

NEUROBIOLOGIA DE LAS ADICCIONES: MAS ALLA DEL CIRCUITO DE RECOMPENSA

Anthony Vidal Miranda¹

La regulación prefrontal de la conducta está reducida en la adicción, habiendo una disminución de la expresión conductual en respuesta a estímulos no relacionados a drogas y una habilidad reducida para tomar decisiones. La proyección glutamatérgica de la corteza prefrontal al núcleo accumbens es una vía final común para incitar las conductas de búsqueda. Al presentarse un estímulo que pronostica disponibilidad de la droga, hay una intensa activación de dicha proyección. Asimismo, neuroadaptaciones celulares en la misma contribuyen al mantenimiento de la posibilidad de aparición del craving y al carácter compulsivo de la búsqueda de drogas en adictos.

Palabras clave: *Neurobiología, Adicción, Drogas*

Prefrontal regulation of behavior is reduced in addiction, there is decrease in behavioral output in response to stimuli not related to drugs and diminished decision-making ability. The glutamatergic projection from the prefrontal cortex to the nucleus accumbens is a final common pathway for eliciting drug seeking. When stimuli predicting drug availability are presented, there is intense activation of this projection. Similarly, cellular adaptations in the same projection contribute to keep the possibility of experience craving and the compulsive character of drug seeking in addicts.

Key words: *Neurobiology, Addiction, Drugs*

¹ Médico Residente 2º año de Psiquiatría del Hospital Hermilio Valdizán.
e-mail: avidalm025@yahoo.es

Entre las más problemáticas características de la adicción a drogas están el recurrente deseo a consumirlas aún después de muchos años de abstinencia y la comprometida habilidad de los adictos para suprimir conductas de búsqueda. Asimismo, la perdurable vulnerabilidad a recaer es una característica primaria de la adicción a drogas.

La administración aguda de la mayoría de drogas de abuso aumenta la transmisión dopaminérgica en ganglios basales, lo cual es esencial para que las drogas refuercen la conducta y por lo tanto promuevan la adicción a drogas (Koob & Le Moal, 2001).

En consecuencia, proyecciones dopaminérgicas a ganglios basales y córtex son importantes en facilitar la codificación de asociaciones aprendidas, necesarias para el desarrollo de la adicción a drogas.

Las vías neuronales de adicción a drogas son un componente del sistema mesocorticolímbico dopaminérgico (MCL-DA) que tiene origen en el área tegmental ventral (ATV) (Kalivas, 2002).

El sistema MCL-DA se origina en ATV, incluyendo proyecciones dopaminérgicas de ATV a núcleo accumbens (NAc), amígdala y corteza pre-frontal (CPF); proyecciones glutamatérgicas de CPF a NAc y ATV, y proyecciones de neuronas gabaérgicas del NAc a CPF. Asimismo, interneuronas opioides modulan la actividad inhibitoria gabaérgica sobre el ATV e influyen en la liberación de norepinefrina (NE) en el locus coeruleus (LC), así como proyecciones serotoninérgicas del núcleo del rafe al ATV y NAc (Figura 1) (Camí, Farré, 2003).

Neurobiología de la conducta adaptativa

Generalidades

Buscar alimento y compañía, evitar malestar físico y psicológico son ejemplos de conductas adaptativas motivadas. Una conducta motivada implica:

- 1) activación del organismo por estímulos ambientales o interoceptivos
- 2) una conducta dirigida

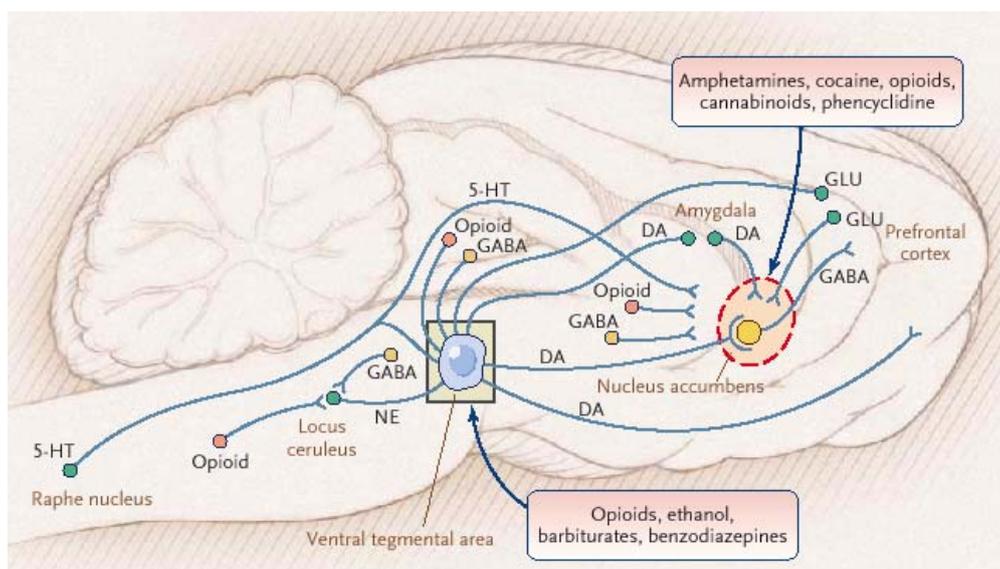


Figura 1. Circuito neural de recompensa importante en efectos reforzadores de drogas de abuso. (Drug addiction: Mechanisms of disease, Camí J, Farré M, 2003).

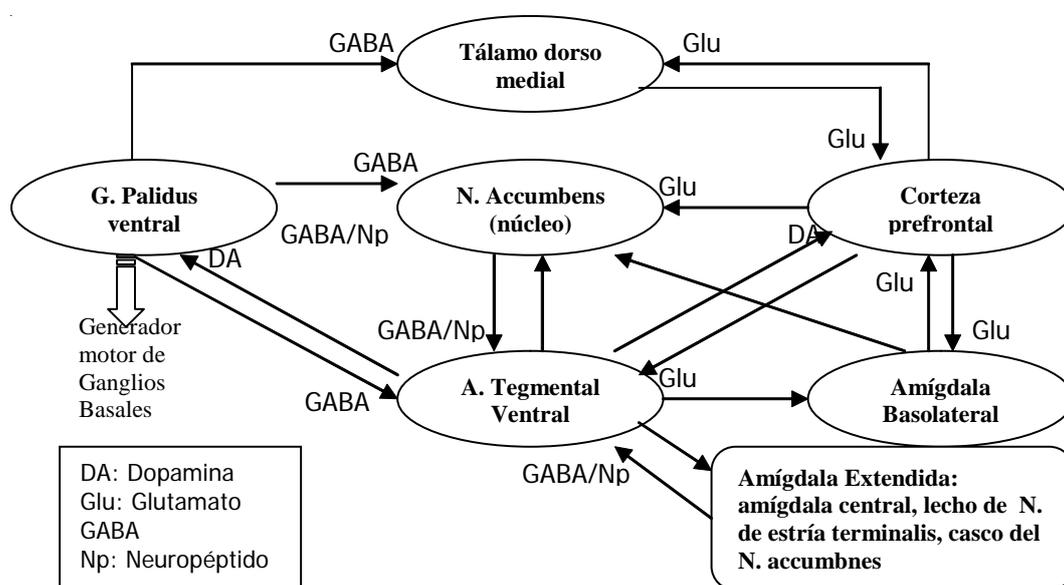


Figura 2. Circuito nervioso mediando la activación de conductas dirigidas a objetivo (Adaptado de: The Neural Basis of Addiction: A Pathology of Motivation and Choice, Kalivas P, Volkow N. 2005)

La búsqueda de la base neurobiológica de la conducta motivada, abarca definir los sustratos que atribuyen suficiente importancia a un estímulo integrado (conducta activada) y los sustratos que llevan a dirigir el estado de activación hacia una respuesta conductual específica (conducta dirigida) (Kalivas, Volkow, 2005)

Activación de conducta

La neurobiología ha centrado en 3 regiones cerebrales la activación de la conducta: 1) el cuerpo amigdalino, asociado a activación de conductas motivadas por miedo; 2) el núcleo accumbens, asociado a activación de conductas motivadas por recompensa; y 3) la corteza prefrontal, que regularía la importancia motivacional global atribuida y determina la intensidad de la respuesta conductual (Kalivas, Volkow, 2005).

Estudios muestran interconexiones glutamatergicas entre amígdala (cuerpo amigdalino), NAc y CPF; así como aferentes dopaminérgicos a las 3 regiones (Cardinal et al., 2002) (Figura 2).

Asimismo tenemos 3 componentes adicionales: 1) Proyecciones gabaérgicas/neuropeptérgicas de NAc al globus palidus ventral (PV), asociado a expresión de conductas motivadas; 2) Amígdala extendida, que es en parte un conducto para estresores ambientales e interoceptivos y 3) Subcircuitos gabaérgicos de PV a tálamo dorsomedial (TDM) y proyecciones glutamatergicas recíprocas entre tálamo y CPF asociadas a la reintegración de información saliendo del circuito y regresando a CPF (Kalivas, Volkow, 2005) (figura 2).

DA y ATV

El ATV libera DA a todo el circuito en respuesta a un evento motivacionalmente relevante (Mc Clure et al., 2003). La liberación de dopamina indica al circuito iniciar respuestas adaptativas conductuales al evento motivacional. Haciendo esto facilita cambios celulares que establecen asociaciones aprendidas con el evento. De esta manera el organismo puede emitir una

respuesta adaptativa conductual más efectiva al volver a ocurrir el evento. A diferencia de la administración repetida de drogas, los eventos motivacionales (reforzadores naturales) producen un cambio adaptativo rápido (habitación) luego de algunas pocas experimentaciones, la liberación de dopamina no es más inducida por dicho evento, no se producen cambios neuroplásticos, en este caso la novedad de la recompensa cumple un rol mayor en la respuesta inicial. Sin embargo, estímulos condicionados pronosticando el evento continuarán disparando liberación de DA.

En la respuesta a drogas adictivas no se presenta habituación, es decir, la droga va a seguir estimulando la liberación de dopamina. La dopamina está asociada a las consecuencias hedónicas del estímulo reforzador, promoviendo el aprendizaje asociativo sobre el estímulo o anticipando efectos de recompensa. En el síndrome de abstinencia la dopamina está disminuida en NAc (Nestler, 2001).

Cuerpo Amigdalino

El cuerpo amigdalino es importante en establecer asociaciones aprendidas entre eventos motivacionalmente relevantes y estímulos que en otras circunstancias serían neutros, que se convierten en pronosticadores del evento (Everitt et al., 1999).

Interacciones entre el núcleo basolateral y central del cuerpo amigdalino abarcan asociaciones autonómicas y endocrinas por medio de proyecciones del núcleo central del cuerpo amigdalino a tallo cerebral, hipotálamo y ATV.

En contraste, proyecciones glutamatérgicas del cuerpo amigdalino basolateral a CPF y NAc se requieren para que las asociaciones aprendidas influyeran respuestas conductuales más complejas (Cardinal et al., 2002).

Córtex Pre-frontal

El cíngulo anterior y la corteza orbitoventral son activadas por eventos motivacionalmente relevantes y por estímulos que predicen dichos eventos. La CPF contribuye a emitir o no la respuesta conductual y la intensidad de tal respuesta. La activación de CPF por un estímulo reforzador es fuertemente influenciado por la predictibilidad de la recompensa (Volkow et al., 2003).

Núcleo Accumbens

El NAc tiene dos regiones, el casco y el núcleo. El ATV envía proyecciones dopaminérgicas al casco del NAc, con el fin de modular la importancia motivacional atribuida y establece asociaciones aprendidas entre eventos motivacionales y percepciones concurrentes ambientales. El cíngulo anterior y la corteza orbitofrontal se asocian con la región nuclear, el cual es el sitio primario en mediar la expresión de conductas aprendidas en respuesta a estímulos que predicen eventos motivacionalmente relevantes, esto a través de proyecciones glutamatérgicas desde CPF (Kelley, 2004).

Dirección de la conducta

El entendimiento de los mecanismos cerebrales responsables de activar conductas dirigidas a un objetivo es considerable, pero los mecanismos por los cuales se determina o elige la dirección de la conducta, es menos claro.

La elección de la dirección de la conducta es iniciada en parte por medio de la CPF, la cual, envía proyecciones glutamatérgicas al NAc y al circuito tálamo-cortical, estimulando la expresión de conductas (Haber, 2003). La intensidad y calidad de la expresión conductual es fuertemente influenciada por proyecciones dopaminérgicas y glutamatérgicas al NAc. La activación en estas

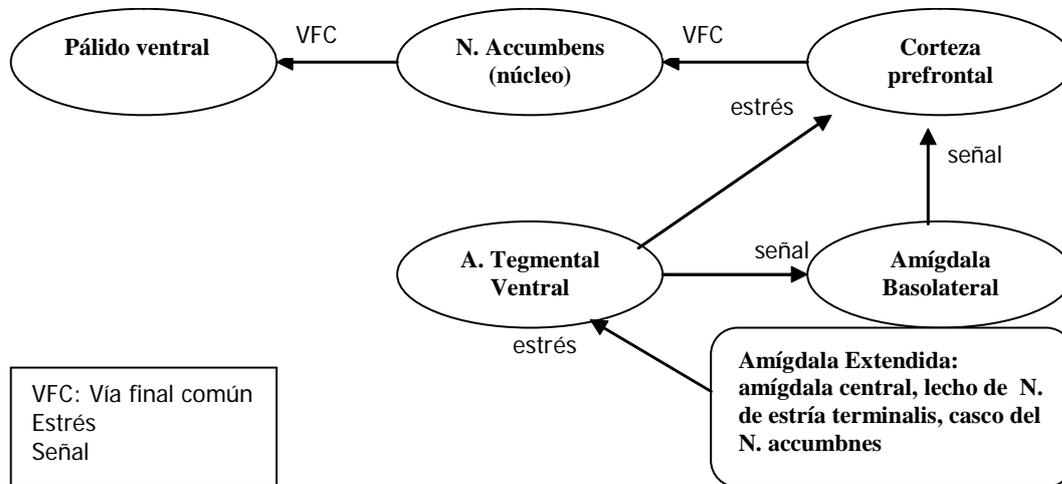


Figura 3. Circuito nervioso mediador de búsqueda de drogas (Adaptado de: The Neural Basis of Addiction: A Pathology of Motivation and Choice, Kalivas P, Volkow N. 2005)

sinapsis producirá cambios morfológicos en dendritas de células del NAc, los cuales se correlacionan con contactos sinápticos excitatorios. Asimismo, modelos in vitro de neuroplasticidad han revelado cambios intracelulares que pueden aumentar o disminuir la transmisión excitatoria (Mc Gee, 2003).

Estas son conexiones en el circuito que es importante en el craving y búsqueda de drogas. Tres principios generales emergen de este circuito (figura 3).

1er principio: Vía final común

Las series de proyecciones de CPF a NAc, y de allí a PV son una vía glutamatérgica común final que median la búsqueda de drogas iniciado por estrés, señales asociadas a droga o la droga en sí misma, los cuales aumentan la liberación de DA en CPF. El aumento de la liberación de glutamato en NAc está asociado a la reinstalación de búsqueda de drogas (Mc Farland et al., 2003) (figura 3).

2do principio: Subcircuitos modalidad-dependientes

Diferentes modos de estímulo que inducen búsqueda de droga se asocian a distintos componentes del circuito. Distintos núcleos regulan la reinstalación de conductas de búsqueda en respuesta a diferentes estímulos selectivos. Por ejemplo, conductas de búsqueda relacionadas a señales asociadas a drogas involucran participación de amígdala basolateral, mientras búsqueda de drogas asociada a estrés involucra núcleos de amígdala extendida (Shaham et al., 2000) (figura 3).

3er principio: requerimiento de transmisión de DA

Las 3 modalidades de estímulos de conductas de búsqueda de drogas requieren transmisión DA. Proyecciones MCL-DA son necesarias para reinstalación de búsqueda de drogas. Los efectos reforzadores que acompañan la administración aguda de la mayoría de drogas de abuso dependen de la liberación aumentada de

DA en NAc. Asimismo, la reinstalación de búsqueda de drogas requiere liberación de DA en CPF y cuerpo amigdalino (Carriles et al., 2003).

Estadios de la Adicción

Liberación de DA en NAc es requerida para el establecimiento del período de extrema excitación de la droga y para el inicio de la adicción. Sin embargo, el consumo repetido de droga causa involucramiento gradual de CPF y sus eferentes glutamatérgicos hacia NAc. El cambio de conductas dopaminérgico-relacionadas a glutamatérgico-relacionadas revela que el desarrollo de la adicción ocurre en secuencia cronológica, durante la cual, diferentes partes del circuito son prominentes. Similarmente adaptaciones celulares ocurren en secuencia cronológica (Kalivas, Volkow, 2005).

Los 3 estadios de la adicción

Los 3 estadios de la adicción son temporalmente secuenciados: 1) efecto agudo de drogas; 2) transición de uso recreacional a patrones de uso característicos de adicción; y 3) estadio final de adicción, caracterizado por el abrumador deseo de obtener la droga, una habilidad disminuida para controlar la búsqueda de droga, y capacidad disminuida de sentir placer por reforzamientos biológicos.

Estadio 1: Efecto agudo de drogas

Los efectos reforzadores positivos de drogas implica liberación suprafisiológica de DA, el cual induce cambios en señalización intracelular, el cual llevará a través de la fosforilación CREB a la inducción de productos genéticos tempranos (Ej. cFOS). La inducción cFOS promueve cambios neuroplásticos a corto plazo en respuesta a consumo agudo droga que persiste por

pocas horas o días después de la administración de la droga. Así estas consecuencias moleculares de la administración aguda de drogas inician eventos celulares que llevarán a la adicción.

Estadio 2: Transición a adicción

La transición de uso recreacional de drogas a adicción es asociado con cambios en la función neuronal que se acumulan con la administración repetida y disminuye con días o semanas después de la discontinuación del uso de drogas. La adaptación molecular mejor estudiada en esta categoría es la estimulación de proteínas con largas vida media, como FosB (Nye et al., 1995). El FosB es un regulador transcripcional que modula la síntesis de ciertas subunidades de receptores de glutamato tipo AMPA, implicando fuertemente a FosB en mediar la transición a la adicción.

Estadio 3: Estadio final de la adicción

La vulnerabilidad a recaer en el estadio final de la adicción persiste por años y resulta igualmente de cambios celulares persistentes. Los cambios más prolongados en la expresión de proteínas que median la transición a la adicción pueden inducir cambios en la expresión de proteínas que convierten la vulnerabilidad a recaer de temporal y reversible a características permanentes de adicción (Kalivas, Volkow, 2005).

Adaptaciones celulares en la proyección glutamatérgica desde CPF a NAc que median la búsqueda de drogas

La mediación de la proyección glutamatérgica de CPF a NAc (región nuclear) como vía final común para iniciar la búsqueda de drogas postula cambios moleculares en la proyección como mediadores potenciales del deseo incontrolable de consumir drogas que caracteriza a la adicción.

Corteza prefrontal

La persistente plasticidad morfológica inducida por drogas indica alteraciones duraderas en la neurotransmisión. Hay reducida señalización a través de receptores acoplados a proteína Gi que es mediada en parte por aumento de AGS3 (proteína de unión a proteína G). El aumento de AGS3 aumenta la activación de la proyección glutamatergica de CPF a NAc (Bowers et al., 2004).

Adaptaciones de NAc

En NAc hay 2 categorías de adaptación en transmisión glutamatérgica:

1. Las que promueven liberación de glutamato presináptico

Se darán adaptaciones que disminuyen la regulación presináptica inhibitoria por autoreceptores inhibitorios glutamatérgicos metabotrópicos. Después de abstinencia por cocaína hay una disminución de glutamato extracelular en NAc que resulta de la disminución del intercambio glial cistina-glutamato. Este intercambiador es el principal contribuidor a mantener el tono sobre autoreceptores inhibitorios glutamatérgicos, por lo tanto al estar inhibida la liberación de glutamato sináptico se disminuiría la inhibición de los autoreceptores glutamatérgicos y de esta manera se estimularía la mayor liberación de glutamato ante estímulos inductores de búsqueda de drogas (Baker et al., 2003).

2. Las que alteran la respuesta postsináptica a glutamato liberado

Respuestas postsinápticas a glutamato en NAc de animales con abstinencia a cocaína revelan adaptaciones duraderas en proteínas asociadas a receptores postsinápticos que pueden alterar los receptores intracelulares de glutamato. Esto incluye reducción de proteínas de soporte como el PSD-95 y Homer que promoverían una morfología dendrítica y señalización rígida, en los que la delección de genes que codifican su producción se ha asociado a incremento de la respuesta conductual a cocaína (Swanson et al., 2001)

En este sentido, la adicción puede ser vista como una patología, en la que la importancia atribuida al estímulo que pronostica la disponibilidad de la droga, y cómo el cerebro regula la expresión conductual en respuesta a dicho estímulo, está alterada. Se han revisado en forma general las estructuras neuroanatómicas y vías nerviosas que están involucradas en dicha patología, así como las que están siendo recientemente relacionadas a la misma, las cuales se convertirán en los nuevos blancos farmacoterapéuticos con el fin de disminuir la excesiva importancia motivacional atribuida a los estímulos que pronostican la disponibilidad de la droga y así tratar la capacidad reducida de los adictos para inhibir el consumo de drogas.

REFERENCIAS

- Baker, D.A., McFrand, K., Lake, R.W., Shen, H., Tang X.C., Toda, S., Kalivas, P.W. (2003). Neuroadaptations in cystine-glutamate exchange underlie cocaine relapse. *Nature Neuroscience*, 6, 743-749.
- Bowers, M.S., McFarland, K., Lake R.W., Peterson, Y.K., Lapish, C.C., Gregory, M.L., Lanier, S.M., Kalivas, P.W. (2004). Activator of G-protein signalling 3: a gatekeeper of cocaine sensitization and drug-seeking. *Neuron*, 42, 269-281.
- Camí, J., Farré, M. (2003) Drug Addiction: Mechanisms of disease. *Journal of Medicine*, 349, 975-986
- Capriles, N., Rodaros, D., Sorge, R.E., Stewart, J. (2003). A role for the prefrontal cortex in stress and cocaine induced reinstatement of cocaine seeking in rats. *Psychopharmacology*, 168, 57-65.
- Cardinal, R.N., Parkinson, J.A., Hall, J., Everitt, B.J. (2002). Emotion and motivation: the role of the amygdala, ventral striatum, and prefrontal cortex. *Neuroscience and Biobehavioral Review*, 26, 321-352.
- Everitt, B.J., Cardinal, R.N., Parkinson, J.A., Robbins, T.W. (2003). Appetitive behavior: impact of amygdala-dependent mechanism of emotional learning. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 985, 233-250.
- Haber, S.N. (2003). The primate basal ganglia: parallel and integrative networks. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 26: 317-330.
- Kalivas, P.W., Volkow, N. (2005). The Neural Basis of Addiction: A pathology of motivation and choice. *American Journal of Psychiatry*, 162, 1403-1413
- Kalivas, P.W. (2002). Neurocircuitry of addiction. En: *Neuropsychopharmacology: the fifth generation of progress*. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins, 2002, 1357-1366
- Kelley, A.E. (2004). Ventral striatal control of appetitive motivation: role in ingestive behavior and reward-related learning. *Neuroscience and Biobehavioral Review*, 27, 765-776.
- Koob, G.F., Le Moal, M. (2001). Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis. *Neuropsychopharmacology*, 24, 97-129.
- McClure, S.M., Daw, N.D., Montague, P.R. (2003). A computational substrate for incentive salience. *Trends in Neurosciences*, 26, 423-428.
- McFarland, K., Lapish, C.C., Kalivas, P. (2003). Prefrontal glutamate release into the core of the nucleus accumbens mediates cocaine induced reinstatement of drug-seeking behavior. *Journal of Neurosciences*, 23, 3531-3537.
- McGee, A.W., Brecht, D.S. (1999). Assembly and plasticity of the glutamatergic postsynaptic specialization. *Current Opinion in Neurobiology*, 13: 111-118.
- Nestler, E.J. (2001). Molecular basis of long-term plasticity underlying addiction. *Nature Reviews Neuroscience*, 2, 215.
- Nye, H.E., Hope, B.T., Kelz, M.B., Iadarola, M., Nestler, E.J. (1995). Pharmacological studies of the regulation of chronic FOS-related antigen induction by cocaine in the striatum and nucleus accumbens. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 275, 1671-1680.
- Shaham, Y., Erb, S., Stewart, J. (2000). Stress induced drug seeking to heroin and cocaine in rats: a review, *Brain Research Reviews*, 33, 13-33.
- Swanson, C., Baker, D., Carson, D., Worley, P., Kalivas, P. (2001). Repeated cocaine administration attenuates group I metabotropic glutamate receptor-mediated glutamate release and behavioral activation: a potential role for Homer 1b/c. *Journal of Neuroscience*, 21, 9043-9052.
- Volkow, N.D., Wang, G., Ma, Y., Fowler, J.S., Zhu, W., Maynard, L., Telang, R., Vaska, P., Ding, Y., Wong, C., Swanson, J.M. (2003). Expectation enhances the regional brain metabolic and the reinforcing effects of stimulants in cocaine abusers. *Journal of Neuroscience*, 23, 11461-11468.