

La ínsula en las adicciones

Eduardo Hernández-Ortiz

“Un modelo es una mentira que te ayuda a conocer la verdad.”

Howard Skipper

A lo largo de la evolución biológica se han seleccionado mecanismos conductuales en los animales que nos permiten responder de manera inmediata a las señales del ambiente. Por ejemplo, acercarnos a estímulos gratificantes o alejarnos de aquellos que comprometen nuestra seguridad. No obstante, las condiciones del ambiente no son estáticas y cambian continuamente con el tiempo, lo que obliga a los organismos a modificar su comportamiento de acuerdo con las exigencias del medio. Para lograr estas modificaciones, los animales presentamos un sistema biológico que nos permite hacer cambios duraderos en nuestra conducta como resultado de la experiencia. A este proceso biológico se le conoce como aprendizaje y representa el principal mecanismo de adaptación de los animales.

Los primeros estudios científicos que se realizaron sobre el aprendizaje derivaron de las observaciones realizadas por el fisiólogo ruso Iván Pavlov en 1904. Inicialmente, Pavlov estaba interesado en estudiar el funcionamiento del sistema digestivo en perros. Para ello medía la cantidad de saliva que producían los animales ante la presencia de ciertos alimentos. En algunas sesiones experimentales, los perros fueron expuestos al sonido de una campana antes

de la presentación de la comida y su respuesta de salivación fue medida. Después de varias repeticiones, Pavlov advirtió que los perros eran capaces de responder de manera anticipada a la entrega de comida con la sola presentación de la campana. Es decir, los perros habían asociado que el sonido de la campana predecía la presencia de comida, mostrando así un aumento en la salivación. Con estas observaciones, Pavlov había sentado las bases conductuales del aprendizaje y la memoria asociativa, incrementando el interés científico por estudiar sus mecanismos a nivel celular.

MEMORIAS DE UN ANATOMISTA ¿O LA ANATOMÍA DE LA MEMORIA?

Aunque no se conocía la estructura del sistema nervioso central cuando Pavlov estableció las bases del aprendizaje asociativo, Santiago Ramón y Cajal, un médico graduado de la universidad de Zaragoza en España, realizó aportaciones sustanciales que cambiaron la concepción sobre el funcionamiento del sistema nervioso. Ramón y Cajal implementó las técnicas de tinción de Camilo Golgi, un médico y biólogo de origen italiano que desarrolló una técnica basada en sales de plata. Con ello, Ramón y Cajal, con minucioso detalle, pudo observar las estructuras básicas de una neurona en sus preparaciones de tejido cerebral: el soma, el axón y las dendritas (Figura 1). Así, la observación detallada, combinada con su facilidad artística, le permitió a Ramón y Cajal publicar la doctrina neuronal, en la que propuso que las neuronas son células estructural y funcionalmente individuales que no están físicamente conectadas unas con otras, sino que se encuentran separadas entre sí por un espacio definido como el espacio sináptico. En estos espacios sinápticos es donde las neuronas pueden liberar moléculas mensajeras definidas e identificadas como neurotransmisores. Así, después de que Ramón y Cajal y Camilo Golgi recibieran el premio nobel por establecer las bases del funcionamiento cerebral a un nivel anatómico, nuevas interrogantes surgieron sobre los mecanismos del aprendizaje y la memoria.

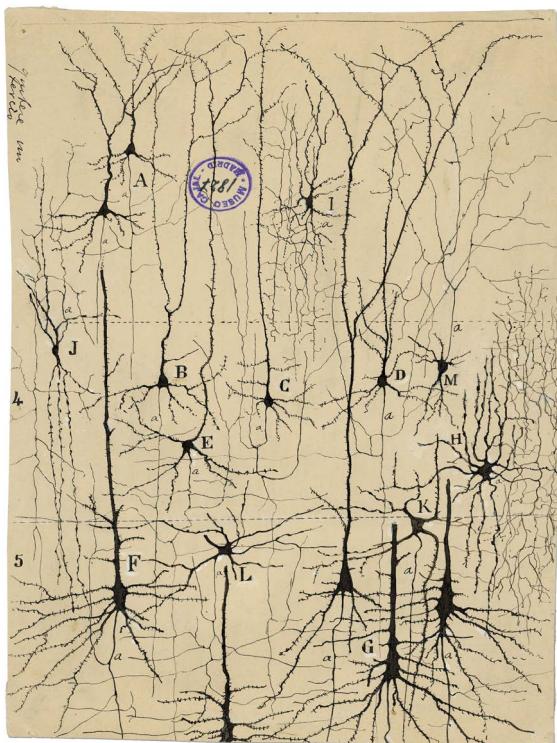


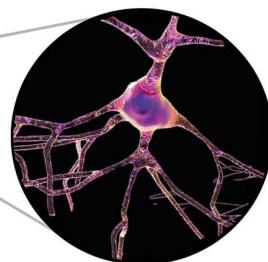
Figura 1. Ilustración realizada por Santiago Ramón y Cajal. Muestra neuronas piramidales de la corteza cerebral del humano. Se puede apreciar el cuerpo celular o soma, los largos axones y numerosas bifurcaciones denominadas dendritas. Imágenes modificadas de Cervantes.org.

Durante la primera mitad del siglo XX, Donald Hebb, un fisiólogo de origen canadiense y profesor de la Universidad de McGill, retomó las teorías que Ramón y Cajal había dejado en sus escritos. Hebb pensaba que uno de los mecanismos cerebrales que nos permiten almacenar en recuerdos, por ejemplo, los hechos de nuestra infancia, era mediante la actividad sincrónica de un número mínimo de neuronas requerido y en una configuración celular particular. Esto hacía pensar a Donald Hebb que aquellos espacios o “contactos sinápticos” que Cajal había observado bajo el microscopio tenían que ser dinámicos; es decir, las sinapsis no podían tener una configuración estática e inamovible puesto que eso limitaría la capacidad de procesamiento de la información del mundo que nos rodea. Por ello, Hebb teorizó que los espacios sinápticos tendrían que cambiar de forma y tamaño para poder almacenar los recuerdos en configuraciones particulares. Es así como estos cambios subcelulares entre los contactos sinápticos pueden fortalecerse o debilitarse a medida que dos o más neuronas, espacialmente

Cerebro humano



Aprendizaje
(Adquisición de la memoria)



Consolidación
de la memoria

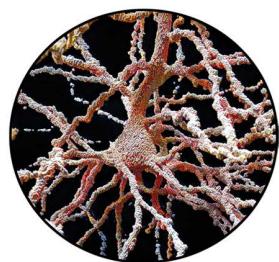


Figura 2. El aprendizaje y la formación de la memoria implican cambios celulares. A la izquierda, imagen de un cerebro humano. Cuando la información llega al sistema nervioso central puede activar áreas cerebrales particulares cuyas neuronas liberarán una molécula transmisora hacia la célula adyacente. Durante el aprendizaje, existirán cambios celulares que pueden ser transitorios o permanentes. La transición de una memoria de corto plazo a largo plazo involucra cambios en la actividad del material genético, la síntesis de nuevas proteínas y el crecimiento de los contactos sinápticos. Cuando ya se establecieron los cambios celulares y moleculares entre las neuronas, la información podrá ser evocada con mayor facilidad, manteniendo estas modificaciones celulares por largos períodos de tiempo como el crecimiento axonal y la formación de nuevos contactos sinápticos.

cercanas, se activan de manera simultánea. Cuando los contactos sinápticos se fortalecen es posible que, por ejemplo, una neurona “A” que se activa con la imagen de un automóvil y una neurona “B”, que simultáneamente se activa con el sonido de un claxon, hará que en el futuro podamos evocar inmediatamente la imagen de un automóvil con solo escuchar el sonido de un claxon. Así, Donald Hebb postuló que las neuronas, al activarse de manera conjunta, pueden establecer una relación más estrecha y agruparse en “asambleas neuronales”, es decir, un grupo de neuronas que establecen una relación anatómica y funcional más estrecha después del aprendizaje. Para que las asambleas neuronales pudieran formarse, era necesario que los contactos sinápticos pudieran ser moldeados por la experiencia cotidiana, o en palabras técnicas, más plásticos (Figura 2).

Hacia inicios de la década de los 70, Timothy Bliss y Terje Lomo realizaron experimentos similares para comprobar experimentalmente el modelo teórico propuesto por Donald Hebb, el cual también ayudaría a explicar los mecanismos del aprendizaje y la memoria. Inicialmente, Timothy Bliss trataba de concluir sus estudios para obtener su grado. Bliss presumía que sus observaciones eran el “ejemplo de un cambio plástico en una cadena neuronal que se expresa como un aumento duradero de la eficacia sináptica”.

Con sus observaciones, Bliss logró graduarse como doctor en la universidad de Oslo, deteniendo el curso de sus investigaciones en ese punto. No obstante, Terje Lomo, un fisiólogo de origen británico formado en la universidad de McGill, tenía un genuino interés por conocer los últimos descubrimientos sobre los mecanismos cerebrales del aprendizaje y la memoria. Lomo contactó a Per Andersen, quien, por fortuna, le sugirió que debía comunicarse directamente con su estudiante Timothy Bliss, ya que “tendría algo que le interesaría”. Después de una larga charla, Bliss y Lomo continuaron profundizando en sus hallazgos previos y comenzaron a utilizar conejos como modelos experimentales de laboratorio. Después de varios intentos lograron extraer una parte de la corteza cerebral para poder acceder al hipocampo, un área cerebral importante para el aprendizaje y la formación de la memoria. Retirando parte de la corteza cerebral, Bliss y Lomo introdujeron un electrodo de estimulación en una región del hipocampo mientras registraban simultáneamente la respuesta eléctrica en una región adyacente. Bliss y Lomo estimularon con pulsos eléctricos de manera repetida, observando que la magnitud de la respuesta eléctrica, además de ser más grande que la registrada antes de la estimulación a alta frecuencia, se mantenía por

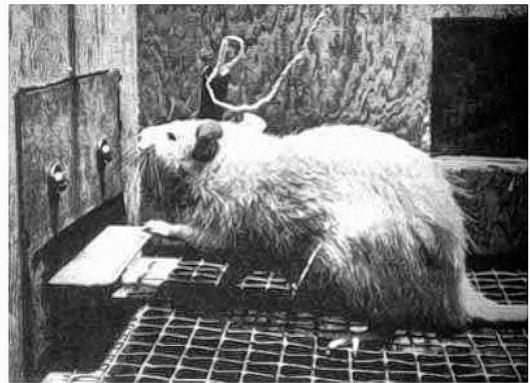
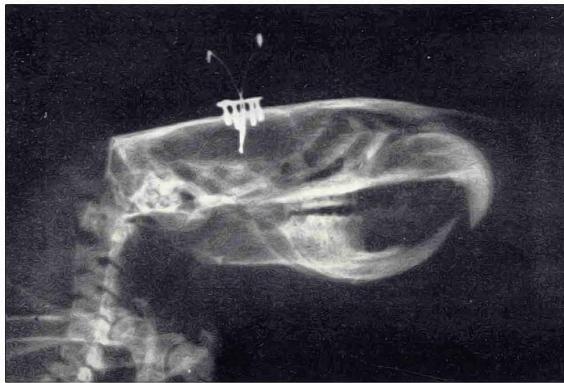


Figura 3. Los experimentos de Olds y Milner permitieron encontrar los sustratos neuronales de la recompensa y el placer. A la izquierda se muestra una fotografía con rayos X del sitio donde se implantó el electrodo de estimulación. Derecha, muestra un animal experimental utilizado por Olds y Milner en un paradigma conductual.

horas e incluso días. A este fenómeno, Bliss y Lomo lo denominaron potenciación a largo plazo, para hacer referencia al incremento en la eficiencia con la que se comunican las neuronas que forman un circuito dentro del hipocampo. El trabajo de Bliss y Lomo, además de corroborar la teoría Hebbiana, sentó las bases experimentales de la plasticidad que no solo ocurre en el hipocampo, sino que años después se demostró que también ocurre en muchos otros circuitos cerebrales durante el aprendizaje y la formación de la memoria.

UN HITO EN EL SENDERO: EL CIRCUITO DE LA RECOMPENSA

Los modelos experimentales que se utilizan en los laboratorios de neurociencia nos han permitido no solo entender los mecanismos básicos del aprendizaje y la memoria, sino que también son relevantes para la comprensión de los trastornos y las enfermedades mentales. Un ejemplo de ello fueron los experimentos realizados por Olds y Milner, quienes, de manera un poco accidental, encontraron lo que más tarde se definiría como parte del circuito de la recompensa en el cerebro. James Olds, un joven investigador situado en el instituto de neurología en Montreal, comenzó a trabajar con Donald Hebb a principios de la década de los años 50. Olds pensaba que la motivación es uno de los factores que nos

permiten aprender nuevas tareas con mayor facilidad, por lo que se interesó en descubrir los fundamentos neurobiológicos del aprendizaje motivado. James Olds, por su parte, sabía que las neuronas pueden comunicarse mediante pulsos pequeños de actividad eléctrica, mejor conocidos como potenciales de acción. Así, Olds trató de simular este fenómeno de manera artificial implantando electrodos fijos en áreas particulares del cerebro de roedores de laboratorio. Después de su recuperación, Olds registraba los efectos en su comportamiento mientras recibían pulsos de corriente eléctrica.

Peter Milner, quien llevaba tiempo trabajando con Hebb, realizaba experimentos similares y buscaba interrumpir el aprendizaje en las ratas mediante la estimulación eléctrica. De manera accidental, Milner colocó el electrodo de estimulación en una zona diferente a la planeada y, para su sorpresa, las ratas mostraron un comportamiento repetitivo donde buscaban obtener más estimulación eléctrica. Olds, al tener conocimiento sobre sus hallazgos, contactó a Milner para realizar una serie de experimentos más sistemáticos donde colocaron electrodos de estimulación en diferentes áreas del cerebro. En sus experimentos, las ratas tenían acceso a una palanca que podían presionar si la estimulación eléctrica les resultaba en un efecto positivo. Perplejos, observaron que las ratas aprendían rápidamente a presionar la palanca y podían autoestimularse eléctricamente de manera casi desproporcionada (Figura 3).

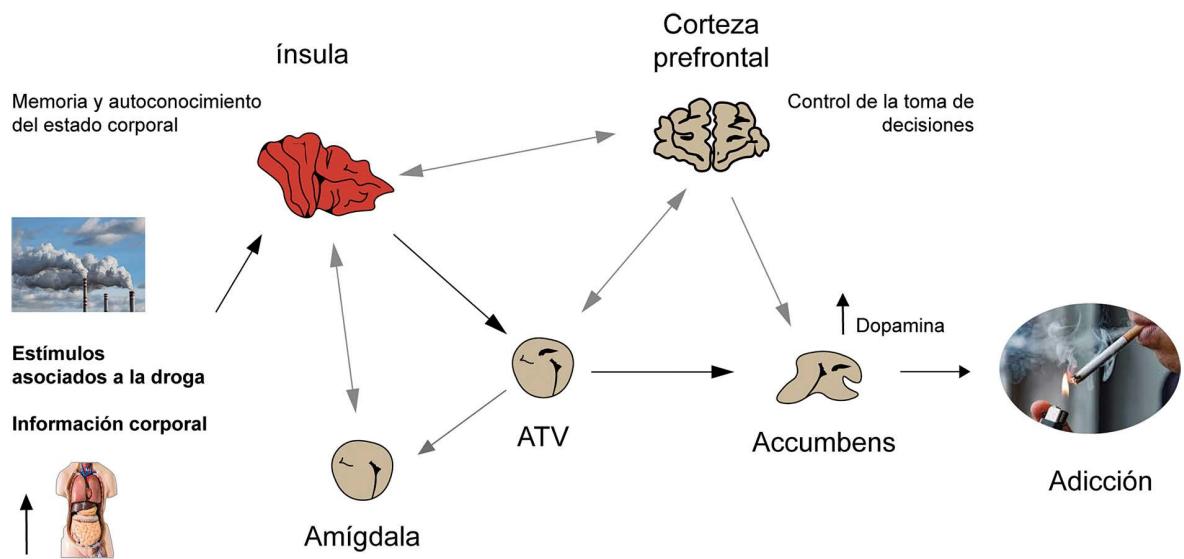


Figura 4. Muestra los núcleos centrales del circuito de la recompensa. La información del ambiente asociada al consumo de drogas y los estados corporales también relacionados pueden aumentar la actividad de la insula. Cuando eso pasa, el individuo puede percibir su estado corporal y desencadenar la búsqueda de la droga mediante su comunicación con otras áreas del circuito de la recompensa, motivando su búsqueda y su consumo.

Olds y Milner interpretaron esas observaciones como estados de placer o recompensa que la estimulación eléctrica les generaba a las ratas. Algunas de ellas presionaron más de 2,000 veces la palanca en intervalos relativamente cortos, dejando incluso de comer o beber. Olds y Milner acababan de descubrir parte de lo que tiempo después se denominó el circuito de la recompensa. Hoy sabemos que esta red está conformada por diversas áreas cerebrales, como el área tegmental ventral (ATV), el núcleo accumbens (NAc), la corteza prefrontal, el hipocampo, la amígdala y, más adelante, la insula. Todas estas áreas, al estar fuertemente interconectadas, nos permiten controlar la motivación para realizar una acción, modular la ingestión de estímulos gratificantes o tomar decisiones (Figura 4).

Algunos de los núcleos cerebrales más importantes del circuito de la recompensa, como el ATV y el NAc, pueden activarse de manera simultánea durante la exposición a estímulos gratificantes, generando así una experiencia placentera en el organismo. La comida, el agua o un encuentro sexual, son recompensas naturales que activan moderadamente este circuito a través de la liberación de ciertos neurotransmisores como la dopamina. Así, la liberación controlada de dopamina puede reforzar nuestra conducta, es decir, repetir la acción que nos

permitirá obtener una respuesta con mejor éxito. En este sentido, el correcto funcionamiento de este circuito nos ha conferido a los animales la capacidad de discriminar los estímulos gratificantes de aquellos que no lo son, garantizando nuestra supervivencia. Sin embargo, también existen estímulos placenteros como las sustancias de abuso, los videojuegos o las apuestas, que activan de manera exacerbada este circuito, generando cambios celulares que repercutirán en su funcionamiento. Estas modificaciones se pueden ver reflejadas en conductas mal adaptativas como las adicciones, donde existe un consumo compulsivo de estímulos, como las drogas de abuso, con el objetivo de experimentar una sensación de placer a pesar de los efectos negativos en el organismo. Así, al igual que las ratas de Olds y Milner, las cuales dejaban de comer o beber con la finalidad de obtener más recompensa, los individuos pueden seguir consumiendo sustancias de abuso, como el alcohol o el cigarro, a pesar de las consecuencias adversas.

Actualmente, la neurociencia nos ha enseñado que las neuronas del ATV son uno de los blancos principales de estas sustancias. Al poco tiempo de soltar una bocanada de humo, por ejemplo, la

nicotina presente en el cigarrillo es absorbida rápidamente por los alvéolos pulmonares. Al estar encargados del transporte de oxígeno y estar altamente vascularizados, el transporte de la nicotina hacia nuestro cerebro será facilitado en cuestión de segundos. Las propiedades químicas de la nicotina le permiten atravesar la barrera hematoencefálica, aquel límite celular que divide al sistema nervioso central –la médula espinal y el cerebro– del resto del cuerpo. Cuando las moléculas de nicotina atraviesan la barrera hematoencefálica y llegan al cerebro, se unen a receptores nicotínicos ubicados en la superficie de las neuronas del ATV. Esta interacción puede estimular la liberación de dopamina en diversas áreas del cerebro, incluyendo el NAc, provocando una sensación subjetiva de placer en el individuo. Con el tiempo, los receptores de la dopamina que se expresan también en la superficie de las neuronas del NAc serán menos sensibles a los niveles de dopamina inicialmente liberados. Cuando estos receptores se desensibilizan, el individuo tendrá que consumir una mayor dosis de la droga para experimentar el mismo estado de placer generado al inicio. Eventualmente, muchas áreas y circuitos cerebrales también se modificarán de manera prácticamente irreversible. Estos cambios traerán como consecuencia la pérdida en el control por su consumo y una mayor sensibilidad ante los estímulos que están asociados a la droga. De hecho, estudios en humanos han mostrado que una de las principales áreas cerebrales que se afectan por el consumo recurrente de drogas es la corteza prefrontal medial (CPM). La actividad de la CPM nos permite regular diversas funciones cognitivas como la toma de decisiones, la memoria para ejecutar una tarea en particular, así como la atención. Cuando se consumen drogas de abuso repetidamente, la forma en la que las neuronas del ATV liberan dopamina sobre las neuronas de la CPM, y cómo estas la reciben, puede alterar su sensibilidad. Estos cambios en el funcionamiento de la CPM se verán reflejados en conductas impulsivas características de una adicción. Además, el

hecho de que la CPM también esté interconectada con núcleos importantes para el procesamiento emocional, como la amígdala o el NAc, puede propiciar episodios de ansiedad y depresión durante los cuadros de abstinencia, los cuales solo podrán suprimirse si se consume nuevamente la droga. Así, considerando que el consumo repetido de sustancias de abuso puede modificar irremediablemente el cerebro, sigue siendo un reto el desarrollo y la optimización de los tratamientos para el control de las adicciones.

COMO UN HURACÁN EN LA ÍNSULA

El paciente B había fumado aquella noche un cigarrillo sin saber que ese sería el último. B comenzó a fumar desde la adolescencia y, hacia la edad de 30 años, consumía poco más de 30 cigarrillos al día, todos los días. A consecuencia de su adicción, B sufrió un evento vascular cerebral cercano a los 38 años, lo cual habría marcado un antes y un después en su consumo de tabaco. B entró a urgencias durante la madrugada. Los médicos lograron contener el daño y aminorar la lesión lo más posible. Cuando B se encontraba estable, los médicos le realizaron una encuesta de rutina para evaluar sus signos cognitivos. Para su sorpresa, cuando a B le preguntaron si tenía deseos por fumar, B respondió que “había olvidado que fumaba”. Como tal, B no había olvidado el acto de fumar, sino que los médicos, al pedirle que les explicara con mayor detalle, B respondió que “su cuerpo había olvidado el impulso de fumar”. Durante su estancia en el hospital, le parecía repulsivo cualquier olor relacionado con el humo de tabaco. Su compañero de habitación solía salir a fumarse un cigarrillo por las mañanas sin despertar el más mínimo deseo en B por consumir uno solo. Incluso, B solicitó que lo cambiaron de habitación pues el humo de tabaco ahora le parecía repulsivo. Con esta información en mano, los médicos realizaron un examen anatómico más profundo para determinar qué áreas cerebrales se habían afectado a causa del evento vascular. Al finalizar el análisis, los médicos observaron que B tenía lesionada una área cerebral conocida como la ínsula.

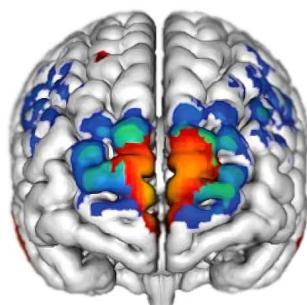
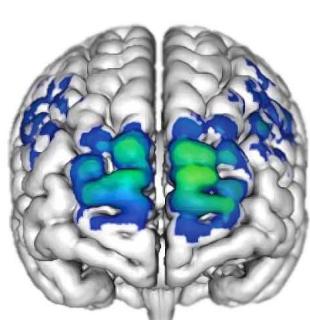
Uno de los primeros estudios que documentó casos de personas con daños cerebrales que comprometieron la función de la ínsula, reportó que los pacientes perdían el sentido del gusto. Lo interesante fue que, si sufrían daño en el hemisferio derecho, la pérdida de la capacidad gustativa solo se manifestaba en el lado izquierdo de la lengua y viceversa. Estos hallazgos se replicaron en modelos de laboratorio con roedores durante la segunda mitad del siglo XX, de manera que se obtuvieron resultados similares a las observaciones en humanos. No obstante, la evidencia acumulada en las últimas décadas ha mostrado que la actividad de la ínsula también está vinculada con el almacenamiento de experiencias gratificantes, así como en el procesamiento de las sensaciones corporales que van más allá del sentido del gusto.

Posterior al caso de B, numerosos grupos de investigación comenzaron a explorar más a detalle la función de la ínsula para comprender por qué su actividad es necesaria para el mantenimiento de una adicción. Es decir, ¿la ínsula es el lugar donde se origina el deseo por la droga? ¿Sería que B había olvidado que el cigarro le generaba cierto placer?, ¿o simplemente la capacidad para categorizar algo placentero o repulsivo se afectó por la lesión en la ínsula? La investigación experimental ha tratado de abordar estas preguntas, por lo cual se han desarrollado modelos conductuales que nos han permitido simular una adicción en los laboratorios. En un estudio, investigadores de la Universidad de Toronto, Canadá, evaluaron los efectos del bloqueo temporal de la actividad de la ínsula cuando un grupo de ratas habían aprendido a presionar una palanca para obtener droga. Inicialmente, las ratas tuvieron acceso a una palanca que aprendieron a presionar para recibir comprimidos de comida sabor dulce, en lugar de recibir estimulación eléctrica como en los experimentos de Olds y Milner. Cuando los animales habían asociado que la presión de la palanca les otorgaba la recompensa, esta fue sustituida por dosis pequeñas de nicotina vía intravenosa mediante un catéter previamente implantado en las ratas. Los investigadores infundieron bloqueadores de la actividad neuronal directamente en la ínsula de las ratas, mientras que en un grupo control independiente solo

administraron solución fisiológica. Durante la prueba conductual, observaron que las ratas administradas con el bloqueador, y no así las ratas del grupo control, disminuyeron drásticamente las presiones por la palanca. Consistente a lo que ocurre en humanos, los animales con una actividad alterada de la ínsula disminuyeron la búsqueda y el consumo de la droga, concluyendo que la integridad de la ínsula es importante para mantener la motivación por la búsqueda de drogas.

Al igual que B, la interrupción súbita en el consumo de tabaco se ha observado en muchos pacientes con lesiones en la ínsula, abriendo nuevos enfoques para el tratamiento de las adicciones dirigidos a intervenir su actividad. No obstante, para el desarrollo y la optimización de estos tratamientos es necesario conocer con mayor detalle la conectividad anatómica y la función de cada uno de los circuitos que conectan a la ínsula con las demás áreas del cerebro. Esto ha sido posible gracias al desarrollo de técnicas avanzadas como la optogenética. Durante las dos últimas décadas, diversas áreas como la biología molecular y la genómica nos han permitido modificar genéticamente las neuronas con el objetivo de activar o inhibir un grupo de ellas con una alta resolución temporal mediante pulsos de luz. Así, numerosos grupos de investigación comenzaron a esclarecer la conectividad anatómica entre la ínsula y las demás áreas del cerebro. Estos estudios han demostrado que la corteza insular está altamente interconectada con áreas del circuito de la recompensa, las mismas que fueron observadas por Olds y Milner. De hecho, un estudio realizado por investigadores del Instituto de Fisiología Celular de la UNAM, en México, mostró que la inhibición del circuito entre la ínsula y el ATV en roedores puede bloquear el reconocimiento de un contexto asociado a los efectos gratificantes de una droga de abuso. Mientras que un trabajo realizado en el Instituto Nacional de Drogas de Abuso, en Baltimore, Estados Unidos, observó que bloquear la actividad del circuito neuronal entre la ínsula y la amígdala, interrumpe la recaída por la droga en un modelo experimental de laboratorio. En

Estimulación magnética transcraneal



Corteza insular

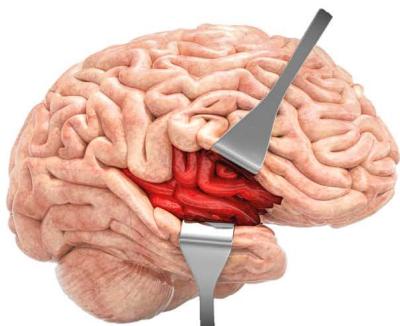


Figura 5. Muestra las áreas cerebrales que son estimuladas mediante EMT a la izquierda. Se observa al centro el área de la corteza prefrontal que es estimulada en los ensayos de EMT y, lateralmente, la actividad de la insula. Imagen modificada de Zangen (2021).

este sentido, la teoría del procesamiento interoceptivo propone que las sensaciones corporales que se generan durante el consumo de una droga pueden representarse en la corteza insular mediante patrones específicos de actividad. De manera simultánea, también las señales exteroceptivas, es decir, la información del contexto presente en el momento en que se ingieren drogas, también genera patrones únicos de actividad en la ínsula. Esta convergencia de la información, según la teoría, podría dar lugar a que un estímulo externo previamente asociado a los efectos de la droga pueda ser suficiente para evocar el deseo de experimentar nuevamente las sensaciones corporales gratificantes que inducen las drogas de abuso. Por ello, modular la actividad de los diferentes circuitos que se originan en las neuronas de la ínsula podría disminuir tanto la magnitud de las sensaciones placenteras que se experimentan durante el consumo de drogas –por ejemplo, bloqueando el circuito insular-ATV–, como la intensidad de los estados negativos que promueven la recaída –mediante la inhibición del circuito insular-amígdala–. En este contexto, comprender con mayor precisión cómo la actividad de la ínsula interactúa con diferentes áreas cerebrales mediante diferentes circuitos, podría ofrecer nuevas perspectivas terapéuticas para el control de los trastornos generados por el consumo de drogas desde un enfoque neurobiológico.

Gracias a los avances conceptuales y tecnológicos del siglo XIX y XX, ahora podemos estimular

algunas áreas cerebrales en humanos para controlar ciertos trastornos neuronales, como las adicciones, utilizando técnicas no invasivas. Una de ellas es la estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMT), la cual utiliza campos magnéticos para activar zonas específicas de manera controlada. Dependiendo de la frecuencia con la que se aplique un campo magnético, el efecto sobre un área puede incrementar o disminuir su actividad. Así, investigadores en la Universidad de Israel han desarrollado un tratamiento utilizando EMT, que consistió en estimular repetidamente la corteza prefrontal y la ínsula (Figura 5).

Durante cada sesión, a los participantes les mostraban imágenes asociadas al consumo de tabaco con el objetivo de inducir la actividad cerebral que provoca el deseo. De esta manera, “cuando un circuito está activo, es más probable que cambie” –comenta Zangen, responsable del estudio. Al ser más vulnerable, es posible que la información almacenada en un código neuronal se altere, lo cual se busca pueda resultar en una interrupción en la búsqueda de la droga. Valiéndose de esta propiedad, los investigadores aplicaron pulsos a alta frecuencia diariamente durante 30 minutos. Al cabo de veintiún días, el proceso fue repetido una vez por cada periodo de tres semanas. Tras mes y medio, se observó en los pacientes una reducción significativa en el deseo y la motivación por fumar. Aunque los resultados de este primer ensayo aún no son duraderos como se desea, se observaron interrupciones alentadoras en el consumo de tabaco en muchos pacientes sin mostrar lesiones en la corteza prefrontal ni la ínsula.

Así como cesa una tormenta, el deseo por el tabaco se habría desvanecido aquella noche del cuerpo de B, superando su adicción de manera involuntaria. Ahora, el desarrollo de la ciencia básica y la tecnología convergen para generar terapias no invasivas mediante la alteración controlada de la actividad cerebral de la ínsula y, por lo tanto, de toda la red de la recompensa con la que se comunica.

CONCLUSIÓN

Los descubrimientos del siglo XX han mostrado que el cerebro no es un órgano estático, sino que se encuentra en constante cambio. En tal sentido, la experiencia es uno de los factores principales que lo pueden modificar. Gracias a la capacidad plástica de nuestro cerebro es que podemos tomar decisiones o evocar la información necesaria que nos guía en el entorno. Sin embargo, otros factores, como el consumo frecuente de sustancias de abuso, puede generar cambios en su estructura que se reflejan en conductas aberrantes. Por ello, comprender que una adicción es un trastorno neurológico que resulta de estas alteraciones, y no solo la pérdida de la voluntad, puede ayudar a eliminar los estigmas y la marginación social hacia quienes lo padecen. En este sentido, las intervenciones mediante técnicas no invasivas de EMT dirigidas a la ínsula representan un nuevo blanco terapéutico prometedor en la clínica, así como una esperanza para quienes sufren de alguna adicción. El reto actual es combinar diferentes disciplinas para estandarizar los ensayos y poder generar terapias personalizadas. Finalmente, será importante tomar decisiones basadas en la evidencia experimental y recurrir a procedimientos clínicos que tengan una base científica sólida. Esto ayudará a que las personas que padecen una adicción se puedan recuperar y reintegrarse a la sociedad sin comprometer su propia integridad.

AGRADECIMIENTOS

Una expresión de gratitud al doctor Federico Bermúdez-Rattoni por sus comentarios sobre el manuscrito. Este trabajo fue financiado por la Secretaría de Ciencia, Humanidades, Tecnología e Innovación

(SECIHTI) con las becas FOINS 474, CF-2023-I-189, y DGAPA-PAPIIT-UNAM con la beca IN 213123 a Federico Bermúdez-Rattoni y CF-2023-G-518. E.H.-O. es estudiante de doctorado del Programa de Doctorado en Ciencias Bioquímicas, UNAM, y recibió la beca 810635 de la SECIHTI, México.

R E F E R E N C I A S

- Adler A (1935). Zur Topik der corticalen Geschmackssphäre. *Z. f. d. g. Neur. u. Psych.* 152:25–33. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF02865686>.
- Bliss TV and Lomo T (1973). Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol.* 232(2):331-56. DOI: <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1973.sp010273>.
- Hernández-Ortíz E, Luis-Islas J, Tecuapetla F et al. (2023). Top-down circuitry from the anterior insular cortex to VTA dopamine neurons modulates reward-related memory. *Cell Reports* 42:113365. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2023.113365>.
- López-Muñoz F, Boya J and Alamo C (2006). Neuron theory, the cornerstone of neuroscience, on the centenary of the Nobel Prize award to Santiago Ramón y Cajal. *Brain Res Bull.* Oct 16;70(4-6):391-405. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2006.07.010>.
- Nicoll JA (2017). A Brief History of Long-Term Potentiation. *Neuron* 93:281–290. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.12.015>.
- Naqvi NH, Rudrauf D, Damasio H and Bechara A (2007). Damage to the insula disrupts addiction to cigarette smoking. *Science* 315:531-534. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1135926>.
- Naqvi NH and Bechara A (2010). The insula and drug addiction: an interoceptive view of pleasure, urges, and decision-making. *Brain Struct Funct.* 214(5-6):435-50. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00429-010-0268-7>.
- Venniro M, Caprioli D, Zhang M et al. (2017). The Anterior Insular Cortex→Central Amygdala Glutamatergic Pathway Is Critical to Relapse after Contingency Management. *Neuron* 96:414-427.e8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.09.024>.
- Volkow ND, Michaelides M and Balser R. (2019). The Neuroscience of Drug Reward and Addiction. *Physiol Rev.* 1;99(4):2115-2140. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00014.2018>.
- Zangen A, Moshe H, Martinez D et al. (2021). Repetitive transcranial magnetic stimulation for smoking cessation: a pivotal multicenter double-blind randomized controlled trial. *World Psychiatry* 20:397-404. DOI: <https://doi.org/10.1002/wps.20905>.

Eduardo Hernández-Ortíz
Instituto de Fisiología Celular
División de Neurociencias
Universidad Nacional Autónoma de México
jorgeeduardoho@gmail.com

© Miguel Ángel Andrade. De la serie Xochipila.

