

Adicciones:

Adicciones y Epigenética

Una reflexión enfocada a la Etapa de Adolescencia

Jara C.¹, Acuña L.²

Agradecimientos: Álvaro Lemus³

Resumen

Reconociendo al adolescente como grupo prioritario en la investigación del desarrollo de las dependencias y como población a quien van dirigidos los esfuerzos de prevención respecto de las adicciones, en este artículo se describen algunos fenómenos considerados actualmente relevantes en la comprensión de la relación entre esta etapa del ciclo vital humano y el establecimiento de la dependencia a sustancias. Así, se describen en este trabajo preliminar temas emergentes como la neuroplasticidad y la epigenética, y temas de más largo aliento como las vías de neurotransmisión y las distinciones clínicas en las adicciones.

Palabras clave: adolescente, fisiopatología, revisión, Trastornos Relacionados con Sustancias.

Summary

Recognizing the adolescent as a priority group in the investigation of the development of the dependencies, and as a population to whom the efforts of prevention respect to the addictions are directed, in this article some phenomena considered currently relevant in the understanding of the relationship between this stage of the human life cycle and the establishment of substance dependence are described. This preliminary study describes emerging issues that have been studied recently, such as neuroplasticity and epigenetics, as well as topics that have been investigated for a long time, such as neurotransmission pathways and clinical distinctions in addictions.

Keywords: adolescent, physiopathology, review, Substance-Related Disorders.

Introducción

La adolescencia es quizás el periodo vital de mayor preocupación por parte de los investigadores en el terreno de las adicciones desde hace largo tiempo y desde diversos puntos de vista, que van desde la Biología Molecular hasta los modelos sistémicos. Al mismo tiempo, la población adolescente constituye el blanco de buena parte de las políticas públicas que reconocen como expectativa la prevención de las dependencias en cuanto materia social prioritaria (Valenzuela, 2010; Abitz et al, 2017). Estas consideraciones son el punto de partida de este artículo que tiene como propósito compartir algunos tópicos que nos parecen relevantes para una puesta al día en la comprensión del desarrollo y establecimiento de las adicciones en la adolescencia, poniendo énfasis en los aspectos epigenéticos.

Neuroplasticidad

Neuroplasticidad es la potencialidad del sistema nervioso de modificarse para formar conexiones nerviosas en respuesta a la información nueva, la estimulación sensorial, el desarrollo, la disfunción o el daño. Suele asociarse a las manifestaciones que tienen lugar en la infancia, pero su influencia va más allá y puede hacerse presente a lo largo de toda la vida de la persona. Pese a la noción de continuidad y de identidad (Torrent, 2016), el cerebro no detiene su cambio en el tiempo en relación con sus propios programas biológicos intrínsecos y la interacción con el medio ambiente (Bueno i Torrens, 2018).

Hay diversos componentes bioquímicos y fisiológicos detrás de un proceso de neuroplasticidad y esto lleva a diferentes reacciones biomoleculares químicas, genómicas y proteómicas que requieren de acciones intra y extra neuronales para generar una respuesta neuronal. Durante la adolescencia asistimos a la maduración de numerosas capacidades mentales que van desde lo motor hasta lo valórico pasando por la adaptabilidad social, todo esto asociado a los cambios neuroendocrinos propios de esta etapa (Bueno i Torrens, 2018; Siegel & Berástegui, 2017; Siegel, 2017).

1. Médico Psiquiatra, COSAM Independencia, COSAM Conchalí.
2. Médico Psiquiatra, Instituto Psiquiátrico Horwitz Barak, COSAM Independencia.
3. Psicólogo, Jefe PAI COSAM Independencia.

Epigenética

La epigenética hace referencia, en un sentido amplio, al estudio de todos aquellos factores no genéticos que intervienen en la determinación de la formación del individuo; ha sido definida también como *los cambios heredables en la expresión génica que ocurren sin una alteración en la secuencia de nucleótidos del ADN*. Se dirige a estudiar cómo el contexto influye en la expresión génica. Incluye entonces factores epigenéticos tanto *internos* (dinámica celular y tisular por ejemplo) como *externos* (temperatura, humedad y muchos otros).

Pretende explicar por qué los organismos vivos *expresan* unos genes y *silencian* otros, para conformar así sus características físicas particulares y la susceptibilidad de desarrollar determinadas enfermedades, trasfondo de conceptos como el de *órganos diana* (Corbera, 2017).

La evidencia empírica sugiere que en las bases biológicas de la conducta adictiva se involucra un complicado entramado entre diversos sistemas de neurotransmisión, incluyendo a los sistemas dopaminérgico, serotoninérgico, opiáceo y gabaérgico. El consumo agudo de sustancias induce la activación de partes del SNC como las vías mesolímbica y mesocortical, los núcleos del rafe y la amígdala, en tanto que el sistema de recompensa estaría asociado con el núcleo accumbens a quien se ha relacionado con la sensación subjetiva gratificante. Tras el consumo repetido de drogas aparece el fenómeno de *neuroadaptación* que depende del tipo de sustancia consumida, donde los cambios inducidos se acompañan de cambios en el núcleo celular que alteran los fenómenos de transcripción, sobre todo el CREB y el δ Fos B (Vallejo y Leal, 2012).

Las drogas o sustancias modulan la expresión de genes implicados en la plasticidad neuronal por medio de modificaciones *epigenéticas* y, posiblemente, del ARN – transcriptasa reversa– (Raele, 2019). En última instancia, se alteran las cascadas de señalización intracelular y los circuitos neuronales implicados en los cambios de larga duración asociados con la adicción (Nestler y Lüscher, 2019). Estos cambios en el cerebro, por supuesto, están relacionados estrechamente con las características intrínsecas del organismo –edad, patologías asociadas, género, herencia– como también con la autodeterminación y la responsabilidad que gatilla el consumo.

La exposición repetida a la droga o sustancia en un usuario vulnerable genéticamente y en un entorno psicosocial desfavorable, llevaría a la adicción o dependencia (Waisman y Benabarre, 2017). La memoria asociativa actuaría en conjunto con la expresión génica para generar cambios en las conductas y guardar y mantener las conductas así generadas a través de la plasticidad sináptica (Vallejo y Leal, 2012).

Tabla 1:

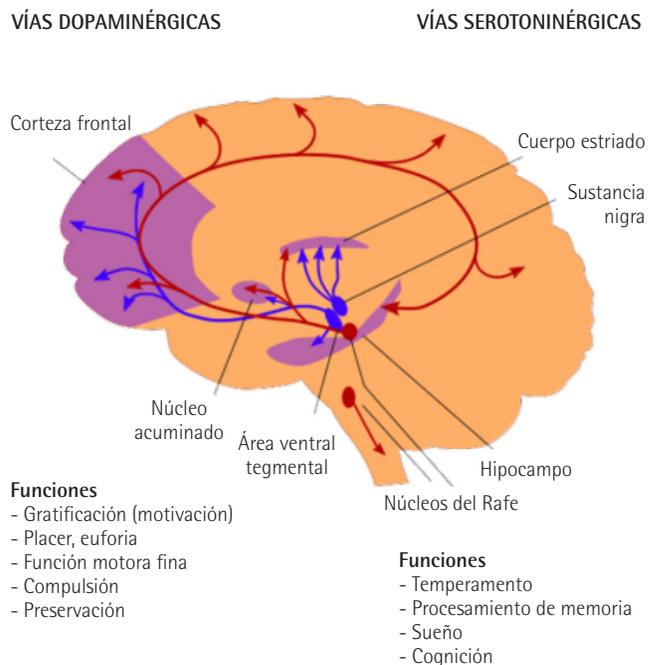
Localización neurobiológica por imágenes funcionales de fenómenos adictivos

Fenómeno	Localización atribuida
Adicción	Corteza órbito-frontal, circunvolución cingulada anterior y corteza frontal.
Craving	Amígdala e Hipocampo. Circuito talámo-órbitofrontal y cingulado anterior.
Uso compulsivo	Circuito talámo-órbitofrontal y cingulado anterior.
Abstinencia	<i>Opiáceos y estimulantes</i> . Áreas mesolímbica, amígdala, amígdala extendida, locus coeruleus, sustancia gris periacueductal e hipotálamo.

(adaptado de Vallejo y Leal, 2012)

Figura 1:

Diagrama de las vías dopaminérgicas y serotoninérgicas (adaptado del original de Nessa Los de junio 2010)



Las vías dopaminérgicas incluyen diversos subtipos de receptores con distintos mecanismos y localizaciones: esto ha despertado el interés de los investigadores pues explicaría fenómenos como la variación en las manifestaciones clínicas de condiciones que involucran esta vía (Beggiato et al, 2017; Ortner et al, 2017), así como existe creciente evidencia de que distintos alelos de

Tabla 2:

Generalidades de los receptores dopaminérgicos (*adaptado de Neurotransmisión en el SNC, Universidad Complutense de Madrid, 2019*)

Característica	D1	D2
Transducción de señal	D1 y D5 se acoplan a Proteína Gs.	D2, D3 y D4 se acoplan a Gi.
Localización en la sinapsis	D1 es postsináptico, incluye a D1 y D5.	D2 es autorreceptor, incluye a D2, D3 y D4.
Distribución	D1 es mucho más abundante que D2 y se localiza en toda región de innervación dopaminérgica.	D2 se localiza preferentemente en cuerpo estriado, núcleo accumbens, uniones interneuronales colinérgicas y en los quimiorreceptores que median el vómito.

algunos de los receptores se relacionarían con el desarrollo de resiliencia (Nitsu et al, 2019).

La adicción produce gradualmente y la adolescencia es una etapa muy sensible. En este estadio el desarrollo del cerebro experimenta cambios significativos con la denominada poda sináptica:

«[...] proceso de regulación neural que facilita un cambio en las estructura del SNC con reducción del número total de neuronas con el fin de establecer configuraciones sinápticas más eficientes. A menudo se utiliza este concepto para asociar los procesos de maduración del comportamiento y de la inteligencia cognoscitiva.»

(Abitz et al, 2017)

Los cambios que ocurren en este período lo hacen más susceptible al efecto de las sustancias, y contribuye a la vulnerabilidad adolescente y a desarrollar una conducta adictiva al probar las drogas o sustancias (Lozano, 2014). Es en esta etapa donde se desarrollan las *Redes Neuronales* necesarias para los juicios y respuesta propias de la etapa adulta, como también para la regularización de emociones.

Finalmente, se ha descrito que los niños y adolescentes que presentan cambios o disfunciones en las regiones córtico-frontales o tendencias a las conductas de búsqueda novedosa o altos niveles de impulsividad, tienen mayor riesgo de conductas de abuso (Juárez, 2019). A continuación se cita la tipología planteada por Cloninger (1996) para definir dos grandes patrones de consumo y dependencia de alcohol. Se destaca al respecto que los pacientes Cloninger II se encuentran con mayor frecuencia en la adolescencia o adultez temprana:

Tabla 3:

Tipología de Cloninger (formas de alcoholismo). *Adaptado de Cloninger, Sigvardsson & Bohman. Type I and Type II Alcoholism: An Update. Alcohol Health & Research World. Vol. 20, No. 1, 1996*

Característica	Alcoholismo tipo I	Alcoholismo tipo II
Factores de riesgo	Genético y ambiental	Predominantemente genético
Distribución por sexo	Afecta a hombres y mujeres por igual	Afecta más a los hombres
Edad de inicio usual	Después de los 25 años	Antes de los 25 años
Problemas comunes relacionados con el alcohol	Pérdida de control sobre el beber, sentimientos de culpa, progresión en la severidad del consumo	Incapacidad para abstenerse, se asocia a riñas y detenciones, usualmente no hace progresión

La palabra **adicción** proviene de la Antigua Roma, época en la que si un sujeto no podía pagar una deuda entregaba su vida como adicto, es decir, como *esclavo* que de este modo salía de su condición de deudor entregando su libertad como pago (SENDA). Como dice Lourenço (2011):

«...el usuario puede ser llevado a una adicción motivado por la idea o impresión de que las sustancias o conductas adictivas pueden conseguir experiencias de placer o tranquilidad, experiencias excepcionales que son como alcanzar el Paraíso o el Nirvana [...] por el contrario, sabemos que el consumo tiene un inicio pero no parece tener un final, un hambre de carácter insidioso y progresivo que no parece poder ser saciado ni mitigado»

Los pacientes con dependencia tienden a atribuir su consumo a elementos externos a ellos, a veces, de un modo casi mágico metafórico. Así es posible escuchar sentencias como *«...es el diablo que se me mete...»*, sugiriendo la importancia de la percepción e interpretación que ellos tienen sobre su consumo y a la promoción de la internalización de su capacidad de control.

Cuadros afectivos

En relación a los cuadros afectivos, la adicción se ha considerado como un factor de riesgo epigenético para el desarrollo de una Enfermedad Bipolar, donde los equivalentes al polo maníaco se expresan clínicamente como irritabilidad, impulsividad, toma de decisiones de riesgo y cambios bruscos de humor y de apetito (Waisman y Benabarre, 2017).

Conclusiones

Resulta fundamental la evaluación e intervención de acuerdo a las características psicosociales en las que se desenvuelve el

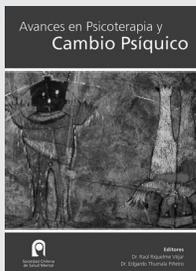
adolescente pues, en cuanto no se desarrolle este consumo o más se distancie de la adolescencia —aproximándose a la adultez temprana— la exposición tanto a tabaco como a alcohol, se hace menos probable que se consoliden los fenómenos de dependencia (Olivencia, Cangas y Ojeda, 2003).

Los primeros contactos de los adolescentes con las sustancias suelen ser las drogas *legales* (tabaco y alcohol) para pasar luego a las drogas ilícitas *blandas* (THC, anfetaminas) y finalizar con las *drogas duras* (Cocaína, PBC), fenómeno que se designa como *escalada*. Aunque es habitual que los pacientes dependientes hayan pasado por esta secuencia, no tiene necesariamente que ser el único camino de quienes las prueban por primera vez (Olivencia, Cangas y Ojeda, 2003). No obstante y ponderando sólo desde el punto de vista biológico, en abstinencia de sustancias y con un tratamiento adecuadamente llevado se puede propiciar la activación de factores de crecimiento neuronal, generados por la neuroplasticidad, que contrarresten el efecto deletéreo de las drogas o sustancias.

El inicio de consumo de drogas puede considerarse multifactorial: influido por factores familiares donde el concepto de *control parental* toma relevancia, factores relativos a amistades, a factores personales (Olivos, 2003) y a factores culturales tales como medios de publicidad, estilos de celebración de los acontecimientos importantes, competitividad, valoración del éxito rápido, ideas acerca de la convivencia familiar, uso adecuado del tiempo libre (Olivencia, Cangas y Ojeda, 2003) y tal vez a la filosofía de la vida actual (Naranjo, 2015).

Surge así la prevención como factor fundamental para educar y propiciar los medios para detener el consumo en esta etapa del Ciclo Vital Personal y Familiar (Florenzano, 1994). La prevención se ha dirigido a cuatro factores considerados relevantes como son: la familia, los factores relativos al ambiente educacional, la relación con el grupo de pares y el uso adecuado del tiempo libre en un esfuerzo integrativo (Inga et al, 2009).

“AVANCES EN PSICOTERAPIA Y CAMBIO PSÍQUICO”



Este libro reúne a destacados especialistas chilenos y extranjeros en el intento de dilucidar los mecanismos y factores que promueven el cambio en las personas.

Los Editores son psiquiatras, iniciaron juntos sus estudios de Medicina en la Universidad de Chile, en 1969. Se han interesado especialmente en el trabajo en Salud Mental. El Dr. Riquelme primero como director del Hospital Psiquiátrico de Putaendo y posteriormente como Director del Instituto Psiquiátrico "Dr. José Horwitz Barak", mientras el Dr. Thumala formó y coordinó los tres primeros centros de salud mental comunitarios intersectoriales en el SSMO en la década de los 80. Paralelamente, ambos han ejercido como psicoterapeutas. El Dr. Riquelme formándose como psicoanalista y el Dr. Thumala como terapeuta familiar y luego como terapeuta grupal psicoanalítico.

Número de páginas: 464

Bibliografía

- Abitz, Maja Et Nielsen, Rune Et Jones, Edward Et Laursen, Henning Et Græm, Niels Et Pakkenberg, Bente. (2007). Excess of Neurons in the Human Newborn Mediodorsal Thalamus Compared with That of the Adult. *Cerebral cortex* (New York, N.Y. : 1991). 17. 2573-8. 10.1093/cercor/bh1163.
- Beggiato, S., Borelli, A. C., Borroto-Escuela, D., Corbucci, I., Tomasini, M. C., Marti, M., ... Ferraro, L. (2017). Cocaine modulates allosteric D2-1 receptor-receptor interactions on dopamine and glutamate nerve terminals from rat striatum. *Cellular Signalling*, 40, 116-124. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2017.09.007>
- Bueno i Torrens, D. (2018). *Cerebroflexia: el arte de construir el cerebro*. Barcelona: Plataforma. Quinta edición.
- Cloninger, Sigvardsson Et Bohman. Type I and Type II Alcoholism: An Update. *Alcohol Health Et Research World*. Vol. 20, No. 1, 1996
- Corbera, E (2017). Bioneuroemoción: un método para el bienestar emocional. Editorial El Grano de Mostaza.
- BIREME / OPS / OMS. Descriptores en Ciencias de la Salud: DeCS [Internet]. ed. 2017. Sao Paulo (SP): 2017 [actualizado 2017 May 18; citado 2017 Jun 13]. Disponible en: <http://decs.bvsalud.org/E/homepagee.htm>
- Florenzano, R. (1994). *Familia y Salud de los Jóvenes*. Ediciones Universidad Católica de Chile, pp. 16- 17, 83, 91-94.
- Garcés-Vieira MV, Suárez-Escudero JC. Neuroplasticidad: aspectos bioquímicos y neurofisiológicos. *Rev CES Med* 2014; 28(1): 119-132.
- Inga Dóra Sigfúsdóttir, Thorolfur Thorlindsson, Álfgeir Logi Kristjánsson, Kathleen M. Roe, John P. Allegrante, Substance use prevention for adolescents: the Icelandic Model, *Health Promotion International*, Volume 24, Issue 1, March 2009, Pages 16-25, <https://doi.org/10.1093/heapro/dan038>
- Juárez, G. J. (2019). La huella del placer. Ciudad de México: Editorial El Manual Moderno.
- Lourenço Antonio (2011). *Adicciones. Paraísos o infiernos : La dura vida de los adictos y el camino de regreso a la sobriedad*. Editorial iUniverse.
- Lozano Vicente, Agustín. (2014). Teoría de Teorías sobre la Adolescencia. *Ultima década*, 22(40), 11-36. <https://dx.doi.org/10.4067/S0718-22362014000100002>
- Naranjo, Claudio (2015). *Sanar la civilización: Llevar la transformación personal a la sociedad a través de la educación y la integración de la familia intrapsíquica*. Ediciones La Llave.
- Nessa los (2010). Vías de dopamina y serotonina (diagrama vectorial). Recuperado de <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Dopamine-serotonin-essvg> [CC BY-SA 3.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/>)]
- Nestler Erick, Luscher Christian. The molecular basis of drug addiction: linking epigenetics to synaptic and circuits mechanisms. *Neuron* 2019, 102, April 3:48-59.
- Niitsu, K., Rice, M. J., Houfek, J. F., Stoltenberg, S. F., Kupzyk, K. A., Et Barron, C. R. (2019). A Systematic Review of Genetic Influence on Psychological Resilience. *Biological Research For Nursing*, 21(1), 61-71. <https://doi.org/10.1177/1099800418800396>
- Olivencia, J, Cangas, A, Et Ojeda, L. (2003). Las adicciones en adolescentes: claves para prevenirlas y afrontarlas : una guía para padres. Málaga: Arguval.
- Olivos, Patricio (2003). Nuevos sujetos postmodernos, ¿nuevas patologías?, ¿nuevos pacientes? En *Trastornos de Personalidad, hacia una mirada integral*. Sociedad Chilena de Salud Mental. p 189-204.
- Ortner, N. J., Bock, G., Dougalis, A., Kharitonova, M., Duda, J., Hess, S., ... Striessnig, J. (2017). Lower Affinity of Isradipine for L-Type Ca²⁺ Channels during Substantia Nigra Dopamine Neuron-Like Activity: Implications for Neuroprotection in Parkinson's Disease. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 37(28), 6761-6777. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2946-16.2017>
- Raele, Florencia (2019). *Medicina ancestral y epigenética*. Argentina, Editorial Planeta.
- Sánchez Freire, P., Herrera Martínez, M., Et Rodríguez Rivas, M. (2013). ¿Sabes qué es la epigenética? *Medicentro Electrónica*, 17(1), 40-42.
- Siegel, D. J. (2017). *La mente en desarrollo: cómo interactúan las relaciones y el cerebro para modelar nuestro ser*. Bilbao: Desclée de Brouwer.
- Siegel, D. J., Et Berástegui, M. (2017). *Tormenta cerebral: el poder y el propósito del cerebro adolescente*. Barcelona: Alba.
- Torrent, R. (2016). *Positioning: descubre el arte de habitarte a ti mismo*. Córdoba: Arcopress.
- Valenzuela, E. (2010). Política de drogas: en búsqueda de un equilibrio. *Centro de Políticas Públicas UC*, 5(37).
- Vallejo Ruiloba y Leal Cercós (2012). *Tratado de Psiquiatría*. Madrid: Editorial MARBAN.
- Waisman Campos, M., Et Benabarre Hernández, A. (2017). *Adicciones: uso de sustancias psicoactivas y presentaciones clínicas de la enfermedad adictiva*. Editorial Panamericana.