

El Residente

REVISIÓN-OPINIÓN

Enriquecimiento ambiental y drogas de abuso

Nayeli Páez Martínez*

RESUMEN. El enriquecimiento ambiental es un modelo preclínico que busca mimetizar condiciones positivas de la vida. Este modelo tiene el potencial de reducir la progresión y los síntomas de diversos trastornos del sistema nervioso central. Investigaciones recientes han puesto de manifiesto que el ambiente enriquecido también juega un papel importante tanto en la vulnerabilidad en el consumo y el efecto reforzante de las drogas, así como en la reducción de efectos asociados a la adicción a estas sustancias. A nivel clínico se cuenta con aproximaciones farmacológicas y conductuales en los programas para el tratamiento de adicción a drogas; sin embargo, todavía es necesaria la búsqueda de nuevas herramientas que lleven a aumentar el éxito de estos programas. De esta manera, los estudios sobre los efectos del enriquecimiento ambiental pretenden servir de base para aumentar nuestros conocimientos en el desarrollo del proceso adictivo, así como en el diseño de nuevas aproximaciones terapéuticas para el tratamiento de las adicciones.

Palabras clave: Enriquecimiento ambiental, drogas de abuso, vulnerabilidad, efecto terapéutico.

ABSTRACT. Environmental enrichment is a preclinical model that pretends mimic positive life conditions. This model has been able to reduce the progression and the symptoms of different central nervous system disorders. Recent investigations have shown that environmental enrichment plays an important role in the vulnerability in the intake and reinforce effects of abused drugs, as well as in the reduction of addiction-related effects. At the clinical level pharmacological and psychological approaches in cessation programs are used; however it is still necessary to look for new strategies that help to increase the success of these programs. Environmental enrichment studies pretend to extend our knowledge about the addiction process and to be a useful tool in the design of new therapeutical approaches for addiction treatment.

Key words: Environmental enrichment, addiction, drugs of abuse, vulnerability, therapeutic effect.

Introducción

La adicción se define como una enfermedad cerebral recurrente que se caracteriza por el uso y la búsqueda compulsiva de drogas, a pesar de las consecuencias perjudiciales.¹ En México, la adicción a drogas es un problema de salud pública, se ha incrementado de un 5% observado en 2002 a

un 5.7% en el 2008.² Sin duda, uno de los objetivos de la investigación en el área de las adicciones es la búsqueda de tratamientos para ayudar a prevenir y suspender el abuso de sustancias. Con este enfoque, en este artículo se presentan algunos estudios preclínicos sobre los efectos que se han obtenido con el enriquecimiento ambiental en modelos animales de adicción.

* Sección de Postgrado e Investigación, Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional. Dirección de Neurociencias, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz.

Dirección para correspondencia:

Dra. Nayeli Páez Martínez

Sección de Postgrado e Investigación, Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional

Plan de San Luis y Díaz Mirón. Col. Santo Tomás, CP 11340. México, D.F. México. Tel.: + 52 (55) 4160-5116

Fax: + 52 (55) 5655-9980 E-mail: npaez@ipn.mx

Recibido: 1 de julio del 2012.

Aceptado con modificaciones: 30 de julio del 2012

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/elresidente>

Neurobiología de la adicción

En términos generales, las drogas son sustancias químicas que alteran la comunicación cerebral, interfiriendo en la vía en la que las neuronas normalmente envían, reciben y procesan la información.³ Algunas drogas pueden activar a las neuronas debido a que su estructura química es muy similar a la de los neurotransmisores endógenos.^{1,3} Así, por ejemplo, la cocaína, las anfetaminas y las metanfetaminas tienen una estructura similar a la dopamina, serotonina y noradrenalina; el THC (delta-9-tetrahidrocannabinol), un ingrediente activo de la marihuana, se parece a la anandamida y al 2-araquidonilglicerol; la heroína tiene una estructura que se superpone a la de las endorfinas y encefalinas; por su parte, el LSD se asemeja al neurotransmisor serotonina.³ Aunque estas drogas son estructuralmente similares a las sustancias químicas cerebrales, éstas no activan a las células nerviosas de la misma manera como lo hacen los neurotransmisores endógenos, lo que lleva a la transmisión de un mensaje anormal a través de la red neuronal.¹ Con el uso repetido y frecuente de las drogas, el cerebro se adapta y compensa las señales equivocadas mediante la alteración en la producción de copias de genes, los niveles de proteínas, las vías de señalización para producir neuroadaptaciones, las cascadas de señalización transduccional, la producción de proteínas, la morfología celular, las redes neuronales y la actividad de regiones específicas del cerebro.³ (Para una información detallada sobre los mecanismos de acción de las drogas ver Huerta-Rivas y Cruz, 2011.)⁴

De manera adicional, la mayoría de las drogas de abuso, de manera directa o indirecta, activan al sistema de reforzamiento cerebral aumentando los niveles de dopamina. Este sistema asegura que repitamos las actividades que mantienen la sobrevivencia (ingesta de agua, alimento, conducta sexual y maternal) asociándolas con un efecto placentero. Al activarse este sistema de manera natural, el cerebro «nota» que algo importante está sucediendo y «que necesita recordarlo», además de que

«nos enseña» a repetir la conducta. Debido a que las drogas de abuso estimulan el mismo circuito, nosotros aprendemos a abusar de las drogas de la misma manera.¹ De hecho, se ha demostrado que las drogas de abuso causan la liberación de dopamina de dos a 10 veces más que la cantidad liberada por reforzantes naturales (ingesta de agua, alimento, conducta sexual y maternal), además de que el efecto puede durar mucho más que el producido por éstos. El efecto de reforzamiento de tal magnitud motiva fuertemente a la gente a consumir drogas una y otra vez.¹ De manera interesante, el cerebro se ajusta al aumento en los niveles de dopamina produciendo menos dopamina o reduciendo el número de receptores que reciben sus señales.⁵ Como resultado, la actividad del circuito de recompensa puede llegar a ser anormalmente bajo, reduciendo la capacidad para experimentar cualquier placer.¹ En el periodo de abstinencia, el cerebro adaptado está hiperreactivo, comparado con el estado previo al uso de drogas. De esta forma emergen estados de ansiedad, irritabilidad, disforia, alteraciones en el ciclo sueño-vigilia, estrés, además de otras alteraciones físicas y psicológicas.³

Factores que predisponen el abuso de drogas

Algunos de los elementos que están involucrados en el uso, el abuso y la adicción a drogas son los factores ambientales y los genéticos.³

La vulnerabilidad al abuso de drogas asociada a una predisposición genética se ha observado, por ejemplo, con estudios de tomografía de emisión de positrones. En estos trabajos se ha encontrado que existen diferencias en la población general en los niveles de receptores al neurotransmisor dopamina del tipo D2; así mismo, estos receptores se han asociado con el efecto placentero al consumir una droga. De manera específica, las personas con niveles bajos de receptores percibieron al metilfenidato, una sustancia similar a la cocaína, como placentera en tanto que aquellos individuos con niveles elevados la perciben como no placentera.⁶

El medio ambiente es, sin duda, uno de los factores de mayor influencia respecto al uso de drogas. De manera particular, el uso de sustancias psicoactivas puede estar alentado por la indiferencia o aceptación de los padres al uso de drogas, así como el acceso a ellas. Los hogares caóticos con problemas afectivos, la carencia de unión con los padres, el abuso sexual o físico, la necesidad de aceptación social y la presión de los amigos son factores que pueden disparar y mantener el consumo de drogas.³ En este sentido, algunos estudios preclínicos han encontrado por ejemplo que los factores ambientales pueden modificar los niveles de receptores dopaminérgicos, además de que estos cambios pueden estar asociados al consumo de drogas como la cocaína.⁷

Modelos animales de adicción

Existen diferentes modelos preclínicos en los que se evalúa el efecto de las drogas, así como su potencial adictivo.

En el modelo de autoadministración, los animales (roedores o primates no humanos) son colocados en cajas de Skinner, en las cuales al apretar una palanca los animales se inyectan automáticamente una dosis de la droga por vía intravenosa. En este tipo de modelo se evalúa tanto el consumo como la motivación al consumo de una droga.

El modelo de preferencia espacial condicionada consiste en una caja con dos compartimientos, diferenciados tanto por el color como por la textura de las paredes y el piso. Las drogas con potencial adictivo (reforzante) llevan a que los animales permanezcan durante mayor tiempo en los compartimientos asociados a ellas.

Sensibilización conductual. En este modelo se mide el incremento progresivo en la actividad locomotriz seguida de la administración repetida de una droga.

Tratamientos para la adicción a drogas

El tratamiento intenta ayudar a los individuos adictos a detener la búsqueda y el uso compulsivo de la droga. De esta manera, el tratamiento de la

adicción puede incluir la terapia farmacológica y la terapia psicológica o la combinación de ambas.

La terapia farmacológica es un importante elemento en el tratamiento de muchos pacientes. Por ejemplo, la metadona y la buprenorfina son efectivas para ayudar a los pacientes adictos a la heroína y otros opioides. La naltrexona también es efectiva para algunos individuos adictos a opioides y pacientes con dependencia al etanol. Otros medicamentos para la dependencia a alcohol incluyen el acamprosato, el disulfiram y el topiramato. Para personas adictas a nicotina, la terapia de reemplazo de nicotina (tales como parches y goma de mascar) o una medicación oral (tal como bupropión y vareniclina) pueden ser componentes efectivos en el tratamiento.⁸

La terapia psicológica puede ser de tipo individual o de grupo, terapia cognitivo conductual y manejo de contingencias, entre otras. La terapia conductual puede estar dirigida hacia un cambio en la motivación del paciente, proveer incentivos por la abstinencia, construir habilidades para resistir el deseo compulsivo «*craving*» por el uso de drogas, enseñar vías para prevenir y evitar recaídas y ayudar a los individuos a hacer frente a la recaída si ésta ocurre, además de reemplazar actividades dirigidas al uso de drogas por actividades constructivas y reforzantes, mejorar las habilidades para resolver problemas y facilitar el mejoramiento de las relaciones interpersonales.⁸

Sin duda, la investigación científica básica ha sido fundamental en el desarrollo de conocimiento sobre la etiología y la neurobiología de la adicción, lo que ha llevado a nuevos enfoques en las estrategias de tratamiento.³

Enriquecimiento ambiental

El enriquecimiento ambiental se refiere a un modelo preclínico en el que, mediante las condiciones de alojamiento, se facilita la estimulación sensorial, cognitiva y motora de los animales, con relación a condiciones estándar de alojamiento.⁹

En general, los animales enriquecidos son mantenidos en cajas y en grupos grandes con la oportunidad de mantener interacción social. El ambiente

incluye objetos (como juguetes y túneles) que varían en composición, forma, tamaño, textura, olor y color; estos objetos se cambian periódicamente para estimular la curiosidad del animal y la exploración. De manera adicional, a los animales se les da la oportunidad de tener actividad física mediante ruedas para ejercicio voluntario.⁹⁻¹¹

Al final de los años 40, Hebb fue el primero en proponer al enriquecimiento ambiental como un concepto experimental. Él reportó anecdóticamente que las ratas que se llevó a su casa como mascotas mostraron mejor comportamiento con relación a sus congéneres que fueron mantenidos en el laboratorio.¹⁰

Las primeras evidencias de que la estimulación ambiental pudiera tener efectos benéficos en trastornos del sistema nervioso central se obtuvieron en modelos de la enfermedad de Huntington en ratones transgénicos. En este estudio inicial se encontró que el enriquecimiento ambiental retrasaba el inicio de la enfermedad de Huntington. Posterior a éste, se desarrollaron una amplia gama de estudios donde se evaluó el efecto del enriquecimiento en otros modelos animales de trastornos cerebrales.¹² De esta manera, en modelos de enfermedad de Alzheimer se demostró que el enriquecimiento ambiental aumenta el aprendizaje y la memoria. En los modelos de enfermedad de Parkinson hubo un aumento en la resistencia para presentar la enfermedad, así como la recuperación de la función motora. En modelos de epilepsia se observó un incremento en la resistencia a las crisis y una reducción en el déficit en actividad exploratoria y aprendizaje espacial. Además, el enriquecimiento ha mostrado aumentar la memoria en varios modelos de aprendizaje, como el laberinto de agua y el laberinto en T.^{9,10}

Efectos neuronales del enriquecimiento ambiental

En los estudios iniciales se evaluaron los efectos de la estimulación ambiental sobre parámetros tales como peso total cerebral y el contenido total de DNA o RNA o la proteína total cerebral. Subsecuentemente, muchos estudios mostraron que la estimulación ambiental produce

varias respuestas plásticas en el cerebro adulto, que van desde parámetros bioquímicos a aumentos en la complejidad dendrítica (que incluye un incremento en la ramificación y longitud dendrítica, el número de espinas dendríticas y el tamaño de las sinapsis en algunas poblaciones neuronales), la neurogénesis hipocámpal y la integración de estas nuevas neuronas en circuitos funcionales.^{9,10}

Durante el desarrollo, los factores de crecimiento proveen una señal extracelular importante para regular la proliferación y diferenciación de las células troncales y las células progenitoras en el sistema nervioso central. De manera interesante, la exposición a un ambiente enriquecido aumenta la expresión de factor de crecimiento neuronal (NGF), factor neurotrófico derivado de cerebro (BDNF) y factor neurotrófico derivado de células gliales (GDNF).^{10,12} Además, el enriquecimiento también incrementa la expresión de proteínas sinápticas, tales como la proteína vesicular presináptica sinaptofisina y la proteína posináptica de densidad 95 (PSD-95). El enriquecimiento también induce alteraciones en la expresión de subunidades de los receptores NMDA (N-metil-D-aspartato) y AMPA (ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiónico), los cuales son responsables de la transmisión glutamatérgica;⁹ incrementa la expresión del gen para el receptor a serotonina 5-HT_{1A} y aumenta los niveles de acetilcolina, así como la actividad del sistema opioide.¹⁰

El enriquecimiento ambiental en modelos animales de adicción

Del número de personas que experimenta los efectos de sustancias psicoactivas sólo un pequeño porcentaje desarrolla el uso compulsivo típico de la adicción. Como se mencionó anteriormente, aunque los antecedentes genéticos son relevantes, la historia de vida y los factores ambientales junto con las características personales pueden jugar también papeles importantes en el desarrollo de la adicción a drogas.¹¹ De esta forma, la investigación científica ha estudiado la participación de la manipulación ambiental,

mediante el ambiente enriquecido, como mecanismo de protección y tratamiento contra los efectos de las drogas.¹¹ Siendo, en este último caso, las recaídas es el reto más importante en las intervenciones terapéuticas.¹³

El enriquecimiento ambiental como mecanismo de protección contra el desarrollo de adicción

En este tipo de protocolos experimentales, los animales se alojan en un ambiente enriquecido durante varias semanas o meses y posteriormente se les da acceso al consumo de drogas (autoadministración), se le entrena a distinguir ambiente asociado con los efectos de las mismas (preferencia espacial condicionada), o se evalúa el efecto de la sustancia sobre la actividad motriz (sensibilización). Con este tipo de aproximación experimental se ha observado que el enriquecimiento ambiental reduce la autoadministración de anfetamina, cocaína y etanol en ratas.¹⁴⁻¹⁶ De igual forma, los efectos reforzantes de la morfina y la heroína se encuentran disminuidas en ratones bajo ambiente enriquecido, comparados con ratones en condiciones de alojamiento estándar, donde el enriquecimiento previene la preferencia espacial asociada a estas drogas.^{17,18} Así mismo, el enriquecimiento ambiental reduce la conducta de sensibilización en animales expuestos a cocaína.¹⁹ De manera adicional, los ratones alojados en ambiente enriquecido presentan una menor respuesta de activación a la actividad motora tras la inyección de cocaína y nicotina, al compararlos con ratones alojados en condiciones estándar.^{20,21}

El enriquecimiento ambiental como modelo terapéutico en las conductas relacionadas a la adicción

En este tipo de experimentos se analiza principalmente la búsqueda compulsiva de los animales en el consumo de drogas, ya sea disparada por inyecciones de dosis bajas de ésta (*priming*), por la presentación de pistas asociadas con la droga (como la presentación de luz y un sonido) o por

estímulos ambientales estresantes (como la restricción). Bajo este protocolo experimental se ha podido observar que el enriquecimiento ambiental reduce la sensibilización a cocaína y la reinstalación de la preferencia espacial condicionada a esta sustancia. De manera interesante, el bloqueo de la preferencia espacial se observó cuando los estímulos fueron pistas asociadas con la droga y el estrés, mientras que la administración de dosis bajas de cocaína mantuvo los niveles de preferencia espacial.²² Finalmente, en un modelo de autoadministración en ratas, se ha observado que el enriquecimiento ambiental también reduce la búsqueda compulsiva por cocaína, al reducir el número de respuestas condicionadas cuando no había droga disponible.^{19,23}

En términos generales, el enriquecimiento ambiental es un modelo experimental que ha mostrado tener efectos protectores ante el consumo y el efecto reforzante de drogas, así como reducir los efectos conductuales producidos por las drogas de abuso.

Si bien resulta difícil traspolar de manera directa los resultados de los estudios de enriquecimiento ambiental en humanos, existe información que describe cómo la mejora en la calidad de vida puede llevar a reducir el consumo de drogas. Recientemente, Dell y Hopkins documentaron un programa para el tratamiento de jóvenes, entre 12 y 26 años, con adicción a inhalables²⁴. El tratamiento proporciona programas proactivos, sociales, culturales y basados en evidencia que permite mejorar la calidad de vida de los pacientes. Estos programas trabajan la recuperación de la salud, la atención a la espiritualidad, la identidad cultural, la armonía con la naturaleza y medio ambiente y el desarrollo de habilidades de liderazgo e inteligencia emocional; todo esto a través de una aproximación holística que entreteje el bienestar, físico, espiritual, social, emocional y mental del paciente, de su familia y su comunidad. Bajo este esquema de tratamiento se ha observado que de los jóvenes que atendieron el programa, de 2007 a 2009, la mitad reportaron una abstinencia completa al uso de inhalables en un seguimiento a 90 días y el 74% se mantuvieron en abstinencia

a los 180 días. Además, 84% de los jóvenes regresaron a la escuela y el 81% estuvo libre de problemas legales.²⁴

Conclusión

La adicción a drogas es una enfermedad compleja donde todavía se tiene un amplio camino que recorrer en la comprensión de los mecanismos que la desencadenan y la mantienen. En la atención a los pacientes adictos se han tenido resultados positivos con el uso de la terapia farmacológica, la psicológica y la combinación de ambas; sin embargo, se sabe que las proporciones de éxi-

to de las terapias son aún mejorables. En este sentido, la posibilidad de que las intervenciones ambientales reduzcan la vulnerabilidad y sean capaces de revertir las conductas relacionadas con la adicción resulta relevante en el diseño de estrategias terapéuticas que coadyuven en el tratamiento de pacientes con esta enfermedad.

Agradecimientos

La autora agradece a la Dra. Ethel Rubinstein por su valioso apoyo en el desarrollo del presente trabajo. Este trabajo contó también con el apoyo de los proyectos SIP-IPN.

Bibliografía

1. NIDA (National Institute on Drug Abuse). *Drugs, Brains and Behavior. The Science of Addiction*. NIDA, 2010.
2. Secretaría de Salud. *Encuesta Nacional de Adicciones*. México, 2008
3. Madras BK. Introduction. In: Madras BK, Colvis CM, Pollock JD, Rutter JL, Shurtleff D and von Zastrow M, eds. *Cell Biology of Addiction*. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2006: 1-12
4. Huerta-Rivas AG, Cruz SL. *Adicciones y memoria*. *El Residente* 2011; 6: 69-77.
5. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, Baler R, Telang F. *Imaging dopamine's role in drug abuse and addiction*. *Neuropharmacology* 2009; 56: 3-8.
6. Volkow ND. *Imaging the Addicted Brain: From Molecules to Behavior*. *J Nucl Med* 2004; 45(11): 13N-16N, 19N-20N, 22N passim
7. Morgan D, Grant KA, Gage HD, Mach RH, Kaplan JR, Prioleau O, Nader SH, Buchheimer N, Ehrenkauser RL, Nader MA. *Social dominance in monkeys: dopamine D2 receptors and cocaine self-administration*. *Nat Neurosci*. 2002; 5(2): 169-174.
8. NIDA (National Institute on Drug Abuse). *Principles of drug addiction treatment. A research-based guide*. National Institute on Drug Abuse, 2009.
9. Nithianantharajah J, Hannan AJ. *Enriched environments, experience-dependent plasticity and disorders of the nervous system*. *Nat Rev Neurosci* 2006; 7(9): 697-709.
10. van Praag H, Kempermann G, Gage FH. *Neural consequences of environmental enrichment*. *Nat Rev Neurosci* 2000; 1(3): 191-198.
11. Laviola G, Hannan AJ, Macrì S, Solinas M, Jaber M. *Effects of enriched environment on animal models of neurodegenerative diseases and psychiatric disorders*. *Neurobiol Dis* 2008; 31(2): 159-168.
12. Renoir T, Pang TY, Hannan AJ. *Effects of environmental manipulations in genetically targeted animal models of affective disorders*. *Neurobiol Dis* 2012; doi:10.1016/j.nbd.2012.04.003
13. Solinas M, Thiriet N, Chauvet C, Jaber M. *Prevention and treatment of drug addiction by environmental enrichment*. *Prog Neurobiol* 2010; 92(4): 572-592.
14. Bardo MT, Klebaur JE, Valone JM, Deaton C. *Environmental enrichment decreases intravenous self-administration of amphetamine in female and male rats*. *Psychopharmacology (Berl)* 2001; 155(3): 278-284.
15. Puhl MD, Blum JS, Acosta-Torres S, Grigson PS. *Environmental enrichment protects against the acquisition of cocaine self-administration in adult male rats, but does not eliminate avoidance of a drug-associated saccharin cue*. *Behav Pharmacol* 2012; 23(1): 43-53
16. Deehan GA Jr, Palmatier MI, Cain ME, Kiefer SW. *Differential rearing conditions and alcohol-preferring rats: consumption of and operant responding for ethanol*. *Behav Neurosci* 2011; 125(2): 184-193.
17. El Rawas R, Thiriet N, Lardeux V, Jaber M, Solinas M. *Environmental enrichment decreases the rewarding but not the activating effects of heroin*. *Psychopharmacology (Berl)* 2009; 203(3): 561-570.
18. Xu Z, Hou B, Gao Y, He F, Zhang C. *Effects of enriched environment on morphine-induced reward in mice*. *Exp Neurol* 2007; 204(2): 714-719.
19. Solinas M, Thiriet N, El Rawas R, Lardeux V, Jaber M. *Environmental enrichment during early stages of life reduces the behavioral, neurochemical, and molecular effects of cocaine*. *Neuropsychopharmacology* 2009; 34(5): 1102-1111.
20. Bezaud E, Dovero S, Belin D, Duconger S, Jackson-Lewis V, Przedborski S, Piazza PV, Gross CE, Jaber M. *Enriched environment confers resistance to 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine and cocaine: involvement of dopamine transporter and trophic factors*. *J Neurosci* 2003; 23(35): 10999-11007.
21. Green TA, Cain ME, Thompson M, Bardo MT. *Environmental enrichment decreases nicotine-induced hyperactivity in rats*. *Psychopharmacology (Berl)* 2003; 170: 235-241.
22. Chauvet C, Lardeux V, Goldberg SR, Jaber M, Solinas M. *Environmental enrichment reduces cocaine seeking and reinstatement induced by cues and stress but not by cocaine*. *Neuropsychopharmacology* 2009; 34(13): 2767-2778
23. Thiel KJ, Sanabria F, Pentkowski NS, Neisewander JL. *Anti-craving effects of environmental enrichment*. *Int J Neuropsychopharmacol* 2009; 12(9):1151-1156.
24. Dell D, Hopkins C. *Residential volatile substance misuse treatment for indigenous youth in Canada*. *Subst Use Misuse* 2011; 46(Suppl 1): 107-113.