

AYUDAS ECONÓMICAS PARA EL DESARROLLO DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN SOBRE DROGODEPENDENCIAS EN EL AÑO 2015.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Gabriel Rubio Valladolid
Número de expediente: 2015I009
Entidad: FUNDACIÓN PARA LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE
Tipo de investigación: Clínica
Nombre del proyecto: <i>Nuevas estrategias terapéuticas para mejorar el control inhibitorio de pacientes dependientes del alcohol que han sufrido experiencias traumáticas durante la adolescencia.</i>
Subproyecto del proyecto coordinador: <i>“Estudio traslacional para el tratamiento de dependientes del alcohol con experiencias traumáticas sufridas durante la adolescencia”.</i>
Coordinado con 2015I016, IP: Jorge Manzanares Robles.
Número de anualidades: 3
1ª anualidad: 44.207€
2ª anualidad: 8.000€
3ª anualidad: 20.000€
Total concedido: 72.207€
RESUMEN DEL PROYECTO:
<p>Las experiencias traumáticas sufridas a lo largo de la adolescencia constituyen un factor de riesgo para diferentes trastornos psiquiátricos y entre ellos el de la adicción a drogas de abuso como el alcohol. Hasta ahora se han realizado estudios epidemiológicos y clínicos que han constatado dicha asociación pero existen escasos estudios que se hayan centrado en las manifestaciones clínicas de la dependencia de estos sujetos y en los elementos que pudiesen explicar dicha relación. Los trabajos que han estudiado la asociación entre el estrés postraumático y la dependencia del alcohol proceden de muestras clínicas en las que la “experiencia traumática actual”, ocurrida, por tanto, durante la edad adulta y proponen que las dificultades en la regulación emocional pueden estar en la base de dicha asociación. Ahora bien, últimamente se está prestando atención a la relevancia que pueden tener los mecanismos del control inhibitorio en la etiopatogenia de la dependencia del alcohol en individuos que han sufrido experiencias traumáticas durante la adolescencia. Nuestro grupo de trabajo, junto a otros grupos internacionales, ha obtenido resultados que apuntan a que estas experiencias traumáticas podrían incrementar la vulnerabilidad para la adicción al alcohol mediante la sensibilización de los mecanismos de refuerzo cerebral y también por la presencia de factores de impulsividad que dificultan el control de la conducta de consumo.</p> <p>Nuestra hipótesis es que los sujetos que hayan tenido experiencias traumáticas durante la adolescencia, al experimentar el consumo de alcohol, tendrían un mayor riesgo para adicionarse al alcohol debido a: a) una mayor sensibilización de sus mecanismos de refuerzo cerebral; b) utilización del consumo de alcohol para mitigar las experiencias de ansiedad relacionadas con las experiencias traumáticas; c) mayores problemas para controlar la conducta de inhibición del consumo (impulsividad). Es decir estos pacientes tendrán manifestaciones clínicas de mayor gravedad de su dependencia debido, en parte, a la utilización durante años del alcohol para reducir/mitigar sus sentimientos de ansiedad-irritabilidad provocados por las experiencias traumáticas, y también a sus dificultades para poner en marcha sus estrategias de control inhibitorio de la conducta de consumo.</p> <p>De otro lado, si eran escasos los estudios clínicos sobre la asociación entre experiencias traumáticas sufridas durante la adolescencia y la dependencia del alcohol, son inexistentes los trabajos sobre estrategias terapéuticas en este grupo de pacientes.</p>

De ahí que los principales objetivos de este proyecto sean: a) caracterizar las manifestaciones clínicas y psicofisiológicas presentes en este grupo de pacientes, prestando especial atención a la impulsividad; b) demostrar la eficacia de dos técnicas terapéuticas basadas en la mejora del control inhibitorio: una de ellas, consistente en disminuir los procesos de reconsolidación de memorias y otra basada en la mejora de la capacidad de inhibición de la corteza prefrontal tras la utilización de Estimulación Magnética transcraneal repetitiva (EMTr).

Necesidad y beneficios de la coordinación del proyecto:

Actualmente se conoce que la vulnerabilidad hacia el desarrollo de problemas relacionados con el uso de alcohol viene determinada por multitud de factores de tipo genético y su interacción con factores de tipo ambiental que pueden incrementar el riesgo de aparición de dependencia por el consumo de alcohol. Las potenciales alteraciones neurobiológicas se corresponden con patrones y rasgos de personalidad característicos que con frecuencia se asocian a una clínica psiquiátrica habitual en los drogodependientes. De esta forma, los pacientes con dependencia alcohólica suelen caracterizarse por determinados rasgos de la personalidad predisponentes como la necesidad de búsqueda de sensaciones o un comportamiento impulsivo, además de poder encontrar asociadas alteraciones psiquiátricas como trastornos de ansiedad o depresión. Los eventos estresantes o traumáticos que puedan ocurrir durante la etapa adolescente, en la que el sistema nervioso central todavía está en fase de maduración, incrementan de forma significativa el riesgo para el desarrollo de trastornos por uso de alcohol durante la edad adulta. El estudio de las características psicofisiológicas (sesgo atencional, impulsividad, reactividad emocional) junto con la posible identificación de alteraciones neurobiológicas asociadas al evento traumático pueden proporcionar una herramienta muy valiosa para diseñar estrategias de prevención en el tratamiento del consumo excesivo de alcohol y de la dependencia. Por tanto, existe una necesidad de profundizar en el estudio de la caracterización conductual y neurobiológica del efecto de la exposición a factores estresantes que puedan desencadenar un trastorno de estrés postraumático, en el desarrollo de problemas relacionados con el consumo de alcohol. En este proyecto se pretende abordar el estudio de este problema desde una perspectiva clínica y otra básica traslacional, imprescindible para averiguar con más detalle qué alteraciones neurobiológicas subyacen a todos los procesos implicados. De ahí que el proyecto general presentado a esta convocatoria, *Características endofenotípicas y marcadores biológicos de la dependencia por el alcohol en estrés post-traumático*, pretenda abordar de una forma exhaustiva este tema. Para llevarlo a cabo se realizará un proyecto clínico: *Nuevas estrategias terapéuticas para mejorar el control inhibitorio de pacientes dependientes del alcohol que han sufrido experiencias traumáticas durante la adolescencia* (Investigador principal Dr. Gabriel Rubio Valladolid, Comunidad de Madrid), y otro básico en animales de experimentación: *Características endofenotípicas y biomarcadores de la dependencia del alcohol en un modelo de estrés postraumático en ratones adolescentes. Estrategias terapéuticas* (Investigador Principal y Coordinador del proyecto Dr. Jorge Manzanares Robles, Comunidad Valenciana).

En el proyecto clínico se incluirán pacientes que acudan a las unidades de consulta del servicio de psiquiatría del Área de Gestión Clínica del Hospital Universitario 12 de Octubre. A aquellos pacientes en los que se detecte un consumo problemático de alcohol y éste pueda estar relacionado con algún tipo de evento traumático durante la etapa adolescente (diagnóstico de trastorno por estrés postraumático) se les ofrecerá participar en el estudio. El proyecto tiene como objetivos: 1) caracterizar las manifestaciones clínicas y psicofisiológicas presentes en este grupo de pacientes, y 2) demostrar la eficacia de dos técnicas terapéuticas basadas en la mejora del control inhibitorio, una consistente en disminuir los procesos de reconsolidación de memorias y otra basada en la mejora de la capacidad de modulación de la corteza prefrontal tras la utilización de Estimulación Magnética Transcraneal repetitiva (EMTr).

En la Comunidad Valenciana el grupo de investigación básico-experimental dirigido por el Dr. Jorge Manzanares podrá caracterizar las alteraciones conductuales (condicionamiento al miedo, respuesta de

sobresalto, nivel de ansiedad, actividad motora) y neurobiológicas (dianas de los sistemas de recompensa, de respuesta al estrés, y factores implicados en neuroplasticidad/neurogénesis) asociadas a la exposición de ratones C57BL6/J a eventos traumáticos durante la etapa adolescente (descarga eléctrica, exposición a orina de zorro, restricción de movimiento, etc.). Asimismo se estudiará la relación entre dichas alteraciones y los efectos reforzantes y motivacionales por el consumo de etanol en el modelo de auto-administración oral operante, evaluando el efecto de diferentes estrategias farmacológicas y psicoterapéuticas. Por otro lado se analizarán de forma coordinada por parte de ambos grupos las muestras sanguíneas (linfocitos) de los pacientes que provienen del subproyecto clínico para valorar las posibles alteraciones en la expresión génica de marcadores relacionados con el consumo de alcohol, respuesta al estrés o procesos de neuroplasticidad/neurogénesis.

Los resultados de ambos proyectos permitirán poder entender mejor las alteraciones conductuales y neurobiológicas presentes en sujetos que sufren trastorno de estrés post-traumático, y la relación del evento traumático con el patrón del consumo de alcohol. Del mejor conocimiento de estos hechos se podrán derivar estrategias terapéuticas y/o preventivas para la mejora del tratamiento de problemas relacionados con el uso de alcohol que puedan tener su origen en la exposición a un evento traumático.

OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS

1. Demostrar las diferencias clínicas entre sujetos dependientes del alcohol que solicitan tratamiento y que han sufrido experiencias traumáticas durante la adolescencia (DA+ExTrAdole) (traumas de la adolescencia, 12-25 años) y dependientes del alcohol sin estos antecedentes.
2. Evaluar el tipo de impulsividad autoreportada y mediante la prueba de Stop-modificada para el alcoholismo en sujetos dependientes del alcohol que solicitan tratamiento y que han sufrido los traumas durante la adolescencia (DA+ExTrAdole) y frente a un grupo de dependientes del alcohol sin estos antecedentes.
3. Evaluar los marcadores genéticos que puedan diferenciar a estos sujetos frente a los dependientes del alcohol sin experiencias traumáticas.
4. Demostrar la eficacia de dos intervenciones terapéuticas: a) una desarrollada por el grupo de Wiers y adaptada por nuestro grupo para evitar la reconsolidación de memorias presentes en dependientes del alcohol; b) Otra basada en la estimulación magnética tras craneal repetitiva de la corteza prefrontal dorsolateral derecha.

HIPÓTESIS

1. Los pacientes dependientes del alcohol que han sufrido experiencias traumáticas durante la adolescencia tendrán un inicio más temprano de su dependencia por el alcohol, más recaídas y tiempos de abstinencia menores que los dependientes del alcohol sin estos antecedentes.
2. Los pacientes dependientes del alcohol tendrán puntuaciones más elevadas en la escala UPPS de impulsividad y demoras medias más cortas en la Tarea Modificada de la Señal de Stop adaptada al alcoholismo.
3. La distribución de los polimorfismos para los genes que regulan el CRH y ANK3 será diferente en el grupo que tiene experiencias traumáticas infantiles frente al grupo sin estos antecedentes.
4. El grupo de pacientes dependientes del alcohol con antecedentes de experiencias traumáticas durante la adolescencia tras 8 sesiones dedicadas a evitar la consolidación de memorias relacionadas con el alcohol (técnica de Wiers) tendrán mayor capacidad de controlar conductas inhibitorias (reacción a la señal de stop) que los tratados con una técnica control.

5. El grupo de pacientes dependientes del alcohol con antecedentes de experiencias traumáticas durante la adolescencia tras 10 sesiones de Estimulación magnética transcraneal repetitiva en la corteza prefrontal dorsolateral derecha tendrán mayor capacidad de controlar las conductas inhibitorias (reacción a la señal de Stop) que los tratados con la condición placebo de esta técnica (SHAM).
6. Los grupos tratados con la técnica de Wiers más la evitación de reconsolidación de memorias y con la EMTr tendrán también una mayor disminución de las puntuaciones en la escala de deseo que los correspondientes controles.