

El sistema dopaminérgico en las adicciones

La dopamina es esencial en el aprendizaje mediado por recompensa y desempeña un papel fundamental en la adicción. El consumo crónico de drogas produce alteraciones en los mecanismos básicos del aprendizaje relacionados con el córtex prefrontal, la amígdala y el estriado

MARGARITA COROMINAS ROSO, CARLOS RONCERO ALONSO Y MIQUEL CASAS BRUGUE



Hasta fechas recientes, la adicción se consideraba un vicio. Se creía que el abandono del tabaquismo o del alcoholismo era una simple cuestión de fuerza de voluntad. Se culpabilizaba a la persona que bebía en exceso o que consumía otras drogas, comportamiento que debía interrumpir por sus propios medios. Afortunadamente, esta concepción ya ha sido superada.

Merced a los espectaculares avances registrados en la investigación sobre los mecanismos neurobiológicos de la adicción, se entiende ahora que nos hallamos ante una enfermedad y como tal debe tratarse. La terapia farmacológica y psicológica permite que, en muchos casos, la persona afectada vuelva a llevar una vida normal.

La adicción se define como un conjunto de trastornos psíquicos caracterizados por una necesidad compulsiva de consumo de sustancias psicotropas con alto potencial de abuso y dependencia (las drogas). En la definición se incluye también la realización de una conducta adictiva (como el juego patológico), que invade progresivamente todas las esferas de la vida del individuo (familia, amigos, relaciones sociales o trabajo). Al mismo tiempo, se produce un desinterés hacia actividades, experiencias y placeres alternativos que habían formado parte de la vida de individuo afectado.

En la vida diaria, cuando se habla de adicción, se piensa de inmediato en el consumo de alcohol, cocaína u otra droga. No suele repararse en un segundo grupo de conductas adictivas: juego patológico, compras compulsivas y adicción a la comida. A ello hemos de añadir un tercer grupo de conductas adictivas que están emergiendo, a saber, las asociadas al abuso de ordenadores, teléfonos celulares e internet.

La adicción no se desarrolla tras un primer consumo, sino que es un proceso largo, que empieza necesariamente por el uso social de la droga y pasa luego a una segunda etapa en la que se van perdiendo progresivamente el control sobre la droga o la conducta adictiva. Pero el uso social de la droga no desemboca, por sí solo, en una adicción. Para que ésta se implante deben confluír en el sujeto factores de vulnerabilidad previa, propia del individuo, y factores ambientales; al operar juntos, facilitarán el desarrollo del trastorno.

El sistema dopaminérgico constituye la principal estructura neurobiológica implicado en el fenómeno de la adicción. Prestaremos aquí especial atención a este sistema de neurotransmisión, así como a los aspectos emocionales y con-

ductuales que caracterizan el proceso adictivo desde su insinuación hasta su consolidación.

La dopamina en el consumo agudo de drogas

Se sabía que todas las drogas de abuso convergían en un mecanismo neurobiológico común con intervención de los circuitos límbicos del cerebro. Forman esos circuitos las vías que desde el área tegmental ventral (ATV) se proyectan al nucleus accumbens (NAc). En fecha reciente se han incorporado otras estructuras: amígdala, hipocampo, algunas regiones del córtex prefrontal (CPF), estriado dorsal y sustancia negra (*figura 2*). Algunas de estas regiones participan en los circuitos de memoria, lo que parece avalar la hipótesis que implica a la memoria emocional en el trastorno de la adicción.

Todas las drogas de abuso, consumidas de forma intensa, provocan un aumento de la liberación del neurotransmisor dopamina (*figura 3*), esencialmente en el nucleus accumbens (NAc), a pesar de su distinta estructura química y mecanismo de acción.

La cocaína o la anfetamina, pertenecientes al grupo de los psicoestimulantes, ejercen el efecto dopaminérgico al actuar de manera directa sobre las sinapsis del NAc, mientras que el alcohol, los opiáceos o el cannabis producen un efecto dopaminérgico a través de mecanismos de acción indirectos. La anfetamina y la cocaína, psicoestimulantes, inhiben la eliminación de dopamina de las sinapsis y promueven la liberación de dopamina sináptica.

La nicotina o los opiáceos actúan de manera indirecta: modifican el mecanismo de realimentación de las células dopaminérgicas y terminan por inducir un aumento de la actividad de dichas células. La nicotina promueve la transmisión excitadora del glutamato en el ATV, mientras que los opiáceos reducen la acción inhibitoria del GABA sobre las neuronas dopaminérgicas.

Desde la perspectiva dopaminérgica, las sustancias adictivas se comportan igual que las recompensas naturales —comida, bebida o sexo—, que aumentan también la liberación de dopamina en las regiones límbicas. Por eso mismo a una parte del sistema dopaminérgico se le conoce como sistema de la recompensa. Pero, ¿cuál es la función de la dopamina liberada por las recompensas naturales y las drogas de abuso?

Se da por supuesto que el neurotransmisor en cuestión interviene en el procesamiento de información relacionada con la recompensa. En particular, la dopamina cumple dos funciones

1. LOS ESTIMULOS

ambientales estrechamente relacionados en tiempo y espacio con los efectos de la droga, (luz, sonido, olor determinado, una situación o entorno), pueden convertirse en estímulos condicionados, que posteriormente por sí solos pueden desencadenar el deseo de consumo. Estos estímulos, que quedan grabados en la memoria de los pacientes, pueden poner en marcha la maquinaria neurobiológica que frecuentemente conduce a una recaída, incluso después de un largo tiempo de abstinencia.

RESUMEN

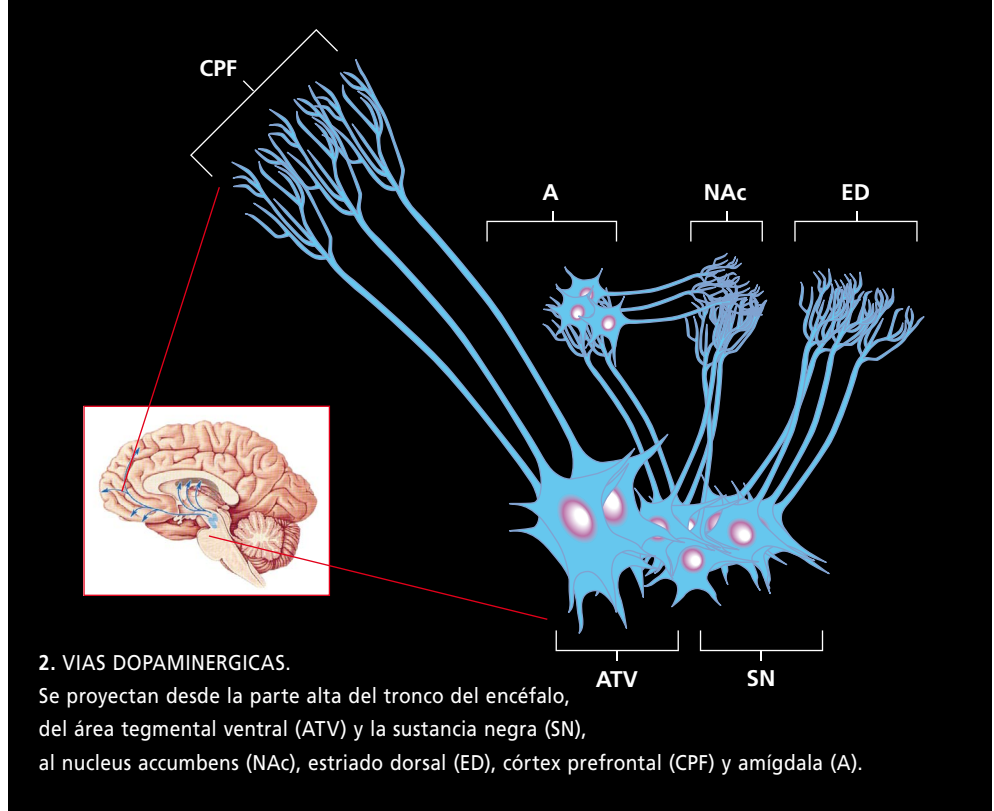
Los caminos ocultos de la droga

1 Todas las drogas de abuso producen un aumento de la actividad del sistema dopaminérgico mesocorticolímbico. Durante el consumo crónico se producen cambios neuroadaptativos y neuroplásticos, que modifican la estructura de ese sistema.

2 Compete a la dopamina facilitar el aprendizaje relacionado con la recompensa. Durante el consumo crónico, los estímulos ambientales, relacionados en tiempo y espacio con la droga, pueden convertirse en estímulos condicionados que, más tarde y por sí solos, pueden desencadenar el deseo de consumo.

3 En el córtex prefrontal, los cambios neuroadaptativos y neuroplásticos inducidos por el consumo crónico producen hipofrontalidad, que compromete las capacidades emocionales y cognitivas de orden superior y, por tanto, la capacidad del córtex prefrontal para dirigir y explicar la conducta.

4 Inicialmente, el consumo de drogas es una conducta dirigida a un objetivo y motivada por la experiencia de los efectos placenteros. Con el consumo crónico, buscar y tomar la droga se convierte en una conducta habitual, hasta convertirse en automatismo con predominio de los efectos negativos del consumo.



principales, a saber, facilitar el aprendizaje relacionado con la recompensa y facilitar el recuerdo del estímulo asociado a la recompensa.

En relación con la primera función, el neurotransmisor se libera en presencia de las recompensas primarias (comida o sexo), cuando el individuo está aprendiendo las circunstancias ambientales que rodean a la recompensa y la conducta necesaria para conseguirla. Una vez que el individuo ha aprendido la respuesta más eficiente para obtener una recompensa, la dopamina deja de ser necesaria y, por tanto, no se segrega. Ahí reside la explicación de que las situaciones nuevas nos emocionan y motivan, pero pierden interés cuando se han convertido en escenas familiares. Además, una recompensa primaria puede asociarse a un estímulo neutro que se presenta de manera simultánea. De ese modo, a través de un proceso de condicionamiento de tipo pavloviano, el estímulo neutro se convierte en un estímulo condicionado, que puede actuar como un sustituto parcial de la recompensa. A través de este proceso, los estímulos condicionados adquieren valor incentivo y pueden motivar la conducta.

La segunda función de la dopamina en relación con la recompensa se desarrolla en una etapa subsiguiente al aprendizaje. El neurotransmisor promueve el recuerdo del estímulo asociado a la recompensa y de la información necesaria para ejecutar la respuesta adaptativa para conseguir dicho premio.

Durante las primeras fases de consumo de la droga, cuando el uso es de tipo social, la do-

pamina secretada facilita aprendizajes relacionados con el consumo. Pero existen diferencias fundamentales entre las drogas de abuso y las recompensas naturales, que explican el desarrollo del trastorno adictivo, es decir, que la conducta del paciente evoluciona desde un consumo impulsivo inicial hasta el consumo compulsivo. Con las drogas, la liberación de dopamina en las sinapsis del sistema dopaminérgico es de mayor magnitud y duración que la que se produce en respuesta a una recompensa natural.

Otra diferencia importante entre las drogas adictivas y los estímulos naturales estriba en lo siguiente: con la reiteración de los estímulos naturales, disminuye, hasta extinguirse, la liberación de dopamina. En cambio, el neurotransmisor se libera cada vez que se consume la droga adictiva. Aunque en los consumidores crónicos hace falta un aumento progresivo de la dosis, debido al fenómeno de la tolerancia, siempre que se consuma una dosis suficiente la dopamina continuará liberándose en las sinapsis.

Las drogas cambian paulatinamente la estructura cerebral

Durante el consumo crónico de drogas de abuso, sus efectos dopaminérgicos instauran neuroadaptaciones, cambios en los circuitos del sistema de la recompensa. Poco a poco van modificando la estructura y la función del cerebro adicto repercutiendo en la memoria emocional, relacionada con el consumo.

Los primeros cambios neuroadaptativos se detectan en los receptores de la dopamina. Es-

tas proteínas pertenecen a la familia D1 y la familia D2 (figura 4). Los receptores de la familia D1 se alojan en la membrana de la neurona postsináptica, mientras que los receptores de la familia D2 se encuentran en la neurona segregadora de dopamina (la neurona presináptica) o en la neurona postsináptica.

Los receptores D1 y D2 desempeñan funciones distintas. D1 es activador: excita la neurona postsináptica y permite que la información pase de la neurona presináptica a la postsináptica. Los receptores D2, inhibidores, limitan la liberación de dopamina y la activación de la vía neuronal correspondiente. El equilibrio entre las respectivas funciones de D1 y D2 posibilita el funcionamiento correcto de la neurona. De producirse un desequilibrio en la cantidad relativa de los receptores o se altera su capacidad funcional, aparecen trastornos neurológicos y psiquiátricos.

Uno de los parámetros del sistema dopaminérgico más estudiados en la adicción es la expresión de receptores D2. Nora Volkow, ha aplicado la técnica de tomografía por emisión de positrones para detectar la densidad de receptores D2 que se expresan en el NAc y estriado dorsal.

Con todas las sustancias adictivas estudiadas (cocaína, alcohol y opiáceos), consumidas de forma crónica, se observa una disminución de la expresión de receptores D2 en las estructuras cerebrales mencionadas. Tal disminución es muy estable en el tiempo y se ha observado en pacientes adictos, incluso después de casi un año de dejar el consumo. Además, la caída de receptores D2 explica, en parte, la disminución de los efectos placenteros de la droga y el síndrome de falta de energía y anhedonia, asociado a la abstinencia.

La activación de los receptores de la familia D1 es crucial en la generación de modificaciones en la fisiología neuronal. La hiperestimulación de esos receptores, inducida por el consumo crónico de la droga, resulta también fundamental en el aprendizaje de las conductas maladaptativas, propias de la adicción.

La activación de los receptores D1, alojados en la membrana de la neurona, se transmite hasta el núcleo celular a través de una cadena de segundos mensajeros intracelulares en una cascada de señalización intracelular (figura 5). En el núcleo, se activa el factor de transcripción CREB. Esta proteína promueve la transcripción de genes de expresión inmediata que determinan la síntesis de nuevas proteína y otros procesos.

La expresión de algunos de estos genes se ha relacionado con una disminución de los efectos

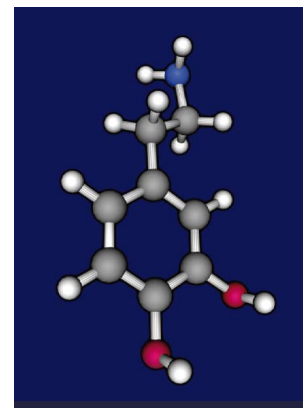
reforzantes de la droga. Se trata del fenómeno de tolerancia: a medida que repetimos los consumos de la droga debe incrementarse la dosis para conseguir los mismos efectos. La concentración de algunas proteínas codificadas por los genes se mantiene elevada durante la abstinencia. Son las responsables de la sensación de malestar y disforia, que contribuye a la recaída.

Sin embargo, la expresión de otros genes controlados principalmente por el factor de transcripción deltaFosB se ha relacionado con la expresión de los receptores de glutamato GluR2 o con la inhibición de la expresión de dinorfina. Por ese mecanismo aumentan los efectos reforzantes y adictivos de las drogas. Ahora bien, el incremento de deltaFosB se normaliza progresivamente durante la abstinencia; por eso, este factor no puede ser responsable de los efectos a largo plazo de las drogas.

Neurotransmisión glutamatérgica y plasticidad sináptica a largo plazo

Si la dopamina es fundamental para el proceso de adquisición de la conducta de consumo de drogas, el glutamato lo es para el control de la conducta de búsqueda. Este neurotransmisor interacciona con la dopamina en el sistema nervioso central; ambos, glutamato y dopamina, operan de forma complementaria.

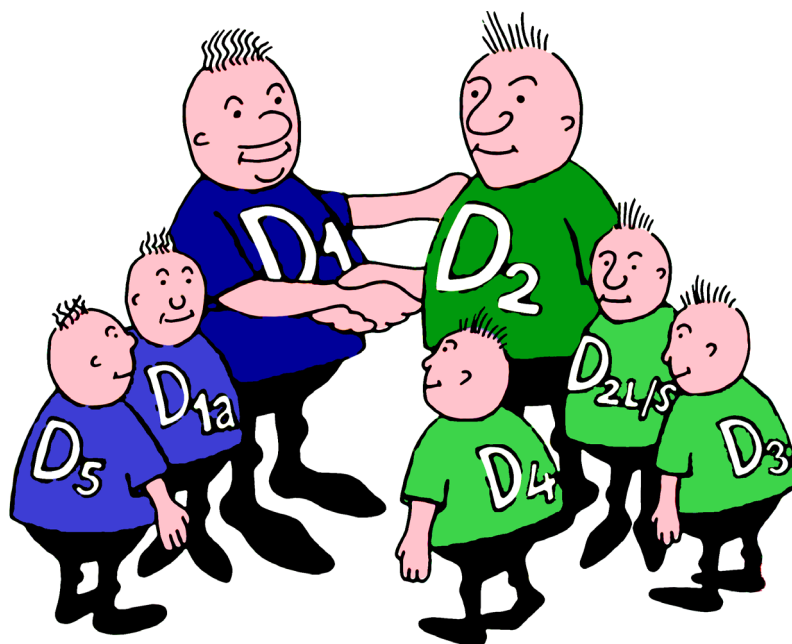
El glutamato interviene en la activación de mecanismos de plasticidad sináptica, potenciación a largo plazo (PLP) y depresión a largo plazo (DLP), en las estructuras del sistema de la recompensa, ATV, NAc, amígdala y CPF. La neuroplasticidad se desarrolla sobre un fondo

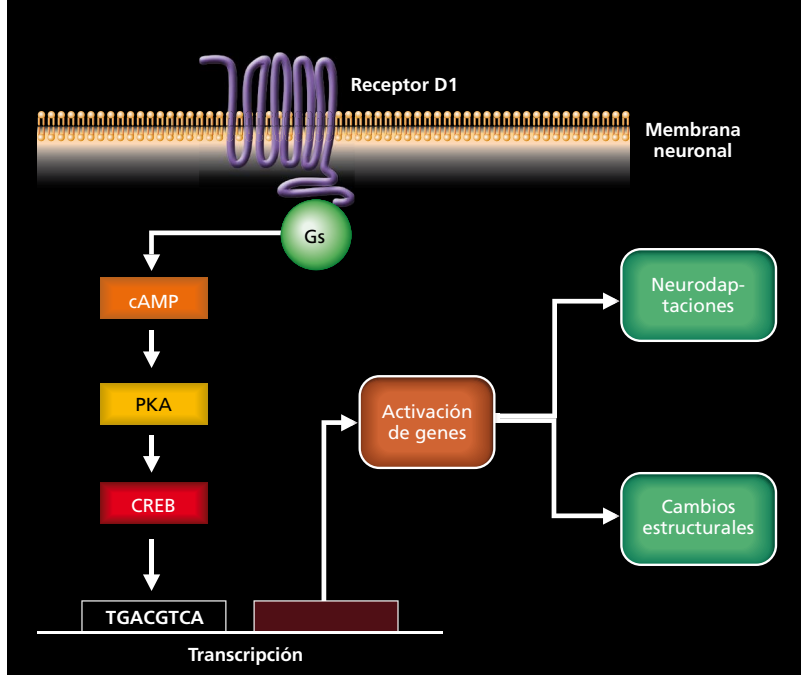


3. MOLECULA de la dopamina.

4. LOS RECEPTORES DOPAMINÉRGICOS.

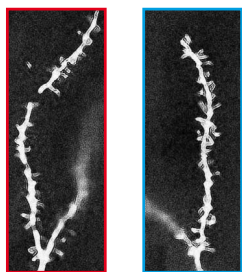
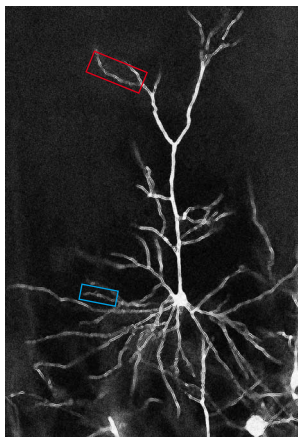
Expectantes, pendientes de la llegada de la dopamina para activarse. Se agrupan en dos grandes familias, D1 y D2, que tienen funciones distintas y complementarias.





5. LA ACTIVACION DEL RECEPTOR D1

pone en marcha una cadena de segundos mensajeros intracelulares que transmiten la información hasta el núcleo celular y activan genes que cambian la estructura y la función del sistema nervioso.



6. IMAGEN DE UNA NEURONA vista al microscopio electrónico.

de estimulación dopaminérgica, mediada por el aumento en la actividad de los receptores D1 provocada por el consumo de la droga.

La activación de los mecanismos de PLP y DLP, durante el consumo crónico de drogas de abuso, se acompaña de cambios estructurales en las sinapsis, aumento o disminución de las espinas y arborizaciones dendríticas, a tenor de la intensidad de la estimulación y del tipo de receptores de glutamato estimulados (figura 6).

El tipo de droga consumida (estimulantes, alcohol u opiáceos) determina también los cambios neuroplásticos que se producen sobre las sinapsis de los circuitos de los sistemas dopaminérgicos. Estos cambios estructurales pueden ser muy estables en el tiempo y ejercer efectos duraderos sobre el control de la conducta de consumo.

Dopamina y estímulos condicionados

Cuando un paciente acude a la consulta, suele explicar que, al aproximarse a ciertos ambientes que les recuerdan el consumo, siente un impulso intenso de consumo, que le cuesta mucho vencer. Los ex fumadores saben por propia experiencia que el estar al lado de una persona que fuma, constituye el detonante para su recaída. Amigos, lugares, sonidos y estímulos similares despiertan el deseo de droga.

¿Qué ocurre en el cerebro de un paciente adicto, cuando se encuentra con tales estímulos? Durante el consumo crónico se produce un fenómeno que acaba determinando la evolución de la adicción. A medida que el consumo se prolonga, los estímulos ambientales —estrechamente relacionados en tiempo y espacio con los efectos de la droga, como una luz, un sonido u olor concretos— pueden convertirse en es-

tímulos condicionados, que luego bastarán por sí solos para despertar el deseo. Grabados en la memoria de los pacientes, los estímulos ponen en marcha la maquinaria neurobiológica, en la que dopamina y glutamato desempeñan funciones cruciales que frecuentemente acaban en una recaída.

El condicionamiento

Los cambios neuroplásticos que modifican la estructura de los circuitos de la recompensa almacenan información relacionada con el consumo. Los estímulos, las situaciones, los lugares y las emociones vinculados a la droga quedan grabados. Más adelante, cuando un adicto vuelve a encontrarse con uno de esos estímulos condicionados, el proceso de recuperación de la información almacenada en nuestra memoria pone en marcha emociones relacionadas con el consumo (*craving*), que promueven comportamientos de búsqueda y consumo. En ese proceso interviene la dopamina.

En el año 2000, Retsuko Ito y sus colaboradores en la Universidad de Cambridge, emprendieron un estudio experimental sobre el entrenamiento en la autoadministración de cocaína. Trabajaron sobre ratas y aplicaron un programa de refuerzo. El programa incorporaba estímulos, que después controlarían la conducta de autoadministración (figura 7).

Se enseñaba a las ratas a presionar una palanca repetidas veces, antes de obtener el refuerzo, la droga, que se administraba asociada a una luz. La iluminación terminó por convertirse en estímulo condicionado y por sí sola promovía la conducta de búsqueda de la droga. Al mismo tiempo, se investigaba qué sucedía en el cerebro de las ratas.

Implantaron cánulas en el nucleus accumbens de los múridos para extraer muestras de la composición del líquido extracelular. Se comprobó que la presentación inesperada de los estímulos asociados a la cocaína provocaban un aumento del 120 % de los niveles de dopamina en el NAC. Este aumento de neurotransmisor desencadenaba la activación de los receptores D1, inducción de genes y otros procesos mencionados, aunque siempre en relación con la información asociada a la droga.

Este proceso de aprendizaje por condicionamiento, la asociación entre un estímulo neutro y el consumo, se da porque el NAC se halla conectado con la amígdala, concretamente con el núcleo basolateral (BLA), a través de proyecciones neuronales que aportan información de la

amígdala al NAc. El nucleus accumbens recibe también información del hipocampo.

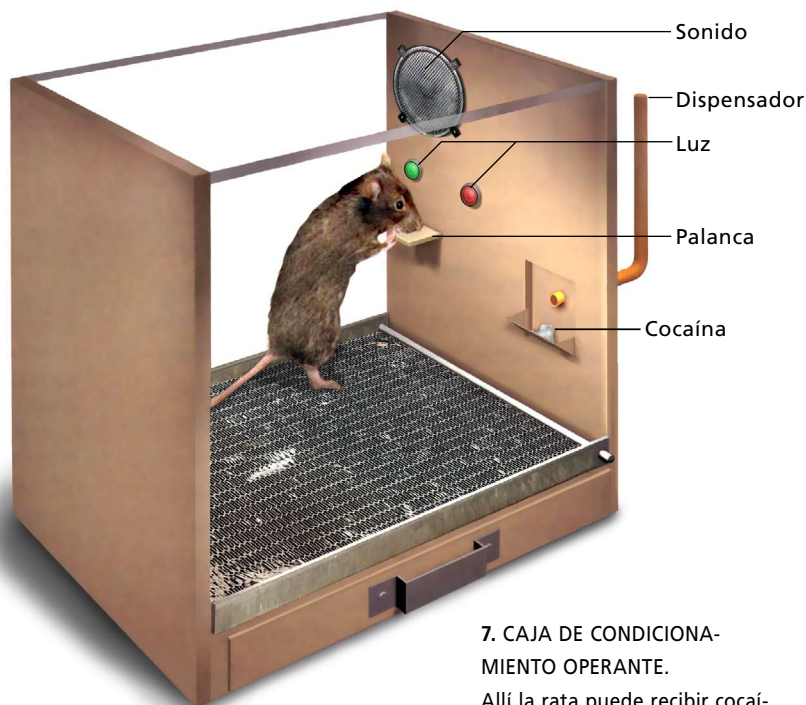
Las vías neuronales que desde la amígdala y el hipocampo se proyectan sobre el NAc y portan información emocional y del contexto, utilizan glutamato como neurotransmisor. En el nucleus accumbens confluyen con las vías que liberan dopamina. Durante el proceso de condicionamiento, la activación simultánea de los receptores de glutamato en las neuronas del NAc sobre un fondo de estimulación dopaminérgica provocado por la droga induce mecanismos de plasticidad sináptica, PLP y DLP, que acaban por modificar la estructura de las espinas y arborizaciones dendríticas del NAc. Estos cambios neuroplásticos, persistentes, contienen información emocional y contextual relacionada con el consumo (figura 8). Por ello, la adicción es una enfermedad crónica, en la que el riesgo de recaída permanece toda la vida.

En los pacientes adictos, un estímulo puede desencadenar el impulso de consumo sin que el paciente sea consciente del agente causal. La falta de consciencia va siempre ligada a una disminución del control sobre la situación y ello facilita la recaída en el consumo.

La corteza prefrontal (CPF) y las decisiones conscientes

Las vías dopaminérgicas se proyectan también sobre la corteza prefrontal. Durante el consumo crónico pueden producirse cambios en la actividad de dicha estructura, cruciales para el arraigo del trastorno adictivo. En las regiones prefrontales residen las capacidades ejecutivas, esenciales en nuestra vida. De ellas depende que seamos capaces de ser conscientes de nosotros mismos, de valorar los riesgos y posibilidades que hay a nuestro alrededor, de reflexionar antes de actuar, decidir la actuación más conveniente en un momento dado y llevarla adelante.

El córtex prefrontal interviene en la modificación de una conducta aprendida para cambiarla por otra mejor adaptada a un nuevo entorno. Participa en nuestras motivaciones. Estas son las capacidades propiamente humanas, que nos distinguen del resto de los animales. Pero el consumo continuado de drogas de abuso altera la función de las regiones prefrontales. En concreto, puede provocar cambios neuroadaptativos que inducen un desequilibrio entre los receptores D1 y D2, favoreciendo la actividad del D1 por encima del D2. Se observa también la inducción de genes, como *deltaFosB*. Estos



7. CAJA DE CONDICIONAMIENTO OPERANTE.

Allí la rata puede recibir cocaína en respuesta a la presión de la palanca, de acuerdo con un programa de refuerzo pre-determinado. Además, pueden asociarse a la administración de la droga estímulos auditivos y visuales.

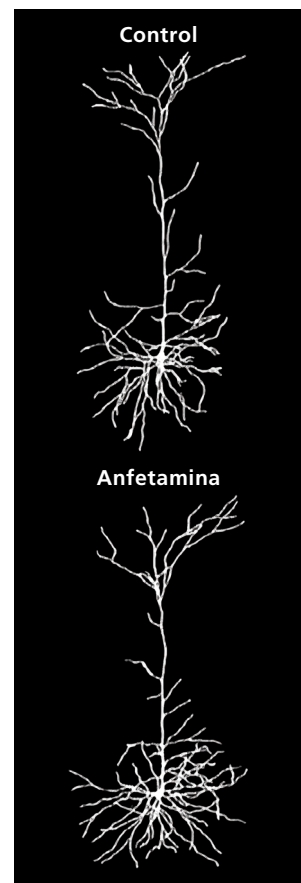
cambios neurobiológicos producen consecuencias claras sobre la capacidad funcional del CPF, sobre todo en las regiones orbitales y mediales (figura 9).

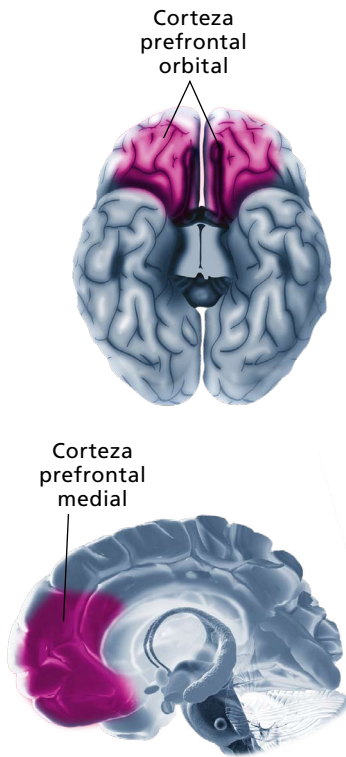
Por su parte, los cambios en la liberación de glutamato durante los episodios de consumo producen modificaciones persistentes en la estructura neuronal del córtex prefrontal y contribuyen a sus alteraciones funcionales.

Las técnicas de neuroimagen funcional han aportado datos muy valiosos acerca de los cambios que se producen en el córtex prefrontal. Durante la abstinencia, después de consumos prolongados, se ha observado en humanos una disminución del metabolismo de las regiones prefrontales, que implica una disminución de la capacidad funcional de las mismas. Esta disminución funcional afecta sobre todo al cíngulo anterior o el córtex orbitofrontal. La hipofuncionalidad del CPF durante la abstinencia dificulta la capacidad del adicto para tomar decisiones que le mantengan apartado de la droga y explica, en parte, el síndrome de abstinencia con las sensaciones de anhedonia y depresión.

Nora Volkow y su grupo estudiaron la respuesta del córtex prefrontal en adictos a la cocaína durante la abstinencia cuando se les administra-

8. IMAGEN DE UNA NEURONA en el cerebro de los roedores. Arriba, la neurona de un múrido control; abajo, una neurona equivalente después de que el roedor ha sido tratado repetidamente con anfetamina. Repárese en el cambio operado en las arborizaciones de las dendritas y del axón: mientras unas se desarrollan, otras desaparecen.





9. EL CEREBRO:

destacamos las regiones orbitales y mediales del córtex prefrontal.

ba metilfenidato, una sustancia de características muy parecidas a la cocaína. Investigaron, a la par, la respuesta emocional de los pacientes en esta situación. El metilfenidato tiene propiedades estimulantes. Activa la función de las vías de la dopamina. Pero no es adictivo.

Para abordar la respuesta del cerebro en estos pacientes se realizó una tomografía por emisión de positrones (PET), comparando los resultados con los obtenidos con un grupo control (*figura 10*). Se observó que el metilfenidato inducía mayor activación de las regiones orbitales y del córtex prefrontal en los pacientes que en los controles, a la vez que los primeros experimentaban un intenso deseo de consumo. Así pues, las mismas regiones que estaban hipoactivas durante la abstinencia, provocando malestar emocional, son las que más se activan cuando el paciente se sitúa frente a la droga y la toma. Esta hiperactivación de las regiones prefrontales provoca, en parte, la pérdida de control sobre la droga y la recaída en el consumo.

Dopamina y la formación de hábitos

Las acciones voluntarias están gobernadas por el córtex prefrontal, que es quien da las órdenes conscientes. Sin embargo, con el tiempo y el entrenamiento, las acciones voluntarias se transforman en habituales, ejecutadas por mecanismos de estímulo-respuesta, convertidos en hábito de conducta. De esta manera, la conducta evoluciona desde un proceso declarativo y consciente, que implica las capacidades ejecutivas de la corteza prefrontal, a una conducta automática (hábito), que se ejecuta repetidamente.

En el momento en que la conducta automática deja de ser adaptativa, el córtex prefrontal

irrumpe de nuevo y toma el control de la conducta, para desmontar la respuesta automática y permitir el aprendizaje de nuevas conductas.

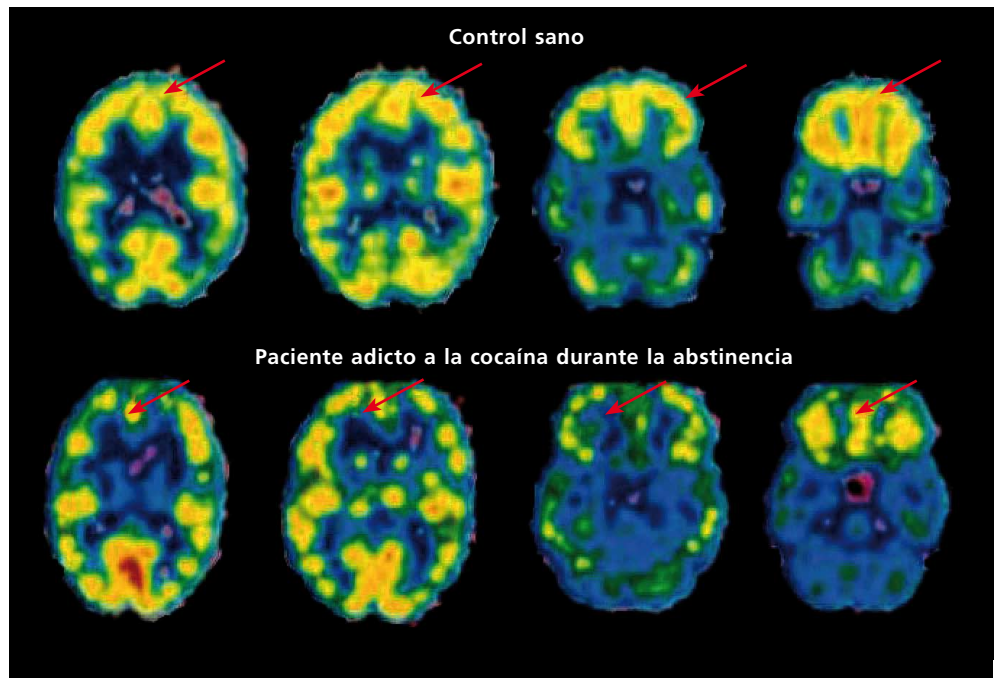
La adicción, en sus fases iniciales, es una acción instrumental, motivada y dirigida hacia un objetivo claro: la obtención de placer, bienestar o euforia producido por la droga. Con el tiempo, el consumo de drogas pasa a ser un hábito automático controlado por mecanismos de estímulo-respuesta. La disfunción del córtex prefrontal, o hipofrontalidad, permite que el hábito se consolide con mayor fuerza, sin la posibilidad de intervención de procesos conscientes.

La estructura neuronal clave en el desarrollo de un hábito de conducta es el estriado dorsal, con la dopamina procedente de las vías neuronales de la sustancia como neurotransmisor clave. Existe una densa trama de conexiones directas e indirectas entre el nucleus accumbens, responsable de los efectos reforzantes de la droga, y el estriado dorsal, conexiones en las que corresponde a la dopamina un papel importante. Los efectos dopaminérgicos de las sustancias adictivas afectan, por ello, al NAc y al estriado dorsal. También los estímulos condicionados provocan un aumento de la liberación de dopamina en el estriado dorsal, lo que refleja la participación del neurotransmisor y de esta estructura neuronal en la adicción.

La tomografía por emisión de positrones ha permitido observar que, cuando pacientes adictos desintoxicados están observando imágenes que les recuerdan el consumo, se produce un aumento de la liberación de dopamina en las regiones dorsales del estriado. Los pacientes experimentan deseos de consumo (*craving*), cuya intensidad corre pareja a la cuantía de dopamina en el estriado. Por tanto, la asocia-

10. IMAGENES DEL CEREBRO

de un sujeto sano y de un paciente adicto a la cocaína durante la desintoxicación. Los colores claros (*amarillo*) indican actividad, mientras que los verdes y azules reflejan falta de actividad. Adviértase la menor actividad del cerebro del paciente adicto a la cocaína, sobre todo en las regiones anteriores del cerebro, donde se encuentra el córtex prefrontal.



ción entre la actividad dopaminérgica en el estriado dorsal y la presentación de estímulos relacionados con el consumo refleja el carácter automático del *craving* en la adicción.

El aumento en la liberación de dopamina en el estriado produce cambios neuroadaptativos, que afectan al transportador de la dopamina (DAT), a genes de expresión inmediata como *c-fos* y al glutamato. En el estriado dorsal se han descrito procesos de potenciación a largo plazo y depresión a largo plazo, en los que interviene tanto la activación de las neuronas dopaminérgicas nigroestriadas como los aferentes prefrontales glutamatérgicos.

En el estriado dorsal, se requiere la activación de los receptores D1 para la inducción de PLP. Por su parte, la DLP reclama la activación simultánea de los receptores D1 y D2. A medida que avanza el consumo de drogas, parece que el papel de las proyecciones glutamatérgicas que se emiten desde el córtex y la amígdala sobre el NAc van perdiendo peso en favor de las proyecciones glutamatérgicas que arrancan de las regiones sensoriales y motoras de la corteza hacia el estriado dorsal. Estos cambios neuroplásticos contribuyen a la consolidación de la adicción.

El consumo de drogas produce alteraciones en los mecanismos de plasticidad sináptica que reorganizan los patrones de conectividad en el estriado dorsal. Los cambios operados dificultan la formación de nuevas conexiones y, por tanto, el aprendizaje de nuevas conductas adaptativas y el olvido de las conductas relacionadas con el consumo.

El proceso de formación de hábitos de conducta, con la puesta en marcha de los mecanismos que constituyen el sustrato neurobiológico de aprendizaje, es fundamental en todos los tipos de adicción. En el juego patológico, las compras compulsivas y otras adicciones no químicas, en las cuales no existen los efectos dopaminérgicos adicionales que la sustancia genera, se reserva un papel determinante, en el control de la conducta del adicto, a la activación de los mecanismos neurobiológicos propios del aprendizaje motivacional y del aprendizaje de hábitos. Además, los efectos de este tipo de aprendizajes, que forman parte de los mecanismos de memoria procedimental, contribuirían a explicar la resistencia a la extinción de las conductas adictivas.

Predisposición al consumo

De los individuos que entran en contacto con la droga o han apostado en alguna ocasión, sólo unos pocos desarrollarán la adicción. De-

penderá de la vulnerabilidad individual. Y a ella contribuyen factores biológicos y factores ambientales.

Un grupo de investigadores británicos, dirigidos por Trevor Robbins, en un artículo publicado en *Science* en el año 2007, ha descrito la importancia de los receptores D2 en la predisposición al consumo de cocaína en las ratas. Abordaron el comportamiento de ratas Lister Hooded mediante una prueba conductual de retraso de la recompensa. Las ratas más impulsivas elegían una recompensa, aunque pequeña, inmediata; las que no eran impulsivas, o lo eran menos, aguardaban para conseguir una recompensa mayor.

Cuando se estudió el cerebro de las ratas mediante técnicas de formación de imágenes, se observó que las impulsivas presentaban menos receptores D2 en el nucleus accumbens que las ratas no impulsivas. Además, cuando se sometieron a una prueba de autoadministración de cocaína, las ratas impulsivas consumieron más cocaína que las no impulsivas.

De los resultados se desprende que una diferencia biológica, genéticamente determinada, la presencia de más o menos receptores D2 en el nucleus accumbens, puede predecir tanto el comportamiento de las ratas (impulsividad) como el efecto reforzador de la cocaína (consumo).

Además, los datos de este estudio coinciden con observaciones clínicas que se habían realizado antes. En este sentido, algunos autores hablan del síndrome de déficit de recompensa para referirse a un estado de ánimo depresivo, anhedónico y de falta de confort, frecuentemente verbalizado por los pacientes adictos. Tal estado de ánimo amplificaría el efecto reforzante de la droga, pues ésta daría una sensación de bienestar que los pacientes sólo sienten con la droga. El *síndrome de déficit de recompensa* se hallaría relacionado con un déficit de receptores D2.

Margarita Corominas es doctora en farmacia y psicóloga por la Universidad de Barcelona, donde ha sido profesora de Psicobiología. Desde el año 2002 trabaja como psicóloga en el Departamento de Psiquiatría del Hospital Universitario Vall d'Hebron de Barcelona. Carlos Roncero, psiquiatra y psicólogo, coordina el ambulatorio de drogodependencias del Hospital Universitario Valle de Hebrón y es profesor asociado de psiquiatría en la Universidad Autónoma de Barcelona. Miquel Casas es catedrático de psiquiatría de la Universidad Autónoma de Barcelona y Jefe del Servicio de Psiquiatría del Hospital Universitario Valle de Hebrón de Barcelona.

BIBLIOGRAFIA COMPLEMENTARIA

IS THERE A COMMON MOLECULAR PATHWAY FOR ADDICTION? E. J. Nestler en *Nature Neuroscience*, vol. 8, págs. 1445-1449; 2005.

PREFRONTAL CORTEX BY METHYLPHENIDATE IN COCAINE-ADDICTED SUBJECTS BUT NOT IN CONTROLS: RELEVANCE TO ADDICTION. N. D. Volkow, G. J. Wang, Y. Ma, J. S. Fowler, C. Wong, Y. S. Ding, R. Hitzemann, J. M. Swanson, P. Kalivas en *The Journal of Neuroscience*, vol. 25, págs. 3932-3939; 2005.

THE DOPAMINERGIC SYSTEM AND ADDICTIONS. M. Corominas Roso, C. Roncero, E. Bruguera, M. Casas en *Revista de Neurología*, vol. 44, págs. 23-31; 2007.

NUCLEUS ACCUMBENS D2/3 RECEPTORS PREDICT TRAIT IMPULSIVITY AND COCAINE REINFORCEMENT. J. W. Dalley, T. D. Fryer, L. Brichard, E. S. Robinson, D. E. Theobald, K. Lääne, Y. Peña, E. R. Murphy, Y. Shah, K. Probst, I. Abakumova, F. I. Aigbirhio, H. K. Richards, Y. Hong, J. C. Baron, B. J. Everitt, T. W. Robbins en *Science*, vol. 315, págs. 1267-1270; 2007.