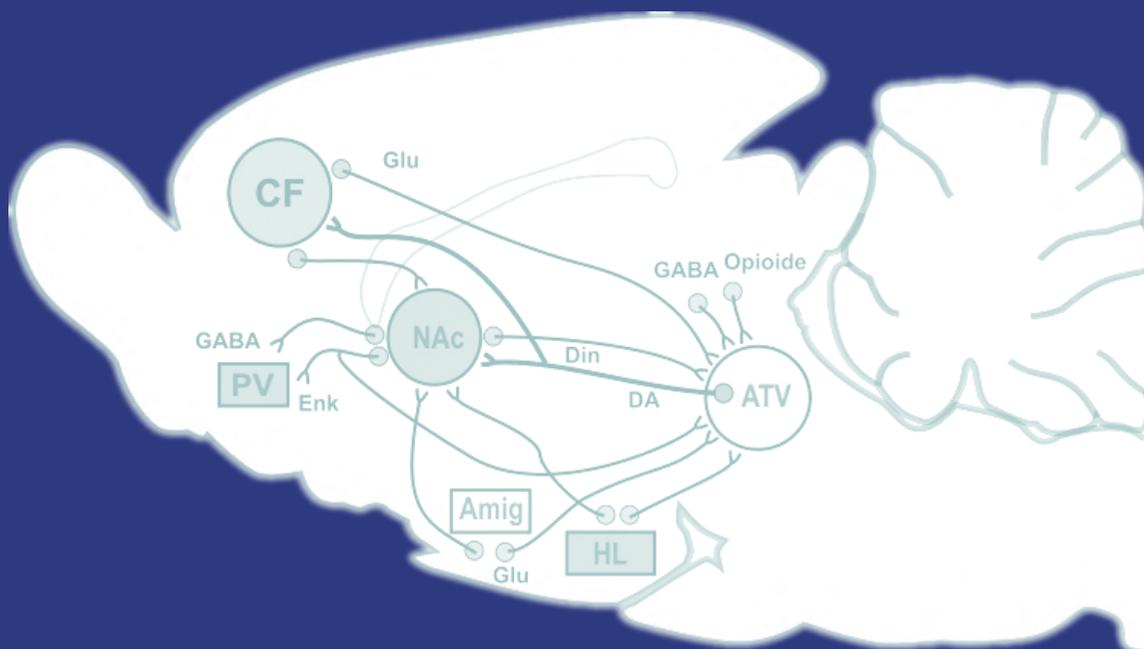




## Portafolio

¿Cómo influye la falta de sueño sobre la conducta adictiva?

Luis Angel López-Muciño,  
Ibis A. García-Torres,  
Mario E. Acosta-Hernández,  
Fabio García- García



## ¿Cómo influye la falta de sueño sobre la conducta adictiva?

### *Notes for the analysis of bias in research in Health Science*

**Luis Angel López-Muciño<sup>1</sup>, Ibis A. García-Torres<sup>1</sup>,  
Mario E. Acosta-Hernández<sup>2</sup>, Fabio García-García<sup>3</sup>**

<https://doi.org/10.25009/rmuv.2021.1.17>

#### **Introducción**

En su *Tractatus Theológico-Politicus*, Baruch Spinoza escribió que “es una ley universal de la naturaleza humana que nadie rechaza lo que considera bueno excepto por la esperanza de un bien mayor o el miedo a una gran pérdida, y que nadie soporta ningún mal excepto para evitar un mal mayor u obtener un gran bien”. En otras palabras, para Spinoza existían dos fuerzas fundamentales que dirigían la conducta humana: la búsqueda de recompensas y la evasión del castigo.

En las neurociencias, una recompensa puede definirse como aquel estímulo que se traduce en sentimiento de placer, excitación y gozo; es el componente principal del aprendizaje basado en incentivos y la realización de conductas dirigidas y consumatorias. Históricamente, las recompensas le han permitido al humano sobrevivir al conservar aquellas conductas que facilitan la obtención de alimento, agua, compañía, sexo y descendencia. No obstante, al mismo tiempo han influido en el desarrollo de conductas nocivas como la compulsión y el abuso de sustancias.

Una de las principales metas de la investigación neurobiológica es entender los cambios a nivel molecular, celular y de circuitos que medían la transición del uso

<sup>1</sup>Programa de posgrado en Ciencias de la Salud, Universidad Veracruzana.

<sup>2</sup>Técnico Académico, <sup>3</sup> Investigador Titular. Departamento de Biomedicina, Instituto de Ciencias de la Salud, Universidad Veracruzana.

ocasional y controlado de dichas sustancias a la pérdida de control en el consumo y la adicción.

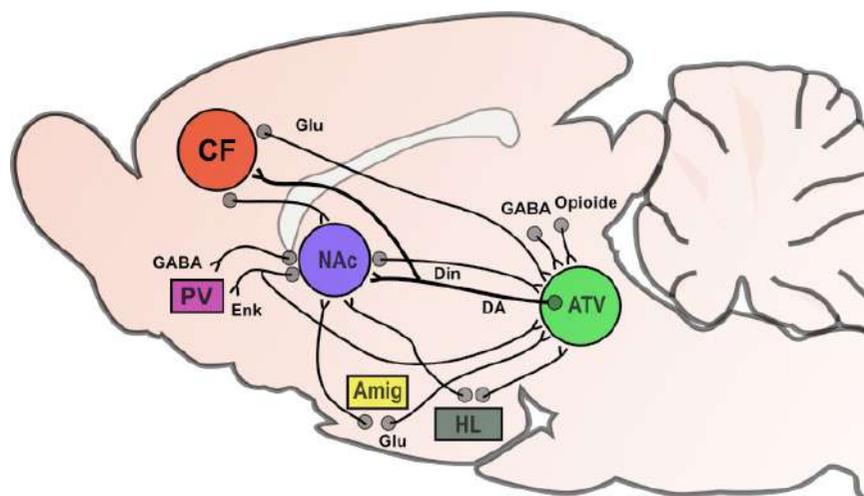
En este trabajo se explicarán las bases neurobiológicas que subyacen en la transición entre el placer y la compulsión. Posteriormente, se relacionará la influencia de la reducción de horas de sueño como factor de riesgo en el aumento en el consumo de drogas y alimentos palatables así como las bases biológicas de esta interacción.

### **Sistema de recompensa**

El sistema de recompensa está formado por todas aquellas estructuras cerebrales, vías neuronales, y neurotransmisores que participan en la motivación y reforzamiento del placer. Las estructuras que conforman este

sistema son las siguientes: área tegmental ventral (ATV), núcleo accumbens (NAc), amígdala (Amig) y regiones de la corteza frontal (CF). La dopamina (DA) y la vía dopaminérgica que surge de ATV hacia NAc han recibido la mayor atención dentro del proceso de la recompensa; no obstante, la recompensa no es un proceso unitario sino que se compone de al menos tres aspectos: el gustar (hedonía o placer), querer (deseo o proceso motivacional de la relevancia del incentivo [incentive salience]) y el aprendizaje, todos regulados por distintos neurotransmisores como el ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA), glutamato (Glu) y opioides endógenos (dinorfinas [Din] y encefalinas [Enk]) (Figura 1) (Gardner, 2011; Kringelbach & Berridge, 2017; Peciña & Berridge, 2013).

Figura 1. Representación esquemática del sistema de recompensa en un corte sagital del cerebro de rata. En este sistema existen tres circuitos: el primero es el tracto de fibras mielinizadas que corre del núcleo cama del haz medial del prosencéfalo (estructuras límbicas subcorticales anteriores al hipotálamo y el área preóptica) hacia ATV, con glutamato como su posible neurotransmisor; el segundo es uno ascendente que sale de ATV hacia NAc y que utiliza dopamina como neurotransmisor; el tercero es uno más ascendente del NAc a pálido ventral y que usa ácido gamma-aminobutírico (GABA), sustancia P y encefalina como neurotransmisores. Estos tres circuitos son modulados y reciben aferencias de una variedad de otros neurotransmisores, incluyendo acetilcolina, endorfinas, serotonina, GABA, glutamato, encefalina, dinorfina, y elementos neurales que contienen sustancia P. Abreviaturas: CF corteza frontal, PV pálido ventral, NAc núcleo accumbens, ATV área tegmental ventral, Amig amígdala, HL hipotálamo lateral.



El placer que produce la ingesta de comida, el sexo, las drogas, pasar tiempo con amigos o seres queridos, escuchar música, apreciar obras de arte e incluso largos momentos de felicidad activan de manera similar al sistema cerebral de la recompensa. Sin embargo, la activación repetida de este sistema puede inducir cambios plásticos neuronales que aumentan la sensibilidad del cerebro a señales asociadas con la recompensa, disminuyendo el autocontrol del individuo e incrementando la sensibilidad a estímulos estresantes y la disforia. Alteraciones dentro del sistema de recompensa contribuyen al desarrollo de desórdenes psiquiátricos entre los que se incluyen la adicción y la depresión (Koob & Volkow, 2016; Volkow et al., 2017; Wiss et al., 2018).

### ***Influencia del sueño sobre el sistema de recompensa***

El desarrollo de conductas compulsivas, como el abuso de sustancias, está influenciada por múltiples componentes socioculturales. Por ejemplo, desde hace algún tiempo se ha observado una relación entre la reducción de las horas de sueño y el impulso por el consumo de sustancias de abuso, así como el consumo de sustancias de abuso favorecen la presencia de periodos de insomnio (Brower, 2003; He et al., 2019; Simon et al., 2015). Lo anterior sugiere que la falta de sueño podría inducir cambios sobre estructuras que son comunes en las vías de la regulación el sueño y del sistema de recompensa, puntualmente sobre el sistema orexinérgico.

Las orexinas son neuropéptidos derivados del precursor preproorexina y se dividen en orexinas A y B (también llamadas hipocretinas 1 y 2), producidas por neuronas localizadas en el hipotálamo lateral (HL), área perifornical e hipotálamo posterior, y sus fibras se proyectan por todo el cerebro exceptuando al cerebelo. Ambos neuropéptidos producen respuestas postsinápticas excitatorias mediante unión selectiva a los receptores Ox1 y Ox2 (Ox1R y Ox2R o HCRTR1 y HCRTR2) (Barson & Leibowitz, 2017).

Las orexinas se encuentran involucradas en el consumo no homeostático de sustancias gratificantes, actuando a través de regiones límbicas extra-hipotálamicas e incrementando la concentración extracelular de dopamina dentro del sistema mesolímbico dopaminérgico (**Figura 2**). Así, se ha observado que microinyecciones de orexina A dentro del NAc shell de ratas Sprague-Dawley incrementa el consumo de chocolate en comparación con microinyecciones del vehículo en las mismas ratas (Castro et al., 2016). De igual forma, cuando orexina A es inyectada directamente en ATV de ratas macho Wistar, el consumo de sacarosa en solución aumenta en relación con el consumo observado cuando sólo se administra el vehículo (Terrill et al., 2016). Las orexinas también incrementan la motivación por la recompensa, medida con pruebas operantes de razón progresiva, cuando son administradas en los ventrículos del cerebro de ratas macho de la cepa Long Evans (Choi et al., 2010).

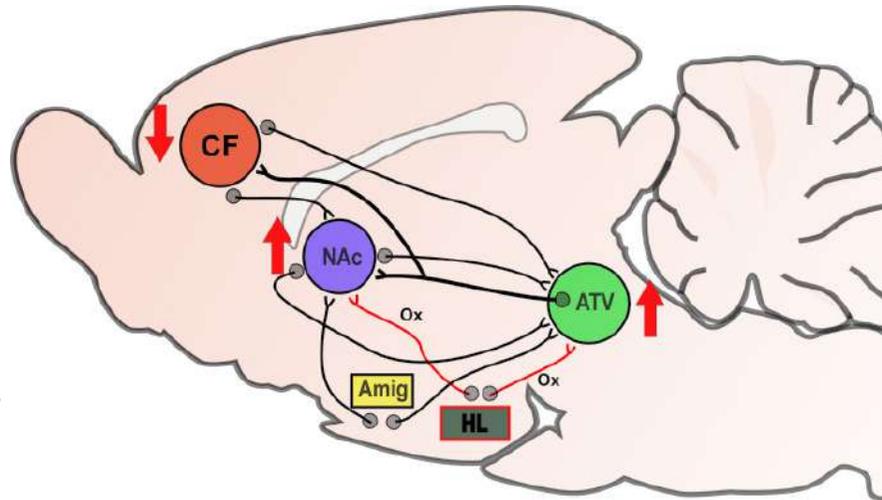


Figura 2. Representación esquemática de un corte sagital de cerebro de rata que ilustra la influencia de las orexinas (Ox) sobre la actividad de ciertas regiones del sistema recompensa. Mientras aumenta la vigilia aumenta la actividad del HL, lo cual conduce a una reducción en la actividad de la CF y un aumento en la actividad de VTA y NAc. Abreviaturas: CF corteza frontal, NAc núcleo accumbens, ATV área tegmental ventral, Amig amígdala, HL hipotálamo lateral.

**La disminución de sueño podría aumentar el consumo de alcohol y alimentos hedónicos**

Considerando lo anterior, en el laboratorio de biología de sueño del Instituto de Ciencias de la Salud se desarrolló un proyecto en el cual se evaluó el efecto de la reducción crónica de sueño en ratas a lo largo de 7 días por 4 horas, encontrando que la restricción de sueño favorece el consumo de alcohol y alimentos palatables (Figura 3).



Figura 3. Ratas macho de la cepa Wistar durante el protocolo de restricción de sueño. En esta etapa se utilizó el método de restricción por manipulación gentil, el cual consiste en mantener despiertos a los animales tocando ligeramente el dorso o la cola de la rata con un cepillo de cerdas suaves cuando se observan signos conductuales de sueño, como parpados cerrados o adoptar una postura para dormir.

En ese mismo momento, las ratas estuvieron expuestas todo el tiempo a un bebedero que contenía agua y otro bebedero con una solución de alcohol al 15% (o un edulcorante, ya fuera calórico o no calórico), de tal manera que la rata podía elegir de que bebedero tomar (Figura 3 y 4). En el caso del alcohol, encontramos que la reducción de 4 horas de sueño por 7 días favorece la preferencia de la rata por el bebedero que tenía alcohol (García-García et al., 2021). En contraste, la restricción de sueño no favorece el consumo de edulcorantes. En consecuencia, la restricción de sueño sólo aumenta el consumo de algunas sustancias consideradas de abuso.

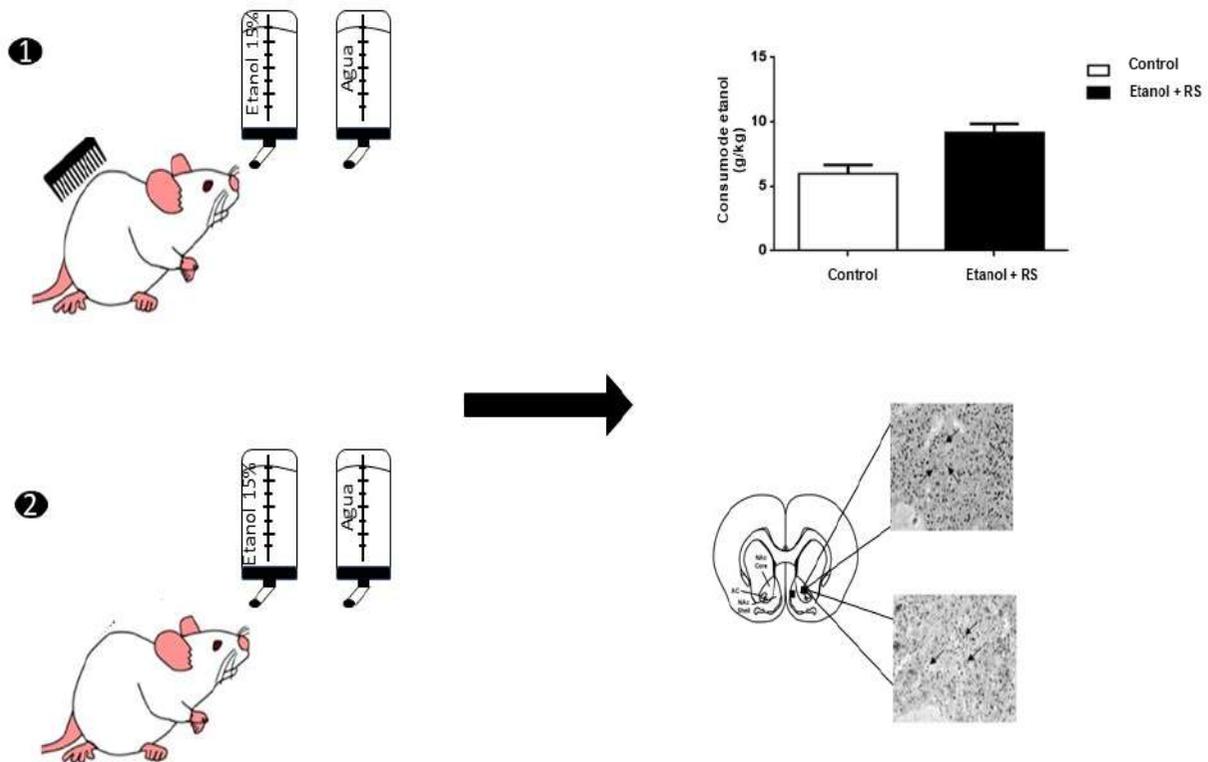
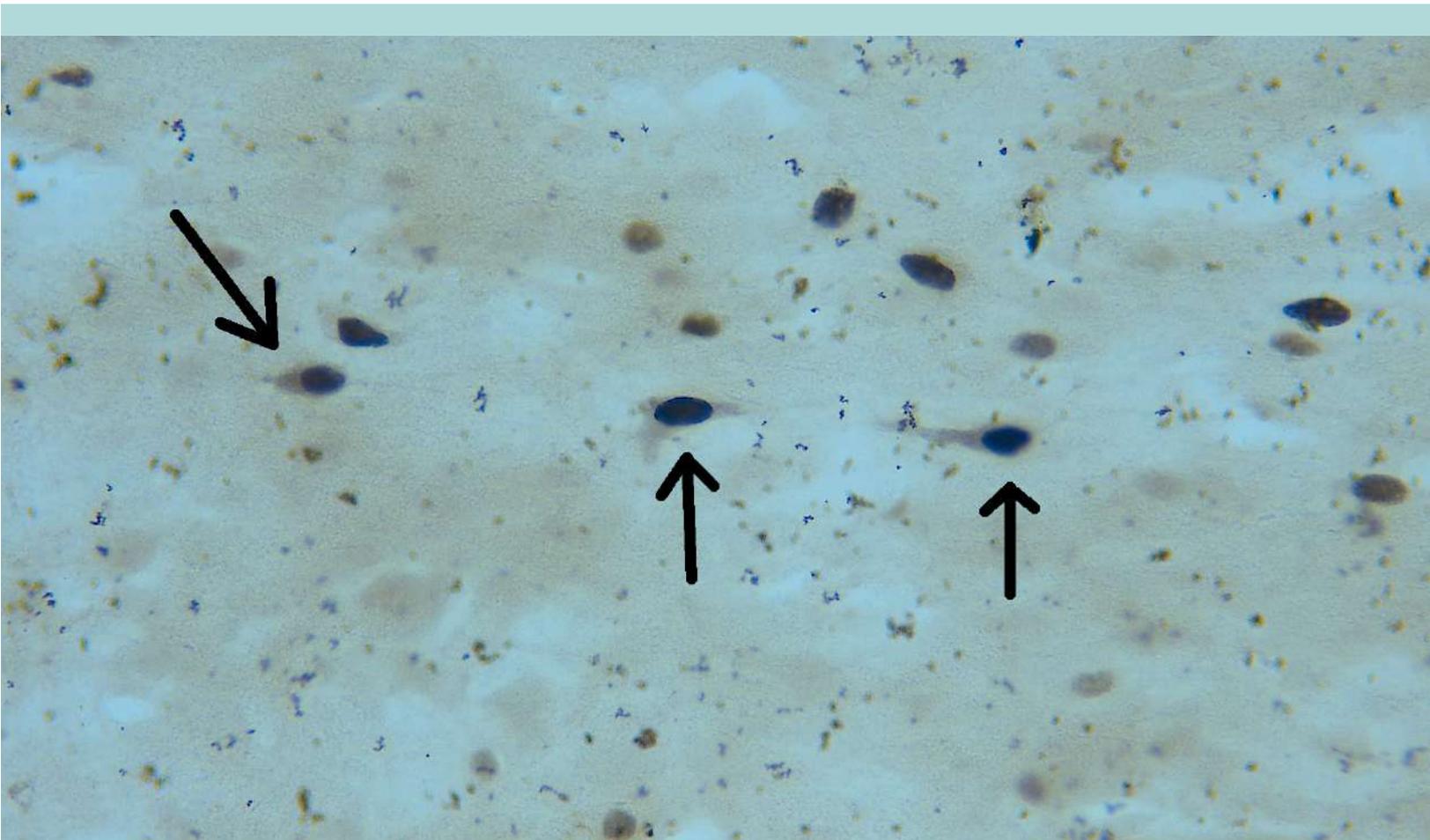


Figura 4. Diagrama del diseño experimental para la restricción crónica de sueño. Del lado izquierdo (1) se muestran el grupo con restricción de sueño (RS) (Etanol+RS), y el grupo sin restricción de sueño (2), ambos con acceso libre a dos bebederos. En la parte superior del lado derecho se muestra una gráfica en donde se puede observar la diferencia en el consumo de etanol entre ambos grupos. En la parte inferior del lado derecho se puede observar una representación esquemática de la ubicación del NAC en un corte coronal y células positivas que expresan delta FosB.

Este resultado sugiere que no dormir las horas adecuadas podría favorecer que desarrollemos preferencia por alguna droga. Para investigar que ocurre en el cerebro de estos animales se cuantificó una proteína llamada delta FosB (**figura 5**). Esta proteína pertenece a una familia de moléculas relacionadas con la expresión de genes y la promoción de eventos que favorecen la conectividad entre las neuronas, un fenómeno denominado plasticidad cerebral. Se encontró que el número de neuronas positivas a delta FosB aumentó de manera importante en el cerebro de las ratas restringidas de sueño y que consumieron más alcohol, y en aquellas áreas del cerebro asociadas a la recompensa como: corteza prefrontal, núcleo accumbens y área ventral tegmental.

Figura 5. Fotomicrografía representativa de neuronas positivas a delta FosB mediante la técnica de inmunohistoquímica, obtenida con ayuda de un microscopio óptico bajo el objetivo 40x. Las flechas negras señalan el núcleo de neuronas positivas a delta FosB.



### Conclusión

Los resultados obtenidos en el laboratorio sugieren que la reducción persistente de horas de sueño facilita el consumo de algunas sustancias adictivas como el alcohol, y potencialmente esto ocurra a través de la sensibilización del sistema cerebral de la recompensa (aumento de delta FosB). No obstante, es necesario realizar más estudios para entender las bases neuronales que subyacen en la compleja interacción entre la pérdida de sueño y el consumo de drogas, además de determinar por qué la restricción de sueño sólo aumenta el consumo de algunas sustancias de abuso y no de otras.

### Referencias

- Barson, J. R., & Leibowitz, S. F. (2017). Orexin/Hypocretin System: Role in Food and Drug Overconsumption. In *International Review of Neurobiology* (1st ed., Vol. 136, pp. 199–237). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2017.06.006>
- Brower, K. J. (2003). Insomnia, alcoholism and relapse. *Sleep Medicine Reviews*, 7(6), 523–539. [https://doi.org/10.1016/S1087-0792\(03\)90005-0](https://doi.org/10.1016/S1087-0792(03)90005-0)
- Castro, D. C., Terry, R. A., & Berridge, K. C. (2016). Orexin in Rostral Hotspot of Nucleus Accumbens Enhances Sucrose ‘Liking’ and Intake but Scopolamine in Caudal Shell Shifts ‘Liking’ Toward ‘Disgust’ and ‘Fear’. *Neuropsychopharmacology*, 41(8), 2101–2111. <https://doi.org/10.1038/npp.2016.10>
- Choi, D. L., Davis, J. F., Fitzgerald, M. E., & Benoit, S. C. (2010). The role of orexin-A in food motivation, reward-based feeding behavior and food-induced neuronal activation in rats. *Neuroscience*, 167(1), 11–20. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.02.002>
- García-García, F., Priego-Fernández, S., López-Muciño, L. A., Acosta-Hernández, M. E., & Peña-Escudero, C. (2021). Increased alcohol consumption in sleep-restricted rats is mediated by delta FosB induction. *Alcohol (Fayetteville, N.Y.)*, 93, 63–70. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2021.02.004>

- Gardner, E. L. (2011). Addiction and Brain Reward and Antireward Pathways. In *Chronic Pain and Addiction* (pp. 22–60). KARGER. <https://doi.org/10.1159/000324065>
- He, S., Brooks, A. T., Kampman, K. M., & Chakravorty, S. (2019). The Relationship between Alcohol Craving and Insomnia Symptoms in Alcohol-Dependent Individuals. *Alcohol and Alcoholism*, 54(3), 287–294. <https://doi.org/10.1093/alcalc/agz029>
- Koob, G. F., & Volkow, N. D. (2016). Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *The Lancet Psychiatry*, 3(8), 760–773. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)00104-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)00104-8)
- Kringelbach, M. L., & Berridge, K. C. (2017). The Affective Core of Emotion: Linking Pleasure, Subjective Well-Being, and Optimal Metastability in the Brain. *Emotion Review*, 9(3), 191–199. <https://doi.org/10.1177/1754073916684558>
- Peciña, S., & Berridge, K. C. (2013). Dopamine or opioid stimulation of nucleus accumbens similarly amplify cue-triggered “wanting” for reward: Entire core and medial shell mapped as substrates for PIT enhancement. *European Journal of Neuroscience*, 37(9), 1529–1540. <https://doi.org/10.1111/ejn.12174>
- Simon, S. L., Field, J., Miller, L. E., DiFrancesco, M., & Beebe, D. W. (2015). Sweet/ Dessert Foods Are More Appealing to Adolescents after Sleep Restriction. *PLOS ONE*, 10(2), e0115434. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115434>
- Terrill, S. J., Hyde, K. M., Kay, K. E., Greene, H. E., Maske, C. B., Knierim, A. E., Davis, J. F., & Williams, D. L. (2016). Ventral tegmental area orexin 1 receptors promote palatable food intake and oppose postingestive negative feedback. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 311(3), R592–R599. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00097.2016>
- Volkow, N. D., Wise, R. A., & Baler, R. (2017). The dopamine motive system: Implications for drug and food addiction. *Nature Reviews Neuroscience*, 18(12), 741–752. <https://doi.org/10.1038/nrn.2017.130>
- Wiss, D. A., Avena, N., & Rada, P. (2018). Sugar addiction: From evolution to revolution. *Frontiers in Psychiatry*, 9(NOV). <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00545>



Sujetos experimentales  
 de Biología del Sueño

Especie:	
Edad: 24 días	Peso Final:
Observaciones	


 Identificación de sujetos  
 Laboratorio de Biología

Nombre del proyecto:	
Responsable:	Edad: 24 días
No. CICAL:	Peso Final:
Peso inicial:	Seguimiento postquirúrgico
Fecha	Observaciones
16/02/2021	Bancueta
18/02/2021	Castro
19/02/2021	A. Laverde