



Dra Adriana Bulacia
Hospital Fernandez Unidad de Toxicología



TABAQUISMO NEUROBIOLOGIA DE LA ADICCION

adrianabulacia@gmail.com

Definición conductual de adicción

- Se caracteriza por la presentación de **CONDUCTAS DE BÚSQUEDA** que incluyen :
 - LA PÉRDIDA DE CONTROL EN EL USO
 - USO COMPULSIVO
 - USO CONTINUADO A PESAR DEL DAÑO
 - CRAVING (DESEO IRRESISTIBLE).
- Persistente vulnerabilidad a la **RECAÍDA** (aun después de años sin consumo)

Ciclo de la Adicción (Koob 1997)

- Tres estadios que se nutren mutuamente, volviéndose cada vez más intensos hasta llegar al estado de adicción
 - **Intoxicación/afecto placentero**
 - **Preocupación/anticipación**
 - **Abstinencia/afecto negativo**
- Es un espiral que aumenta de amplitud con la experiencia repetida

Sustancias psicoactivas

- **PRODUCEN SENSACIONES PSÍQUICAS**

- PSICOANALÉPTICOS (estimulantes)
- PSICOLÉPTICOS (depresores SNC)
- PSICODISLÉPTICOS (alucinógenos)

- **TIENEN PROPIEDADES DE REFUERZO**

(capacidad de las sustancias de producir efectos que despiertan en el consumidor el deseo imperioso de obtenerlas otra vez)

Modelos Animales

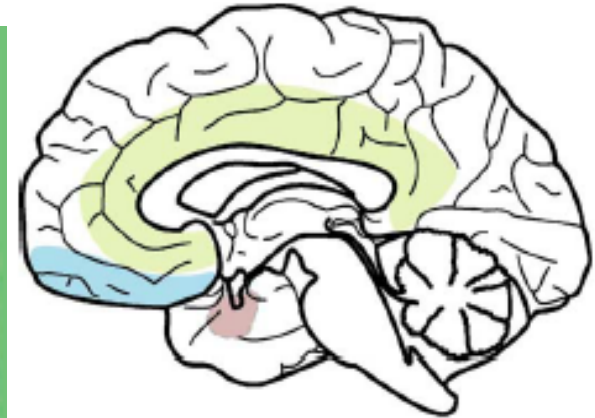
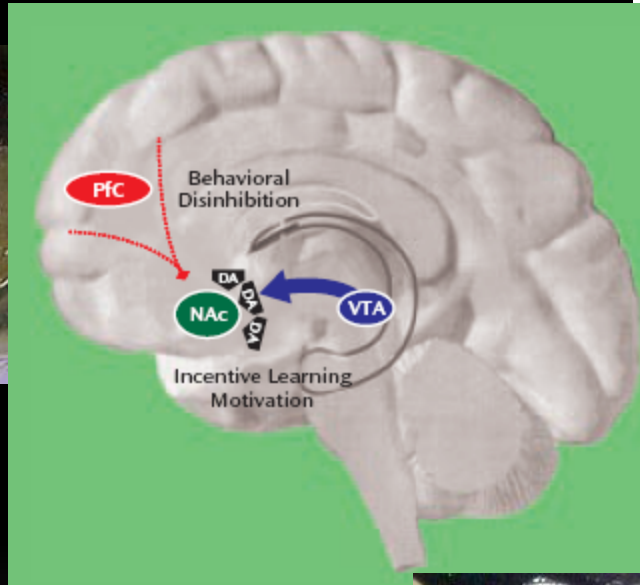
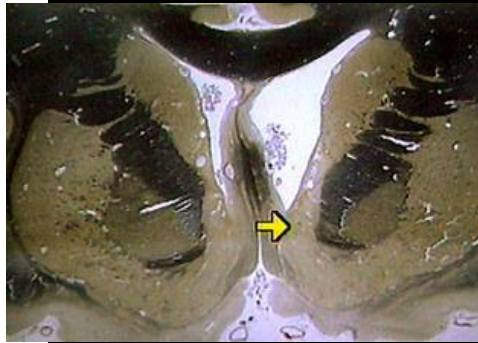
- **Refuerzo positivo:** la presentación de un estímulo aumenta la probabilidad de respuesta
 - Una droga actúa como un refuerzo positivo de su autoadministración
- **Refuerzo negativo:** procesos que terminan un evento aversivo (también incrementan la probabilidad de respuesta).
 - Se reitera el consumo para aliviar los síntomas aversivos del sdme de abstinencia.
- Estímulos neutros pueden adquirir propiedades de refuerzo por **condicionamiento**. (positivo o negativo)
 - Situaciones relacionadas con consumo (luces, ambiente, olores, ritual de consumo, etc)

Vía común de la adicción:

sistema límbico

sistema de la conducta motivada

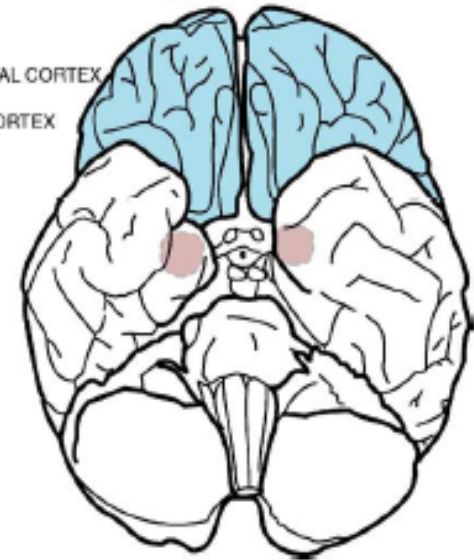
Sistema cerebral de recompensa



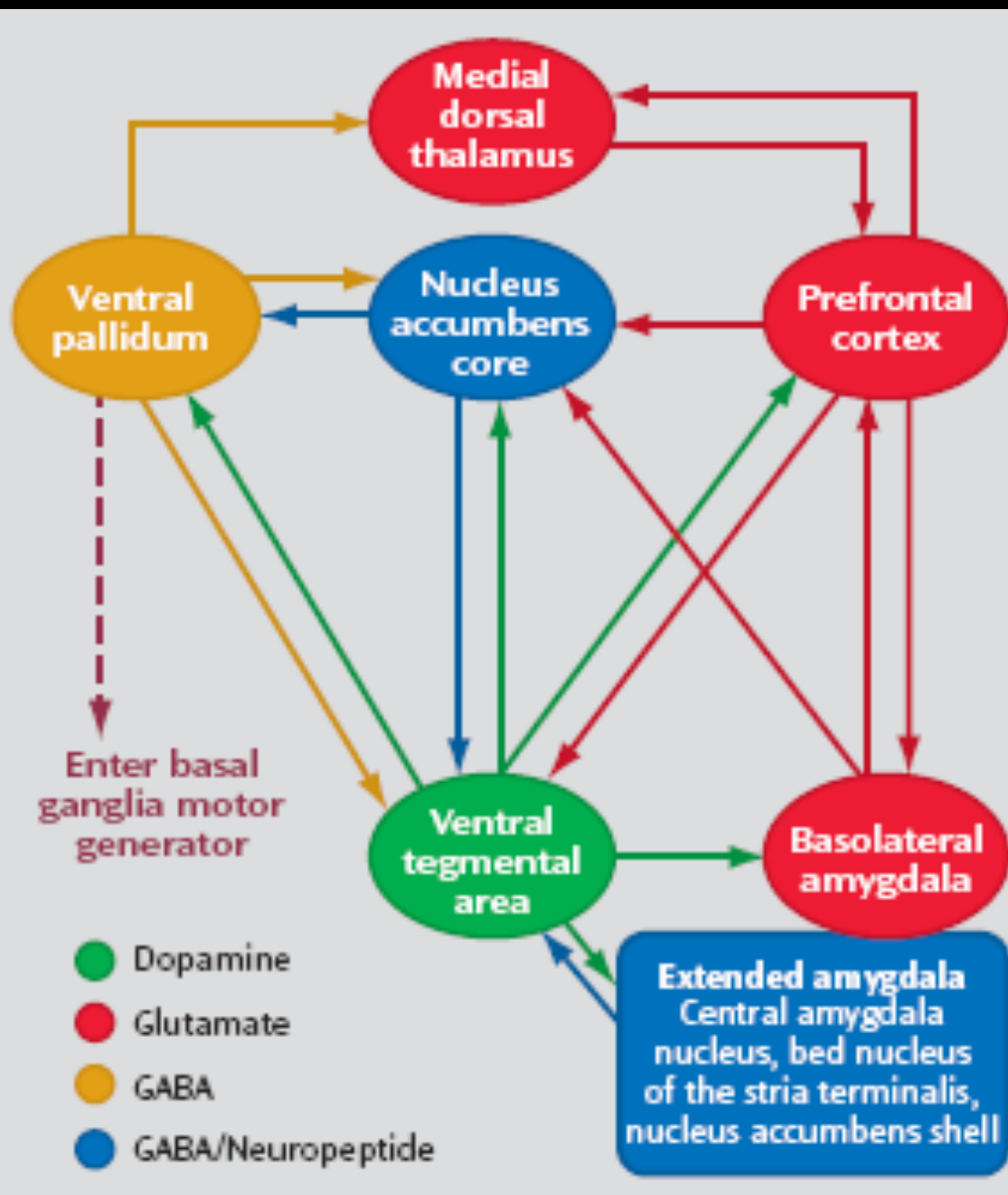
AMYGDALA
ORBITOFRONTAL CORTEX
CINGULATE CORTEX

Sistema de la TOMA de
DECISIONES

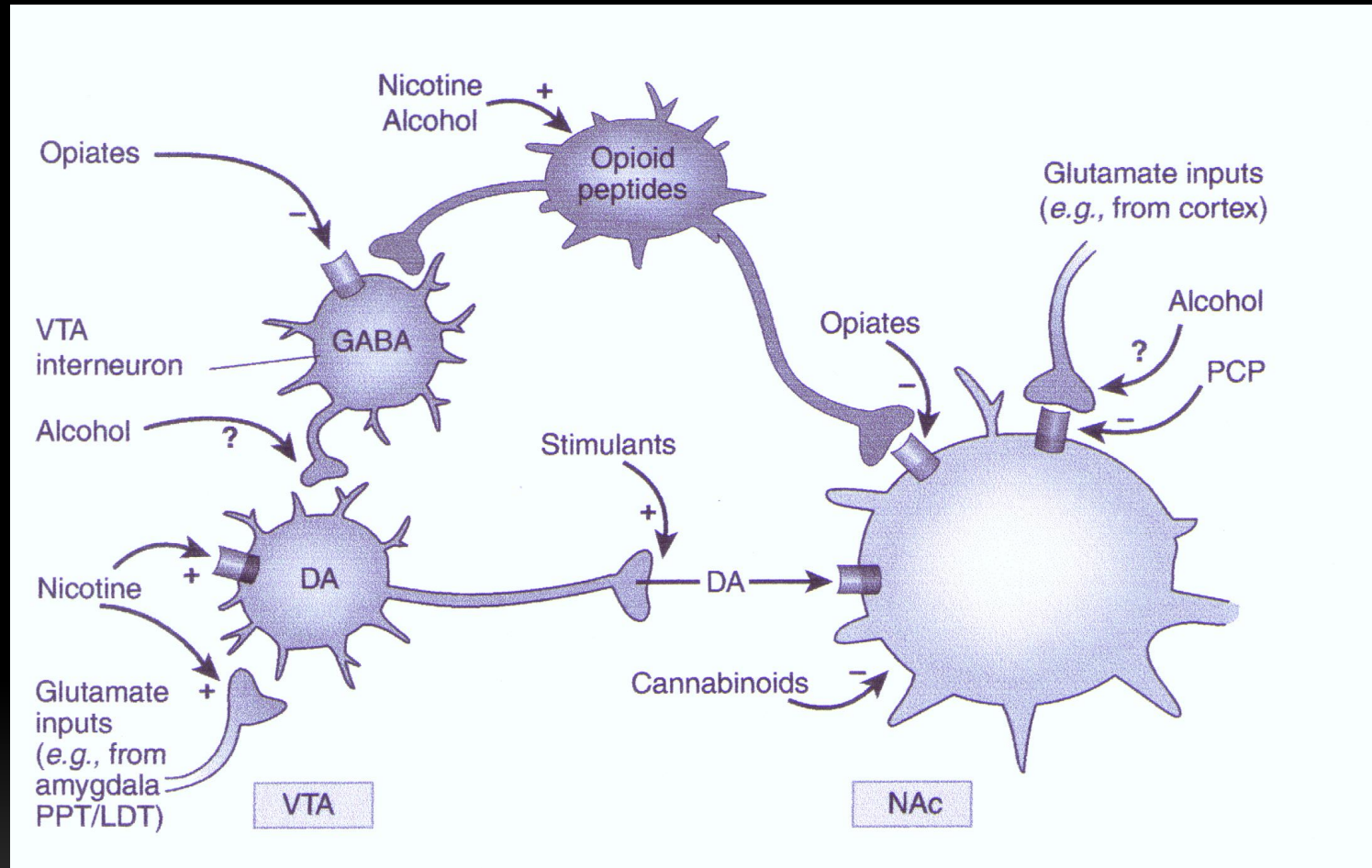
Sistema de la RESPUESTA
al ESTRES



CIRCUITOS NEURONALES que regulan la activación de conductas motivadas

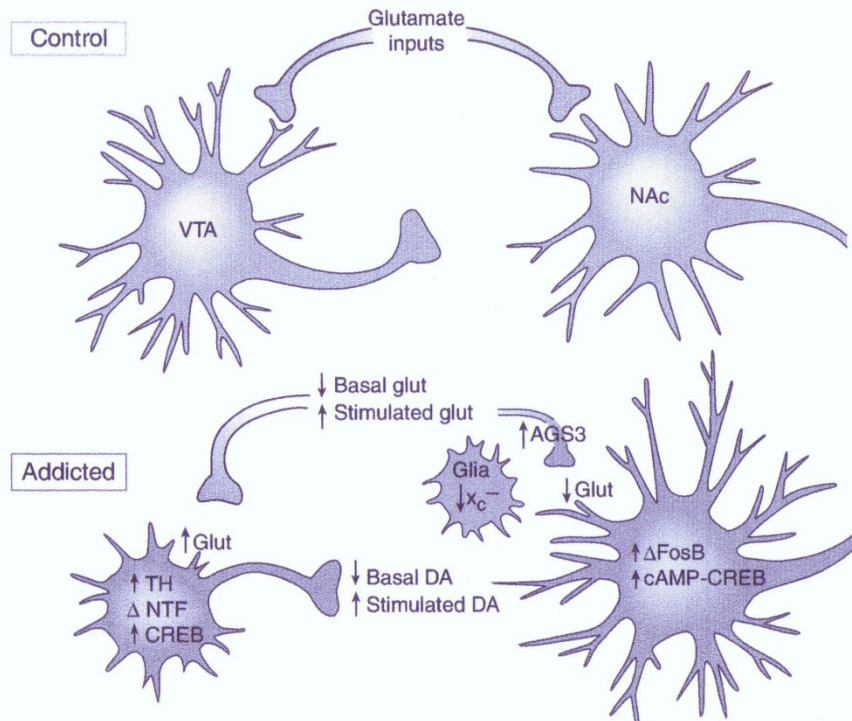


Efectos Agudos de las drogas en el SCR



Activación de la transmisión DOPAMINERGICA en el ATV y en el NAC

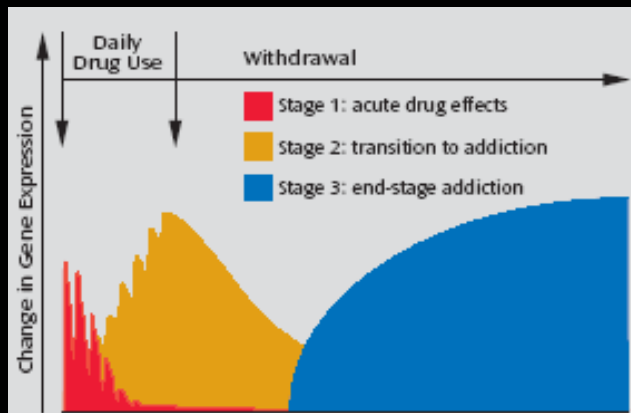
Efectos crónicos de las drogas en el SCR



- Detrimento en la transmisión DA en ATV-Nac
- Cambios morfológicos en ÁREA TEGMENTAL VENTRAL
- Hipofrontalidad (CPF)
- Hiperfunción en el sistema CRF
- HIPOCAMPO (reducción de neurogénesis)

La exposición **CRÓNICA** a drogas de abuso genera un **detrimento** en la **transmisión dopaminérgica** en ATV y NAC.

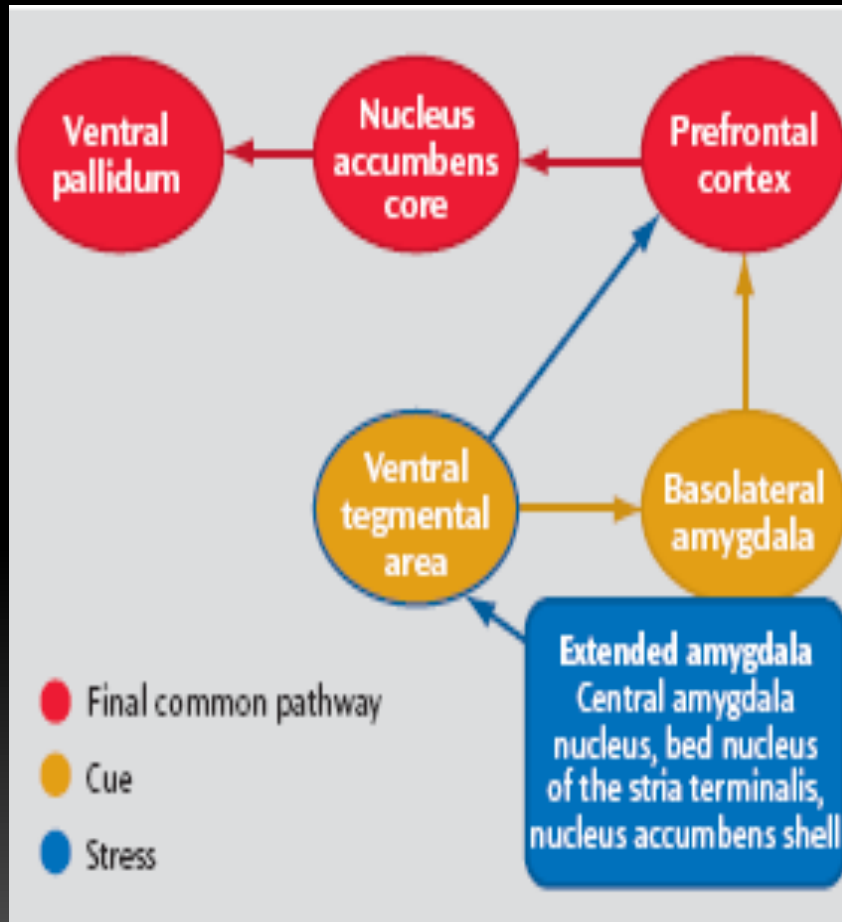
La **ADICCIÓN** se relaciona con la **NEUROPLASTICIDAD** de los mecanismos celulares de la organización sináptica.



FASES DE LA ADICCION

Fase 1	Fase 2	Fase 3
Efectos farmacológicos inmediatos	Transición a la adicción	Fase final de la adicción
Horas-días	Días-semanas	Años
liberación suprafisiológica de DA activa cascada de señalización celular (receptor D1, activación de PKA dependiente de AMPc, fosforilación del CREB , inducción de productos génicos inmediatos como cFos)	Inducción de ΔFosB , regulador de la transcripción subunidades de receptores AMPA , enzimas de señalización intracelular, transportadores de DA, tirosina hidroxilasa , CRF , etc	Existen cambios en la expresión y función proteicas que aparecen durante la suspensión de la sustancia y que subyacen a las características comportamentales de la FASE FINAL DE LA ADICCIÓN.
Recompensa	Tolerancia Abstinencia	Craving Recaída

Circuito neural que regula la BUSQUEDA DE DROGAS (Craving)



- La proyección **GLUTAMATÉRGICA** en serie de la CPF al core del NAc y al Globo pálido anterior es una **VÍA FINAL COMÚN DE LA NECESIDAD DE DROGA (CRAVING)** desencadenada por:
 - **Estrés**
 - **Señales asociadas a la droga**
 - **la propia droga**

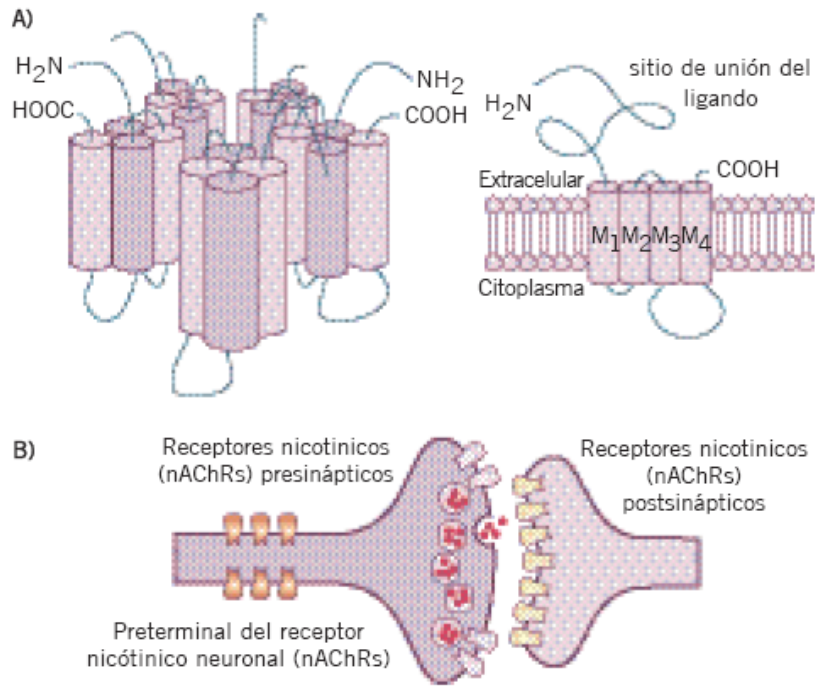
NICOTINA.

Efectos psíquicos

	EFFECTO PSIQUICO
Dopamina	Placer. Disminución de apetito.
Noradrenalina	Arousal. Disminución de apetito
Acetilcolina	Arousal. Mejora cognición.
Glutamato	Aprendizaje. Mejora memoria.
Serotonina	Modulación anímica. Disminución de apetito
Beta Endorfinas	Reducción de ansiedad y tensión.
GABA	Reducción de ansiedad y tensión.
EFFECTO IMAO	Modulación anímica

Por acción directa o indirecta de la NICOTINA.
Potenciados por componentes NO NICOTINICOS

NICOTINA y receptor nicotínico



Modificado de: Laviolette SR, van der Kooy D. The neurobiology of nicotine addiction: bridging the gap from molecules to behaviour. Nat Rev Neurosci 2004;5:55-65.

- Ampliamente distribuido en el SNC y en estructuras nerviosas periféricas como los ganglios autonómicos y la placa mioneural,
- Su ligando endógeno es la acetilcolina (Ach)

■ Receptor nicotínico neuronal (nAChR)

La ubicación del receptor puede ser somática o en proyecciones neuronales, permitiendo que estos receptores señalicen sobre:

- Cuerpos neuronales
- Estructuras presinápticas
- Estructuras postsinápticas

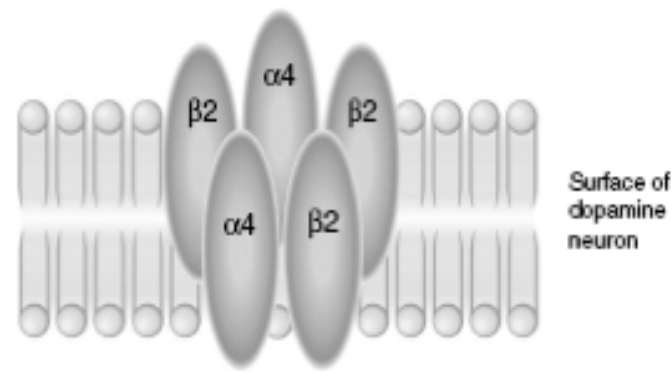


Figure 1 Simplified structure of $\alpha_4\beta_2$ nicotinic receptor located on surface of a dopamine cell body

Receptor nicotínico

- El receptor a la nicotina es un complejo pentamérico (está formado por 5 subunidades que delimitan un poro) que funciona como **canal iónico** activado por ligandos.
- Se han identificado 12 subunidades diferentes que se designaron como: α_2 - α_{10} y β_2 - β_4 las cuales conforman el receptor a través de diferentes combinaciones de las subunidades α y β .
- La clasificación de los receptores nicotínicos (nAChR) se realiza en base a la **subunidad α** participante, ya que ésta es donde se fijan los ligandos que operan sobre el canal.

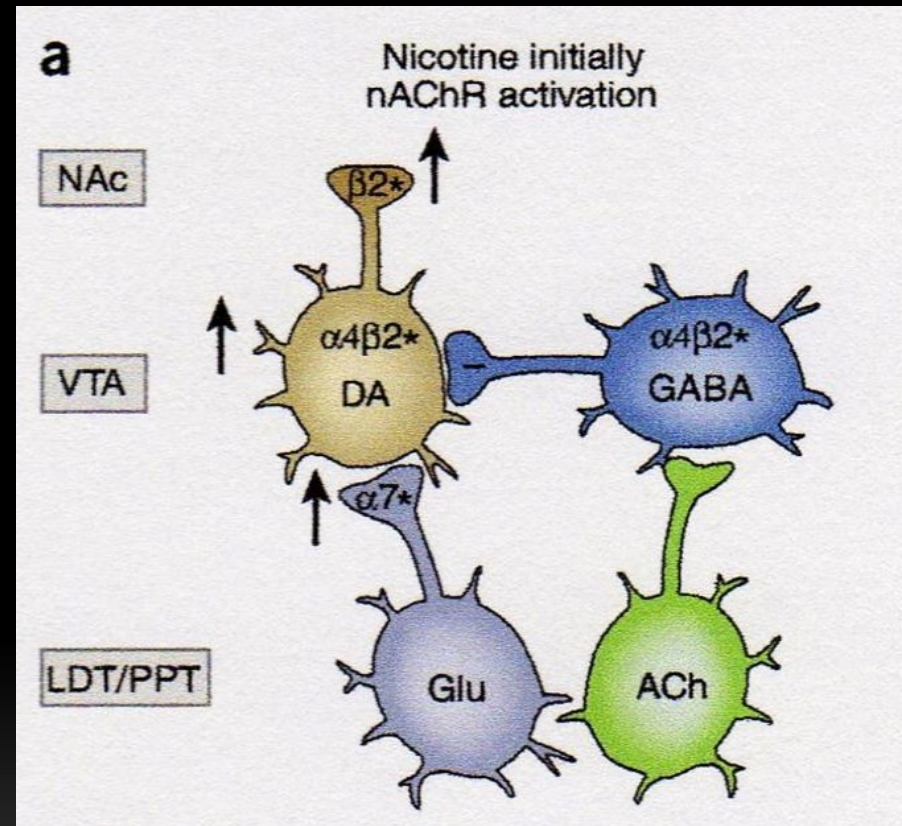
- Al fijarse el agonista al receptor, el canal se abre (conformero abierto) permitiendo el pasaje de cationes, como el sodio (Na^+), el potasio (K^+) y en menor proporción el calcio (un 10 % de la corriente que se genera), por el poro del canal.

- El receptor $\alpha_4\beta_2$ es el tipo predominante en el cerebro humano y el principal mediador de la **dependencia** nicotínica (knock out de β_2 elimina autoadministración)
- El receptor α_7 está involucrado en la transmisión sináptica rápida y tiene rol en **APRENDIZAJE** y el craving por señales sensoriomotoras

- ESTADOS DEL RECEPTOR:
 - Estado de reposo. Inactivo. Canal cerrado.
 - Estado activado (por el agonista) con el canal abierto
 - Estado desensibilizado, posterior a la activación. Canal cerrado. Refractario a la activación por el agonista

Eventos inducidos por Nicotina en ATV. 1) Iniciales

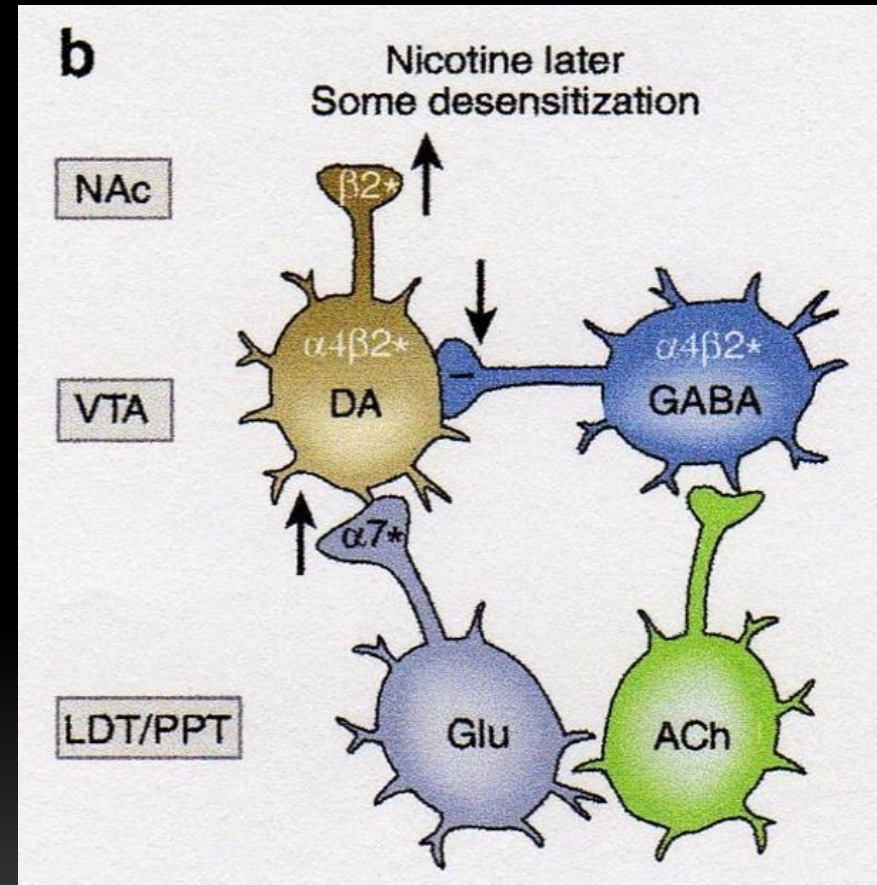
- Acción sobre $\alpha_4\beta_2$ activa directamente transmisión **DOPAMINÉRGICA**.
- Acción sobre α_7 presinápticos promueve transmisión **GLUTAMATERGICA**.
- La coincidencia de acción glutamatérgica presináptica y el aumento del firing postsináptico aumenta la probabilidad de **POTENCIACION SINAPTICA** (LPT).
- El input colinérgico del Tegmento pedunculo pontino y laterodorsal excita interneuronas Gabaérgicas.



Eventos inducidos por Nicotina en ATV.

2) Tardíos (Niveles bajos sostenidos de nicotina)

- Los receptores $\alpha_4\beta_2$ se desensibilizan (alta afinidad)
- Los receptores α_7 presinápticos NO se desensibilizan (baja afinidad)
- Predomina la acción Glutamatergica mediada por los α_7
- Disminuye la inhibición que ejercían las interneuronas gabaérgicas.
- Se mantiene en consecuencia actividad dopaminérgica alta sostenida.



Neuroadaptaciones a la exposición repetida de nicotina

- Después de unos minutos los receptores $\alpha_4\beta_2$ se desensibilizan acompañándose de up regulation de dichos receptores. Esto se relaciona con tolerancia
- Los síntomas de abstinencia se correlacionan con que el receptor que estaba desensibilizado recupera sensibilidad en ausencia de nicotina (como ocurre durante el sueño)

- 
- 
- El binding de nicotina y la desensibilización de los receptores puede aliviar la abstinencia y el craving
 - Los fumadores mantendrían este estado de desensibilización (para evitar abstinencia) con la frecuencia de fumar y el mantenimiento de las concentraciones plasmáticas de nicotina.
 - También podrán obtener cierto nivel de reforzamiento con las señales asociadas por condicionamiento cuando los efectos nicotínicos estarían desensibilizados.



Las conductas de búsqueda de droga inducidas

Craving tipo I

- la misma **droga**
- **estímulos asociados** (señales) por apareamiento con la droga
- un **estresor** agudo

Craving tipo II

- Estado de **abstinencia** prolongada luego del retiro de una droga consumida crónicamente