, Godinot N, Bertrand L, Yang-Feng TL, Freneau RT Jr, Caron MG. Cloning, molecular characterization, and chromosomal assignment of a gene encoding a second D1 dopamine receptor subtype: differential expression pattern in rat brain compared with the D1A receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991;88(17):7491-7495.

Torrens M, Serrano D, Astals M, Pérez-Domínguez G, Martín-Santos R. Diagnosing comorbid psychiatric disorders in substance abusers: validity of the Spanish versions of the Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders and the Structured Clinical Interview for DSM-IV. *Am J Psychiatry*. 2004;161(7):1231-7.

Torrens M, Martín-Santos R, Samet S. Importance of clinical diagnoses for comorbidity studies in substance use disorders. *Neurotox Res*. 2006;10(3-4):253-61.

Torrens M, Gilchrist G, Domingo-Salvany A; psyCoBarcelona Group. Psychiatric comorbidity in illicit drug users: substance-induced versus independent disorders. *Drug Alcohol Depend*. 2011; 15;113(2-3):147-56

Tribl GG, Sycha T, Kotzailias N, Zeithofer J, Auff E. Apomorphine in idiopathic restless legs syndrome: an exploratory study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005; 76(2):181-185.

Tsuang MT, Lyons MJ, Harley RM, Xian H, Eisen S, Goldberg J, True WR, Faraone SV. Genetic and environmental influences on transitions in drug use. *Behav Genetics*. 1999;29:473–479.

Tufik S, de Luca Nathan C, Neumann B, Hipolide DC, Lobo LL, de Medeiros R, Troncone LR, Braz S, Suchecki D. Effects of stress on drug-induced yawning: constant vs. intermittent stress. *Physiol Behav*. 1995;58(1):181-184.

Ungerstedt U. Postsynaptic supersensitivity after 6-hydroxy-dopamine induced degeneration of the nigro-striatal dopamine system. *Acta Physiol Scand* 1971; 367:69-93.

Ungerstedt U, Avemo A, Avemo E, Ljungbrg T, Ranje D. *Advances in Neurology* 3. New York: Raven Press; 1973.p.257.

Ungerstedt U, Herrera-Marschitz M, Casas Brugue M. Are apomorphine, bromocriptine, and the methylxanthines agonists at the same dopamine receptor? In: Gessa G, Corsini G, editors. *Apomorphine and other dopaminomimetics*. Vol.I: Basic Pharmacology. New York: Raven Press; 1981.

Uprima (Apomorphine). Abbott LaboratoiesLtd. Summary of products Characteristics, May 2001.

Urbá-Holmgren R, González RM, Holmgren B. Is yawning a cholinergic response? *Nature*. 1977;19;267(5608):261-2.

Urba-Holmgren R, Holmgren B, Rodriguez R, Gonzalez RM. Serotonergic modulation of yawning. *Pharmacol Biochem Behav*. 1979;11(3):371-2

Urba-Holmgren R, Holmgren B, Anias J. Pre- and post-synaptic dopaminergic receptors involved in apomorphine-induced yawning. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*. 1982;42(2):115-125.

Ushijima I, Noda Y, Mizuki Y, Yamada M. Modification of apomorphine-, physostigmine- and pilocarpine-induced yawning after long-term treatment with neuroleptic or cholinergic agents. *Arch Int Pharmacodyn Ther*. 1984;271(2):180-188.

Ushijima I, Yamada K, Inoue T, Tokunaga T, Furukawa T, Noda Y. Muscarinic and nicotinic effects on yawning and tongue protruding in the rat. *Pharmacol Biochem Behav*. 1984b;21(2):297-300.

Ushijima I, Mizuki Y, Soeda K, Kishimoto O, Hara T, Yamada M. Effects of age on behavioral responses to dopamine agonists in the rat. *Eur J Pharmacol*. 1987;138(1):101-106.

Vaccarino FJ, Bloom FE, Koob GF. Blockade of nucleus accumbens opiate receptors attenuates intravenous heroin reward in the rat. *Psychopharmacology (Berl)*. 1985;86(1-2):37-42.

Valjent E, Bertran-Gonzalez J, Aubier B, Greengard P, Hervé D, Girault JA. Mechanisms of locomotor sensitization to drugs of abuse in a two-injection protocol. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35(2):401-15.

Van Rossum JM. The significance of dopamine-receptor blockade for the mechanism of action of neuroleptic drugs. *Arch Int Pharmacodyn Ther*. 1966;160(2): 492-494.

Vasse M, Protais P. Potentiation of apomorphine-induced stereotyped behaviour by acute treatment with dopamine depleting agents: a potential role for an increased stimulation of D1 dopamine receptors. *Neuropharmacology*. 1989;28(9):931-939.

Velasco A, Álvarez F. Psicofarmacología (III). Psicoanalépticos y antimaníacos. En: Velasco A. Farmacología y su Proyección a la Clínica (editores). 15ª Ed. Madrid: Oteo; 1987. p.283-301.

Velasco Martín A, Álvarez Martín FJ. Compendio de Psiconeurofarmacología. Díaz Santos. Madrid. 1988.

Vescovi PP, Pezzarossa A. Thyrotropin-releasing hormone-induced GH release after cocaine withdrawal in cocaine addicts. *Neuropeptides*. 1999;33(6):522-5.

Vick SJ, Paukner A. Variation and context of yawns in captive chimpanzees (*Pan troglodytes*). *Am J Primatol*. 2010;72(3):262-9

Villafáfila AC, Brieva JA, Labrador RG. The axial diagnostic and sensitive-to-change for depression index: diagnostic utility and use in studies of therapeutic evaluation. *Actas Esp Psiquiatr*. 2010;38(1):42-9.

Volkow ND, Chang L, Wang GJ, Fowler JS, Ding YS, Sedler M, Logan J, Franceschi D, Gatley J, Hitzemann R, Gifford A, Wong C, Pappas N. Low level of brain dopamine D2 receptors in methamphetamine abusers: association with metabolism in the orbitofrontal cortex. *Am J Psychiatry*. 2001;158(12):2015-21.

Volkow N. Drug dependence and addiction, III: Expectation and brain function in drug abuse. *Am J Psychiatry*. 2004;161(4):621.

Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, Telang F, Logan J, Jayne M, Ma Y, Pradhan K, Wong C, Swanson JM. Cognitive control of drug craving inhibits brain reward regions in cocaine abusers. *Neuroimage*. 2010;49(3):2536-2543.

Waddington JL, O'Boyle KM. Drugs acting on brain dopamine receptors: a conceptual re-evaluation five years after the first selective D-1 antagonist. *Pharmacol Ther*. 1989;43(1):1-52.

Walsh SL, Donny EC, Nuzzo PA, Umbricht A, Bigelow GE. Cocaine abuse versus cocaine dependence: cocaine self-administration and pharmacodynamic response in the human laboratory. *Drug Alcohol Depend.* 2010;1;106(1):28-37.

Walusinski O. Can stroke localisation be used to map out the neural network for yawning behaviour? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007;78(11):1166.

Walusinski O. Yawning in diseases. *Eur Neurol.* 2009;62(3):180-187.

Walusinski O. Fetal yawning. *Front Neurol Neurosci.* 2010;28:32-41.

Walusinski O. The mystery of yawning in physiology and disease. Foreward. *Front Neurol Neurosci.* 2010;28:X-XIV.

Walusinski, O. The mystery of yawning in physiology and disease. Foreward. *Front Neurol Neurosci.* Karger. Basel 2010b.

Ward MF, Wender PH, Reimherr FW. The Wender Utah Rating Scale: an aid in the retrospective diagnosis of childhood attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry.* 1993;150(6):885-90.

Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). Conceptual framework and item selection. *Med Care.* 1992;30(6):473-83.

Weiner DM, Levey AI, Sunahara RK, Niznik HB, O'Dowd BF, Seeman P, Brann MR. D1 and D2 dopamine receptor mRNA in rat brain. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1991;88(5):1859-1863.

Weiss F, Mitchiner M, Bloom FE, Koob GF. Free-choice responding for ethanol versus water in alcohol preferring (P) and unselected Wistar rats is differentially modified by naloxone, bromocriptine, and methysergide. *Psychopharmacology (Berl).* 1990;101(2):178-186.

White FJ, Bednarz LM, Wachtel SR, Hjorth S, Brooderson RJ. Is stimulation of both D1 and D2 receptors necessary for the expression of dopamine-mediated behaviors? *Pharmacol Biochem Behav.* 1988;30(1):189-193.

White FJ. Neurotransmission in the mesoaccumbens dopamine system. In: Willner P, Scheel-Krüger J, editors. *The Mesolimbic dopamine System: from motivation to action.* Chichester: John Wiley and Sons. 1991.

Wielosz M, Szymczyk H. Yawning induced by apomorphine, physostigmine or pilocarpine is inhibited by electroconvulsive shock (ECS). *Acta Physiol Hung.* 1996;84(4):473-475.

Wiesbeck GA, Mauerer C, Thome J, Jakob F, Boening J. Alcohol dependence, family history, and D2 dopamine receptor function as neuroendocrinologically assessed with apomorphine. *Drug Alcohol Depend.* 1995;40(1):49-53.

Wiesbeck GA, Davids E, Wodarz N, Thome J, Weijers G, Jakob F, Boening J. Alcohol withdrawal and dopamine receptor sensitivity after prolonged abstinence. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 1996;20(7):1171-80.

Willner P, Ahlenius S, Muscat R, Scheelkruger J. The mesolimbic dopamine system. In: Willner P, Scheel-Krüger J, editors. *The Mesolimbic dopamine System: from motivation to action.* Chichester: John Wiley and Sons Ltd.; 1991.

Wise RA, Morales M. A ventral tegmental CRF-glutamate-dopamine interaction in addiction. *Brain Res.* 2010;16;1314:38-43.

Wury W. *Early Clinical Drug Evaluation (ECDUE) Assesment Manual* Roxkville, National Institute Mental Health, 1976.

Yamada K, Furukawa T. Direct evidence for involvement of dopaminergic inhibition and cholinergic activation in yawning. *Psychopharmacology (Berl).* 1980;67(1):39-43.

Yamada K, Matsumoto S, Nagashima M, Kumagai M, Kimura H, Furukawa T. Involvement of central beta-adrenoceptors in the regulation of yawning responses. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 1989;340(1):26-30.

Yamada K, Matsumoto S, Nagashima M, Shirakawa K, Furukawa T. Potentiation of yawning responses to the dopamine receptor agonists B-HT 920 and SND 919 by pindolol in the rat. *J Neural Transm Gen Sect.* 1990;79(1-2):19-24.

Yamada K, Nagashima M, Kimura H, Matsumoto S, Furukawa T. Possible involvement of differing classes of dopamine D-2 receptors in yawning and stereotypy in rats. *Psychopharmacology (Berl).* 1990b;100(2):141-144.

Yates AJ. Alcoholismo y drogadicción. In: Yates A, editor. *Terapia del Comportamiento México: Trillas;* 1973:349-369.

Yonehara N, Clouet DH. Effects of delta and mu opiopeptides on the turnover and release of dopamine in rat striatum. *J Pharmacol Exp Ther.* 1984;231(1):38-42.

Zahm DS. Compartments in rat dorsal and ventral striatum revealed following injection of 6-hydroxydopamine into the ventral mesencephalon. *Brain Res.* 1991; 552(1):164-169.

Zarkovsky AM, Cereska KS. Effect of the D1 receptor agonist SKF 38393 on some behavioural effects of apomorphine in rats. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 1989;339(4):383-386.

Zarrindast MR, Poursoltan M. Interactions of drugs acting on central dopamine receptors and cholinceptors on yawning responses in the rat induced by apomorphine, bromocriptine or physostigmine. *Br J Pharmacol.* 1989;96(4):843-848.

Zarrindast MR, Toloui V, Hashemi B. Effects of GABAergic drugs on physostigmine-induced yawning in rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 1995;122(3): 297-300.

Zarrindast MR, Fazli-Tabai S, Semnanian S, Fathollahi Y. Influence of different adrenoceptor agonists and antagonists on physostigmine-induced yawning in rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 1999;62(1):1-5.

Zilli I, Giganti F, Uga V. Yawning and subjective sleepiness in the elderly. *J Sleep Res*. 2008;17(3):303-8.