

UTILITAT DELS MODELS ANIMALS D'ADDICCIÓ A DROGUES

*Gemma Prat
Teresa Guix
Josep Cadafalch
Miquel Casals*

Les drogues són substàncies que a través de la inducció de canvis a nivell del sistema nerviós central, generen un estat de necessitat de prendre-les de forma continuada en ser administrades un cert nombre de vegades a un organisme. En l'àmbit de les neurociències, l'interès principal rau en l'estudi de l'addicció com a conducta. Molt poques vegades es pot experimentar amb subjectes humans; per això hom ha desenvolupat en animals diferents models anàlegs de la conducta addictiva en humans, anomenats models animals. En aquest treball es valora la necessitat d'utilitzar aquests models per estudiar el fenomen d'addicció, i s'hi descriuen els requisits que han de complir per tal de ser emprats en la recerca.

Les drogues són un conjunt de substàncies de composició química diversa que tenen en comú el fet de generar un estat de necessitat de prendre-les de manera continuada en ser administrades un cert nombre de vegades a un organisme. Fóra molt difícil, en un treball com aquest, esmentar totes i cadascuna d'aquestes substàncies. En canvi, sí que podem classificar-les en uns quants grups que no són ni excloents ni invariables i que seran diferents en funció de si el tema és tractat de forma científica, legal, sanitària o de divulgació, donat que els criteris que fonamenten la catalogació de cadascuna d'aquestes substàncies no són, ni de bon tros, homogenis. Algunes substàncies tòxiques i amb capacitat addictiva no són considerades legalment com a drogues per raons de tipus històric i econòmic, i també hi ha compostos de tipus sintètic que es poden adquirir com a preparats farmacèutics tot i que hom en desaconsella l'ús terapèutic. Així, sentirem parlar de les drogues legals,

substàncies com l'alcohol i el tabac que per raons de tradició es poden consumir lliurement; les drogues dures, que agrupen principalment els opiacis i, en general, les substàncies amb efectes més tòxics; les drogues toves, alcaloides d'origen vegetal derivats de l'espècie *Cannabis sativa*, el consum de les quals és, o bé ha estat, permès en alguns països; els medicaments anomenats estupefaents, analgèsics molt potents, de la família dels opiacis, que terapèuticament només haurien de ser emprats en malalts terminals i en casos de dolor intractable; medicaments tranquil·litzants, indicats com a ansiolítics i dels quals cada dia se'n fa més ús i abús; els al·lucinògens, substàncies de composició química molt variada que afecten preferentment les funcions perceptives de l'organisme; i, finalment, cal esmentar també un grup cada vegada més nombrós de substàncies tòxiques, moltes d'elles d'ús industrial, com les coles i els dissolvents aromàtics (l'activitat psicòtropa de les quals ha estat descoberta

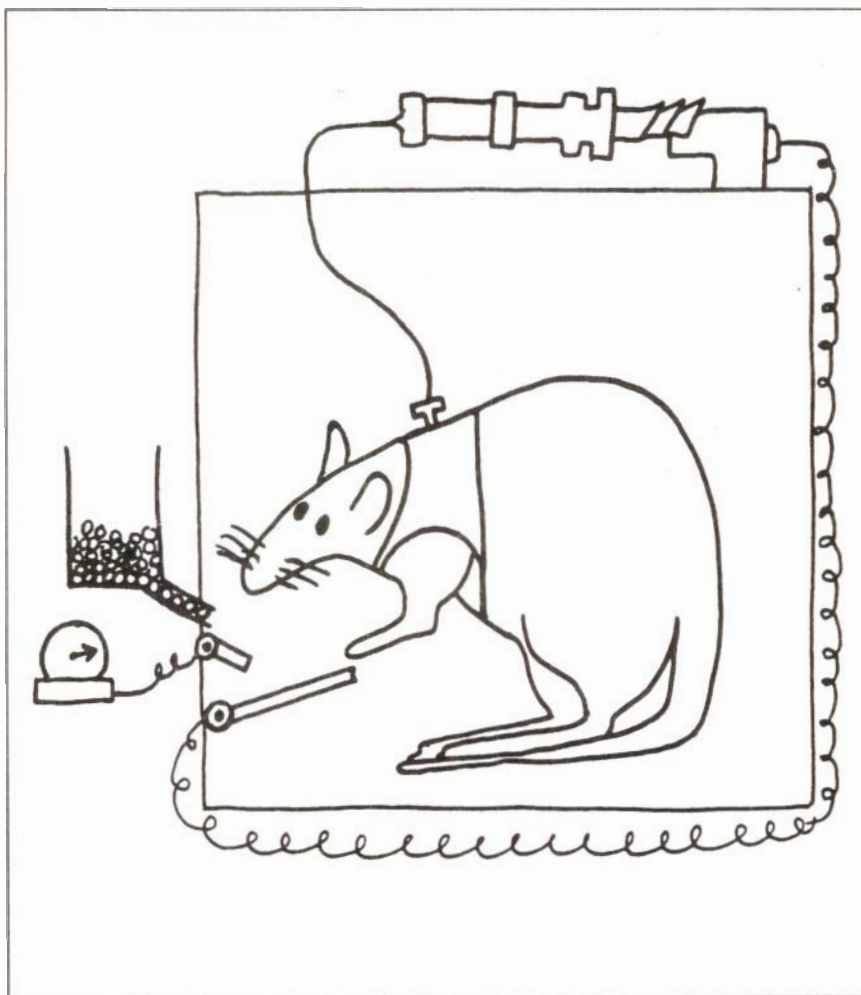
a partir de la marginació social), consumides pels subjectes més joves i amb menys poder adquisitiu.

En el nostre àmbit, el de les neurociències, l'interès principal rau en l'estudi de l'addicció com a conducta, per la qual cosa en les definicions més genèriques parlarem indistintament de qualsevol tipus de droga amb capacitat de generar conducta addictiva sense atènyer-nos estrictament a la classificació abans esmentada.

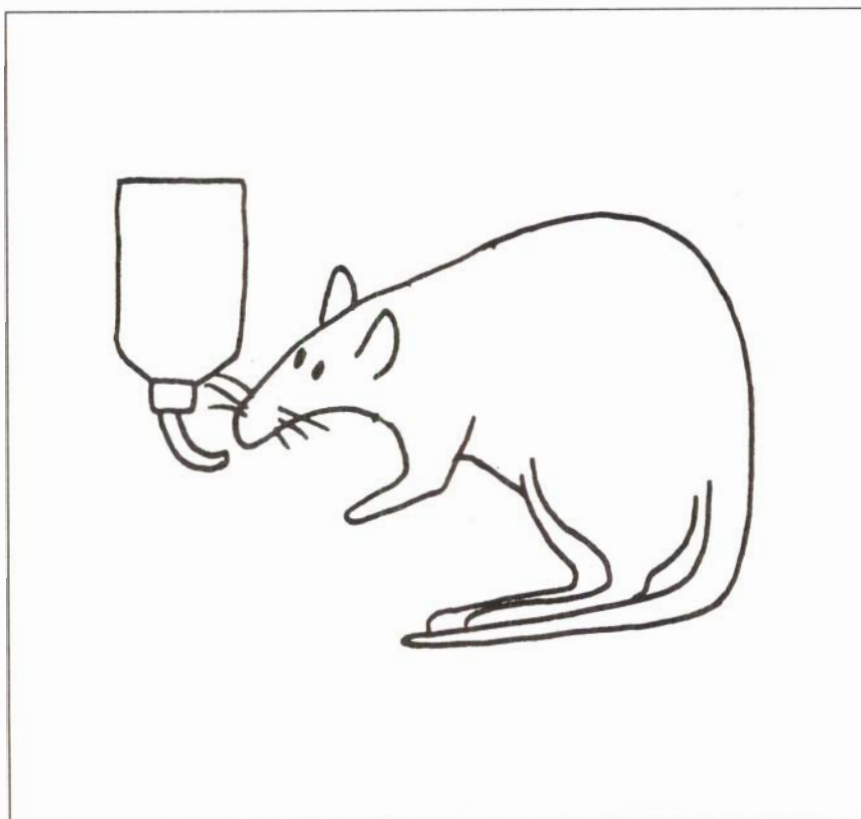
L'addicció a les drogues és un fenomen que pot ser estudiat des de molts punts de vista. Els costos socials, sanitaris i econòmics que genera són prou alts com per endegar una gran quantitat d'estudis utilitzant dades sociològiques o oficials (sanitàries, penals, etc.). Malgrat tot, si solament es fessin aquests estudis, els resultats serien sempre observacionals o correlacionals i no menarien a cap conclusió crucial sobre el problema. En ciència, per assolir una

fita d'aquest tipus cal experimentar. L'experimentació és una adquisició de coneixement que, a més d'utilitzar el mètode científic, permet a l'experimentador controlar moltes més variables que les possibles amb l'observació o els estudis correlacionals. Per raons diverses i òbvies, molt poques vegades es pot experimentar amb subjectes humans, i en aquest cas, en tractar-se de substàncies tòxiques, aquesta impossibilitat és encara més evident. Per tot això, i tal com es fa en les ciències mèdiques bàsiques i en psicologia, hom ha desenvolupat en animals diferents conductes anàlogues de les conductes addictives en humans. Aquestes situacions o paradigmes creats pels experimentadors s'anomenen **models animals d'addicció** i intenten reproduir sota condicions controlades de laboratori, en subjectes animals, fenòmens similars als observats en l'home toxicòman. Com més gran sigui l'aproximació del model al fet real, més gran serà el seu valor heurístic, i, per tant, més informació aportarà sobre el fet que intenta reproduir. El model animal, doncs, és la manera d'estudiar aquelles patologies que no poden ser investigades directament en l'home degut a l'existència de condicionants ètics, tècnics o econòmics. Els models animals s'han d'entendre com un compromís experimental, una preparació simplificada, creada per ajudar a comprendre un fenomen més ampli i complex, sense la pretensió d'arribar a ser una rèplica exacta de la patologia que representen.

En qualsevol procés addictiu es poden diferenciar diverses etapes generades per l'evolució de l'actitud del subjecte i dels efectes de la droga. El conjunt d'aquestes etapes s'anomena **cicle addictiu**. La utilització de models animals d'addicció presenta alguns avantatges que possibiliten l'estudi de les diferents etapes del cicle addictiu i en permeten controlar experimentalment algunes variables com ara la història addictiva, genètica i ambiental dels subjectes; les condicions ambientals i socials que incideixen durant el procés addictiu; la interferència d'altres malalties secundàries a la drogodependència; i les interaccions de la droga amb



Sistema d'autoinjecció de droga. Alçaprem que activa el sistema d'autoinjecció. Mecanisme temporitzat per a l'administració programada de menjar. Esquema d'un aparell per a l'autoadministració intravenosa de droga.



Solució de droga amb emmascarador de gust. Presentació de la droga dissolta en una solució aquosa.

d'altres drogues i/o fàrmacs consumits de manera constant. Aquestes variables són molt difícils de controlar en els estudis realitzats amb subjectes humans, donada la diversitat de factors que hi són presents, com ara les interaccions socials o les importants diferències individuals pròpies de l'espècie humana. No obstant això, la recerca en drogodependència basada en l'ús de models animals comporta també una sèrie de limitacions que cal tenir sempre presents. Algunes són pròpies de la utilització d'animals com a subjectes experimentals i d'altres deriven del fet d'utilitzar models. La utilització d'animals no permet un estudi complet de tot el ventall de conductes humanes, sia per la impossibilitat de reproduir determinades conductes com la verbal, sia per la manca d'interpretabilitat i la dificultat d'extrapolació del comportament animal en termes de sentiments, emocions, etc., ultra el fet que cada espècie animal presenta el seu propi repertori de la conducta, que pot o no tenir una equivalència amb les conductes humanes. Per tant, els resultats obtinguts en l'experimentació animal no sempre es corresponen amb allò que hom pot observar en l'espècie humana, i, en conseqüència, no poden ser extrapolats de forma directa. Cal tenir en compte, a més, que algunes drogues amb accions molt peculiars en subjectes humans no mostren aquests efectes en animals, com és el cas d'alguns al·lucinògens dels quals no es pot establir un model vàlid ja que és impossible que els animals se'ls autoadministrin. No es pot oblidar mai que en emprar un model, en realitat hom s'enfronta amb una analogia que pot ser certa o no. Aquest supòsit estarà sotmès a l'evolució del coneixement científic, que és provisional i avença constantment, per la qual cosa no es podrà afirmar que un model sigui vàlid, sinó més o menys adequat a un moment determinat o bé a una conducta específica. Cal afegir que l'experimentació amb animals també està sotmesa a limitacions d'ordre ètic, encara que menys estrictes que en l'experimentació amb humans. Existeixen unes normes dictades pel Consell de les Comunitats Europees que contempen aquestes limitacions.

Bàsicament, per tal que un model animal d'addicció sigui adequat al fet que intenta reproduir són necessàries una sèrie de premisses:

1. Que els fenòmens observats en els animals siguin similars als que es produeixen en cadascuna de les fases de l'addicció i per a cada tipus de droga; per exemple, els símptomes de la síndrome d'abstinència als opiacis dels humans i dels animals coincideixen en l'agitació corporal, la contracció muscular, el llagrimaig, la diarrea, els badalls, la piloerecció i la rinorrea.
2. L'origen del procés addictiu ha de ser similar en ambdós casos, és a dir, a més d'usar el mateix tipus de droga, cal tenir en compte les condicions ambientals i les variables que intervenen en l'inici i el manteniment de la conducta addictiva.
3. Les estructures cerebrals animals implicades en aquests processos han de ser equivalents a les zones cerebrals humanes que hi són implicades i ha d'intervenir el mateix tipus de comunicació interneuronal. La majoria dels estudis neuroanatòmics, neuroquímics i neurofisiològics s'han realitzat amb subjectes animals i després se n'ha fet una posterior comprovació en situacions clíniques humanes (malalts que presenten lesions en determinades àrees cerebrals, síndromes clíniques que afecten el sistema nerviós, estimulacions

cerebrals durant les intervencions neuroquirúrgiques...).

A la fi dels anys cinquanta i al començament dels seixanta es va iniciar l'anàlisi d'una part de la conducta addictiva amb els paradigmes bàsics de l'aprenentatge ja vàlids per estudiar d'altres conductes humanes. En la teoria de l'aprenentatge hi ha dos grans paradigmes: el condicionament clàssic i el condicionament operant. La majoria de models animals d'addicció inclouen processos propis d'ambdós paradigmes. No obstant això, és el condicionament operant el que tradicionalment ha estat més emprat per estudiar la drogaaddicció. En tot procés de condicionament, l'experimentador intenta establir una relació entre alguns esdeveniments propis del subjecte i altres del seu entorn. El condicionament operant implica una associació entre una conducta determinada i les seves conseqüències. Aquestes conseqüències s'associen amb conceptes de reforçament i de càstig. Per reforçament s'entén l'increment en la conducta que es produeix després de la presentació o finalització d'un esdeveniment (reforçament positiu i reforçament negatiu, respectivament), i per càstig s'entén la disminució en la conducta subsegüent a la presentació o retirada d'un esdeveniment. Així, es va proposar que les drogues podien actuar com a reforçadors, augmentant i mantenint la

RATES I SIMIS EN SITUACIÓ DE LABORATORI

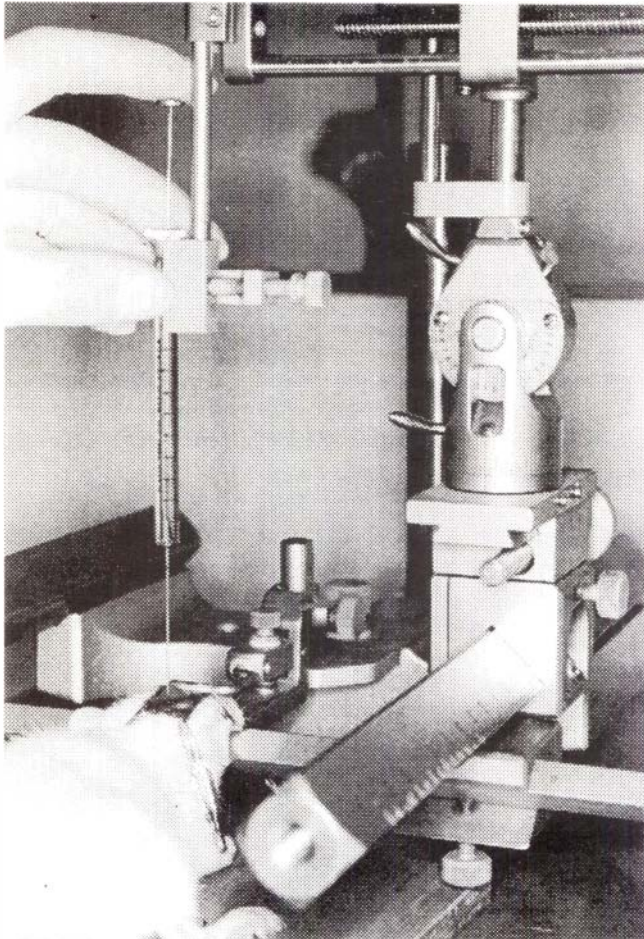
**DROGUES
AUTOADMINISTRABLES**

Cocaïna
Opiacis
Amfetamina
Alcohol
Barbitúrics
Nicotina
Cafeïna
PCP

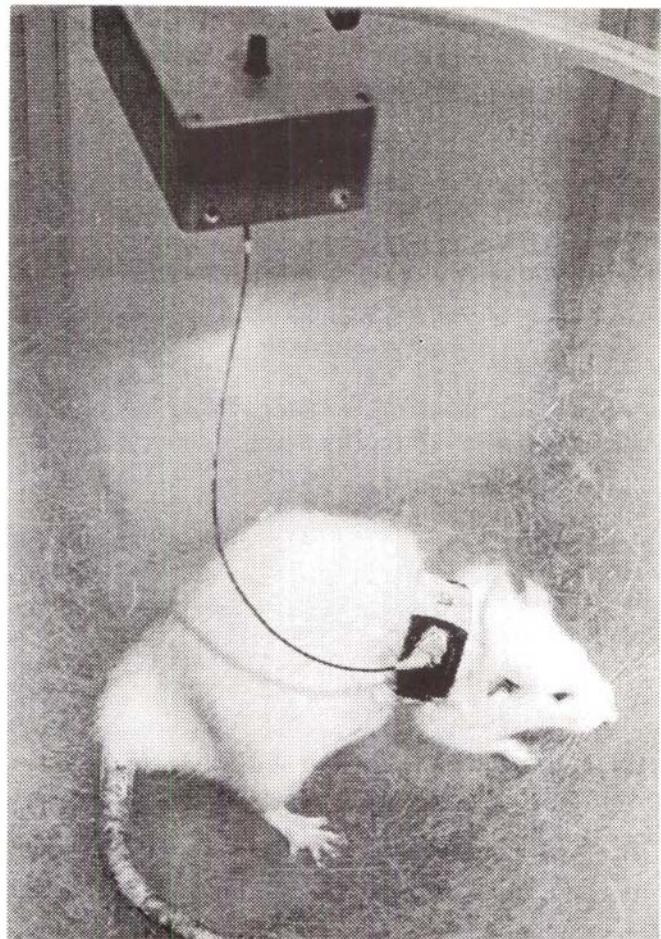
**DROGUES NO
AUTOADMINISTRABLES**

LSD
Cannabis
Antidepressius
tricíclics
Opiacis mixtes

Drogues de les quals s'ha comprovat l'autoadministració o no per rates i simis en situació de laboratori.



Model de la "rata rotadora". Lesió de la via dopaminèrgica nigroestriatal mitjançant una injecció estereotàxica de 6-hidroxidopamina. Producció de supersensibilitat dels receptors dopaminèrgics postsinàptics.



Model de la "rata rotadora". Dispositiu per a enregistrar el nombre de voltes de la conducta de rotació en rates lesionades, després de l'administració d'un agonista dopaminèrgic.

conducta que mena a la seva autoadministració (Deneau, G. i col.ls., 1969). Per exemple, alguns investigadors van demostrar que les rates mostraven una petita preferència per l'etanol ingerit de forma oral enfront l'aigua de la dieta; així mateix, la morfina administrada tant per via oral com sistèmica esdevenia un reforçador per a la conducta de les rates i ximpanzés. Els resultats d'aquestes primeres experiències evidenciaven que els animals responien per tal d'administrar-se ells mateixos la droga. Weeks (1962) va desenvolupar la tècnica d'implantació crònica d'un catèter en una vena, possibilitant la autoinjecció endovenosa de droga. Així es van fer els primers estudis d'autoadministració per via endovenosa d'opiacis (morfina, heroïna). D'aquests primers estudis realitzats van sorgir dues consideracions importants: els animals no s'autoadministraven totes les drogues susceptibles d'abús en l'home i el patró d'ingestió de les drogues autoadministrades era sorprenentment similar al

patró d'ingestió de drogues en l'home. Un exemple d'aquest paral·lisme és evident en la ingestió d'etanol, ja que tant en l'home com en els animals les intoxicacions per aquesta droga van seguides d'un període d'abstinència voluntària de droga, assolint-se posteriorment el nivell d'ingestió habitual.

Des d'aquest punt de vista, es pot fer una anàlisi funcionalment coherent de la diversitat de variables que són determinants en el cicle addictiu d'una droga determinada. Aquest terme fa referència a les diferents etapes en què es pot subdividir el procés addictiu:

I. L'inici de la conducta de consumir droga, que s'anomena conducta de recerca de droga, en la qual són importants variables com els estímuls ambientals (llums, sons, formes...), contingents al consum de droga i que poden jugar un paper d'estímul discriminatiu, essent més probable que la conducta es produeixi davant

d'aquests estímuls. El context ambiental fa referència a les condicions presents en el moment de prendre la droga: la disponibilitat o la limitació de l'accés a la droga, les variables de caire farmacològic com ara el nivell de droga en la sang, les característiques pròpies de la molècula de droga, de la dosi...

II. El manteniment de la conducta de consum de droga, en la qual els programes de reforçament juguen un paper important, ja que són essencials per mantenir i augmentar qualsevol conducta. Aquests programes de reforçament consisteixen en un disseny en què s'especifica l'inici i la finalització de l'estímul reforçant, en aquest cas la droga, en relació amb el temps o el nombre de conductes necessàries per a l'obtenció de droga.

III. Pel que fa a la dependència i la tolerància a les drogues, que es defineixen respectivament com la necessitat de prendre droga continuament i de prendre'n cada vegada

MODEL	DROGUES MÉS UTILITZADES	SUBJECTES	OBJECTIUS DE LA SEVA UTILITZACIÓ	MÈTODE
D'INGESTIÓ	ALCOHOL MORFINA CODEÏNA	RATES SIMIS	- INICI DE L'ADDICCIÓ - SÍNDROME D'ABSTINÈNCIA	- Solucions bebibles de droga o inclosa en el menjar. - Utilització alternativa de programes de reforçament per induir polidípsia.
D'AUTOINJECCIÓ	OPIACIS ESTIMULANTS BARBITÚRICS	RATES SIMIS	- INICI - MANTENIMENT	- Implantació crònica d'una cànula. - Presentació d'estímul discriminatiu. - Utilització de programes de reforçament.
D'INJECCIÓ	OPIACIS ESTIMULANTS BARBITÚRICS	RATES SIMIS CABRES	- GENERACIÓ D'ADDICCIÓ RÀPIDA - EFECTES CONDICIONATS DE LES DROGUES - TOLERÀNCIA - DEPENDÈNCIA - SÍNDROME D'ABSTINÈNCIA	- Injecció de la droga per via sistemàtica (i.m., i.m., s.c.). - Utilització d'estímul condicionats.
D'IMPLANTACIÓ DE PELLETS	OPIACIS	RATES RATOLINS	- TOLERÀNCIA - DEPENDÈNCIA	- Implantació subcutània de pellets impregnats de droga.
D'INHALACIÓ	CANNABIS DROGUES VOLÀTILS ÈTER NICOTINA	SIMIS	- TOLERÀNCIA I DEPENDÈNCIA DE DROGUES NO AUTOADMINISTRABLES - PROPIETATS REFORÇANTS	- Implantació d'un catèter en el conducte nasal.
D'ADMINISTRACIÓ INTRAGÀSTRICA	ALCOHOL OPIACIS ESTIMULANTS	RATES RATOLINS SIMIS	- DEPENDÈNCIA	- Implantació d'una cànula directa cap a l'estómac.
D'ADMINISTRACIÓ TÒPICA	OPIACIS ESTIMULANTS	RATES SIMIS	- PROPIETATS REFORÇANTS	- Injecció de droga intratecal o directament al cervell. - Utilització de programes de reforçament.
DE LA RATA ROTADORA	OPIACIS COCAÏNA	RATES	- ESTUDI DELS ESTÍMULS AMBIENTALS	- Lesió de la via nigroestriatal, producció de supersensibilitat dopaminèrgica. - Injecció d'agonista DA. - Utilització de paradigmes de condicionament.

QUADRE GENERAL DELS MODELS ANIMALS D'ADDICCIÓ

més quantitat per aconseguir el mateix efecte, s'ha estudiat principalment el paper dels estímuls ambientals associats a aquests fenòmens (estímuls condicionats). En aquest sentit, Siegel (1979) ha observat que les rates que hom havia convertit en tolerants a la morfina en una determinada situació ambiental, no mostren tolerància quan s'exposaven a un altre ambient.

IV. La síndrome d'abstinència, conjunt de símptomes que es produeixen en deixar de prendre la droga. Actualment s'estan estudiant les interaccions que existeixen entre els símptomes de la síndrome d'abstinència i el context ambiental.

V. El terme recaiguda fa referència al fet de tornar a prendre droga després d'un període d'abstinència. Recentment tots els centres de rehabilitació de toxicòmans van encaminats a la desintoxicació i a la prevenció de les recaigudes; per això es consideren rellevants els estímuls ambientals associats al consum de droga.

La recerca actual es dirigeix majorment al disseny de models animals d'addicció específics per a cadascuna de les etapes del cicle addictiu, més que no pas a l'elaboració d'un model general d'addicció per a cada droga. Així, es fan models animals de la dependència a la morfina, de l'inici de la conducta addictiva, de la tolerància a certs efectes de la droga o de la recaiguda després d'un període d'abstinència.

Es coneixen molts mètodes per generar addicció en animals, mètodes que engloben diferents paràmetres, com ara la via d'administració, la utilització de programes de reforçament, d'estímuls discriminatius i d'altres tipus que constitueixen diferents models, uns més escaients que d'altres per a estudiar la conducta addictiva humana, com, per exemple, el model animal d'ingestió d'etanol, d'autoadministració endovenosa d'heroïna...

Així, doncs, sota diverses condicions (injeccions endovenoses, programes de reforçament, accés continu a la droga...), s'estableixen pa-

trons comparables entre la resposta reforçada per la droga en els animals i l'autoabús de droga en humans. L'objectiu final de qualsevol model animal d'addicció és l'elaboració d'un seguit de tècniques eficaces de prevenció, tant a nivell primari com secundari o terciari, i de tractament i rehabilitació de les toxicomanies. Per tant, és evident que per assolir aquest objectiu és necessària la conjunció de moltes investigacions a diferents nivells de recerca. Així, una troballa en recerca bàsica on es segueix un control experimental estricte, ha de ser comprovada en altres investigacions més aplicades per facilitar el procés de generalització. Això vol dir que la recerca bàsica és important i necessària per esbrinar els mecanismes intervinents, i en molts casos és el punt de partida d'altres estudis més complexos.

En el camp de l'addicció humana a les drogues, com en tot àrea d'estudi amb humans, sorgeixen una sèrie d'hipòtesis que irreversiblement no poden ser comprovades degut a les limitacions esmentades pel fet de treballar amb subjectes humans. En aquest sentit, existeixen evidències que les seqüències de conducta més complexes (com són les conductes motivades) poden estar controlades en una major part per circuits cerebrals especialitzats. Aleshores, també s'ha plantejat l'existència d'un circuit neuronal que controlés la conducta addictiva a diferents drogues. Per dilucidar qüestions d'aquest tipus cal fer experiències amb diferents drogues, veure si actuen de la mateixa manera i si hi són implicats els mateixos neurotransmissors i les mateixes vies nervioses. Aquest objectiu es podria assolir amb recerca bàsica. Així i tot, cada dia és més qüestionada l'experimentació animal des d'un punt de vista ètico-humanitari, degut als abusos que s'han fet amb els éssers vius en el decurs de la història de la ciència. Per això cal que tot experimentador s'ajusti a les normes elaborades pel Consell d'Europa, que regulen els treballs que utilitzen vertebrats amb finalitats científiques. Pensem que mitjançant la recerca en animals hom pot arribar a esbrinar la manera com les diferents variables

pròpies del subjecte (hàbits, història familiar i personal, trets de personalitat...) o ambientals associades al consum de droga (entorn del consum, hora del dia del consum...), incideixen en el cicle addictiu, i, en definitiva, hom podria ampliar el camp de coneixements sobre la drogaaddicció.

Gemma Prat Vigué
Teresa Guix Requejo
Josep Cadafalch Arpa
Miquel Casas Brugué

Gemma Prat Vigué (Manresa, 1963), llicenciada en Filosofia i Lletres Secció Psicologia per la Universitat Autònoma de Barcelona, actualment treballa al Laboratori de Neuropsicofarmacologia, Unitat de Toxicomanies, Sant Pau CITRAN. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

Teresa Guix Requejo (Cheltenham, R.U., 1962), llicenciada en Ciències Secció Biològiques per la Universitat Autònoma de Barcelona, actualment treballa al Laboratori de Neuropsicofarmacologia, Unitat de Toxicomanies, Sant Pau CITRAN. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

Josep Cadafalch Arpa (Terrassa, 1951), metge especialista en Medicina Interna. Responsable de la Secció de Patologia Orgànica de Malalts Toxicòmans. Servei de Medicina Interna i Unitat de Toxicomanies. Programa Sant Pau CITRAN. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

Miquel Casas Brugué (Amer, Girona, 1950), metge especialista en Psiquiatria. Cap del Laboratori de Neuropsicofarmacologia i de la Unitat de Toxicomanies del Servei de Psiquiatria, Programa Sant Pau CITRAN. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

BIBLIOGRAFIA RECOMANADA

FREIXA, F. SOLER INSA, P.A. i col.ls. (1981). *Toxicomanías. Un enfoque multidisciplinario*. Barcelona: Fontanella.

PATON, W. (1984). *Mind and Mouse*. Londres: Oxford University Press.

COMAS, D. (1985). *El uso de drogas en la juventud*. Barcelona: Juventud y Sociedad.

GOLDBERG, S.R.; STOLERMAN, I.P. (ED.) (1986). *Behavioral analysis of drug dependence*. New York: Academic Press.