Neuroadaptaciones producidas por el consumo y la abstinencia de cocaína

E. Ambrosio Flores

Departamento de Psicobiología, Universidad Nacional de Educación a Distancia (UNED), Madrid.

Introducción

Aunque el abuso de opiáceos y de alcohol puede ser tratado parcialmente con algunos fármacos, lamentablemente no existen tratamientos eficaces de este tipo para el abuso de cocaína y otras drogas psicoestimulantes. Además, nos encontramos con el problema crónico de la recaída en el consumo de estas drogas. Ello plantea la necesidad de: *a)* instituir programas de prevención del abuso de drogas que resulten más efectivos, y *b)* conocer mejor los mecanismos de acción de estas sustancias, con la esperanza de elaborar fármacos que puedan ayudar a la recuperación de los pacientes. A este respecto, hasta la fecha se conoce que las acciones de la cocaína sobre el sistema nervioso se ejercen a través de varios mecanismos: *a)* bloqueando los canales de Na+ dependientes de voltaje, donde se derivan las propiedades de la cocaína como anestésico local; *b)* inhibiendo la recaptación de dopamina, serotonina y noradrenalina, a través del bloqueo competitivo de sus transportadores en esos terminales monoaminérgicos; *c)* actuando presinápticamente sobre el transportador vesicular de la dopamina, localizado en los terminales nerviosos mesolímbicos y nigroestriales, que se encarga de almacenar la dopamina del citoplasma previamente sintetizada y/o la dopamina recaptada desde el espacio sináptico, y *d)* a través de su afinidad por sitios de unión de receptores como los receptores serotoninérgicos, receptores muscarínicos M1 y M2 y receptores sigma.

La cocaína tiene también propiedades simpaticomiméticas que parecen ser debidas a sus efectos sobre la noradrenalina en los terminales posganglionares del sistema nervioso autónomo, rama simpática, produciendo un aumento de la frecuencia cardíaca, vasocontricción de arteriolas y venoconstricción de venas a través del músculo liso vascular, intensa midriasis por contracción del músculo radial, aumento de las 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, por su efecto sobre el *locus coeruleus.*

Numerosos datos en la literatura científica sugieren que las acciones de la cocaína sobre la dopamina parecen ser fundamentales en las propiedades psicomotoras, euforizantes y reforzantes de la droga en sujetos no modificados genéticamente. 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 serotonina o noradrenalina[1]. Sin embargo, se ha comprobado recientemente que, en ratones desprovistos del gen del transportador de dopamina, la función de la serotonina en las acciones reforzantes positivas de la cocaína puede ser relevante[2].

Desde un punto de vista neuroanatómico, la mayoría de las acciones de la cocaína que impliquen 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, en la regulación receptores de neurotransmisores[3], adaptaciones moleculares en las vías moleculares de transducción de señales y en la regulación de la expresión génica[4]. Se cree que estos cambios podrían estar relacionados con el deseo intenso por el consumo de la droga y su búsqueda, y con el desarrollo de fenómenos de tolerancia y sensibilización. No obstante, aunque en las últimas tres décadas la investigación sobre los mecanismos de acción de la cocaína se ha centrado sobre todo en el sistema dopaminérgico, al que se le considera el sistema homólogo,

esta droga también actúa sobre otros muchos sistemas de neurotransmisores de los que los datos más abundantes se refieren al serotoninérgico, noradrenérgico, opioidérgico, glutamatérgico, gabaérgico y al del neuropéptido CRF *(corticotropin releasing factor).* Más adelante comentaremos nuestros resultados sobre algunos de estos sistemas heterólogos, pero antes nos referiremos a los posibles mecanismos que están operando en las recaídas en el consumo de cocaína.

Mecanismos implicados en las recaídas en el consumo de cocaína

Uno de los aspectos más difíciles del tratamiento de las adicciones a drogas es el problema de las recaídas. El intenso deseo por consumir la droga y el uso compulsivo de ésta son dos importantes características que acompañan al fenómeno de las recaídas en el consumo de cocaína. Aunque se desconocen los mecanismos neurobiológicos de las recaídas en la adicción a esta y a otras sustancias, se acepta generalmente que los mismos sistemas neurales implicados en los efectos reforzantes de las drogas están también implicados en las recaídas, ya que la conducta de búsqueda de la droga es común a ambos procesos. Existen, sin embargo, dos teorías que son opuestas en sus predicciones sobre las recaídas.

Un grupo de teorías sostiene que la recaída se inicia a partir de la activación de los sistemas de refuerzo, tal y como ocurre con la administración aguda de la droga. Son teorías que mantienen la existencia de un proceso proponente como explicación de la recaída[5-8]. Otro grupo de teorías sugiere la existencia de un proceso opuesto (oponente) al ocasionado por la administración aguda de la droga. Este proceso produciría una hipofuncionalidad en los sistemas de refuerzo que se traducirían en estados disfóricos durante la retirada de la droga[9]. Así, la búsqueda de la droga sería una necesidad para aliviar el estado de malestar producido por la ausencia de la droga. Ambas teorías, de proceso oponente y de proceso proponente, tienen dificultades para explicar fenómenos diversos. La teoría del proceso oponente, por ejemplo, no explica ciertas evidencias que se enumeran a continuación:

1. Los períodos de máxima autoadministración de la droga no coinciden con los de máxima disforia como consecuencia de la abstinencia. Esto es, existe muy baja relación entre los efectos de la retirada en sí misma y la búsqueda de droga para un amplio número de sustancias[10].

2. Existen numerosos informes médicos y científicos que indican que el alivio de los efectos de la abstinencia es un método poco efectivo en el tratamiento de la adicción.

Existe una gran probabilidad de que se produzca la recaída en el consumo de la droga después de haber pasado un largo periodo sin que haya habido consumo.

Verdaderamente, se desconoce si los estímulos condicionados asociados previamente con los efectos de la retirada de la droga son los que en definitiva producen nuevamente el reinicio del consumo. Así, parece que hay una escasa correlación entre el deseo intenso por la droga y los efectos de retirada de ésta[7].

3. Se ha comprobado que en los informes subjetivos de cocaína y otras drogas dicho deseo es a menudo más alto después de la administración de la droga, cuando ésta está produciendo efectos placenteros subjetivos, que cuando los síntomas de la abstinencia de la droga han sido eliminados o se encuentran muy reducidos.

4. Los animales se autoadministran directamente en regiones cerebrales una serie de drogas que no producen síntomas de abstinencia[11]. Sin embargo, la administración pasiva de la droga en estas regiones a animales que han extinguido su respuesta para la administración intracraneal de la droga reinstaura de nuevo la respuesta[5].

Estos datos sugieren la existencia de un mecanismo de búsqueda de drogas (motivación de incentivo) independiente de un reforzamiento negativo. En conjunto, las evidencias señaladas parecen indicar que las dos características más importantes de la adicción, el deseo intenso por su consumo y la probabilidad de recaída en éste no parecen estar relacionadas exclusivamente con un intento de escapar de las consecuencias aversivas de la abstinencia. Estos dos factores pudieran motivar episódicamente la búsqueda y consumo de la droga, e incluso aumentar sus efectos reforzantes, pero no serían las únicas causas, ni las causas primarias del deseo intenso por la droga y su consumo compulsivo[12].

Por su parte, en cuanto a la teoría del proceso proponente, existen datos que no están en la línea de una teoría del reforzamiento positivo. Además, en los postulados de esta teoría acordes con planteamientos de reforzamiento positivo está implícita la confusión del término reforzamiento positivo con estados centrales subjetivos afectivos, provocados por el consumo de la droga y experimentados como positivos por el sujeto. De hecho, se confunde el efecto con su explicación.

Las principales críticas a la identificación del reforzamiento positivo de la droga con un estado subjetivo hedónico se detallan a continuación:

1. Existen drogas psicoestimulantes, como la nicotina, que no producen euforia y, sin embargo, tienen un potencial adictivo alto[13]. Además, el inicio en el consumo puede producir más bien estados disfóricos y, a pesar de que su consumo prolongado conlleva consecuencias negativas, el deseo intenso y el consumo de la droga se mantienen. Si el consumo de la droga se mantuviese por simples contingencias de reforzamiento, la autoadministración de la droga se extinguiría, pero usualmente esto no ocurre[14].

2. El estado placentero que una droga pueda producir cuando es administrada de forma aguda no parece existir cuando el sujeto se expone a estímulos ambientales asociados a su consumo, los cuales sí parecen producir un intenso deseo por volver a consumirla. Estos hechos apoyan una disociación entre los estados placenteros inducidos por la administración aguda de la droga y el deseo de su consumo[15,16]. Sin embargo, no se ha de descartar una asociación entre el deseo intenso por la droga y algún tipo de "memoria explícita" que guarde experiencias de carácter placentero asociadas con el consumo pasado de la droga.

3. Los humanos se autoadministran dosis bajas de drogas a pesar de que no causan efectos placenteros conscientes. Este hecho se ha observado con cocaína[17], pero también con opiáceos[18].

Existen otros datos que encuentran escasa relación entre el reforzamiento producido por la droga y estados subjetivos placenteros[14,19] . Esto ha llevado a sugerir la existencia de distintos sistemas neurales en la mediación de los efectos subjetivos producidos por la droga y su actuación como reforzador positivo[20,21]. En conjunto, estos datos dan idea de la dificultad de mantener la existencia de una teoría de proceso proponente u oponente que se base en las consecuencias subjetivas afectivas producidas por la autoadministración o la abstinencia de las drogas[7]. Pero, por otro lado, ambas teorías mantienen que más que la posible influencia de estados subjetivos en las recaídas, es probable la existencia de neuroadaptaciones a largo plazo inducidas por la droga en los sistemas de recompensa cerebral, lo cual explicaría que la búsqueda de la droga y el deseo siguen persistiendo aún transcurrido un periodo largo de tiempo. La administración crónica de la droga podría producir dos tipos de cambios neuroadaptativos. El primero de éstos sería consecuencia de los efectos farmacológicos directos de la droga. Este tipo de neuroadaptaciones produciría tolerancia a los efectos fisiológicos. Desde un punto de vista motivacional, neuroadaptaciones similares a las fisiológicas podrían participar en el desarrollo de tolerancia a los efectos reforzantes de las drogas y producir consecuencias aversivas durante su abstinencia. En este caso, se daría un proceso oponente. Inversamente, los efectos farmacológicos directos de una administración crónica de drogas pudieran también producir procesos proponentes, tales como sensibilización de la respuesta celular a los neurotransmisores (homólogos y heterólogos de la cocaína), los cuales podrían incrementar la propia sensibilidad a los efectos reforzantes de las drogas[3,22,23]. Un segundo cambio neuroadaptativo sería consecuencia de las fuertes asociaciones que se forman entre los efectos reforzantes de las drogas y los estímulos ambientales asociados al consumo de éstas. De este modo, estímulos en un principio neutrales adquieren la habilidad de provocar respuestas similares a las que se producen en sujetos adictos, tanto en presencia de la droga como en su ausencia[16,24]. Ante la presentación de tales estímulos, que pueden causar bien una suave euforia o bien una intensa disforia, los sujetos muestran un intenso deseo por volver a administrarse la droga.

Dado que, como acabamos de ver, las teorías actuales sobre los mecanismos que parecen estar operando en las recaídas en la adicción a cocaína mantienen que un factor muy importante en ese fenómeno puede ser la existencia de neuroadaptaciones a largo plazo, en las páginas siguientes comentaremos los resultados obtenidos por nuestro grupo sobre posibles cambios neuroadaptativos que se producen en diversos sistemas de neurotransmisores tras la autoadministración de cocaína y la extinción de esa conducta en ratas de laboratorio.

Neuroadaptaciones producidas tras la extinción de la conducta de autoadministración de cocaína

Combinando la metodología de la autoadministración intravenosa de drogas (el mejor modelo animal para estudiar directamente los efectos reforzantes positivos de las drogas) con las de autorradiografía cuantitativa de receptores y de histoquímica por hibridación *in situ*, hemos analizado si el consumo crónico de cocaína y su abstinencia puede conllevar neuroadaptaciones en algunos elementos reguladores de la transmisión del sis-

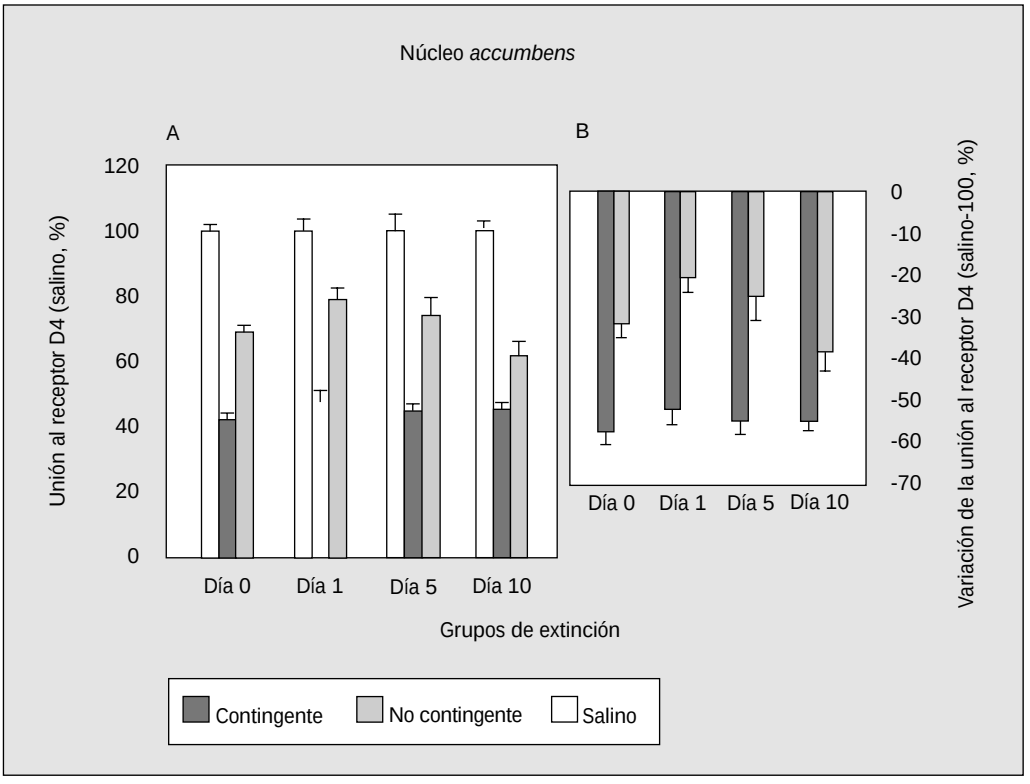

Fig. 1. Valores de la unión al receptor D4 en el núcleo accumbens *durante la autoadministración y extinción de esta conducta. Los valores están representados como porcentaje respecto al salino.*

tema homólogo de la cocaína (el dopaminérgico) y otros sistemas heterólogos, como el glutamatérgico, el opioidérgico y el del neuropéptido CRF.

El objetivo esencial de estos estudios ha sido conocer más acerca de posibles factores de tipo endógeno que pueden participar en las recaídas en la adición a la cocaína. A tal fin, hemos aplicado en nuestro trabajo un diseño de tríadas para estimar la influencia de factores cognitivos y farmacológicos en la abstinencia de cocaína. Concretamente, se han estudiado simultáneamente tres tipos de animales: uno, que se autoadministra la droga "sabiendo" que puede obtenerla realizando un comportamiento (en nuestro caso apretar una palanca) y que, por tanto, regula su comportamiento de ingesta (sujeto contingente); otro, emparejado con el anterior, que recibe la droga de forma pasiva, porque el ordenador pone en marcha automáticamente la bomba de inyección cuando el animal que se autoadministra lo hace (sujeto no contingente), y un tercero, emparejado también con el contingente, que recibe suero salino (salino) cuando el contingente se autoadministra cocaína. Este último sujeto hace de control de la situación experimental en la que los otros dos se someten a los efectos de la cocaína. Este diseño nos permite tener una estimación de la influencia de las "expectativas" de los animales que pueden buscar y conseguir la droga, en contraposición a los que reciben la droga de forma pasiva y no tienen comportamiento de búsqueda. En las figuras 1-6 se presentan resultados representativos de nuestros hallazgos sobre las neuroadaptaciones inducidas por la cocaína en los sistemas dopaminérgico, glutamatérgico, opioidérgico y de CRF en los mismos animales que recibieron la droga siguiendo el diseño experimental anteriormente descrito.

En lo que se refiere a los receptores del sistema dopaminérgico, no encontramos cambios significativos en los del subtipo D1, pero sí en todos los de la familia D2 en regiones del cerebro ante-

rior, como la corteza prefrontal, el núcleo *accumbens* en sus divisiones Core y Shell, el tubérculo olfatorio y la corteza piriforme. En la figura 1 se presentan resultados del subtipo D4 en el núcleo *accumbens*[25]. En el resto de las figuras presentamos también solamente datos del núcleo *accumbens*, con el fin de que sea más fácil la comparación entre los distintos sistemas de neurotransmisores estudiados. No obstante, es preciso decir que se han analizado otras muchas regiones cerebrales, si bien el patrón que se muestra en el núcleo *accumbens* es representativo de lo que ocurre en otras regiones del cerebro anterior. En la figura 2 mostramos los resultados hallados con el transportador de dopamina. En la figura 3 se presentan datos del sistema glutamatérgico, concretamente del subtipo NMDA[25] y, en la figura 4, resultados de la expresión génica de la subunidad NMDAR1 del receptor NMDA[26]. En la figura 5 mostramos datos referidos a la expresión génica de proencefalina[27] y, por último, en la figura 6, presentamos los resultados obtenidos cuando hemos analizado la expresión génica de CRF1 en el núcleo paraventricular del hipotálamo[28] (la región cerebral donde mayoritariamente se sintetiza este neuropéptido).

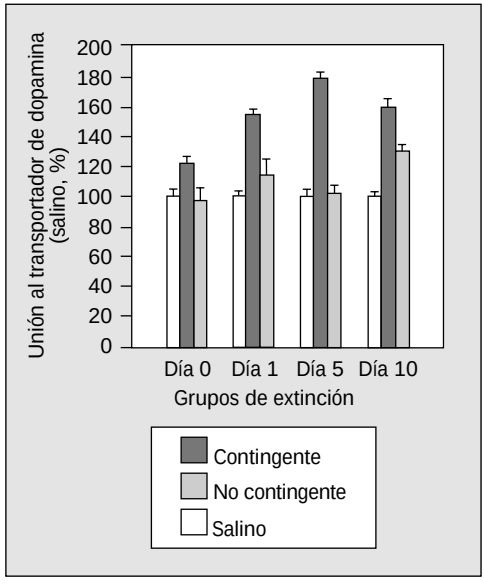

Fig. 2. Valores de la unión al transportador de dopamina en el núcleo accumbens *durante la autoadministración y extinción de esta conducta. Los valores están representados como porcentaje respecto al salino.*

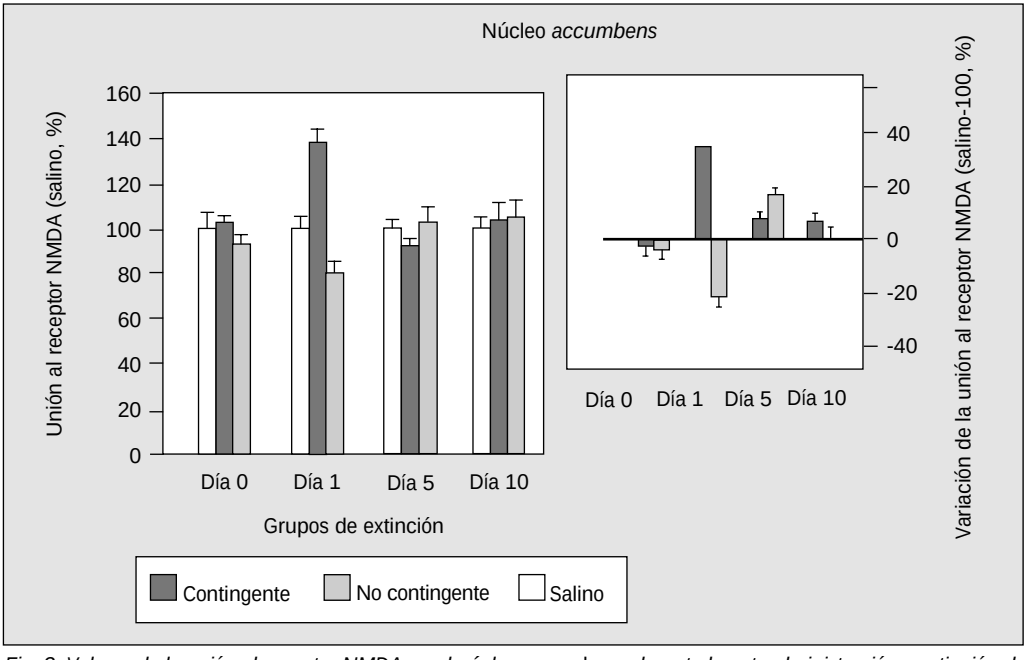

Fig. 3. Valores de la unión al receptor NMDA en el núcleo accumbens *durante la autoadministración y extinción de esta conducta. Los valores están representados como porcentaje respecto al salino.*

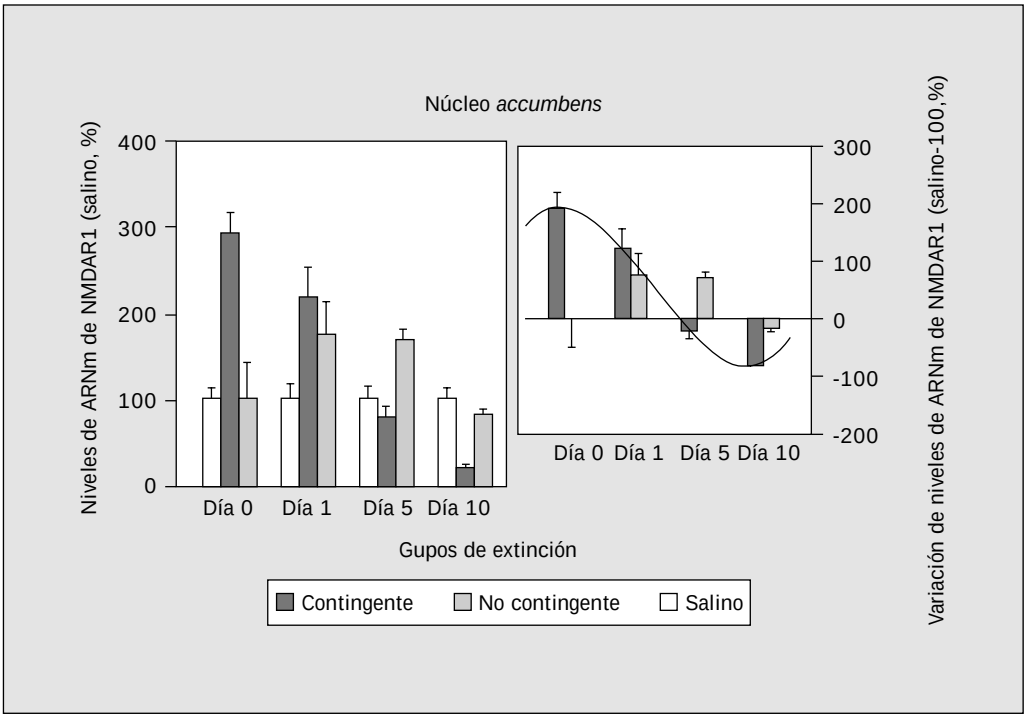

Fig. 4. Valores de la expresión génica de la subunidad de NMDAR1 en el núcleo accumbens *durante la autoadministración y extinción de esta conducta. Los valores están representados como porcentaje respecto al salino.*

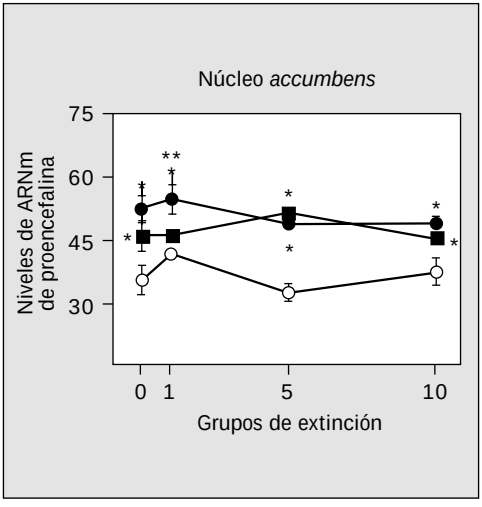

Fig. 5. Valores de la expresión génica de proencefalina en el núcleo accumbens *durante la autoadministración de cocaína y su extinción.*

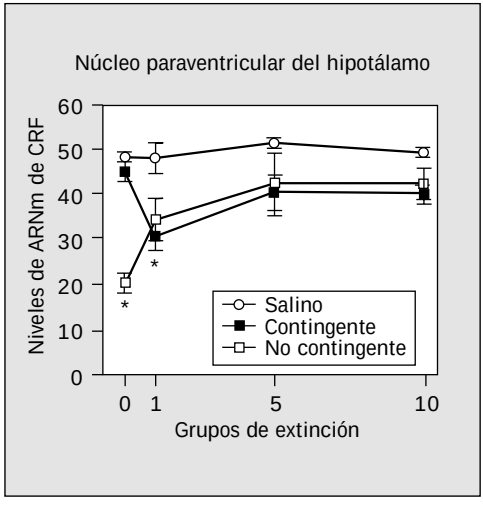

Fig. 6. Valores de la expresión génica de CRF en el núcleo accumbens *durante la autoadministración de cocaína y su extinción.*

Dado que en estos estudios hemos empleado secciones cerebrales de los mismos sujetos experimentales, una visión en conjunto de estos resultados nos permite realizar una serie de observaciones, comentadas a continuación.

Conclusiones

Globalmente, interpretamos que nuestros datos reflejan, en primer lugar, que existen cambios neuroadaptativos en todos los sistemas de neurotransmisores estudiados, ya sea en unos casos en la unión a los receptores de la familia D2 dopaminérgicos y de NMDA, ya sea en el contenido de ARNm de neuropéptidos, como la proencefalina y CRF, o en el de la subunidad NMDAR1 del receptor NMDA, como consecuencia de la administración y retirada de cocaína. En segundo lugar, esos datos también sugieren que factores cognitivos como "las expectativas" de los sujetos ante la posibilidad de conseguir la droga son aspectos importantes que deben considerarse, puesto que en aquellos animales que "saben" qué hacer para buscar y conseguir la droga (los del grupo contingente) los cambios neuroadaptativos son más acusados y muestran claras diferencias respecto a los otros grupos. En tercer lugar, comparando los hallazgos de los receptores dopaminérgicos y glutamatérgicos, los cambios neuroadaptativos son más duraderos y mantenidos en el sistema dopaminérgico, lo cual sugiere que en los efectos de la abstinencia de cocaína a medio y largo plazo parecen participar más esos elementos neurales del sistema dopaminérgico que los del glutamatérgico. No obstante, esos receptores glutamatérgicos pueden ser importantes en la fase de retirada temprana de cocaína, dada la importancia del sistema glutamatérgico en procesos de aprendizaje. Concretamente, esos datos sugieren que el ambiente estimular asociado a la administración contingente y no a otro tipo de administración puede aumentar la unión a los receptores glutamatérgicos del subtipo NMDA. En cuarto lugar, también pensamos que la expresión génica de subunidades del sistema glutamatérgico o de neuropéptidos, como los opioides y el CRF, también varía en función del ambiente estimular asociado a la administración contingente de la droga, si bien las neuroadaptaciones producidas en el sistema de CRF son transitorias. Por último, todos estos resultados sugieren que aquellos fármacos y/o tratamientos que tengan potencialidad de ser útiles en la terapia de las recaídas en la adicción a la cocaína deben diseñarse teniendo presente que se producen neuroadaptaciones simultáneas y duraderas en distintos elementos reguladores de la comunicación química de diversos sistemas de neurotransmisores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ritz MC, Lamb RJ, Goldberg SR, Kuhar MJ. Cocaine receptors on dopamine transporters are related to self-administration of cocaine. Science 1987; 237: 219.
2. Rocha BA, Fumagalli F, Gainetdinov RR, Jones SR, Ator R, Giros B. Cocaine self-administration in dopamine transporter knocknout mice. Nature Neurosci 1998; 1: 132-137.
3. White FJ, Hu X-T, Zhang X-F, Wolf ME. Repeated administration of cocaine or amphetamine alters neuronal responses to glutamate in the mesoaccumbens dopamine system. J Pharmacol Exp Ther 1995; 273: 445-454.
4. Fitzgerald LW, Nestler EJ. Cocaine regulation of signal transduction of pathways. En: Hammer RP, eds. Neurobiology of Cocaine. USA: CRC Press Inc., 1995; 225-246.
5. Stewart J, De Wit H, Eikelboom R. Role of unconditioned and conditioned drug effects in the self-administration of opiate and stimulants. Psychol Rev 1984; 91: 251-268.
6. Wise RA, Bozarth MA. A psychomotor stimulant theory of addiction. Psychol Rev 1987; 94: 469-492.
7. Robinson TE, Berridge KC. The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. Brain Res Rev 1993; 18: 247.
8. Self DW, Nestler EJ. Molecular mechanisms of drug reinforcement and addiction. Annu Rev Neurosci 1995; 18: 463-495.
9. Koob GF, Le Moal M. Drug abuse: hedonic homeostatic dysregulation. Science. 1997; 278: 52-58.
10. Jaffe JH. Current concepts of addiction. En: O'Brien CP, Jaffe JH, eds. Addictive States. Nueva York: Raven Press, 1992; 1-21.
11. Wise RA, Hoffman DC. Localization of drug reward mechanisms by intracranial injections. Synapse 1992; 10: 247-263.
12. Schuster C. Drug-seeking behavior: implications for theories of drug dependence. En: Edwars G, Lader M, eds The nature of drug dependence. Nueva York: Oxford, 1990; 171-193.
13. Robinson JH, Pritchard WS. The meaning of addiction: reply to West. Psychopharmacol (Berl) 1992; 108: 411-416.
14. Falk JL, Dews PB, Schuster CR. Commonalities in the environmental control of behavior. En: Levison PK, Gerstein DR, Maloff DR, eds. Commonalities in Substance Abuse and Habitual Behavior. Lexington, M.A.: D.C. Heath & Co., 1993; 47-110.
15. Childress AR, McLellan AT, Ehrman R, O'Brien CP. Classically conditioned responses in opioid and cocaine dependence: a role in relapse? NIDA Res Monogr 1988; 84: 25-43.
16. O'Brien CP, Childress AR, McLellan AT, Ehrman R. A learning model of addiction. En: O'Brien CP, Jaffe

JH, eds. Addictive States. Nueva York: Raven Press, 1992; 157-177.
17. Fischman MW, Foltin RW. Self-administration of cocaine by humans: a laboratory perspective. En: Bock GR, Whelan J, eds. Cocaine: Scientific and Social Dimensions. CIBA Foundation Symposium n.º 166. Wiley, Chichester, UK, 1992; 166: 165-180.
18. Lamb RJ, Preston KL, Schindler C, Meisch RA, Davis F, Katz JL et al. The reinforcing and subjective effects of morphine in post-addicts: a dose-response study. J Pharmacol Exp Ther 1991; 259: 1165-1173.
19. Katz JL, Goldberg SR. Preclinical assessment of abuse liability of drugs. Agents Actions 1988; 23: 18-26.
20. White N, Sklar L, Amit Z. The reinforcing action of morphine and its paradoxical side effect. Psychopharmacol (Berl) 1977; 52: 63-66.
21. Martin GM, Bechara A, Van der Kooy D. The perception of emotion: parallel neural processing of the affective and discriminative properties of opiates. Psychobiol 1991; 19: 147-152.
22. Henry DJ, White FJ. Repeated cocaine administration causes persistent enhancement of D1 dopamine receptor sensitivity within the rat nucleus accumbens. J Pharmacol Exp Ther 1991; 258: 882.
23. Carlezon WA Jr, Boundy VA, Haile CN, Lane SB, Kalb RG, Neve RL et al. Sensitization to morphine induced by viral-mediated gene transfer. Science 1997; 277: 812-814.
24. Wikler A. Dynamics of drug dependence. Implications of a conditioning theory for research and treatment. Arch Gen Psychiatry 1973; 28: 611-616.
25. Ambrosio E, Crespo JA. Neuroadaptative changes in dopaminergic and glutamatergic system during cocaine withdrawal. En "Recent advances in the neurobiology of drug addiction". 6th Internet World Congress for Biomedical Sciences-INABIS 2000. Editado por Internet Association for Biomedical Sciences. p. 4, ponencia número 25.
26. Crespo JA, Oliva JM, Ghasemzadeh MB, Kalivas PW, Ambrosio E. Neuroadaptative changes in NMDAR1 gene expresión after extinction of cocaine self-administration. Ann NY Acad Sci 2002; 965: 1-14.
27. Crespo JA, Manzanares J, Oliva JM, Corchero J, Palomo T, Ambrosio E. Time course of extinction from cocaine self-administration differentially regulates proenkephalin gene expression in rat brain. Neuropsychopharmacology 2001; 25(2): 185-194.
28. Crespo JA, Manzanares J, Oliva JM, Corchero J, García-Lecumberri C, Ambrosio E. Extinction of cocaine self-administration produces alterations in corticotropin releasing factor gene expression in paraventricular nucleus of the hypothalamus. Mol Brain Res 2003; 117: 160-167.

DISCUSIÓN

F. Rodríguez de Fonseca: Tengo una pregunta con respecto al CRF hipotálamo, ya que nosotros también observamos una disociación muy clara entre el núcleo paraventricular y el central. ¿Vosotros no habéis observado la zona del núcleo central o la zona del núcleo del lecho de la estría terminal?

E. Ambrosio: No lo hemos analizado en estas zonas.

F. Rodríguez de Fonseca: Te lo digo porque si te interesa creo que es muy importante, sobre todo con vistas a los efectos adaptativos de los ciclos repetitivos de abstinencia. Hay claramente un gradiente lateromedial, y rostro caudal, en los cambios en la expresión del RNA mensajero y del propio tejido, en relación con las experiencias agudas y las experiencias crónicas de la abstinencia. Van en direcciones completamente opuestas. En el núcleo del lecho de la estría terminal lo observas perfectamente en el gradiente lateromedial y núcleo central frente a núcleo paraventricular. La caída del RNA mensajero posiblemente puede estar asociada al cambio de secreción de glucocorticoides, que no sé si la habéis observado, pero que durante el periodo de abstinencia posiblemente en el animal contingente se incremente bastante. En todos los modelos que se han realizado, al menos desde el núcleo central de la amígdala, existe una liberación asociada a la abstinencia.

E. Ambrosio: Lo que ocurre es que esos estudios se han realizado fundamentalmente por microdiálisis. Pero aquí estamos haciendo un estudio *in vitro* y después de periodos muy prolongados de autoadministración.

F. Rodríguez de Fonseca: Estoy hablando de los estudios de microdiálisis por períodos muy prolongados de autoadministración y también acompañados de administraciones de RNA mensajero. Datos que a lo mejor no han aparecido en la publicación, pero que están hechos. Comentar que el gradiente en el núcleo del lecho de la estría terminal, que es una estructura muy interesante porque en ella también, como pasa con el núcleo *accumbens* en el núcleo vasolateral de la amígdala, existe una confluencia de muchísimas otras áreas cerebrales. Por otro lado, una cosa que es muy llamativa es que en humanos sí que está descrita claramente la re-

ducción del receptor D2 prácticamente para todas las drogas de abuso. He observado que en el sur de España, donde existe un gran consumo de cocaína, hablando con los farmacéuticos, es curioso que ahora se está utilizando olanzapina, lo mismo que clozapina, para el tratamiento de la cocaína, de manera puramente empírica por parte de las familias o del propio adicto. No sé si tienes algún comentario a este respecto, pero es que en tu lista no aparecía y me parece que es muy llamativa la cantidad de estos antagonistas dopaminérgicos atípicos que se están vendiendo.

E. AMBROSIO: No se han realizado estudios serios con olanzapina, a doble ciego. Y lo que dices es curioso porque la olanzapina precisamente se une con cierta preferencia al receptor D4 de la dopamina. Si estos datos pudieran de alguna manera ser comparados con lo que ocurre en humanos, quizás esas personas tendrían en teoría una reducción importante de ese receptor, del D4, precisamente la principal diana de ese fármaco.

R. MALDONADO: Me parece muy interesante la selectividad del cambio que tenéis tan sólo en los animales contingentes en las diferentes poblaciones de los receptores D2 y en el transportador. ¿Habéis evaluado algún otro estímulo, alguna otra droga? Porque esto lo primero que lleva a pensar es que es debido exclusivamente al incentivo o a la búsqueda de la droga. Posiblemente cualquier otro comportamiento instrumental, con un incentivo tan potente como la cocaína, a lo mejor también produce el mismo cambio. ¿Habéis comprobado el efecto de otras drogas o simplemente un estímulo natural como puede ser la realización de un comportamiento instrumental para buscar comida?

E. AMBROSIO: No, pero sería interesante. El problema es que este tipo de estudios son enormemente trabajosos. Solamente obtener esos animales nos ha costado 4 años, y luego la cuantificación de los estudios lleva un trabajo importante. Pero sí, estamos pensando hacerlos con otras drogas, emplear bolitas de comida como refuerzo, etc.

E. PORTILLO: Iba a comentar lo mismo que ha dicho R. Maldonado. Me ha llamado mucho la atención esa diferencia tan brutal simplemente por el hecho de recibir la droga no contingentemente.

E. AMBROSIO: Pues esto va en la línea de lo que ha comentado F. Rodríguez sobre la importancia de la cognición: cómo la cognición es capaz de afectar a la neuroquímica.

M. MIQUEL: Hace unos años se publicó en un trabajo de microdiálisis que para la liberación de dopamina que la anfetamina induce se producía algo parecido. La máxima liberación la produce la administración contingente de anfetamina, pero no la forzada por el investigador, que es mucho más reducida.

E. PORTILLO: ¿No puede haber algún tipo de explicación menos “abstracta” que la importancia de la cognición?

F. RODRÍGUEZ DE FONSECA: No es abstracta, es un ejemplo del concepto de lo que es motivación. Motivación es guiar la conducta hacia un propósito, eso significa poner todos tus sistemas cerebrales hacia la conducta que estás ejecutando, por tanto el resultado que obtienes, es decir, la respuesta, el refuerzo, es algo que tiene toda una planificación, unas expectativas, un resultado, una evaluación y eso es predecible. Lo no contingente no es predecible y no es esperable, y quizás podrías cambiar el diseño con una “tetra” de las que estábamos comentado ahora añadiendo un cuarto grupo en el cual apareciera un individuo en su caja, al cual la luz se le enciende contingente con la inyección, es no contingente porque no es instrumental, pero viene condicionada de manera que con el paso de las sesiones el individuo desarrolla un condicionamiento simple, de luz, de efectos diríamos psicoactivos, que con la primera abstinencia y la segunda recaída prácticamente debería igualarse a la conducta instrumental, o al menos tener una situación diferencial que te permitiera separarlos.

E. PORTILLO: En este caso hay un condicionamiento, porque la luz te predice lo que va a pasar después. Pero en el caso que ha expuesto E. Ambrosio lo único que hay es un fármaco que llega a la rata, sin saber la rata por qué le llega. Esto es un efecto puramente del fármaco, que no sucede en el otro caso o que sucede cambiado.

F. RODRÍGUEZ DE FONSECA: Tienes la idea de que la diana farmacológica actúa siempre en el sistema y hace siempre lo mismo independientemente de cómo esté el sistema. Aquí no, aquí es precisamente porque actúa en el sistema que guía la conducta, modifica completamente la estructura cerebral en función de si la conducta ha sido programada y ejecutada o la conducta no está en curso. De la misma manera que tú tienes la inhibición sensorial y puedes aislarte completamente de estímulos que en otras condiciones podrían provocar cambios dramáticos en la expresión de genes y en la adaptación de tus neuronas, por ejemplo luz,

sonido, olfato. Ahora mismo, por ejemplo, estás pendiente exclusivamente de la transmisión oral, por lo tanto del sonido, tus sensaciones táctiles en las puntas de los dedos de los pies no sirven para nada ni estás programándolas, pero si tu conducta necesita esas sensaciones, porque estás por ejemplo conduciendo, inmediatamente el sistema ha cambiado y ya no es el mismo. Hay una información relevante que está en curso y eso lo cambia todo, es lo que llaman los ingleses el *will*, que no solamente es la voluntad, es la voluntad programada para hacer algo y obtener un resultado. Eso es todo lo que guía la conducta de un individuo, y no tiene nada que ver con el hecho de que tenga un fármaco o no lo tenga. No es una situación fármaco-respuesta, va mucho más allá. Es un sistema que está activo para ejecutar una conducta, y el otro para modular un sistema que no está activo y donde la conducta no importa. Faltan entonces todos los elementos de la cadena.