

# Modelaje matemático del modelo neurobiológico de las adicciones

Miguel Ángel Mendoza-Meléndez<sup>1,2</sup>, Sinuhé Muñoz-Sánchez<sup>1</sup>, Mariana Alvarado-Vargas<sup>1</sup>, Daniel Jiménez Álvarez<sup>2</sup>, Andrea Gallegos-Cari<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dirección de Investigación y Evaluación, Instituto para la Atención y Prevención de las Adicciones en la Ciudad de México

<sup>2</sup> PhD Program on Science, Technology and Society, Cinvestav-IPN, Apto. Postal 14-749, Ciudad de México

## RESUMEN

**Introducción:** la adicción es considerada una enfermedad del sistema nervioso central que consta de tres etapas: intoxicación, abstinencia y *craving*. El modelo neurobiológico de las adicciones propuesto por Volkow y colaboradores (2003) incluye los estados de control, memoria, motivación y recompensa, sin embargo, con el fin de generar una solución explícita y universal a dicha enfermedad es necesario matematizar los modelos teóricos. **Objetivo:** proponer y desarrollar la matematización de un modelo estocástico usando Cadenas de Markov en el fenómeno del consumo de sustancias psicoactivas y las adicciones.

**Método:** matematización de un modelo estocástico usando Cadenas de Markov y ecuaciones diferenciales. **Resultados:** utilizando Cadenas de Markov, se compararon los modelos de dos cerebros, uno sano (de una persona no consumidora de sustancias psicoactivas) y otro perteneciente a una persona adicta, y por medio de las probabilidades de transición se observaron las diferencias entre ambos. Se utilizaron ecuaciones diferenciales para estimar el tiempo del efecto de una droga en el cuerpo y, en combinación con ecuaciones trigonométricas, se buscó la mejor función para estimar las probabilidades de continuar con una adicción y una recaída. **Discusión y conclusiones:** el modelaje matemático obtenido nos indica que el modelo neurobiológico de las adicciones puede ser representado por una Cadena de Markov no homogénea. En el caso de un cerebro sano se puede pasar con igual probabilidad ( $p = 1/3$ ) de un estado a otro, mientras que en el caso de una persona adicta, las probabilidades de transición dependen del tiempo, el tipo de droga, la dosis y la vía de administración.

**Palabras clave:** adicciones, factores biológicos y psicosociales, conceptos matemáticos, Cadenas de Markov, probabilidad.

## ABSTRACT

**Introduction:** addiction is considered a central nervous system disease that consists of three stages: intoxication, withdrawal and craving. The neurobiological model of addictions proposed by Volkow et al. (2003) includes the states of control, memory, motivation and reward, however, in order to generate an explicit and universal solution to this disease is necessary to mathematize theoretical models. **Objective:** to propose and to develop the mathematization of a stochastic model using Markov Chains in the phenomenon of psychoactive substances and addiction. **Method:** mathematization of a stochastic model using Markov Chains and differential equations.

**Results:** using Markov Chains, models of two brains were compared, one healthy (no consumer of psychoactive substances) against one of a person with addiction and through transition probabilities we observed differences from one model to another. Differential equations were used to estimate the time of the effect of a drug in the body and combined with trigonometric equations we sought to estimate the best function to continue with an addiction and relapse. **Discussion and conclusions:** the obtained mathematical modeling indicates that the neurobiological model of addictions may be represented by a Markov Chain inhomogeneous. In the case of a healthy brain, it can pass with equal probability ( $p = 1/3$ ) from one state to another, in the case of a person with addiction, the transition probabilities depend on time, drug type, dose and route of administration.

**Keywords:** drug addiction, biological and psychosocial factors, mathematical concepts, Markov Chains, probability.

## Autor de correspondencia:

Dr. Miguel Ángel Mendoza Meléndez. Instituto para la Atención y Prevención de las Adicciones en la Ciudad de México. Av. Río Mixcoac núm. 234, tercer piso, col. Acacias, del. Benito Juárez, C.P. 03240, Ciudad de México. Tel +52 (55) 4631 3022. Correo electrónico: miguelangelmag@hotmail.com.

Recibido: 04 de abril de 2016.

Aceptado: 26 de abril de 2016.

DOI: 10.28931/riiad.2016.1.05

## INTRODUCCIÓN

La matematización es el proceso de construcción de un modelo que tiene como objetivo representar y explicar la realidad en forma de símbolos matemáticos (Flores Samaniego & Gómez Reyes, 2013). Los modelos matemáticos aplicados a la investigación en adicciones son propuestas novedosas que permiten aproximarnos e interpretar en su conjunto la evidencia científica en neurociencias, basada en modelos experimentales en animales, primates no humanos y humanos (Farfán Márquez & Simón Ramos, 2013; Mercedes Ayala, Garzón, & Malagón, 2007; Parra Bermúdez, Ávila Godoy, & Ávila Godoy, 2013).

De manera ordinaria, los modelos matemáticos de sistemas estáticos (que no varían con el tiempo) consisten en ecuaciones algebraicas, mientras que las representaciones de sistemas dinámicos y leyes físicas suelen representarse mediante ecuaciones diferenciales. El objetivo de los modelos matemáticos aplicados a las ciencias de la salud es proporcionar información útil para tomar decisiones y establecer medidas operativas en el control de una enfermedad. Dichos modelos se pueden clasificar en determinísticos y estocásticos; los primeros son relativamente sencillos, ya que resultan de representar un fenómeno biológico a través de la resolución de ecuaciones diferenciales. Por otra parte, los modelos estocásticos incluyen el término aleatorio de diversas formas y los valores que toma a lo largo del tiempo no son determinados con certeza absoluta, sino que siguen una distribución de probabilidad (Ocaña-Riola, 2009).

Las Cadenas de Markov (nombrados así en honor a Andréi Andréyevich Markov, 1907) son una elegante e ingeniosa herramienta conceptual, para describir y analizar la naturaleza de los cambios generados por el movimiento humano; en algunos casos el modelo de Markov puede ser usado también para predecir cambios futuros (Caballero & Rivero, 2004). En el área de medicina, los modelos markovianos son valiosos para simular de una manera más “realista” lo que ocurre en el proceso de enfermedad. Los procesos de Markov son especialmente útiles para modelizar enfermedades crónicas (Meier, Dietz, Boehm, & Neuhmuth, 2015; Milne, 1998).

De acuerdo con Caballero y Rivero (2004), una Cadena de Markov es una sucesión de ensayos similares u observaciones, en la cual cada ensayo tiene el mismo número finito de resultados posibles y la probabilidad de cada resultado para un ensayo dado depende sólo del resultado del ensayo inmediatamente precedente y no de cualquier resultado previo. De manera más formal se define una Cadena de Markov como aquel proceso que cumple la siguiente propiedad:

Propiedad de Markov: dada una secuencia de variables aleatorias  $X_1, X_2, X_3 \dots$ , tales que el valor de  $X_n$  es el estado del proceso en el tiempo  $n$ . Si la distribución de probabilidad condicional de  $X_{n+1}$  en estados pasados es una función de  $X_n$  por sí sola, entonces:

$$P(X_{n+1}=x_{n+1}|X_n=x_n, X_{n-1}=x_{n-1}, \dots, X_1=x_1) = P(X_{n+1}=x_{n+1}|X_n=x_n)$$

Donde  $x_i$  es el estado del proceso en el instante  $i$ .

El estado  $n+1$  sólo depende del estado  $n$  y no de la evolución anterior del sistema. Al trabajar con Cadenas de Markov, a menudo es útil pensar la sucesión de ensayos como experimentos efectuados en cierto sistema físico, cada resultado modifica al sistema y lo deja en un nuevo estado.

Por ejemplo, podemos considerar una sucesión de elecciones políticas en cierto país: el sistema podría tomarse como el país mismo y cada elección lo dejaría en cierto estado, es decir en el control del partido ganador. Si sólo hay dos partidos políticos fuertes, llamados A y B, los que por lo regular controlan el gobierno, entonces podemos decir que el país se encuentra en el estado A o B, si el partido A o B ganara la elección. Cada ensayo (o sea cada elección) coloca al país en uno de los dos estados, A o B. Una sucesión de 10 elecciones podría producir resultados tales como los siguientes:

*A, B, A, A, B, B, B, A, B, B*

La primera elección en la sucesión deja en el poder al partido A, la segunda fue ganada por el partido B, y así sucesivamente, hasta que la décima elección la gane el partido B. Supongamos que las probabilidades de que el partido A o B ganen la próxima elección son determinadas por completo por el partido que está en el poder ahora. Por ejemplo, podríamos tener las probabilidades siguientes: si el partido A está en el poder, existe una probabilidad de  $\frac{1}{4}$  de que el partido A gane la próxima elección y una probabilidad de  $\frac{3}{4}$  de que el partido B gane la elección siguiente. Por otro lado, si el partido B está en el poder hay una probabilidad de  $\frac{1}{3}$  de que el partido A gane la elección siguiente y una probabilidad de  $\frac{2}{3}$  de que el partido B permanezca en el poder.

En tal caso, la sucesión de elecciones forman una Cadena de Markov, dado que las probabilidades de los dos resultados de cada elección están determinadas por el resultado de la elección precedente.

Lo descrito puede representarse gráficamente usando la siguiente red (Figura 1):

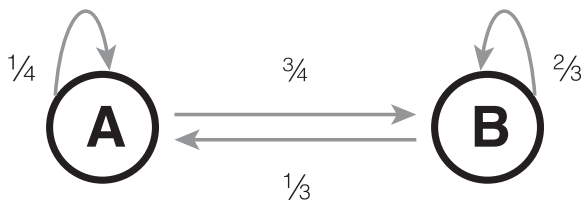


Figura 1. Los círculos A y B se denominan nodos y representan los estados del proceso, las flechas que van de un nodo a sí mismo o al otro representan la probabilidad de cambiar de un estado a otro en una unidad de tiempo

La información probabilística que se acaba de dar se puede representar en la siguiente matriz:

$$\begin{array}{cc}
 & \begin{array}{cc} A & B \end{array} \\
 \begin{array}{c} A \\ B \end{array} & \left[ \begin{array}{cc} 1/4 & 3/4 \\ 1/3 & 2/3 \end{array} \right]
 \end{array}$$

Donde las columnas son el resultado de la próxima elección, mientras que las filas son el resultado de la última elección. Esta matriz se denomina matriz de probabilidades de transición o simplemente matriz de transición.

El consumo de sustancias psicoactivas es un problema complejo, el desarrollo de esta enfermedad es similar al de cualquier otra enfermedad crónica, la susceptibilidad de las personas difiere porque los factores de vulnerabilidad son diferentes. De manera general existe vulnerabilidad influida por el ambiente y por aspectos neurobiológicos del individuo. Muchos factores genéticos y ambientales contribuyen a que una persona se inicie en el consumo de drogas, se mantenga en ellas y subsecuentemente presente cambios progresivos en el cerebro que la lleven a desarrollar la enfermedad crónica de la adicción. Algunos factores que incrementan la vulnerabilidad a las adicciones incluyen la historia familiar (herencia y estilos de crianza), el acercamiento a edades tempranas al uso de drogas, las exposiciones a ambientes de alto riesgo, las carencias sociales relacionadas

con la pobreza o con el exceso de riqueza económica asociadas a la ausencia o negligencia en la supervisión parental y, por último, los antecedentes de enfermedad mental o sintomatología psiquiátrica. Las personas que consumen sustancias y progresan en la enfermedad de la adicción presentan cambios neurobiológicos profundos y en muchos casos permanentes cuando no acceden a tratamientos médicos validados (Becoña-Iglesias, 2002; Marín-Navarrete et al., 2013; Villatoro et al., 2014; Volkow, Koob, & McLellan, 2016).

El consumo de sustancias psicoactivas y la enfermedad de la adicción son fenómenos complejos que suelen caracterizarse por la interacción de un gran número de agentes y por la emergencia que exhiben (Boccaro, Delhomme, Vidal-Gomel, & Rogalski, 2011). Dado que los problemas de salud, en especial las enfermedades no transmisibles (crónicas-degenerativas), son fenómenos complejos en el sentido antes mencionado, es conveniente analizar estos problemas de salud pública (adicciones) desde una visión o propuesta transdisciplinaria que nos permita el uso de herramientas metodológicas con las que se reconozca y responda a la complejidad del fenómeno de las adicciones.

### Modelo de adicción como enfermedad cerebral

Nora Volkow y colaboradores (2016) han sugerido que la adicción es una enfermedad de curso crónico cuyo origen se asienta en el Sistema Nervioso Central (SNC). Mientras el uso inicial de una droga tiene carácter voluntario, el estado adictivo es la consecuencia de cambios agudos cerebrales que se repiten con cada episodio de administración de la sustancia (recaída) y que finalmente conducen a modificaciones que perduran en el tiempo. Las estructuras cerebrales críticas y los comportamientos son alterados por la exposición crónica a sustancias psicoactivas como alcohol, tabaco y otras drogas. Asimismo, se ha establecido que la adicción se encuentra organizada en tres etapas recurrentes, cada una asociada con la activación de circuitos neurobiológicos específicos (sistema dopaminérgico mesocorticolímbico con sus dos circuitos, mesolímbico y mesocortical) y con características clínicas específicas de una conducta consecuyente; éstas se describen a continuación: consumo problemático o intoxicación, síndrome de abstinencia y *craving*, es decir deseo de experimentar los efectos de una sustancia psicoactiva que ha sido probada previamente (López & Becoña, 2006).

### Consumo problemático o intoxicación

Se ha reportado en la literatura que la mayoría de las sustancias psicoactivas que se conocen activan regio-

nes específicas en el cerebro, lo que causa incrementos en la liberación de dopamina. Aunque otros neurotransmisores también participan en este proceso complejo, en esta propuesta se consideró únicamente la presencia de dopamina y norepinefrina para el modelo de transición de un cerebro sano a uno adicto, esto se debe a su función crucial en el aprendizaje por respuesta y reforzamiento. El papel de la dopamina en el aprendizaje de respuesta y reforzamiento es el origen de los actuales modelos de la respuesta instrumental (Schultz, Dayan, & Montague, 1997), ya sea de manera directa o indirecta. Se libera dopamina en respuesta a toda recompensa inesperada, reforzando las conductas que resultan en la ocurrencia de la recompensa.

Los reforzadores, sean o no de drogas, tienen en común la propiedad de activar la transmisión de dopamina, especialmente en la región del núcleo accumbens. El sistema mesolímbico dopaminérgico refuerza las conductas y señales asociadas con los estímulos cruciales para la sobrevivencia, como alimentación y reproducción. Como las sustancias psicoactivas también activan este circuito, el comportamiento de consumo de drogas y los estímulos asociados quedan registrados en el cerebro como de importancia crucial. La estimulación repetitiva y profunda de la transmisión de dopamina inducida por las drogas en el núcleo accumbens refuerza anormalmente las asociaciones de estímulo-droga (aprendizaje pavloviano). Este proceso involucra los mismos mecanismos moleculares que fortalecen las conexiones sinápticas durante el aprendizaje y la formación de la memoria.

### Síndrome de abstinencia

Este síndrome es una constelación de signos y síntomas que aparecen después de una interrupción abrupta de la sustancia o en la reducción del uso de la droga después del bloqueo con fármacos antagonistas. Los cambios en el comportamiento con concomitantes cognoscitivos y fisiológicos tiene lugar cuando la concentración de una sustancia en la sangre o los tejidos disminuye en un individuo que ha mantenido un consumo prologado de grandes cantidades de esa droga. Después de la aparición de los desagradables síntomas, generalmente la persona toma la sustancia para eliminar o aliviar estos síntomas (American Psychiatric Association [APA], 2006).

Los estudios han demostrado que el consumo provoca liberaciones menores de dopamina en consumidores crónicos, comparadas con las registradas en personas que nunca han usado drogas. Esta atenuación deja al cerebro sensible a la estimulación tanto de las recompensas relacionadas con drogas como de las no asociadas con ellas. La exposición repetida a los efectos de la

dopamina conduce a adaptaciones en los circuitos de la amígdala basal; éstas producen un incremento en la reactividad de una persona para destacar y dar lugar a la aparición de emociones negativas (Volkow & Morales, 2015; Volkow et al., 2016).

Los mecanismos fisiológicos desarrollados durante el síndrome de abstinencia a las drogas de abuso están asociados con cambios en diversos sistemas de neurotransmisión. Así, por ejemplo, durante el período de abstinencia por alcohol, los sistemas serotoninérgico y GABAérgico se encuentran deprimidos (Markou, Kosten, & Koob, 1998). Uno de los sistemas de neurotransmisión más estudiado es el noradrenérgico, el cual parece tener un importante papel en la expresión del síndrome de abstinencia a opiáceos (Pineda-Ortiz & Torrecilla-Sesma, 1999).

Asimismo, diversas investigaciones han contribuido a clarificar el papel del locus coeruleus, el grupo neuronal noradrenérgico más importante del SNC, en el desarrollo del síndrome de abstinencia a opiáceos. Está confirmado que sustancias con actividad clínica en el síndrome de abstinencia a opiáceos como los fármacos agonistas de los adrenoceptores (por ejemplo clonidina) disminuyen la frecuencia de descarga de las neuronas de este grupo neuronal. La recuperación de la frecuencia eléctrica elevada hacia niveles control durante la abstinencia sigue un curso temporal semejante a la pérdida de severidad del síndrome conductual, lo que confirma la relación significativa entre el estado conductual y la función del locus coeruleus. Además existe un incremento de los niveles de noradrenalina en las zonas de proyección eferentes de este grupo neuronal como la corteza prefrontal o el hipocampo; la expresión conductual del síndrome de abstinencia es una consecuencia asociada con estos efectos (Markou et al., 1998).

### Craving

En esta fase existe un deseo intenso persistente e incontrolable de experimentar los efectos de la sustancia psicoactiva, a este fenómeno se le denomina *craving* (Organización Mundial de la Salud [OMS], 2008; APA, 2013).

Los mecanismos que subyacen de los trastornos en la capacidad de toma de decisiones y el equilibrio emocional mostrados por las personas con adicción ofrecen una descripción de las formas en las que las fallas de los procesos biológicos pueden alterar el control voluntario del comportamiento (autorregulación y control). Por lo tanto, la alteración en los circuitos de autorregulación, junto con los cambios plásticos en los circuitos relacionados con la gratificación y la respuesta emocional, crea un desequilibrio crucial para el desarrollo gradual de la conducta compulsiva en el estado de la enfermedad en

usuarios y la incapacidad asociada de reducir voluntariamente el consumo de una sustancia psicoactiva.

El modelo teórico planteado por Nora Volkow y colaboradores (2003) consiste en una red de cuatro estados relacionados con el abuso de drogas y la adicción (Figura 2): reforzamiento (recompensa), motivación, memoria y control, los cuales funcionan en conjunto y cambian como producto de la experiencia (exposición a drogas). Cada uno está asociado con un concepto importante: saliencia del reforzador (recompensa), estado interno (motivación/impulso), asociaciones de aprendizaje (memoria) y resolución de conflictos (control). Durante la adicción, el valor saliente de la droga sobre los estados de recompensa, motivación y memoria inactivan el control inhibitorio ejercido por la corteza prefrontal, manteniendo activos los estados de motivación y de memoria, lo que favorece la formación de un bucle de retroalimentación positiva que inició por el consumo de una sustancia psicoactiva. Esta activación de los estados de motivación y memoria se mantiene de manera prolongada.

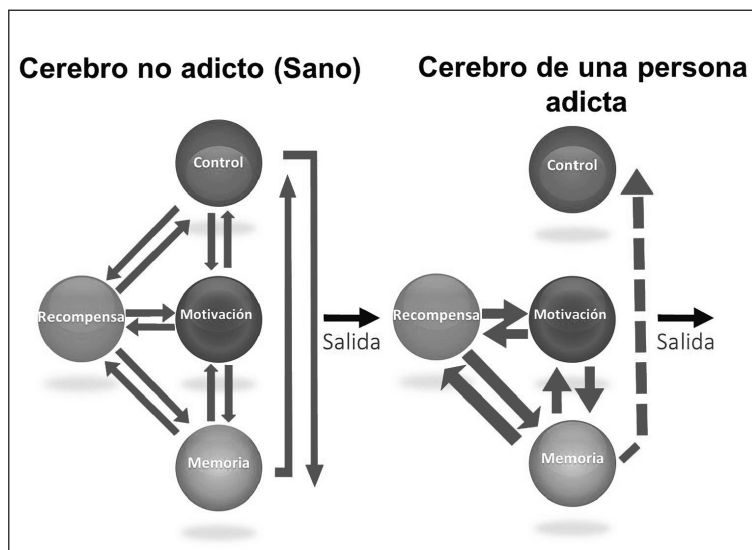


Figura 2. Modelo de cuatro estados involucrados con la adicción: reforzamiento, motivación, memoria y control. Cada uno de ellos está relacionado con un concepto importante: saliencia (reforzamiento), estado interno (motivación), aprendizaje por asociación (memoria) y resolución de conflictos (control). Durante la adicción, el valor saliente en el reforzamiento, la motivación y la memoria son más importantes que el control ejercido por la corteza prefrontal, lo que favorece la retroalimentación positiva iniciada por el consumo de la droga y perpetúa la sobreactivación de los circuitos de la motivación y la memoria al consumo, además inhibe el control (modificado de Volkow et al., 2003). Copyright de American Society for Clinical Investigation. Utilizado con permiso

## Modelo de Markov y adicciones

Las Cadenas de Markov o el proceso de Markov representa un método cuantitativo dinámico que toma en consideración la probabilidad de que un paciente cambie de un estado de salud a otro en un determinado período de tiempo (Ahn et al., 2014; Behrens, Caulkins, Tragler, Haunshmidt, & Feichtinger, 1999; Borack, 1998; Caulkins, Behrens, Knoll, Tragler, & Zuba, 2004; Everingham & Rydell, 1994; Graham, Collins, Wugalter, Chung, & Hansen, 1991; Killeen, 2011; Maruotti & Rocci, 2012; Shumway, Chouljian, & Hargreaves, 1994).

Entre las aplicaciones en el ámbito de las adicciones, podemos citar por ejemplo el trabajo de Behrens y colaboradores (1999), quienes establecieron un modelo de Cadenas de Markov para describir y predecir el comportamiento bajo condiciones de incertidumbre, a través del tiempo referente a la demanda de drogas y el uso de cocaína; esto permitió analizar un aumento en la heterogeneidad entre las tasas de consumo de los usuarios y la tasa media de consumo en una población que puede cambiar con el tiempo.

Por otra parte, Maruotti y Rocci (2012) realizaron análisis longitudinales en estudios clínicos asociados con la evolución de una característica individual latente que se mide indirectamente por una o más variables de respuesta de consumo de alcohol, mediante un modelo de análisis denominado modelo oculto de Markov (por sus siglas del inglés, *Hidden Markov Model*, HMM), propuesto por Baum y Petrie, donde la evolución de una característica latente de interés está representada por una Cadena de Markov no observable con un escaso número de estados. Bajo un esquema longitudinal, se observaron varios individuos en tiempos periódicos. La suposición de homogeneidad en el modelo de Markov –las probabilidades de transición son constantes en el tiempo y entre los individuos– puede representar una limitación en su uso. El

modelo resultante es una mezcla finita de HMM que se puede utilizar para clasificar a los individuos de acuerdo con su comportamiento dinámico; se sugirió la efectividad de la propuesta a través de una simulación y una aplicación de datos reales sobre el abuso de alcohol.

Ahn y colaboradores (2014) establecieron que los consumidores a menudo presentan un déficit en la toma de decisiones. Sin embargo, no queda claro si la naturaleza de los procesos de toma de decisiones es la misma en los usuarios de los diferentes tipos de fármacos y si los déficits persisten después de la interrupción del consumo

de sustancias. Los autores emplearon un modelado computacional mediante una técnica Bayesiana a través del método de Monte Carlo, método no determinístico usado para aproximar expresiones matemáticas complejas y costosas de evaluar con exactitud. En una muestra de personas consumidoras de heroína (grupo experimental) y participantes sanos (grupo control), los primeros mostraron aversión a la pérdida, lo que sugiere un déficit en la toma de decisiones que se mantiene a largo plazo.

Los trabajos antes descritos predicen la estadia de pacientes, a través de métodos estadísticos estocásticos. La principal ventaja de estos es que no incorporan las complejas interacciones existentes entre las numerosas variables que determinan tal permanencia, aspecto que corrigen los modelos predictivos.

**Propuesta de matematización: modelaje matemático (Cadenas de Markov) del modelo neurobiológico de las adicciones**

Para desarrollar nuestra propuesta se aplicó un modelo estocástico (modelo de Markov) para el fenómeno del consumo de sustancias psicoactivas y las adicciones; se tomaron como base los modelos neurobiológicos propuestos por Volkow (Koob & Volkow, 2010; Volkow et al., 2016; Volkow et al., 2003).

**MÉTODO**

Se modelaron dos casos teóricos en particular: 1) persona sana y 2) persona consumidora (persona adicta), mediante una Cadena Markov con diferente número de estados (supuestos teóricos); se determinó una Cadena de Markov de manera única por medio de una distribución inicial y una matriz de probabilidad, la cual por definición debe sumar 1 (uno) por filas.

**Supuestos teóricos**

Se consideraron cuatro estados base: Control (Co), Motivación (Mo), Memoria (Me) y Recompensa (Re), que estarán presentes tanto en el circuito de un cerebro sano como en el de una persona adicta. Además de los cuatro estados base anteriores, en un cerebro sano se tomarán en cuenta dos estados para el cerebro de una persona adicta: Dopamina (DA) y Norepinefrina (NE).

La notación fue la siguiente:  $\tau$  para la distribución inicial y  $P = \{p_{ij}\}$  para la matriz de transición o probabilidad; donde  $p_{ij}$  es la probabilidad de pasar del estado  $i$  al estado  $j$ . Iniciamos en el estado Control con probabilidad 1 (Estado inicial). Cada vez que se regrese al estado Control, el proceso iniciará de nuevo.

La Memoria se basa en la experiencia adquirida al ingerir la sustancia por las diferentes vías de administración: enteral (oral, sublingual y rectal), parental (subcutánea, intravenosa I.V., intramuscular I.M.), respiratoria (inhalada) y tópica (dérmica, conjuntival).

A diferencia de cómo funciona el cerebro, para que se pueda modelar por una Cadena de Markov se pasará de un estado a otro, de uno en uno. No se puede pasar de un estado a él mismo, es decir, no se puede cambiar del estado Control a Control.

**RESULTADOS**

**Matriz de probabilidad de un cerebro sano (no consumidor de sustancias)**

Primero se analizó un cerebro sano, por ejemplo el de una persona que no es consumidora o adicta a alguna sustancia psicoactiva. Como se puede observar en la Figura 3, en un cerebro sano todos los estados se conectan entre sí.

Este caso es el más simple, no se cuenta con algún valor que modifique la probabilidad de pasar de un estado a cualquiera de los tres sobrantes, por lo cual la probabilidad es la misma. Bajo el supuesto de iniciar con probabilidad 1 en el estado Control, con probabilidad  $\frac{1}{3}$  pasó al estado Motivación, a Memoria o a Recompensa, por lo cual su distribución inicial y su matriz de transición están dadas por:

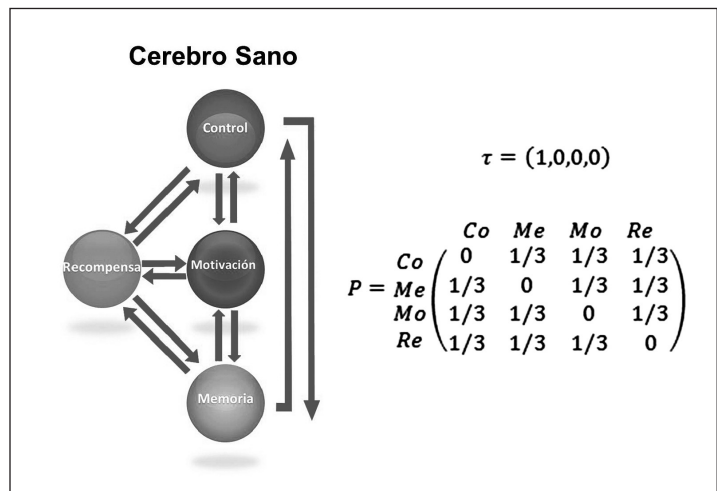


Figura 3. Cerebro sano y matriz de probabilidad que representa al modelo neurobiológico de una red de cuatro circuitos relacionado con la adicción (modificado de Volkow et al., 2003) Copyright de American Society for Clinical Investigation. Utilizado con permiso

**Matriz de probabilidad del cerebro de una persona adicta**

En el caso particular de un consumidor que presenta adicción (Figura 4), el planteamiento es más complejo debido a la cantidad de variables que en él intervienen. Al igual que en el caso anterior, la distribución inicial será  $\tau=(1,0,0,0,)$ , pero la diferencia estará en las probabilidades de transición (diferente probabilidad del paso de un circuito a otro) y en los nuevos estados Dopamina y Norepinefrina.

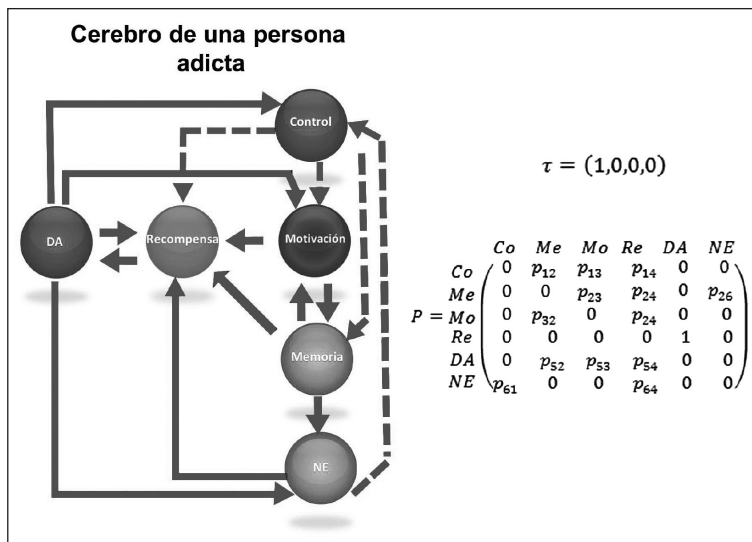


Figura 4. Cerebro de una persona adicta y matriz de probabilidad que representa al modelo neurobiológico de una red de seis estados relacionado con la adicción (modificado de Volkow et al., 2003) Copyright of American Society for Clinical Investigation. Utilizado con permiso

La forma de liberación de la dopamina se puede representar a través de la función  $h(t)=|\text{sen}(at)|, 0 \leq t \leq \pi y a \in \mathbb{R}$  y en el modelo llegamos al estado DA por medio del estado Recompensa con probabilidad 1, pues siempre que se cuenta con la recompensa (es decir que la droga se encuentra en el organismo), el cerebro libera más cantidad de dopamina.

En el caso de la Norepinefrina se cambia al estado Control cuando, a pesar del efecto negativo, no se consume la droga o se pasa al estado de Recompensa, cuando sí se consume. En el primer caso (cuando se regresa al estado Control) podríamos imaginar el efecto de la Norepinefrina como función, igual que el que se presenta con la Dopamina pero reflejado sobre el eje de las "x", pues el efecto es inverso; por lo cual su función

sería:  $h'(t') = -|\text{sen}(t')|, 0 \leq t' \leq \pi y a \in \mathbb{R}$ . Nótese que  $t'$  es el tiempo que se tarda en volver a ingerir la droga.

Para los demás casos, i.e.  $p_{ij}$ , tenemos que la probabilidad de transición es una función que depende del tiempo que dura el efecto de la droga, i.e.  $p_{ij} = f(t)$ ; pero a su vez el tiempo varía con el tipo de droga, la dosis y la vía de administración,  $t = g(\text{droga}, \text{dosis}, \text{vía})$ . Por lo tanto  $p_{ij} = f(g(\text{droga}, \text{dosis}, \text{vía})) + (\alpha + \beta) * \rho$ , con  $\alpha, \beta \in (0, 1)$  y  $\rho \in (-1, 1)$ , donde  $\alpha$  son las experiencias ambientales (sociales) como estilo de crianza, exposición al uso de sustancias en edades tempranas, grupo de amigos, disponibilidad de la droga, pobres vínculos sociales y familiares, permisividad del uso, tolerancia social a su consumo, violencia social, ambientes criminógenos, negligencia en la supervisión parental, falta de observación de normas, influencias culturales y transculturales;  $\beta$  son las características biológicas como expresión génica, proteómica, neurotransmisores, fisiología de los sistemas involucrados, neuroanatomía, sintomatología psiquiátrica y personalidad, entre otros; y  $\rho$  es la resiliencia, entendiéndola como la resistencia relativa a las experiencias riesgosas del ambiente o el afrontamiento de situaciones adversas o estresantes (Rutter, 2006).

Las variables  $\alpha$  y  $\beta$  se suman ya que representan la unión de las experiencias ambientales y las características biológicas que influyen en el consumo de drogas; estas se multiplican por la resiliencia pues las afecta por igual, pero de manera directa.

Sin embargo, se puede modelar el tiempo que tarda una droga en el cuerpo utilizando ecuaciones diferenciales de la forma:

$$m'(w) = k * m(w)$$

La cual se sabe que tiene solución cuando  $m(w) = c e^{nw}$  donde  $n \in \mathbb{R}$ , es decir cuando es una función exponencial. Entonces podemos decir que  $t = g(\text{droga}, \text{dosis}, \text{vía}) = m'(w) = k * m(w) = k * c e^{nw}$ . Para facilitar los cálculos, se renombrarán las variables:  $x = \text{droga}$ ,  $y = \text{dosis}$ ,  $z = \text{vía}$ . Entonces  $g(\text{droga}, \text{dosis}, \text{vía}) = k * c e^{nxyz}$ . Por lo que sustituyendo en las probabilidades de transición, tenemos que  $p_{ij} = f(k * c e^{nxyz}) + (\alpha + \beta) * \rho$ . Es importante recordar que al hablar de probabilidad de transición se debe cumplir:  $p_{ij} \in [0, 1]$  y que  $\sum_j p_{ij} = 1$

Para el caso de la dosis, se tiene una variable que aumenta, toda vez que el individuo nunca va a requerir menor dosis para experimentar los efectos deseados; ya sea que consuma una cantidad de droga estable o la

aumente, con lo cual se puede afirmar que la función es  $f$  creciente.

Dadas estas características podríamos decir que la probabilidad es  $p_{ij} = \text{sen}(u)$  con  $u \in \left[0, \frac{\pi}{2}\right]$ . De donde  $f(k * c e^{nxyz}) = \text{sen}(u) + (\alpha + \beta) * \rho$ , entonces  $u = k * c e^{nxyz}$ .

## DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El objetivo del presente trabajo fue proponer y desarrollar la matematización de un modelo markoviano basado en la teoría de procesos estocásticos, específicamente las Cadenas de Markov y el modelo neurobiológico de las adicciones; esta propuesta permitió observar cómo se comportará una adicción a través de probabilidades, las cuales forman una secuencia de estados que nos permite entender más el comportamiento adictivo.

El consumo de sustancias psicoactivas se encuentra relacionado con factores biológicos y sociales que interactúan dinámicamente con una probabilidad de desarrollar adicción. La susceptibilidad está influida por variables neurobiológicas y ambientales que contribuyen a que un individuo comience cambios graduales y continuos en el cerebro que lo llevarán a desarrollar la enfermedad (Becoña-Iglesias, 2002; Marín-Navarrete et al., 2013; Villatoro et al., 2014; Volkow et al., 2016).

El análisis de procesos estocásticos permite predecir el estado en el que se encontrará el proceso en el futuro, a partir de la información disponible sobre su pasado. En un proceso de Markov existen relaciones de dependencia entre las distribuciones de sus componentes, si el tipo de dependencia es invariante en el tiempo, el proceso suele llamarse homogéneo (Ocaña-Riola, 2009). En general, las Cadenas de Markov homogéneas son más fáciles de modelar que las no homogéneas; sin embargo, desde un principio las probabilidades de transición se definieron como dependientes del tiempo, por lo cual se asume que se trata de una Cadena de Markov no homogénea.

El modelo establecido en este trabajo se basó en la red de cuatro estados involucrados con la adicción desarrollado por Volkow y colaboradores (2003), quienes proponen que en el cerebro de una persona adicta se ven afectados cuatro estados principales: Control, Motivación, Memoria y Recompensa. Nuestra propuesta pretendió describir y representar a través de la utilización de las matemáticas el modelo neurobiológico mencionado.

Puede verse claro cuando se observa la relación entre el cerebro de una persona adicta y un cerebro sano, por medio de una Cadena de Markov, y se representa la conexión de los elementos involucrados a través de las probabilidades de transición. En el caso de un cerebro sano (el caso más sencillo), al no haber ninguna

sustancia involucrada, se puede pasar con igual probabilidad ( $p = 1/3$ ) de un estado a cualquier otro, siempre empezando en el estado Control. Al estar afectado por la droga, en el cerebro de una persona adicta las probabilidades dependen del tiempo, el tipo de droga, la dosis y la vía de administración.

El cerebro de una persona adicta en el estado Control puede pasar al estado Motivación, Recompensa o Memoria con cierta probabilidad, pero una vez dentro del proceso sólo regresará a Control por medio de la abstinencia (tratamiento), y con muy poca probabilidad (por lo cual las flechas se ven interrumpidas, Figura 4). En caso de recuperar el Control (es decir si se llegara nuevamente a ese estado), existe la posibilidad de que la persona tenga una recaída, con lo cual iniciará el proceso nuevamente.

La modelización de Markov pretende simular de una manera más “realista” lo que sucede en el proceso de la enfermedad de las adicciones. Los procesos de Markov son especialmente útiles para modelizar enfermedades crónicas. Nuestro trabajo propone ecuaciones que explican cómo se comporta un cerebro sano, uno adicto y sus probabilidades de transición. Para mostrar la complejidad de la adicción se han incluido nuevos estados y variables que se agruparon de manera general en sociales y biológicas; el propósito es exhibir la influencia de estos aspectos, pero sin entrar de lleno a ellos, pues complicarían el modelo. Como limitantes de esta propuesta matemática de manera gradual iremos incorporando elementos de variables consideradas en el fenómeno de las adicciones.

Podemos decir que la matematización del modelo neurobiológico de Volkow y colaboradores (2003) nos permitió describir y evaluar el fenómeno complejo de las adicciones a manera de representación simbólica matemática de la realidad, y así aproximarnos, de una manera diferente, a interpretar en su conjunto la evidencia científica en neurociencias relacionada con las adicciones. El modelo es útil para comprender la transición del estado de no adicción al estado de adicción, desde una perspectiva matemática de probabilidad.

## FUENTES DE FINANCIAMIENTO

No se recibió financiamiento específico para el levantamiento de datos, análisis o preparación del presente manuscrito.

## CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores de este artículo declaramos que no existe ningún conflicto de interés en la realización de este manuscrito.



## AGRADECIMIENTOS

Los autores extienden un especial agradecimiento a Rosario Tapia-Medina, directora general del Instituto para la Atención y Prevención de las Adicciones en la Ciudad de México, por las facilidades otorgadas para la realización de este trabajo.

## REFERENCIAS

- Ahn, W. Y., Vasilev, G., Lee, S. H., Bussemeyer, J. R., Kruschke, J. K., Bechara, A., ... Vassileva, J. (2014). Decision-making in stimulant and opiate addicts in protracted abstinence: evidence from computational modeling with pure users. *Frontiers in Psychology*, 5, 849. doi:10.33.889/fpsyg.2014.00849
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. [5th ed.]. Arlington, Virginia: Autor.
- American Psychiatric Association. (2006). General Treatment Principles. En American Psychiatric Association. *Practical guidelines for the treatment of patients with substance use disorders* (2nd ed., pp. 27-94). Arlington, Virginia: Autor.
- Becoña-Iglesias, E. (Ed.) (2002). Introducción. En Becoña-Iglesias, E. (Ed.). *Bases Científicas de la prevención de las Drogodependencias* (pp. 19-59). Madrid, España: Ministerio del Interior, Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas, Secretaría General Técnica.
- Behrens, D. A., Caulkins, J. P., Tragler, G., Haunschmied, J. L., & Feichtinger, G. (1999). A dynamic model of drug initiation: implications for treatment and drug control. *Mathematical Biosciences*, 159(1), 1-20.
- Boccaro, V., Delhomme, P., Vidal-Gomel, C., & Rogalski, J. (2011). Development of student drivers' self-assessment accuracy during French driver training: self-assessments compared to instructors' assessments in three risky driving situations. *Accident Analysis & Prevention*, 43(4), 1488-1496.
- Borack, J. I. (1998). An estimate of the impact of drug testing on the deterrence of drug use. *Military Psychology*, 10(1), 17-25.
- Caballero, M. E., & Rivero, V. M. (2004). *Cadenas de Markov. Un enfoque elemental*. México: Sociedad Matemática Mexicana.
- Caulkins, J. P., Behrens, D. A., Knoll, C., Tragler, G., & Zuba, D. (2004). Markov chain modeling of initiation and demand: the case of the U.S. cocaine epidemic. *Journal of Health Care Management*, 7(4), 319-329.
- Everingham, S. S., & Rydell, C. P. (1994). *Modeling the demand for cocaine*. Estados Unidos: Office of National Drug Control Policy.
- Farfán-Márquez, R. M., & Simón-Ramos, M. G. (2013). Género y desarrollo del talento en matemáticas. En Flores, R. (Ed.). *Acta Latinoamericana de Matemática Educativa*, 26 (pp. 1231-1240). México: Colegio Mexicano de Matemática Educativa, A. C. y Comité Latinoamericano de Matemática Educativa, A. C. Recuperado de <http://www.clame.org.mx/documentos/alme26v.2.pdf>
- Flores-Samaniego, A. H., & Gómez-Reyes, A. (2013). La modelación matemática y la enseñanza de las cónicas. *Acta Latinoamericana de Matemática Educativa*, 26 (pp. 1179-1185). México: Colegio Mexicano de Matemática Educativa, A. C. y Comité Latinoamericano de Matemática Educativa, A. C. Recuperado de <http://www.clame.org.mx/documentos/alme26v.2.pdf>
- Graham, J. W., Collins, L. M., Wugalter, S. E., Chung, N. K., & Hansen, W. B. (1991). Modeling transitions in latent stage-sequential processes: a substance use prevention example. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 59(1), 48-57.
- Killeen, P. R. (2011). Markov model of smoking cessation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(3), 15549-15556.
- Koob, G. F., & Volkow, N. D. (2010). Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology*, 35(1), 217-238.
- López, A., & Becoña, E. (2006). El craving en personas dependientes de la cocaína. *Anales de Psicología*, 22(2), 205-211. Recuperado de <http://revistas.um.es/analesps/article/view/25811/25041>
- Marín-Navarrete, R., Benjet, C., Borges, G., Eliosa-Hernández, A., Nanni-Alvarado, R., Ayala-Ledesma, M., ... Medina-Mora, M. E. (2013). Comorbilidad de los trastornos por consumo de sustancias con otros trastornos psiquiátricos en Centros Residenciales de Ayuda-Mutua para la Atención de las Adicciones. *Salud Mental*, 36(6), 471-479.
- Markou, A., Kosten, T. R., & Koob, G. F. (1998). Neurobiological similarities in depression and drug dependence: a self-medication hypothesis. *Neuropsychopharmacology*, 18(3), 135-174.
- Maruotti, A., & Rocci, R. (2012). A mixed non-homogeneous hidden Markov model for categorical data, with application to alcohol consumption. *Statistics in Medicine*, 31(9), 871-886. doi: 10.1002/sim.4478
- Meier, J., Dietz, A., Boehm, A., & Neumuth, T. (2015). Predicting treatment process steps from events. *Journal of Biomedical Informatics*, 53,308-319. doi: 10.1016/j.jbi.2014.12.003
- Mercedes-Ayala, M., Garzón, M., & Malagón, F. (2007). Consideraciones sobre la formalización y matematización de los fenómenos físicos. *Praxis Filosófica*, 25, 39-54.
- Milne, R. J. (1998). Pharmacoeconomic models in disease management. A guide for the novice or the perplexed. *Disease Management & Health Outcomes*, 4(3), 119-134.
- Ocaña-Riola, R. (2009). Modelos de Markov aplicados a la investigación en ciencias de la salud. *Interciencia*, 34(3), 157-162.
- Organización Mundial de la Salud. (2008). *Clasificación de los trastornos mentales y del comportamiento de la CIE 10*. Madrid: Meditor.
- Parra-Bermúdez, F. J., Ávila-Godoy, R. J., & Ávila-Godoy, J. (2013). El significado del objeto matemático proporcionalidad. Su origen y desarrollo. *Acta Latinoamericana de Matemática Educativa*, 26 (pp. 1241-1249). México: Colegio Mexicano de Matemática Educativa, A. C. y Comité Latinoamericano de Matemática Educativa, A. C. Recuperado de <http://www.clame.org.mx/documentos/alme26v.2.pdf>
- Pineda-Ortiz, J., & Torrecilla-Sesma, M. (1999). Mecanismos neurobiológicos de la adicción a drogas. *Trastornos Adictivos*, 1(1), 1-12.

- Rutter, M. (2006). Implications of resilience concepts for scientific understanding. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1094(1), 1-12. doi:10.1196/annals.1376.002
- Schultz, W., Dayan, P., & Montague, P. R. (1997). A neural substrate of prediction and reward. *Science*, 275, 1593-1599.
- Shumway, M., Choulljian, T. L., & Hargreaves, W. A. (1994). Patterns of substance use in schizophrenia: a Markov modeling approach. *Journal of Psychiatry Research*, 28(3), 277-287.
- Villatoro-Velázquez, J. A., Mendoza-Meléndez, M. A., Moreno-López, M., Oliva-Robles, N., Fregoso-Ito, D., Bustos-Garmiño, M. C., ... Medina-Mora, M. E. (2014). Tendencias del uso de drogas en la Ciudad de México: Encuesta de estudiantes, octubre 2012. *Salud Mental*, 37(5), 423-435.
- Volkow, N. D., Koob, G. F., & McLellan, A. T. (2016). Neurobiologic advances from the brain disease model of addiction. *The New England Journal of Medicine: Research & Review*, 374(4), 363-371. doi: 10.1056/NEJMra1511480
- Volkow, N. D., & Morales, M. (2015). The brain on drugs: from reward to addiction. *Cell*, 162(4), 712-725. doi: 10.1016/j.cell.2015.07.046
- Volkow, N. D., Fowler, J. S., & Wang, G. J. (2003). The addicted human brain: insights from imaging studies. *Journal of Clinical Investigation*, 111(10), 1444-1451.