



NEUROBIOLOGIA DE LAS ADICCIONES ENTENDIMIENTO DEL RIESGO

Jorge Alberto Aldas G.*

Resumen

El sistema neuronal implicado en el placer o recompensa es básicamente dopaminérgico y comprende el área nigroestriada y el área tegmental ventral con todas sus prolongaciones entre otras al área prefrontal, todo este andamiaje biológico interacciona con múltiples factores biopsicosociales para acrecentar o disminuir el riesgo de probar sustancias y desarrollar o no problemas de abuso y/o dependencia en el ser humano. El estudio en animales de todos esos sistemas nos ayudan al entendimiento de la vulnerabilidad biológica, al desarrollo de alternativas eficaces de tratamiento y a la cercana posibilidad de vacunas para el manejo de esta enfermedad. El objetivo de este artículo es dar luces sobre la vulnerabilidad biológica en la problemática del abuso y dependencia de sustancias, que los clínicos deben integrar en el modelo biopsicosocial.

Palabras clave: Placer, dopamina, conducta, neuroplasticidad, aprendizaje.

THE NEUROBIOLOGY OF ADICTIONS: UNDERSTANDING RISK

Summary

The implied neuronal system implicated in pleasure or compensation is basically dopaminergic and includes the nigrostriate area and the ventral tegmental area with all its prolongations, among others to the prefrontal cortex. It is this biological scaffolding that interacts with multiple biopsychosocial factors to increase or to diminish the risk of trying substances and of developing, or not, problems of abuse and/or dependency in the human being. Animal studies of these systems has helped us in the understanding of biological vulnerability, and the development of effective alternatives of treatment, such as the possibility of a vaccine. The objective of this article is to highlights the biological vulnerability in the problem of substance abuse and dependency, that clinicians must integrate in the biopsychosocial model.

Key words: Pleasure, dopamine, conduct, neuroplasticity, learning.

* M.D. Psiquiatra. Cordinador Programa de adicciones Centro Campoalegre - Clínica Montserrat
Miembro de la American Academy of Addiction Psychiatry Profesor Pre y Postgrado Universidad El Bosque
E-mail: joraldas@colomsat.net.co

El placer es incuestionablemente un factor clave en el control de la motivación de la conducta humana. Aunque el placer es subjetivo y su estudio es difícil, por medio de los estudios en animales se encuentran variables similares entre la conducta animal y la humana.

El más importante descubrimiento en este campo fue el realizado en 1954 por James Olds y Peter Milner que desarrollaron la estimulación eléctrica intracraneal en el hipotálamo y estructuras relacionadas con reforzadores de conducta (búsqueda-avoidance). Toda esta investigación llevó a encontrar un sistema neuronal específico implicado en el placer.(1)

El cerebro humano es relativamente bajo en neuronas dopaminérgicas que básicamente se encuentran en el área nigroestriada y en el área tegmental ventral. Las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral tienen conexiones mesolímbicas y mesocorticales, sus axones llegan al núcleo accumbens, al estriatum, a la corteza frontal, tres estructuras altamente implicadas en la motivación. (1)

El riesgo para el desarrollo de problemas de abuso o dependencia de sustancias está dado por la interacción de múltiples factores varios conocidos y según los expertos, todavía quedarían muchos por

dilucidar, algunos de los más importantes son de orden farmacológico, genético, ambientales, farmacológicos de la sustancia, ruta de administración, personalidad, disponibilidad de la sustancia. Toda esta interacción de factores protectores y de riesgo harán que para algunos individuos se aumente el riesgo de pasar de usuarios casuales a desarrollar la enfermedad adictiva, aclarando que los famosos síntomas de tolerancia y abstinencia son simplemente signos físicos de dependencia física, pero ya no son necesarios para denominar todo el conjunto de la enfermedad adictiva. (3)

Las drogas psicoactivas aumentan los niveles de dopamina de este circuito de recompensa cerebral, aumentando su liberación en las terminaciones, los experimentos soportan que la dopamina media en el placer inmediato y en toda la búsqueda que el “animal” hace por obtener este placer.

El estudio de las conductas adictivas en animales se ha realizado durante décadas y su contribución es enorme en el entendimiento de esta enfermedad. En estos estudios se usan diferentes vías de administración: intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intracerebral, oral, infusión intragástrica, inhalación. Estos estudios muestran claramente que la conducta del animal queda controlada por la búsqueda de la dro-

ga adictiva de manera similar como cuando el animal tiene hambre y sed hace todo un despliegue de conducta y energía para encontrar la comida y/o el agua, sin embargo las drogas adictivas tienen más poder sobre la conducta del animal que factores naturales como el hambre, la sed o el sexo.

En estas investigaciones estas drogas adictivas realizan su acción al actuar sobre el sistema mesolímbico dopaminérgico, aumentando su acción y, produciendo una mayor acción de la dopamina en estos circuitos.

El aprendizaje de la recompensa está basado en las proyecciones dopaminérgicas desde el área ventral del mesencéfalo, incluyendo el área tegmental ventral (ATV), hacia el núcleo accumbens, la amígdala y la corteza prefrontal. Como todas las sustancias de abuso, la cocaína, el alcohol, los opiáceos, etc, promueven la transmisión de la dopamina por estas vías, por ejemplo mediante la unión de la cocaína a una proteína denominada transportador de dopamina DAT. La DAT es responsable de finalizar la transmisión sináptica de la dopamina uniéndose a la dopamina y transportándola de nuevo a la terminal presináptica. Mediante la unión de la cocaína al DAT se inhibe la recaptación de dopamina lo cual aumenta el efecto de la dopamina

por prolongar su vida media en la hendidura sináptica y permitir su difusión efectiva.(2)

Durante el aprendizaje fisiológico de la recompensa se libera dopamina. En términos simples la liberación de la dopamina se da por señales cerebrales biológicamente relevantes que indican que ha ocurrido (ósea producen una respuesta cerebral a lo que a ocurrido, que generalmente es la estimulación de esta vía por algún hecho de placer que activa este mecanismo) y que el organismo necesita aprender como responder adaptativamente (adaptando esta respuesta neurobiológica, que es más intensa cuando es inducida por el uso de sustancias psicoactivas que cuando lo es por hechos “naturales”). Mientras que las modificaciones precisas producidas por las neuronas que reciben las señales dopaminérgicas aún están en estudio, es claro que la dopamina produce un cambio en su estado, de modo que puede ocurrir más fácilmente cambios plásticos que permitan el aprendizaje de conductas relevantes a este. Este aprendizaje celular puede tomar muchas formas como el aumento o disminución de las señales celulares en respuesta a un estímulo relacionado y la desaparición o formación de nuevas conexiones sinápticas. En cualquier caso si la relación entre el estímulo y la conducta es aprendida, se producen cambios celulares duraderos. Una vez que la conducta es

aprendida, la experiencia con el estímulo recompensa no activa las neuronas dopaminérgicas. Entonces, el aprendizaje futuro sobre la recompensa requiere que suceda algo nuevo con relación al estímulo para promover la liberación de dopamina y como resultado un nuevo aprendizaje. (2,3)

Si la liberación de dopamina es un aspecto crítico para establecer la conducta adaptativa después del encuentro fisiológico con la recompensa, que ocurre cuando la dopamina es liberada por la cocaína?. Primero, la administración de cocaína produce un aumento de la dopamina que es marcadamente mayor en términos de amplitud y duración que los inducidos por los estímulos fisiológicos de recompensa. Quizás lo más importante es que como su sitio molecular de acción es el DAT, la cocaína continúa la liberación de dopamina después de cada administración, aún cuando el sujeto tenga experiencia previa con la sustancia. Esto contrasta con el estímulo fisiológico en el que la liberación de la dopamina cesa una vez que el organismo ha aprendido la respuesta apropiada al estímulo. La administración de cocaína amplifica los cambios neurológicos producidos por la liberación de dopamina, mientras que este proceso es biológicamente autolimitado en respuesta a los estímulos naturales. De esta manera el adicto a la cocaína

“sobrepone” las conductas asociadas a la consecución de la sustancia (ej. craving), la cual no es fácilmente derrotada por otros estímulos y compite de manera exitosa con las recompensas biológicas. (2)

En el caso de la nicotina se ve que refuerza positivamente a través de los receptores $\alpha 4\beta 2$ nicotina-acetilcolina localizados en las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral, en los experimentos con animales este sustrato biológico es el responsable del refuerzo positivo y de la auto administración de nicotina en los ratones. (5,6)

Se ha encontrado que algunos animales genéticamente tendrían este sistema de recompensa hipofuncionante o este sistema más labil a la acción de las drogas adictivas y serían los animales (experimentos realizados en ratas y ratones modificados genéticamente, o cepas desarrolladas en laboratorio) que rápidamente desarrollarían la adicción al entrar en contacto con sustancias que estimulen los mecanismos anteriormente descritos, contrario a otro grupo que sería menos labil a la acción de estas drogas. (3)

También se ha encontrado que la adaptación celular en la corteza prefrontal a la estimulación glutaminérgica del núcleo

accumbens promueve la conducta compulsiva y disminuye el control cognitivo en los problemas adictivos, en todo este circuito neurobiológico quedan claramente conectados la Amígdala cerebral y la corteza prefrontal., abriendo todo un tapete para el enlace entre la motivación, el deseo y la planeación de conductas asociadas a necesidades de placer. (4)

Steven Hyman ha elaborado una teoría de cómo se aprende y manejan los circuitos de memoria en las adicciones, mirando a la Dopamina como la facilitadora para el aprendizaje (mediada en parte por la amígdala) asociada a la alta inducción de placer en esta vía al incrementarse la dopamina con el consumo, pero también con el tiempo esta respuesta se podría obtener con los estímulos asociados a este consumo en la medida que sean repetitivos (por ejemplo olores, sonidos, sitios, horas del día, etc.). (4)

A pesar de todos los avances en el entendimiento de los mecanismos asociados a las enfermedades adictivas, todavía falta saber mucho sobre porque las personas afectadas por esta enfermedad a pesar de lograr la abstinencia prolongada incluso por años, mantienen indefinidamente el riesgo alto de volver a consumir la sustancia, lo que significa que los factores de vulnerabilidad persisten.

Aunque digamos que esto sería el juego entre toda la predisposición genética y las conductas aprendidas, no es suficiente para explicar el riesgo permanente en este tipo de trastornos mentales crónicos como son los debidos al abuso y dependencia de sustancias, y uno de los puntos a nivel biológico que más nos ayudara a entender esto, es poder dilucidar los mecanismos de neuroplasticidad y adaptación presentes en las enfermedades adictivas.

Todos los aspectos anteriormente mencionados refuerzan las características de esta enfermedad como crónica, incurable, progresiva, pero detenible o controlable, su avance se da a pesar de que las personas afectadas continuamente viven consecuencias negativas por la misma, además algunos desordenes psiquiátricos elevan bastante el riesgo de padecer enfermedad adictiva, como ya se sabe en: la esquizofrenia, trastorno bipolar, depresión, el déficit de atención con hiperactividad, y algunos trastornos de personalidad. (5, 6)

En resumen existen cada vez más elementos provenientes de la investigación con animales y de diferentes disciplinas que nos ayudan en el entendimiento y en la búsqueda de prevención y tratamiento para los desordenes adictivos, gracias a todos estos avances tenemos hoy en

nuestro arsenal de manejo los medicamentos antideseo, la posibilidad cada vez más cercana de vacunas, medidas para los programas preventivos que ayudan a mejorar su eficacia y efectividad y la disminución del estigma hacia esta problemática.

Referencias

- 1- Textbook of Substance Abuse Treatment. Third Edition, Marc Galanter.M.D. Herbeth D. Kleber, M.D. The American Psychiatric Publishing, 2004.
- 2- Neurobiology of Cocaine Addiction: Implications for New Pharmacotherapy, Peter W. Salivas, PhD. Of Neurosciences, Medical University Of South Carolina, Charleston, South Carolina. The American Journal on Addictions, 16: 71-78, 2007.
- 3- Research Advances in the Understanding and Treatment of Addiction, Chales P. Obrien, MD, PH.D. The American Journal on Addictions , 12: S36-S47, Feb-2003.
- 4- The Neural basis of addictions: A Pathology of motivation and choise. Peter W. Kalivas, Ph.D., Nora Volkow. M.D. Am J Psychiatry, 2005; 162: 1403-1413
- 5- Mechanisms of disease Drug Addiction. Jordi Cami, M.D. Ph.D., Magí Farré, M.D. Ph.D. N Engl J Med 2003, 349:975-86
- 6- Drug dependence, a chronic medical illness: implications for treatment, insurance, and outcomes evaluation. McLellan AT, Lewis DC, O´Brien CP, Kleber HD. JAMA, 2000; 284: 1689-95