

BASES NEUROANATÓMICAS, NEUROBIOLÓGICAS Y DEL APRENDIZAJE DE LA CONDUCTA DE ADICCIÓN A LA COCAÍNA

JOSÉ ANTONIO CRESPO-FERNÁNDEZ¹

y

CILIA ARMIDA RODRÍGUEZ
Innsbruck University, Austria

ABSTRACT

Drug addiction is one of the major problems in modern societies. Behaviours such as cocaine consumption and seeking have risen up as a major subject not solely in health and pharmacological sciences but in behavioural neuroscience as well. Therefore, in the course of several decades a huge body of knowledge has been rendered by Neurosciences addressing the most important variables involved in addiction-acquisition as well as maintenance and relapse of drug-seeking behaviour. The breakthroughs point to neural circuits like the mesocortical-mesolimbic dopaminergic system and the role of neurotransmitter, mainly glutamate and dopamine, in the development of addictive behaviours. The analysis of addiction has been improved by the contribution of techniques from the Learning Psychology in spite of reinforcement mechanisms triggered by drugs. The present review will aim at the state of art of the field highlighting the important contribution of both neurochemical and neuroanatomical studies alongside with behavioural mechanisms.

Keywords: drug addiction, self-administration, neurochemistry of addiction, dopamine, glutamate, mesolimbic meso-cortical circuit, receptors.

¹ Correspondencia: JOSÉ ANTONIO CRESPO-FERNÁNDEZ, División de Neuroquímica, Hospital Clínico de Innsbruck, Innsbruck University, Austria. Correo electrónico: joseantcrespo@yahoo.com

RESUMEN

El consumo de drogas es uno de los principales problemas de salud pública al que se enfrentan las sociedades actuales. Durante varias décadas se ha generado un amplio grupo de trabajos científicos, desde la perspectiva de las neurociencias, que han logrado esclarecer variables importantes implicadas en el proceso de adicción y en los de mantenimiento y recaída. Se ha encontrado la implicación directa de circuitos neurales como el mesolímbico-mesocortical o la participación activa de sistemas de neurotransmisores como los dopaminérgicos y los glutamatérgicos. Además, se han esclarecido los sustratos conductuales de la adicción mediante técnicas procedentes de la Psicología del Aprendizaje, lo cual ha sido de gran utilidad a la hora de evaluar los componentes de este comportamiento complejo. En este artículo se hará una revisión de estos hallazgos destacando la importancia del estudio conjunto de las bases neuroquímicas y neuroanatómicas junto con los procesos conductuales.

Palabras clave: adicción a las drogas, autoadministración, neuroquímica de la adicción, dopamina, glutamato, circuito mesolímbico-mesocortical, receptores.

INTRODUCCIÓN

En general, las memorias anuales sobre el consumo de drogas en el mundo, reflejan que el consumo de cocaína se mantiene estable a lo largo de los años. Los modos preferentes del consumo de esta droga son por vía intravenosa e inhalada y ello ha aumentado el riesgo de dependencia. Habitualmente, el consumo de cocaína se realiza de acuerdo con un patrón compulsivo por el que el usuario se administra la droga cada 10-30 minutos hasta agotar la cantidad disponible. Debido a este patrón compulsivo, la cantidad de droga consumida aumenta conforme se desarrolla la dependencia. Generalmente, este patrón de consumo va precedido por un cambio previo en la ruta de administración de la droga, como por ejemplo, el pasar de la administración intranasal a la intravenosa (Gawin y Kleber, 1985, 1986; Gawin, 1991).

Después del consumo compulsivo de cocaína aparecen síntomas relacionados con la ausencia de la droga que parecen indicar la existencia de dependencia: anhedonia, disforia, insomnio, irritabilidad, ansiedad, anergia, depresión e hiperfagia. Poco tiempo después de la terminación de los síntomas

depresivos se vuelve al consumo, debido posiblemente en parte, a la influencia de los estímulos ambientales asociados a la droga. Esta forma de consumo compulsivo se repite cíclicamente con separaciones de varios días y con una duración de 4 a 200 horas (Gawin y Kleber, 1986; Gawin, 1991).

Se supone que la cocaína tomada de esta forma genera cambios neuroquímicos a largo plazo, que permanecen después de que la droga ha dejado de ser consumida y que probablemente influyen en la recaída en su consumo. Se desconocen los mecanismos a través de los cuales la cocaína produce estos cambios. Este hecho unido a la complejidad de otros aspectos de la conducta adictiva en sí misma hacen muy complicada la efectividad de un proceso terapéutico.

En este sentido, el área de las Neurociencias ha realizado aportes significativos al esclarecimiento del sustrato que soporta la conducta adictiva estudiando las vías neurales comprometidas, los patrones de neurotransmisión implicados, los agentes moleculares e incluso genéticos implicados y, por supuesto, los componentes comportamentales que subyacen a esta conducta.

FARMACOLOGÍA DE LA COCAÍNA

Dentro del estudio de un comportamiento tan complejo como el de las adicciones a ciertas sustancias, que implica un problema de salud y la necesidad de asistencia al mismo se considera importante tanto el conocimiento de los componentes neurales como el de los componentes neuroquímicos con el fin de dar una explicación a fenómenos como los de adquisición, mantenimiento y recaída dentro del proceso de adicción. Parte de estos componentes serán analizados en este apartado haciendo énfasis principalmente en la fase de adquisición a la conducta adictiva.

Caracterización química de la cocaína

La cocaína es un éster alcaloide con una estructura rígida, presente en las hojas de dos especies de arbustos emparentados: la *Erythroxylum coca lam* y la *Erythroxylum novogranatense Hieron*, cada una con una variedad derivada, la *Erythroxylum coca* variedad *ipadu Plowman* y la *Erythroxylum Coca novogranatense* variedad *truxillense*. La cantidad de alcaloide de la *E. Novogranatense* oscila entre el 1 y el 3%, constituyendo la concentración de cocaína más del 50% de este alcaloide (Plowman, 1984).

La cocaína es extraída de las hojas por un proceso de precipitado de los alcaloides más básicos mediante un álcali: amoníaco o lima (hidróxido de calcio), obteniendo así la pasta de coca, la cual es transformada mediante oxidación con agentes como el permanganato de potasio, ácido clorhídrico y acetona en clorhidrato de cocaína, principal componente de la cocaína ilegal. El clorhidrato se disuelve en agua por lo que es apto para su administración intravenosa. Un derivado del clorhidrato de cocaína es la base libre (en inglés “crack”) que ha sido, hasta hace poco, la forma de cocaína más vendida en las calles de EE.UU. Este se obtiene a partir de la disolución del clorhidrato de cocaína en álcali y la adición de éter para extraer la base. Un método alternativo y más simple de obtención del “crack” es mediante la ebullición del clorhidrato de cocaína con bicarbonato sódico y posterior filtrado de la base.

La aparición de la base libre ha supuesto un aumento en el riesgo de potencialidad adictiva y de efectos tóxicos adversos sobre la salud. Esta forma de cocaína tiene la propiedad de fundirse a los 98 °C y alcanzar el punto de ebullición a los 250 °C, lo que implica que es apta para ser fumada. Esto le permite entrar más rápidamente en el cerebro alcanzando por esta vía de administración una mayor concentración en menor tiempo. Además, hay que tener en cuenta que la cocaína fumada supone emplear una ruta de administración que es socialmente aceptable comparada con la ruta intravenosa, lo que es importante para explicar también la extensión de su consumo y el mayor riesgo de epidemia.

Farmacocinética de la cocaína

El inicio de los efectos psicoactivos de la cocaína tarda en producirse entre 8 segundos y 30 minutos y estos efectos permanecen de 5 a 90 minutos, dependiendo en parte, de la vía de administración. Como es sabido, la vía de administración de la cocaína es importante en la determinación de la velocidad con la que se produce el comienzo de la acción, la concentración en sangre y la duración del efecto euforizante de la droga. En la cocaína administrada intravenosamente (clorhidrato de cocaína) y en la fumada (cocaína base), los efectos psicoactivos tienen un inicio más rápido que si se administra oral e intranasalmente. Este hecho se relaciona directamente con la concentración de cocaína en sangre que es mayor tanto en la administración intravenosa como en la fumada y es menor en la oral e intranasal. La duración del efecto de la cocaína administrada intravenosamente y fumada es menor, lo que implica que el consumidor tiene que administrarse varias dosis para alcanzar un estado intenso de euforia. La inyección intravenosa de clorhidrato de cocaína produce máximos niveles de concentración en plasma tras 15 minutos de administración en humanos y de 1 a 5 minutos en ratas (Javaidy cols. 1978; Cook y cols., 1985; Nayak y cols., 1976).

La base libre o “crack” tiene una vida media de 38 minutos, y una biodisponibilidad del 70% con respecto a la administrada por vía oral y nasal. Los

consumidores crónicos de la base libre han mostrado niveles de concentración en plasma de 800 a 900 ng/ml a las 3 horas después de fumarla y se han detectado concentraciones en plasma de hasta 462 ng/ml a los 3 minutos de su administración. Los tiempos en los que la cocaína administrada intravenosamente y fumada, alcanzan la máxima concentración en plasma y los tiempos de aclaramiento de la sustancia son prácticamente equivalentes (Paly y cols., 1982; Perez-Reyes y cols., 1982; Foltin y cols., 1991).

Las vías oral e inhalatoria de la cocaína tienen un inicio más lento de acción que la intravenosa y la fumada, debido a varias razones dependientes de las cualidades químicas de la droga, como son: 1. Que no es muy estable en el tracto gastrointestinal y su producto de degradación no es activo; 2. No se absorbe con facilidad del tracto gastrointestinal y 3. Que no es lo suficientemente resistente a la degradación hepática que sufre la sangre portal a través del hígado (denominado metabolismo de primer paso).

Los estudios que han utilizado estas vías de administración indican que el clorhidrato de cocaína administrado intranasalmente a sujetos humanos alcanza los niveles máximos de concentración en sangre entre 40-90 minutos después de su administración. Debido a que la absorción por membranas orofaríngeas es bastante pobre y la cocaína es completamente ionizada al pH del jugo gástrico, la cocaína administrada oralmente alcanza los máximos niveles de concentración en sangre entre los 50 y 90 minutos. La absorción oral sin embargo, alcanza niveles de concentración mayores cuando se mastica en forma de hoja de coca. Así por ejemplo, estudiando el patrón de consumo en indígenas se encontró una concentración en plasma de 700 ng/ml después de tres horas de masticar las hojas (Javaid y cols., 1978; Bromley y cols., 1988; Van Dyke y cols., 1977; Paly y cols., 1982).

Una vez en la circulación sistémica y debido a su alta liposolubilidad, la cocaína atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica entrando en el cerebro. No obstante, también se requiere que la cocaína se encuentre en forma no ionizada en el pH del plasma

fisiológico, hecho que es más probable cuando la cocaína se ha administrado intravenosamente (i.v.) o es fumada. La correlación entre la rápida entrada de la cocaína y su potencial adictivo ha sido demostrada cuando se ha comparado al mazindol y al GBR 12.909 (inhibidores de la recaptación de la dopamina) con la cocaína, demostrando que la cocaína tiene mayor rapidez de entrada en el cerebro y mayor potencial adictivo que el mazindol (Pogun y cols., 1991; Johanson y cols., 1989).

Diversos estudios usando Tomografía por Emisión de Positrones (TEP) con [¹¹C]cocaína, muestran una captación rápida de la cocaína en el Sistema Nervioso Central (SNC) y un pico de actividad máxima de la sustancia entre los 4-8 min. después de la inyección en sujetos humanos. La [¹¹C] cocaína tarda una media de 20 minutos después de la inyección en ser eliminada. Estas características de la [¹¹C]cocaína se relacionan estrechamente con el curso temporal de las propiedades euforizantes tras la inyección i.v. de la cocaína (Cook y cols., 1985; Fowlery cols., 1989; Fowler y cols., 1992).

Estudios realizados con humanos indican que para dosis en el rango 0,23-0,29 mg/Kg el volumen de distribución de la cocaína administrada intravenosamente es de 2,7 litros/Kg y su biodisponibilidad del 100%, siendo el tiempo de aclaramiento de 1,83 litros/min/total. Para dosis de 1,4 y 2,9 mg/Kg, el tiempo de vida medio es de 52 y 82 minutos respectivamente, y los volúmenes de distribución entre 1,2 y 1,7 litros/Kg, siendo el tiempo de aclaramiento de 0,6 a 1,4 litros/min/total. Estos volúmenes de distribución indican que hay una apreciable captación de la droga por parte de los tejidos (Cook y cols., 1985; Barnett y cols., 1981).

La concentración en el cerebro de la cocaína es de 10 a 20 veces más alto que los niveles en plasma. La tasa de eliminación de la cocaína no varía con la ruta de administración una vez que la fase de eliminación ha comenzado. Existen dos formas mediante las cuales el organismo elimina la cocaína: por una vía rápida, mediante ruptura metabólica y por una vía más lenta, mediante metabolización y excreción.

Mediante la segunda vía, la dosis es metabolizada por hidrólisis enzimática a través de la catalización de esterases presentes en hígado y plasma en un 45% a benzoilecgonina y en un 40% a metil-éster de ecgonina. Otros metabolitos menores como la norcocaína (2-6%) y el cocaetileno (metabolito generado cuando la cocaína es administrada con etanol) son también detectados en cantidades menores.

Sin embargo, a concentraciones de cocaína altas en plasma, mayores de 1.000 ng/ml, hay una apreciable hidrólisis no enzimática que transforma la cocaína en benzoilecgonina y en metiléster de ecgonina por saturación enzimática. Tanto en la hidrólisis enzimática como en la hidrólisis no enzimática de la cocaína los productos son a su vez hidrolizados por esterases y convertidos a ecgonina que es excretada en la orina junto a la benzoilecgonina. En humanos, la excreción urinaria representa del 85 al 90% del total de la dosis consumida de cocaína. De esta cantidad solo entre el 1 y 5% es cocaína sin metabolizar y el resto es benzoilecgonina y metiléster de ecgonina principalmente. En ratas, la cantidad excretada por la orina es aproximadamente el 50% de la dosis administrada, sólo un 1% es cocaína pura (Schuster y cols., 1983; Jatlow, 1988; Inaba y cols. 1978; Nayak y cols., 1976).

Farmacodinámica de la cocaína

La cocaína ejerce su acción sobre el sistema nervioso a través de varios mecanismos:

1. Bloqueando los canales de Na⁺ dependientes de voltaje, de donde se derivan las propiedades de la cocaína como anestésico local.
2. Actuando en los terminales monoaminérgicos, inhibiendo la recaptación de dopamina, serotonina y noradrenalina a través del bloqueo competitivo de sus transportadores. Esta acción sobre los transportadores hace que se incremente la cantidad de neurotransmisor en la sinapsis con la consecuente estimulación sobre los receptores postsinápticos. Se cree que las propiedades reforzantes y adictivas de la cocaína están re-

lacionadas principalmente con la inhibición sobre el transportador de la dopamina (Amara y Kuhar, 1993; Graham y Porrino, 1995).

3. La cocaína actúa también presinápticamente sobre el transportador vesicular de la dopamina, localizado en las terminales nerviosas mesolímbicas y nigroestriales, el cual se encarga de almacenar la dopamina del citoplasma previamente sintetizada y/o de la dopamina recaptada desde el espacio sináptico. Se ha sugerido que la cocaína provoca un descenso de la dopamina recaptada por el transportador (Kuhary cols., 1991).
4. Además, esta sustancia tiene afinidad por sitios de unión de receptores tales como receptores serotoninérgicos, receptores muscarínicos M1 y M2 y receptores sigma (Kilpatrick y cols., 1989).

Sus propiedades como simpaticomimético, parecen ser debidas a los efectos de la cocaína sobre la noradrenalina en las terminales postganglionarias del Sistema Nervioso Autónomo, rama simpática, produciendo: aumento de la frecuencia cardiaca; vasoconstricción de arteriolas y venoconstricción de venas a través del músculo liso vascular; intensa midriasis por contracción del músculo radial; aumento de secreciones salivar, gástrica y pancreática e intensa sudoración. A su vez, esta activación noradrenérgica sería la responsable del aumento de la presión arterial y de la vigilancia, debido al efecto sobre el tronco del encéfalo (*locus coeruleus*).

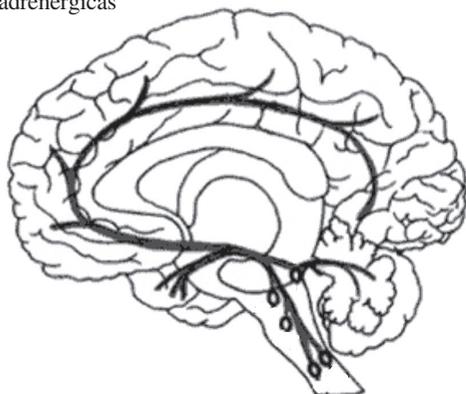
Por otro lado, las acciones de la cocaína sobre la dopamina parecen ser fundamentales en las propiedades psicomotoras, euforizantes y reforzantes de la droga. Esta observación está apoyada por el hecho de que la potencia de drogas del tipo de la cocaína como reforzadores positivos correlaciona con su potencia como inhibidores de la recaptación de la dopamina, pero no con la potencia como inhibidores de la serotonina o noradrenalina (Ritz y cols., 1987).

Todas las actuaciones farmacodinámicas de la cocaína que implican aspectos reforzantes y psicomotores, parecen deberse a la acción de la

cocaína sobre un circuito o un sistema específico: el circuito mesocorticolímbico dopaminérgico. El consumo crónico de la cocaína parece alterar este circuito generando: modificaciones en la actividad de poblaciones neuronales y en la regulación de receptores de neurotransmisores; adaptaciones moleculares en las vías moleculares de transducción

de señales y en la regulación de la expresión génica. Estos cambios podrían estar relacionados con el deseo intenso por el consumo de la droga y su búsqueda (“*craving*” y “*drug-seeking*” en inglés, respectivamente) y con el desarrollo de fenómenos de tolerancia y de sensibilización (White y cols., 1995; Fitzgerald y cols., 1995).

Vías noradrenérgicas



Vías dopaminérgicas

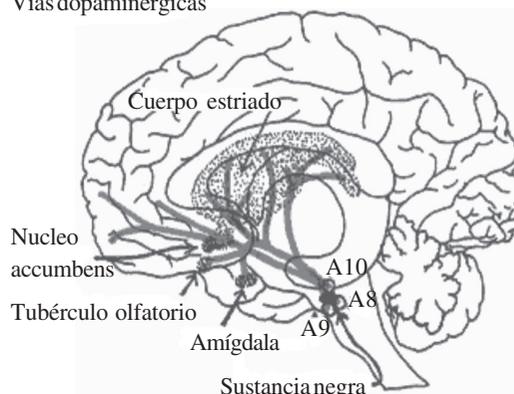


Figura 1. Vías Noradrenérgicas (izq.) y Dopaminérgicas (der.) relacionadas con las conductas adictivas y reforzantes. A1- A10: indican los grupos neuronales que sintetizan los neurotransmisores.

Implicación del Sistema dopaminérgico y glutamatérgico en la acción de la cocaína

La cocaína actúa sobre numerosos sistemas de neurotransmisores. Los datos más abundantes se refieren a los sistemas dopaminérgico, serotoninérgico, noradrenérgico, opioide y glutamatérgico. Igualmente, la cocaína interactúa sobre otros muchos sistemas de neuropéptidos.

La Dopamina y sus receptores.

La actuación de la cocaína como agonista indirecto de la dopamina a través del bloqueo de la recaptación de este neurotransmisor, con el consecuente aumento del mismo en el espacio sináptico, hace que los receptores dopaminérgicos tengan una función relevante como mediadores de los efectos conductuales provocados por la cocaína.

Estos efectos son: la estereotipia conductual; la activación locomotora y los efectos reforzantes y discriminativos sobre conductas operantes instrumentales.

El descubrimiento de compuestos que interactúan selectivamente con los múltiples subtipos de receptores dopaminérgicos en el Sistema Nervioso Central (SNC), ha sido importante en la investigación de los mecanismos de acción de la cocaína. Hasta 1990 se pensaba que los tipos de receptores dopaminérgicos, tanto en el cerebro como en la periferia, consistían en dos subtipos: los receptores D_1 y los receptores D_2 . Sin embargo, con el desarrollo de la clonación de los dos subtipos de receptor, D_1 y D_2 , se hallaron otros subtipos de receptores en cantidades menos abundantes. Estos nuevos subtipos incluían el D_5 , que era similar al receptor D_1 y los subtipos D_3 y D_4 similares al receptor D_2 (Sibley y cols., 1993).

Se ha establecido que los receptores D_1 están acoplados al sistema enzimático adenilato-ciclasa y que la estimulación de este subtipo de receptores incrementa los niveles de adenosin monofosfato cíclico (AMPC) por medio de la activación de una proteína G del tipo Gs. Los receptores D_1 están localizados en los cuerpos celulares, dendritas y terminales de neuronas dopaminoceptivas.

Por otra parte, los receptores D_2 están acoplados a proteínas G del tipo Gi y Go, que actúan sobre canales de K^+ produciendo hiperpolarización y consiguiente inhibición de la propagación del potencial post-sináptico. Los receptores D_2 están localizados en los cuerpos celulares, así como en las dendritas y terminales dopaminoceptivos y en la mayoría de células productoras de dopamina.

La acción intracelular de los receptores D_1 y D_2 se ejerce principalmente a través del sistema adenilato ciclasa y la consecuente producción del segundo mensajero AMPC, que activa a las proteínas quinasas, las cuales producen cambios conformacionales en sustratos proteínicos a través de su acción fosforilizadora. Entre los sustratos proteínicos afectados se encuentra los receptores, canales iónicos, las enzimas, proteínas del citoesqueleto, factores de transcripción y otras proteínas nucleares que modulan la expresión génica neuronal. Los receptores dopaminérgicos también influyen sobre otros tipos de mecanismos efectores de transducción a través de los niveles celulares de Ca^{++} ; de la hidrólisis de fosfatidil-inositol; de la liberación de ácido araquidónico y del intercambio de Na^+/H^+ . También se hipotetiza que los D_2 podrían actuar a través de los canales de Ca^{++} inhibiendo su activación dependiente de voltaje. Estos mecanismos han sido destacados como fundamentales en los procesos de adaptación molecular producidos por la exposición a la cocaína (Chio y cols., 1994; Griffon y cols., 1997; Liu y cols., 1996; Werner y cols., 1996; Fitzgerald y Nestler, 1995).

Glutamato y sus receptores

Datos recientes sugieren que los receptores de glutamato están relacionados con los efectos de la

cocaína, apuntando a una función moduladora de los receptores de NMDA sobre la neurotransmisión dopaminérgica. La dopamina inhibe la transmisión glutamatérgica corticoestriatal mientras que el glutamato estimula la transmisión dopaminérgica. Este control glutamatérgico sobre la liberación de dopamina parece ser realizado a través de receptores glutamatérgico localizados presinápticamente en las terminales dopaminérgicas y/o en las conexiones que se proyectan a estructuras productoras de dopamina como el tegmento ventral mesencefálico.

El glutamato es el neurotransmisor excitatorio más abundante y extendido en el SNC. Se han clasificado hasta el momento cuatro subtipos de receptores para el glutamato y algunos de estos disponen a su vez de otros subtipos. Los receptores para el glutamato se dividen en dos grupos generales: los ionotrópicos y los metabotrópicos. Los primeros son activados directamente por ligando y/o diferencia de potencial, mientras que los metabotrópicos están unidos a una proteína G y se caracterizan por un sistema de transducción de señales mediante producción de segundos mensajeros. El grupo de los ionotrópicos se divide en receptores de NMDA y de no-NMDA. Los receptores del tipo no-NMDA se dividen a su vez en receptores para el kainato y receptores AMPA. Estos nombres se derivan de los agonistas selectivos que se unen a ellos. Los receptores no-NMDA se suelen clasificar bajo el nombre de receptores AMPA, dado que los receptores AMPA y kainato comparten propiedades. Los AMPA y kainato son activados por ligandos comunes y no son dependientes de voltaje, siendo en ambos sus proteínas, canales permeables tanto al Na^+ como al K^+ , pero no al Ca^{2+} . Se supone que los receptores AMPA estarían mediando los potenciales post-sinápticos excitatorios en las neuronas motoras. Los receptores metabotrópicos son también permeables al Na^+ y K^+ , a través de la activación de un segundo mensajero. Los receptores AMPA se componen de subunidades proteínicas GluR1-4 y GluR5-7, mientras que los receptores de kainato se componen de las subunidades KA1-2.

Un tipo de receptor distinto para el glutamato es el receptor de NMDA que es activado por el

agonista selectivo N-metil-D-aspartato. Las dos propiedades más destacadas de los receptores de NMDA son:

1. La presencia de un canal iónico de alta conductancia y permeabilidad al Ca^{2+} , Na^+ y K^+ .
2. En el estado de reposo, el ion Mg^{2+} se encuentra en el interior del canal de alta conductancia bloqueando el paso de los iones Ca^{2+} , Na^+ y K^+ . Para activar el canal se requiere a la vez que la unión del glutamato al receptor, que se produce una despolarización del potencial de membrana de 20-30 mv. Sin embargo, por razones desconocidas, el glutamato sólo abre eficazmente el canal cuando la concentración de glicina es alta.
3. Los receptores de NMDA, además de disponer de lugares de unión para el glutamato y la glicina dispone, en el interior del canal, de un lugar de unión para el Mg^{2+} , lugares de unión para el Zn^{2+} y para la droga de abuso PCP (fenilciclidina). Los receptores de NMDA se componen de subunidades proteínicas NMDAR1 y NMDA2A-D.

LA COCAÍNA COMO REFORZADOR: ESTUDIOS PSICOFARMACOLÓGICOS

Los modelos de la Psicología del Aprendizaje han sido muy útiles y de gran importancia dentro del estudio de evaluación de los efectos de las drogas y de los medicamentos y para la farmacología en general. Este hecho es aplicable a los complejos estudios sobre las conductas adictivas, utilizando herramientas como los procedimientos de reforzamiento o extinción de la conducta, los cuales permiten, además de evaluar los componentes del curso de la adquisición de la conducta adictiva o de su extinción o recaída, discriminar: los efectos propios de una droga, las vías de acción de la misma y la predicción de otras conductas derivadas, cualidades que han sido tenidas en cuenta en modelos como el de Autoadministración de drogas en animales.

Modelo de autoadministración intravenosa de drogas y curvas dosis-respuesta

Para el estudio experimental de la drogadicción en humanos, ha sido fundamental la utilización de modelos animales. El modelo de la autoadministración intravenosa de drogas en monos y roedores, usado conjuntamente con estudios bioquímicos y neuroanatómicos, ha tenido gran importancia en la investigación y descubrimiento de los mecanismos neuroquímicos de las adicciones a sustancias. Este modelo ha probado su utilidad en el estudio de las conductas humanas de abuso y dependencia de la cocaína (Yokel, 1987).

El modelo tiene su origen en los laboratorios de Psicología del Aprendizaje durante los años 1960-1970 y parte del supuesto de que las drogas actúan como reforzadores, siguiendo la concepción funcional skinneriana que define un reforzador como cualquier tipo de estímulo que, siguiendo a la ocurrencia de una respuesta operante, incrementa la fuerza de ésta y que la frecuencia de la respuesta es una medida de la fuerza de la operante. La frecuencia de respuesta no está en función sólo del refuerzo sino que está influida por otras variables que en conjunto, constituyen las contingencias del reforzamiento y cuyo estudio es necesario para la predicción y control de la conducta. Esta concepción ha influido en la elección de las variables y objetivos de los estudios que han adoptado el modelo de autoadministración de las drogas como reforzadores. Así, la mayoría de estos trabajos examinan la cantidad de respuesta mantenida por la droga bajo ciertos programas de reforzamiento, principalmente los programas de razón fija (FR), donde cada respuesta o un número fijo de respuestas producen o suministran una inyección.

Dado el carácter dinámico del proceso de reforzamiento y su medida a través de la frecuencia de respuesta, la comprobación de que una droga funciona como reforzador vendrá dada por la comparación de la frecuencia de respuesta mantenida por la droga con previas frecuencias de respuesta mantenidas bajo ciertas condiciones de control. En los estudios de respuestas producidas por autoadministración, la comparación se realiza entre

la frecuencia de respuesta mantenidas por la droga y la frecuencia de respuesta mantenida por el vehículo (normalmente suero salino).

Si la frecuencia de respuesta producida por la droga es mayor que la producida por el vehículo, se dice que la droga actúa como reforzador. Ahora bien, el hecho de que la droga pueda ser administrada en cantidades variables, esto es, en diferentes dosis, implica efectos diferenciales sobre el comportamiento y la frecuencia de respuesta. Estos diferentes efectos pueden ser causados tanto por la capacidad reforzante de la droga como por otras variables no relacionadas con el refuerzo. Así, procesos conductuales o efectos que ocurren con ciertas dosis pueden no ocurrir con otras, a la vez que diferentes procesos pueden aparecer a diferentes dosis (Katz, 1989).

Por ello, el estudio de las drogas como reforzadores quedaría incompleto sin el análisis de las curvas dosis-respuesta, dado que podemos comparar la relación estructura-actividad de una clase de droga con la estructura-actividad de otros reforzadores más conocidos (p.e. comida), al tiempo que podemos determinar la medida de la eficacia y potencia de la droga en el mantenimiento de la conducta. De esta forma es frecuente que la curva dosis-respuesta para la cocaína y otras drogas adopte la forma de una U invertida, hecho que no coincide con los estudios de condicionamiento operante con comida como reforzador. Si partimos del supuesto de que la dosis de la droga equivale a la magnitud del reforzador en los estudios de condicionamiento apetitivo, la curva dosis-respuesta debería tener una relación lineal con la frecuencia de respuesta y no en forma de U invertida, lo que indica que hay diferencias entre los reforzadores naturales y las drogas.

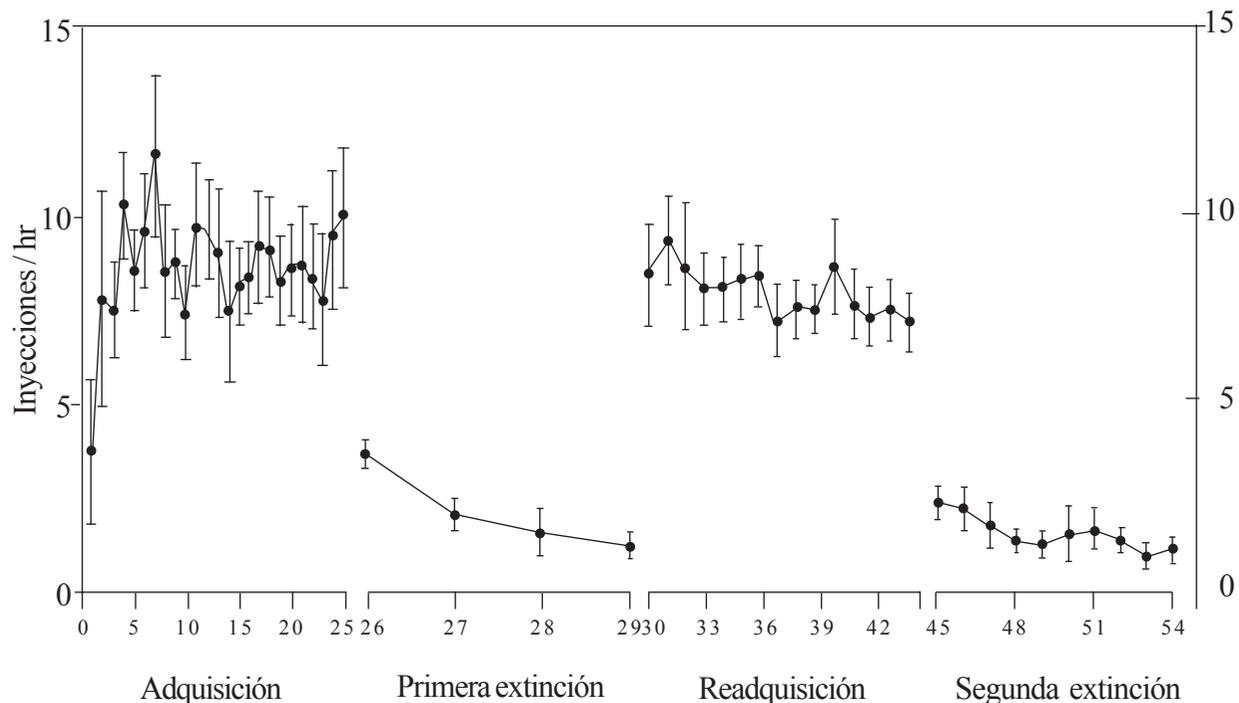


Figura 2. Modelo de representación de la frecuencia de inyecciones autoadministradas por un grupo de animales durante las fases del experimento. En este se nota cómo los animales alcanzan de la línea de base y el proceso de extinción tras la administración del vehículo.

La regulación de la concentración de la droga en plasma y los efectos directos de la droga parecen ser factores que pueden explicar esta forma de U invertida de la curva dosis-respuesta. Los animales que se autoadministran la droga parecen tender a alcanzar un nivel óptimo de concentración en sangre, de forma que la porción descendente de la curva sería consecuencia de la administración de dosis que exceden del nivel óptimo de concentración, ocasionando una disminución en las respuestas. Este hecho parece también ser la causa de que los animales espacien las

auto-inyecciones de la droga a intervalos regulares de tiempo, especialmente con administración intermitente de cocaína y en programas de razón fija. La parte descendente de la curva podría también deberse a los efectos directos de la droga, distintos de los reforzantes positivos de la parte ascendente, en el sentido de que la acumulación de las inyecciones previas puede ocasionar un efecto disruptivo sobre la propia frecuencia de respuesta, lo cual se reflejaría en la porción descendente de la curva (Pickens y Thompson, 1968).

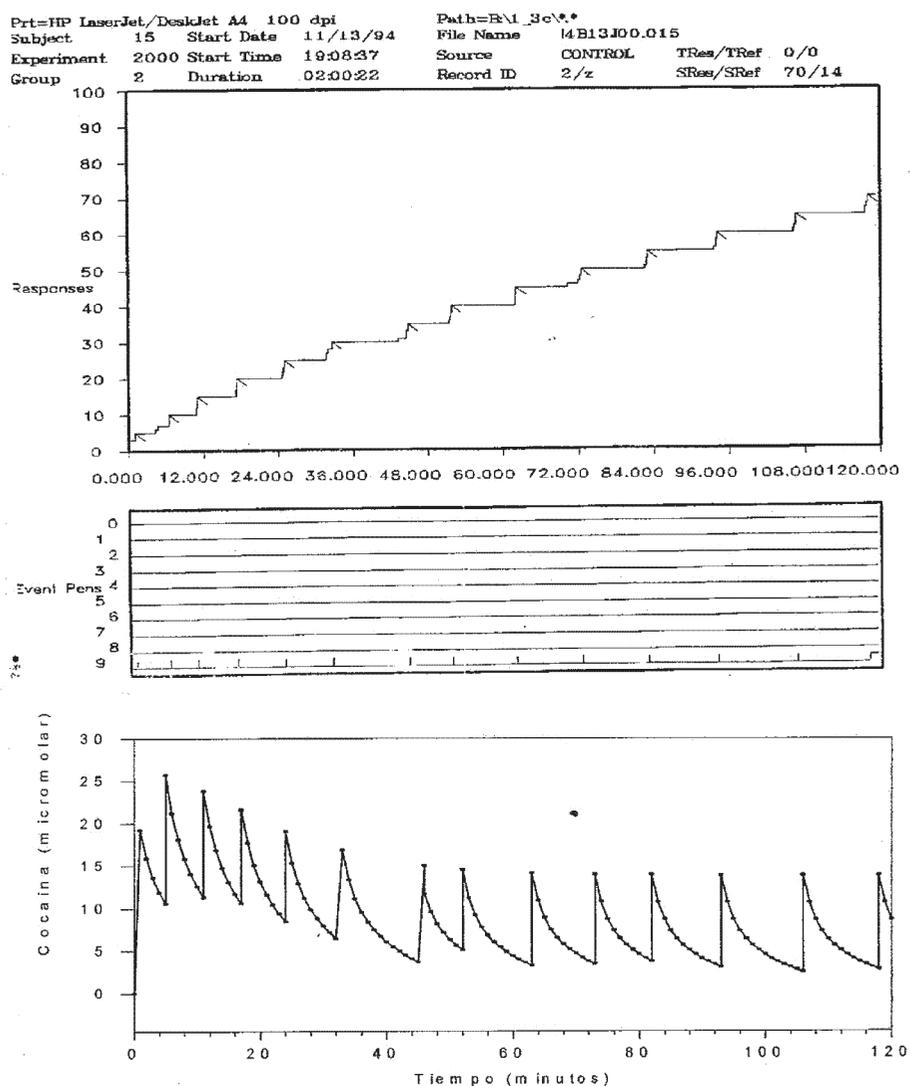


Figura 3. Modelo de registros conductuales en la autoadministración de cocaína: **A.** Registro acumulativo de la autoadministración de un animal con programa de reforzamiento FR5; **B.** Registro del número de inyecciones a lo largo de una sesión experimental; **C.** Registro de la variación en sangre de cocaína de acuerdo con la ecuación de Pan, 1991.

Los efectos directos de la droga y de la acumulación de inyecciones previas también podrían explicar que los animales se autoadministren las dosis espaciándolas a intervalos regulares sin que exista relación con el refuerzo. Es decir, que una pérdida en la eficacia de la droga o efectos aversivos a altas dosis de la droga puedan ser factores que produzcan la parte descendente de la curva. Estas consideraciones son importantes porque indican que la frecuencia de respuesta puede ser regulada por variables distintas de los efectos reforzantes de la droga y que los procesos implicados en la autoadministración de drogas podrían estar relacionados con procesos no necesariamente asociados a recompensa o refuerzo positivo (Goldberg, 1973).

Teniendo en cuenta estas consideraciones, se ha comprobado en los estudios de autoadministración con cocaína que en condiciones de acceso libre a la droga los animales alternan regularmente ciclos de inyecciones con otros donde no se administran. Los sujetos continúan con este patrón hasta la aparición de graves efectos tóxicos que pueden llegar a provocarles la muerte. En condiciones de acceso intermitente, los patrones de consumo son similares a los obtenidos con reforzadores como agua y comida tanto en programas de razón fija, como en programas de intervalo fijo y programas múltiples y en el modelo de la estimulación eléctrica intracraneal (Goldberg, 1973; Beninger, 1993).

Estudios con receptores dopaminérgicos

Partiendo de la importancia de la totalidad de las vías dopaminérgicas en la autoadministración de cocaína, los primeros estudios han intentado estudiar los efectos de los antagonistas dopaminérgicos sobre la frecuencia de respuesta mantenida por cocaína. Se ha encontrado que los antagonistas dopaminérgicos incrementan la frecuencia de respuesta. Este efecto ha sido también obtenido en estudios recientes con antagonistas dopaminérgicos más selectivos administrados a dosis bajas, tales como el antagonista de los D_1 , SCH23390 y los antagonistas de los

D_2 , espiperona, haloperidol, pimozida, sulpirida y metoclopramida (Corrigall y cols., 1991; de Wit y cols., 1977; Koob y cols., 1987).

Estos estudios parecen indicar que el aumento en la frecuencia de respuesta sería un mecanismo compensatorio para contrarrestar los efectos de los antagonistas sobre la disminución del refuerzo, y que los receptores D_1 y D_2 pueden contribuir a la mediación del refuerzo producido por cocaína. Sin embargo, la mayoría de estos estudios han utilizado una dosis única de cocaína que pudiera corresponder a aquellas que afectan a la porción descendente de la curva y en consecuencia, producir efectos directos no reforzantes relacionados con la droga, es decir que los antagonistas dopaminérgicos podrían haber aminorado los efectos disruptivos de la cocaína más que sus efectos reforzantes (Katz, 1989).

Las dosis del antagonista parecen ser también importantes en los efectos sobre la autoadministración de cocaína. Así, dosis bajas del antagonista SCH23390 aumentan la autoadministración de cocaína, pero este efecto se aminora con dosis mayores). Este hecho parece explicar los resultados contradictorios de experimentos previos, a la vez que excluye una influencia motora en los efectos del SCH23390, al haberse comprobado que en un programa combinado, el antagonista afectó al componente de cocaína pero no al de la comida, sugiriendo que el antagonismo sobre los D_1 podría reducir las propiedades reforzantes de la cocaína. Sin embargo, otros estudios muestran resultados contrarios, es decir, un aumento en vez de una disminución de la respuesta. En un trabajo donde se utilizó un programa complejo de reforzamiento secundario, se encontró que el SCH23390 y el antagonista D_2 elicloprida, producían una disminución de la respuesta reflejado como una reducción de la pendiente de la curva hacia la derecha en la curva dosis-respuesta. Los autores concluyeron que el antagonismo sobre los receptores D_1 y D_2 reduce los efectos reforzantes de la cocaína (Corrigall y cols., 1991; Kleven y cols., 1990; Bergman y cols., 1990).

Una forma de explicar estos resultados aparentemente contradictorios, ha sido efectuada mediante estudios donde el antagonista se ha autoadministrado en dosis distintas, lo cual ha comprobado su efecto sobre la curva dosis-respuesta. En un estudio de Katz, se investigaron los efectos de la cocaína con un programa DRO30" + FR30 (programa múltiple de dos componentes: el primero de baja frecuencia de respuestas que consiste en que el animal tiene que pulsar una vez a la palanca después de 30 segundos para recibir un reforzador; y el segundo componente es un programa de razón fija, en el que el animal tiene que dar 30 respuestas sobre la palanca para recibir un reforzador), utilizando como reforzadores comida y cocaína. En condiciones basales se estableció la curva dosis-respuesta de referencia comprobándose conforme a lo esperado, que altas y bajas dosis de cocaína producían frecuencias bajas de respuesta. Cuando se administró el antagonista clorpromacina (0,03 ó 0,1mg/Kg) no tuvo efectos sobre el reforzador comida. Sin embargo cuando la cocaína fue el reforzador se observó una reducción de las respuestas definido como un cambio hacia la derecha (reducción de la pendiente de la curva dosis-respuesta) para dosis de cocaína situadas en la porción ascendente de la curva. No obstante, a dosis más altas de clorpromacina el efecto registrado para la cocaína, fue evidenciado en el componente de la comida, produciendo cambios graduales hacia la derecha en la porción ascendente de la curva. La porción descendente no fue alterada por la clorpromacina. Resultados parecidos han sido obtenidos con la pimozida (Katz, 1989; Risner y cols., 1986).

Estos resultados parecen corroborar la importancia de la dosis del antagonista sobre la frecuencia de respuesta en la porción ascendente de la curva, a la vez que indican una cierta carencia de selectividad del antagonista a ciertas dosis sobre la parte descendente de la curva. Por ello, es importante resaltar que los trabajos sobre curvas dosis-respuesta han sido fundamentales para el estudio completo de los efectos de los antagonistas y la contribución de los receptores dopaminérgicos en la regulación de la conducta de autoadministración de cocaína (Herling, 1980).

Una aproximación más directa de la contribución de los receptores D_1 y D_2 en el refuerzo proviene de estudios de autoadministración con agonistas y antagonistas dopaminérgicos, demostrándose que el agonista D_2 , bromocriptina y no el antagonista D_1 , SKF 38393, es autoadministrado por ratas. Recientemente se han ido explorado las contribuciones de otros tipos de receptores dopaminérgicos, según ven apareciendo nuevos ligandos selectivos. De esta forma, se ha comprobado que el PD128.987, agonista con gran preferencia por los receptores D_3 , administrado en dosis de 0,03mg y 0,6mg/Kg s.c., con programas de razón fija FR5, reduce la frecuencia de inyecciones de cocaína autoadministradas. Este efecto parece ser debido a que el animal alarga los tiempos entre inyecciones, siendo regulares los patrones de respuesta entre inyecciones. La comparación de la curva dosis-efecto del grupo salino, al que no se le administró el agonista, con el grupo experimental, indicó que el agonista aumentaba el número de inyecciones a bajas dosis de cocaína y que reducía el número de inyecciones a dosis altas. Estos resultados parecen sugerir que el agonista actúa como reforzador y que tiene unos efectos similares al aumento de la dosis de cocaína sobre la autoadministración. El efecto es el contrario al obtenido con la nafodotrida, antagonista con alta selectividad por los receptores D_3 , donde con la misma dosis de cocaína (0,25mg/Kg por inyección) que la probada para el PD128897, se obtuvo un número de inyecciones significativamente superior (Wise y cols., 1990; Caine y cols., 1997; Bergman y cols., 1990; Caine y cols., 1995).

Otros agonistas con preferencia por los D_3 , como el quinerolano y pramipexol actúan de forma parecida al PD128.987, espaciando el intervalo de tiempo entre inyecciones. Sin embargo, su potencia difiere en varios órdenes de magnitud con respecto al PD128.987. Por otro lado, diversos experimentos con monos rhesus sugieren una participación de los receptores D_3 en las propiedades discriminativas de la cocaína. En conjunto, estos estudios, parecen confirmar la implicación de los receptores D_3 en las propiedades reforzantes y discriminativas de la cocaína (Caine y cols., 1993; Lamas y cols., 1996; Spealman, 1996).

Estudios con aminoácidos excitadores en la autoadministración de cocaína

Estudios recientes han mostrado que el sistema glutamatérgico y más específicamente los receptores de NMDA, pueden contribuir de manera importante a los efectos conductuales y neuroquímicos producidos por la cocaína. La mayor parte de estos estudios han utilizado la dizocilpina (MK-801), un antagonista no competitivo de los NMDA, demostrándose que el tratamiento previo con MK-801 puede producir los siguientes efectos: parece atenuar la adquisición de la autoadministración de cocaína; suprimir la facilitación de su autoadministración adquirida tras inyecciones previas de anfetamina, y reducir la frecuencia de respuesta. Datos recientes obtenidos a partir de la elaboración de una curva dosis-efecto de cocaína tras la administración de varias dosis del antagonista MK-801, muestran que este compuesto parece reducir de manera significativa la respuesta operante para la obtención de inyecciones de cocaína en programas de razón fija. Este efecto se obtuvo con la dosis más altas de dizocilpina (0,1 mg/Kg) y con dosis altas e intermedias de cocaína (1 y 0,4 mg/Kg). Por su parte, la influencia del MK-801 sobre la conducta reforzada por comida no fue significativa (Pulvirenti y cols., 1992; Schenk y cols., 1993b; Shoaib y cols., 1995; Pierce y cols., a y b, 1997).

Al parecer, el MK-801 actuaría aumentando el valor reforzante de la cocaína de manera similar a como se había demostrado en un estudio anterior con el agonista D_3 , el PD128.987. De esta forma, el efecto de dosis adecuadas de MK-801 sobre la curva dosis-respuesta sería similar al efecto, sobre dicha curva, de un aumento de la dosis de cocaína con la consecuente disminución de la autoadministración. El hecho de que se le atribuya al MK801 la propiedad de aumentar la capacidad reforzante de la cocaína, procede de estudios realizados con programas de razón progresiva que permiten evaluar el esfuerzo que un animal realiza para la obtención de droga en función de los denominados puntos de cese ("Breaking Point").

De esta forma, se ha encontrado que al aumentar las dosis de MK-801 en programas de razón

progresiva se obtiene una curva dosis-efecto (puntos de cese) en forma de U invertida. Dosis intermedias de MK-801 (0,15 mg/Kg y 0,1 mg/Kg) tienden a incrementar los puntos de cese de forma dosis-dependiente, mientras que dosis mayores (0,2 mg/Kg) tienden a reducir los puntos de cese). Mediante otra investigación se encontró que el pretratamiento con dosis de 0,3 mg/Kg de MK-801 reducía la autoadministración de cocaína con un programa de razón fija, lo cual es indicativo de un aumento en el valor reforzante de la cocaína autoadministrada). Estos estudios sugieren que el complejo receptor NMDA puede contribuir a los efectos reforzantes que tiene la cocaína, aunque es necesaria más investigación para poder aclarar los mecanismos exactos a través de los cuales pudiera ejercerse esta acción (Roberts, 1992; Roberts y Richardson, 1992; Ranaldi y cols., 1996; Shoaib y cols., 1995).

La participación de otros receptores de glutamato como los AMPA, sobre los efectos reforzantes de la cocaína se ha estudiado en menor medida. No obstante, en un estudio realizado con el DNQX, un antagonista de los receptores AMPA, se ha podido observar que el DNQX reducía la autoadministración de cocaína en programas de razón fija pero, a diferencia de la dizocilpina, la dosis más alta de DNQX redujo la respuesta operante para la comida, sugiriendo que el efecto sobre la autoadministración de cocaína podría deberse a una acción supresora generalizada más que a una reducción sobre el valor reforzante de la cocaína (Pierce y cols., 1997).

El sistema mesolímbico-mesocortical dopaminérgico

Un hallazgo importante en los estudios sobre la adicción a las drogas ha sido el de llegar a relacionar las propiedades de reforzamiento positivo de las drogas con mecanismos celulares y moleculares en los que participan estructuras neurales del SNC (Wise, 1988; Di Chiara e Imperato, 1988).

Históricamente, el origen de esta idea surge como resultado de los primeros trabajos de autoestimulación eléctrica intracraneal que llevaron a una primera formulación sobre la existencia de uno

o varios centros del placer en el cerebro los cuales, serían responsables del reforzamiento positivo observado en los animales. El concepto de recompensa estaría relacionado con las consecuencias “subjetivas” producidas por la estimulación del o de los supuestos centros de placer existentes en el SNC, experimentadas como positivas y placenteras. A partir de los años 60, los estudios de auto-administración demostraron que las drogas podían funcionar como reforzadores positivos, lo cual contribuyó a la idea actual de que las drogas actúan sobre un sistema de recompensa especializado, organizado neuroanatómicamente, que sería común para varias clases de reforzadores incluidos los reforzadores naturales. Entre las estructuras neurales de este sistema destacaría el núcleo accumbens (NACC), como un enclave importante (Olds y Milner, 1954; Olds, 1956; Mitchell y Gratton, 1994; Hansen, 1994).

Numerosos estudios realizados sobre el sistema mesolímbico dopaminérgico parecen sugerir que este sistema podría sufrir cambios neuroadaptativos como consecuencia del consumo crónico de psicoestimulantes, que serían importantes en el mantenimiento de la conducta de autoadministración y en la recaída en el consumo de la droga. El sistema mesolímbico-dopaminérgico también parece importante a la hora de atribuir capacidad de incentivo a estímulos asociados con el consumo previo de la droga. La posible función de estos estímulos en el desarrollo y recaída en la adicción ha sido recientemente resaltado en la teoría de la sensibilización de incentivo condicionada. De acuerdo con esta teoría, el sistema mesolímbico-mesocortical actuaría como un circuito motivacional que traduciría los estímulos biológicamente relevantes, incluidos los ambientales y estímulos farmacológicos como las drogas psicoestimulantes, en respuestas conductuales (Markou y cols., 1991; Robinson y cols., 1993; Kalivas, 1993; Kalivas y cols., 1993; Pierce y cols., 1997b).

El sistema mesolímbico-mesocortical, localizado en la parte anterior del cerebro, está formado por una serie de núcleos interconectados entre sí de forma que permite una circulación relativamente fluida de información desde la porción ocupada por los núcleos del circuito límbico-estriado-pálido hacia los sistemas motores piramidal y extrapiramidal

(Heimer y cols., 1993; Pennartz y cols., 1994; Wright y cols., 1996).

La porción dopaminérgica de este sistema, se origina en el tegmento ventral del mesencéfalo y forma una primera vía que manda eferentes desde las áreas productoras de dopamina: A8, A9 y A10 del tegmento ventral del mesencéfalo, a la porción lateral o concha (“shell”, en inglés) y a la porción medial ó centro (“core” en inglés) del NACC, estructura situada en la porción ventral del cuerpo estriado. En la concha, a su vez, se originan eferencias GABAérgicas dirigidas hacia el tegmento ventral (formando así un bucle de control recíproco), y hacia el tálamo dorsomedial y zona dorsal de la corteza prefrontal, vía el pálido ventral. A su vez, desde la corteza dorsal prefrontal se mandan eferencias glutamatérgicas al centro del NACC y la sustancia negra y, desde esta última, se envían eferencias dopaminérgicas de salida del sistema hacia los sistemas motores piramidal y extrapiramidal.

Una segunda vía de este sistema parte también del tegmento ventral mesencefálico dirigiéndose hacia el centro del NACC y el pálido ventral dorsolateral para confluir en una vía única de carácter GABAérgico que se proyecta a tres estructuras claramente diferenciadas: la sustancia negra, la porción medial del núcleo subtalámico y el núcleo pedúnculo pontino. Esta última estructura converge con las otras dos, vía eferencias acetilcolinérgicas, en los sistemas piramidal y extrapiramidal (Pierce y Kalivas, 1997a).

La regulación de la actividad del circuito no sólo se debe a la influencia recíproca entre las estructuras del mismo, sino que también podrían ser importantes las conexiones de estructuras pertenecientes a otros sistemas (Koob y cols., 1988).

El sistema mesolímbico-mesocortical dopaminérgico y estas otras estructuras que podrían modular su actividad, podrían estar relacionadas con la búsqueda y el consumo de drogas y con el mantenimiento de estas conductas. Recientemente se ha sugerido una relación entre las conductas de adicción y diferentes tipos de memoria a través de sustratos neurales específicos (White, 1996).

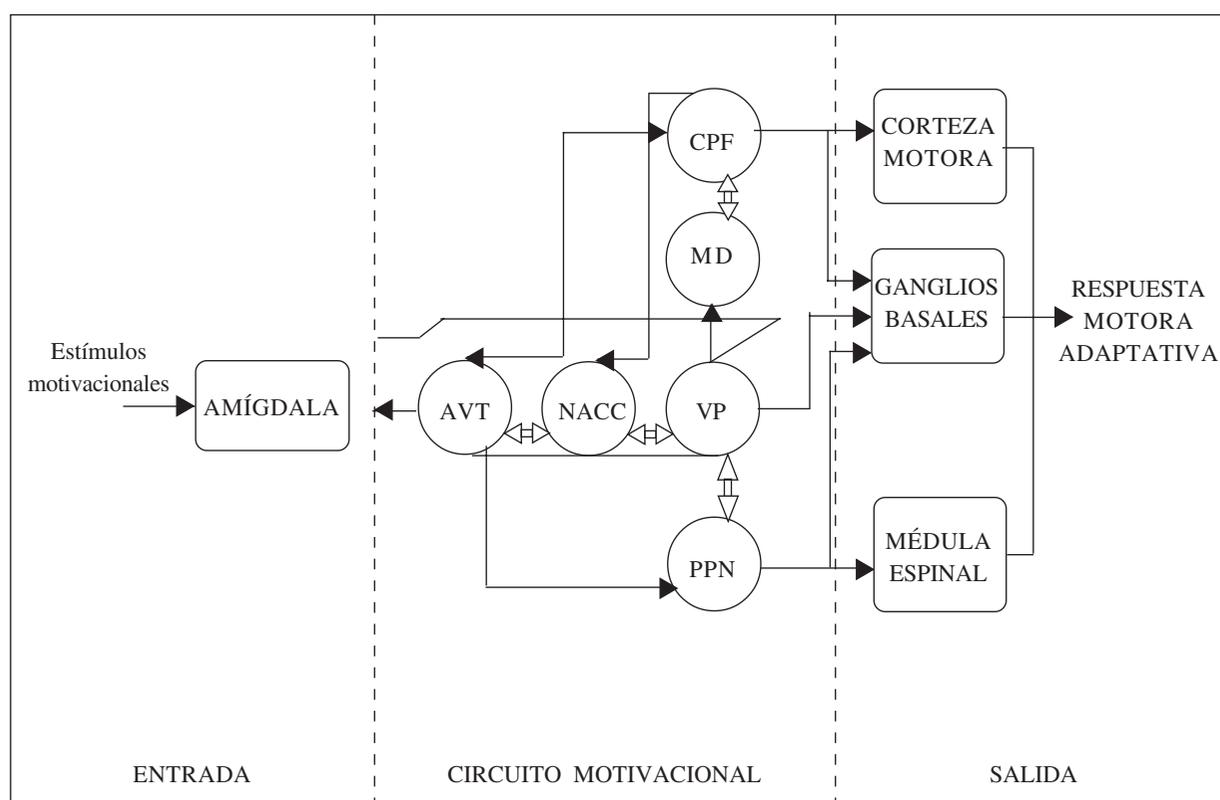


Figura 4. Circuito mesolímbico-Mesocortical implicado en la adicción a la cocaína. MD: Tálamo Dorsomedial; NACC: Núcleo Accumbens; PFC: Corteza Prefrontal; PPN: Región Pedúnculo Pontina; VP: Ventral Pallidum; ATV: Área Ventral Tegmental.

Así, los cuatro diferentes tipos de aprendizaje, entre estímulos (pavloviano), entre respuesta y consecuencia (operante), estímulo-respuesta (hábito) y aprendizaje declarativo, involucrarían a diferentes estructuras sobre las que las drogas actuarían para generar conductas de adicción. Conexiones y estructuras implicadas en estos tipos de aprendizaje son, por ejemplo, las conexiones recíprocas entre las áreas sensoriales de asociación y las áreas corticales ventromediales: corteza entorrinal, corteza perirrinal y corteza parahipocámpal, y de estas últimas con el hipocampo, las cuales han sido implicadas en la función de la memoria declarativa (Robbins y Everitt, 1996; (Suzuki, y cols., 1970; Van Hoesen y cols., 1975; Suzuki y Amaral, 1994).

De otro lado, las conexiones entre estas mismas áreas corticales y el eje formado por el caudado putamen, globo pálido, sustancia negra y tálamo, estarían involucradas en el aprendizaje estímulo-

respuesta (E-R), mientras que conexiones similares con el complejo amigdalino que, a su vez, mantiene conexiones recíprocas con el hipotálamo, sustancia gris central, tálamo e hipocampo, estarían implicadas en el aprendizaje emocional y pavloviano, respectivamente. Por último, las conexiones del tégmen ventral mesencefálico con el estriado ventral, incluido el NACC, y con gran parte de las estructuras anteriores, serían fundamentales para otorgar valor de recompensa al estímulo y para el desarrollo de las conductas reforzadas (McDonaldy cols, 1993; Salmon y cols., 1995; Gallagher y cols., 1994).

Amígdala, aprendizaje asociativo y búsqueda de la droga

El complejo amigdalino es una de las principales vías de entrada al núcleo del sistema mesolímbico-mesocortical, que es el estriado ventral. El complejo

amigdalino está formado por una serie de núcleos (central, lateral y basolateral) profusamente conectados entre sí y con otras divisiones menores, que envían conexiones hacia el interior del sistema formando lo que se ha dado en denominar “amígdala extendida”. Se entiende por amígdala extendida a una especie de interfase de límites difusos que pone en relación grandes zonas de corteza y núcleos talámicos (geniculado medial, intralaminar posterior y el supragenículado) con la zona mesolímbica a través del tegmento ventral, la concha del NACC y la parte medial del caudado putamen (Jordan-Epping y cols., 1998).

El concepto de amígdala extendida está basado en observaciones que muestran que los componentes de este sistema comparten características comunes de tipo morfológico, celular e histoquímico y que tiene inervación catecolaminérgica, distribución peptídica y proyecciones aferentes y eferentes comunes. La amígdala extendida recibe una importante inervación dopaminérgica del mesencefalo ventral de los grupos celulares designados como A8, A9 y A10). A pesar de la escasez de datos existentes sobre la funcionalidad de esta conexión tegmento-amígdala, algunos datos y formulaciones teóricas recientes sugieren una importante contribución de esta vía al aprendizaje asociativo de los estímulos relacionados con reforzadores primarios, y asociaciones entre estímulo condicionados (EC) e incondicionados (EI) (Jordan-Epping y cols., 1998; Fallon y cols., 1992; Schultz y cols., 1997).

La relación existente entre amígdala y la conducta de autoadministración de cocaína, parece implicar la participación de los receptores D_1 dopaminérgicos presentes en la amígdala (núcleo central) y NACC con la autoadministración de cocaína, de modo que inyecciones directas del antagonista de los D_1 , el SCH 23390, en la amígdala y en el NACC aumentan significativamente la frecuencia de autoadministración de cocaína con un programa de reforzamiento de razón fija (Caine y cols., 1995; McGregor y cols., 1993).

También se ha comprobado que inyecciones de ese antagonista en el NACC reducen de manera significativa el punto de cese (“breaking point”), lo

que parece indicar que en la autoadministración de cocaína bajo programas de razón fija y razón progresiva, los receptores D_1 localizados en la amígdala y en el NACC contribuirían a los efectos reforzantes de la cocaína. Más evidencias a favor de la participación de los receptores D_1 en la regulación de la conducta de la autoadministración de cocaína, provienen de estudios en los que se han lesionado con ácido iboténico las proyecciones desde la concha del NACC al pálido ventral subcomisural. Los resultados obtenidos muestran que las conexiones entre los núcleos de la amígdala extendida central y la concha del NACC pueden ser más importantes en la participación de los efectos reforzantes de la cocaína que las conexiones de la parte central del NACC con el estriado (Jordan-Epping y cols., 1998; Robledo y Koob, 1993).

Estriado ventral y autoadministración de cocaína

El estriado ventral (núcleos caudado, putamen, accumbens y tubérculo olfatorio constituye la parte esencial del sistema mesolímbico-mesocortical. Estas estructuras se consideran una interfase entre la corteza límbica y el sistema motor extrapiramidal) y en conjunto, constituyen una extensa red de comunicaciones nerviosas que conectan con importantes divisiones ventromediales de la corteza, estructuras diencefálicas y núcleos mesencefálicos que sintetizan neurotransmisores monoaminérgicos (Mogenson y cols., 1980).

Como se ha indicado, el NACC ha sido subdividido a su vez en las regiones central y de la concha. La concha recibe aferentes del subiculum, tálamo de la línea media y de la amígdala y proyecta a la región ventromedial del pálido ventral que a su vez, inerva el tegmento ventral mesencefálico, el hipotálamo lateral y el núcleo pedúnculo pontino. La parte central presenta más similitudes con el estriado dorsal en lo que se refiere a las conexiones aferentes/eferentes, y parece estar más implicada en funciones motoras parecidas a las del sistema estriado dorsal-corteza frontal. El estriado ventral recibe eferencias glutamatérgicas de la corteza entorrinal, la orbitofrontal, el cíngulo, diferencia-

ciones subcorticales de la corteza (complejo amigdalino, hipocampo) y del diencefalo (tálamo). El mayor número de aferencias recibidas por el estriado ventral proceden del tálamo, principalmente de los núcleos paraventricular y reuniens, de la línea media y dorsomedial. Por su parte, el NACC recibe conexiones del hipocampo procedentes de las regiones CA1, CA2, CA3 y CA4 y del complejo subicular. La concha también recibe proyecciones procedentes del hipotálamo. Todas estas conexiones son glutamatérgicas (Kelley y cols., 1982; Zahm y cols., 1990; Berendese y cols., 1992; Heimer y cols., 1993).

Las conexiones con los núcleos mesencefálicos monoaminérgicos son fundamentales para el desarrollo de las funciones en las que se ha involucrado al estriado ventral en lo que se refiere a las conductas reforzadas y cambios neuroadaptativos tras la administración crónica de drogas. Estos núcleos son el *rafé*, el *locus coeruleus*, la sustancia negra y el tegmento ventral mesencefálico. Las aferencias más importantes son las provenientes de estos dos últimos núcleos, hasta el punto que el neurotransmisor fundamental en el estriado ventral es la dopamina. Las principales eferencias del estriado ventral son de carácter GABAérgico y se dirigen hacia el *pálido ventral*, el hipotálamo, el *área ventral tegmental* y la sustancia negra. Las conexiones recíprocas entre estas dos últimas estructuras proveen al estriado de un control modulador sobre la producción de dopamina. La importancia de la vía dopaminérgica que se proyecta desde el *área ventral tegmental* al NACC parece fundamental al otorgar valor de recompensa a los estímulos reforzantes relacionados con las conductas operantes y más concretamente, con la autoadministración de las drogas de abuso (Wise y cols., 1987; Di Chiara, 1995).

Los estudios realizados en el NACC han sugerido que esta estructura participa de un modo importante en los efectos reforzantes producidos por la cocaína. Así, las lesiones producidas por la neurotoxina 6-hidroxidopamina (6-OHDA), que causa la destrucción de las terminales presinápticas dopaminérgicas, atenúa la autoadministración de cocaína. El mismo resultado se obtiene tras lesiones

con ácido kaínico. Por otra parte, microinyecciones de antagonistas de receptores de dopamina en el NACC disminuyen la autoadministración de cocaína. Concretamente, se ha demostrado que el SCH23390, antagonista de los receptores D_1 , al ser inyectado en el NACC o en el núcleo central de la amígdala, produce un aumento en la conducta de autoadministración de cocaína, lo cual se ha interpretado como un intento de compensar la pérdida de la eficacia recompensante de la droga, un efecto similar al observado sobre la frecuencia de respuestas al reducir la dosis de cocaína (Zito y cols., 1985; Vaccarino y cols., 1985; Caine y cols., 1995; Koob, 1992 a y b).

Estas investigaciones demuestran una clara contribución de la DA en la mediación de los efectos de recompensa de la cocaína. Evidencias adicionales indican que los animales son capaces de autoadministrarse agonistas de receptores dopaminérgicos, tales como la apomorfina, bromocriptina e incluso la DA misma. Estos datos han planteado la posibilidad de que la conducta de autoadministración de psicoestimulantes pudiera estar mediada por cambios relacionados con la regulación de los niveles de DA en el NACC, dado que la DA y la anfetamina, son autoadministradas en el NACC. Los niveles de la DA en el NACC parecerían, pues, importantes en esta conducta dado que las disminuciones de DA en el NACC y la administración de antagonistas dopaminérgicos en el NACC, atenúa la autoadministración de cocaína. Por otro lado, los niveles de DA en la corteza frontal pueden estar también implicados, como se comentará más adelante (Goeders y Smith, 1983; Martin-Iverson y cols., 1986).

Actualmente se cuenta con dos hipótesis para explicar el significado de los cambios en la DA del NACC y su relación con la conducta de autoadministración de cocaína:

1. Se asume generalmente que la propiedad de la anfetamina y la cocaína de actuar como reforzadores viene dada por su actuación sobre el aumento de DA extracelular (Ettenberg y cols., 1982; Ritz y cols., 1987; Wise y Bozarth, 1987).

2. Por otra parte, se ha sugerido que la reducción de DA o la supresión de la actividad del circuito que media los efectos reforzantes de la cocaína, pudieran ser el sustrato biológico que produce el deseo intenso por el consumo de la cocaína (Markou y cols., 1991).

Originariamente, esta segunda hipótesis fue propuesta como explicación del fenómeno del deseo intenso de consumo de cocaína en humanos que surge en los días posteriores al último consumo compulsivo de la droga. Markou y cols., han descrito que la insensibilidad del sistema mesolímbico-mesocortical dopaminérgico, como consecuencia de la retirada de la cocaína, aparece también en animales después de que éstos son retirados de la sesión experimental de autoadministración de cocaína. De este hecho se deduce que si la reducción de la DA es el correlato biológico de la motivación por la cocaína y si este efecto puede ser inferido a partir de la insensibilidad del sistema de recompensa tras la retirada de cocaína, entonces la reducción de la DA podría ser un factor importante que desencadenaría la conducta de búsqueda de esta droga entre episodios compulsivos de su consumo y quizá también, de su mantenimiento (Markou y cols., 1991).

Los estudios que han utilizado la técnica de la microdiálisis han encontrado que una disminución de los niveles extracelulares de DA parece ser una consecuencia de la retirada de cocaína administrada de forma crónica. Esta disminución también aparece con otras drogas como la morfina y el etanol (Parsons y cols., 1991; Robertson y cols., 1991; Imperato y cols., 1992; Potosí cols., 1991; Acquas y Di Chiara, 1992).

Sin embargo, dada la limitación de la resolución temporal de la microdiálisis, se han descrito discrepancias en los resultados de los estudios realizados con esta técnica. De esta forma, mientras investigadores como Pettit y cols., han encontrado que la cocaína autoadministrada intravenosamente causa un aumento en los niveles de DA en el NACC, otros grupos, han encontrado que tales aumentos sólo se producían en el grupo de los animales que se habían autoadministrado la cocaína de forma aguda y no en los animales que lo habían hecho de forma crónica.

No obstante, es difícil determinar si los cambios en los niveles de dopamina durante la autoadministración intravenosa de cocaína se relacionan más con una respuesta anticipatoria del reforzador que con la consecuencia reforzante del mismo. Por otro lado, el significado comportamental de los cambios en los niveles de la DA durante la autoadministración de la cocaína es aún más confuso, ya que tanto los datos voltamétricos, como otros obtenidos a través de la microdiálisis muestran contradicciones entre sí (Pettit y cols., 1991; Hurd y cols., 1990; Kiyatkin y cols., 1993, 1994, 1995; Gratt y cols., 1994; Wise, 1994; Wise y cols., 1995).

Dopamina extracelular y su relación con las propiedades reforzantes de la cocaína: Estudios de microdiálisis, de voltametría y de electrofisiología

Existen dos investigaciones que intentan aclarar si el aumento de la cantidad de DA en las terminales sinápticas están relacionados con los aspectos reforzantes de la cocaína. Los resultados obtenidos en estos estudios, como ya se ha comentado, son contradictorios entre sí: uno mantiene que existe un aumento en el NACC de DA que acompaña a la autoadministración de cocaína, (obtenidos mediante técnicas de microdiálisis y voltametría) y otro tipo de datos, obtenidos con técnicas de microdiálisis, sólo encuentran un aumento en la cantidad de DA extracelular en el grupo de animales que se autoadministraron de forma aguda la cocaína y una reducción en la autoadministración crónica. Esto parece indicar que el nivel absoluto de dopamina en el fluido extracelular en el NACC no estaría relacionado directamente con la conducta de autoadministración de la cocaína (Gratton y Wise, 1994; Pettit y Justice, 1991; Hurd y cols., 1990).

Sin embargo, los datos obtenidos mediante la investigación de Hurd, apoyan parcialmente a las hipótesis de la reducción de la DA como proceso oponente en la dependencia de la cocaína. Los animales, según esta hipótesis, se autoadministrarían para volver a aumentar la DA. Sin embargo, Hurd et al. no encuentran aumento alguno de DA en la

autoadministración crónica. Otras investigaciones han demostrado que los efectos de la cocaína sobre las señales asociadas a la DA en el NACC dependen de la fase de la adquisición de la conducta de autoadministración y de la presencia de estímulos asociados a la administración de la cocaína (Wise y Bozarth, 1987; Koob y Bloom, 1988; Gratton y Wise, 1994; Pettit y Justice, 1989, 1991).

Con respecto a la fase de autoadministración, se ha encontrado que los niveles de concentración de DA en el NACC, alcanzan su máximo valor justo en el momento en el que el animal oprime la palanca, pero luego descienden al recibir la inyección. Este hecho indica varios hechos: en primer lugar, que la fluctuación de la DA en el NACC está inversamente correlacionada con la concentración de droga presente en sangre; en segundo lugar, que la reducción de la DA no parece que sea determinante para que el animal se autoadministre cocaína (como mantienen las teorías de proceso opoente y finalmente, que la liberación de DA puede que no ser fundamental en el refuerzo positivo (Dackis y Gold, 1985; Koob y Bloom, 1988; Koob, 1992 b.; Imperato y cols., 1992; Wise y cols., 1978; Wise y cols., 1989; Crespo y cols., 2002).

Por otra parte, la presencia de un estímulo luminoso asociado a la cocaína produce liberación de DA. Este hecho parece indicar que el sistema dopaminérgico estaría más implicado en la anticipación de la recompensa que en la producción de recompensa. Este papel anticipatorio de recompensa del sistema dopaminérgico ha sido probado en estudios con comida y con estimulantes psicomotores (Ljungberg y cols., 1992; Schultz y cols., 1992; Changüí y cols., 1994; Woodward y cols., 1992; Crespo y cols., 2005).

Por otro parte, los estudios electrofisiológicos han demostrado que la actividad que muestran las neuronas del NACC es fásica en su cadencia de disparo. La frecuencia de disparo de estas neuronas disminuye al poco tiempo de administrar la inyección de cocaína y se recupera progresivamente hasta el momento de la siguiente inyección. Este patrón de actividad correlaciona con la autoadministración de cocaína, con la concentra-

ción de cocaína en sangre y con la cantidad de dopamina extracelular, y parece indicar que las neuronas dopaminérgicas del NACC emiten respuestas anticipatorias para la obtención de la cocaína (Carelli y cols., 1993; People y West, 1996; Pettit y Justice, 1989; Wise y cols., 1995; Crespo y cols., 2002).

Los antagonistas dopaminérgicos de los receptores D_1 (SCH 23390) y D_2 (pimozida) son eficaces en bloquear esta respuesta anticipatoria y la respuesta inhibitoria que siguen a la inyección de la cocaína, solamente en neuronas que exhiben ambas respuestas (Changüí cols., 1994).

Una conclusión que se desprende de los resultados de estos trabajos es que los efectos de recompensa producidos por la cocaína no parecen estar relacionados de una manera directa con la liberación de DA en el NACC y que por tanto, haya que implicar a otras estructuras y sistemas de neurotransmisión (Crespo y cols., 2001, 2003).

Implicación de los receptores dopaminérgicos del núcleo accumbens en el reforzamiento operante

La interacción de los receptores D_1 y D_2 en el NACC parece ser importante en la mediación de las acciones reforzantes de diferentes reforzadores. Diversos estudios electrofisiológicos combinados con medidas conductuales parecen probar que esto es así. Se ha demostrado que en el NACC, la acción conjunta de los D_1 y D_2 parece ser necesaria para la actividad locomotora y el disparo neuronal (Waddington y cols., 1994; Essman y cols., 1993; Koshikawa y cols., 1996; White y cols., 1993).

La administración conjunta de ambos agonistas parece necesaria también para mantener niveles significativos de autoinyecciones de agonistas, dado que la administración de agonistas de D_1 o agonistas de D_2 solos, produce un número de autoinyecciones menor que cuando se autoadministraba conjuntamente. Una explicación que se ha argumentado es que la cantidad de DA endógena presente en el NACC, pudiera ser baja, hasta el punto de no ser

suficiente para estimular la población de receptores D_1 necesaria cuando se administra un agonista de D_2 y, de forma recíproca, para los receptores D_2 cuando se administra un agonista D_1 . Sin embargo, existen evidencias que demuestran que ratas y monos pueden mantener la autoadministración intravenosa de agonistas del tipo D_1 o del D_2 sin que sea precisa una administración conjunta. Estos hallazgos demuestran que es posible que activando sólo un tipo de receptores dopaminérgicos se puedan mantener conductas reforzadas mediadas por la DA (Ikemoto y cols., 1997; Wise y cols., 1990;

Self y Stein, 1992; Self y Nestler, 1998; Grech y cols., 1996).

En la actualidad se están estudiando nuevas vías neurales dentro del proceso de adicción a la cocaína, al igual que otros sistemas de neurotransmisión implicados en cada fase de la adicción. Estos estudios están permitiendo definir con más precisión, componentes o procesos como el de iniciación de dicha conducta o la recaída. Estos procesos cuentan con un amplio cuerpo de estudios que por su extensión, pueden ser tema de otro artículo.

REFERENCIAS

- Acquas, E., Di Chiara, G. (1992). Depression of mesolimbic dopamine transmission and sensitization to morphine during opiate abstinence. *Journal of Neurochemistry*, *58*, 1620-1625.
- Amara, S. G., Kuhar, M. J. (1993). Neurotransmitter transporters: recent progress. *Annual Review of Neuroscience* *16*, 73-93.
- Barnett, G., Hawks, R., Resnick, R. (1981). Cocaine pharmacokinetics in humans. *Journal of Ethnopharmacology*, *3*, 353- 66.
- Beninger, R. J. (1993). Role of D1 and D2 receptors in learning. En Waddington J. (Eds). *D1:D2 dopamine receptor interactions*. California, USA: Academic Press INC, (pp. 115- 157.)
- Berendse, Groenewegen, H. J., Lohman, AH. (1992). Compartmental distribution of ventral striatal neurons projecting to the mesencephalon in the rat. *The Journal of Neuroscience*, *12*, 2079-103.
- Bergman, J., Kamien, J. B., Spealman, R. D. (1990). Antagonism of cocaine self-administration by selective dopamine D(1) and D(2) antagonists. *Behavioral Pharmacology*, *1*, 355-363
- Bromley L., Hayward, A. (1988). Cocaine absorption from the nasal mucosa. *Anaesthesia*, *43*, 356-8.
- Caine, S. B., Koob, G. F. (1995). Pretreatment with the dopamine agonist 7-OH-DPAT shifts the cocaine self administration dose-effect function to the left under different schedules in the rat. *Behavioral Pharmacology*, *6*, 333-347.
- Caine, S. B., Koob, G. F., Parson, L. H., Everitt, B. J., Schwartz, J. C., Sokoloff, P. (1997). D3 receptor test in vitro predicts decreased cocaine self-administration in rats. *Neuroreport*, *7*; *8*, 2373-2377.
- Carelli, R. M., King, V. C., Hampson, R. E., Deadwyler, S. A. (1993). Firing patterns of nucleus accumbens neurons during cocaine self-administration in rats. *Brain Research*, *626*, 14-22.
- Cook, C. E., Jeffcoat, A. R., Perez-Reyes, M. (1985). Pharmacokinetic studies of cocaine and phenycyclidine in man. En Barnett, G. y Chang, CN. (Eds.) *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of psychoactive drugs*. Foster City, CA: Biomedical Publications, , p. 48.
- Corrigall, W. A., Coen, K. M. (1991). Cocaine self-administration is increased by both D1 and D2 dopamine antagonists. *Pharmacology Biochemical Behavior*, *39*, 799-802.
- Crespo, J. A.; Manzanares, J.; Oliva, J. M.; Corchero, J.; Garcia- Lecumberri, C. y Ambrosio, E. (2003). Extinction of cocaine self-administration produces alterations in corticotropin releasing factor gene expression in the paraventricular nucleus of the hypothalamus. *Brain Research and Molecular Brain Research*, *117*, 160-167.
- Crespo, JA.; Manzanares, J.; Oliva, J. M.; Corchero, J.; Palomo, T. & Ambrosio, E. (2001). Extinction of cocaine self-administration produces a differential time-related regulation of proenkephalin gene expression in rat brain. *Neuropsychopharmacology*, *25*, 185-194.
- Crespo, J.A.; Oliva, J. M.; Ghasemzadeh, M. B.; Kalivas, P. W. & Ambrosio, E. (2002). Neuroadaptive changes in NMDAR1 gene expression after extinction of cocaine self-administration. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *965*, 78-91.
- Crespo, J. A.; Sturm, K.; Saria, A. & Zernig, G. (2005). Simultaneous intra-accumbens remifentanyl and dopamine kinetics suggest that neither determines within-session operant responding. *Psychopharmacology (Berl)*, *183*, 201-9.
- Chang, J. Y.; Sawyer, S. F.; Lee, R. S. & Woodward, D. J. (1994). Electrophysiological and pharmacological evidence for the role of the nucleus accumbens in cocaine self-administration in freely moving rats. *The Journal of Neuroscience*, *14*, 1224-1244.

- Chio, C. L.; Lajiness, M. E.; UHF, R.M. (1994). Activation of heterologously expressed D3 dopamine receptors: comparison with D2 dopamine receptors. *Molecular Pharmacology*, 45, 51-60.
- Dackis, D. A. & Gold, M. S. (1985). New concepts in cocaine addictions: The dopamine depletion hypothesis. *Neuroscience Review*, 9, 469.
- De Wit, H. & Wise, R. A. (1977). Blockade of cocaine reinforcement in rats with the dopamine receptor blocker pimoziide, but not with the noradrenergic blockers phentolamine or phenoxybenzamine. *Canadian Journal of Psychology*, 31, 195-203
- Di Chiara, G. (1995). The role of dopamine in drug abuse viewed from the perspective of its role in motivation. *Drug and Alcohol Dependence*, 39, 155.
- Di Chiara, G. & Imperato, A. (1988). Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 85, 5274-5278
- Essman, W. D.; McGonigle, P. & Lucki, I. (1993). Anatomical differentiation within the nucleus accumbens of the locomotor stimulatory actions of selective dopamine agonists and d-amphetamine. *Psychopharmacology (Berl)*, 112, 233-241.
- Ettenberg, A.; Petit, H. O.; Bloom, F. E. & Koob, G. F. (1982). Heroin and cocaine intravenous self-administration in rats: mediation by separate neural systems. *Psychopharmacology (Berl)*, 78, 204-209.
- Fallon, J. H. & Ciofi, P. (1992). Distribution of monoamines within the amygdala. En Aggleton, J.P. (Eds). *The Amygdala: Neurobiological Aspects of Emotion, Memory and Mental Disfunction*. New York: Wiley- Liss, (pp. 97- 114).
- Fitzgerald, L. W. & Nestler, E. J. (1995). Cocaine regulation of signal transduction of pathways. En Hammer R. P. (Ed). *Neurobiology of Cocaine*. USA: CRC Press, Inc. (pp.225-246.)
- Foltin, R. W. & Fischman, M. W. (1991). The relationship between cocaine venous blood levels and the cardiovascular and subjective effects of smoked and intravenous cocaine. *NIDA Research Monographs*; 105, 440-441.
- Fowler, J. S.; Volkow, N. D.; Dewey, S. L.; MacGregor, R. R.; Logan, J.; Gatley, S.J. & Wolf, A.P. (1992). Comparative PET studies of the kinetics and distribution of cocaine and cocaethylene in baboon brain. *Synapse*, 12, 220-227.
- Fowler, J. S.; Volkow, N. D.; Wolf, A. P.; Dewey, S. L.; Chyler, D. J.; MacGregor, R. R., Hitzemann, R.; Logan, J.; Bendriem, B. & Gatley, S. J. (1989). Mapping cocaine binding sites in human and baboon brain in vivo. *Synapse*, 4, 371-7.
- Gallagher, M. & Holland, P. C. (1994). The amygdala complex: multiple roles in associative learning and attention. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 63, 378- 383.
- Gawin, F. H & Kleber, H. (1986). Abstinence symptomatology and psychiatric diagnosis in cocaine abusers. Clinical observations. *Archives of General Psychiatry*, 43, 107-13.
- Gawin, F. H. (1991). Cocaine addiction: psychology and neurophysiology. *Science*, 2, 253(5019), 494.
- Goeders, N. E., Smith, J.E. (1983). Cortical dopaminergic involvement in cocaine reinforcement. *Science*, 221(4612), 773-775.
- Goldberg, S. R. (1973). Comparable behavior maintained under fixed-ratio and second-order schedules of food presentation, cocaine injection or d-amphetamine injection in the squirrel monkey. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 186, 18-30.
- Graham, J. H. & Porrino, L. J. (1995). Neuroanatomical bases of cocaine self- administration. En Hammer, P.R. (Eds). *The Neurobiology of Cocaine*. USA: CRC Press, Inc(pp. 3- 14).
- Gratton, A., Wise, R. A. (1994). Drug- and behavior-associated changes in dopamine-related electrochemical signals during intravenous cocaine self-administration in rats. *The Journal of Neurosciences*, 14, 4130-4146.
- Grech, D. M.; Spealman, R. D. & Bergman, J. (1996). Self-administration of D1 receptor agonists by squirrel monkeys. *Psychopharmacology (Berl)*, 125, 97-104.
- Griffon, N.; Pilon, C.; Sautel, F.; Schwartz, J. C. & Sokoloff, P. (1997). Two intracellular signaling pathways for the dopamine D3 receptor: opposite and synergistic interactions with cyclic AMP. *Journal of Neurochemistry*, 68, 1-9.
- Hansen, S. (1994). Maternal behavior of female rats with 6-OHDA lesions in the ventral striatum: characterization of the pup retrieval deficit. *Physiology and Behavior*, 55, 615-20.
- Heimer, L., Alheid, G. F. & Zahm, D. S. (1993). Basal forebrain organization: an anatomical framework for motor aspects of drive and motivation. En P.W. Kalivas and C.D. Barnes (Eds). *Limbic Motor Circuits and Neuropsychiatry*, Boca Raton, FL: CRC Press (pp. 1- 32.)
- Herling, S. (1980). *An analysis of specificity of drug- induced changes in drug- reinforced responding*. University of Michigan: Tesis Doctoral Inédita..
- Hurd, Y. L.; Weiss, F.; Koob, G. & Ungertedt, U. (1990). The influence of cocaine self-administration on in vivo dopamine and acetylcholine neurotransmission in rat caudate-putamen. *Neuroscience Letters*, 5, 109, 227-233.

- 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. *The Journal of Neuroscience*, *17*, 8580-8587.
- Imperato, A.; Mele, A.; Srocco, M. G. & Puglisi-Allegra, S. (1992). Chronic cocaine alters limbic extracellular dopamine. Neurochemical basis for addiction. *European Journal of Pharmacology*, *212*, 299-300.
- Inaba, T., Stewart, D. J., Kalow, W. (1978). Metabolism of cocaine in man. *Clinical and Pharmacological Therapeutic*, *23*, 547-552.
- Jatlow, P. (1988). Cocaine: analysis, pharmacokinetics, and metabolic disposition. *Yale Journal of Biology and Medicine*, *61*, 105-113.
- Javaid, J. I.; Fischman, M. W.; Schuster, C. R.; Dekirmenjian, H. & Davis, J. M. (1978). Cocaine plasma concentration: relation to physiological and subjective effects in humans. *Science*, *202*, 227-8.
- Johanson, C. E. & Fischman, M. W. (1989). The pharmacology of cocaine related to its abuse. *Pharmacological Reviews*, *41*, 3-52.
- Jordan-Epping, M. P.; Markou, A. & Koob, G. F. (1998). The dopamine D-1 receptor antagonist SCH23390 injected into the dorsolateral bed nucleus of the stria terminalis decreased cocaine reinforcement in the rat. *Brain Research*, *784*, 105- 115.
- Kalivas, P. W. (1993). Neurotransmitter regulation of dopamine neurons in the ventral tegmental area. *Brain Research. Brain Research Reviews*, *18*, 75-113.
- Kalivas, P. W. & Duffy, P. (1993). Time course of extracellular dopamine and behavioral sensitization to cocaine. II. Dopamine perikarya. *The Journal of Neuroscience*, *13*, 276-84
- Katz, J. L. (1989). Drugs and reinforcers: pharmacological and behavioural factors. En Lieberman, JM. Y Cooper, SJ. (Eds) *The Neuropharmacological Basis of Reward*. Oxford, UK: Oxford University Press, 164- 213.
- Kelley, A. E.; Domesick, V. B. & Nauta, W. J. (1982). The amygdalostratial projection in the rat—an anatomical study by anterograde and retrograde tracing methods. *Neuroscience*, *7*, 615-630.
- Kilpatrick, G. J.; Jones, B. J. & Tyers, M. B. (1989). Binding of the 5-HT₃ ligand, [3H]GR65630, to rat area postrema, vagus nerve and the brains of several species. *European Journal of Pharmacology*, *159*, 157-164.
- Kiyatkin, E. A. & Gratton, A. (1994). Electrochemical monitoring of extracellular dopamine in nucleus accumbens of rats lever-pressing for food. *Brain Research*, *652*, 225-234.
- Kiyatkin, E. A., Stein, E. A. (1995). Fluctuations in nucleus accumbens dopamine during cocaine self-administration behavior: an in vivo electrochemical study. *Neuroscience*, *64*, 599-617.
- Kiyatkin, E. A.; Wise, R. A. & Gratton, A. (1993). Drug- and behavior-associated changes in dopamine-related electrochemical signals during intravenous heroin self-administration in rats. *Synapse*, *14*, 60-72.
- Kleven, M. S.; Anthony, E. W. & Woolverton, W. L. (1990). Pharmacological characterization of the discriminative stimulus effects of cocaine in rhesus monkeys. *Journal of Pharmacological and Experimental Therapeutics*, *254*, 312-317.
- Koob, G. F. (1992). Neural mechanisms of drug reinforcement. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *654*, 171-191
- Koob, G. F. (1992). Drugs of abuse: anatomy, pharmacology and function of reward pathways. *Trends in Pharmacological Sciences*, *13*, 177-184.
- Koob, G. F. & Bloom, F. E. (1988). Cellular and molecular mechanism of drugs dependence. *Science*, *242*, 715- 723.
- Koob, G. F.; Vaccarino, F. J.; Amalric, M. & Bloom, F. E. (1987). Neurochemical substrates for opiate reinforcement. *NIDA Research Monographs*, *71*, 146-64.
- Koshikawa, N.; Kitamura, M.; Kobayashi, M. & Cools, A. R. (1996). Contralateral turning elicited by unilateral stimulation of dopamine D2 and D1 receptors in the nucleus accumbens of rats is due to stimulation of these receptors in the shell, but not the core, of this nucleus. *Psychopharmacology (Berl)*, *126*, 185-90.
- Kuhar, M. J., Ritz, M. C. & Boja, J. W. (1991). The dopamine hypothesis of the reinforcing properties of cocaine. *Trends in Neuroscience*, *14*, 299-302.
- Lamas, X.; Negus, S. S.; Nader, M. A. & Mello, N. K. (1996). Effects of the putative dopamine D3 receptor agonist 7-OH-DPAT in rhesus monkeys trained to discriminate cocaine from saline. *Psychopharmacology (Berl)*, *124*, 306-314.
- Liu, L. X.; Monsma, F. J.; Sibley, D. R. & Chiodo, L. A. (1996). D2L, D2S, and D3 dopamine receptors stably transfected into NG108-15 cells couple to a voltage-dependent potassium current via distinct G protein mechanisms. *Synapse*, *24*, 156-164.
- Ljungberg, T.; Apicella, P. & Schultz, W. (1992). Responses of monkey dopamine neurons during learning of behavioral reactions. *Journal of Neurophysiology*, *67*, 145-63.
- Markou, A. & Koob, G. F. (1991). Postcocaine anhedonia. An animal model of cocaine withdrawal. *Neuropsychopharmacology*, *4*, 17-26.

- Martin-Iverson, M. T.; Szostak, C. & Fibiger, H. C. (1986). 6-Hydroxydopamine lesions of the medial prefrontal cortex fail to influence intravenous self-administration of cocaine. *Psychopharmacology (Berl)*, 88, 310-4.
- McDonald, R. J. & White, N. M. (1993). Information acquired by the hippocampus interferes with acquisition of the amygdala-based conditioned-cue preference in the rat. *Hippocampus*, 5, 189-197.
- McGregor, A. & Roberts, D. C. (1993). Dopaminergic antagonism within the nucleus accumbens or the amygdala produces differential effects on intravenous cocaine self-administration under fixed and progressive ratio schedules of reinforcement. *Brain Research*, 624, 245-52.
- Mitchell, J. B. & Gratton, A. (1994). Involvement of mesolimbic dopamine neurons in sexual behaviors: implications for neurobiology of motivation. *Reviews of Neuroscience*, 5, 317- 329.
- Mogenson, G. J.; Brudzynski, S. M.; Wu, M. & Yim, C. C. Y. (1980). From motivation to action: a review of dopaminergic regulation of limbic nucleus accumbens pedunculo pontine nucleus circuitries involved in limbic- motor integration. En Kalivas, P. W. Y Barnes, C. D. (Eds). *Limbic Motor Circuits and Neuropsychiatry*, Boca Raton, FL: CRC Press (pp. 193-236)
- Nayak, P. K.; Misra, A. L. & Mule, S. J. (1976). Physiological disposition and biotransformation of (3H) cocaine in acutely and chronically treated rats. *Journal of Pharmacological and Experimental Therapeutics*, 196, 556-569.
- Olds, J. (1956). A preliminary mapping of electrical reinforcing effects in the rat brain. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 49, 281-5.
- Olds, J. & Milner, P. (1954). Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 47, 419-427.
- Paly, D.; Jatlow, P.; Van Dyke, C.; Jeri, F. R. & Byck, R. (1982). Plasma cocaine concentrations during cocaine paste smoking. *Life Sciences*, 30, 731-738.
- Parsons, L. H.; Smith, A. D. & Justice, J. B. Jr. (1991). Basal extracellular dopamine is decreased in the rat nucleus accumbens during abstinence from chronic cocaine. *Synapse*, 9, 60-5.
- Pennartz, C. M.; Groenewegen, H. J. & Lopes da Silva, F. H. (1994). The nucleus accumbens as a complex of functionally distinct neuronal ensembles: an integration of behavioural, electrophysiological and anatomical data. *Progress in Neurobiology*, 42, 719-761.
- People, L. L. & West, M. O. (1996). Phasic firing of single neurons in the rat nucleus accumbens correlated with the timing of intravenous cocaine self-administration. *The Journal of Neurosciences*, 16, 3459-3473.
- Perez-Reyes, M.; Di Guiseppi, S.; Ondrusek, G.; Jeffcoat, A. R. & Cook, C. E. (1982). Free-base cocaine smoking. *Clinical and Pharmacology Therapeutics*, 32, 459-465.
- Pettit, H. O. & Justice, J. B. (1989). Dopamine in the nucleus accumbens during self- administration as studied by microdialysis. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 34, 899.
- Pettit, H. O. & Justice, J. B. (1991). Effect of dose on cocaine self- administration behavior and dopamine levels in the nucleus accumbens. *Brain Research*, 539, 94- 102.
- Pickens, R., & Thompson, T. (1968). Cocaine-reinforced behavior in rats: effects of reinforcement magnitude and fixed-ratio size. *Journal of Pharmacological and Experimental Therapeutics*, 161, 122-9.
- Pierce, R. C. & Kalivas, P. W. (1997). A. A circuitry model of the expression of behavioral sensitization to amphetamine-like psychostimulants. *Brain Research. Brain Research Reviews*, 25, 192-216.
- Pierce, R. C. & Kalivas, P. W. (1997). B. Repeated cocaine modifies the mechanism by which amphetamine releases dopamine. *The Journal of Neuroscience*, 17, 3254-61
- Plowman, T. C. (1984). The ethnobotany of coca (*Erythroxylum* spp.). *Erythroxylaceae*. En Prance, G.T. & Kallunki, J.A. (Eds.). *Ethnobotany in the neotropics*. New York: New York Botanical Garden.
- Pogun, S.; Scheffel, U. & Kuhar, M. J. (1991). Cocaine displaces [3H]WIN 35,428 binding to dopamine uptake sites in vivo more rapidly than mazindol or GBR 12909. *European Journal of Pharmacology*, 198, 203-205.
- Pothos, E.; Rada, P.; Mark, G. P. & Hoebel, B.G. (1991). Chronic morphine increases synaptic dopamine in the nucleus accumbens and naloxone decreases it unless withdrawal is blocked with clonidine. *Brain Research*, 566, 348- 350.
- Pulvirenti, L., Maldonado- Lopez, R., Koob, G.F. (1992). NMDA receptors in the nucleus accumbens modulate intravenous cocaine but not heroin self-administration in the rat. *Brain Research*, 594, 327-330.
- Ranaldi, R.; French, E. & Roberts, D. C. (1996). Systemic pretreatment with MK-801 (dizocilpine) increases breaking points for self-administration of cocaine on a progressive-ratio schedule in rats. *Psychopharmacology (Berl)*, 128, 83-88.
- Risner, M. E. & Cone, E. J. (1986). Intravenous self-administration of fencamfamine and cocaine by beagle dogs under fixed- ratio and progressive- ratio schedules of reinforcement. *Drug and Alcohol Dependence*, 17, 93-101.

- Ritz, M. C.; Lamb, R. J.; Goldberg, S. R. & Kuhar, M. J. (1987). Cocaine receptors on dopamine transporters are related to self-administration of cocaine. *Science*, *237*, 1219-1223.
- Roberts, D. C. S. (1992). Neural substrates mediating cocaine reinforcement: the role of monoamine system. En Lakoski, JM., Galloway, MP. Y White, FJ. (Eds). *Cocaine: Pharmacology, Physiology and Clinical Strategies*. Boca Rato, FL: CRC Press.
- Roberts, D. C. S. & Richardson, N. R. (1992). Self- administration of psychomotor stimulants using progressive ratio schedules of reinforcement. En Boulton, A.A., Baker, G.B. y Wu, P.H. (Eds). *Animal Models of Drugs Addiction. Neuromethods series: Vol. 24*. Totowa, NJ: Human Press.
- Robertson, M. W.; Leslie, C. A. & Bennett, J. P., Jr. (1991). Apparent synaptic dopamine deficiency induced by withdrawal from chronic cocaine treatment. *Brain Research*, *538*, 337-339.
- Robinson, T. E. & Berridge, K. C. (1993). The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Research. Brain Research Reviews*, *18*, 247-91.
- Robledo, P. & Koob, G. F. (1993). Two discrete nucleus accumbens projection areas differentially mediate cocaine self-administration in the rat. *Behavioural Brain Research*, *55*, 159-166.
- Salmon, D. P. & Butters, N. (1995). Neurobiology of skill and habit learning. *Current Opinion in Neurobiology*, *5*, 184-190.
- Schenk, S.; Valadez, A.; Worley, C. M. & McNamara, C. (1993). Blockade of the acquisition of cocaine self-administration by the NMDA antagonist MK-801 (dizocilpine). *Behavioural Pharmacology*, *4*, 652-659.
- Schultz, W.; Dayan, P. & Montague, P. R. (1997). A neural substrate of prediction and reward. *Science*, *275*, 1593-1599.
- Schultz, W.; Apicella, P.; Sacnati, E. & Ljunberg, T. (1992). Neuronal activity in monkey ventral striatum related to the expectation of reward. *The Journal of Neuroscience*, *12*, 4595-610.
- Schuster, L.; Casey, E. & Welankiwar, S. S. (1983). Methabolism of cocaine and norcaine to N- hydroxynorcaine. *Biochemical Pharmacology*, *32*, 3045-3051.
- Self, D. W. & Stein, L. (1992). The D1 agonists SKF 82958 and SKF 77434 are self-administered by rats. *Brain Research*, *591*, 359.
- Self, D. W.; Genova, L. M.; Hope, B. T.; Bamhart, W. J.; Spencer, J. J. & Nestler, E. J. (1998). Involvement of cAMP-dependent protein kinase in the nucleus accumbens in cocaine self-administration and relapse of cocaine-seeking behavior. *The Journal of Neuroscience*, *18*, 1848-1859.
- Self, D. W. & Nestler, E. J. (1998). Relapse to drug-seeking: neural and molecular mechanisms. *Drug and Alcohol Dependence*, *51*, 49-60.
- Shoaib, M.; Shippenberg, T. S.; Goldberg, S. R. & Schindler, C. W. (1995). Behavioral studies with the glycine partial agonist (+)-HA966 on cocaine-induced locomotor activity and reinforcement. *Behavioural Pharmacology*, *6*, 568-576.
- Sibley, D. R. & Monsma, F. J.Jr., Shen, Y. (1993). Molecular neurobiology of dopaminergic receptors. *International Review of Neurobiology*, *35*, 391-415.
- Spealman, R. D. (1996). Dopamine D3 receptor agonists partially reproduce the discriminative stimulus effects of cocaine in squirrel monkeys. *Journal of Pharmacological and Experimental Therapeutics*, *278*, 1128-1137.
- Vaccarino, F. J.; Bloom, F. E. & Koob, G. F. (1985). Neuroanatomical patterns of the m, s and k opioid receptors of rat brain as determined by quantitative in vitro autoradiography. *Neurobiology*, *84*, 4038- 4312.
- Van Dyke, C. & Byck, R. (1977). Cocaine 1884- 1974. En Ellengwood, E. H. Jr. y Kilbey, M. M. (Eds). *Cocaine and Others Stimulants: Advances in Behavioral Biology, Vol. 21, 1*. New York: Plenum Press.
- Waddington, J. L.; Daly, S. A. & McCauley, P. G. (1994). Levels of functional interaction between D1-like dopamine receptor system. En Niznik, H.B. (Eds). *Dopamine receptors and Transporters*. New York: Marcel Dekker, (pp. 511- 537.)
- Werner, P.; Hussy, N.; Buell, G.; Jones, K. A. & North, R. A. (1996). D2, D3 and D4 dopamine receptors couple to G- protein-regulated potassium channels in Xenopus oocytes. *Molecular Pharmacology*, *49*, 656- 661.
- White, N. W. (1996). Addictive drugs as reinforcers: multiple partial actions on memory system. *Addiction*, *91*, 921- 949.
- White, F. J.; Hu, X. T. & Henry, D. J. (1993). Electrophysiological effects of cocaine in the rat nucleus accumbens: microiontophoretic studies. *Journal of Pharmacological and Experimental Therapeutics*, *266*, 1075-1084.
- White, F. J.; Hu, X-T. & Zhang, X-F. (1995). Repeated administration of cocaine or amphetamine alters neuronal responses to glutamate in the mesoaccumbens dopamine system, *Journal of. Pharmacological and Experimental Therapeutics*, *273*, 445-454.
- Wise, R. A. & Bozarth, M. A. (1987). A psychomotor stimulant theory of addiction. *Psychological Review*, *94*, 469-492.
- Wise, R. A. (1988). The neurobiology of craving: implications for the understanding and treatment of addiction. *Journal of Abnormal Psychology*, *97*, 118-132.

- Wise, R. A. & Rompre, P. P. (1989). Brain dopamine and reward. *Annual Review of Psychology*, 40, 191-225.
- Wise, R. A. (1994). Cocaine reward and cocaine craving: the role of dopamine in perspective. *NIDA Research Monographs*, 145, 191-206
- Wise, R. A.; Murray, A. & Wise, R. A. (1990). Bromocriptine self-administration and bromocriptine-reinstatement of cocaine-trained and heroin-trained lever pressing in rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 100,355-60.
- Wise, R. A.; Newton, P.; Leeb, K.; Burnette, B.; Pocock, D. & Justice, J. B. Jr. (1995). Fluctuations in nucleus accumbens dopamine concentration during intravenous cocaine self-administration in rats. *Psychopharmacology (Berl)*, 120, 10-20.
- Woodward, D. J.; Chang, J. Y. & Sawyer, S. R. (1992). Electrophysiological recordings of Nacc neuronal activity during modified FR- 3 schedule for cocaine self- administration, *Society for Neuroscience Abstracts*, 18, 1572.
- Wright, C. I.; Beijer, A. V. & Groenewegen, H. J. (1996). Basal amygdaloid complex afferents to the rat nucleus accumbens are compartmentally organized. *The Journal of Neuroscience*, 16, 1877-1893
- Yokel, R. A. (1987). Intravenous self- administration: response rates. The effects of pharmacological challenges and drug preferences. En Bozarth, MA. (Eds). *Methods for assesing the reinforcing properties of abused drugs*. New York: Springer (pp. 1- 33.)
- Zahm, D. S. & Heimer, L. (1990). Two transpallidal pathways originating in the rat nucleus accumbens. *Journal of Comparative Neurology*, 302, 437-446.
- Zito, K. A.; Vickers, G. & Roberts, D. C. (1985). Disruption of cocaine and heroin self-administration following kainic acid lesions of the nucleus accumbens. *Pharmacology, Biochemistry and Behaviour*, 23, 1029-1036.

Recepción: Enero de 2006

Aceptación final: Junio de 2006

