
Participación del sistema límbico en la neurobiología de la adicción

F. Rodríguez de Fonseca

Unidad de Investigación, Fundación Hospital Carlos Haya de Málaga.

Introducción

La adicción a drogas es una enfermedad crónica, recidivante, que se caracteriza por la pérdida del control sobre el uso de una sustancia que pasa a ocupar un lugar preferencial en la vida del individuo. Es una enfermedad en la que se alteran los mecanismos de control de la conducta, en especial, los que atañen al control motivacional y emocional. Este artículo pretende revisar el papel que ejercen en la adicción las estructuras encefálicas que participan en la organización de las conductas motivadas, y que se agrupan bajo el nombre genérico de sistema límbico. Este sistema participa tanto en el procesamiento de los fenómenos agudos de recompensa que activan las drogas de abuso como en las neuroadaptaciones asociadas a la administración crónica de dichas drogas y en los fenómenos de aprendizaje que conducen a la formación del hábito anómalo que caracteriza a los adictos.

Sistema límbico

El sistema límbico es un conjunto de elementos del sistema nervioso mal definido en sus límites anatómicos, pero estrechamente relacionado desde el punto de vista estructural y funcional. El nombre deriva del *lóbulo límbico*, definido por Paul Broca como el conjunto de estructuras corticales que rodean al tronco cerebral (limbus = borde). Estas estructuras eran consideradas filogenéticamente como la corteza más antigua. Los trabajos pioneros de James Papez y de Paul Maclean sirvieron para identificar los elementos principales de este sistema, así como para describir sus circuitos principales y atribuirles un papel fundamental en el procesamiento de la información emocional y motivacional¹⁻³.

En el telencéfalo, el sistema límbico incluye una serie de anillos corticales constituidos por el

córtex prefrontal medial, el córtex cingulado, el hipocampo y sus áreas corticales adyacentes. Este anillo rodea a una serie de estructuras subcorticales de la que destacan el complejo amigdalario ampliado (núcleos septales, *shell* del núcleo *accumbens*, núcleos de la amígdala) y el núcleo del lecho de la estria terminal. En el diencefalo los componentes principales son el epítalamo (habénula), la zona lateral hipotalámica y la denominada *zona incerta*. En el mesencéfalo, el sistema límbico incluye varios núcleos localizados a lo largo del plano medial, destacando el área tegmental ventral, la sustancia gris central, el núcleo interpeduncular y los núcleos del rafe dorsal^{4,5}.

El sistema límbico ejerce un papel fundamental en los procesos homeostáticos al regular los procesos emocionales y orquestar los comportamientos motivados (incluyendo la alimentación, la bebida, el comportamiento social o el reproductor). Para ello, trabaja en estrecha asociación funcional con el sistema endocrino y el sistema nervioso autónomo. De hecho, la dinámica funcional del sistema límbico está sujeta a la regulación periférica que ejercen las hormonas esteroideas, en especial los glucocorticoides, considerados como la piedra angular de las respuestas adaptativas generales del organismo³. Las hormonas esteroideas actúan a través de receptores específicos, que están presentes llamativamente en células de elementos claves del sistema límbico, como el hipocampo o las neuronas monoaminérgicas mesencefálicas que proyectan a las estructuras límbicas del telencéfalo.

Por último, y para destacar el carácter integrador de este sistema funcional, algunas de las estructuras límbicas son piezas clave en el procesamiento cognitivo, especialmente en lo que atañe a los procesos de memoria declarativa (episódica) e implícita (hábitos y condicionamientos)⁵⁻⁷.

Estructuras límbicas y efectos agudos de las drogas: el sustrato del refuerzo positivo

El papel del sistema límbico en la adicción no puede entenderse sin el descubrimiento transcendental por Olds y Milner de los circuitos de recompensa en 1954⁸. Mediante el paradigma de la autoestimulación eléctrica cerebral, se pudo establecer rápidamente un mapa de las regiones del cerebro que favorecían dicha autoestimulación⁹. Dichos estudios demostraron rápidamente que las drogas de abuso eran capaces de estimular los circuitos de recompensa cerebral, alterando los umbrales de excitación necesarios para sostener la conducta de autoestimulación.

Dicho circuito de recompensa cerebral incluye la mayor parte de las estructuras del sistema límbico, con una preferencia clara por aquellos situados en los extremos del haz prosencefálico medial, un fascículo de fibras de asociación que conecta estructuras mesencefálicas como el área del tegmento ventral (VTA), con estructuras telencefálicas como el núcleo *accumbens*, la amígdala o la corteza prefrontal medial. Estudios subsiguientes demostraron que los animales de experimentación se autoadministraban las drogas de abuso, precisamente en esas estructuras límbicas del sistema de recompensa, pero no en otras áreas cerebrales⁹⁻¹⁰.

Este sistema de recompensa se corresponde con el origen y los campos de proyección del sistema dopaminérgico mesotelencefálico, cuyos cuerpos neuronales se ubican en la VTA. De hecho, se pudo comprobar muy pronto que los mecanismos de recompensa cerebral necesitaban la integridad funcional de este sistema dopaminérgico y de sus conexiones inmediatas. En los últimos 15 años se ha podido comprobar cómo todas las drogas de abuso incrementan la actividad eléctrica de las neuronas dopaminérgicas de la VTA^{11,12} e incrementan la liberación de dopamina en sus campos de proyección, en especial en el denominado *shell* del núcleo *accumbens*¹³. Un papel similar se ha establecido para otros sistemas ascendentes monoaminérgicos, como el serotoninérgico, que parte de los núcleos del rafe dorsal, y el noradrenergico, que parte del *locus coeruleus*¹⁴. Ambos sistemas moduladores participan en los procesos que inician y mantienen la autoadministración de drogas, al modular el procesamiento de la señal de refuerzo, en especial a través de su función como reguladores de los procesos perceptivos y atencionales, respectivamente.

En general, el incremento en la actividad de las neuronas dopaminérgicas del VTA se ha

considerado como una señal de identificación, por parte del sistema límbico, de un proceso reforzador de la conducta en curso, sirviendo como marcador de relevancia en la categorización de los sucesos temporales que acontecen en un momento determinado en la vida del individuo¹⁵. Esta señal conjuga aspectos tanto de relevancia motivacional como contextual, sirviendo para la orientación hacia la conducta consumatoria. De hecho, estímulos recompensantes naturales (también llamados reforzadores), como la ingesta, la bebida, la conducta sexual o la interacción social, activan esta señal dopaminérgica de un modo similar al que evocan las drogas de abuso¹⁶.

Está claro que el sistema límbico contiene circuitos que no sólo codifican para la magnitud de la recompensa, sino también para su almacenamiento en archivos de memoria al permitir el establecimiento de asociaciones entre los estímulos externos e internos que acompañan a la aparición de un reforzador y la propia señal de recompensa que éste induce¹⁵. Esta memoria es esencial para optimizar la consecución de una futura recompensa (anticipación)¹⁶ y para evitar castigos innecesarios. Se ha podido comprobar que también sirve para detectar errores en dicha anticipación, sirviendo como sistema de predicción de premios futuros. Por tanto, en su conjunto, el sistema de recompensa es esencial para el aprendizaje asociativo⁷. Todas estas funciones no pueden ser ejecutadas por las neuronas dopaminérgicas¹⁷. De hecho, son las estructuras a las que estas neuronas proyectan las que participan en el establecimiento de dichas asociaciones/anticipaciones. Podemos destacar los circuitos que configuran el sistema amigdalario ampliado, cuyas conexiones aferentes incluyen la VTA, el hipotálamo lateral, las cortezas olfatoria, entorrinal y frontal y varios núcleos talámicos. El sistema amigdalario, al recibir información de todos los sistemas sensoriales, se configura como esencial en el aprendizaje estímulo-respuesta, fundamental para establecer asociaciones que favorezcan la consecución de un reforzador en un contexto determinado¹⁷. Las conexiones eferentes de este circuito (fig. 1) incluyen el pálido ventral, el hipotálamo lateral y los núcleos límbicos del tronco encefálico, incluyendo la VTA. Esta vía de salida permite dar una respuesta adaptativa integral (comportamental, endocrina, autónoma) a la exposición a un reforzador natural o a una droga¹⁸. El papel fundamental de esta salida integrada es ofrecer un marco homeostático estable que dé prioridad a las conductas que sirven para obtener dichas recompensas. Por ello, la manipula-

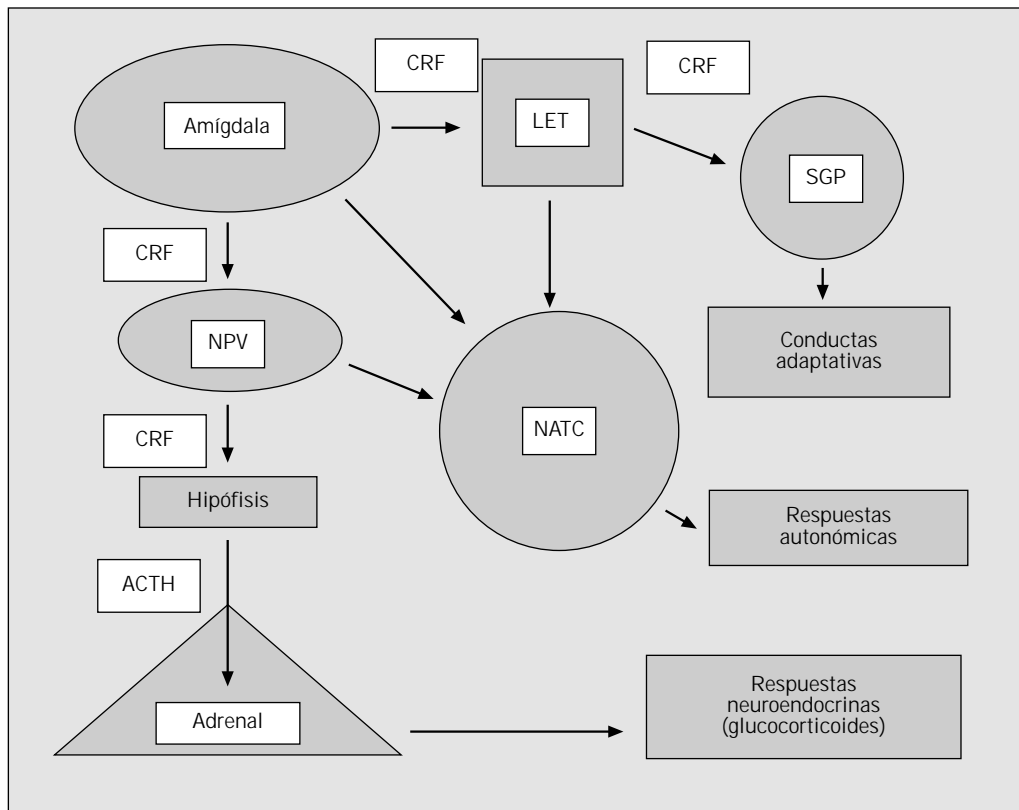


Fig. 1. El sistema límbico orquesta, desde el núcleo central de la amígdala, un conjunto de respuestas coordinadas del sistema endocrino, del sistema nervioso autónomo y de conductas adaptativas que en su conjunto sirven para mantener la homeostasis. Este sistema se adapta progresivamente a los ciclos de exposición-dependencia-abstinencia que caracterizan la adicción a una droga, variando el repertorio de respuestas. Uno de los neurotransmisores que llamativamente sufren estas adaptaciones durante el ciclo adictivo es el neuropéptido factor de liberación de corticotropina (CRF). LET: núcleo del lecho de la estria terminal; NATC: núcleos autónomos del tronco encefálico; NPV: núcleo paraventricular del hipotálamo; SGP: sustancia gris periacueductal.

ción de la amígdala ampliada mediante lesiones o fármacos puede bloquear los efectos motivacionales de las drogas de abuso, suprimiendo el establecimiento de aprendizajes asociativos como los condicionamientos¹⁷.

Pese al exhaustivo conocimiento sobre el papel de las estructuras subcorticales en los efectos agudos de las drogas de abuso, el papel de los anillos corticales del sistema límbico se desconoce en gran medida. Tanto la corteza cingulada como la prefrontal proyectan masivamente al complejo amigdalario ampliado, especialmente al núcleo *accumbens*, que sirve de interfaz en el procesamiento de la señal de refuerzo activada

por la autoadministración de una droga^{7,19}. Los estudios realizados hasta la fecha que utilizan resonancia magnética funcional demuestran que la exposición aguda a psicoestimulantes, como la cocaína²⁰, activa el córtex cingulado anterior, el hipocampo, el giro parahipocámpal y el córtex prefrontal lateral, mientras que se inhibe la actividad del córtex cingulado medial. La activación del córtex cingulado y del córtex prefrontal lateral es coincidente no sólo con el curso temporal de la euforia inducida por el psicoestimulante sino con el incremento que se observa en la actividad de la VTA y de las neuronas del prosencéfalo basal. La exposición aguda a una droga parece activar

el sistema límbico cortical a través de múltiples caminos paralelos en los que se integran las señales intero y exteroceptivas asociadas a la auto-administración de la droga con las memorias previas relacionadas con la experiencia en curso. Estas memorias pueden ser no declarativas, como los hábitos y los condicionamientos, o explícitas, relacionadas con las experiencias previas del individuo. Cabe destacar el papel relevante que adquiere en esta primera fase del ciclo adictivo el córtex cingulado anterior²¹, que ejerce no sólo un papel fundamental en la atribución de significado emocional a las experiencias sensoriales (aversivas o positivas) en curso, sino también permite la anticipación de una recompensa o un castigo ante la presentación de estímulos asociados a la droga. Como veremos a continuación, este papel anticipatorio participa en la génesis de las recaídas, verdadera piedra angular en la terapéutica de la adicción.

Las estructuras límbicas corticales también participan en la generación del deseo compulsivo, el ansia por obtener la droga. Estudios en pacientes adictos a opiáceos o psicoestimulantes^{20,22} han puesto de manifiesto la existencia de un complejo sistema de circuitos corticales que se reclutan durante la génesis del deseo compulsivo de droga. Estas estructuras incluyen el giro parahipocampal, el córtex prefrontal, el córtex orbitofrontal y el córtex cingulado. Estas estructuras proyectan la VTA a partir de circuitos de retroalimentación como el que, partiendo del córtex prefrontal y pasando por la habécula lateral, proyecta a estas neuronas del mesencéfalo²³. Todas estas estructuras participan no sólo en la evaluación de la información contextual en la que se desata el deseo de consumir droga, sino en el establecimiento de conductas anticipatorias, el ajuste emocional y la atribución de relevancia motivacional y emocional a la búsqueda de ésta. Se consigue gracias a estos circuitos asociar el consumo a un contexto, sensibilizar el deseo como valor motivacional (atenuando el valor intrínseco del refuerzo producido por el consumo en sí mismo), y asegurar la búsqueda continua de ésta²⁴.

Estructuras límbicas y abstinencia a las drogas: el sustrato del refuerzo negativo

A medida que este nuevo patrón de conducta se desarrolla, se va haciendo cada vez más evidente la presencia de un estado motivacional negativo (caracterizado por inquietud, irritabilidad, disforia y ansiedad) derivado de la búsqueda continua del elemento motivacional reforzador primario, la droga de abuso, que potencia aún

más el ciclo adictivo²⁵. Este estado motivacional negativo puede verse reforzado por la capacidad de algunas drogas de inducir dependencia, lo que se manifiesta por la aparición de un síndrome de abstinencia cuando cesa abruptamente el consumo de ésta. Tanto el síndrome de abstinencia como el desarrollo de un estado motivacional negativo se deben a la inducción de una serie compleja de neuroadaptaciones en el sistema límbico. Las neuroadaptaciones que conducen a la expresión del síndrome de abstinencia somática varían según la droga en estudio, reflejando la diferente expresión de sus dianas moleculares a lo largo de las estructuras anatómicas corticosubcorticales que hemos descrito. Sin embargo, el estado motivacional negativo es común en todos los modelos de adicción a las diferentes drogas de abuso^{26,27}. Por ejemplo, durante la abstinencia a opiáceos, psicoestimulantes, etanol, nicotina o cannabinoides, se ha podido constatar una profunda disminución en la actividad de las neuronas de la VTA, así como una gran alteración en los umbrales de recompensa medidos directamente en el circuito de refuerzo con el paradigma de autoestimulación eléctrica intracraneal, o en la liberación de dopamina²⁸⁻³³. Procesos neuroadaptativos similares se han observado en los circuitos serotoninérgicos ascendentes³⁴ o peptidérgicos en los circuitos de salida amigdalofugales (CRF)²⁷. Precisamente la salida hacia los sistemas efectores endocrinos (eje hipotálamo-hipófisis) o autónomos (núcleos del tronco encefálico) es responsable de gran parte de los síntomas somáticos de abstinencia a drogas de vida media-corta (nicotina, opiáceos, etanol) que también contribuyen por su efecto negativo a la persistencia en el consumo.

La activación de la secreción hormonal durante el ciclo adictivo, especialmente en el caso de los glucocorticoides, parece esencial en el establecimiento en las neuroadaptaciones que regulan la transición hacia el consumo compulsivo. Esto es debido a su capacidad de activar factores de transcripción que modifican el mapa de expresión de genes funcionales en las neuronas diana³⁵. Tanto las neuronas de la VTA (señal de refuerzo positivo), como las neuronas del hipocampo (memoria de las experiencias emocionales) expresan receptores para estas hormonas esteroideas, lo que favorece la aparición de fenómenos plásticos en los circuitos límbicos⁶. Las investigaciones realizadas en modelos animales han demostrado que los glucocorticoides son importantes en la activación de las neuronas dopaminérgicas de la VTA inducida por la droga, en los fenómenos de sensibilización comportamental

inducida por éstas, en la recaída tras un periodo libre de consumo y en la configuración de un fenotipo de vulnerabilidad a las drogas de abuso³⁶⁻⁴⁰. En el caso de la vulnerabilidad, datos experimentales indican que las hormonas glucocorticoides son capaces de inducir dicho fenotipo cuando aparecen en edades tempranas de la vida⁴¹.

Conclusión

El sistema límbico participa activamente en el procesamiento de señales reforzadoras positivas y negativas asociadas al consumo de drogas o al cese de éste tras su toma crónica. Se puede diferenciar, dentro de este sistema funcional, circuitos que ejercen un papel preponderante en los diferentes elementos del procesamiento del refuerzo. Así, el circuito VTA-*accumbens* es esencial para procesar el refuerzo asociado a la administración de la droga, así como en la anticipación de éste. El circuito septo-hipocampo-amigdalario da apoyo a la orientación de la conducta de búsqueda de droga según el valor afectivo (emocional) que induce y las experiencias previas. Constituye, por ello, la base anatómica de los condicionamientos. El circuito estriado ventral-pálido-dorsal modula las respuestas motoras asociadas a las necesidades homeostáticas internas y sirve de estación de transición entre la fase inicial de conducta motivada hacia la droga y la fase final de establecimiento de hábitos automatizados propia de los consumidores crónicos. El sistema amigdalofugal controla las respuestas comportamentales, endocrinas y autónomas asociadas con el refuerzo positivo o el estado motivacional negativo inducido por la exposición crónica. Las cortezas orbitofrontal, prefrontal medial, cingulada y parahipocámpal participan en los procesos perceptivos, atencionales y cognitivos (mnésicos) asociados con los diferentes estadios del ciclo adictivo.

En general, todas estas estructuras trabajan armoniosamente y sufren, debido a la presencia de la droga, un cambio gradual en su organización funcional que se resume en un desplazamiento en los puntos de ajuste de los procesos motivacionales (orientación de la conducta hacia el consumo compulsivo) y emocionales (desplazamiento desde sensaciones hedónicas positivas hacia una esfera de predominio afectivo negativo). La correcta comprensión de estas transiciones homeostáticas inducidas por la droga nos permitirá en un futuro no muy lejano conseguir no sólo comprender el proceso adictivo, sino establecer las bases correctas para su tratamiento y prevención.

BIBLIOGRAFÍA

1. Broca P. Anatomie comparée de circonvolutions cérébrales. Le grand lobe limbique et la scissure limbique dans la série des mammifères. *Rev Anthropol* 1878; 1: 385-498.
2. Papez JW. A proposed mechanism of emotion. *Arch Neurol Psychiatry* 1937; 38: 725-743.
3. MacLean PD. The limbic system ("visceral brain") and emotional behavior. *Arch Neurol Psychiatry* 1955; 73: 130-134.
4. Nieuwenhuys R, Voogd J, van Huijzen Chr. The Human Central Nervous System. A Synopsis and Atlas, 3.^a ed. Berlin: Springer-Verlag, 1988.
5. Isaacson RL. The Limbic System, 2.^a ed. Nueva York: Plenum Press, 1982. 1.
6. Harfstrand A, Fuxe K, Cintra A et al. Glucocorticoid receptor immunoreactivity in monoaminergic neurons in rat brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 9779-9783.
7. Robbins TW, Everitt BJ. Limbic-striatal memory systems and drug addiction. *Neurobiol Learn Mem* 2002; 78: 625-636.
8. Olds J, Milner P. Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *J Comparative Physiol Psychol* 1954; 47: 419-427.
9. Gardner EL. Brain reward mechanisms. En: Lowinson JH, Ruiz P, Millman RB, Langrod JG, eds. *Substance Abuse: a Comprehensive Textbook*. 3.^a ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1997: 51-85.
10. Bozarth MA, Wise RA. Intracranial self-administration of morphine into the ventral tegmental area of rats. *Life Sci* 1981; 28: 551-555.
11. Koob GF, Robledo P, Markou A, Caine SB. The mesocorticolimbic circuit in drug dependence and reward - A role for extended amygdala? En: Kalivas PW, Barnes CD, eds. *Limbic Motor Circuits and Neuropsychiatry*. Boca Raton: CRC Press, 1993; 289-309.
12. Gysling K, Wang RY. Morphine-induced activation of A10 dopamine neurons in rat brain. *Brain Res* 1983; 277: 119-127.
13. Pontieri FE, Tanda G, Di Chiara G. Intravenous cocaine, morphine and amphetamine preferentially increase extracellular dopamine in the "shell" as compared with the "core" of the rat nucleus accumbens. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 12304-12308.
14. Koob GF, Nestler EJ. The neurobiology of drug addiction. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1997; 9: 482-497.
15. Robinson TE, Berridge KC. The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res Rev* 1993; 18: 247-291.
16. Schultz W, Dayan P, Montague PR. A neural substrate for prediction and reward. *Science* 1997; 275: 1593-1599.
17. Everitt BJ, Morris KA, O'Brien A, Robbins TW. The basolateral amygdala-ventral striatal system and conditioned place preference: further evidence of limbic-striatal interactions underlying reward-related processes. *Neuroscience* 1991; 42: 1-18.

18. Rodríguez de Fonseca F, Navarro M. Role of the limbic system in dependence on drugs. *Ann Med* 1998; 30: 397-405.
19. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, Goldstein RZ. Role of dopamine, the frontal cortex and memory circuits in drug addiction: insights from imaging studies. *Neurobiol Learn Mem* 2002; 78: 610-624.
20. Breiter HC, Gollub RL, Weisskoff RM et al. Acute effects of cocaine on human brain activity and emotion. *Neuron* 1997; 19: 591-611.
21. Peoples LL. Will, anterior cingulate cortex and addiction. *Science*, 2002; 296: 1623-1624.
22. Dagher MRC, Weinstein A, Malicia AL, Wilson S, Britten S, Brewer C et al. Changes in regional cerebral blood flow elicited by craving memories in abstinent opiate-dependent subjects. *Am J Psychiatry* 2001; 158:1680-1686.
23. Lisoprawski A, Herve D, Blanc G, Glowinski J, Tassin JP. Selective activation of the mesocortico-frontal dopaminergic neurons by lesion of the habenula in the rat. *Brain Res* 1980; 183: 229-234.
24. Wolffgramm J, Heyne A. From controlled drug intake to loss of control: the irreversible development of drug addiction in the rat. *Behav Brain Res* 1995; 70: 77-94.
25. Koob GF, LeMoal M. Drug abuse: hedonic homeostatic dysregulation. *Science* 1997; 278: 52-58.
26. Grasing K, Wang A, Schlussman S. Behavioral measures of anxiety during opiate withdrawal. *Behav Brain Res* 1996; 80: 195-201.
27. Rodríguez de Fonseca F, Carrera MRA, Navarro M, Koob GF, Weiss F. Activation of corticotropin-releasing factor in the limbic system during cannabinoid withdrawal. *Science* 1997; 276: 2050-2054.
28. Schaefer GJ, Michael RP. Changes in response rates and reinforcement thresholds for intracranial self-stimulation during morphine withdrawal. *Pharmacol Biochem Behav* 1986; 25: 1263-1269.
29. Leith NJ, Barret RJ. Amphetamine and the reward system: evidence for tolerance and post-drug depression. *Psychopharmacologia* 1976; 46: 19-25.
30. Markou A, Koob GF. Postcocaine anhedonia: An animal model of cocaine withdrawal. *Neuropsychopharmacology* 1991; 4: 17-26.
31. Schulteis G, Markou A, Cole M, Koob GF. Decreased brain reward produced by ethanol withdrawal. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 5880-5884.
32. Epping-Jordan MP, Watkins SS, Koob GF, Markou A. Dramatic decreases in brain reward function during nicotine withdrawal. *Nature* 1998; 7: 76-79.
33. Weiss F, Markou A, Lorang MT et al. Basal extracellular dopamine levels in the nucleus accumbens are decreased during cocaine withdrawal after unlimited-access self-administration. *Brain Res* 1992; 593: 314-318.
34. Weiss F, Parsons LH, Schulteis G et al. Ethanol self-administration restores withdrawal-associated deficiencies in accumbal dopamine and serotonin release in dependent rats. *J Neurosci* 1996; 16: 3474-3481.
35. Piazza PV, LeMoal M. Pathophysiological basis of vulnerability to drug abuse: role of an interaction between stress, glucocorticoids and dopaminergic neurons. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1996; 36: 359-378.
36. Thierry AM, Tassin JP, Blanc G, Glowinski J. Selective activation of the mesocortical dopamine system by stress. *Nature* 1976; 263: 242-243.
37. Piazza PV, Deminiere JM, LeMoal M, Simon H. Factors that predict individual vulnerability to amphetamine self-administration. *Science* 1989; 245: 1511-1513.
38. Goeders NE, Guerin GF. Role of corticosterone in intravenous cocaine self-administration. *Neuroendocrinology* 1996; 64: 337-348.
39. Roberts AJ, Lessov CN, Phillips TJ. Critical role for glucocorticoid receptors in stress-and ethanol-induced locomotor sensitization. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 275: 790-797.
40. Shaham Y, Stewart J. Stress reinstates heroin-seeking in drug-free animals: an effect mimicking heroin, not withdrawal. *Psychopharmacology (Berl)* 1995; 119: 334-341.
41. Maccari S, Piazza PV, Deminiere JM et al. Life events-induced decrease of corticosteroid type-I receptors is associated with reduced corticosterone feedback and enhanced vulnerability to amphetamine self-administration. *Brain Res* 1991; 547: 7-12.

DISCUSIÓN

M.A. HURLÉ: Siempre consideramos el proceso adictivo como aprendizaje de un hábito seguido de la pérdida de su control, consecuencia de procesos neuroadaptativos, es decir, se trataría de respuestas adaptativas de plasticidad patológica. Pero creo que nos olvidamos de un aspecto muy importante que cada vez va tomando más interés, y es el aspecto neurodegenerativo. Hoy sabemos que en distintos modelos celulares la cocaína, alcohol, opiáceos, etc., provocan

muerte celular, induciendo apoptosis, o disminuyen la neurogénesis. Puede que estemos olvidando un componente no solamente de adaptación activa, sino de pérdida neuronal o disminución de poblaciones neuronales en determinadas áreas que pudieran estar relacionadas con este tipo de comportamientos.

F. RODRÍGUEZ DE FONSECA: Claro, y eso conlleva también al final un deterioro progresivo de la capacidad de contraadaptación y de retorno a la

normalidad. Pero eso pasa también en otras enfermedades que cursan con profundos trastornos en este sistema que regula la orientación de nuestra conducta hacia un propósito, o motivación, y el análisis del punto de partida interno y externo, lo que llamamos emoción. Los psiquiatras saben perfectamente que cuanto más tiempo esté un enfermo en su esfera depresiva más irrecuperable es. Y de hecho lo que procuran es de alguna manera, como tratamiento de choque, borrar los archivos de memoria temporal, como hacer un *reset* con un electrochoque, porque eso ayuda posiblemente más que un fármaco inicialmente, porque lo que hay que hacer es intentar borrar las adaptaciones que todavía no se han consolidado, porque las ya consolidadas son muy complicadas de desmontar.

El proceso de aprendizaje, por ejemplo de control de una emoción, que a un niño le lleva muchos años, posteriormente con un simple fármaco o droga se puede desestructurar en cuestión de pocos meses, de una manera tan potente que al final necesitarías efectuar un aprendizaje desde cero para poder volver a la normalidad. Por tanto, considero que el principal problema de la adicción es conseguir que los que se exponen a las drogas no se hagan adictos y ahí es muy importante la información, es decir, que el camino hacia la adicción es un camino que muchas veces puede no tener retorno, o que su retorno es muy difícil, y eso no se percibe por la sociedad. Se percibe cuando uno ya ha caído en el pozo, pero mientras uno está cayendo y todavía ve la luz de arriba piensa que puede trepar y sin embargo las paredes del pozo ni las toca porque son resbaladizas. Yo creo que ése es un problema que, al menos en el tratamiento de los adictos, no se ha abordado. Parece que al tratar la adicción no se coge a los enfermos antes del momento en que podemos categorizarlos psiquiátricamente como adictos, cuando son consumidores ocasionales. Con éstos dicen que no hay problema, y que políticamente son correctos.

M. CASAS: Creo que has hecho una presentación muy completa de los elementos de la adicción. Has hablado de valor hedónico, refuerzo, pérdida de control, ciclos de recaídas y profundas alteraciones del estado de ánimo como resultado de los consumos. M. Hurlé ha hablado de aspectos neurodegenerativos y ha habido un momento en el que te refieres a la adicción como enfermedad, y realmente yo creo que hemos avanzado mucho, porque hoy día podemos hablar de la adicción como una enfermedad, no como un problema social o de policías,

que es como se hablaba antes. Lo que pasa es que como puro clínico hay un aspecto que me interesa cada vez más y que quizá aún no ha llegado a los básicos, y es que la adicción es una enfermedad, seguro, y poco a poco los básicos vais haciendo un mapa que nos va a explicar exactamente cuál es ese proceso adictivo. Pero lo que no nos va a explicar eso, y vosotros lo tenéis que empezar a contemplar, es por qué a algunas personas sí les pasa y a otras no. Y por qué la mayoría de la población puede consumir drogas sin problemas, sin procesos de neuroadaptación o aunque los hagan van a tener un proceso de desintoxicación más o menos complicado y doloroso quizás, pero no van a seguir por la carrera adictiva. Entonces, la carrera adictiva es diferente de todos los procesos neurobiológicos subyacentes. Por tanto, hay que contemplar la adicción como resultado de otras enfermedades, las hipótesis de la automedicación que cada vez tienen más fuerza. Individuos que necesitan las drogas para regular una serie de problemas internos. Creo que los básicos tenéis que contemplar que, aparte de que la droga sea un problema, la gente consume porque hoy seguramente le hace falta, tiene una enfermedad, porque si no no vais a completar el ciclo.

F. RODRIGUEZ DE FONSECA: Por la falta de tiempo no hemos podido entrar a discutir sobre las relaciones entre el fenotipo adicto y el genotipo. Evidentemente no todos los que se exponen son adictos y sabes perfectamente que la primera exposición a cocaína en más del 50% de los individuos provoca una reacción desagradable que hace que nunca más la vuelvan a probar y de los que la prueban sólo un 10% llegan a ser adictos. Ese componente genético, interpretado como que hay una serie de genes que prácticamente en la mayor parte de las especies pueden ayudar a que la toma de riesgos conduzca a una ventaja adaptativa, como colonizar nuevos nichos, y que eso haga, pues, por ejemplo, que se valore positivamente una situación de estrés adaptativo. El que es capaz de sobre llevar un estrés adaptativo puede, por ejemplo, salir a buscar comida en presencia de depredadores en una situación relativamente desventajosa. Sabemos que los buscadores de riesgos también tienen mayor frecuencia de consumos anormales. El problema del genotipo es muy importante, es algo que tenemos que estudiar y yo creo que es fundamental para saber qué interacción genética con el entorno es la que conduce a la aparición de un individuo vulnerable, pero tampoco nos olvidemos de que el genoti-

po al fin y al cabo se tiene que expresar, y los factores de presión externa son muy importantes. Y con respecto a lo que tú dices, yo te formularía simplemente una pregunta: ¿por qué la nicotina, por ejemplo, puede producir criterios de adicción? Pongamos que la población femenina española, no sé si andará por el 25 o el 30% de fumadoras, excede en mucho ese 9% que genéticamente podríamos decir que son adictos por una automedicación y no por una enfermedad. Yo creo que *per se* tocar un sistema que sirve para adaptarnos y al ser estas respuestas muy complejas, para obtener una ventaja determinada en un entorno concreto, tocarlo químicamente puede hacer que nos ubiquemos en una posición de debilidad y, por tanto, de enfermedad.

R. MALDONADO: La teoría neurodegenerativa para determinadas drogas de abuso puede ser adecuada, pero no olvidemos los estudios publicados por Mary Jean Creek en los cuales demostraba que sujetos que han estado 25 años de mantenimiento con metadona no presentan ninguna alteración del comportamiento ni ninguna alteración mayor. Primero fueron adictos a heroína, después 25 años expuestos a metadona. Éstos son estudios publicados en 1992, o sea que ahora ya tiene datos de más años de mantenimiento con metadona. Si un mantenimiento durante 25 años con un opiáceo como la metadona no produce ningún tipo de trastorno comportamental ni ninguna alteración mayor, yo creo que la teoría de la neurotoxicidad no es válida para el caso de los opioides.