

Bases psicobiológicas de la adicción a cocaína

Rodríguez-Jiménez R., Ponce G., Jiménez-Arriero M.A., Bagny A., Cubillo A.I., Aragües M., Rubio G., Palomo T.

Unidad de Alcoholismo y Patología Dual

Servicio de Psiquiatría. Hospital Universitario 12 de Octubre

Resumen

El principal mecanismo de acción de la cocaína es la inhibición de la recaptación de dopamina y noradrenalina, produciendo un aumento de estos neurotransmisores en la sinapsis. El consumo agudo de cocaína produce una serie de cambios bastante conocidos en el sistema cerebral de recompensa. Sin embargo, el consumo crónico, produce, además, otra serie de cambios a nivel molecular que llevan al sujeto desde una situación de consumo puntual, a una situación de dependencia. Se han propuesto diferentes teorías explicativas de este fenómeno como la sensibilización del incentivo, o la homeostasis y alostasis neuroquímica, planteamientos basados en el condicionamiento clásico y operante. Por otra parte, se ha señalado la intervención de diferentes moléculas y vías de segundos mensajeros, que producen, en última instancia, una serie de cambios neuronales mantenidos a muy largo plazo, probablemente permanentes, que se podrían relacionar con la vulnerabilidad a las recaídas, propia de la adicción a cocaína, incluso años después de abandonar el consumo.

Palabras Clave

Cocaína, dependencia, bases psicobiológicas, dopamina, sensibilización del incentivo, homeostasis, cAMP, CREB, Δ FosB

Summary

Cocaine's principal mechanism of action is the inhibition of dopamine and noradrenaline reuptake, thus producing an increase of these neurotransmitters in the synapse. Acute cocaine use produces a series of well-known changes in the brain reward system. Chronic use, however, gives rise to another set of changes at a molecular level,

- Correspondencia a:
Roberto Rodríguez-Jiménez
Unidad de Alcoholismo y Patología Dual. Servicio de Psiquiatría.
Hospital Universitario 12 de Octubre. Avda. Córdoba s/n
28041 Madrid, España
Tel: 91 390 80 22
Fax: 91 390 85 38
e-mail: rodriguezj.hdoc@salud.madrid.org



whereby the subject progresses from a situation of occasional use to a situation of dependence. Several theories have been proposed to explain this phenomenon, such as incentive sensitisation or neurochemical homeostasis and allostasis (based on classical and operative conditioning). Different molecules and second messenger pathways are presumably implied, eventually leading to a number of long-term, probably permanent, neural changes, which would be related to the enduring vulnerability to relapse that is found in addiction to cocaine.

Key Words

Cocaine, dependence, psychobiological basis, dopamine, incentive sensitisation, homeostasis, cAMP, CREB, Δ FosB.

Résumé

Le principal mécanisme d'action de la cocaïne est l'inhibition de la recapture de dopamine et noradréline, produisant une augmentation de ces neurotransmetteurs à la synapse. La consommation de cocaïne produit des changements assez connus au système cérébral de la récompense. Pourtant, la consommation chronique donne lieu, en plus, à une série de changements à niveau moléculaire qui emportent l'utilisateur d'une situation de consommation ponctuelle à une situation de dépendance. Différentes théories explicatives de ce phénomène ont été proposées, comme la sensibilisation d'incentive ou l'homéostasie et allostase neurochimiques, basés au conditionnement classique et opérant, ainsi que l'intervention des différents molécules et voies de second messagers qui conduiront, en dernière instance, à une série de changements neuronaux à long terme, probablement permanents, en rapport avec la vulnérabilité aux rechutes, même des années après quitter la consommation, particulier de l'addiction à la cocaïne.

Most Clé

Cocaine, dépendance, bases psychobiologiques, dopamine, sensibilisation d'incentive, homéostasie, cAMP, CREB, Δ FosB.

INTRODUCCIÓN

En los países de nuestro entorno, la prevalencia de consumidores de cocaína se sitúa en la actualidad entre el 1 y el 3%, situándose España entre los países de la Unión Europea con una cifra más alta. La prevalencia de consumo en España ha experimentado un aumento progresivo en los últimos años,

constituyendo un problema sanitario de importancia creciente. Así, mientras en 1995 el 3,7% de la población entre 15 y 64 años entrevistada en la Encuesta Domiciliaria sobre Abuso de Drogas en España había consumido cocaína alguna vez en su vida; en 2003 este porcentaje había aumentado al 6,4% de los encuestados (Plan Nacional sobre Drogas, 2004). Esta Encuesta Domiciliaria pone de manifiesto



que la cocaína es la sustancia psicoactiva más frecuentemente consumida tras el alcohol, el tabaco, y el cannabis.

FARMACOLOGÍA DEL CONSUMO DE COCAÍNA

Existen diferentes formas y vías de consumo de cocaína: oral (hojas de coca), fumada (preparado básico), intranasal, e intravenosa (clorhidrato de cocaína). La biodisponibilidad y, sobre todo, la velocidad de acción de la cocaína por cada una de estas vías de consumo, son las que determinan su capacidad adictiva; siendo ésta mayor para la cocaína fumada, seguida de la administración intravenosa (Lizasoain y cols., 2001).

La cocaína se metaboliza rápidamente, fundamentalmente por colinesterasas hepáticas y séricas, dando lugar a metabolitos inactivos. Una pequeña proporción es oxidada por el citocromo P450 hepático dando lugar a la norcocaína, metabolito activo y potencialmente tóxico. Cuando hay consumo concomitante de alcohol se produce el cocaetileno, también activo y de elevada toxicidad, especialmente a nivel hepático y cardíaco. La eliminación de la cocaína es muy rápida, con una vida media entre 1 y 2 horas. La excreción es renal, pudiéndose detectar metabolitos de la cocaína en orina desde 4 horas hasta algunos días después del consumo (Ramos Quiroga y cols., 2005).

El consumo de cocaína provoca sentimientos de bienestar y euforia, irritabilidad, hipervigilancia, ansiedad, inquietud, desinhibición, aumento de la actividad y de la libido. Los signos físicos de intoxicación son consecuencia de la activación del sistema nervioso simpático, e incluyen taquicardia, midriasis, hipertensión

arterial, temblor e hipertermia. La intoxicación grave puede provocar el coma o incluso la muerte por complicaciones respiratorias, cardiovasculares y convulsiones.

El mecanismo de acción principal de la cocaína es la inhibición de la recaptación de dopamina y noradrenalina, produciendo un aumento de estos neurotransmisores en la sinapsis. El bloqueo del transportador de dopamina, con el consiguiente aumento de este neurotransmisor, es el responsable de los efectos euforizantes y, sobre todo, de la capacidad adictiva de la cocaína. Además, da lugar a una disregulación del control hipotálamico de la temperatura, con hipertermia, que puede acompañarse de convulsiones y muerte súbita. El aumento de la transmisión noradrenérgica media los efectos sobre el sistema simpático, al activarse los receptores alfa y beta-adrenérgicos, dando lugar a vasoconstricción con aumento de la presión arterial, taquicardia sinusal, aumento de la fuerza de contracción cardiaca, midriasis, temblor, y sudoración. Aunque la cocaína ejerce su acción principal sobre las vía dopaminérgica y noradrenérgica, también inhibe la recaptación de serotonina, y actúa sobre los sistemas GABA y endocannabinoide, que también han sido implicados en la adicción a esta sustancia (Shalev y cols., 2002). Finalmente, la cocaína tiene también un efecto de disminución de la permeabilidad al Na⁺, con el consiguiente bloqueo de la transmisión, responsable de su potente efecto anestésico.

SISTEMA CEREBRAL DE RECOMPENSA

En la actualidad, hay coincidencia acerca de que las drogas de abuso psicoestimulantes, como la cocaína, producen sus efectos refor-



zantes a través de la activación dopaminérgica (Koob y Bloom, 1988; Wise y Rompre, 1989), y su implicación en el sistema cerebral de recompensa. Este sistema incluye diversas áreas cerebrales, tales como el núcleo accumbens (Nac), la amígdala, el cortex prefrontal, y área tegmental ventral (ATV), entre otras (Koob y Le Moal, 2001). La dopamina es liberada en el Nac por neuronas cuyos cuerpos celulares están localizados en el mesencéfalo ventromedial, en la zona conocida como ATV. Las neuronas dopaminérgicas del ATV no sólo proyectan sobre el Nac, sino que también lo hacen sobre otras estructuras como el córtex prefrontal, la amígdala, el tubérculo olfatorio, el núcleo septal lateral, y el hipocampo. Sin embargo, son las proyecciones del ATV sobre el Nac las que principalmente median los efectos reforzantes de las drogas de abuso.

Se ha descrito que los refuerzos positivos tanto naturales, como no naturales, se asocian a la liberación de dopamina en Nac y lóbulos frontales (Kelley y Berridge, 2002). El incremento en dopamina inducido por las sustancias de abuso es de 3 a 5 veces mayor que el inducido por las recompensas naturales, al menos en el estado agudo de administración (Bowirrat y Oscar-Berman, 2005).

Diferentes líneas de evidencia apoyan el papel de la dopamina liberada en el Nac en los procesos de búsqueda de recompensa. Así, los estudios animales de autoadministración en el Nac de agonistas directos o indirectos dopaminérgicos (Ikemoto y cols., 1997; Hoebel y cols., 1983; Phillips y cols., 1994), como los estudios usando el paradigma de preferencia de lugar (Carr y White, 1986; White y cols., 1991), sugieren que la facilitación de la transmisión dopaminérgica en el Nac está implicada en los mecanismos de recompensa. Por otra parte, en relación al paradigma de recompensa por

estimulación eléctrica, se ha observado que manipulaciones de los receptores dopaminérgicos cerebrales tienen marcados efectos en la conducta de autoestimulación (Corbett, 1990; Fouriezos y Wise, 1976; Franklin, 1978; Gallistel y Freyd, 1987). Los agonistas y antagonistas dopaminérgicos, respectivamente, facilitan y disminuyen la conducta de autoestimulación. Este fenómeno parece mediado por el Nac, pues microinyecciones en el Nac de anfetamina y antagonistas dopaminérgicos, respectivamente, facilitan y disminuyen la conducta de autoestimulación (Broekkamp y cols., 1975; Colle y Wise, 1988; Stellar y Corbett, 1989), mientras que las microinyecciones de estas sustancias en caudado-putamen apenas tienen algún efecto. Finalmente, señalar que la importancia de la liberación de dopamina en el Nac en relación al abuso de sustancias es puesta también de manifiesto por los hallazgos de que otras drogas de abuso, incluyendo el alcohol, opioides, nicotina y cannabis comparten la habilidad de estimular selectivamente la liberación de dopamina en el estriado ventral (Hiroi y White, 1991; Imperato y Di Chiara, 1986; Imperato y cols., 1986; Weiss y cols., 1993; Wise y cols., 1995; Yoshimoto y cols., 1991). Así pues, diferentes estudios y líneas de investigación confirman la importancia del aumento de dopamina en el Nac en los procesos de recompensa, en las adicciones en general, y en la adicción a cocaína en particular.

DESARROLLO DE LA ADICCIÓN A COCAÍNA

Sin embargo, aunque se conoce bastante acerca de los efectos que el consumo agudo de cocaína produce en el sistema cerebral de recompensa, son menos conocidos los procesos por los cuales, tras el consumo repetido,



crónico, se produce en algunos sujetos el desarrollo de un trastorno por dependencia a cocaína. La adicción a la cocaína implica una importante vulnerabilidad a las recaídas, aún tras largos períodos de abstinencia. Esta vulnerabilidad se basa en un deseo recurrente, incluso años después de haber abandonado el consumo, y en una disminución de la capacidad para inhibir las conductas de búsqueda de la droga en respuesta a este deseo, aún conociendo las consecuencias negativas que pueda implicar. Existen diferentes teorías que intentan explicar el fenómeno de la dependencia (Rodríguez-Jiménez y cols., 2005). Desde planteamientos basados en el condicionamiento clásico y en el condicionamiento operante, hasta teorías más recientes como la sensibilización del incentivo. Otros autores han desarrollado teorías explicativas del fenómeno de la dependencia en base a los conceptos de homeostasis y alostasis. A continuación revisaremos los conceptos fundamentales de cada una de ellas:

a) Condicionamiento clásico y operante

Desde el condicionamiento clásico, los estímulos relacionados con la cocaína pueden considerarse estímulos condicionados, es decir estímulos asociados con los efectos incondicionados de la cocaína que adquieren la capacidad de provocar respuestas similares y, a veces, opuestas (Drummond, 2000). Desde el condicionamiento operante los procesos de aprendizaje explican el proceso en que el individuo aprende, por su experiencia, que una conducta tiene efectos predecibles en dirección a una meta, lo cual hace más probable la repetición o la supresión de dicha conducta. Bajo este paradigma, se intenta identificar los mecanismos subyacentes a las conductas operantes de búsqueda de droga y recaída

(Koob, 2000). Así se interpreta el consumo de cocaína o bien para experimentar recompensa hedónica (refuerzo positivo), o bien para aliviar síntomas negativos de abstinencia (refuerzo negativo) (Lowman y cols., 2000; Littleton, 2000). Ambos procesos no son mutuamente excluyentes y pueden ocurrir secuencialmente o, incluso, simultáneamente en el mismo sujeto.

b) Sensibilización del incentivo

Aparte de los parámetros cantidad, calidad y demora de la recompensa, tenidos en cuenta en los paradigmas tradicionales de aprendizaje, los conceptos de incentivo y motivación incentiva han sido aplicados en algunas teorías explicativas de las adicciones.

En base a los trabajos de Bindra (1978), Bollen (1972), Toates (1986), y Dickinson (1994), la motivación incentiva podría definirse como un estado cognitivo y afectivo disparado por estímulos asociados con la percepción de estímulos incondicionados. Esto es, la motivación incentiva es un proceso en el cual las respuestas de aproximación o evitación son generadas por estímulos que predicen la proximidad o disponibilidad de estímulos incondicionados (positivos o negativos).

La sensibilización es considerada por Robinson y Berridge (1993) como el progresivo aumento de los efectos reforzantes de las drogas, al menos durante la adquisición de la conducta, que se produce con la exposición repetida. Esto se atribuye a la sensibilización del sistema dopaminérgico mesocorticolímbico cuya sobreactividad representa una ruptura de la homeostasis y da lugar a la experiencia del craving. Los tres procesos implicados en este proceso de sensibilización son postulados para dar cuenta de los fenómenos motiva-



cionales y de recompensa, y serían: proceso de activación hedónica (liking); procesos de aprendizaje asociativo (condicionamiento pavloviano); y procesos de atribución de "salience" incentiva (wanting). Por "salience" incentiva se denomina a los procesos que transforman un estímulo percibido y gustado (liked) en uno que es también buscado (wanted) y capaz de elicitar una conducta voluntaria (Berridge y Robinson, 1998). Los sistemas dopaminérgicos mesoaccumbens y nigroestriado son postulados como mediadores de la atribución de "salience" incentiva, pero no de los otros dos procesos. Una vez que el sistema dopaminérgico está sensibilizado por el consumo pasado de una droga, una nueva droga puede iniciar la respuesta y precipitar la recaída, ya que activa el mismo sistema hipersensibilizado. Es más, no sólo ocurre esto con la exposición a las drogas, sino que los estímulos ambientales relacionados con las drogas también pueden inducir el craving, alterar la homeostasis que permanece en un crítico equilibrio y precipitar la recaída. El contexto ambiental en el que se consume la droga puede tener importantes efectos en el desarrollo y expresión de la sensibilización, que será mayor en aquellos contextos en los que ha sido frecuentemente consumida.

Así pues, la teoría de la sensibilización del incentivo, ayudaría a explicar por qué los cocainómanos pueden, a veces, buscar el consumir compulsivamente drogas que ya no les generan gran placer. También podría ayudar a explicar porqué adictos recuperados, quienes han estado libres de cocaína y en abstinencia durante años, son todavía vulnerables a recaer en la adicción, especialmente en ocasiones cuando se presentan señales asociadas a la droga como instrumentos, lugares o compañías habituales en el contexto de consumo (Robinson y Berridge, 2003; Berridge, 2004).

c) Homeostasis y alostasis neuroquímica

Los organismos mantienen la homeostasis de sus sistemas mediante modificaciones en sus parámetros para mantener la estabilidad al percibir y anticipar demandas ambientales. Cuando la exigencia ambiental o la disfunción química inducida por una droga se mantiene, el organismo moviliza gran cantidad de energía para mantener la aparente estabilidad. Si este esfuerzo le coloca al límite de su capacidad, cualquier pequeño cambio añadido puede descompensar gravemente el sistema. Según Koob y Le Moal (1997), éste sería el inicio de la adicción: el organismo alcanza un estado de desajuste tan severo que no puede solucionarlo por sus propios medios y que puede llevar a pérdida de control o consumo compulsivo. Estos autores presentan las adicciones como un proceso de desajuste de los sistemas de recompensa cerebral ante el consumo de la droga, que aumenta progresivamente y da lugar a un consumo compulsivo y a pérdida de control.

La teoría de la neuroadaptación compensatoria (Koob y Le Moal, 1997) está basada en conceptos homeostáticos y en el proceso opuesto de Solomon y Corbit (1974). Las drogas ejercen sus efectos a través de su actuación sobre diferentes sistemas de neurotransmisión. De forma genérica, podemos decir que los efectos agudos de una droga producen una alteración en la disponibilidad de uno o varios neurotransmisores; y que la utilización crónica de la droga producirá cambios en el número de receptores sobre los que interactúan dichos neurotransmisores. Así, si una droga determinada produce un aumento en la disponibilidad de un neurotransmisor, se altera la homeostasis de dicha vía; y en un intento por recuperar una situación de equili-



brio, se producirá una disminución en el número de receptores; lo cual hará que hagan falta dosis mayores para producir el mismo efecto (tolerancia). Finalmente, cuando la droga deje de administrarse nos encontraremos con un sistema de neurotransmisión hipofuncionante. Por contra, si la droga produce inhibición de un sistema, este efecto se contrarrestará con un aumento del número de receptores, de forma que cuando la droga deje de administrarse, estaremos frente a un sistema con un gran número de receptores, que serían responsables del estado de hiperactivación.

Esta neuroadaptación derivada del consumo crónico explica el estado emocional negativo de la abstinencia en el ciclo de la adicción y la aparición del *craving*; y explica también el hecho de que ante los efectos reforzantes de las drogas se desarrolla tolerancia con la administración repetida.

Ligado al concepto de homeostasis, Koob y Le Moal (2001) incluyen el concepto de alostasis en la explicación del proceso adictivo. La alostasis desde la perspectiva adictiva ha sido definida como el proceso del mantenimiento aparente de la estabilidad en la función de recompensa, a través de cambios en los mecanismos cerebrales de recompensa (Koob y Le Moal, 2001). El estado alostático representa una desviación crónica del punto de ajuste de la recompensa. El estado alostático es mantenido no solamente por la disregulación de los circuitos de recompensa *per se*, sino por la activación de respuestas cerebrales y hormonales de estrés. Se ha señalado como clave la disregulación específica de la neurotransmisión en la amígdala extendida. Se plantea que la patología de este neurocircuito es la base de la disfunción emocional asociada a largo plazo con la adicción en humanos, dado que algunos de estos cambios persisten aunque exista una

abstinencia prolongada, generando así, una base motivacional para la recaída. La visión de que las adicciones son patologías que resultan de un mecanismo alostático que usurpa los circuitos establecidos para las recompensas naturales, genera una aproximación útil para identificar los factores neurobiológicos que producen vulnerabilidad a la adicción y a la recaída (Koob, 2003).

CAMBIOS POSTRECEPTORIALES Y NEUROADAPTACIÓN

El desarrollo de la adicción a cocaína depende finalmente de mecanismos de plasticidad neuronal, que generarán una serie de cambios, a lo largo del consumo repetido de la sustancia. Esta plasticidad se da en múltiples circuitos cerebrales, pero, de una manera general, se pueden agrupar en: a) Sistema autonómico: relacionado con la dependencia y abstinencia físicas, de poca importancia en la adicción a cocaína. b) Sistema mesoaccumbens (circuitos de recompensa): relacionado con los aspectos emocionales y motivacionales de la dependencia y abstinencia. c) Otros sistemas límbicos: relevantes para la sensibilización y recaídas (Hyman, 1996).

Los cambios neuroadaptativos parecen mediados por modificaciones en la transducción de señales postreceptor; es decir, por segundos mensajeros. Estos mecanismos de señalización intracelular convierten los cambios a nivel de neurotransmisión, secundarios al consumo de cocaína, en modificaciones neuronales a largo plazo.

Se han planteado 3 estadios secuenciales del proceso adictivo (Kalivas y Volkow, 2005): a) Un primer estadio donde predominan los



efectos agudos de la droga. El mecanismo fundamental en este periodo es el aumento de dopamina en el Nac, la activación del receptor dopaminérgico D1 y el inicio de la cascada que lleva al factor de transcripción CREB a la inducción productos genéticos tempranos como c-fos. La inducción de este y otros genes tempranos promueven cambios de neuroplasticidad a corto plazo. b) El segundo estadio es de transición a la adicción. Aquí cobran importancia, entre otros, la estimulación de proteínas con largas vidas medias como Δ FosB, que es un regulador transcripcional que modula la síntesis de subunidades de receptor AMPA de glutamato. c) El tercer estadio es el de adicción propiamente dicho, en el cual se producen cambios celulares duraderos, que se han relacionado con que la vulnerabilidad a la recaída se mantenga durante muchos años tras haber abandonado el consumo de cocaína.

a) Primer estadio. Implicación del cAMP y el CREB.

La administración de cocaína, al igual que de opiáceos o alcohol, produce una regulación al alza de la vía del cAMP en el Nac (Terwilliger y cols., 1991), así como una activación del CREB. Se ha planteado que esto tiene especial relación con los mecanismos de tolerancia y dependencia (Nestler, 2004). Estas adaptaciones moleculares disminuyen la sensibilidad del individuo a los efectos recompensantes de posteriores exposiciones al tóxico (tolerancia) y alteran el mecanismo de recompensa (dependencia) de tal forma que al privar de droga al individuo se produce un estado amotivacional, *depressed-like* (Walters y Blendy, 2001; Barrot y cols., 2002). El consumo de cocaína (al igual que de otras drogas) provocaría en el Nac un aumento de dopamina, que se uniría a

receptores dopaminérgicos D1, aumentando el AMPc intracelular que a su vez activaría la proteína-kinasa dependiente de AMPc (PKA). La PKA fosforilaría al factor de transcripción CREB (Kalivas y Volkow, 2005). El CREB, a su vez, induciría la expresión de genes tempranos como el de la proteína dinorfina, un opioide endógeno que parece actuar sobre receptores kappa inhibiendo la liberación de dopamina (Nestler, 2004). Parece que este mecanismo fundamentalmente dopaminérgico funcionaría primordialmente en las fases iniciales de consumo de cocaína, dando lugar a cambios neuronales de breve duración (horas-días).

b) Segundo estadio. Implicación del Δ FosB.

Se ha descrito que la cocaína y otras drogas de abuso inducen Δ FosB en el Nac tras la administración crónica (Hope y cols., 1994; Moratalla y cols., 1996). También la consumación de recompensas no tóxicas puede inducir Δ FosB en el Nac (Werme y cols., 2002; Nestler y cols., 2001). Δ FosB es un complejo muy estable y de gran vida media, y por tanto con efectos duraderos sobre el circuito de recompensa, incluso meses después de cesar el consumo. Se ha propuesto el Δ FosB como un "interruptor" que señalaría el inicio de la adicción, la transición desde un uso recreacional de la droga a un uso compulsivo. Diferentes estudios señalan que Δ FosB sería necesario y suficiente para sensibilizar animales a recompensas por drogas y por no-drogas, y podría incluso aumentar el *drive* para estas recompensas (Nestler, 2004). Dada su elevada estabilidad y vida media, los cambios producidos se podrían mantener meses después de cesar el consumo. Se ha planteado que una de las acciones de este factor de transcripción sería a través de los receptores glutamatérgicos, activando la producción de la subunidad



GluR2 de receptores glutamatérgicos en el Nac (Kelz y cols., 1999). Una vez que el sujeto se ha hecho adicto a la cocaína, la liberación y el número de receptores dopaminérgicos están disminuídos, de modo que la dopamina en el Nac no sería fundamental para el *craving* en fases avanzadas. En este contexto, aparecen como de crucial importancia en la activación de conductas de búsqueda de la droga, las proyecciones de células piramidales de la corteza prefrontal que liberarían glutamato en el Nac. Estudios de neuroimagen han evidenciado alteraciones funcionales en la corteza prefrontal de pacientes con abuso de cocaína, después de 23 días de abstinencia (Bolla y cols., 2004).

Las vías del AMPc y Δ FosB son sólo dos de las implicadas en la adicción a drogas como la cocaína. Se han señalado otros mecanismos de señalización intracelular que podrían intervenir en el desarrollo de las adicciones tales como alteraciones en los niveles de subunidades de proteínas G, tirosín-hidroxilasas, proteínas de neurofilamentos, y sistemas de neuropéptidos (Nestler, 2004).

c) Tercer estadio. Implicación de cambios a muy largo plazo

En última instancia, la adicción implica una vulnerabilidad a las recaídas que se basa en cambios neuronales probablemente permanentes e irreversibles que originan un elevado deseo de consumir, una pobre capacidad de control, y una disminución del placer obtenido de otras recompensas biológicas. En este sentido, deben existir cambios en el sistema que sean de muy larga duración, "para toda la vida". Se plantea la pregunta de cómo la repetida administración de drogas puede producir cambios extraordinariamente estables en

el cerebro. Una hipótesis es que la administración crónica de drogas produce cambios estructurales en las neuronas del sistema cerebral de recompensa. Así, se ha descrito que la administración crónica de cocaína causa una expansión en las arborizaciones dendríticas en las neuronas del Nac que pueden persistir meses tras el último consumo (Robinson y Kolb, 1997). Actualmente, se están estudiando los mecanismos moleculares responsables de los cambios a largo plazo inducidos por la administración crónica de drogas. En este sentido, se ha planteado un paralelismo entre la adicción y los procesos de aprendizaje y memoria a largo plazo. Ambos procesos comparten factores neurotróficos como el *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF), comparten cascadas de segundos mensajeros, dependen de la activación de CREB, se asocian con cambios en la morfología dendrítica, y se acompañan de alteraciones en la plasticidad sináptica en sinapsis glutamatérgicas. Así, se ha planteado la adicción como una "enfermedad del aprendizaje y la memoria" (Hyman, 2005).

CONCLUSIONES

El principal mecanismo de acción de la cocaína es la inhibición de la recaptación de dopamina y noradrenalina, produciendo un aumento de estos neurotransmisores en la sinapsis. Cuando el consumo de cocaína se produce de una manera repetida, se producen una serie de cambios a nivel molecular en diferentes áreas del sistema cerebral de recompensa, que van a producir todos los fenómenos propios de la dependencia a la cocaína. El paso del consumo recreacional a la dependencia se ha estudiado desde diferentes planteamientos teóricos tales como teorías basadas en la sensibilización del incentivo, en



la homeostasis y la alostasis neuroquímica, o desde el condicionamiento clásico y operante. Se plantean 3 estadios sucesivos para los cambios a nivel molecular que se producen desde el consumo recreacional hasta la dependencia establecida a la cocaína. Diferentes vías y segundos mensajeros se han implicado en el proceso adictivo, tales como: las vías del AMPc y Δ FosB, así como subunidades de proteínas G, tirosín-hidroxilasas, proteínas de neurofilamentos, sistemas de neuropéptidos. Finalmente, se está estudiando cómo se producen modificaciones neuronales a muy largo plazo, probablemente permanentes e irreversibles, que se relacionan con la vulnerabilidad a las recaídas incluso años después de abandonar el consumo.

REFERENCIAS

- Barrot, M., Olivier, J. D., Perrotti, L. I., DiLeone, R. J., Berton, O., Eisch, A. J., Impey, S., Storm, D. R., Neve, R. L., Yin, J. C., Zachariou, V., Nestler, E. J. (2002) Creb activity in the nucleus accumbens shell controls gating of behavioral responses to emotional stimuli. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99; 11435-40.
- Berridge, K. C. (2004) Motivation concepts in behavioral neuroscience. *Physiology and Behavior*, 81; 179-209.
- Berridge, K. C., Robinson, T. E. (1998) What is the role of dopamine in reward: Hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Research Brain Research Review*, 28; 309-69.
- Bindra, D. (1978) How adaptive behavior is produced: A perceptual-motivational alternative to response-reinforcement. *Behavioral and Brain Sciences*, 1; 41-91.
- Bolla, K., Ernst, M., Kiehl, K., Mouratidis, M., Eldreth, D., Contoreggi, C., Matochik, J., Kurian, V., Cadet, J., Kimes, A., Funderburk, F., London, E. (2004) Prefrontal cortical dysfunction in abstinent cocaine abusers. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 16; 456-64.
- Bolles, R. (1972) Reinforcement, expectancy, and learning. *Psychological Review*, 79; 394-409.
- Bowirrat, A., Oscar-Berman, M. (2005) Relationship between dopaminergic neurotransmission, alcoholism, and reward deficiency syndrome. *American Journal of Medical Genetics and Behavioral Neuropsychiatry and Genetics*, 132; 29-37.
- Broekkamp, C. L., Pijnenburg, A. J., Cools, A. R., Van Rossum, J. M. (1975) The effect of microinjections of amphetamine into the neostriatum and the nucleus accumbens on self-stimulation behaviour. *Psychopharmacologia*, 42; 179-83.
- Carr, G. D., White, N. M. (1986) Anatomical disassociation of amphetamine's rewarding and aversive effects: An intracranial microinjection study. *Psychopharmacology (Berl)*, 89; 340-6.
- Colle, L. M., Wise, R. A. (1988) Effects of nucleus accumbens amphetamine on lateral hypothalamic brain stimulation reward. *Brain Research*, 459; 361-8.
- Corbett, D. (1990) Differences in sensitivity to neuroleptic blockade: Medial forebrain bundle versus frontal cortex self-stimulation. *Behavioral Brain Research*, 36; 91-6.
- Dickinson, A. (1994) Instrumental conditioning. En *Animal learning and cognition*. San Diego, Academic Press.



- Drummond, C. (2000) What does cue-reactivity ve to offer clinical research. *Addiction*, 92; 129-144.
- Fouriezos, G., Wise, R.A. (1976) Pimozide-induced extinction of intracranial self-stimulation: Response patterns rule out motor or performance deficits. *Brain Research*, 103; 377-80.
- Franklin, K. B. (1978) Catecholamines and self-stimulation: Reward and performances effects dissociated. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 9; 813-20.
- Gallistel, C.R., Freyd, G. (1987) Quantitative determination of the effects of catecholaminergic agonists and antagonists on the rewarding efficacy of brain stimulation. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 26; 731-41.
- Hiroi, N., White, N. M. (1991) The lateral nucleus of the amygdala mediates expression of the amphetamine-produced conditioned place preference. *Journal of Neuroscience*, 11; 2107-16.
- Hoebel, B. G., Monaco, A. P., Hernandez, L., Aulisi, E. F., Stanley, B. G., Lenard, L. (1983) Self-injection of amphetamine directly into the brain. *Psychopharmacology (Berl)*, 81; 158-63.
- Hope, B. T., Nye, H. E., Kelz, M. B., Self, D. W., Iadarola, M. J., Nakabeppu, Y., Duman, R. S., Nestler, E. J. (1994) Induction of a long-lasting ap-1 complex composed of altered fos-like proteins in brain by chronic cocaine and other chronic treatments. *Neuron*, 13; 1235-44.
- Hyman, S. E. (1996) Addiction to cocaine and amphetamine. *Neuron*, 16; 901-4.
- Hyman, S. E. (2005) Addiction: A disease of learning and memory. *American Journal of Psychiatry*, 162; 1414-22.
- Ikemoto, S., Glazier, B. S., Murphy, J. M., McBride, W. J. (1997) Role of dopamine d1 and d2 receptors in the nucleus accumbens in mediating reward. *Journal of Neuroscience*, 17; 8580-7.
- Imperato, A., Di Chiara, G. (1986) Preferential stimulation of dopamine release in the nucleus accumbens of freely moving rats by ethanol. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*; 239, 219-28.
- Imperato, A., Mulas, A., Di Chiara, G. (1986) Nicotine preferentially stimulates dopamine release in the limbic system of freely moving rats. *European Journal of Pharmacology*, 132; 337-8.
- Kalivas, P.W., Volkow, N. D. (2005) The neural basis of addiction: A pathology of motivation and choice. *American Journal of Psychiatry*, 162; 1403-13.
- Kelz, M. B., Chen, J., Carlezon, W. A., Jr., Whisler, K., Gilden, L., Beckmann, A. M., Steffen, C., Zhang, Y. J., Marotti, L., Self, D. W., Tkatch, T., Baranauskas, G., Surmeier, D. J., Neve, R. L., Duman, R. S., Picciotto, M. R., Nestler, E. J. (1999) Expression of the transcription factor deltafosb in the brain controls sensitivity to cocaine. *Nature*, 401; 272-6.
- Kelley, A. E., Berridge, K. C. (2002) The neuroscience of natural rewards: Relevance to addictive drugs. *Journal of Neuroscience*, 22; 3306-11.
- Koob, G. F. (2000) Animal models of craving for ethanol. *Addiction*, 95 Suppl 2; 73-81.
- Koob, G. F. (2003) Neuroadaptive mechanisms of addiction: Studies on the extended amygdala. *European Neuropsychopharmacology*, 13; 442-52.
- Koob, G. F., Bloom, F. E. (1988) Cellular and molecular mechanisms of drug dependence. *Science*, 242; 715-23.
- Koob, G. F., Le Moal, M. (1997) Drug abuse: Hedonic homeostatic dysregulation. *Science*, 278; 52-8.



Koob, G. F., Le Moal, M. (2001) Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis. *Neuropsychopharmacology*, 24; 97-129.

Littleton, J. (2000) Can craving be modeled in animals? The relapse prevention perspective. *Addiction*, 95 Suppl 2; 83-90.

Lizasoain, I., Moro, M., Lorenzo, P. (2001) Cocaína: Aspectos farmacológicos. *Adicciones*, 13; 23-36.

Lowman, C., Hunt, W. A., Litten, R. Z., Drummond, D. C. (2000) Research perspectives on alcohol craving: An overview. *Addiction*, 95 Suppl 2; 45-54.

Moratalla, R., Elibol, B., Vallejo, M., Graybiel, A. M. (1996) Network-level changes in expression of inducible fos-jun proteins in the striatum during chronic cocaine treatment and withdrawal. *Neuron*, 17; 147-56.

Nestler, E. J. (2004) Historical review: Molecular and cellular mechanisms of opiate and cocaine addiction. *Trends in Pharmacological Sciences*, 25; 210-8.

Nestler, E. J., Barrot, M., Self, D. W. (2001) Deltafosb: A sustained molecular switch for addiction. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98; 11042-6.

Phillips, G. D., Robbins, T. W., Everitt, B. J. (1994) Bilateral intra-accumbens self-administration of d-amphetamine: Antagonism with intra-accumbens sch-23390 and sulpiride. *Psychopharmacology (Berl)*, 114; 477-85.

Plan Nacional sobre Drogas. (2004). *Encuesta domiciliaria sobre abuso de drogas en España, 2003*. Madrid. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas.

Ramos Quiroga, J., Collazos Sánchez, F., Casas Brugué, M. (2005) Adicciones y sustancias químicas (iii). Psicostimulantes. En *Tratado de psiquiatría*. Barcelona, Ars Medica.

Robinson, T. E., Berridge, K. C. (1993) The neural basis of drug craving: An incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Research Brain Research Review*, 18; 247-91.

Robinson, T. E., Berridge, K. C. (2003) Addiction. *Annu Rev Psychol*, 54; 25-53.

Robinson, T. E., Kolb, B. (1997) Persistent structural modifications in nucleus accumbens and prefrontal cortex neurons produced by previous experience with amphetamine. *Journal of Neuroscience*, 17; 8491-7.

Rodríguez-Jiménez, R., Ponce, G., Hoenicka, J., Aragüés, M., Rubio, G., Jiménez-Arriero, M. A., Palomo, T. (2005) Dopamina y alcoholismo. En *Sistema dopaminérgico y trastorno psiquiátricos*. Madrid. Cerebro y Mente.

Shalev, U., Grimm, J. W., Shaham, Y. (2002) Neurobiology of relapse to heroin and cocaine seeking: A review. *Pharmacological Reviews*, 54; 1-42.

Solomon, R. L., Corbit, J. D. (1974) An opponent-process theory of motivation. I. Temporal dynamics of affect. *Psychological Review*, 81; 119-45.

Stellar, J. R., Corbett, D. (1989) Regional neuroleptic microinjections indicate a role for nucleus accumbens in lateral hypothalamic self-stimulation reward. *Brain Research*, 477; 126-43.

Terwilliger, R. Z., Beitner-Johnson, D., Sevarino, K. A., Crain, S. M., Nestler, E. J. (1991) A general role for adaptations in g-proteins and the cyclic amp system in mediating the chronic actions of morphine and cocaine on neuronal function. *Brain Research*, 548; 100-10.

Toates, F. (1986) *Motivational systems*. Cambridge, Cambridge Univ. Press.

Walters, C. L., Blendy, J. A. (2001) Different requirements for camp response element



binding protein in positive and negative reinforcing properties of drugs of abuse. *Journal of Neuroscience*, 21; 9438-44.

Weiss, F., Lorang, M. T., Bloom, F. E., Koob, G. F. (1993) Oral alcohol self-administration stimulates dopamine release in the rat nucleus accumbens: Genetic and motivational determinants. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 267; 250-8.

Werme, M., Messer, C., Olson, L., Gilden, L., Thoren, P., Nestler, E. J., Brene, S. (2002) Delta fosb regulates wheel running. *Journal of Neuroscience*, 22; 8133-8.

White, N. M., Packard, M. G., Hiroi, N. (1991) Place conditioning with dopamine d1 and d2 agonists injected peripherally or into nucleus accumbens. *Psychopharmacology (Berl)*, 103; 271-6.

Wise, R. A., Leone, P., Rivest, R., Leeb, K. (1995) Elevations of nucleus accumbens dopamine and dopac levels during intravenous heroin self-administration. *Synapse*, 21; 140-8.

Wise, R.A., Rompre, P.P. (1989) Brain dopamine and reward. *Annual Review of Psychology*, 40; 191-225.

Yoshimoto, K., McBride, W., Lumeng, L., Li, T. (1991) Alcohol stimulates the release of dopamine and serotonin in the nucleus accumbens. *Alcohol*, 9; 17-22.