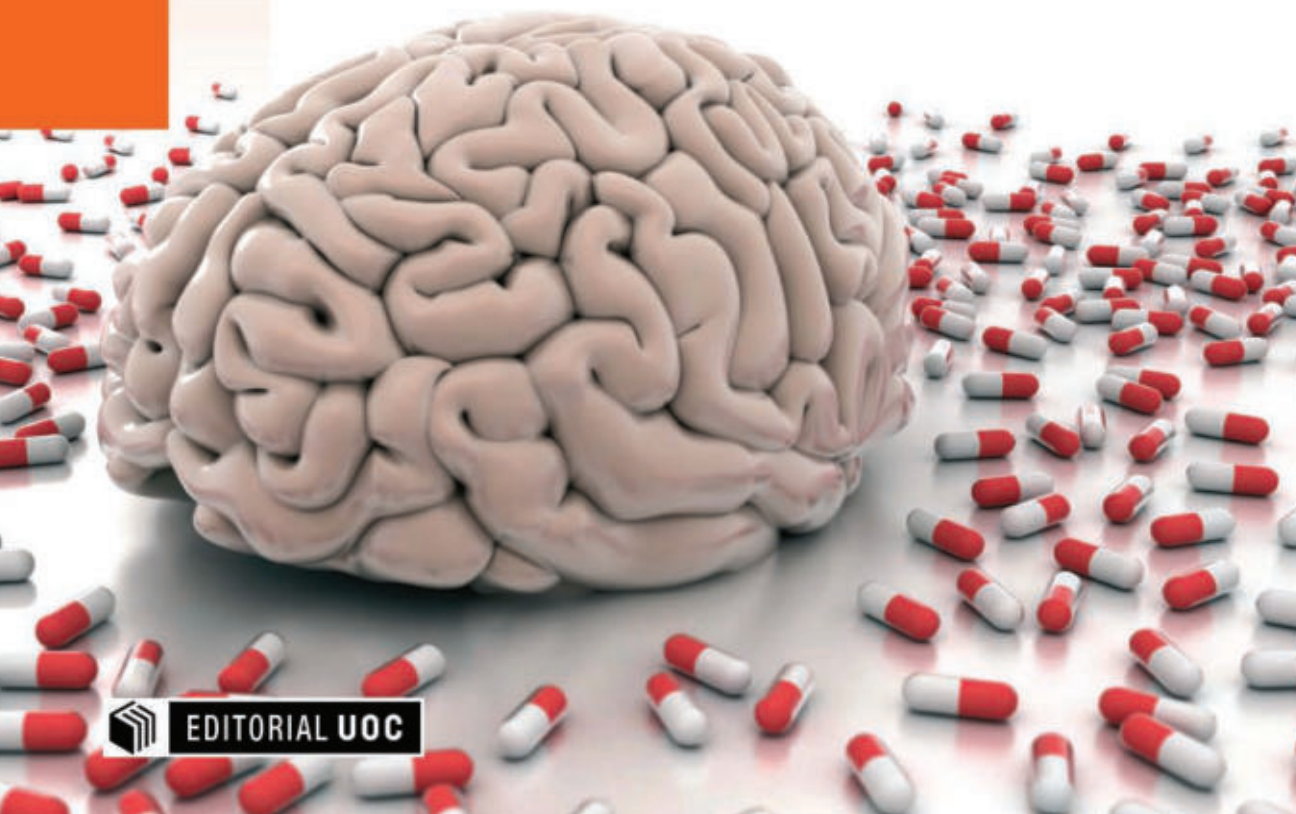


Psicología

Cerebro y adicción

Diego Redolar Ripoll



EDITORIAL UOC

Cerebro y adicción

Cerebro y adicción

Neurobiología del refuerzo

Diego Redolar Ripoll



EDITORIAL UOC

Diseño de la colección: Editorial UOC
Primera edición en lengua castellana: Octubre 2008

© Diego Redolar Ripoll, del texto
© Imagen de la cubierta: Istockphoto
© Editorial UOC de esta edición
Rambla del Poblenou, 156, 08018 Barcelona
www.editorialuoc.com

Realización editorial: Laburo.tv
Impresión:

ISBN: 978-84-9788-747-2
Depósito Legal B.

Ninguna parte de esta publicación, incluido el diseño general y la cubierta, puede ser copiada, reproducida, almacenada o transmitida de ninguna forma, ni por ningún medio, sea éste electrónico, químico, mecánico, óptico, grabación fotocopio, o cualquier otro, sin la previa autorización escrita de los titulares del copyright.

Diego Redollar Ripoll

Licenciado en Psicología y doctor en Neurociencias por la Universidad Autónoma de Barcelona. Actualmente, es profesor de los Estudios de Psicología de la Universitat Oberta de Catalunya y del Departamento de Psicobiología y Metodología de las Ciencias de la Salud de la Universidad Autónoma de Barcelona. Su actividad investigadora se centra en el estudio de las bases neurales del aprendizaje y la memoria y su modulación y potenciación a través de los sistemas neurales del refuerzo y en el estudio de la recuperación de déficit cognitivos, como la amnesia diencefálica.

*A Ana,
por ser mi sost n incondicional.*

Quiero agradecer a Ignacio Morgado todo el apoyo que me ha brindado. Por su forma de hacer las cosas, dentro y fuera del laboratorio. Por contagiarme su pasión por la Neurociencia y por la vida y obra de uno de nuestros neurocientíficos más ilustres: Santiago Ramón y Cajal. Gracias por su talante y humanidad personal y por su facilidad para crear ciencia.

Los hombres deben saber que el cerebro es el responsable exclusivo de las alegrías, placeres, risa y diversión, y la pena, aflicción, desaliento y las lamentaciones. Y gracias al cerebro, de manera especial, adquirimos sabiduría y conocimientos, y vemos, oímos y sabemos lo que es repugnante y lo que es bello, lo que es malo y lo que es bueno, lo que es dulce y lo que es amargo...Y gracias a este órgano nos volvemos locos y deliramos, y los miedos y terrores nos asaltan...Debemos soportar todo esto cuando el cerebro no está sano...Y en este sentido soy de la opinión de que esta víscera ejerce en el ser humano el mayor poder.

*Hipócrates
Sobre las enfermedades sagradas
Siglo IV a.C.*

ndice

Pr logo	19

Cap tulo 1. Introducci n.....	23

1. ¿Qu es la adicci n?.....	23
2. Estados motivacionales y adictivos.....	26
3. Adicci n, plasticidad sin ptica y aprendizaje y memoria.....	27
4. Adaptaciones a corto y a largo plazo.	30
4.1 Farmacocin tica y cambios fisiol gicos con el uso de las drogas.....	31
4.2 Sensibilizaci n motivacional y conductual.	34
4.3 Tolerancia y dependencia.....	34
4.4 Adaptaciones a largo plazo.....	36
4.5 Estr s y adicci n.	38
4.6 Reacciones subjetivas, automatismos y control de la conducta.	40
5. ¿Hay alg n tipo de terapia efectiva para la cura de la adicci n?	40
6. Teor as psicobiol gicas de la adicci n.....	41

EL CEREBRO	45

Cap tulo 2. El cerebro como blanco de las drogas.	45

1. ¿C mo funciona el cerebro?.....	46
1.1 Estructura y funci n de las c lulas nerviosas.	46
1. 2 Principales elementos celulares y moleculares del sistema nervioso.....	47
1.2.1 Biolog a celular de la neurona.	48
1.2.2 Taxonom a neuronal.	50
1.2.3 Org nulos celulares.	52

1.2.4 Neuroglía.....	54
1.2.5 Neurogénesis.....	59
2. Estructura y función del sistema nervioso.....	60
2.1 Principios básicos de la organización del sistema nervioso.....	60
2.1.1 Organización de los cuerpos celulares, las dendritas y los axones: sustancia gris y sustancia blanca.....	60
2.1.2 Orientación en el sistema nervioso: ejes de referencia.....	61
2.1.3 Anatomía macroscópica y organización general.....	63
2.1.4 Ventrículos cerebrales y divisiones del encéfalo.....	64
2.1.5 Superficie cerebral: lóbulos y sus principales surcos.....	65
2.1.6 Superficie medial del encéfalo.....	68
2.1.7 Circunvoluciones y áreas funcionales.....	68
2.2 Meninges, ventrículos y sistema cerebrovascular.....	71
2.2.1 Meninges.....	72
2.2.2 Ventrículos.....	77
2.2.3 Sistema cerebrovascular.....	78
2.3 Sistema nervioso periférico.....	81
2.3.1 Sistema nervioso autónomo.....	83
2.3.2 Nervios craneales.....	86
2.3.3 Nervios espinales.....	91
2.4 Médula espinal.....	93
2.4.1 Organización de la médula espinal.....	95
2.4.2 Sustancia gris.....	96
2.4.3 Sustancia blanca.....	100
2.5 Tronco del encéfalo.....	107
2.5.1 Componentes principales del tronco del encéfalo.....	108
2.5.2 Organización del tronco del encéfalo.....	109
2.5.3 Vías del tronco del encéfalo.....	113
2.6 Tallo.....	115
2.6.1 Características anatómicas.....	117
2.6.2 Características funcionales.....	123
2.7 Hipotálamo.....	126
2.7.1 Caracterización anatómica.....	127
2.7.2 Aspectos funcionales.....	130
2.8 Sistema límbico.....	134
2.8.1 El origen del concepto de sistema límbico.....	135
2.8.2 Consideraciones neuroanatómicas del sistema límbico.....	137
2.8.3 La amígdala.....	139
2.8.4 Formación hipocámpal.....	143
2.8.5 Área septal y núcleo accumbens.....	145
2.9 Ganglios basales y cerebelo.....	148

2.9.1 Ganglios basales: consideraciones anatómicas y funcionales.	147
2.9.2 Cerebelo.	151
2.10 Corteza cerebral.	156
2.10.1 Capas y regionalización citoarquitectónica.	157
2.10.2 Sustancia blanca y conexiones.	162
2.10.3 Corteza y función sensoriomotora.	163
2.10.4 Corteza y cerebro emocional.	189
2.10.5 Corteza, activación y sistemas atencionales.	202
2.10.6 Corteza y neuronas espejo.	212
2.11 Sistemas de adaptación homeostática del organismo.	214

MODELOS Y TÉCNICAS DE ESTUDIO.....217

Capítulo 3. Modelos y técnicas de estudio de la adicción.....217

1. Introducción.	217
2. Modelos de evaluación de los efectos reforzantes de las drogas.	218
2.1 Autoadministración oral, intravenosa e intracerebral, de sustancias.	219
2.2 Autoestimulación eléctrica intracraneal (AEIC).	224
2.3 Condicionamiento de la preferencia de lugar.	226
3. Modelos de evaluación de la búsqueda de novedad y el refuerzo y de sustancias con perfil ansiolítico.	227
3.1 Campo abierto.	229
3.2 Laberinto elevado en cruz.	230
3.3 Caja de transición luz/oscuridad.	231
3.4 Prueba de interacción social.	231
3.5 Paradigma del humano intruso.	232
3.6 Paradigma del residente y el intruso.	232
3.7 Separación maternal.	233
3.8 Condicionamiento de evitación activa de dos sentidos.	234
3.9 Prueba de Geller-Seifter.	235
3.10 Inmovilidad condicionada.	236
3.11 Aumento de la respuesta de sobresalto.	237
3.12 Enterramiento defensivo condicionado.	238
4. Modelos psicogénicos.	239
4.1 Modelos genotipados.	239
4.1.1 knockouts para evaluar la adicción y la búsqueda de novedad.	239
4.2 Estudio de la adicción a través de la cría selectiva.	242

4.3 Cepas consanguíneas.....	244
5. Técnicas de registro de neuronas.....	245
6. Técnicas de neuroimagen.....	246
6.1 Intoxicación.....	246
6.2 Abstinencia y retirada de la droga.....	247
6.3 Expectación y deseo de la droga.....	247
6.4 Acción dopaminérgica.....	248
6.5 Desarrollo y curso de la adicción.....	248

BASES NEURALES DEL REFUERZO Y LA ADICCIÓN 251

Capítulo 4. Mecanismos nerviosos de la adicción y el refuerzo. ...251

1. Introducción.....	251
2. Sistemas de refuerzo: ¿sustratos anatómicos independientes?.....	254
3. Circuitos subyacentes a la adicción.....	284
3.1 Sistemas dopaminérgicos.....	284
3.2 El concepto de extended amygdala como sustrato neural de las drogas.....	292
3.3 Sistemas cerebrales de la aversión.....	294
4. Información reforzante y adicción: sustrato neural.....	295
4.1 Detección y percepción del refuerzo.....	296
4.2 Expectación de futuros refuerzos.....	297
4.3 Conductas dirigidas a la consecución del refuerzo.....	298
4.4 Error en la predicción del refuerzo y señales de aprendizaje.....	299
5. Vías neurales de las funciones asociativas y motivacionales en relación al refuerzo y el desarrollo de la adicción.....	300

REFUERZO Y MEMORIA 301

Capítulo 5. Procesamiento de la información reforzante.....301

1. Introducción.....	301
2. Memoria y refuerzo.....	304
2.1 Estadios de la memoria.....	304
2.1.1 Consolidación de la memoria.....	305
2.1.2 La perspectiva temporal.....	307

2.2 Sistemas múltiples de refuerzo y memoria.....	308
2.2.1 Procesamiento de la información.....	310
2.2.2 Modulación de la consolidación de la memoria.....	312
2.2.3 Dopamina, refuerzo y memoria.	314
2.2.4 Bases celulares y moleculares del refuerzo y la formación de la memoria.....	321
3. Drogas y aprendizaje.....	324
3.1 Drogas, dopamina y codificación de la información.....	325
3.2 ¿Por qué las personas adictas pierden su interés por otros reforzadores naturales como la comida y el sexo?.....	327
3.3 Conducta compulsiva de búsqueda de la droga.....	328
3.4 ¿Por qué las personas adictas pierden el control en el uso de la droga?.....	329
3.5 La sensibilización y el aprendizaje asociativo.....	332
3.5.1 Sensibilización.....	332
3.5.2 Mecanismos de aprendizaje asociativo y de aprendizaje relacionado con el refuerzo.	332
4. Sustrato nervioso del refuerzo y los procesos de aprendizaje y memoria.....	334
4. 1 Principales estudios.	334
5. Conclusiones.....	347

Capítulo 6. Adicción y plasticidad cerebral.....351

1. Introducción.....	351
2. ¿Qué es la plasticidad cerebral?	354
3. Adaptaciones y cambios en la excitabilidad neuronal y en la regulación epigenética	361
4. Adaptaciones sinérgicas, adicción y aprendizaje.	362
4.1 Área tegmental ventral.....	364
4.2 Núcleo accumbens.	370
4.3 <i>Extended amygdala</i> y plasticidad.	374
5. Respuesta de estrés y plasticidad.	375

SUSTANCIAS DE ABUSO.....381

Capítulo 7. Introducción a las principales sustancias de abuso. .381

1. Sistema dopaminérgico.	381

2. Cambios neurales estables durante la adicción.....383**Capítulo 8. Opioides.....385**

- 1. Introducción.....385
- 2. Receptores de opioides y familias de péptidos opioides endógenos.....389
- 3. Tolerancia y síndrome de abstinencia a los opioides.....392
- 4. Sustrato neuroanatómico.....395
- 5. AEIC y opioides.....396
- 6. Nocicepción.....397

Capítulo 9. Psicoestimulantes: cocaína, anfetamina, MDMA, metilxantinas y nicotina.....399

- 1. Introducción.....399
- 2. Cocaína.....400
 - 2.1 Farmacocinética y formas de cocaína.....401
 - 2.2 Efectos farmacológicos.....404
 - 2.3 Mecanismo de acción.....405
- 3. Anfetaminas.....412
 - 3.1 Efectos farmacológicos.....413
 - 3.2 Mecanismo de acción.....415
 - 3.3 Neurotoxicidad y efectos cognitivos.....417
- 4. Alucinógenos con perfil catecolaminérgico.....419
 - 4.1 MDMA (3,4-metilenedioximetanfetamina).....420
 - 4.2 Mescalina.....423
- 5. Metilxantinas.....424
 - 5.1 Café.....424
- 6. Nicotina.....428
 - 6.1 Efectos farmacológicos.....429
 - 6.2 Farmacocinética.....431
 - 6.3 Mecanismo de acción.....432

Capítulo 10. Agonistas cannabinoides.....437

- 1. Introducción.....437

2. Farmacocinética.....	439
3. Mecanismo de acción.....	439

Capítulo 11. Alucinógenos (drogas psicodélicas) y otras sustancias.....447

1. Introducción.....	447
2. Sustancias anticolinérgicas.....	447
3. Sustancias con perfil serotoninérgico.....	449
3.1 LSD.....	449
3.2 Psilocibina.....	450
3.3 Dimetiltryptamina (DMT): Ayahuasca.....	450
3.4 Bufotenina.....	451
4. Sustancias antagonistas del receptor NMDA del glutamato.....	452
4.1 Fenciclidina (PCP).....	453
4.2 Ketamina.....	454
5. Sustancias agonistas del receptor de opioides.....	454

Capítulo 12. Sustancias que deprimen la función cerebral: etanol, inhalantes, benzodiacepinas, sedantes, agentes hipnóticos, anticonvulsivantes y otras sustancias de naturaleza ansiolítica.....457

1. Sistemas cerebrales implicados en el procesamiento emocional durante las respuestas de ansiedad.....	457
2. Trastornos de ansiedad.....	462
2.1 Ansiedad generalizada.....	463
2.2 Crisis de pánico.....	463
2.3 Trastorno de estrés posttraumático.....	465
2.4 Trastorno obsesivo compulsivo.....	467
2.5 Tratamiento y adicción.....	469
3. Bases químicas de la ansiedad: ¿hay alguna relación con el sustrato nervioso del refuerzo?.....	476
4. Benzodiacepinas.....	480
4.1 Introducción.....	480
4.2 Estructura, perfil farmacológico y farmacocinética.....	483
4.3 Mecanismo de acción.....	487
4.4 Efectos secundarios, tolerancia y abstinencia.....	495
4.5 Interacciones farmacológicas e indicaciones.....	497

5. Barbit rícos y meprobamato	497
5.1 Introducci n.....	497
5.2 Mecanismo de acci n, toxicidad y adicci n a los barbit rícos.....	501
5.3 Tolerancia del meprobamato.	502
6. Los β-bloqueantes, la buspirona y los nuevos ansiol ticos.....	503
6.1 Introducci n.....	503
6.2 Los β -bloqueantes.....	506
6.3 Azaspirodecanodionas: buspirona.....	508
6.4 Los nuevos ansiol ticos y anticonvulsivantes.	509
7. Alcohol etílico (etanol).....	512
7.1 Farmacocin tica.....	513
7.2 Mecanismo de acci n.....	516
7.2.1 GABA.	516
7.2.2 Glutamato.....	517
7.2.3 Dopamina.....	517
7.2.3 Opioides.....	517
7.2.4 Cannabinoides.....	518
7.2.5 Serotonina.....	518
8. Inhalantes.....	519
 Bibliografía.....	 521

Prólogo.

El consumo de sustancias de abuso, legales e ilegales, constituye un problema social con importantes repercusiones en diferentes campos y ámbitos. Cuando se intenta definir la adicción desde una perspectiva neurobiológica es necesario tener presente la compulsividad que muestran los usuarios de la droga en cuanto a su administración. Por lo tanto, hablamos de un estado determinado por el uso compulsivo de una sustancia. A pesar de los diferentes factores biológicos y/o sociales que pueden predisponer a un sujeto a un contacto inicial con una droga, el consumo de la misma lo emplaza en una situación en la que se dan una serie de cambios biológicos, psicológicos y sociales que determinan en gran medida las pautas futuras de respuesta de la persona. El sujeto entra en un estado donde carece de un control eficaz para adecuar su conducta a las demandas del medio persistiendo en el consumo de la droga, a pesar de conocer las consecuencias a largo plazo de dicho consumo y a pesar de todos los intentos y tratamientos trazados para controlar su ingesta.

El enfoque y el objetivo principal que persigue este libro es doble. Por un lado se pretende presentar de una forma descriptiva el funcionamiento del cerebro, tocando aspectos muy diversos que van desde los moleculares y celulares hasta las funciones cognitivas superiores y, por otro lado, se pretende analizar diferentes sustancias de abuso haciendo hincapié en los posibles cambios homeostáticos y plásticos que pueden producir tras un uso prolongado. Para entender los procesos de refuerzo y adicción es necesario antes conocer cómo funciona el cerebro, conocer las células que lo componen y las interacciones biológicas que tienen lugar entre diferentes unidades funcionales.

¿Modifican las drogas nuestro cerebro? Esta podría ser la pregunta de partida con la que comenzar este libro. En dicha cuestión hay dos elementos que confluyen y que necesariamente se han de analizar para entender esta posible relación inicialmente asimétrica: el cerebro y el proceso de adicción. Por este motivo, la orientación del libro se centra en la explicación del funcionamiento del cerebro como posible blanco de los efectos de las drogas. La relación entre drogas y cerebro ¿es realmente unidireccional y asimétrica? ¿Podría ser bidireccional y simétrica?, es decir ¿los posibles cambios producidos en el cerebro bajo el proceso de adicción podrían modificar las pautas conductuales del sujeto hacia las drogas y hacia otro tipo de refuerzos como la comida o el sexo?

En definitiva, uno de los ejes vertebrales de esta obra se centra en la descripción de los cambios homeostáticos y plásticos que producen las sustancias de abuso y que ayudan a demarcar la relación existente entre cerebro y adicción. Este ámbito de estudio se encuentra íntimamente vinculado a la correspondencia existente entre adicción y los mecanismos de aprendizaje y memoria. Algunos autores sugieren que la adicción representa una usurpación patológica de los procesos neurales implicados en el aprendizaje relacionado con el refuerzo.

En base a esta hipótesis, el uso compulsivo y persistente de una droga podrá explicarse por los mecanismos moleculares y celulares que subyacen a la formación de la memoria en diferentes circuitos cerebrales. Diferentes estudios han descrito como la información sobre el refuerzo puede influir sobre la conducta y como el cerebro puede usar dicha información para controlar los procesos de aprendizaje y memoria. La naturaleza del refuerzo parece procesarse de forma diferente por neuronas en diferentes estructuras cerebrales, abarcando desde la detección y percepción de los refuerzos hasta el uso de la información sobre refuerzos predichos para el control de la conducta dirigida a un fin determinado. Se ha podido comprobar que el sustrato neural subyacente a este procesamiento de la información reforzante está claramente implicado en la facilitación de los procesos de aprendizaje y memoria. Diferentes evidencias experimentales indican que este sistema neural puede facilitar la consolidación de la memoria en una amplia variedad de tareas de aprendizaje. Hemos de tener presente que la memoria es una propiedad fundamental del cerebro que se manifiesta de diversas formas a través de múltiples sistemas anatómicos y funcionalmente diferenciados. Su organización ha sido siempre objeto de controversia y su estudio ha generado un gran número de trabajos experimentales en Neurociencia y Psicobiología. Hoy sabemos que la memoria es un proceso activo y complejo que implica diferentes estadios, a saber, la adquisición, la consolidación y la recuperación de la información. El término consolidación de la memoria se refiere al período de transición desde un estado fisiológico inicial labil hasta el establecimiento de una memoria duradera. Durante este estadio se produce la actividad neural necesaria para fijar las asociaciones establecidas durante el aprendizaje. Hasta que esas asociaciones no son fijadas o consolidadas, la memoria es susceptible de interrupción. ¿Por qué esta labilidad? Los procesos neurales subyacentes al aprendizaje y la memoria, esenciales para la adaptación del individuo al medio, pueden ser modulados por diferentes sistemas endógenos, neurales o endocrinos, aumentando la probabilidad de interacción flexible entre el individuo y su entorno. Uno de estos sistemas biológicos moduladores capaz de facilitar los procesos cognitivos de aprendizaje y memoria es el sustrato nervioso del refuerzo.

Desde una perspectiva molecular, ciertos rasgos cardinales del refuerzo se han descrito como formas de memoria. Estudios en personas adictas y estudios en modelos animales de adicción han mostrado que la exposición crónica a sustancias de abuso produce cambios estables en el cerebro a un nivel celular y molecular que subyacen a los mecanismos de plasticidad conductual asociada a la adicción. Dichas adaptaciones moleculares y celulares implicadas en la adicción también parecen estar implicadas en los procesos de aprendizaje y memoria. La Dopamina parece ser una señal crítica común en ambos procesos para activar diferentes mecanismos genéticos capaces de remodelar las sinapsis y los circuitos neurales.

A lo largo del libro también se analizarán los cambios cerebrales que produce el uso compulsivo y persistente de las sustancias de abuso en relación a algu-

nos factores que pueden intervenir en su regulación. Algunos teóricos sugieren que el trastorno obsesivo compulsivo (TOC) proporciona un paralelismo muy interesante con la adicción en relación a las estructuras neuroanatómicas implicadas. Por ello, en los últimos apartados del libro se describen los principales trastornos de ansiedad, intentando establecer las posibles relaciones y similitudes con la adicción a las sustancias de abuso. Otro aspecto muy importante a tener presente es si los mecanismos neurobiológicos y los desequilibrios entre diferentes sustancias neurotransmisoras implicadas en el refuerzo y los sistemas de estrés (sistema de opiáceos endógenos, hormonas liberadas en situaciones de estrés, sistemas dopaminérgicos mesolímbico y mesocortical, etc.) podrían subyacer a la vulnerabilidad potencial al uso de la droga o bien ser un resultado de los efectos de su consumo. Dentro de este punto, parece que existe una compleja relación entre la respuesta de estrés y los procesos de adicción, en base a esta idea se presentan los datos principales que intentan dilucidar acerca de las posibles relaciones funcionales y fisiológicas de estos sistemas.

Por consiguiente, el libro no trata de ser únicamente una revisión centrada en la farmacocinética y farmacodinámica de las principales sustancias de abuso, sino que su pretensión principal es analizar la adicción a las drogas en base al procesamiento de la información reforzante que se lleva a cabo en nuestro cerebro.

Capítulo 1.

Introducción.

1. ¿Qué es la adicción?

Desde un punto de vista neurobiológico y psicológico, cuando hablamos de adicción a las drogas nos estamos refiriendo necesariamente a un estado de uso compulsivo de una droga. Un estado, debido a que a pesar de todos los factores genéticos y sociales que pueden predisponer a un sujeto a un contacto inicial con una sustancia, dicho consumo lo emplaza en una situación en la que se dan una serie de cambios biológicos, psicológicos y sociales que determinan en gran medida las pautas futuras de respuesta de la persona. Un uso compulsivo, debido a que el sujeto carece de un control eficaz para adecuar su conducta a las demandas del medio persistiendo en el consumo de la droga, a pesar de conocer las consecuencias a largo plazo de dicho consumo y a pesar de todos los intentos y tratamientos trazados para controlar su ingesta. Nos posicionamos, por lo tanto, delante de un problema con graves consecuencias sobre el sistema sanitario y sobre el estado de bienestar de nuestra sociedad.

Son pocas las sustancias y agentes químicos que pueden llegar a controlar la conducta humana de esta forma, produciendo el estado de adicción. No obstante, para una persona adicta, las drogas son valoradas por encima de cualquier otra meta o reforzador, por encima incluso de la comida y el sexo. Por este motivo, la existencia personal de un adicto va fundamentalmente marcada y dirigida a la consecución de la droga sin importarle las consecuencias que de ello se puedan derivar hacia otros ámbitos de su propia vida.

Es cierto que algunos consumidores de diferentes sustancias de abuso pueden llegar a dejar de usarlas de forma compulsiva por sí mismos, no obstante muchos otros consumidores conviven con este problema de una forma crónica. A pesar del deterioro que produce el uso compulsivo de una droga para la vida de una persona y a pesar de los múltiples intentos que ponen en marcha algunas personas para 'dejar' la droga, las recaídas son algo bastante habitual, incluso mucho tiempo después de cesar un uso continuado de la sustancia. Por lo tan-

to, podemos decir que la adicci n tiende a persistir. Diferentes observaciones cl nicas y experimentales se han organizado en torno a la hip tesis de que la adicci n representa una usurpaci n de los procesos neurales que en condiciones normales se encuentran implicados en la formaci n de memorias asociativas en los mecanismos de aprendizaje relacionado con el refuerzo. Una cuant a considerable de trabajos de diversos laboratorios sugieren que el sustrato subyacente al uso compulsivo y persistente de una sustancia de abuso se centrar a en modificaciones celulares y moleculares que permitir an la formaci n de memorias asociativas a largo plazo en diversos circuitos prosencef licos que reciben informaci n de las neuronas dopamin rgicas del mesenc falo (por ejemplo, la am gda, la corteza prefrontal, el n cleo accumbens, el estriado dorsal, etc.). El eje vertebral en el que se asienta esta obra es que el consumo de sustancias de abuso produce cambios celulares y moleculares en diferentes regiones de nuestro cerebro. Tal como se ha adelantado al principio, la adicci n se caracteriza por ser un estado compulsivo de uso y abuso de una droga que, a pesar de todos los intentos y tratamientos llevados a cabo para controlar su autoadministraci n, tiende a mantenerse. La adicci n a las drogas es tan persistente debido a que los mecanismos cerebrales subyacentes a sta utilizan los procesos neurales que est n implicados en situaciones normales en el aprendizaje relacionado con el refuerzo. Este tipo de aprendizaje tiene una importancia extraordinaria para la supervivencia y perpetuaci n de la especie. Imaginemos que vamos por la selva amaz nica y estamos buscando comida. Por casualidad nos topamos con un arbusto que tiene unas flores grandes y rojas que no parecen ser comunes por esa zona. Exploramos el arbusto y observamos que detr s de las hojas se encuentran unos frutos ovalados de color canela que resultan ser deliciosos al paladar. La pr xima vez que vayamos recorriendo la selva y encontremos el arbusto de flores rojas, r pidamente nos acercaremos a recoger sus frutos. Hemos aprendido a asociar un est mulo que inicialmente para nosotros era neutro (la presencia del arbusto con flores rojas) con un refuerzo (el fruto que nos resulta tan delicioso al gusto y que apaga r pidamente nuestra sensaci n de hambre por su gran aporte cal rico). Por lo tanto, en este tipo de aprendizaje relacionamos un refuerzo con un est mulo inicialmente de valoraci n neutra para nosotros y/o con la conducta que llevamos a cabo para obtenerlo. Las drogas parecen utilizar los mecanismos neurales subyacentes a este tipo de aprendizaje. En definitiva, parece ser que las bases neurales de la persistencia de la adicci n se deben a los mecanismos celulares y moleculares que subyacen a las memorias asociativas a largo plazo en diferentes circuitos del prosenc falo que reciben conexiones de las neuronas dopamin rgicas del mesenc falo.

Numerosos datos (tanto en modelos animales como en estudios con seres humanos) apoyan la idea de que los sujetos experimentales son capaces de aprender con gran rapidez cu les son los est mulos y las claves contextuales que predicen la disponibilidad de una droga. Una vez llevados a cabo este tipo de aprendizajes, dichos est mulos son capaces de motivar por s mismos la b sque da activa de la droga. Las conductas implementadas en el repertorio habitual

de un sujeto para la obtención de una droga, con la experiencia aumentan en frecuencia. Dichas conductas muestran una fuerte presión motivacional, ya que tienden a persistir a largo plazo y presentan una tendencia a resistir cualquier interrupción sustancial y los obstáculos que se pongan en su camino. Asimismo, si el sujeto adicto tiene la posibilidad de elegir entre la droga y otros reforzadores naturales, prefiere la sustancia de abuso en detrimento de cualquier otro tipo de meta y refuerzo natural.

Tal como acabamos de ver, la adicción podrá quedar íntimamente vinculada a los cambios plásticos subyacentes a las memorias asociativas relacionadas con la experiencia que tiene el sujeto con la droga. En muchas ocasiones, personas adictas a una determinada sustancia y que llevan un largo tiempo sin consumirla, regresan a sus contextos sociales habituales y vuelven a consumir la droga. Esto se debe a que la persona es expuesta, en su nicho habitual de consumo, a claves que se encontraban inicialmente asociadas con la droga. ¿Son tan poderosos y firmes los cambios producidos en la plasticidad sináptica en regiones cerebrales clave para que produzcan las recaídas y el deseo persistente en el sujeto por la sustancia de abuso? Para poder contestar a esta pregunta, en primer lugar se repasará la organización anatómica y funcional del sistema nervioso, haciendo un especial hincapié en las células que lo componen y en las estructuras implicadas en el sustrato nervioso del refuerzo. En sucesivos apartados de este capítulo y en otros capítulos se entrará en más detalle para describir los cambios plásticos asociados a la adicción. No obstante, antes de describir estos aspectos es necesario tener presente que no todos los sujetos presentan un riesgo equivalente para ingerir drogas ni para depender de ellas. Muchos sujetos que experimentan con drogas de abuso durante largos periodos de tiempo (de forma esporádica o continuada) y no se vuelven adictos a las mismas. De igual forma, hay múltiples evidencias clínicas que ponen de manifiesto que no todos los adictos tienen la misma respuesta a los tratamientos implementados en el ámbito de la terapéutica de la adicción. Cada una de estas diferencias interindividuales parece ser un reflejo de la interacción entre múltiples factores genéticos y ambientales (Goldman y col., 2005). Teniendo presente que en la adicción existen múltiples factores subyacentes, cobra un papel especial el control epigenético, que se describirá en los capítulos 5 y 6.

En definitiva, cuando hablamos de adicción es necesario hacer referencia a un estado de uso compulsivo de una droga (autoadministración), caracterizado por una falta de control de dicho uso y por una sobrevaloración de la droga por encima de otros refuerzos y metas. Una persona adicta a una droga ve mermado todo su repertorio conductual, de tal forma que las pautas de conducta habituales son aquellas que lo dirigen a la búsqueda y administración de la sustancia en cuestión. Además, el adicto consume la droga a pesar de los efectos nocivos que ésta pueda tener sobre su salud y sobre los diferentes aspectos psicosociales de su vida. En ausencia de la droga, se manifiesta en el sujeto un deseo intenso por ésta (denominado en la literatura especializada de habla inglesa *craving*). Se puede decir que en la adicción, los efectos positivos inmediatos generan más la

conducta que las consecuencias negativas a largo plazo. Asimismo, la adicción tiende a persistir en el tiempo, de forma que las recaídas en los sujetos que llevan tiempo sin consumir la droga son algo habitual en la clínica. De igual forma, el poder gratificante de la droga explica su uso inicial pero no la pérdida de control sobre su uso, ni la persistencia que muestra. Con la adicción se da lugar una serie de adaptaciones a corto y largo plazo en el organismo de las personas. Un consumo reiterado puede generar diferentes adaptaciones homeostáticas relacionadas con la dependencia y los síntomas asociados a la retirada de la sustancia (no obstante, que una droga sea adictiva no queda delimitado a su capacidad de generar sensibilización, tolerancia o abstinencia). Por otro lado, el consumo de la droga también puede producir adaptaciones y cambios en los mecanismos de plasticidad sináptica en diferentes regiones y circuitos neurales inervados por las neuronas dopaminérgicas del mesencéfalo. En relación a este último aspecto, cobran una importancia crítica todos los datos vinculados al procesamiento neural de la información reforzante y al aprendizaje relacionado con el refuerzo, donde los estímulos asociados a la droga (sean sensoriales, interoceptivos o contextuales) adquieren gradualmente más control sobre la conducta de la persona. Un último aspecto a tener presente en relación a la adicción es que existen diferencias individuales muy marcadas en el tipo de uso, la persistencia y diferentes aspectos cardinales del proceso, con lo cual nos encontramos delante de una problemática social donde participan un conjunto heterogéneo de factores biológicos, sociales, contextuales, etc. A lo largo del libro, se intentará definir estos aspectos, analizando las interacciones que entre ellos tienen lugar.

2. Estados motivacionales y adictivos

Dado que en la naturaleza existen interacciones muy complejas entre el organismo y el ambiente, no es extraño pensar que el refuerzo y la motivación constituyan dos procesos de gran importancia biológica en las especies, en un intento de fomentar su bienestar y procurar su supervivencia. El estudio biológico de la motivación ha llevado a definirla como el conjunto de factores neuronales y fisiológicos que inician, sostienen y dirigen una determinada conducta. Teniendo en cuenta que el entorno es cambiante, el animal debe adaptarse para poder mantener la homeostasis corporal. Los procesos reguladores de la misma integran respuestas endocrinas, autonómicas y conductuales, referidas tanto a estímulos internos (como un déficit de glucosa en la sangre), como externos (como puedan serlo el olor o la vistosidad de un alimento determinado). Los mecanismos reguladores fisiológicos, que intentan paliar las alteraciones en condiciones

internas, así como velar por la supervivencia del individuo y la continuidad de su especie, tienen tres funciones fundamentales: 1) Dirigir la conducta hacia un objetivo específico, 2) Organizar secuencias conductuales dirigidas a una finalidad y 3) Incrementar el nivel general de arousal con el fin de mejorar la ejecución en el sujeto. Tanto el control de la conducta como el mismo control de las funciones vegetativas requieren la extracción de la información reforzante de una gran variedad de estímulos y situaciones: información relativa a la presencia y al valor de los refuerzos por el sujeto, a su predictibilidad y accesibilidad y a los gastos asociados a su consecución (relación coste/beneficio). Los sistemas cerebrales del refuerzo constituyen un importante componente de la motivación, puesto que la mayoría de las sustancias adictivas actúan sobre las vías neurales que mediatizan las conductas motivadas por la supervivencia del animal. La estimulación eléctrica de los lugares del cerebro donde interactúan muchas de las drogas de abuso se muestra como refuerzo, dado que es capaz de evocar estados motivacionales determinados y de activar los sistemas neurales que, por norma general, están involucrados en los estímulos reforzantes “naturales”. Por lo tanto, se debe entender el fenómeno de la adicción dentro del marco de las conductas motivadas.

Llegados a este punto cabría cuestionarse en relación a las drogas, si todas las adaptaciones que provoca su uso son homeostáticas o bien si cabrían adaptaciones relacionadas a los procesos de plasticidad cerebral. Hemos de partir del hecho de que el procesamiento de la información reforzante es harto complejo y que por tanto no podrá únicamente asentarse sobre adaptaciones meramente homeostáticas. A lo largo de este capítulo y en capítulos sucesivos se intentará describir todos los tipos de adaptaciones que podrán asociarse a la adicción.

3. Adicción, plasticidad sináptica, aprendizaje y memoria.

En los últimos años hay una gran amalgama de trabajos experimentales y clínicos que ponen de manifiesto que las drogas de abuso pueden utilizar los mecanismos de plasticidad cerebral en los circuitos neurales implicados en el refuerzo. Algunos autores sugieren que la adicción representa una forma potente y patológica de aprendizaje y memoria (Hyman y Malenka, 2001; Hyman y col., 2006; Kauer, 2004; Kauer y Malenka, 2007; Kelley, 2004; Montague y col., 2004). Tal como veremos a lo largo del libro, los circuitos cerebrales subyacentes a la adicción son muy complejos, no obstante los sistemas dopaminérgicos mesolímbico y mesocortical son dos piezas claves del rompecabezas que intenta

dilucidar las claves anatómicas de la adicción. En la definición de lo que es adicción hay un conjunto de ejes vertebrales que configuran algunos de los aspectos críticos: la falta de control en la autoadministración de la droga, la persistencia, el deseo por la sustancia, la abstinencia que se produce después de la interrupción de su administración tras una historia de consumo previo y la recaída que puede producirse, incluso meses después de no tener contacto con la sustancia de abuso. Hoy en día, hay suficientes indicios experimentales que nos permiten asegurar que existe una relación entre las sustancias de abuso y la plasticidad sináptica en diferentes regiones cerebrales que podría explicar la génesis y desarrollo de estos aspectos críticos.

La adicción queda muy ligada a diferentes modificaciones en los mecanismos de aprendizaje y memoria y en la plasticidad subyacente a éstos en relación al uso de la sustancia. Numerosas evidencias demuestran que personas que habrían estado mucho tiempo sin consumir una sustancia de abuso, cuando se encuentran en situaciones donde el acceso a la misma puede verse facilitado, o bien son expuestas a claves previamente asociadas a la droga, es bastante probable que se dé una recaída. El riesgo a las recaídas puede persistir durante muchos años, ¿cómo es posible? Tendrá que existir algún mecanismo celular y molecular modificado en el cerebro de un adicto para que pudiera explicar esta persistencia a largo plazo. Otro aspecto muy interesante en relación a la adicción es la liberación de dopamina en los sistemas mesolímbico, mesocortical y nigroestriado. Parece ser que los episodios repetidos de liberación de dopamina pueden consolidar las conductas de autoadministración de la droga y convertirlas en un uso compulsivo a largo plazo. La compulsividad es uno de los rasgos vertebrales que caracterizan la adicción. En tercer lugar, durante la adicción se da lugar a una serie de asociaciones entre diferentes estímulos con las sustancias de abuso. Estos estímulos se convierten en claves que predicen la droga y que pueden explicar diferentes estados motivacionales y emocionales del sujeto. Los estímulos asociados a una droga terminan por controlar la conducta de un adicto. Para poder entender la persistencia a largo plazo de las recaídas, la compulsividad en el uso de una droga y cómo los estímulos asociados a ésta pueden llegar a controlar la conducta de un adicto es necesario profundizar en los mecanismos de plasticidad sináptica y neural. Parece ser que diferentes mecanismos de señalización intracelular pueden generar formas de plasticidad sináptica y neuronal capaces de convertir las señales inducidas por la droga (por ejemplo, la liberación de dopamina en diferentes regiones) en alteraciones a largo plazo en la función cerebral (Hyman y col., 2006).

En definitiva, todo apunta a pensar que el uso compulsivo que los adictos muestran por las sustancias de abuso, la persistencia de la adicción y las asociaciones entre diferentes estímulos contingentemente relacionados que explican algunos aspectos fundamentales de las recaídas, podrían estar relacionados con diversos mecanismos moleculares y celulares subyacentes a memorias asociativas a largo plazo en diferentes circuitos prosencefálicos inervados por las neuronas dopaminérgicas del mesencéfalo.

La adicción no es un fenómeno inmediato que pueda inducirse de forma instantánea después de la exposición a la droga. La adicción implica adaptaciones neurales múltiples y complejas que se desarrollan en función de diversas ventanas temporales con un curso diferencial que puede ir desde horas hasta días y meses. Por ejemplo, en las respuestas conductuales que se producen tras las exposiciones iniciales a la droga parecen estar implicados cambios plásticos en el área tegmental ventral que inducen adaptaciones a largo plazo en las regiones inervadas por las neuronas dopaminérgicas de esta región del mesencéfalo (Kauer, 2004). Por el contrario, los cambios plásticos en el estriado dorsal, en el núcleo accumbens y en la corteza prefrontal (entre otras regiones) parecen estar implicados en la formación de asociaciones persistentes a largo plazo entre la droga y diferentes claves internas y/o externas asociadas de forma contingente con la experiencia (Hyman y Malenka, 2001; Hyman y col., 2006; Kauer y Malenka, 2007; Kelley, 2004; Montague y col., 2004). Estudios con técnicas de neuroimagen han mostrado que los estímulos que se asocian de forma contingente con la experiencia relacionada con la droga son capaces de poner en marcha de una forma muy potente diversos efectos cognitivos y emocionales en personas adictas (Baler y Volkow, 2006).

Algunos autores sugieren que diferentes sustancias de abuso comparten los mismos mecanismos celulares y moleculares subyacentes a las adaptaciones cerebrales producidas en los procesos de adicción (Hyman y Malenka, 2001; Hyman y col., 2006; Kauer y Malenka, 2007). Dichas adaptaciones pueden implicar diferentes aspectos que van desde cambios en la morfología y excitabilidad de la membrana hasta modificaciones en la transcripción genética. Para poder poner en marcha este tipo de neuroadaptaciones es necesario acudir a los mecanismos de plasticidad sináptica. Tal como hemos visto hasta el momento, la hipótesis central en la que se basan la mayoría de las argumentaciones tratadas en este libro es que las sustancias de abuso inducen cambios a largo plazo en la conducta de las personas adictas al alterar la función sináptica y los mecanismos de plasticidad en diferentes regiones cerebrales críticas en el procesamiento de la información reforzante. Se ha podido comprobar que las cascadas moleculares de señalización y comunicación celular implicadas en diferentes modelos experimentales de plasticidad sináptica también están implicadas en los mecanismos subyacentes a la adicción (Kelley, 2004). De forma añadida, existen múltiples evidencias que relacionan varios modelos conductuales de diferentes rasgos vertebrales que definen la adicción con modificaciones en la plasticidad sináptica en áreas cerebrales que procesan diversos aspectos relacionados con el refuerzo.

Las primeras evidencias que llevaron a pensar que había un nexo de unión muy importante entre adicción, memoria y plasticidad sináptica provienen de las observaciones realizadas con manipulaciones del sistema de neurotransmisión glutamatergico (Kalivas y col., 1993; Karler y col., 1989; Schenk y col., 1993). De esta forma, se ha podido comprobar que el bloqueo de los receptores NMDA del glutamato además de deteriorar la ejecución de los sujetos experimentales en diferentes tareas de aprendizaje (para una revisión ver Morris,

2006) también impiden las adaptaciones conductuales subyacentes a la adicción (autoadministración de la droga, sensibilización conductual, preferencia de lugar condicionada, etc.). Esta primera aproximación sugiere que en la adicción a las drogas estaban implicados los mismos procesos que en el almacenamiento de la información aprendida (consolidación de la memoria). Posteriormente, se pudo comprobar la existencia de un efecto diferencial en función de la región donde quedaba alterada la función glutamatergica. De este modo, se pudo evidenciar que el bloqueo específico de los receptores NMDA en el área tegmental ventral sin afectar a los receptores en el núcleo accumbens impide de una forma efectiva tanto la sensibilización conductual como la preferencia de lugar condicionada (Harris y Aston-Jones, 2003; Harris y col., 2004). De esta forma, parece ser que el sistema de neurotransmisión glutamatergico podrá tener una implicación cardinal en el desarrollo de la adicción. Además, el bloqueo del receptor NMDA no imposibilita las reacciones locomotoras agudas tras la administración de sustancias psicoestimulantes, como la cocaína y la anfetamina, sino suprime la sensibilización que sucede con la exposición repetida a estas sustancias. Teniendo presente que los mecanismos sinápticos que dependen de la función del receptor NMDA del glutamato son críticos para diferentes formas de memoria y aprendizaje (Morris, 2006), algunos autores sugieren que el aprendizaje asociativo debería ser esencial para el desarrollo inicial de la adicción (Kauer y Malenka, 2007).

En definitiva, parece muy clara la existencia de una relación entre los mecanismos de plasticidad sináptica inducidos por los sistemas de neurotransmisión glutamatergica en los sistemas dopaminérgicos del sistema mesolímbico y las respuestas conductuales que se muestran en la adicción a las sustancias de abuso (Kalivas, 2004; Wolf, 1998). En los capítulos 5 y 6 se llevará a cabo una descripción más específica de la relación existente entre adicción, memoria, procesamiento de la información reforzante y plasticidad sináptica.

4. Adaptaciones a corto y a largo plazo.

En 1969, la Organización Mundial de la Salud (OMS) definió la dependencia de las drogas como un “estado psicológico a veces físico” (derivado del consumo de una droga), caracterizado por respuestas conductuales con un alto grado de compulsividad con el fin de poder experimentar sus efectos psíquicos y, en ocasiones, para evitar las consecuencias de su ausencia. En base a esta definición, una sustancia de abuso puede definirse como aquella sustancia de la que se hace un uso recreativo, a pesar de los potenciales efectos perniciosos que pueda suponer para el organismo. La adicción a una sustancia, por lo tanto, se carac-

teriza por un uso compulsivo de la misma, con un alto deseo de hacerlo y por la aparición de síntomas objetivos que siguen a la finalización del consumo de la misma.

Hoy en día la mayor parte de las proteínas cerebrales implicadas en los efectos de las drogas de abuso han sido identificadas y clonadas, de manera que se conoce la información relacionada con el receptor sobre el que actúan y sobre el sistema de neurotransmisión que mimetizan. El punto común de las sustancias de abuso es que aumentan los niveles de dopamina en el estriado ventral.

Droga	Mecanismo sobre el que actúa	Sistema de neurotransmisión implicado
Psicoestimulantes		
Anfetamina	Transportador dopamina (transporte reverso)	Dopamina
Cocaína	Transportador dopamina (antagonista)	Dopamina
Opiáceos	Agonista receptores μ y δ	Opiáceos endógenos
Alcohol	Agonista GABA _A y antagonista NMDA	Aminoácidos
Nicotina	Agonista α_7 , β_4 y nicotínico	Acetilcolina
Marihuana	Agonista CB ₁	Anandamida

Interacciones iniciales de diferentes drogas con el sistema nervioso.

A parte de estas interacciones iniciales de la droga con el sistema nervioso, otro paso importante en el estudio y demarcación de la adicción ha sido la identificación de los mecanismos conductuales, emocionales y motivacionales que ocurren después de que la droga se une sobre el mecanismo en el que actúa poniendo en marcha una cascada intracelular determinada. Diferentes trabajos se han centrado en el estudio de cómo las drogas afectan sobre la comunicación neural a corto plazo y de cómo el sistema nervioso se adapta a la administración repetida de una droga. Tanto a partir de trabajos llevados a cabo con diferentes modelos animales como aquellos realizados en base a datos clínicos se ha podido comprobar que la adicción implica un conjunto de adaptaciones que incluyen tanto adaptaciones homeostáticas como adaptaciones subyacentes a procesos asociativos y plásticos a largo plazo.

4.1 Farmacocinética y cambios fisiológicos con el uso de las drogas.

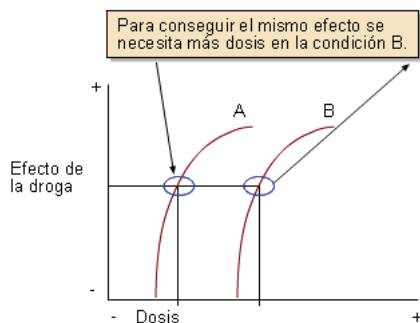
La farmacocinética es la rama de la Farmacología que estudia la trayectoria de los fármacos dentro del organismo vivo: los mecanismos de administración y absorción, reparto en el medio interno (sangre, linfa, secreciones), distribución en los órganos, metabolismo (bioquímico y enzimático) y excreción de los metabolitos. Las drogas se pueden administrar y absorber de diferentes maneras; sin embargo, una vez llegan a la sangre, para poder entrar en el sistema nervioso central deben ser capaces de atravesar la barrera hematoencefálica. Los procesos

metabólicos de las drogas se generan fundamentalmente por medio de enzimas hepáticas que estimulan la transformación de las sustancias en metabolitos inactivos. Los mecanismos de acción de las drogas son más o menos selectivos, dependiendo de la sustancia concreta que se administre.

Vía de administración:	Absorción:
Oral	→ A través de los capilares del tracto digestivo
Intravenosa	→ Pasa directamente al torrente sanguíneo
Subcutánea	→ A través del tejido graso por debajo de la piel
Intramuscular	→ A través de los capilares de los músculos
Inhalación	→ A través de los capilares pulmonares
Insuflación	→ A través de las mucosas de la nariz, boca y recto

Diferentes mecanismos de administración y absorción de las drogas psicoactivas.

La exposición repetida a una determinada sustancia puede generar los fenómenos de tolerancia y sensibilización. Con la tolerancia, se produce una reducción de la sensibilidad a la droga; es decir, se necesita más cantidad de droga de la requerida al inicio del consumo, con el fin de producir el mismo efecto. El mecanismo de producción de la tolerancia se puede deber o bien a cambios funcionales en los lugares de unión de la sustancia (por ejemplo, disminución del número de receptores), o bien a un aumento de la capacidad del organismo para metabolizarla y eliminarla. Los efectos de la tolerancia se pueden condicionar al lugar donde, por norma general, se administra la sustancia, y se presentan de manera completa sólo cuando la droga se administra en este contexto.

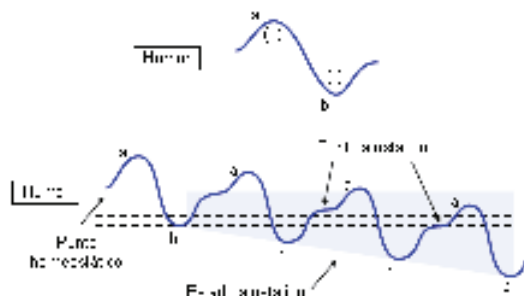


La tolerancia produce un desplazamiento de la curva dosis-respuesta hacia la derecha: con el uso sostenido de una sustancia (B) se necesitan dosis más altas para conseguir el mismo efecto; el cual, al inicio del consumo (A), era generado por dosis inferiores.

En 1982, Siegel y colaboradores administraron a un grupo de ratas heroína de manera continuada y siempre en el mismo contexto experimental. En la fase de prueba, se dividió la muestra en dos subgrupos y se administró la misma cantidad de heroína a cada rata; sin embargo, en uno de los subgrupos se hizo en

el lugar habitual y en el otro dentro de un nuevo entorno. Estos autores observaron que murieron muchas más ratas tolerantes a la heroína administrada en un nuevo contexto. En base a estos trabajos, se pudo comprobar que los efectos de tolerancia llegan a su máximo nivel de manifestación cuando la sustancia de abuso se administra en el mismo contexto en que se había usado previamente. A este tipo de tolerancia se le denomina tolerancia condicionada, y en palabras del propio Siegel a las respuestas opuestas a los efectos de la droga, respuestas de compensación condicionadas. De esta forma, según esta teoría, cuando se usa una droga de forma repetida en un determinado ambiente (situación), el contexto de uso elicit de forma gradual una serie de respuestas en el organismo que tienen como finalidad contrarrestar los efectos de la sustancia, generando un estado de menor sensibilidad a la droga.

La sensibilización se caracteriza por el hecho de que el consumo reiterado de una sustancia genera un aumento de la sensibilidad a efectos de la misma. Por su parte, el síndrome de abstinencia es el estado generado en el organismo por la retirada de la droga. Por norma general, se caracteriza por producir los efectos fisiológicos contrarios a la administración de la misma, además de todo un conjunto de síntomas emocionales y motivacionales (anhedonia, disforia, etc.). El organismo establece mecanismos compensatorios para evitar una excesiva toxicidad con la ingestión de la sustancia. Si retiramos la droga, el organismo se encuentra bajo los efectos de dichos mecanismos, generando las consecuencias del síndrome de abstinencia. Ante la presencia de una droga, el organismo concibe mecanismos compensatorios para evitar los posibles efectos tóxicos de la sustancia. En relación a las teorías basadas en los trabajos de Siegel, si un contexto puede elicit respuestas de compensación condicionadas, cuando se retira la droga la misma situación de uso habitual de la sustancia en cuestión debería inducir efectos opuestos a los de la droga (efectos de abstinencia condicionados). No obstante, hemos de tener presente que en muchos casos, los estmulos asociados a la experiencia de una droga pueden producir respuestas similares a las de la droga (Ramsay y Woods, 1997).



Algunos teóricos sugieren que la adicción a una sustancia se ha de circunscribir en relación a las teorías de reforzamiento negativo, donde un aspecto cardinal son los síntomas emocionales y motivacionales que aparecen con la retirada de la droga después de un uso continuado. La evitación de dicho estado podrá (según estas teorías) podrá explicar la adicción (Koob y Le Moal, 2006)

A lo largo de los siguientes puntos se intentará profundizar en todos los cambios a corto y a largo plazo que producen las sustancias de abuso en nuestro organismo.

4.2 Sensibilización motivacional y conductual.

Es posible definir la sensibilización como el escalamiento gradual de la respuesta motivacional y conductual a una dosis fija de una sustancia de abuso (Kauer y Malenka, 2007). Dentro de este mecanismo podemos distinguir dos aspectos cardinales en relación a la adicción: (1) la sensibilización puede mantenerse durante semanas y meses después de la finalización de la exposición a la droga, (2) múltiples sustancias de abuso generan sensibilización. La sensibilización conductual se ha asociado con un aumento de la actividad locomotora inducida por la administración de la droga (Kalivas y Stewart, 1991), mientras que la sensibilización motivacional queda relacionada con el aumento de las propiedades reforzantes de la droga (Robinson y Berridge, 1993). El papel del receptor NMDA del glutamato en los sistemas dopaminérgicos mesolímbicos parece ser fundamental para poder explicar la sensibilización y las adaptaciones neurales que llevan a un sujeto a ser adicto (Wolf, 1998). Múltiples evidencias experimentales ponen de manifiesto que el área tegmental ventral se encuentra implicada en la puesta en marcha de la sensibilización, mientras que el núcleo accumbens parece ser crucial para su expresión pero no para su inicio.

4.3 Tolerancia y dependencia.

Con la administración repetida de una droga pueden darse lugar una serie de adaptaciones homeostáticas en diferentes circuitos y poblaciones celulares, conllevando la presencia de tolerancia y dependencia (Nestler y Aghajanian, 1997). Es necesario destacar que a pesar de que algunos autores sugieren que los cambios plásticos a largo plazo que producen las sustancias de abuso actúan a través de mecanismos moleculares comunes (los mismos que se encuentran implicados en los mecanismos de aprendizaje y memoria), las manifestaciones precisas de la tolerancia y la dependencia difieren marcadamente en función de la sustancia de abuso de la que se trate. En función de los mecanismos de sensibilización molecular específicos puestos en marcha por la droga en diferentes poblaciones celulares y en función de los patrones de expresión de los receptores de la droga, nos encontraremos con diferentes aspectos claramente diferenciales en relación a la tolerancia y dependencia de cada droga específica.

La tolerancia, por lo tanto, implica un estado de menor sensibilidad a la droga, producido como resultado de la exposición repetida a la misma. Se ha podido comprobar que la administración repetida de una droga puede conllevar al desarrollo de tolerancia a unos efectos y no para otros. Incluso, en algunos casos, puede sobrevenir una tolerancia a algunos de los efectos de la sustancia de abuso al mismo tiempo que incrementa la sensibilidad a otros efectos de la misma sustancia. En algunas ocasiones la administración repetida de una determinada sustancia puede generar tolerancia a otras sustancias que utilizan el mismo mecanismo de actuación. En este caso, nos encontramos dentro de lo que se denomina tolerancia cruzada. Algunos trabajos experimentales han sugerido que en algunos casos solamente se produce tolerancia a los efectos de la droga que se experimentan (tolerancia contingente a la droga). Y, retomando los trabajos de Siegel, la tolerancia también puede condicionarse en función del contexto de uso de la droga.

Por lo que se refiere a la dependencia, la administración repetida de una droga induce alteraciones fisiológicas de células y circuitos neuronales, como un intento de compensación de los efectos que produce la droga en el organismo. Cuando se deja de administrar la droga, aparecen los síntomas característicos de la retirada de la misma: el síndrome de abstinencia. Al igual que la tolerancia, los síntomas que aparecen con la retirada de la droga dependen de las adaptaciones sinápticas y fisiológicas específicas que produce la droga en cuestión y de donde se producen dichas adaptaciones. Con lo cual, no es de extrañar que los síntomas que aparecen con la retirada de la droga varíen sustancialmente con cada sustancia de abuso. Por ejemplo, los que los síntomas que aparecen con la retirada de alcohol pueden incluir temblores, convulsiones, peligrosas subidas de tensión, etc., mientras que los síntomas que aparecen con la retirada de opiáceos, como la heroína, se parecen más a los síntomas de una gripe con fuertes dolores abdominales. En relación a los estimulantes como las anfetaminas y la cocaína, su retirada a penas produce una sintomatología física destacable. Otra característica importante a destacar, es que la mayoría de sustancias de abuso tienen en común que su retirada puede implicar el desarrollo de disforia y anhedonia (síntomas emocionales de la retirada) y de un deseo intenso por la droga (síntomas motivacionales de la retirada, *-craving-*). De todas formas la severidad y el grado de los síntomas motivacionales y emocionales de la retirada de una droga varían enormemente en función de diferencias individuales. La dependencia y el síndrome de abstinencia se han considerado clásicamente como los síntomas capitales de la adicción. No obstante, hoy en día parece haber un acuerdo en la comunidad científica para no considerarse tales aspectos como necesarios o suficientes para hablar de adicción (O'Brien y col., 1998). Por ejemplo, se ha podido comprobar en las unidades de tratamiento del dolor oncológico que resulta habitual observar dependencia y síntomas asociados con la retirada de la morfina en pacientes tratados (Jage, 2005). No obstante, estos pacientes no presentan compulsión en el uso de la droga. Lo mismo ocurre con las benzodiacepinas en el tratamiento de diferentes trastornos de ansiedad, tal

como se comentar al final del libro. De igual forma, es importante señalar que en adictos a estimulantes como la cocaína y la anfetamina se puede observar un marcado uso compulsivo con un historial amplio de recaídas, sin necesidad de observar síntomas evidentes y significativos asociados a la retirada de la sustancia estimulante. Es cierto que para algunas drogas como el alcohol, la heroína o el tabaco, puede resultar evidente la contribución de la evitación de los síntomas asociados a la retirada de la droga como un factor importante para continuar usando la droga. No obstante, no explicar la persistencia de la adicción ni el alto riesgo en recaídas que muestran las personas adictas, incluso años después del cese de la administración de la sustancia (y por lo tanto, sin la necesidad de evitar ningún síntoma asociado a la retirada de la droga).

4.4 Adaptaciones a largo plazo.

Múltiples evidencias experimentales sugieren que detrás del uso persistente y compulsivo de una droga, el principal sustrato neuronal no puede circunscribirse a las adaptaciones homeostáticas que dan lugar a la tolerancia, la dependencia y los síntomas asociados a la retirada de la droga. Lo que verdaderamente explicar la persistencia y la compulsión en el uso de una droga, son los procesos de memoria asociativa a largo plazo que ocurren en diferentes circuitos neuronales que reciben inervación de las neuronas dopaminérgicas del mesencéfalo (Berke y Hyman, 2000; Everitt y Robbins, 2005; Hyman y col., 2006; Kauer y Malenka, 2007; Robbins y Everitt, 2002). Se ha de tener presente que el uso de una sustancia de abuso (incluido el uso en las recaídas tiempo después del cese y retirada de la droga) suele estar precedido en muchas ocasiones por claves que previamente se habrán asociado de forma contingente con la droga. Estas claves asociadas a la experiencia relacionada con la droga pueden incluir estímulos contextuales (lugar donde habitualmente se administra la sustancia, etc.), estímulos interoceptivos (sensaciones corporales, síntomas asociados a la retirada de la droga, etc.) y estímulos sensoriales (parafernalia del uso de la droga, personas, etc.). En diferentes modelos animales se ha demostrado que a re-exposición a pequeñas dosis de la droga y a estímulos que predicen su aparición, produce un restablecimiento más fuerte del uso de la sustancia que los propios síntomas asociados a su retirada (Stewart y Wise, 1992). De igual forma, se ha podido comprobar tanto en humanos (O'Brien y col., 1998) como en animales (Semenova y Markou, 2003), que las respuestas condicionadas a las claves que se

habían asociado previamente con la droga, pueden apreciarse después de que los síntomas asociados con la retirada de la droga hayan remitido. Este tipo de respuestas muestran patrones diferenciales en el ser humano y en los modelos animales analizados. En el caso de la rata las respuestas condicionadas se basan en repertorios conductuales de búsqueda de la droga, mientras que en los seres humanos este tipo de respuestas se encuentran íntimamente asociadas al deseo intenso por la droga o también conocido en la literatura especializada de habla inglesa como *craving*¹. Otro tipo de respuesta condicionada común que aparece tanto en animales como en el ser humano es la activación de los sistemas de *arousal*² (o sistemas de inactivación cortical inespecífica). Además de las respuestas comentadas, se ha podido comprobar que las claves y estímulos que se han asociado previamente con una droga pueden generar en los sujetos adictos en condiciones de laboratorio un fuerte impulso por la droga y una alta reactividad automática (Boston y col., 2002).

Para poder explicar la persistencia de la adicción y el alto riesgo de recaídas existente tiempo después de la retirada de la droga, las adaptaciones que tengan lugar en el sistema nervioso tienen que darse a largo plazo. Los mecanismos de la memoria a largo plazo (al contrario que muchas de las adaptaciones homeostáticas) pueden perdurar durante años, incluso durante toda la vida de la persona. No obstante, es necesario tener presente que la relevancia que puedan tener estas adaptaciones a largo plazo en los mecanismos de plasticidad cerebral subyacentes a la adicción, no excluye a las adaptaciones homeostáticas más duraderas en la explicación de algunos de los aspectos vertebrales de la adicción. Se ha podido comprobar que las adaptaciones homeostáticas más duraderas también podrán participar en la persistencia de la adicción, ya que, por ejemplo, la administración de cocaína es capaz de inducir la remodelación de la cromatina, generando cambios persistentes en la expresión de múltiples genes (Kumar y col., 2005). De todas formas, es difícil discernir en este caso, si este tipo de adaptación queda más ligado a la homeostasis o a los cambios plásticos relacionados con los mecanismos de consolidación de la memoria. De este modo, la remodelación en la cromatina tanto podrá participar en la consolidación de las memorias asociativas relacionadas con la experiencia de la droga como también en la dependencia y en los síntomas que aparecen con la retirada de la droga.

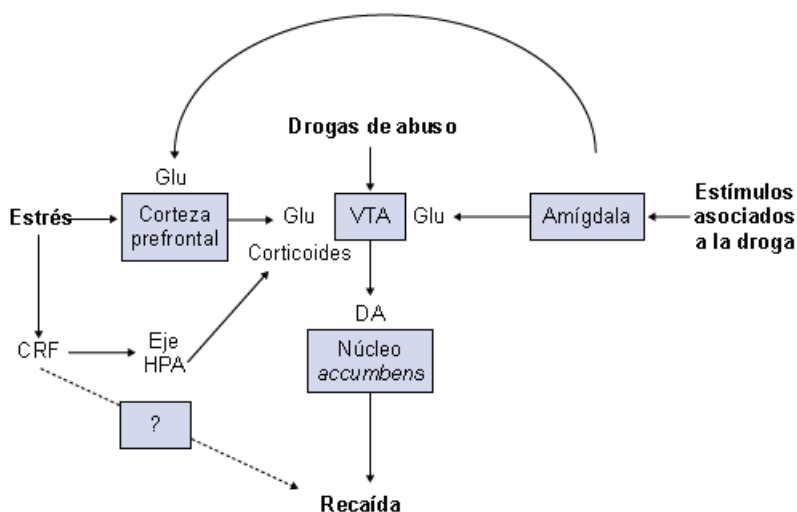
4.5 Estrés y adicción.

1. A lo largo del libro se utilizará el término original inglés.

2. La palabra *arousal* no está registrada en el Diccionario de la Lengua Española de la *Real Academia Española*, con lo cual nos remitiremos al término original en inglés.

En la parte final del libro se dedicarán algunos apartados a explicar la respuesta de estrés y las bases biológicas de los trastornos de ansiedad. ¿Por qué en un libro de drogas es necesario hablar del estrés y de la ansiedad? Existe una relación muy fuerte entre estrés, ansiedad y adicción. Para poder entender los mecanismos subyacentes a la adicción, es necesario tener una descripción más o menos específica de la respuesta de estrés y de las estructuras y circuitos que la controlan y que su disfunción puede implicar la génesis de algunos trastornos de ansiedad.

En diferentes modelos animales y en seres humanos, se ha podido comprobar que el estrés es capaz de provocar el restablecimiento del uso de la droga (Marinelli y Piazza, 2002; Shaham y col., 2000). Algunos autores sugieren que los mecanismos subyacentes a las recaídas inducidas por el estrés podrían implicar la activación de los circuitos nerviosos del refuerzo y podrían parecerse más a una re-exposición a la droga que a los síntomas asociados a la retirada de la misma (Hyman y col., 2006). Hoy en día, sabemos que el estrés puede activar el sustrato nervioso del refuerzo actuando mediante la liberación de glucocorticoides, adrenalina, hormona liberadora de corticotropina (CRH), opiáceos endógenos, etc. No obstante, la implicación de los circuitos de la corteza prefrontal parece desempeñar un papel crítico (Kalivas y col., 2005; Marinelli y Piazza, 2002).



Diferentes autores (Hyman y col., 2006; Nestler, 2002), han sugerido que la respuesta de estrés podría estar relacionada con la adicción actuando a través de dos sistemas claramente diferenciados: a través de la activación del eje HPA y a través de su afectación sobre la corteza prefrontal.

Se ha podido demostrar que la liberación de glucocorticoides en situaciones de estrés puede afectar a nivel periférico y central. En el sistema nervioso central, los glucocorticoides tienen un papel fundamental en el control de la actividad del eje HPA a través de un efecto de retroalimentación negativa en la glándula pituitaria, el hipotálamo (núcleo paraventricular), el hipocampo y la corteza prefrontal (Armario, 2006).

4.6 Reacciones subjetivas, automatismos y control de la conducta.

Diferentes trabajos han mostrado que los estmulos que se asocian contingentemente con una droga, pueden producir diferentes reacciones subjetivas en adictos. Por ejemplo, se ha podido comprobar que este tipo de estmulos son capaces de inducir tanto un estado subjetivo de *craving* como de búsqueda activa de la droga en adictos a diferentes tipos de sustancias. El hecho de que una droga no se encuentre disponible para el adicto, o el hecho de que se generen obstáculos que limiten su uso ¿puede modificar de alguna forma las relaciones entre los estmulos que se asocian a la experiencia relacionada con una determinada sustancia de abuso? Imaginemos que una conocida marca de informática anuncia la puesta en el mercado de un dispositivo telefónico revolucionario que, por las características y especificaciones que parece tener, revolucionará la gestión de las comunicaciones y de los datos personales. Pasan los meses y dicho dispositivo no sale al mercado. El deseo de un 'adicto' a la tecnología por el aparato aumenta cada día que pasa. Finalmente, la empresa decide sacar a la venta el aparato por un precio bastante alto. La persona compra el teléfono. Semanas después de su adquisición, nuestro 'adicto' tiene su aparato en el escritorio de su estudio, donde casi no le presta atención. ¿Qué es lo que ha sucedido? ¿Cómo ha disminuido el deseo de la persona por el aparato, cuando verdaderamente lo ha adquirido y lo ha tenido en su poder? Realmente, el tipo de relaciones que se dan en este caso son muy complejas, e implican diferentes factores motivacionales e incentivos que configuran el acercamiento hacia un determinado tipo de estímulo en un momento dado de la vida de la persona. ¿Podrá tener alguna relación con la adicción a las sustancias de abuso? Algunos autores sugieren que el impulso subjetivo por la droga solamente se advertirá de una forma considerable en aquellas personas que encuentren dificultades para obtener la droga (Tiffany, 1990).

En diferentes modelos animales se ha podido comprobar que cuando un sujeto experimental aprende secuencias motoras complejas para obtener una meta o acceder a algún estímulo determinado, éstas suelen tender hacia un automatismo. Lo mismo ocurre en el ser humano cuando aprendemos ciertos tipos de tareas, primero prestamos una atención directa y consciente y, posteriormente, se van automatizando todas las secuencias del repertorio conductual necesario

para llevar a cabo la acción aprendida. Por ejemplo, cuando aprendemos a montar en bici, a esquiar o a conducir un coche. Todas las acciones complejas que aprendemos y que se automatizan progresivamente, todavía mantienen cierto grado de flexibilidad que nos permite poder responder ante la presencia de obstáculos imprevistos que vayan surgiendo. Las secuencias conductuales que son repetidas con frecuencia suelen tornarse automáticas. En adictos a sustancias de abuso, las conductas relacionadas con la preparación de la droga, su administración y su toma, son repetidas con gran frecuencia, de tal forma que parecen convertirse en hábitos automáticos (Berke y Hyman, 2000; Tiffany, 1990). Si el acceso a la droga resulta fácil para una persona adicta, las conductas automáticas iniciadas por estímulos determinados podrán desempeñar un papel más relevante que, por ejemplo, lo que implica un estado consciente de *craving* (Everitt y Robbins, 2005; Tiffany, 1990). De todas formas, es necesario tener presente que en la búsqueda activa de una droga por parte de un adicto pueden tener cabida diferentes aspectos claramente diferenciados. Sean los procesos conductuales automáticos iniciados por estímulos, o bien un estado de deseo consciente por la droga lo que explicaría en último término la constante búsqueda que muestran las personas adictas a las sustancias de abuso por la droga en cuestión, lo que queda claro es que la corteza prefrontal parece desempeñar un papel importante. Se ha podido comprobar que la búsqueda activa de una droga por parte de un adicto parece facilitarse mediante alteraciones de los mecanismos de control que ejercen los sistemas de la corteza prefrontal sobre la conducta. Estos sistemas de control parecen desempeñar un papel muy importante en la evitación de las conductas perniciosas para el organismo. En adictos se da una devaluación de los refuerzos naturales en relación a la droga. Dicha devaluación podrá explicarse por esta implicación de la corteza prefrontal en los mecanismos subyacentes a la adicción (Montague y col., 2004). No obstante, algunos autores sugieren que uno de los efectos que podrán tener las sustancias de abuso es socavar la función normal de la corteza prefrontal (Paulus y col., 2005), sobre todo la corteza orbitofrontal en el control de la conducta (Schoenbaum y Roesch, 2005).

5. ¿Hay algún tipo de terapia efectiva para la cura de la adicción?

En vista a todo lo comentado hasta el momento, ¿podemos concluir que haya un tratamiento efectivo para la adicción? A pesar que tanto desde el campo de la psicología como desde el campo de la farmacología, se han intentado desarro-

llar algunas aproximaciones terapéuticas específicas (uso de terapias cognitivo-conductuales, terapias farmacológicas basadas en el principio de sustitución y en el principio de vacunación, uso de psicofármacos, etc.), hoy en día no existe un tratamiento efectivo que pueda considerarse una cura de la adicción. Hemos de tener presente que la persistencia y el riesgo de recaídas puede mantenerse a muy largo plazo, incluso años después de la retirada de la droga. Las recaídas pueden suceder después de que la persona no presente ningún síntoma asociado con la retirada de la sustancia. Además, los cambios plásticos que inducen en el cerebro las sustancias de abuso parecen ser cambios muy duraderos en el tiempo que implican modificaciones muy importantes en la maquinaria celular y en circuitos críticos en el procesamiento de la información reforzante.

6. Teorías psicobiológicas de la adicción.

El hecho de consumir una sustancia de manera sostenida en el tiempo puede llevar a la aparición de tolerancia, generando una necesidad creciente de mayores cantidades de la droga para conseguir el grado de intoxicación deseado. Asimismo, cuando cesa su consumo, puede generarse el síndrome de abstinencia característica de la droga. Según los primeros estudios que intentaron explicar la adicción dentro del marco teórico de la dependencia, cada vez que un adicto reduce el consumo de la droga, aparece el síndrome de abstinencia, que sirve de incentivo para volver a consumir la sustancia. Por ello, las teorías de la dependencia exponen que lo que mantiene el consumo de la droga es el intento de evitar la aparición de los síntomas que configuran su cuadro de abstinencia.

Las primeras teorías de la dependencia no pudieron explicar ciertos aspectos de la adicción, como por ejemplo por qué drogas como la cocaína o la anfetamina, con un alto poder adictivo, no generaban síntomas graves de abstinencia. Con el fin de solucionar estas carencias, surgieron otras teorías de la dependencia relacionadas con los procesos de condicionamiento. La teoría de la recaída expone que los estímulos contextuales, previamente relacionados con el consumo de la droga, son capaces de inducir la recaída del adicto, puesto que dichos estímulos provocan efectos condicionados opuestos a los de la droga (abstinencia condicionada). No obstante, la teoría de la recaída no ha podido responder a distintas cuestiones, como la que expone por qué tanto animales como sujetos adictos muestran preferencia por las claves contextuales relacionadas con la administración de la droga o por aquellos estímulos que predicen la presentación de la sustancia de abuso. En definitiva, la teoría de la recaída expone que el factor primordial para mantener la adicción son las respuestas compensatorias

condicionadas que generan los est mulos contextuales previamente relacionados con el consumo de la droga.

Otro grupo de teor as se encuadran dentro de la motivaci n del incentivo y de la hip tesis del incentivo positivo. D. Bindra (1968, 1978) y R.C. Bolles (1972) elaboraron el concepto de incentivo motivacional como un estado afectivo y cognitivo desencadenado por un est mulo asociado con la percepci n de un est mulo incondicionado. La motivaci n del incentivo constituye el proceso por medio del cual las respuestas de acercamiento o evitaci n son generadas por est mulos que predicen la proximidad o disponibilidad de un est mulo incondicionado, positivo o negativo. Estos conceptos generales de aprendizaje del incentivo se aplicaron al campo de las drogadicciones, generando la teor a del incentivo positivo. Seg n esta teor a, el factor precipitante de la autoadministraci n de sustancias de abuso es el anhelo por las propiedades incentivadoras positivas de las drogas. Por ello, el anhelo por las propiedades incentivadoras de una droga es importante para explicar la autoadministraci n compulsiva de la sustancia.

Autores como Di Chiara atribuyen un papel cr tico a las neuronas dopamin rgicas mesol mbicas en los procesos de aprendizaje relacionados con el refuerzo y sugieren que la drogadicci n es un trastorno de aprendizaje asociativo dependiente de los mecanismos dopamin rgicos. De acuerdo con esta hip tesis, la activaci n de la dopamina en la subregi n *shell* del *accumbens* por refuerzos naturales subyace a la habituaci n. En contraste, las drogas de abuso no tienen efectos de habituaci n, conllevando a una liberaci n de dopamina no adaptativa e incluso sensibilizada despu s de un uso repetido de la droga. Seg n este punto de vista, estas consecuencias neuroqu micas de las drogas de abuso fortalecen las asociaciones entre el refuerzo y los est mulos relacionados con la droga, lo cual constituye las bases de la conducta adictiva (Di Chiara, 1998). Muchos datos y teor as propuestas a finales del siglo pasado se centraban en la adicci n en relaci n al reforzamiento positivo y a las propiedades hed nicas que ten an las sustancias de abuso (Wise y Bozarth, 1981). La adicci n llegaba en el momento en que las drogas eran capaces de generar un estado de placer (un estado afectivo positivo de euforia). No obstante, hoy en d a contamos con diferentes datos experimentales que sugieren que los efectos hed nicos de las sustancias de abuso pueden desarrollar tolerancia tras una administraci n continua. Adem s, se ha podido comprobar que la droga puede usarse en ausencia del estado subjetivo de euforia.

Una teor a muy influyente en la Psicobiolog a de la adicci n ha sido la teor a de la sensibilizaci n del incentivo. En 1993, K.C. Berridge y T.E. Robinson, de la Universidad de Michigan, describieron la teor a de la sensibilizaci n del incentivo para explicar los mecanismos subyacentes a la adicci n. Estos autores exponen que con el consumo de una sustancia, el valor del incentivo positivo de la misma incrementa; es decir, se genera una sensibilizaci n de las propiedades incentivadoras positivas de la droga. Para estos autores, es m s importante el placer anticipatorio que se produce antes del consumo de la droga, que el

placer de la conducta consumatoria; puede tenerse una tolerancia a los efectos placenteros de la droga, pero tener un alto deseo por consumir aquella sustancia. K.C. Berridge y T.E. Robinson exponen que los procesos de atribución de la saliencia incentiva son aquellos que transforman lo que el sujeto percibe como un estímulo de su apetencia y gusto en aquello que es buscado y capaz de provocar conductas dirigidas a su consecución (Berridge y Robinson, 1993). Según estos autores, los sistemas dopaminérgicos mesolímbico, mesocortical y nigroestriado parecen mediatizar la atribución de la saliencia incentiva a los refuerzos, por medio de la modulación de sus valores motivacionales de una manera claramente diferenciada de los procesos de activación hedónica y de los procesos de aprendizaje asociativo del refuerzo. Teniendo en cuenta esta hipótesis, los sistemas dopaminérgicos no son necesarios para los efectos placenteros de los refuerzos o para mediatizar las asociaciones predictivas implicadas en los procesos de aprendizaje del refuerzo. No obstante, estas neuronas son muy importantes para las atribuciones de saliencia incentiva dentro de las representaciones neurales de los estímulos relacionados con refuerzos primarios. En definitiva, según K.C. Berridge y T.E. Robinson, la saliencia incentiva constituye un componente distintivo de la motivación y el refuerzo.

A lo largo del libro el marco teórico seleccionado para exponer y analizar los diferentes resultados de la literatura sobre adicción se centra en que algunos aspectos vertebrales que la definen se pueden explicar en función de los mecanismos que operan en la consolidación de las memorias a largo plazo sobre la experiencia de la droga. De esta forma, el uso compulsivo que los adictos muestran por las sustancias de abuso, la persistencia de la adicción y las asociaciones entre diferentes estímulos contingentemente relacionados que explican algunos aspectos fundamentales de las recaídas, podrán estar relacionados con diversos mecanismos moleculares y celulares subyacentes a memorias asociativas a largo plazo en diferentes circuitos críticos en el procesamiento de la información reforzante. Por este motivo, en diferentes capítulos se mostrará un paralelismo entre los mecanismos subyacentes a la adicción y los mecanismos subyacentes a los procesos de aprendizaje y memoria, incluso analizando datos que demuestran que la activación del sustrato nervioso del refuerzo es capaz de facilitar de una forma muy potente la consolidación de diferentes formas y sistemas de memoria.

Capítulo 2.

El cerebro como blanco de las drogas.

El eje vertebral en el que se asienta este capítulo es que el consumo de sustancias de abuso produce cambios celulares y moleculares en diferentes regiones de nuestro cerebro. Tal como se ha definido en la introducción, la adicción se caracteriza por ser un estado compulsivo de uso y abuso de una droga. A pesar de todos los intentos y tratamientos llevados a cabo para controlar la autoadministración de la droga, la adicción tiende a mantenerse. La adicción a las drogas es tan persistente debido a que los mecanismos cerebrales subyacentes a esta utilizan los procesos neurales que están implicados en situaciones normales en el aprendizaje relacionado con el refuerzo. Este tipo de aprendizaje tiene una importancia extraordinaria para la supervivencia y perpetuación de la especie. Imaginemos que vamos por la selva amazónica y estamos buscando comida. Tal como hemos comentado al inicio del libro, imaginemos que por casualidad nos topamos con un arbusto que tiene unas flores grandes y rojas que no parecen ser comunes por esa zona. Exploramos el arbusto y observamos que detrás de las hojas se encuentran unos frutos ovalados de color canela que resultan ser deliciosos al paladar. La próxima vez que vayamos recorriendo la selva y encontremos el arbusto de flores rojas, rápidamente nos acercaremos a recoger sus frutos. Hemos aprendido a asociar un estímulo que inicialmente para nosotros era neutro (la presencia del arbusto con flores rojas) con un refuerzo (el fruto que nos resulta tan delicioso al gusto y que apaga rápidamente nuestra sensación de hambre por su gran aporte calórico). Por lo tanto, en este tipo de aprendizaje relacionamos un refuerzo con un estímulo inicialmente de valoración neutra para nosotros y/o con la conducta que llevamos a cabo para obtenerlo. Las drogas, por lo tanto, parecen utilizar los mecanismos neurales subyacentes a este tipo de aprendizaje. Parece ser que las bases neurales de la persistencia de la adicción se deben a los mecanismos celulares y moleculares que subyacen a las memorias asociativas a largo plazo en diferentes circuitos del prosencéfalo (por ejemplo, la corteza prefrontal, el núcleo accumbens, la amígdala y el estriado dorsal) que reciben conexiones de las neuronas dopaminérgicas del mesencéfalo. En definitiva, la adicción parece ser causada, como mínimo

en parte, por los cambios plásticos subyacentes a las memorias asociativas relacionadas con la experiencia que tiene el sujeto con la droga. En muchas ocasiones, personas adictas a una determinada sustancia y que llevan un largo tiempo sin consumirla, vuelven a sus contextos sociales habituales y vuelven a consumir la droga. Esto se debe a que la persona es expuesta en su nicho habitual de consumo a claves que se encontraban inicialmente asociadas con la droga. ¿Son tan poderosos y firmes los cambios producidos en la plasticidad sináptica en regiones cerebrales clave para que produzcan las recaídas y el deseo persistente en el sujeto por la sustancia de abuso? Para poder contestar a esta pregunta, en primer lugar se repasará la organización anatómica y funcional del sistema nervioso, haciendo un especial hincapié en las células que lo componen y en las estructuras implicadas en el sustrato nervioso del refuerzo. En sucesivos capítulos se entrará en más detalle para describir los cambios plásticos asociados a la adicción.

1. ¿Cómo funciona el cerebro?

1.1 Estructura y función de las células nerviosas.

Hoy en día sabemos que el sistema nervioso controla y regula la mayoría de actividades del organismo. La información de nuestro entorno es captada por diferentes tipos de receptores sensoriales distribuidos ordenadamente por nuestro cuerpo. Estos recogen y envían la información para que sea procesada e integrada por nuestro sistema nervioso central. De igual forma, constantemente se están poniendo en marcha los cuidadosos planes motores que se desarrollan en nuestro cerebro y que finalmente conllevan a la coordinación de diversos grupos musculares para permitir un determinado movimiento. El cerebro recibe, integra, procesa la información y envía diferentes señales para regular múltiples funciones en el organismo, desde la puesta en marcha de la propia conducta hasta la regulación de distintos mecanismos homeostáticos y de los sistemas endocrino e inmunológico. El sistema nervioso no sólo establece un puente de unión entre la información proveniente del medio y la respuesta que el organismo realiza para adecuarse a las demandas cambiantes del entorno, sino que nos convierte en lo que somos, subyace a nuestras emociones, a la resolución de problemas, a la inteligencia, al pensamiento, a capacidades tan humanas como el lenguaje, la atención, o los mecanismos de aprendizaje y memoria. Hemos de partir de un concepto

clave que tendremos que tener presente durante todo el estudio de esta unidad, y es que nuestro sistema nervioso se debe concebir como un todo con diferentes niveles de complejidad y por tanto con diferentes niveles de estudio y de aproximación experimental. La unidad estructural y funcional del sistema nervioso son las neuronas y las células gliales. Se calcula que existe alrededor de 100 billones de neuronas en el sistema nervioso humano y unas 10 veces más de células gliales. En cada una de las células podemos distinguir diferentes componentes u organelas y dentro de estas podemos establecer un análisis molecular y estudiar canales, receptores, e incluso el ADN neuronal. Por lo tanto, en un extremo tendremos el nivel celular y molecular, y en el otro extremo de la escala tendremos la anatomía en el nivel macroscópico donde es posible establecer diferentes divisiones sin necesidad de recurrir a los aumentos del microscopio.

Partiendo de la organización de nuestro sistema nervioso en diferentes niveles de complejidad estructural se ha considerado necesario hacer un pequeño resumen de los principales elementos celulares y moleculares como punto de partida para poder comprender otros niveles de organización más global, como la conformación del cerebro por regiones, capas y vías de proyección, la estructuración de los diferentes sistemas neurales, y la descripción macroscópica cerebral.

1. 2 Principales elementos celulares y moleculares del sistema nervioso.

Las neuronas son unas células especializadas que reciben, procesan y transmiten la información con gran especificidad y exactitud, permitiendo la comunicación entre diferentes circuitos y sistemas neuronales. Para ello, las células nerviosas deben tener unas propiedades químicas y eléctricas determinadas que puedan posibilitar los procesos de transmisión de la información. Se conjugan, por lo tanto, dos tipos de señales: por una parte los mecanismos de comunicación y señalización eléctricos que sirven para transmitir la información de una parte a otra dentro de la misma neurona (comunicación intraneuronal), y en segundo lugar los mecanismos químicos que son utilizados para transmitir la información entre células diferentes (comunicación interneuronal). A nivel de su ultraestructura, se ha podido comprobar que las neuronas tienen los mismos elementos citoplasmáticos y la misma información genética que el resto de células de nuestro organismo, además de llevar a cabo las funciones básicas celulares al igual que sucede en las células hepáticas o las musculares, por ejemplo. No obstante, se trata de células que tienen unos requerimientos energéticos muy elevados, sobre todo derivados de la distribución específica de ciertas biomoléculas y otras partículas cargadas a lo largo de toda su extensión. Por otro lado,

las células gliales se encargan sobre todo de regular el ambiente interno del sistema nervioso y de ayudar en los procesos de transmisión sináptica. Son células que constituyen el principal soporte estructural de las neuronas, participan activamente durante los procesos de ontogénesis cerebral, parecen desempeñar un papel importante en el aporte nutricional de las neuronas a través de la circulación sanguínea, participan en los mecanismos de defensa inmunológica y en los procesos de reparación y regeneración nerviosa, participan en el mantenimiento de la barrera hematoencefálica y en el mantenimiento del equilibrio electroquímico en el interior del cerebro, separan y aislan a las células nerviosas, recubren los axones para acelerar los procesos de comunicación neuronal, etc. En los apartados siguientes se describirán las características fundamentales, en primer lugar, de las neuronas y, en segundo lugar, de la neuroglía.

1.2.1 Biología celular de la neurona.

En las neuronas podemos encontrar regiones anatómicamente especializadas en la recepción, integración, conducción y transmisión de la información. Se puede decir que las neuronas están funcionalmente polarizadas, ya que en condiciones fisiológicas arquitectónicas las señales eléctricas viajan en una sola dirección. Este fenómeno ya fue descrito por Santiago Ramón y Cajal denominándolo Principio de polarización dinámica. Cada célula nerviosa, al igual que el resto de células, tiene un cuerpo celular o soma en el cual se realiza la mayoría de las operaciones metabólicas. En el soma se llevan a cabo las actividades fundamentales para el ciclo vital celular. Es en esta zona donde se sintetizan diferentes moléculas, ya que ahí se localiza el ADN celular. Recordemos que el ADN se encuentra en cada núcleo de nuestras células. Las moléculas de ADN son las mismas, no obstante en un hepatocito se expresan unos genes y en una célula epidérmica otros. La información genética permite la diferenciación de cada célula, es decir, posibilita que una célula sea un hepatocito y la otra sea una célula que forme parte de nuestra piel. Una vez diferenciadas, las diferentes líneas celulares necesitarán la expresión de genes diferentes, dependiendo de su localización, función y de sus necesidades metabólicas en un momento determinado. Las neuronas son las células que expresan su información genética en mayor medida en comparación con otras células del cuerpo. Hemos de tener presente que las neuronas utilizan gran cantidad de moléculas especializadas para su comunicación, en cuya fabricación, distribución y acción interviene un importante reservorio del proteoma. Además, son un tipo de células que experimentan cambios muy rápidos en su potencial eléctrico, y que, por lo tanto, necesitan de una infraestructura especializada en mantener un equilibrio determinado que posibilite las futuras respuestas en la célula (por ejemplo, utilizando unas proteínas especializadas de transporte activo). Para todo ello, el ADN tiene que estar continuamente expresándose para que se sintetizen las proteínas que requiera

la neurona para continuar con sus funciones metabólicas y de comunicación celular. Por lo que se refiere a las características morfológicas existe una amplia variedad de formas y tamaños de los somas. Por ejemplo, se han encontrado somas que oscilan entre los 5 a los 100 μm de diámetro. Las neuronas se encuentran rodeadas por una bicapa de fosfolípidos que constituye una membrana semipermeable en la cual se asocian proteínas y diferentes moléculas glucídicas. Por ejemplo, las proteínas de la membrana neuronal facilitan el tránsito de diferentes moléculas que son incapaces por sí mismas de atravesar la bicapa lipídica, regulando, de esta forma, el intercambio de sustancias entre el interior y el exterior celular. Las dendritas son unas prolongaciones que salen de soma celular ramificándose progresivamente formando una arborización. Dichas prolongaciones se originan de una base gruesa (dendrita primaria) que se ramifica profusamente aumentando el número de ramas dendríticas de la neurona (dendritas secundarias). Esta parte de la neurona constituye el componente principal de recepción de la información (elemento postsináptico de la comunicación entre dos neuronas). La bicapa lipídica en las dendritas contiene gran número de receptores sobre los que actuarán las sustancias químicas liberadas por las neuronas con las que se establece contacto sináptico. En general, en la parte más distal de la arborización dendrítica suelen aparecer una serie de protuberancias en forma de pequeñas prolongaciones (espinas dendríticas) que aumentan la superficie de contacto que dispone una célula para establecer comunicación con otras neuronas. Las espinas suelen ser lugares especializados de contacto sináptico. En las dendritas podemos encontrar diferentes proteínas del citoesqueleto celular, como los microtúbulos y los neurofilamentos, dispuestas a lo largo de las ramificaciones para dar una consistencia estructural a las mismas. También se ha podido comprobar la existencia de polirribosomas (moléculas de ARNm asociadas a ribosomas) y ribosomas, de mitocondrias y de retículo endoplasmático. El axón es una única prolongación que sale del soma neuronal a partir de un proceso cilíndrico denominado cono axónico y que se ramifica en el extremo más distal dando origen a diferentes botones terminales (puntos de contacto sináptico). La parte más proximal de un axón se denomina segmento inicial y es muy importante de cara al inicio de la respuesta de activación neuronal (lo que conocemos como potencial de acción) debido a que constituye la parte más excitable de la neurona. Los axones varían notablemente en relación a su longitud: algunos axones son muy cortos llegando a alcanzar extensiones de sólo un milímetro de longitud, pero otros axones pueden llegar a medir más de un metro (como, por ejemplo, aquellos que se extienden desde la corteza cerebral hasta la parte sacra de la médula espinal, o los axones de las motoneuronas que inervan el músculo aductor del dedo gordo del pie). En algunos sistemas neuronales se ha podido comprobar la existencia de neuronas en las que los botones terminales se encuentran dispuestos a lo largo de la extensión del axón. Morfológicamente estos axones poseen unos engrosamientos denominados varicosidades que sirven para establecer el contacto sináptico, es decir para liberar la sustancia transmisora. En resumen, podemos decir que los botones terminales

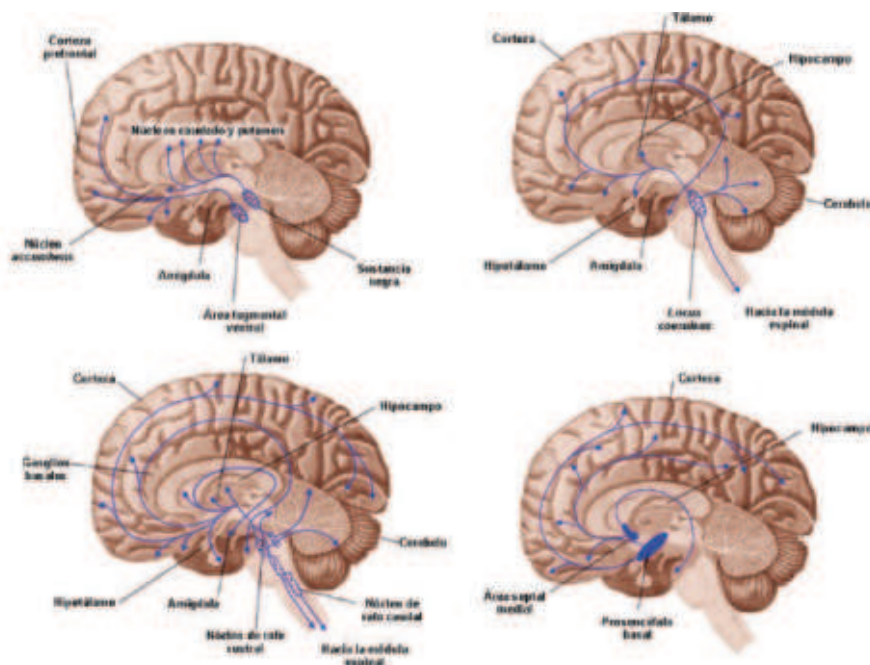
son el elemento presináptico de la comunicación neural mediante los cuales un axón establece comunicación con las dendritas, el soma o incluso el axón de la neurona postsináptica. En el citoplasma del axón podemos encontrar diferentes proteínas del citoesqueleto que desempeñan un papel muy importante en el transporte de determinados productos desde el soma al botón terminal y viceversa. Los axones carecen de ribosomas, por lo tanto será necesario trasladar al axón las diferentes proteínas que se sintetizan en el soma. Muchos axones están envueltos por las membranas de algunas células gliales (oligodendrocitos en el sistema nervioso central y células de Schwann en el sistema nervioso periférico) a través de un proceso denominado mielinización.

1.2.2 Taxonomía neuronal.

A pesar de las semejanzas básicas existentes entre las diferentes neuronas, existe una amplia variedad en lo concerniente a la forma y al tamaño neuronal. La mayoría de las neuronas son multipolares, es decir neuronas de múltiples ramificaciones dendríticas y un axón. De entre las neuronas multipolares podemos distinguir diferentes patrones característicos en cuanto a la morfología histológica, como, por ejemplo, las neuronas piramidales cuyo soma tiene una forma de pirámide del que surgen dendritas basales en los extremos de la base de la pirámide y dendritas apicales en el vértice superior, las células estrelladas que tienen una forma que nos recuerda a una estrella, las células piriformes (en forma de pera) y las células fusiformes (forma de uso). Las neuronas multipolares suelen localizarse en muchas áreas del sistema nervioso central. En función de la longitud del axón, podemos hablar de neuronas multipolares de Golgi tipo I (axón largo) y de neuronas multipolares de Golgi tipo II (axón corto). También podemos encontrar neuronas unipolares y bipolares. En los vertebrados, no podemos hablar de neuronas unipolares, ya que a pesar de su apariencia unipolar se trata de neuronas pseudounipolares, en las cuales se observa una única prolongación en el núcleo pero que se bifurca en dos ramas, actuando una de las ramas como elemento sensitivo que recoge la información y la otra como elemento eferente que transmite la información. En general, parece ser que el soma de este tipo de neuronas se puede localizar en los ganglios sensoriales de los nervios. En el caso de las células bipolares hablamos de dos prolongaciones que se emiten a partir de los extremos de un soma celular redondo o de forma elíptica. Por ejemplo, este tipo de células son características de la retina y del sistema olfativo. Tanto las neuronas pseudounipolares como las neuronas bipolares son generalmente neuronas sensoriales. Otra forma de clasificar a las neuronas es de acuerdo con sus funciones y sus conexiones, de esta forma podemos distinguir entre neuronas que desempeñan una función sensorial (neuronas que reciben la información tanto del medio exterior como del medio interno y la envían al sistema nervioso central), neuronas de proyección y motoras (neuronas con axones largos que conectan diferentes áreas cerebrales o envían sus axones para inervar diferentes músculos).

y glándulas), e interneuronas que interconectan zonas localizadas dentro de la misma área en el sistema nervioso central.

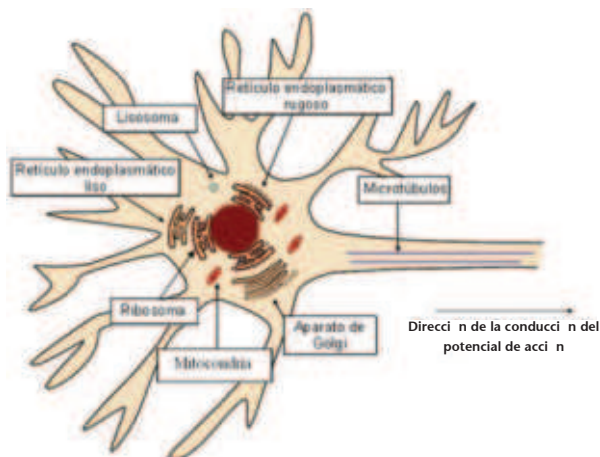
Las neuronas utilizan sustancias neurotransmisoras para la comunicación sináptica. Se ha podido comprobar que existe gran especificidad en relación al neurotransmisor que predomina en una neurona determinada. De esta forma, podemos clasificar las neuronas en función del principal neurotransmisor que producen. De todas maneras, no olvidemos que la mayoría de neuronas no sólo liberan un neurotransmisor, sino que pueden liberar otros productos como co-transmisores.



En la parte superior izquierda de la imagen podemos observar el sistema de neurotransmisión dopaminérgico. Las neuronas cuyo soma se localiza en el área tegmental ventral envían sus proyecciones al núcleo accumbens, a la corteza y al hipocampo formando los sistemas mesolímbico y mesocortical. Las neuronas cuyo soma se localiza en la sustancia negra envían sus axones mediante la vía nigroestriada a los núcleos caudado y putamen. No se representa la vía tuberoinfundibular. En la parte superior derecha de la imagen queda descrito el sistema de neurotransmisión noradrenérgico. En este sistema las neuronas cuyo soma se localiza en el locus coeruleus proyectan sus axones a la corteza, al hipocampo y a los ganglios basales. Las neuronas del área tegmental lateral, por su parte, envían sus axones al cerebelo, a la protuberancia y a diferentes regiones de la médula espinal. En la parte inferior izquierda de la imagen queda esquematizado el sistema de neurotransmisión serotoninérgico, donde las neuronas de los núcleos del rafe diseminadas a lo largo del tronco del encéfalo proyectan hacia diferentes áreas de la corteza, los ganglios basales, el hipocampo, el tálamo, el cerebelo y la médula espinal. Por último, en la parte inferior derecha de la imagen se representa el sistema de neurotransmisión colinérgico. En éste, las neuronas localizadas en el núcleo basal magnocelular, en la banda diagonal de Broca y en el núcleo septal medial envían sus axones a diferentes áreas de la corteza y al hipocampo. Por su parte, las neuronas localizadas en el núcleo pedunculopontino tegmental (PPTg) y en el núcleo laterodorsal tegmental (LDTg) envían sus proyecciones hacia el cerebelo y hacia diferentes regiones del tronco del encéfalo.

1.2.3 Org nulos celulares.

Ya hemos descrito anteriormente que el soma de la neurona es donde se fabrican las diferentes organelas celulares, diversas prote nas estructurales e incluso los neurotransmisores. Las diferentes prote nas del n cleo, las prote nas que catalizan reacciones celulares (enzimas) y las prote nas que conforman el citoesqueleto de las neuronas son sintetizadas en los polirribosomas libres, mientras que las prote nas que se utilizar n como sustancias de secreci n se desarrollan en el ret culo endoplasm tico rugoso. En el interior del soma celular se localiza el n cleo de la neurona. ste contiene el material gen tico (mol culas de ADN asociadas a prote nas). En general, parece ser que las neuronas tienen como m nimo un nucl olo visible en el interior del n cleo, cuya funci n se relaciona con la trascrpci n del ARN ribosomal. En el soma encontramos gran n mero de mitocondrias lo cual muestra el elevado requerimientos energ ticos por parte de la neurona.

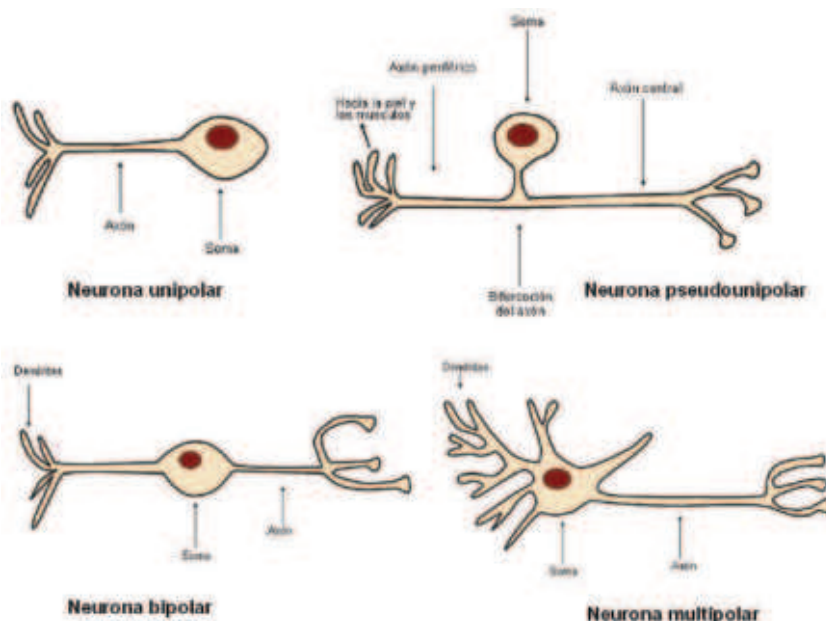


Principales org nulos de una neurona multipolar.

Las neuronas son un tipo de c lulas en las que los ribosomas se pueden localizar en abundancia, adem s el ret culo endoplasm tico rugoso y el aparato de Golgi est n muy desarrollados, factor que pone de manifiesto la gran importancia de la s ntesis de prote nas a nivel neuronal. Existen una serie de pol meros de naturaleza proteica que constituyen el citoesqueleto de la neurona: los microt bulos, los neurofilamentos y los microfilamentos (en orden descendente en referencia al di metro). Estos filamentos proteicos se disponen a nivel intracelular proporcion ndole un soporte estructural a las dendritas, al soma y al ax n de la neurona que determina la morfolog a y las funciones que han de llevar a cabo. Adem s son esenciales en los mecanismos de transporte intracelular. Los microt bulos son estructuras cil ndricas de unos 25 nm de di metro compuestas por 13 protofilamentos. Cada uno de estos filamentos

es un polímero formado por la unión de proteínas globulares denominadas tubulinas. Los neurofilamentos (denominados filamentos intermedios en el resto de células) son largas moléculas proteicas de unos 10 nm de diámetro formadas por polímeros de 3 tipos de proteínas de la familia de la citoqueratina. Se ha podido comprobar, por ejemplo, que en algunos procesos patológicos como en la enfermedad de Alzheimer se da una transformación de la estructura del citoesqueleto formando una especie de ovillos en los neurofilamentos, alterando, de esta forma, la funcionalidad de la neurona. Finalmente, los microfilamentos están compuestos por filamentos de polímeros de una proteína globular denominada actina. Tienen un diámetro de unos 7 nm. Estas moléculas proteicas son muy importantes para el anclaje de diferentes moléculas de membrana y para el movimiento del cono de crecimiento axónico durante el desarrollo.

En los botones terminales se pueden observar vesículas sinápticas que contienen en su interior las sustancias transmisoras que se liberarán al medio extracelular para que activen los receptores ubicados en las dendritas o en el soma de la neurona postsináptica. El axón carece de las organelas citoplasmáticas necesarias para la síntesis de proteínas y tampoco posee los mecanismos estructurales para empaquetar en las vesículas los neurotransmisores. Por lo tanto, ciertas proteínas, las vesículas sinápticas y los diferentes orgánulos necesarios para el correcto funcionamiento del axón como, por ejemplo, las mitocondrias, tendrán que contar con algún medio de transporte que posibilite su movimiento desde el soma de la neurona hasta el extremo más distal del axón, el botón terminal. Existen dos tipos de transportes fundamentales: el transporte axoplásmico anterogrado (que va desde el soma celular hasta el botón terminal) y el transporte axoplásmico retrógrado (que va desde el terminal sináptico hasta el cuerpo de la neurona). Dentro del transporte axoplásmico anterogrado podemos distinguir dos componentes: un componente rápido (que alcanza una velocidad de unos 400 mm/día) y un componente lento (con una velocidad de 1 a 14 mm/día). El componente rápido desplaza las vesículas sinápticas y las mitocondrias a lo largo de los microtúbulos del axón mediante una proteína especializada denominada quinesina. Este tipo de proteína es una ATPasa, es decir un tipo de enzima necesaria para degradar el ATP (adenosín trifosfato) y, de esta forma, obtener la energía necesaria utilizada en el mecanismo de transporte. El mecanismo del componente lento es menos conocido, pero parece ser que interviene en el transporte de diferentes proteínas solubles y de los propios componentes del citoesqueleto celular. Por su parte, el transporte axoplásmico retrógrado utiliza una proteína ATPásica denominada dineína. Este mecanismo de transporte sólo tiene un componente en relación a la velocidad, el rápido. El transporte retrógrado participa en la eliminación de los desechos del terminal sináptico y en su continuo reciclaje. Además, este mecanismo de transporte posibilita que la neurona pueda interactuar con diferentes moléculas captadas a nivel del botón terminal mediante los procesos de endocitosis o de pinocitosis, como, por ejemplo, los factores de crecimiento nervioso tan necesarios para la supervivencia de la célula durante los procesos del desarrollo.

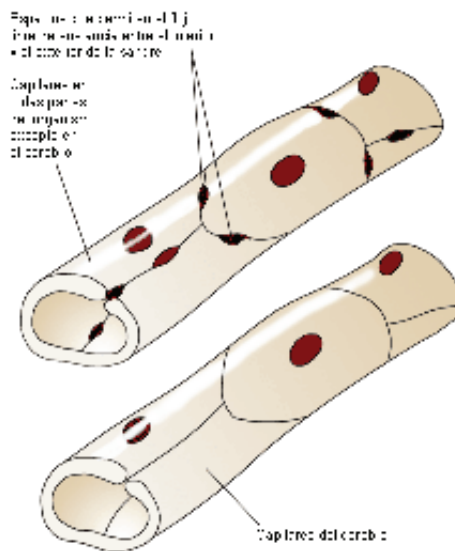


Las neuronas pueden clasificarse en relación a diferentes criterios. Según su morfología, podemos distinguir entre neuronas unipolares, pseudo unipolares, bipolares y multipolares.

1.2.4 Neuroglía.

Las células gliales son el tipo de células más abundante en el sistema nervioso. Tienen la capacidad de dividirse en el cerebro adulto y su presencia es necesaria para el correcto funcionamiento neural. En el sistema nervioso central encontramos astrocitos y oligodendrocitos (que derivan del neuroectodermo) y la microglía (que deriva del mesodermo). En el sistema nervioso periférico encontramos células de Schwann, células satélite y macrófagos. Los astrocitos son un tipo de célula glial muy abundante en el sistema nervioso. Su nombre deriva de su típica forma estrellada. Los astrocitos tienen bien desarrollado el citoesqueleto donde predominan los neurofilamentos aunque también están presentes los microfilamentos y los microtúbulos. Son células que emiten una especie de pies terminales a modo de prolongación para rodear las membranas de los cuerpos celulares, las dendritas, y algunos axones, así como para establecer contacto con los vasos sanguíneos. En el cerebro adulto podemos encontrar dos tipos fundamentales de astrocitos: los astrocitos protoplásmicos (localizados en la sustancia gris) y los astrocitos fibrosos (localizados en la sustancia blanca). Se ha podido comprobar que los astrocitos fibrosos contienen mayor cantidad de neurofilamentos que los protoplásmicos. En los astrocitos podemos localizar una proteína que nos sirve para identificarlos desde el punto de

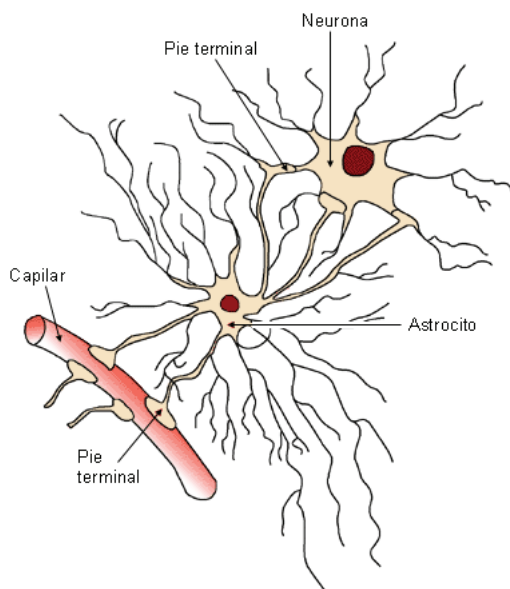
vista experimental de una forma muy específica, la proteína citofibrilar glial (GFAP). En los procesos patológicos el contenido de GFAP en los astrocitos protoplásmicos aumenta de forma significativa. Bioquímicamente existen múltiples diferencias entre los astrocitos protoplásmicos y los fibrosos. Por ejemplo, se ha demostrado que difieren en los canales iónicos, en los receptores para neurotransmisores y en los mecanismos de captación. Durante el desarrollo del sistema nervioso aparece una tercera clase de astrocitos, la glía radial. La glía radial constituye un tipo de células que estructuralmente facilita la migración celular guiando a los axones en crecimiento. También, existe un tipo de astrocito en la pared de los ventrículos cerebrales (ependimio). Los astrocitos además de dar un soporte estructural al tejido nervioso ayudan a separarlo de otros tejidos: por ejemplo, formando la membrana glial limitante externa entre la pia madre y el tejido neural, o recubriendo los vasos sanguíneos cerebrales participando en el mantenimiento de la barrera hematoencefálica.



En el cerebro, las células endoteliales que rodean los vasos sanguíneos están dispuestas formando uniones estrechas impidiendo a los solutos pasar por difusión a través de los espacios. Además, los pies astrocitarios cubren completamente el capilar participando, de este modo, en el sustento de la barrera hematoencefálica.

Cuando ocurre una lesión en el sistema nervioso central se da una rápida proliferación astrocitaria para formar una especie de entramado y ocupar el espacio dejado por las neuronas muertas tras la lesión. Además, ayudan a limpiar los restos de las neuronas mediante procesos de fagocitosis. Se ha demostrado que los astrocitos son capaces de liberar factores de crecimiento que activan la regeneración neural y que son críticos para la supervivencia de muchas neuronas, e incluso pueden llegar a secretar citoquinas para regular la respuesta

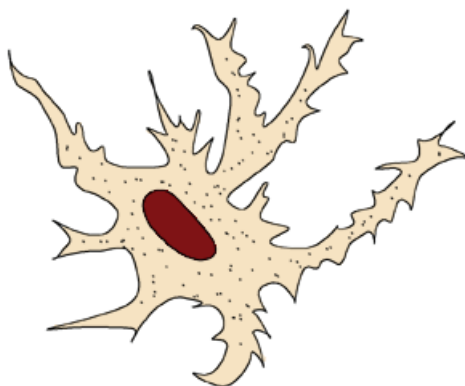
inmunitaria en el sistema nervioso. Los astrocitos intervienen en la regulación del medio interno controlando el pH del espacio intersticial. Además este tipo de célula glial desempeña un papel fundamental en los procesos de comunicación neuronal al reducir la interferencia en las señales iónicas entre células vecinas. De este modo, se ha podido demostrar que los astrocitos tienen en su membrana unos canales iónicos que les permiten, por ejemplo, captar el exceso de potasio extracelular generado durante la comunicación entre neuronas y derivarlo a los espacios perivasculares, manteniendo de esta forma las concentraciones iónicas idóneas para el buen funcionamiento de la sinapsis. Los astrocitos también intervienen en el metabolismo de ciertos neurotransmisores, así tanto el glutamato como el GABA (dos neurotransmisores) son captados por los astrocitos y convertidos en glutamina mediante el enzima glutamina sintetasa. Esta glutamina sirve como precursora de estos neurotransmisores una vez que de los astrocitos llegue a las neuronas. Algunas evidencias experimentales han sugerido que los astrocitos también podrán desempeñar un papel importante en el abastecimiento de nutrientes a las neuronas. Además, se ha demostrado que los astrocitos pueden almacenar la glucosa en forma de glucógeno. Un último aspecto a destacar, es que la mayoría de los tumores del sistema nervioso central suelen proceder de los astrocitos (astrocitoma, astrocitoma anaplásico, glioblastoma, astrocitoma pilocítico, xantoastrocitoma polimorfo, y astrocitoma gigante subependimario).



Astrocito ubicado entre un capilar y una neurona.

Los oligodendrocitos son células gliales que pueden localizarse tanto en la sustancia gris como en la sustancia blanca. En la sustancia gris los oligodendrocitos rodean los somas celulares y en la sustancia blanca se asocian a los axones, mielinizándolos o envolviendo diferentes axones no mielinizados. Al unirse a axones no mielinizados, los oligodendrocitos ejercen una acción protectora y estructural. Sin embargo, cuando mielinizan un axón aumentan la velocidad de conducción del impulso eléctrico. El proceso de mielinización no es continuo ya que cada segmento del axón es cubierto por un segmento de mielina, cada uno formado por un oligodendrocito. Los espacios que quedan entre segmento y segmento se denominan nodos de Ranvier. La mielina ubicada entre dos nodos constituye un internodo. Durante el proceso de mielinización es la propia membrana del oligodendrocito la que se enrolla al axón dando una serie de vueltas concéntricas para formar una envoltura alrededor del mismo. Un único oligodendrocito es capaz de mielinizar diferentes segmentos de un mismo axón o de axones diferentes. Parece ser que hay una interacción entre astrocitos y oligodendrocitos para inducir los procesos de mielinización en el sistema nervioso central, ya que es la propia presencia de los astrocitos la que activa los genes del ADN de la oligodendroglía implicados en la mielinización.

La microglía no parece estar implicada en los procesos del metabolismo cerebral y tampoco en el mantenimiento de las características bioeléctricas de las neuronas. Tampoco su papel en el sistema nervioso central sano está claro hoy en día. Algunos investigadores sugieren que durante la ausencia de daño o enfermedad estas células podrán estar inactivas, en un estado latente. De cualquier modo, la microglía parece desempeñar un papel crítico en la respuesta del sistema nervioso a la lesión y a la enfermedad. Cuando estas células detectan una señal de daño cerebral, proliferan y migran hacia la localización adecuada transformándose en macrófagos para fagocitar a los patógenos y a los desechos neuronales. Los microgliocitos son capaces de secretar diferentes sustancias críticas en la respuesta inmunitaria como son las interleuquinas IL-1 β , las prostaglandinas, el factor α de necrosis tumoral (TNF α) y otras citoquinas. Algunas de estas sustancias modifican la barrera hematoencefálica actuando sobre las células endoteliales, lo cual posibilita la entrada de leucocitos en el parénquima cerebral. Debido a la naturaleza de las respuestas inflamatorias sobre el tejido nervioso, cuando se produce una lesión cerebral la respuesta microglial puede ser la causante de una segunda lesión o de alteraciones funcionales importantes. En relación a la clínica, se ha podido comprobar que el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ataca directamente a la microglía.



Célula de microglía.

En el sistema nervioso periférico contamos con las células de Schwann, las células satélite y los macrófagos. Las células de Schwann mielinizan los axones de las neuronas del sistema nervioso periférico. En fases tempranas del desarrollo la propia presencia de los axones activa los genes de las células de Schwann cuya expresión desencadena el proceso de mielinización, de esta manera las células de Schwann se unen a los axones y a medida que el axón va creciendo, los procesos de mitosis celular permiten que nuevas células de Schwann vayan cubriendo la extensión del axón. Durante el proceso de mielinización la célula de Schwann rodea el axón quedándose pegadas dos porciones de la parte externa de la membrana de la célula glial, formando la estructura que se conoce como mesoaxón. Este se va estirando de forma continua rodeando el axón en forma de una espiral concéntrica, comprimiendo el citoplasma de la célula de Schwann. En las primeras fases del proceso de mielinización, las células de Schwann sintetizan una proteína de adhesión celular crítica para desencadenar dicho proceso, la glucoproteína asociada a la mielina (MAG). A diferencia de los oligodendrocitos, una célula de Schwann sólo puede mielinizar un segmento de un axón. Al igual que sucede con los oligodendrocitos en el sistema nervioso central, las células de Schwann también se asocian a axones amielínicos para darles protección y soporte estructural. En los axones del sistema nervioso periférico, una membrana cubre la superficie externa de la célula de Schwann, la membrana basal. Por fuera de la membrana basal las fibras están recubiertas por tres capas de tejido conjuntivo: el endoneuro (la más interna) que se localiza entre las fibras, el perineuro (capa media) que rodea cada grupo de axones, y el epineuro (la más externa) que cubre todo el nervio. Las células satélite están asociadas a los cuerpos celulares de las neuronas de los ganglios sensoriales y autónomos, mientras que los macrófagos se encargan de las funciones fagocíticas de los desechos neuronales reactivos a una lesión.

1.2.5 Neurogénesis.

Durante más de 100 años en el ámbito de la neurociencia uno de los dogmas centrales ha sido que en el cerebro adulto de los vertebrados no se generan nuevas neuronas. Hasta hace poco tiempo se asumía que la neurogénesis (o la producción de nuevas neuronas) ocurría sólo durante el desarrollo y se acababa con la pubertad del individuo. La idea de que el cerebro adulto de los mamíferos permanece estructuralmente constante fue aceptada por distinguidas figuras del momento (finales del siglo XIX) como Koelliker, His, o incluso el propio Santiago Ramón y Cajal tal como lo expone en su obra “Degeneración y regeneración del sistema nervioso”. Koelliker, His y otros científicos habían descrito con sumo detalle los procesos que configuraban el desarrollo del sistema nervioso del hombre y de otros mamíferos. Estos autores comprobaron que la estructura del cerebro permanecía muy estable casi desde el momento del nacimiento, por tanto era inverosímil pensar que pudieran generarse nuevas neuronas en un cerebro adulto. De forma parecida, Ramón y Cajal hizo un análisis descriptivo muy apurado de los mecanismos que operaban durante el desarrollo del sistema nervioso sin encontrar ninguna muestra de mitosis en el cerebro adulto. En la primera mitad del siglo XX autores como Schaper, Levi, Hamilton, Sugita, Allen y Briggs encontraron indicios de posibles efectos de neurogénesis en el cerebro adulto de los mamíferos. Durante la década de los 60, Joseph Altman comenzó a publicar una serie de artículos en los cuales evidenciaba la generación de nuevas neuronas en varias estructuras del cerebro adulto de la rata y del gato (corteza, giro dentado, y bulbo olfatorio en la rata, y corteza en el gato), sugiriendo que este mecanismo podría tener un papel esencial en los procesos de aprendizaje y memoria. No obstante, a pesar de que dichos trabajos se publicaran en las más prestigiosas revistas del momento se mantuvieron en la ignorancia durante casi 2 décadas. No fue hasta los trabajos con microscopía electrónica realizados por Michael Kaplan y colaboradores hasta que se pudo demostrar de forma más directa los postulados del propio Altman. De todas formas, el trabajo de Kaplan tuvo muy poco efecto en el ámbito científico del momento, probablemente debido a que investigadores con gran influencia en el pensamiento científico del momento como Eckenhoff y Rakic encontraron resultados contrarios. A partir de finales de la década de los 90, autores como Gage, Goldman, Gould, Erickson, Kornack y Rakic han ido demostrando la neurogénesis en el cerebro adulto de los mamíferos en diferentes estructuras como el giro dentado en primates humanos y no humanos, el hipocampo de ratas adultas y el hipocampo y la corteza de primates humanos y no humanos. La neurogénesis es un punto muy significativo en relación a los mecanismos de plasticidad del cerebro adulto y su modulación estructural mediante la experiencia. El aceptar la neurogénesis como un fenómeno real es esencial a la hora de comprender cómo en los cerebros más evolucionados desde el punto de vista filogenético se van añadiendo nuevas neuronas a lo largo de la vida. Cada día miles de nuevas neuronas se

generan en el cerebro adulto de los mamíferos. Aunque estas nuevas neuronas constituyen una pequeña proporción del total de la población celular, si esta agregación continúa durante toda la vida puede implicar cambios estructurales de amplia magnitud, lo cual podría vislumbrarse como un correlato funcional, por ejemplo de cara a los mecanismos del aprendizaje y la memoria o incluso podría relacionarse con los mecanismos moleculares subyacentes a los procesos de adicción.

2. Estructura y función del sistema nervioso.

2.1 Principios básicos de la organización del sistema nervioso.

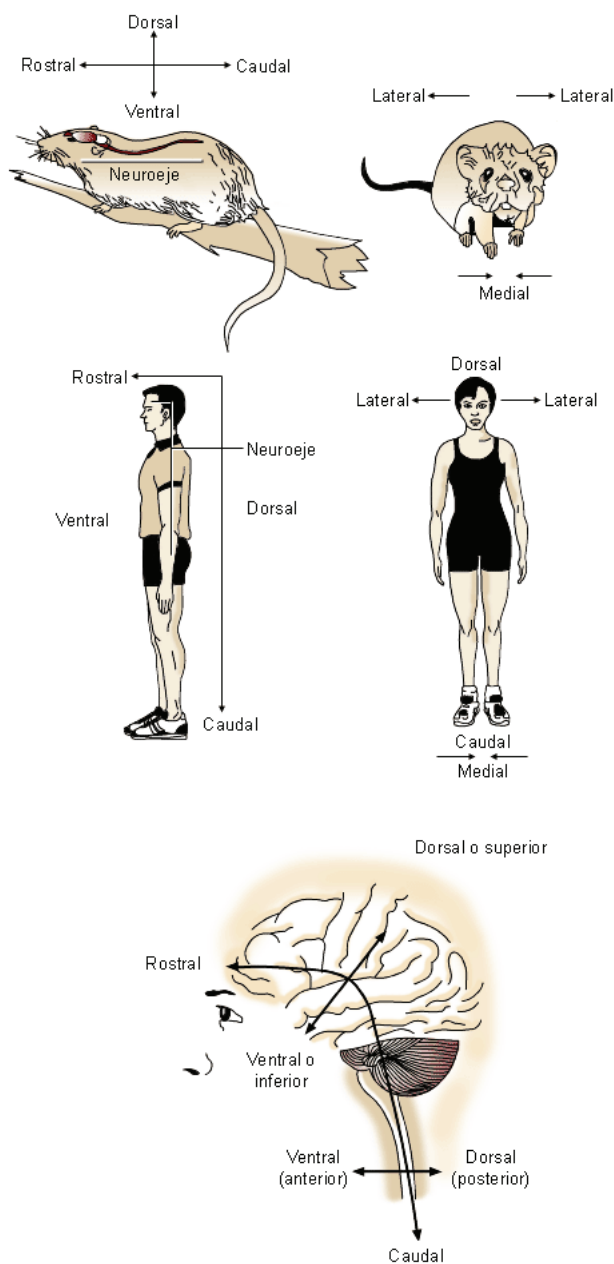
2.1.1 Organización de los cuerpos celulares, las dendritas y los axones: sustancia gris y sustancia blanca.

Generalmente, resulta difícil distinguir en el sistema nervioso central la sustancia gris de la sustancia blanca. La sustancia gris corresponde fundamentalmente a las zonas del sistema nervioso donde predominan los somas neuronales y las dendritas, mientras que la sustancia blanca corresponde a las zonas donde predominan las proyecciones axónicas. ¿El lector se podría estar preguntando por la razón que hace que los axones tengan una apariencia blanquecina, mientras que las dendritas y los somas carecen de ella? Resulta que la mayoría de los axones se encuentran envueltos por vainas de mielina. Esta, que es de naturaleza lipídica, le proporciona el color blanco brillante característico. Dentro de la sustancia gris podemos observar los núcleos, que son grupos funcionalmente relacionados de somas celulares en el sistema nervioso central. Cuando nos referimos, por ejemplo, a la superficie cortical hablamos de áreas funcionalmente homogéneas. También en el sistema nervioso central encontramos diferentes grupos de cuerpos neuronales en forma de columnas funcionales (perpendiculares en la corteza cerebral y longitudinales en la médula espinal). Otro nivel de organización en el sistema nervioso central son las capas constituidas por grupos celulares funcionalmente relacionados y orientados en un eje paralelo al área donde se encuentran ubicadas. Por ejemplo, la corteza cerebral está compuesta por 6 capas celulares claramente diferenciadas dispuestas en paralelo. En el sistema nervioso periférico, los somas celulares se ubican en ganglios. Por lo que se refiere a la sustancia blanca, en el sistema nervioso central podemos

distinguir los haces, los fascículos, los tractos, los lemniscos (axones que siguen una estructura paralela y asociados funcionalmente) y los cordones o sistemas (grupo de diferentes fascículos u haces paralelos). En el sistema nervioso periférico hablamos de axones paralelos que constituyen los nervios espinales y craneales.

2.1.2 Orientación en el sistema nervioso: ejes de referencia.

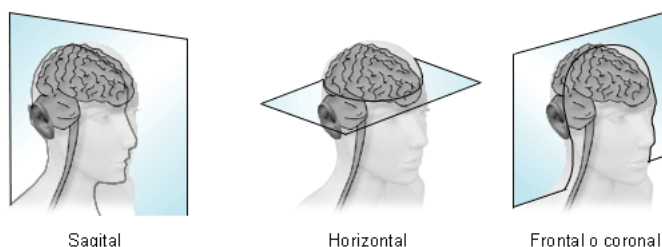
En anatomía es esencial partir de ejes de referencia que nos ayuden a establecer una orientación general y por tanto poder localizar cualquier estructura en referencia a unos puntos previamente fijados. El sistema nervioso central se organiza en torno a dos ejes principales: el eje mayor o neuroeje que sigue una orientación rostro-caudal (que va desde el polo frontal hasta la parte final de la médula espinal), y el eje dorso-ventral que recoge aquellos puntos localizados en función de su posición superior/inferior (cerebro) o anterior/posterior (médula espinal). Hemos de tener presente que el eje dorso-ventral se localiza perpendicular al eje mayor. Además de estos dos ejes, para orientarnos en el sistema nervioso y poder localizar cualquier estructura necesitamos una tercera referencia. Esta tercera referencia parte de la línea media, de este modo los núcleos y estructuras que se encuentren próximos a la línea media ocuparán una posición medial, mientras que aquellos que se sitúan hacia cada uno de los extremos ocuparán una posición lateral.



Comparaci n de los ejes de referencia en el sistema nervioso de una rata y del ser humano. El sistema nervioso central se organiza en torno a ejes de referencia: el eje mayor o neuroeje que sigue una orientaci n rostro-caudal, el eje dorso-ventral que recoge aquellos puntos localizados en funci n de su posici n superior/inferior o anterior/posterior y una tercera localizaci n de las estructuras dependiendo de su posici n medial o lateral en relaci n a la l nea media.

A lo largo del estudio de este apartado veremos repetidos otros términos que nos serán de gran utilidad de cara a la orientación en el sistema nervioso. Por una parte, el término ipsilateral designa a las estructuras que se encuentran en el mismo lado del cuerpo teniendo en cuenta como punto de referencia el eje central del cuerpo. Por lo tanto, cuando hablamos de vías ipsilaterales nos estamos refiriendo a vías que conectan zonas del mismo lado del cuerpo. El término contralateral, por su parte, hace referencia a las estructuras situadas en el lado contrario del cuerpo. Las vías contralaterales se inician en un lado del cuerpo y acaban en el otro. Otra distinción que hemos de tener clara es la de aferente y eferente. Aferencia implica una entrada de la información y eferencia una salida. Cuando hablamos de vías, las aferentes son aquellas que llevan la información hacia el sistema nervioso central, y las eferentes aquellas que salen del sistema nervioso central transportando la información hacia la periferia.

Partiendo del hecho que el cerebro se tiene que entender como una disposición en tres dimensiones, en el estudio neuroanatómico hemos de tener en cuenta diferentes planos de corte que aporten una visión bidimensional fehaciente del conjunto total. De esta forma, uno de los planos de corte es el coronal (también conocido como frontal o transversal). El corte coronal se realiza en ángulo recto en referencia al neuroeje dividiendo el sistema nervioso central en zonas caudales y rostrales. Un segundo tipo de corte es el horizontal que se lleva a cabo en plano paralelo a la superficie del suelo dividiendo el cerebro en zonas superiores e inferiores. Por último contamos con el corte sagital que se realiza en un plano vertical siguiendo la coordenada medial-lateral. Cuando divide al sistema nervioso en dos mitades simétricas (mitad derecha y mitad izquierda) hablamos de un corte sagital medial.

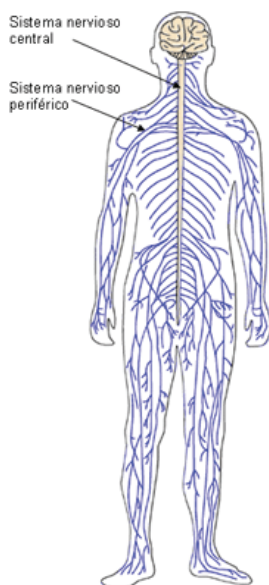


Planos de corte del sistema nervioso central.

2.1.3 Anatomía macroscópica y organización general.

En líneas generales, podemos dividir el sistema nervioso en dos partes claramente diferenciadas: el sistema nervioso central y el sistema nervioso periférico. El sistema nervioso central está compuesto por el encéfalo y la médula espinal. El encéfalo, por su parte, tiene múltiples divisiones desde los hemisferios cerebrales y el diencéfalo, hasta el tronco del encéfalo y el cerebelo. Dentro de las divisiones

mayores de cada una de las partes del encéfalo tenemos: la corteza cerebral dividida en los lóbulos frontal, parietal, occipital, temporal y límbico; los ganglios basales compuestos por los núcleos caudado, putamen y globo pálido; estructuras subcorticales como el hipocampo y la amígdala; el diencefalo compuesto por tálamo e hipotálamo (podemos, incluso, distinguir otras subdivisiones); el tronco del encéfalo compuesto por el mesencéfalo, la protuberancia (o puente) y el bulbo raquídeo; y por último el cerebelo.

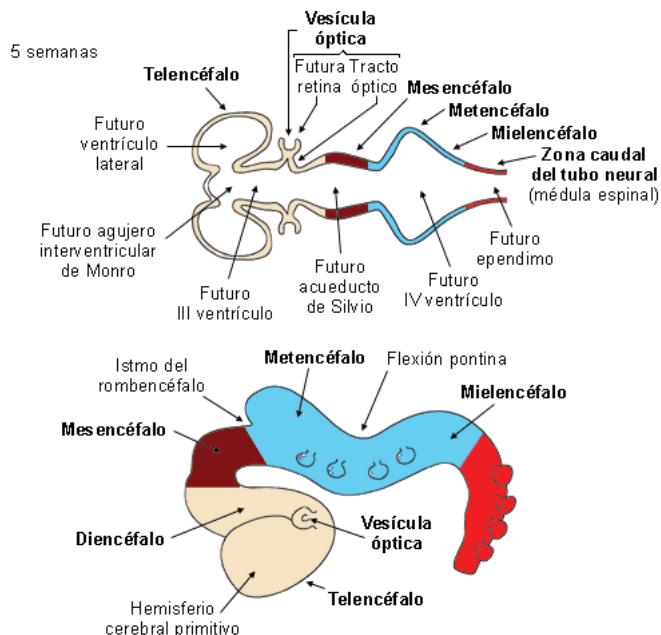


Descripción diferenciada del sistema nervioso central y del sistema nervioso periférico. El sistema nervioso central está compuesto por encéfalo y médula espinal mientras que el sistema nervioso periférico está compuesto fundamentalmente por los ganglios y los nervios craneales y espinales.

El sistema nervioso periférico está compuesto fundamentalmente por los ganglios y los nervios craneales y espinales que se imbuyen en casi todas las partes del cuerpo transportando información hacia el sistema nervioso central y llevando la proveniente de éste hacia la periferia. Los nervios espinales tienen dos componentes claramente diferenciados: por una parte el componente sensitivo que envía la información sensorial de los receptores distribuidos en la piel, músculos, articulaciones y órganos internos hacia el sistema nervioso central, y el componente motor que transmite la información elaborada en el sistema nervioso central a los mecanismos eferentes como músculo y glándulas. El soma de la neurona sensorial se localiza en el ganglio de la raíz dorsal, mientras que el soma de la neurona que conforma el nervio espinal se localiza en la propia médula espinal. El mismo esquema conceptual se puede extrapolar a la organización de los nervios espinales.

2.1.4 Vesículas cerebrales y divisiones del encéfalo.

Para estudiar las divisiones del encéfalo resulta muy útil conocer algunos aspectos del desarrollo cerebral en las primeras etapas de la vida fetal. Aproximadamente a la cuarta semana de vida tras la fecundación se da un rápido crecimiento del tejido nervioso formando tres vesículas primarias: la vesícula prosencefálica (parte anterior del cerebro), la vesícula mesencefálica (parte media) y la vesícula rombencefálica (parte posterior). Durante la quinta semana estas tres vesículas primarias se dividen en cinco vesículas secundarias: la vesícula prosencefálica se divide en las vesículas telencefálica y diencefálica, la vesícula mesencefálica no muestra divisiones, la vesícula rombencefálica se divide en las vesículas metencefálica y mielencefálica. Posteriormente, la vesícula telencefálica dará lugar a los hemisferios cerebrales, la vesícula diencefálica al tálamo y al hipotálamo, la vesícula mesencefálica al mesencéfalo, la vesícula metencefálica a la protuberancia (o puente) y al cerebelo y la vesícula mielencefálica al bulbo raquídeo.

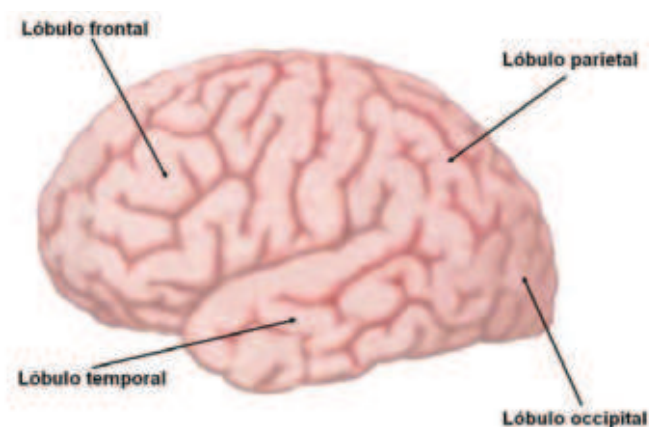


Desarrollo del sistema nervioso a las cinco semanas de gestación. Se pueden observar las cinco vesículas embrionarias que darán lugar a las diferentes estructuras en el cerebro adulto.

2.1.5 Superficie cerebral: lóbulos y sus principales surcos.

Si realizamos un análisis superficial de la corteza cerebral observamos una especie de protuberancias a modo de crestas turgentes, cada una de las cuales se

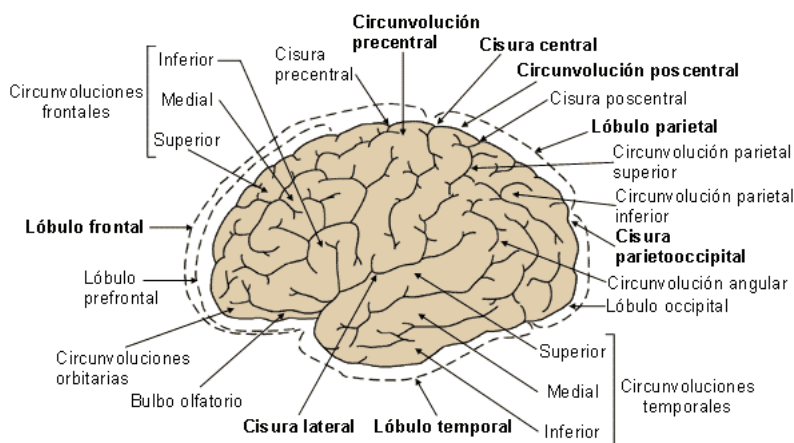
denomina giro o circunvoluci n. Las circunvoluciones est n delimitadas por los surcos o cisuras cerebrales. Aquellas que son especialmente profundas se denominan fisuras. La fisura que separa los dos hemisferios cerebrales es la fisura interhemisf rica. Evolutivamente la corteza cerebral ha ido aumentando de tama o, para no aumentar tambi n el tama o de la cabeza la estrategia que se ha utilizado ha sido la de invaginar el tejido cortical formando las circunvoluciones y, de esta forma, ocupar mucho menos espacio dentro de la cavidad craneal.



Los lbulos cerebrales. En la figura se observan los diferentes lbulos cerebrales.

Existen cuatro cisuras que nos ayudan a delimitar los lbulos cerebrales: la cisura central o cisura de Rolando, la cisura lateral o cisura de Silvio, la cisura parietooccipital y la cisura cingular (tambi n denominada callosomarginal). Los lbulos cerebrales son cinco: el l bulo frontal, el l bulo parietal, el l bulo occipital, el l bulo temporal y el l bulo limbico. El l bulo frontal se extiende desde la parte m s anterior del enc falo (el polo frontal) hasta la cisura central o de Rolando. Si cogemos un cerebro y lo observamos por su superficie lateral comprobaremos que el l bulo frontal queda delimitado con el l bulo temporal mediante un surco, la cisura lateral o de Silvio. A trav s de un corte sagital medial podemos describir los l mites de la cara medial del l bulo frontal, de esta forma comprobamos que este l bulo se extiende posteriormente hasta la vertical formada entre la parte superior de la cisura central y la cisura cingulada. El l bulo parietal ocupa el territorio comprendido entre Rolando (o cisura central) hasta una l nea imaginaria trazada entre la escotadura preoccipital (tambi n denominada incisura preoccipital) y la parte superior de la cisura parietooccipital. La cisura lateral seguida de una l nea imaginaria trazada desde una posici n cercana a la parte m s posterior de dicha cisura hasta los l mites del l bulo occipital separa el l bulo parietal del l bulo temporal. En la visi n sagital medial del enc falo podemos observar c mo el l bulo parietal est delimitado por la l nea imaginaria trazada entre la parte superior de la cisura de Rolando y la cisura cingulada que lo separa del l bulo frontal, por la cisura subparietal que lo separa de la circunvoluci n cingulada y por las cisuras parietooccipital y calcarina que lo se-

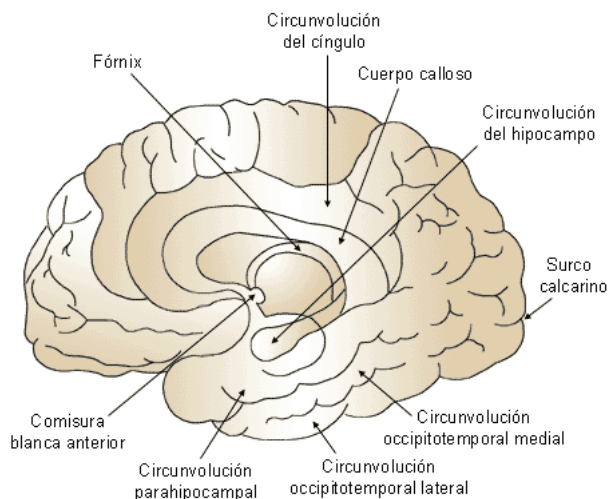
paran del lóbulo occipital. Tanto en una visión lateral como mediante un corte sagital medial, observamos que el lóbulo occipital queda delimitado anteriormente por los límites posteriores de los lóbulos parietal y temporal. En la visión lateral el límite queda establecido por la línea imaginaria trazada entre la parte superior de la cisura parietooccipital y la escotadura preoccipital, mientras que en el corte sagital medial los límites son fijados por una línea imaginaria que se extiende desde la escotadura preoccipital hasta llegar a la corteza cingulada. En la superficie lateral del cerebro, el lóbulo temporal comprende desde el polo temporal hasta la línea trazada entre la escotadura preoccipital y la parte superior de la cisura parietooccipital. De esta forma, queda separado de los lóbulos frontal y parietal mediante la cisura lateral y la línea fijada entre ésta y los límites del lóbulo occipital. A través de un corte sagital medial, es posible observar que el territorio ocupado por el lóbulo temporal se extiende desde la escotadura preoccipital hasta casi el esplenio o rodete del cuerpo calloso. Gran parte de su extensión queda separada del lóbulo limbico mediante el surco colateral. El lóbulo limbico comprende el territorio que queda entre el cuerpo calloso y los lóbulos frontal, parietal y occipital, ocupando parte de la cara medial del lóbulo temporal. La cisura o el surco del cuerpo calloso separa este importante haz de fibras de la circunvolución cingulada (también denominada circunvolución del cuerpo calloso) que forma parte del lóbulo limbico. En la parte inferior de la cara medial este lóbulo está comprendido fundamentalmente por la circunvolución parahipocámpal, el uncus, el área subcallosa y la circunvolución paraterminal. Por último, si separamos el tejido cortical abriendo la cisura lateral, veremos que queda visible una parte de la corteza que permanece oculta bajo la cisura de Silvio. Esta porción de la corteza se denomina ínsula. Las zonas de los lóbulos frontales, parietales y temporales que cubren la ínsula se denominan opérculos. En la visión lateral de esta porción oculta de la corteza podemos distinguir las cisuras o surcos lateral y circular de la ínsula.



Superficie lateral del encéfalo. En la figura se observa una visión lateral del encéfalo donde podemos distinguir las diferentes circunvoluciones de la corteza y los principales surcos.

2.1.6 Superficie medial del enc falo.

Analizando una secci n sagital medial del enc falo es posible distinguir diferentes partes del dienc falo, el tronco del enc falo y sus divisiones (mesenc falo, protuberancia o puente y bulbo raqu deo) y el cerebelo. Este tipo de corte anat mico nos permite estudiar la mayor parte del sistema ventricular. De este modo, podemos observar como la superficie medial del dienc falo constituye las paredes del tercer ventr culo, y c mo el tercer ventr culo se abre a los ventr culos laterales de cada hemisferio a trav s del agujero interventricular de Monro. Tambi n podemos distinguir el acueducto cerebral o acueducto de Silvio que comunica el tercer con el cuarto ventr culo.

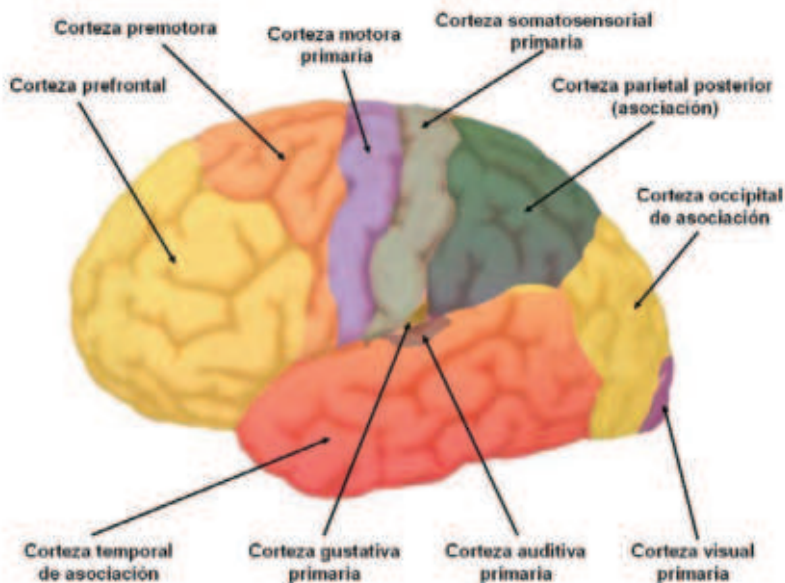


Superficie sagital medial del enc falo. En la figura se observa una secci n sagital medial la superficie medial de la corteza cerebral y los diferentes componentes del dienc falo, tronco del enc falo y cerebelo.

2.1.7 Circunvoluciones y reas funcionales.

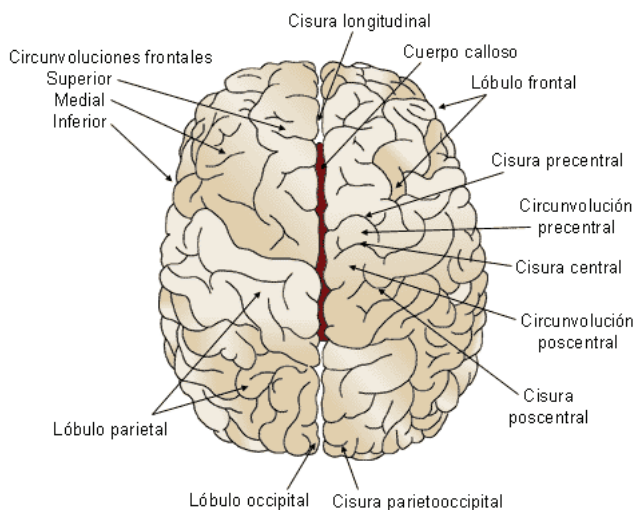
La cisura de Rolando o cisura central separa dos circunvoluciones: la circunvoluci n precentral (o frontal ascendente) que queda anterior a Rolando y la circunvoluci n postcentral (o parietal ascendente). Tal como podemos suponer, esta ltima se localiza en el l bulo parietal, mientras que la primera se localiza en el l bulo frontal. Funcionalmente, la circunvoluci n postcentral se corresponde con la corteza somatosensorial primaria que procesa la informaci n relacionada con el tacto, la propiocepci n, la temperatura, el dolor, etc., mientras que la circunvoluci n precentral corresponde al rea motora primaria que contiene los somas de las neuronas que forman las v as descendentes implicadas en los movimientos voluntarios. Adem s de la circonvoluci n precentral, el l bulo frontal tiene otras tres circunvoluciones: la circunvoluci n frontal inferior, la circunvoluci n frontal

medial y la circunvolución frontal superior. En una visión lateral del cerebro las tres circunvoluciones acaban en los límites de la circunvolución precentral, mientras que en la superficie medial solo vemos a la circunvolución frontal superior que llega al lóbulo paracentral anterior (el cual fija el límite del lóbulo frontal con el parietal). En la circunvolución frontal inferior podemos distinguir tres zonas claramente diferenciadas: la parte opercular (esta zona forma parte del opérculo frontal), la parte triangular y la parte orbital (enumeradas de siguiendo las coordenadas de más posterior a más anterior). En una visión sagital medial podemos distinguir además de la circunvolución frontal superior y de la circunvolución precentral, las circunvoluciones orbitarias externa (también denominada circunvolución orbitaria tercera), media (también denominada circunvolución orbitaria segunda) e interna (también denominada circunvolución orbitaria primera o circunvolución recta). Funcionalmente, además del área motora primaria, en el lóbulo frontal podemos describir las áreas premotora y área motora suplementaria, el área de Broca y la corteza prefrontal. Las áreas premotora y área motora suplementaria forman lo que se conoce como corteza motora secundaria. Estas áreas además de enviar proyecciones descendentes, intervienen en la planificación de los movimientos. Correspondiente a las partes triangular y opercular de la circunvolución frontal inferior se localiza el área de Broca, una zona muy importante en los mecanismos de producción del lenguaje. La parte más anterior del lóbulo frontal corresponde a la corteza prefrontal que está implicada en los procesos de aprendizaje y memoria, en el control emocional de la conducta y en el sustrato neural del refuerzo.



En la figura podemos distinguir las principales circunvoluciones y surcos de la superficie lateral del encéfalo, detallándose las principales áreas funcionales.

En el lóbulo parietal, justo detrás de la circunvolución postcentral se ubica la el surco o cisura postcentral. En la parte posterior del lóbulo parietal la cisura intraparietal divide la corteza en dos zonas o lobulillos: el lóbulo parietal superior y el lóbulo parietal inferior. El lóbulo parietal superior queda limitado a la zona de la corteza parietal ubicada entre el surco postcentral y la cisura intraparietal, mientras que el lóbulo parietal inferior (ubicado por debajo de la cisura intraparietal) se subdivide en dos zonas: el giro supramarginal (formado al final de la cisura lateral) y el giro angular (formado al final de la cisura temporal superior). En la cara medial del hemisferio nos encontramos con una zona que forma parte tanto del lóbulo frontal como del lóbulo parietal: el lóbulo paracentral (o lobulillo paracentral). También en la cara medial, la zona de la corteza parietal que queda entre la rama marginal de la cisura cingulada, la cisura subparietal, la cisura calcarina y la cisura parietooccipital se denomina precuneus (o precuneo). Funcionalmente, además de las implicaciones del lóbulo parietal en el procesamiento de la información somatosensorial, también se ha relacionado con la comprensión del lenguaje y con el procesamiento diferentes aspectos perceptivos y espaciales complejos. En una visión lateral del cerebro, podemos comprobar que el lóbulo temporal se divide en tres circunvoluciones: la circunvolución superior, la circunvolución media y la circunvolución inferior. En una visión medial, es posible observar una porción anterior de la circunvolución temporal superior y la zona más ventral de la circunvolución temporal inferior. Adyacente a ésta (separada por el surco occipitotemporal) encontramos la circunvolución occipitotemporal, que forma parte tanto del lóbulo temporal como del occipital. Este último giro está delimitado por el surco colateral con parte del lóbulo límbico y con la circunvolución lingual, que queda en una posición caudal. En general, parece ser que la circunvolución lingual continúa anteriormente con la circunvolución parahipocámpal, transición que se produce a nivel del istmo de la circunvolución cingulada.



Visión dorsal de las diferentes cisuras y surcos.

Por lo que se refiere a la anatomía funcional del lóbulo temporal la parte medial del lóbulo temporal está típicamente implicada en diferentes aspectos de los procesos de aprendizaje y memoria. Otra de las funciones del lóbulo temporal (sobre todo la superficie inferior) es la del procesamiento de la información visual, formando la denominada corriente ventral de asociación visual. Además, en el lóbulo temporal también podemos encontrar áreas relacionadas con el lenguaje. De esta forma, la porción posterior de la circunvolución temporal superior (por lo general del hemisferio izquierdo), también denominada área de Wernicke, interviene en la comprensión del lenguaje. En la circunvolución temporal superior existe una pequeña área donde se localiza la corteza auditiva primaria. La implicación funcional del lóbulo occipital está decantada casi por completo al procesamiento de la información visual. En la superficie lateral de este lóbulo podemos distinguir las circunvoluciones occipitales laterales. En la cara medial podemos observar la cisura calcarina. Alrededor de esta se localiza parte de la corteza visual primaria. Por debajo de la cisura calcarina se encuentra la circunvolución lingual. Tal como acabamos de ver al describir el lóbulo temporal, esta circunvolución queda en una posición caudal por encima de la cisura colateral. Por lo tanto, es este mismo surco el que separa la circunvolución occipitotemporal del lóbulo occipital con la parte occipital de la circunvolución lingual. Entre la cisura calcarina y la parietooccipital se encuentra el cíneo o cuña. Al como vemos en un principio, el lóbulo limbico está compuesto por la circunvolución cingulada, la circunvolución parahipocámpal, el uncus, el área subcallosa y la circunvolución paraterminal. La circunvolución cingulada es seguida anteriormente por el área subcallosa y posteriormente (a través del istmo) continúa con la circunvolución parahipocámpal. La porción anterior de esta última se dobla sobre sí misma formando una especie de gancho en la zona superior a modo de protuberancia denominado uncus. En un corte coronal se puede observar que la corteza parahipocámpal queda adyacente a la corteza perirrinal, la cual está separada de la corteza entorrinal a través de la cisura rinal. Funcionalmente, el lóbulo limbico y otras estructuras con las que establece conexiones anatómicas, como el diencéfalo, el hipocampo o la amígdala, regulan diferentes ámbitos funcionales del sistema nervioso, como las respuestas emocionales, los procesos de aprendizaje y memoria, la puesta en marcha de conductas específicas, etc. A medida que se vayan describiendo las diferentes estructuras y subdivisiones anatómicas del sistema nervioso se irá retomando los aspectos funcionales relacionados con cada una de las áreas corticales que se han tratado en este punto.

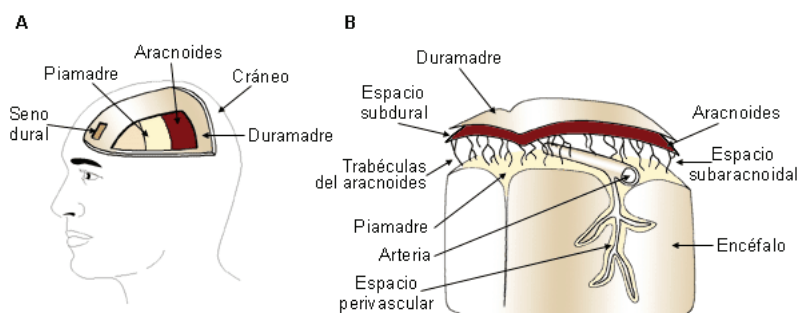
2.2 Meninges, ventrículos y sistema cerebrovascular.

El tejido nervioso es sumamente delicado. Si alguna vez el lector ha preparado sesos con alguna de las cientos de recetas que existen para este succulento

manjar utilizado ya cientos de años atrás en la cocina árabe y egipcia, se habrá dado cuenta de la consistencia gelatinosa que presenta. Simplemente con ejercer una pequeña presión con el dedo sobre esta blanda masa podemos generar graves desperfectos. Además, el encéfalo se encuentra ampliamente irrigado para que la función cerebral se mantenga activa y garantizar el flujo continuo de sangre oxigenada. Volviendo al ejemplo anterior de la cocina, cualquier experto en la preparación de los sesos rápidamente se habrá percatado de la necesidad que existe en dejar los sesos en agua fría antes de guisarlos, remojando, para que se desprendan los coágulos de sangre que rodean todo el tejido; después se han de “blanquear” durante cinco minutos en agua hirviendo con sal y una hoja de laurel para desenganchar los vasos que se hayan quedado adheridos, y una vez escurridos se preparan según la receta elegida. En este punto haremos una descripción general de los sistemas de protección con que cuenta el sistema nervioso central que lo preserva ante la ocurrencia de traumatismos craneoencefálicos o durante el transcurso de una grave enfermedad. Veremos cómo dichos mecanismos no sólo son de naturaleza estructural, sino que también existe una barrera química que mantiene en constante equilibrio el medio neuronal.

2.2.1 Meninges

El cerebro y la médula espinal se encuentran cubiertos por tres membranas: la duramadre, la aracnoides y la piamadre. Las meninges estabilizan la posición y la forma del sistema nervioso central de dos maneras diferentes. En primer lugar, estas membranas quedan adheridas al tejido cerebral por un lado y por otro a la cavidad craneal, permitiendo que el cerebro quede inmóvil a cada movimiento de la cabeza. En segundo lugar, entre dos de las tres membranas (la aracnoides y la piamadre) transcurre un fluido, el líquido cefalorraquídeo. El líquido cefalorraquídeo reduce la tendencia de varias fuerzas (como la gravitatoria) de distorsionar el tejido nervioso. Por ejemplo, se ha podido comprobar que el cerebro pesa unos cincuenta gramos menos suspendido en el líquido cefalorraquídeo que si lo dejamos al aire libre. Este fluido, además, ayuda a que se mantenga la forma del cerebro. Para comprobarlo podemos hacer un sencillo experimento: si cogemos un cerebro y lo suspendemos en una solución salina isotónica, podremos comprobar la forma natural de éste poniendo especial atención en cada uno de los giros, circunvoluciones y cisuras que conforman la corteza. Seguidamente, lo sacamos y lo dejamos al aire libre, poco a poco podremos observar como se va distorsionando su forma por efecto de la gravedad.

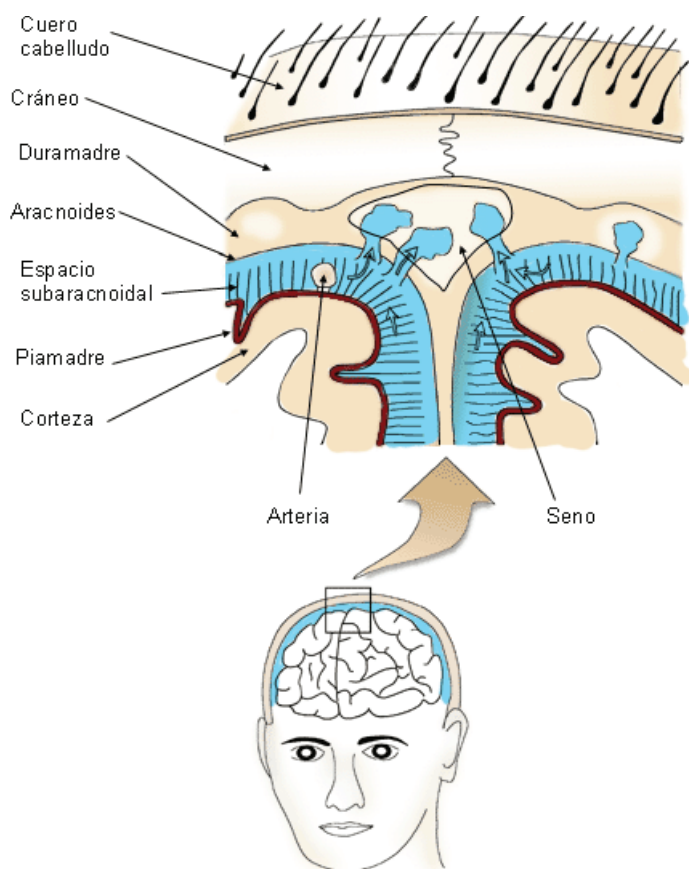


En la figura se muestra la disposición (A) y el esquema (B) de las meninges, observándose la duramadre, la aracnoides y la piamadre. Entre la duramadre y la aracnoides se localiza el espacio subdural, y entre la aracnoides y la piamadre el espacio subaracnoidal. Este último se encuentra lleno de líquido cefalorraquídeo. En la médula espinal, encontramos el espacio epidural, que se encuentra entre la duramadre y la calvaria. Este espacio localizado en el canal vertebral tiene su mayor amplitud a nivel de la segunda vértebra lumbar.

La duramadre es una membrana de tejido conectivo, compuesta fundamentalmente por fibroblastos y fibrillas de colágeno, que se adhiere fuertemente a la superficie interna del cráneo, no obstante a nivel medular se encuentra separada de las vértebras por el espacio epidural. Es la más gruesa y fuerte de las meninges, por eso también se le denomina paquimeninge. A nivel interno del encéfalo forma una especie de pliegues en forma de tabiques, como la tienda del cerebelo y la hoz del cerebro. Además, en el inicio de cada uno de los tabiques se localizan los senos venosos, por ejemplo el seno sagital superior. Esta membrana se puede dividir en tres capas claramente diferenciadas: por un lado la capa más externa denominada duramadre periosteal, y por otro, ocupando una posición más interna, la duramadre meningeal y la capa de células limitantes. Las capas periosteal y meningeal se encuentran unidas. La duramadre periosteal se adhiere al cráneo funcionando como su periostio (cubierta o vaina de tejido conjuntivo fibroso que recubre los huesos). La duramadre meningeal se separa de la periosteal para formar los tabiques. En la parte inicial de los tabiques aparecen los senos duros. Los senos venosos son agrandamientos en forma de saco transversal tapizados por endotelio. Hemos de tener presente que se da una intercomunicación entre los senos de la duramadre. En referencia a los tabiques, el tabique más amplio es el de la hoz del cerebro que separa los dos hemisferios cerebrales. A este nivel nos encontramos con el seno sagital superior. Otros senos duros son el sagital recto y el sagital inferior. El recto se puede localizar entre la unión de la hoz del cerebro y la tienda del cerebelo, mientras que el sagital inferior se dispone

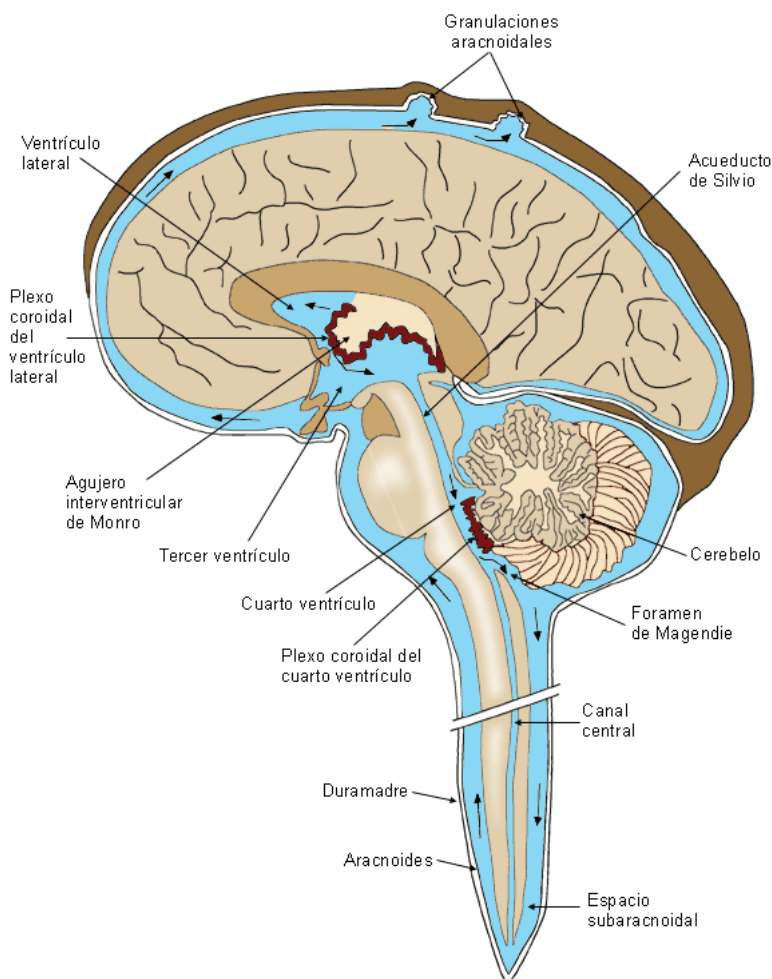
longitudinalmente al borde libre de la hoz del cerebro. A nivel de la hipofisis nos encontramos con otro de los tabiques de la duramadre, la tienda de la hipofisis o el diafragma de la silla turca. Este tabique rodea el tallo hipofisario formando el techo de la silla turca. En los márgenes del diafragma de la silla turca se encuentran los senos intercavernosos anterior y posterior, y a cada lado de la silla turca se ubican los senos cavernosos. Los senos intercavernosos conectan los dos senos cavernosos formando el seno circular. Otro de los tabiques de la duramadre es la tienda del cerebelo, el cual separa la cavidad craneal en dos zonas: una que queda por encima, el compartimento supratentorial, y otra que queda por debajo, el compartimento infratentorial. Por debajo de la tienda del cerebelo nos encontramos con la hoz del cerebelo, que anatómicamente se emplaza sobre la línea media del hueso occipital, separando los hemisferios cerebelosos. En la hoz del cerebelo se suele emplazar un seno occipital que se comunica con la zona de confluencia de los grandes senos, también denominada prensa de Herfili. La parte más interna de la duramadre está compuesta por grupos celulares específicos, en este caso predominan fibroblastos alargados y planos con prolongaciones tortuosas. A veces, se da una serie de uniones entre las células limitantes de la duramadre y las células que componen la aracnoides. En general, es posible destacar que en la capa de células limitantes de la duramadre se dan amplios espacios extracelulares libres y una carencia de fibrillas de tejido conectivo, lo cual constituye a nivel estructural un punto débil en la unión entre aracnoides y duramadre.

Tanto la aracnoides como la piamadre se conocen como leptomeninges. La aracnoides es una lámina celular que se encuentra unida a las células limitantes de la duramadre y separada por el espacio subaracnoideo de la piamadre. Por este espacio discurre el fluido cefalorraquídeo y se localizan gran número de vasos, las raíces de los nervios craneales y los nervios raquídeos. El grosor de este espacio muestra variaciones locales. De este modo, el espacio subaracnoideo muestra una amplitud estrecha en la cara dorsal y lateral de los hemisferios, mientras que en la cara basal y alrededor del tronco del encéfalo muestra un gran distanciamiento, formando las cisternas subaracnoideas. Entre la aracnoides y la piamadre se disponen a modo de una maraña de tabiques, las trabéculas aracnoideas, compuestas fundamentalmente por fibroblastos. Por lo tanto, en la aracnoides se pueden diferenciar dos capas celulares: por un lado la capa celular de la barrera aracnoidea que queda adyacente a la capa de células limitantes de la duramadre, y por otro la capa formada por las trabéculas aracnoideas. Volviendo al fluido que transcurre por el espacio subaracnoideo, el líquido cefalorraquídeo, hemos de destacar que éste se produce en los plexos coroideos a nivel de los ventrículos laterales, tercer y cuarto ventrículos.



Esquema de la disposición de las meninges en el sistema nervioso central.

A través de los agujeros de Magendie (orificio medio) y Luschka (orificio lateral), el líquido cefalorraquídeo sale de los ventrículos al espacio subaracnoideo. Este fluido circula alrededor del encéfalo y de la médula espinal para volver al sistema vascular pasando mediante las vellosidades aracnoideas, también denominadas granulaciones aracnoideas. Las vellosidades aracnoideas se invaginan en el seno sagital superior. A nivel celular en la parte externa de las vellosidades se posiciona una capa de células endoteliales, seguida por la capa de células limitantes de la duramadre y por la capa de células de la barrera aracnoidea. Esta disposición la observamos en cada uno de los lados de la vellosidad. En la parte interna las trabéculas se disponen uniendo las dos capas de células de la barrera aracnoidea (resultado del proceso de invaginación).



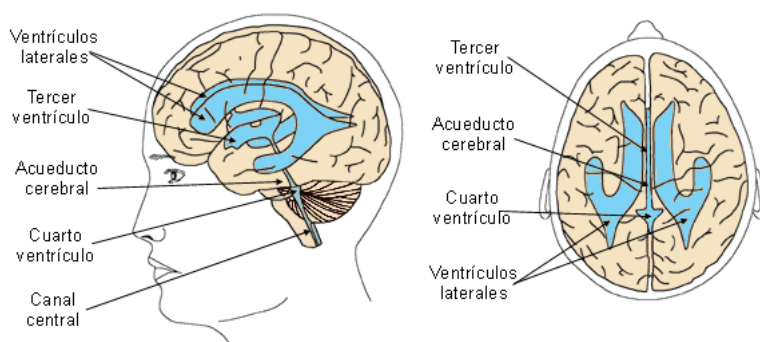
Corte sagital medial donde se puede apreciar el sistema ventricular y el esquema de circulación del líquido cefalorraquídeo.

La piamadre es una membrana que se sitúa sobre la superficie del tejido nervioso, adhiriéndose fijamente a las diferentes circunvoluciones y cisuras. En ocasiones se puede observar cómo la piamadre se invagina en el tejido nervioso formando el denominado espacio perivascular. Estos espacios se extienden hacia el parénquima nervioso sirviendo como conductos para el tránsito de fluido extracelular entre los espacios perineuronales y perigliales, y el espacio subaracnoidal. No obstante, hemos de tener presente que la piamadre queda separada del tejido nervioso por la membrana limitante glial. Además, en algunas localizaciones la piamadre se separa del encéfalo formando el espacio subpial. Existe una

variación en cuanto al grosor de la piamadre, de modo que presenta un mayor grosor en la médula espinal que en el encéfalo.

2.2.2 Ventriculos

Tal como hemos visto anteriormente, el encéfalo y la médula espinal se encuentran protegidos por una cubierta ossea y suspendidos en líquido. En su interior hay un sistema de compartimentos, el sistema ventricular. Existen cuatro ventrículos: dos ventrículos laterales, el tercer ventrículo y el cuarto ventrículo.



Visión lateral (izquierda de la imagen) y dorsal (derecha de la imagen) del sistema ventricular humano.

Los ventrículos laterales son las cavidades formadas en el interior del telencéfalo (un ventrículo lateral para cada hemisferio). Morfológicamente se pueden dividir en varias partes: el asta anterior, el cuerpo del ventrículo y las astas posterior e inferior. Rodeando el asta anterior y el cuerpo del ventrículo se encuentra el septum pellucidum, el fénix y el cuerpo calloso. Entre el cuerpo del ventrículo lateral y las astas posterior e inferior se localiza el atrio del ventrículo lateral que cuenta con una densa población de plexos coroideos. Justo por debajo del cuerpo del ventrículo se encuentra el tálamo. La pared lateral de los ventrículos laterales está formada por una parte del neocórtex, el caudado. Asimismo, el asta inferior está formada lateralmente por la cola del caudado, medialmente por la formación hipocámpica y anteriormente por la amígdala. Entre los ventrículos laterales y el cuarto ventrículo nos encontramos con el tercer ventrículo. Esta cavidad se encuentra en el diencéfalo, entre los dos tálamos y extendiéndose anteriormente hacia abajo entre los dos conjuntos de núcleos hipotálamicos. Por lo tanto, el tercer ventrículo se encuentra orientado verticalmente en la línea media. En la zona dorsal se ubica el plexo coroideo del tercer ventrículo. El suelo de este ventrículo se encuentra formado por el infundíbulo y por el quiasma óptico, extendiéndose

caudalmente hasta unirse con el acueducto de Silvio (que lo une al cuarto ventrículo). Este pequeño conducto de alrededor de 1,5 mm de diámetro se encuentra rodeado por las neuronas de la sustancia gris periacueductal. La región anterior del tercer ventrículo está formada por la lámina terminal y la comisura anterior. En la parte más caudal el tercer ventrículo llega hasta la glándula pineal. El cuarto ventrículo tiene una forma tridimensional que recuerda una pirámide localizándose fundamentalmente a la altura entre la protuberancia y el cerebelo, aunque se extiende anteriormente hasta el mesencéfalo y posteriormente hasta el bulbo. Anteriormente, mediante el acueducto de Silvio se comunica con el tercer ventrículo y posteriormente forma el canal que se extiende medialmente a lo largo de la médula espinal. Lateralmente, el cuarto ventrículo llega hasta la superficie bulbar formando los recesos laterales, y a través de los agujeros de Luschka termina en el ángulo pontocerebeloso. Las paredes anteriores del tercer ventrículo se encuentran formadas por los pedúnculos cerebelosos superiores, el velo medular anterior y el cerebelo, mientras que la superficie inferior de esta cavidad, o fosa romboidea, está formada por el bulbo y la protuberancia. Tanto los ventrículos como el canal medular están cubiertos por células epiteliales que conforman el denominado epéndimo. Las células ependimarias forman una capa al unirse entre sí mediante desmosomas. En algunas zonas, como por ejemplo en el tercer ventrículo, aparece un tipo de célula ependimaria más especializada, los tanicitos. Estos disponen de prolongaciones que terminan sobre la vasculatura y sobre el neuropilo (red formada por las prolongaciones de las neuronas y de las células gliales). Los tanicitos se unen entre sí y a las células ependimarias adyacentes mediante las denominadas uniones ocluyentes.

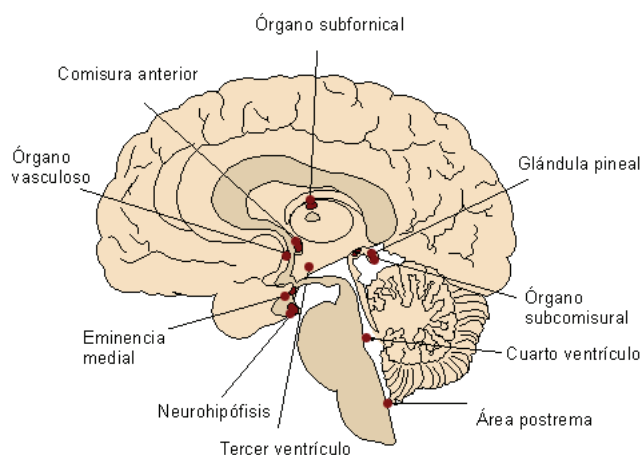
2.2.3 Sistema cerebrovascular

Las neuronas son un tipo celular que requiere mucho aporte de oxígeno. Para que el lector se pueda hacer una idea, aunque el cerebro constituye tan solo alrededor de un 2-3 % del peso total del cuerpo, recibe entre un 15 y un 20 % del gasto total cardíaco, y consume aproximadamente el 20 % del oxígeno producido.

Las tortugas, por ejemplo, pueden ejercer diferentes tipos de conductas motoras durante horas sin suplemento de oxígeno en sus cerebros, no obstante el ser humano es dependiente de un aporte continuo de oxígeno. De esta manera, si por alguna motivo (por ejemplo, una isquemia) dejamos de recibir un aporte de oxígeno durante unos diez segundos, probablemente perderemos la conciencia. Si este intervalo sin flujo sanguíneo se alargara hasta los veinte segundos, la actividad eléctrica cerebral cesaría, y después de unos pocos minutos comenzar a el daño neuronal irreversible. Debido a esta gran dependencia metabólica que nuestros cerebros tienen de un aporte sanguíneo constante, el sistema nervioso cuenta con una densa red de vasos sanguíneos que le aseguran

un suministro prolongado de oxígeno. En este apartado, en primer lugar, haremos un breve recorrido por los mecanismos de restricción química y protección con que cuenta nuestro sistema nervioso, para adentrarnos, finalmente, en la descripción anatómica de las principales arterias y venas que lo irrigan.

El primer concepto importante a destacar es el de barrera hematoencefálica. Se ha de partir del hecho que la fuerza de difusión hace que muchos solutos se puedan desplazar desde la sangre hasta el espacio intersticial que rodea las células pasando a través de las hendiduras existentes entre las células endoteliales. En el cerebro, las células endoteliales están dispuestas formando unas uniones estrechas impidiendo a los solutos pasar por difusión a través de los espacios. Las únicas sustancias que podrán atravesar serán aquellas capaces de pasar a través de las células endoteliales. Este mecanismo de restricción constituye lo que conocemos como barrera hematoencefálica. Por lo tanto, la barrera hematoencefálica es un sistema que nos protege de la entrada de sustancias extrañas en el sistema nervioso, debido a que el funcionamiento normal del encéfalo puede verse comprometido por la presencia de algunos compuestos químicos. Los cambios transitorios y repentinos de la composición de la sangre se han de mantener aislados en lo concerniente al sistema nervioso. La barrera hematoencefálica constituye un mecanismo de protección que es selectivamente permeable, ya que permite el paso de unas moléculas pero no el de otras. Las moléculas que sean solubles en lípidos, el agua y los gases pueden atravesar las células endoteliales empujados por la fuerza de difusión. Otras sustancias, como por ejemplo la glucosa, deben ser transportadas mediante sistemas de alta afinidad muy específicos y selectivos. No obstante, en algunas regiones concretas del sistema nervioso esta barrera es mucho más laxa, se trata de los denominados órganos circunventriculares.



Se representa en una visión sagital medial donde se pueden observar diferentes zonas encefálicas donde la barrera hematoencefálica es mucho más laxa, los órganos circunventriculares.

Otro aspecto importante es el de circulación arterial. La sangre llega al cerebro mediante las arterias vertebrales y las arterias carótidas internas. Las arterias vertebrales penetran a través del agujero occipital uniéndose para formar la arteria basilar. Esta última se bifurca en las arterias cerebrales posteriores derecha e izquierda. Este sistema circulatorio se conoce como circulación posterior del encéfalo. Por su parte, las arterias carótidas internas llegan al cráneo dividiéndose en las arterias cerebral anterior y cerebral media. Constituyen lo que se conoce como circulación anterior del encéfalo. En relación a la circulación posterior, cabe destacar que la arteria vertebral sale por el agujero transversal de la primera vértebra cervical fijándose finalmente a la membrana atlanto-occipital. Al formarse la arteria basilar, esta se ubica en una depresión de la superficie ventral del puente en el interior de la cisterna prepontina. Las ramas de las arterias vertebrales y basilares proporcionan aporte sanguíneo a la región posterior del diencefalo, al tronco y al cerebelo. Entre la protuberancia y el mesencéfalo, la arteria basilar se divide en las arterias cerebrales posteriores. Cada arteria cerebral posterior transcurre lateralmente por delante de la raíz del nervio motor ocular común. Las ramas de cada una de las arterias cerebrales posteriores irrigan la cara medial del lóbulo occipital, la porción posteroinferior de la corteza temporal y, en general, las porciones posteriores de los hemisferios cerebrales.

La arteria carótida interna se puede subdividir en varias partes claramente diferenciadas: la cervical, la petrosa y la cavernosa. Por un lado tenemos la zona cervical que comienza cuando la arteria atraviesa la duramadre. Esta porción proporciona varias ramas: la coroidea anterior (que sigue el tracto óptico), la comunicante posterior (que se une a la arteria cerebral posterior) y las arterias oftálmicas (que dan lugar a la arteria central de la retina). La porción petrosa pasa por el conducto carotídeo. La porción cavernosa proporciona las ramas meníngeas e hipofisarias. Tal como hemos descrito al principio del apartado, la arteria carótida interna se divide, a su vez, en la arteria cerebral media y la arteria cerebral anterior. La arteria cerebral media es la más amplia de las ramas terminales de la carótida interna. Esta arteria proporciona varias ramas que irrigan la porción lateral de los lóbulos frontal, parietal y temporal. La arteria cerebral anterior atraviesa por encima del quiasma óptico uniéndose a la del lado contralateral a través de la arteria comunicante anterior. La arteria cerebral anterior irriga fundamentalmente el lóbulo frontal y una zona del parietal. Desde una visión ventral del encéfalo es posible observar cómo la circulación arterial anterior se junta con la circulación arterial posterior formando el denominado polígono de Willis. En realidad, se trata de un heptágono irregular vascular que se cierra entre la protuberancia y el mesencéfalo, atravesando el quiasma óptico, los tractos ópticos, y los pedículos cerebrales. El polígono de Willis además de dar lugar a las arterias cerebrales anterior, media y posterior, también proporciona un gran número de ramas que irrigan estructuras subcorticales, son las ramas perforantes. En general, se distinguen cuatro grupos de arterias perforantes:

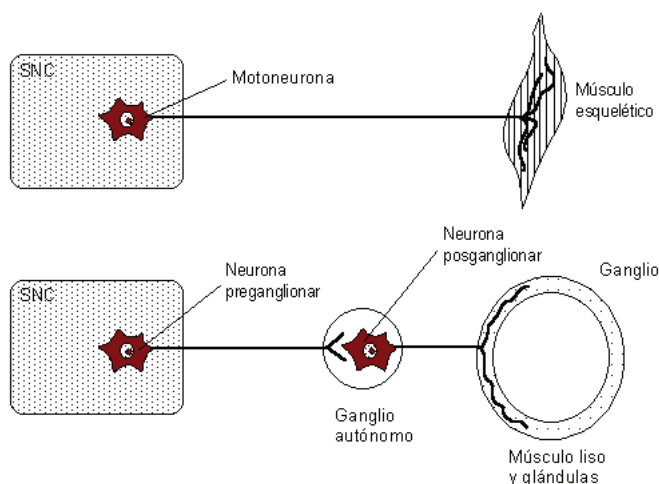
el grupo anteromedial, el grupo anterolateral, el grupo posteromedial y el grupo posterolateral.

Por lo que se refiere a la circulación venosa, la sangre que sale del encéfalo pasa a través de venas profundas y superficiales que drenan los senos venosos de la duramadre. La sangre de los senos llega hasta la vena yugular interna. Se ha podido comprobar que las venas de la órbita ocular y aquellos vasos que quedan a nivel superficial del cuero cabelludo también pueden estar interconectados con los senos duros. El seno recto lo podemos localizar en la unión de la hoz del cerebro con la tienda del cerebelo, mientras que los senos sagital superior e inferior se ubican en el borde de la unión al cráneo y en el borde libre de la hoz del cerebro, respectivamente. En la visión lateral del encéfalo principalmente podemos localizar (además del seno sagital superior y del inicio del seno recto) el seno petroso inferior, el seno sigmoideo, el seno transversal y el seno occipital. Mientras que en la cara basal destacan el seno esfenoparietal, el seno cavernoso, los senos petrosos superior e inferior, el seno sigmoideo, el seno transversal, el seno recto y los senos intercavernosos anterior y posterior. En la superficie medial, fundamentalmente las venas drenan hacia los senos sagital superior e inferior, el seno recto, el seno transversal y el seno occipital. A nivel subcortical existen un amplio conjunto de conductos venosos que drenan diferentes estructuras interhemisféricas, estas son las venas cerebrales internas.

2.3 Sistema nervioso periférico.

El sistema nervioso se puede dividir en sistema nervioso central y sistema nervioso periférico. Por su parte cada una de estas divisiones se puede, a su vez, subdividir en diferentes componentes anatómicos y funcionales. En este punto trataremos la parte periférica del sistema nervioso, para centrarnos en los puntos posteriores en la división central, es decir en el encéfalo y la médula espinal. Es importante tener claro que el sistema nervioso periférico tiene dos componentes principales. Por un lado el sistema nervioso autónomo y por otro el sistema nervioso somático. El sistema nervioso autónomo está implicado en la regulación interna del cuerpo, estableciendo un equilibrio entre la respuesta de los órganos internos, las glándulas y la vasculatura en función de las condiciones en las que se encuentre el organismo. El sistema nervioso somático recoge la información sensorial, mediante neuronas sensoriales cuyo soma se localiza en ganglios cercanos a la médula espinal y al tronco del encéfalo, de los diferentes receptores dispersos por la superficie del cuerpo,

los rganos de los sentidos y la musculatura³. Asimismo, el sistema nervioso som tico tambi n proyecta los axones de las neuronas motoras, cuyo soma se localiza en el sistema nervioso central, para inervar la musculatura esquele tica. Resumiendo, en el sistema nervioso perif rico nos encontramos tanto con fibras eferentes som ticas y viscerales, que llevan la informaci n desde el sistema nervioso central hasta la musculatura esquele tica (som ticas), la musculatura lisa, el coraz n y las gl ndulas (viscerales), y con fibras aferentes som ticas y viscerales que transmiten informaci n al sistema nervioso central referente a los rganos de los sentidos, a los receptores de la piel y de los m sculos (som ticas), y a los rganos internos (viscerales).

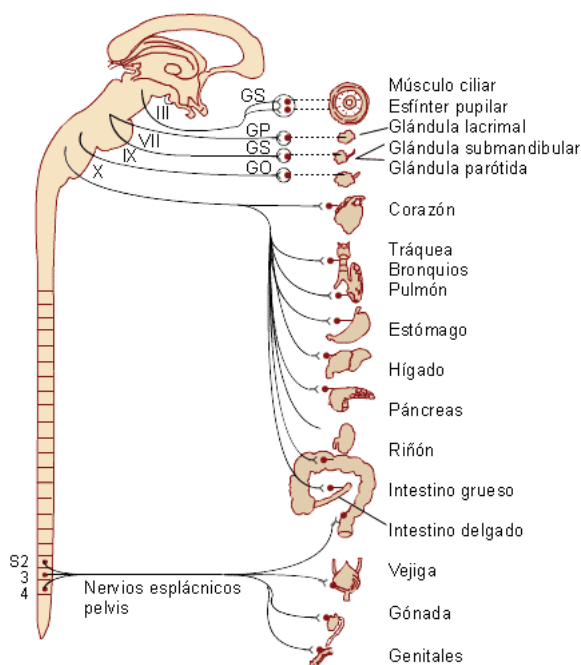


Principales diferencias organizativas entre el sistema motor som tico y el sistema nervioso aut3nomo. N3tese que el soma de la neurona que proyecta la fibra motora som tica se localiza en el sistema nervioso central. Las neuronas preganglionares efectoras del sistema nervioso aut3nomo tambi n se localizan en el sistema nervioso central, la neurona simp tica sinapta muy cerca del sistema nervioso central con la neurona postganglionar, mientras que la neurona preganglionar parasimp tica lo hace a una distancia considerablemente mayor

3. Los receptores sensoriales asociados a los m3sculos informan sobre las deformaciones mec3nicas que se producen en el cuerpo, proporcionando una idea bastante precisa de c3mo, cu3nto y cu3ndo realizamos los movimientos, lo que el fisi3logo Charles Sherrington denomin3 'propiocepci3n'. Entre los principales propioceptores destacan aquellos que se localizan en los m3sculos: los husos musculares y los rganos tendinosos de Golgi. No obstante, los mecanorreceptores de las articulaciones (los corp3sculos de Ruffini, los corp3sculos de Pacini y las terminaciones nerviosas libres) tambi n nos proporcionan una informaci3n muy importante para el procesamiento de diferentes aspectos propioceptivos del organismo.

2.3.1 Sistema nervioso autónomo.

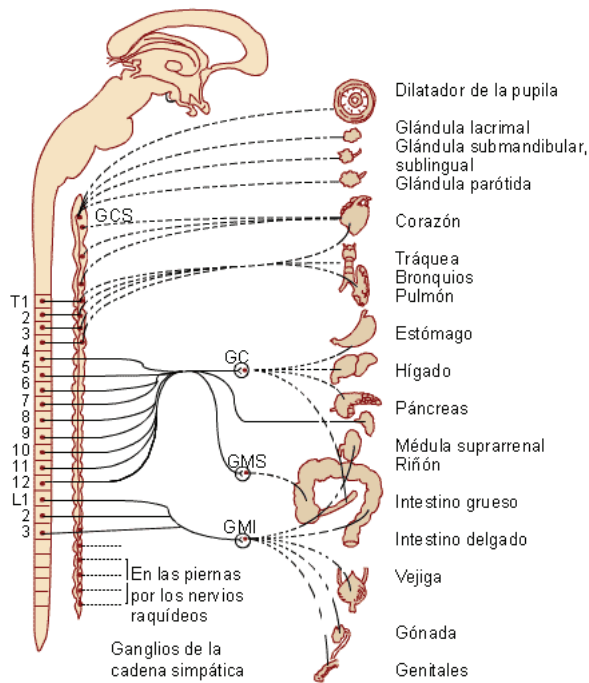
En el sistema nervioso central, existe una serie de sistemas funcionales encargados de regular el equilibrio interno del organismo. Para que esta función se lleve a cabo contamos con dos sistemas: el sistema neuroendocrino y el sistema nervioso autónomo. En el sistema nervioso autónomo contamos tanto con axones que llevan información aferente hacia el sistema nervioso central, como con axones que envían proyecciones eferentes hacia la periferia. Por un lado, tenemos las fibras aferentes que llevan información al sistema nervioso central sobre cómo se encuentran los diferentes órganos internos⁴ y, por otro aquellas fibras eferentes que envían proyecciones a las diferentes glándulas, a la musculatura cardíaca, a la musculatura lisa de la piel (musculatura que inerva los folículos pilosos), a la musculatura lisa de los ojos (que regula la acomodación del cristalino y la dilatación y contracción de la pupila), a la musculatura lisa de los vasos sanguíneos y a la musculatura lisa de las paredes de los órganos internos (el tracto gastrointestinal, el hígado, el páncreas, el sistema respiratorio, los órganos reproductores, la vejiga, etc.). Estas fibras eferentes se organizan en dos sistemas claramente diferenciados: el sistema nervioso simpático y el sistema nervioso parasimpático.



Eferencias del sistema nervioso autónomo, rama parasimpática.

4. Las fibras que llegan a la médula espinal acaban en la sustancia gris intermedia, mientras que aquellas que van a parar al tronco del encéfalo, mediante los nervios VII, IX y X, terminan en el núcleo del tracto solitario.

El esquema funcional y anatómico de la regulación autonómica o vegetativa puede resumirse en un conjunto de interacciones entre los niveles central y periférico. A nivel central existen una serie de estructuras encargadas de la regulación de la homeostasis interna, como, por ejemplo, diferentes áreas corticales, algunos núcleos talámicos, la amígdala, el hipocampo, y la formación reticular. Prácticamente toda la información procedente de estas áreas y núcleos se integra en el hipotálamo. Del hipotálamo salen conexiones directas e indirectas (a través del núcleo del tracto solitario) hacia la médula espinal y el tronco del encéfalo. A partir de este nivel, las neuronas cuyo soma se localiza en el sistema nervioso central (núcleos del tronco del encéfalo o asta ventral de la médula espinal) salen para sinaptar con los ganglios autónomos (que en el caso de la rama simpática el ganglio se localiza lindante al sistema nervioso central, mientras que en el caso de la rama parasimpática se ubica a una distancia considerable, cerca de la diana a innervar). Las neuronas preganglionares simpáticas dejan el sistema nervioso central a partir de los nervios espinales torácicos y los primeros lumbares, mientras que las neuronas parasimpáticas lo hacen a través de los nervios craneales III, VII, IX y X y a través de los nervios espinales de la zona sacra (S2-S4). En el ganglio autónomo se da la sinapsis entre la neurona procedente del sistema nervioso central (denominada neurona preganglionar) y la neurona que innervará el tejido diana (neurona postganglionar). En el caso del sistema nervioso simpático la mayoría de los ganglios se localizan muy cerca de la médula espinal formando la denominada cadena paravertebral, a excepción del ganglio celiaco, el ganglio adrenal y el ganglio mesentérico inferior. En el sistema nervioso parasimpático los ganglios se pueden localizar muy cerca del tejido diana o incluso dentro del mismo. Este esquema sirve para prácticamente todo el sistema eferente autonómico, a excepción de las fibras que innervan la glándula suprarrenal, ya que en este caso se trata de la neurona preganglionar y no de la postganglionar. Neuroquímicamente, las neuronas preganglionares simpáticas y parasimpáticas y las neuronas postganglionares parasimpáticas liberan acetilcolina, mientras que las neuronas postganglionares simpáticas secretan noradrenalina.



Eferencias del sistema nervioso autónomo, rama simpática.

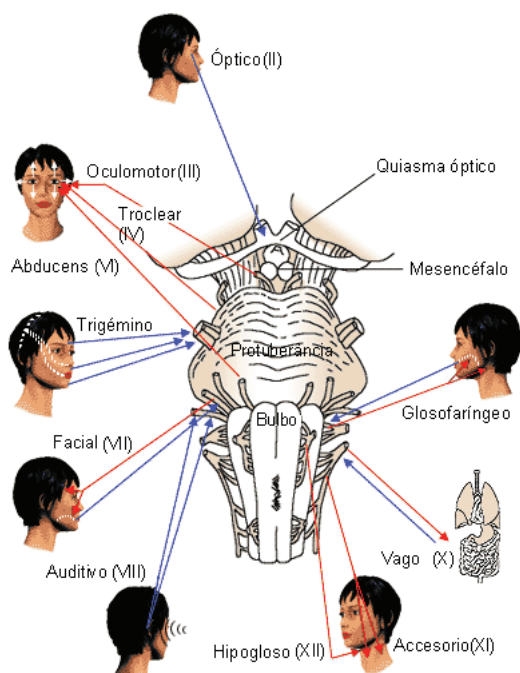
Funcionalmente, las dos ramas del sistema nervioso autónomo (simpática y parasimpática) ejercen una regulación antagónica u opuesta de los órganos y tejidos diana. En general, podemos resumir que mientras el sistema nervioso simpático permite la rápida movilización de los recursos energéticos para hacer frente a una posible amenaza para el organismo, una situación estresante o una situación carencial determinada, el sistema nervioso parasimpático se encarga de regular aquellos mecanismos que nos permiten conservar nuestros recursos. Imaginemos dos situaciones contrarias: en la primera situación supongamos que estamos tumbados en nuestro sillón de casa, después de haber cenado, viendo una comedia que está haciendo por la televisión; en la segunda situación supongamos que salimos tarde de trabajar, hemos perdido el último metro y tenemos que ir andando a casa. Para llegar a nuestro barrio tenemos que atravesar un callejón oscuro que queda en la parte trasera de una manzana de edificios. Al llegar a la mitad del callejón, sale un perro ladrando estrepitosamente de la esquina de una bocacalle. Cuando vemos al animal, rápidamente y sin pensarlo dos veces corremos sin parar hasta llegar al final del callejón. En la primera situación el sistema nervioso parasimpático es el responsable de los procesos fisiológicos que se están poniendo en marcha con un carácter reparador asociados al estado de reposo, maximizando la conservación de los recursos del organismo.

En la segunda situación se han dado unos cambios internos rápidos en respuesta al estrés que supone la aparición inesperada del perro. Estos cambios se producen como consecuencia de la activación del sistema simpático adrenomedular, provocando un aumento del riego sanguíneo en los órganos que necesitan responder con rapidez ante la situación estresante (como el corazón, los músculos o el cerebro) y generando una serie de cambios fisiológicos generales (contracción del bazo, vasoconstricción esplénica, aumento del número de eritrocitos circulantes, liberación hepática de azúcar almacenada hacia la musculatura, aumento de glucemia, redistribución de la sangre que circula por la piel y vasos, incremento de la capacidad respiratoria y dilatación bronquial, dilatación de la pupila, aumento de la coagulabilidad de la sangre, aumento de los linfocitos circulantes, inhibición de la segregación de insulina y estimulación de la secreción de glucagón en el páncreas, etc.) que nos pueden ayudar a poner en marcha respuestas adaptativas para facilitar nuestra propia supervivencia, en este caso para evitarnos un posible mordisco. Ante un estímulo estresante, como la aparición inesperada del estruendoso perro de nuestro ejemplo, la rama simpática del sistema nervioso autónomo aumenta la secreción de noradrenalina y estimula a la médula de la glándula suprarrenal a fin de que segregue adrenalina, generando diferentes procesos metabólicos que proporcionan la energía. Tanto el sistema nervioso simpático como el parasimpático envían información a un tercer sistema que es totalmente periférico, el sistema nervioso entérico. Este sistema forma dos plexos cuyos somas neuronales se localizan en múltiples ganglios. Funcionalmente, se encuentra relacionado con el sistema digestivo.

2.3.2 Nervios craneales.

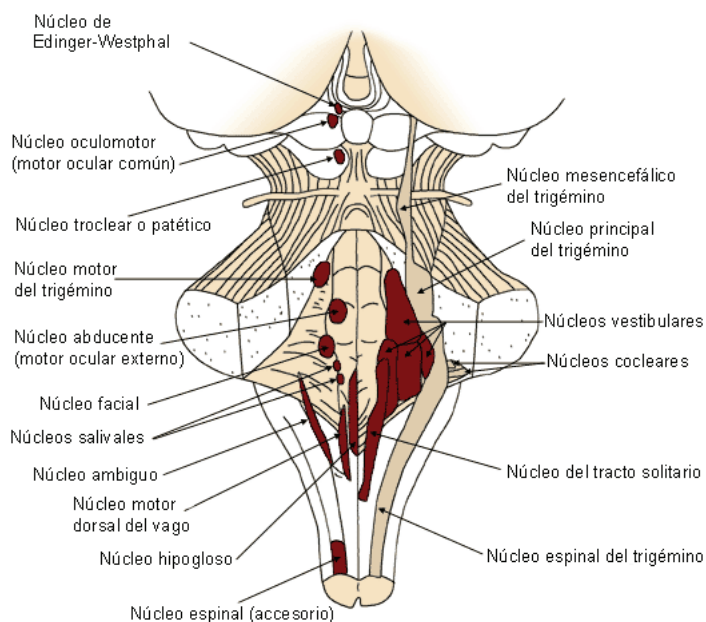
Son doce pares de nervios sensoriales, motores o mixtos (incluyen ramas sensoriales y ramas motoras) que salen y/o entran a nivel encefálico. La mayoría lo hace en el tronco del encéfalo, a excepción de los dos primeros (el olfatorio y el óptico). Algunos de los nervios craneales son exclusivamente somáticos mientras que otros incluyen también componentes del sistema nervioso autónomo. El nervio olfatorio (I) es exclusivamente sensorial y transmite la información proveniente de las células olfatorias de la mucosa nasal. A través de la lámina cribiforme llega al bulbo olfatorio. Las células empenachadas y mitrales del bulbo proyectan sus axones directamente sobre la corteza prepiriforme, el nécleo olfatorio anterior, el tubo olfatorio, el extremo rostroventral del hipocampo anterior, la banda diagonal de Broca, los núcleos anterior y corticoposterolateral de la amígdala, y las áreas entorrinales dorsomedial y lateral. Las células ganglionares de la retina forman el nervio óptico (II), este es exclusivamente sensorial transmitiendo la información visual al núcleo geniculado lateral del tálamo y de ahí a diferentes áreas corticales. Los dos nervios ópticos se juntan a nivel del quiasma óptico, donde parte de las fibras se decusan al lado contralateral. El tercer nervio craneal es el oculomotor o motor ocular común (III) que

es motor. A través de este nervio se envían las fibras aferentes que innervan todos los músculos oculares a excepción del oblicuo mayor y del recto mayor, también innervan los músculos constrictores del iris y de la musculatura ciliar. El cuarto nervio craneal es el patético o troclear (IV) que innerva el músculo oblicuo mayor del ojo. Tanto el par III como el IV se originan en el mesencéfalo. El trigémino (V) es un nervio mixto (sensorial y motor) que se origina en la mitad de la protuberancia. El trigémino sensorial transmite al sistema nervioso central la sensibilidad de la piel de la cara, los senos y los dientes mediante 3 ramas: la oftálmica (recibe la información sensorial de la cavidad nasal superior, del ojo y de la frente), la maxilar superior o también denominada maxilar (recibe la información sensorial de la mucosa de la porción superior de la boca, de los dientes superiores, de la cavidad nasal inferior y del rostro) y la maxilar inferior o también denominada rama mandibular (recibe la información sensorial de la mucosa de la porción inferior de la boca, de los dientes inferiores, del gusto en la parte anterior de la lengua, y de las mandíbulas). El trigémino motor envía fibras axónicas al músculo tensor del tímpano, al músculo tensor del paladar, al músculo digástrico y a los músculos de las mandíbulas. Otro nervio exclusivamente motor es el abducens o motor ocular externo (VI), en este caso el músculo innervado es el recto lateral (o externo) del ojo.



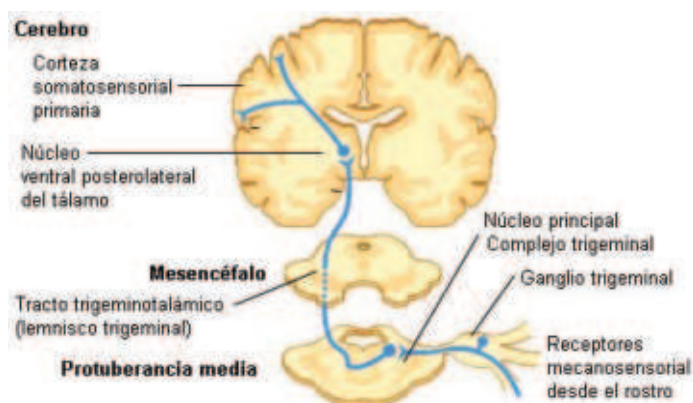
Visión ventral del tronco del encéfalo donde se muestran los pares craneales. Nótese que la mayoría de los nervios craneales entran y salen a nivel del tronco del encéfalo, a excepción de los dos primeros (el olfatorio y el óptico). En la figura no se representa el nervio olfatorio, ya que por su disposición queda en una porción más anterior encefálica.

El nervio facial (VII) es un nervio mixto con componentes tanto somáticos como viscerales. A nivel sensorial recibe la información de la piel del oído externo, del paladar y de los dos tercios anteriores de la lengua (información gustativa). A nivel motor regula la actividad de las glándulas de la mucosa nasal, las glándulas lacrimales y las salivales, también inerva la musculatura del cuero cabelludo y de los músculos faciales. El nervio vestibulococlear (VIII) transmite hacia el sistema nervioso central (entra a nivel de la protuberancia) la información referente al equilibrio y a la audición, y para ello tiene dos ramas: la vestibular y la coclear, respectivamente. Los cuerpos de las células bipolares que originan los axones aferentes del nervio vestibular se ubican en el ganglio vestibular. Estos axones aferentes se dirigen a nivel bulbar a los cuatro núcleos vestibulares, aunque también llegan algunos directamente al cerebelo. Las neuronas de los núcleos vestibulares del bulbo, por su parte, envían la información al cerebelo, a la médula espinal, a la corteza temporal y a diferentes zonas de la protuberancia y del bulbo. Por otro lado, el órgano de Corti (órgano receptor de la información auditiva conformado por la membrana basilar, las células ciliadas y la membrana tectorial) proyecta al encéfalo mediante el nervio coclear. Se trata de neuronas bipolares cuyos somas se localizan en el ganglio del nervio coclear (o ganglio espiral). Se ha podido comprobar que el nervio coclear posee tanto fibras aferentes como eferentes. Las eferentes se producen en el complejo olivar superior (fascículo olivococlear).



Representación esquemática de la localización de los núcleos de los pares craneales del tronco del encéfalo. A pesar de que la estructura del sistema nervioso del ser humano es bilateral, para simplificar la descripción de la figura y facilitar su comprensión, los núcleos con funciones motoras se encuentran dibujados a la izquierda de la imagen, mientras que los núcleos con funciones sensoriales se ubican en la parte derecha de la figura.

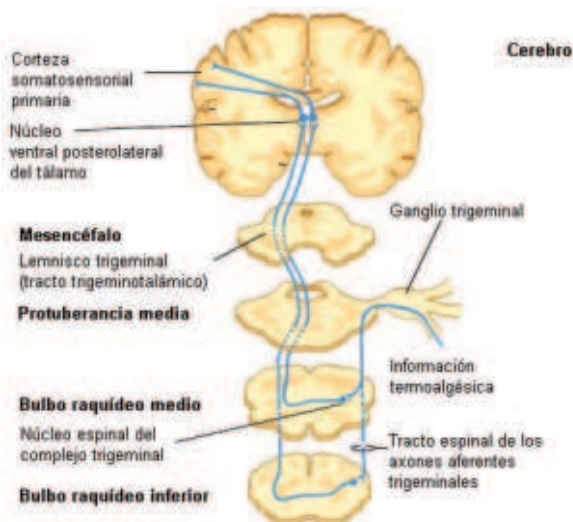
El nervio glosofaríngeo (IX) es mixto y se localiza a nivel del bulbo raquídeo. El componente sensorial transmite hacia el sistema nervioso central la información referente al tercio posterior de la lengua (información gustativa), a la piel del oído externo, al oído medio y a las membranas mucosas de la región faríngea. El componente motor regula la actividad de la glándula parótida e inerva el músculo estriado de la faringe. El décimo par craneal es el nervio vago (X), en este caso se trata también de un nervio mixto con componentes tanto somáticos como viscerales. El vago sensorial recibe la información sensorial de la tráquea, la laringe, la faringe y de las diferentes vísceras localizadas a nivel abdominal y torácico. El vago motor envía eferentes al corazón, al sistema respiratorio, al intestino, a la musculatura estriada de la tráquea, la laringe y la faringe. Los últimos dos nervios craneales son el accesorio (XI) y el hipogloso (XII), ambos de naturaleza motora. El primero inerva los músculos estriados cervicales (parte del trapecio y el esternocleidomastoideo) y la musculatura lisa de las diferentes vísceras localizadas a nivel abdominal y torácico, mientras que el hipogloso inerva fundamentalmente los músculos de la garganta y de la lengua.



Representación del trayecto del sistema trigeminal que recoge la sensibilidad de la cara. (porción somatosensorial).

La mayoría de los núcleos de los nervios craneales se localizan en el tronco del encéfalo a excepción de los nervios I y II. A nivel del tronco del encéfalo, los núcleos de los nervios craneales se organizan a modo de columnas funcionales. Concretamente, se forma seis columnas funcionales: tres de núcleos sensoriales (viscerales y somáticos) y tres de núcleos motores (viscerales y somáticos). De estas columnas, dos son columnas motoras viscerales, dos son columnas sensoriales somáticas, una es una columna sensorial visceral, y una es una columna motora somática. Los núcleos sensoriales están formados por los somas de las neuronas sensoriales secundarias que proyectan a diferentes regiones del sistema nervioso, y que reciben, por

lo tanto, las aferencias del nervio sensorial (neuronas de los ganglios craneales)⁵. Siguiendo el eje de referencia medial-lateral, la organización que se deriva es la siguiente: la columna motora somática general, la columna motora visceral especial, la columna motora visceral general (parasimpática), la columna sensorial visceral general y especial, la columna sensorial somática general y la columna sensoriales somática especial. En la columna motora somática general, a nivel bulbar encontramos el núcleo hipogloso (nervio XII) y el núcleo espinal accesorio (nervio XI), en la protuberancia se localiza el núcleo motor ocular externo (nervio VI), y en el mesencéfalo el núcleo troclear (nervio IV) y el núcleo oculomotor (nervio III). Los núcleos de la columna motora visceral especial a pesar de su denominación inervan músculos esqueléticos. En esta columna a la altura del bulbo raquídeo nos encontramos con el núcleo ambiguo (nervios IX, X y XI), y a la altura de la protuberancia con el núcleo motor del trigémino (nervio V) y con el núcleo motor facial (nervio VII). La tercera columna corresponde a la columna motora visceral general. En esta columna se ubican en el bulbo el núcleo salivar inferior (nervio IX) y el núcleo motor dorsal del vago (nervio X), en la protuberancia se localiza el núcleo salivar superior (nervio VII), mientras que en el mesencéfalo tenemos el núcleo de Edinger-Wesphal (nervio III). La columna sensorial visceral general y especial cuenta a nivel bulbar con el núcleo del tracto solitario (nervios VII, IX y X). En la columna sensorial somática general se localiza en el bulbo el núcleo espinal del trigémino (nervios V, VII, IX y X), en la protuberancia el núcleo principal del trigémino (nervio V), y en el mesencéfalo el núcleo mesencefálico del trigémino (nervio V). La última de las columnas longitudinales es la sensorial somática especial. En esta columna se localizan a nivel bulbar los núcleos vestibulares y los núcleos cocleares (nervio VIII).

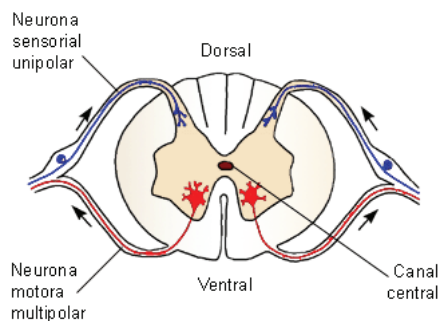


Las principales que transmiten la información de dolor y temperatura de la cara a partir del lemnisco trigeminal.

5. A excepción del núcleo mesencefálico del trigémino ya que sus propias neuronas conducen las aferencias periféricas.

2.3.3 Nervios espinales.

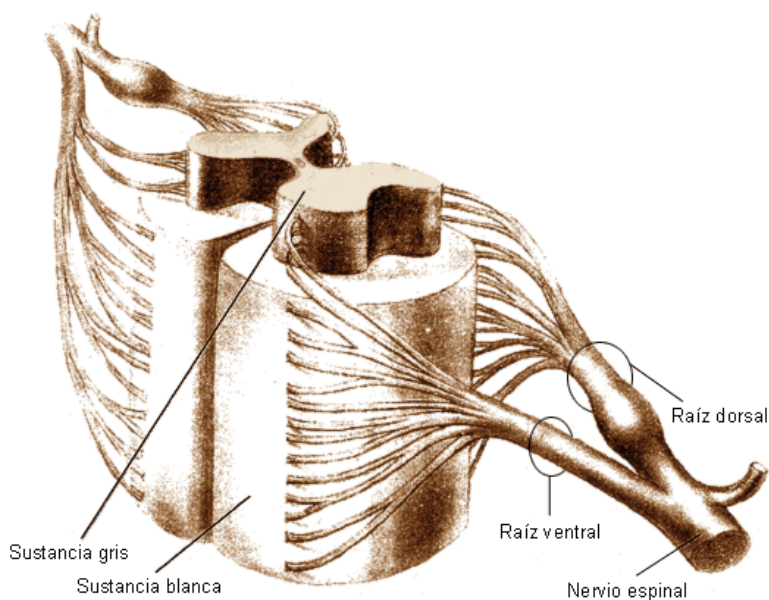
La médula espinal se encuentra en el sistema nervioso central extendiéndose desde la base del cráneo (caudal al bulbo raquídeo) hasta la segunda vértebra lumbar. Funcionalmente existen tres aspectos fundamentales en los cuales se resalta la crítica importancia que tiene la médula espinal. Por un lado, en la médula espinal entran las proyecciones sensoriales somáticas y viscerales procedentes de las extremidades, del tronco y de diferentes órganos viscerales. En segundo lugar, de la médula espinal salen las fibras eferentes que inervan la musculatura esquelética, la musculatura lisa, el músculo cardíaco y diferentes glándulas. En tercer lugar, en la propia médula espinal se pueden establecer circuitos sinápticos que conformen los denominados arcos reflejos, donde una entrada sensorial puede activar una eferencia a nivel espinal sin tener que llegar antes a centros encefálicos de orden superior, permitiendo, por lo tanto, una rápida respuesta.



Organización de la médula espinal. En la figura se representa un nervio espinal con los aferentes sensoriales y los eferentes motores. La neurona sensorial que llega a la médula espinal tiene el soma localizado en un ganglio que queda posicionado cerca de la propia médula, el ganglio de la raíz dorsal. Esta neurona sensorial establece sinapsis con interneuronas a nivel de la sustancia gris de la médula espinal y con neuronas motoras que abandonarán la médula para formar parte del nervio espinal y poder inervar el músculo diana.

Imagínemonos la siguiente situación: nos levantamos sedientos en mitad de la noche y nos acercamos descalzos a la cocina para beber un vaso de agua fresca. El día anterior se nos rompió un vaso de cristal en la cocina. Cuando casi alcanzamos la nevera pisamos un trozo de cristal. En ese momento, rápidamente flexionamos la pierna que está pisando el cristal, evitando que éste pueda clavarse profundamente. Si la información sensorial de los receptores cutáneos del pie sobre el dolor, que ha producido el pisar el trozo de cristal, tuviera que llegar al tálamo somatosensorial, de aquí a la corteza somatosensorial y a las áreas de asociación, para que éstas activaran diferentes regiones

de la corteza motora, que con sus vías descendentes (a través del tronco y de la médula espinal) llevarán la orden de flexionar la pierna, seguramente será muy tarde para nosotros y pisaremos hasta el fondo el trozo de cristal. Lo adaptativo en este caso, es poder realizar una rápida conducta que nos permita evitar el estímulo nocivo o parte del mismo (en este caso nos hemos clavado el cristal, pero podemos evitar que se hunda más profundamente en la piel). Lo que ocurre generalmente en estos casos, es que la fibra aferente cutánea del nociceptor (fibra Aδ que lleva información de dolor) llega hasta la médula espinal. En la médula espinal (sin tener la necesidad de recurrir a áreas superiores del encéfalo) mediante interneuronas se activan las motoneuronas que inervan el músculo flexor de la pierna que está pisando el cristal, inhibiendo a las motoneuronas que activan su músculo antagónico, el extensor. Además se envían proyecciones a la otra pierna para estimular el músculo extensor e inhibir el flexor y tener así un mejor punto de apoyo en el suelo con la otra pierna, permitiéndonos levantar la pierna que está pisando el cristal sin perder el equilibrio, evitando que el cristal se hunda en lo profundo de nuestra piel.



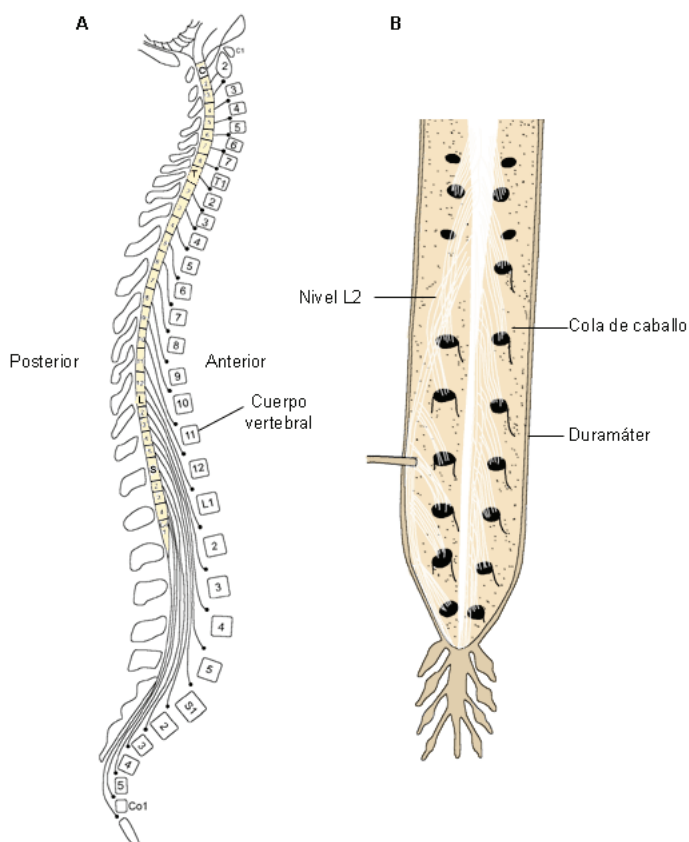
Visión de la médula espinal donde se representa la organización de la sustancia gris y blanca y cómo los nervios espinales están conectados con la médula.

Para realizar estas tres funciones la médula espinal cuenta 31 pares de nervios espinales. La organización anatómica que se sigue está determinada

por un patrón fundamental de segmentación. De esta forma, los nervios salen de la médula por los agujeros que se forman entre dos vértebras, también denominados agujeros intervertebrales, formando lo que conocemos como segmento medular. Cada uno de estos segmentos contiene dos nervios (un par) que salen a ambos lados de la médula. La correspondencia de la segmentación queda, por lo tanto, supeditada al número de vértebras, de modo que cada par espinal se asocia a una vértebra. La extensión de la médula va desde la primera vértebra cervical hasta la parte superior de la segunda lumbar, por lo tanto la médula es más corta que la columna vertebral. Existen ocho raíces cervicales pero solo siete vértebras cervicales, con lo cual el nervio C1 surge entre la base del cráneo y la vértebra C1 y el nervio C7 se localiza entre las vértebras C7 y T1. Por lo tanto, la inserción de los nervios espinales no siempre se corresponde con la posición ocupada por los segmentos medulares. A partir del cono medular (parte más caudal de la médula espinal) se forma la denominada cola de caballo. La distribución de los pares espinales en relación a las vértebras en las que se insertan es la siguiente: ocho pares de nervios cervicales (C), doce pares de nervios torácicos (T), cinco pares de nervios lumbares (L), cinco pares de nervios sacros (S) y un par de nervios coccígeos (Coc)⁶. Estructuralmente, los nervios espinales se unen a la médula espinal (por los surcos laterales) a través de dos raíces: la dorsal (surco posterolateral) y la ventral (surco anterolateral). La raíz dorsal contiene los axones de las neuronas sensoriales (llevan la información sensorial de las vísceras, piel y los músculos) cuyo soma se localiza en el ganglio de la raíz dorsal (ubicado muy próximo a la médula espinal). Mediante la raíz dorsal abandonan las fibras eferentes la médula espinal para inervar la musculatura lisa y esquelética, el músculo cardíaco y diferentes glándulas (sistema motor somático y ramas simpática y parasimpática del sistema nervioso autónomo). Basándonos en esta organización, podemos decir que mientras que las raíces son o bien sensoriales (raíz dorsal) o bien motoras (raíz ventral), el nervio espinal es siempre mixto, al estar constituido por fibras sensoriales (somáticas y viscerales) y motoras (somáticas y viscerales). Si analizamos macroscópicamente la anatomía de la médula espinal, podemos observar un ensanchamiento del diámetro de la misma en el nivel cervical y otro en el nivel lumbar. Estos ensanchamientos corresponden a la inserción de los nervios que inervan las extremidades superiores e inferiores, respectivamente. Cada nervio espinal inerva un dermatoma⁷, a excepción de C1 que solo contiene una raíz dorsal muy rudimentaria.

6. Relativo al cccix.

7. Territorio cutáneo inervado por un nervio espinal.



Organización de la médula espinal. En la figura A vemos la segmentación de la médula en relación a las vértebras. En la figura B se representa la disposición medular en relación a la duramadre.

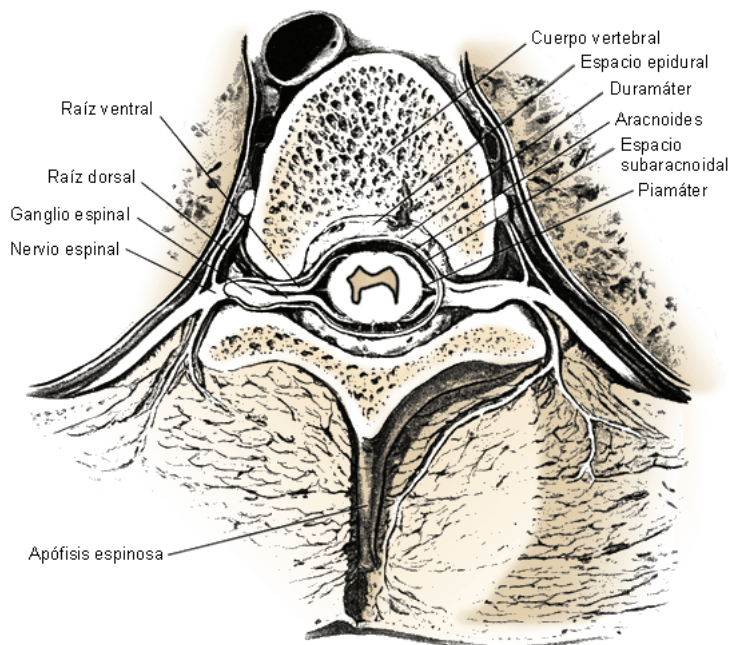
2.4 Médula espinal.

La médula espinal abarca desde el agujero occipital hasta la segunda vértebra lumbar (en algunos casos la primera). Funcionalmente, este componente caudal del sistema nervioso central está implicado en diferentes aspectos sensoriales y motores en interacción con el encéfalo y con el sistema nervioso periférico. Las órdenes eferentes procedentes del encéfalo que regulan la actividad motora musculoesquelética y autonómica son ejecutadas por neuronas cuyo soma se localiza en la sustancia gris de la médula espinal. Del mismo modo, las señales sensoriales periféricas somáticas y viscerales llegan al encéfalo a través de la médula espinal. Localmente, también se pueden poner en marcha circuitos sinápticos funcionales que permitan una respuesta trabajando con bastante au-

tonomía en relación a las raíces descendentes del encéfalo, se trata de los reflejos medulares.

Nervios espinales

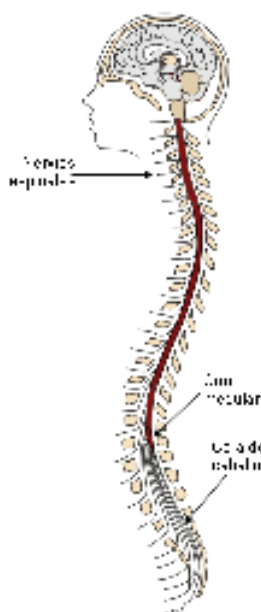
Sección a través de una vértebra torácica



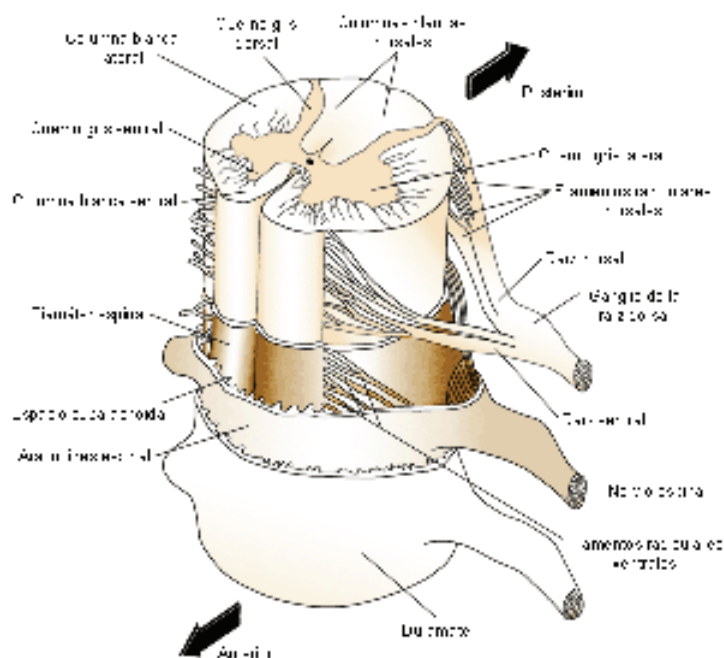
Sección de una vértebra torácica.

2.4.1 Organización de la médula espinal.

Anteriormente hemos visto que el encéfalo estaba compuesto por somas y dendritas neuronales, que conformaban la denominada sustancia gris, y proyecciones axónicas (fundamentalmente mielinizadas) que conformaban la sustancia blanca (denominada de esta manera debido al aspecto que le confiere las vainas de mielina producidas por los oligodendrocitos). Esta organización interna también se da en la médula espinal. En la parte central de la misma podemos observar los somas y las dendritas neuronales así como interneuronas enteras (soma y proyecciones) que no abandonan cada segmento (sustancia gris), mientras que rodeándola se localizan los axones que se dirigen hacia el encéfalo, que salen fuera de la médula espinal mediante la raíz ventral, que entran a través del ganglio de la raíz dorsal, o que comunican diferentes segmentos medulares. En la sustancia gris se distinguen tres zonas: el asta dorsal, la zona intermedia y el asta ventral, mientras que en la sustancia blanca distinguimos diferentes columnas de fibras nerviosas: la columna blanca dorsal, la columna blanca lateral y la columna blanca ventral.



Organización de la médula espinal en relación con los nervios espinales.

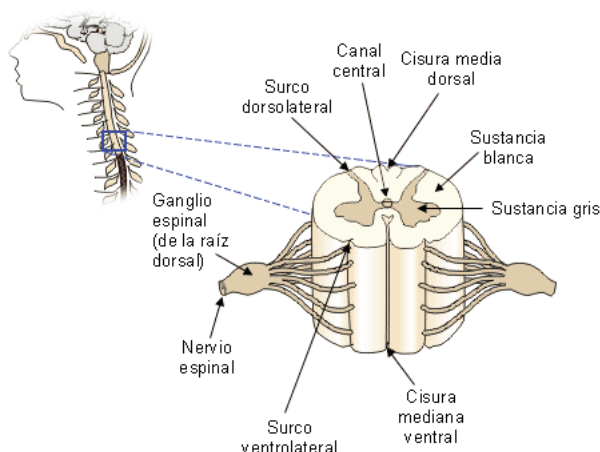


Sección de la médula espinal, donde se observa la organización interna de la médula espinal, que al igual que el encéfalo está compuesta tanto de sustancia gris como de sustancia blanca.

A lo largo de este punto vamos a hacer una descripción de esta organización. Comenzaremos con la sustancia gris para terminar con la caracterización anatómica y funcional de la sustancia blanca.

2.4.2 Sustancia gris.

Mediante un corte transversal podemos observar que la sustancia gris se encuentra dispuesta de forma simétrica en la parte central de cada lado de la médula espinal. Ambas zonas no se encuentran separadas sino unidas por la comisura gris, la cual es atravesada por el canal central. Desde una localización dorsal hasta una ventral, podemos distinguir tres zonas diferenciadas: el asta dorsal o posterior, la zona intermedia⁸ y el asta ventral o anterior.

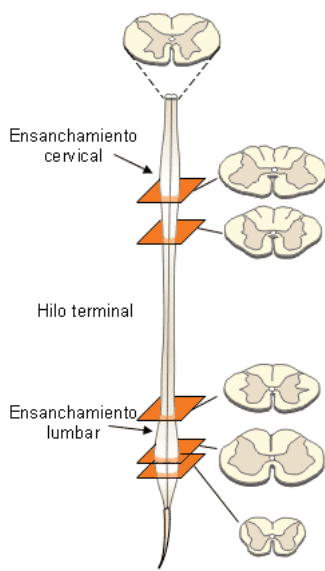


En la superficie de la médula hallamos una serie de surcos. Podemos distinguir varios surcos tanto en la cara ventral como dorsal de la médula.

Tal como vemos en puntos previos, que la estructura laminar era una constante en el sistema nervioso, la médula espinal también presenta una estructura de lóminas longitudinales dispuestas en toda su extensión. En 1952 el neuroanatomista Rexed identificó dichas lóminas en la médula espinal del gato. Posteriormente, se ha comprobado que dicha organización es característica de otros mamíferos como, por ejemplo, el ser humano. La lómina I es la zona marginal, que se corresponde a una estrecha capa de sustancia gris que cubre la sustancia gelatinosa o lómina II. De la lómina III a la lómina VI se forma el cuerpo del asta dorsal o posterior. La lómina VII corresponde a la sustancia gris intermedia (in-

8. Estructuralmente, en los segmentos torácicos y en los primeros lumbares aparece en la zona intermedia el asta lateral. De ahí saldrán las fibras preganglionares del sistema nervioso simpático.

cluido el n cleo de Clarke) y algunas prolongaciones al asta ventral o anterior. La l mina VIII, por su parte, incluye algunas de las regiones interneuronales del asta ventral. La l mina IX corresponde a las motoneuronas del asta ventral que inervan m sculos como el diafragma, el esternocleidomastoideo o el trapecio. Por ltimo, la l mina X constituye la sustancia gris que rodea el canal central.



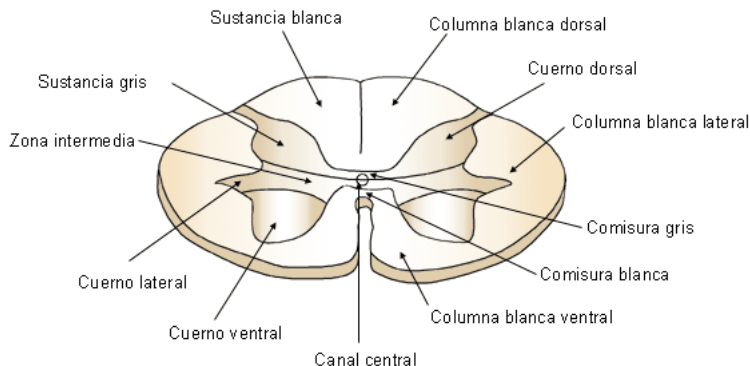
Ensanchamientos cervical y lumbar de la m dula espinal.

L mina	N cleo	Niveles de la m dula espinal	Funci n
I	Zona marginal	todos	C lulas del tracto espinotal mico
II	Sustancia gelatinosa	todos	Transmisi n de la informaci n de dolor y temperatura
III-VI	Cuerpo del asta dorsal	todos	Procesamiento sensorial
VII	N cleo de Clarke	T1-L2	C lulas del tracto espinocerebelar posterior
VII	Columna intermediolateral	T1-L3	Neuronas preganglionares simp - ticas
VII	N cleo parasimp tico sacral	S2-S4	Neuronas preganglionares parasimp ticos
IX	N cleo accesorio	bulbo-C5	Motoneuronas
IX	N cleo fr nico	C3-C5	Motoneuronas

Estructura laminar de la m dula espinal con la localizaci n de los principales n cleos y su funci n.

Existen diferentes tipos neuronales en la sustancia gris de la m dula espinal. Por una parte, podemos distinguir las neuronas de proyecci n, es decir

aquellas cuyo soma se localiza en la sustancia gris de la médula espinal pero proyecta sobre otras divisiones del sistema nervioso. Dentro de las neuronas de proyección, tenemos las neuronas de proyección motora, cuyo soma se localiza en el asta ventral, en la zona intermedia o en el asta lateral de la médula espinal y proyecta hacia la musculatura esquelética, la musculatura lisa, la musculatura cardíaca y a determinadas glándulas⁹. Otro tipo de neurona de proyección, son las neuronas de proyección sensorial que llevan información somática o visceral de la periferia y envían sus axones hacia el encéfalo. Estas neuronas son neuronas sensoriales secundarias, ya que las neuronas primarias son aquellas cuyo soma se localiza en el ganglio de la raíz dorsal. En segundo lugar, otro tipo neuronal funcional básico son las interneuronas. Se trata de neuronas locales cuyos axones no salen de la médula espinal, y en algunos casos ni del propio segmento medular. Dentro de este tipo de neuronas locales están las interneuronas segmentales que son las interneuronas con las prolongaciones más cortas, ya que comunican zonas de la sustancia gris del mismo segmento y del mismo lado en relación a la línea media. Otras interneuronas son las comisurales, también se localizan en el mismo segmento medular pero pasan al otro lado de la médula espinal a través de la sustancia gris comisural. Un tercer tipo de interneuronas son las propioespinales, cuyas prolongaciones se extienden a diferentes segmentos medulares.



Sección transversal de la médula espinal.

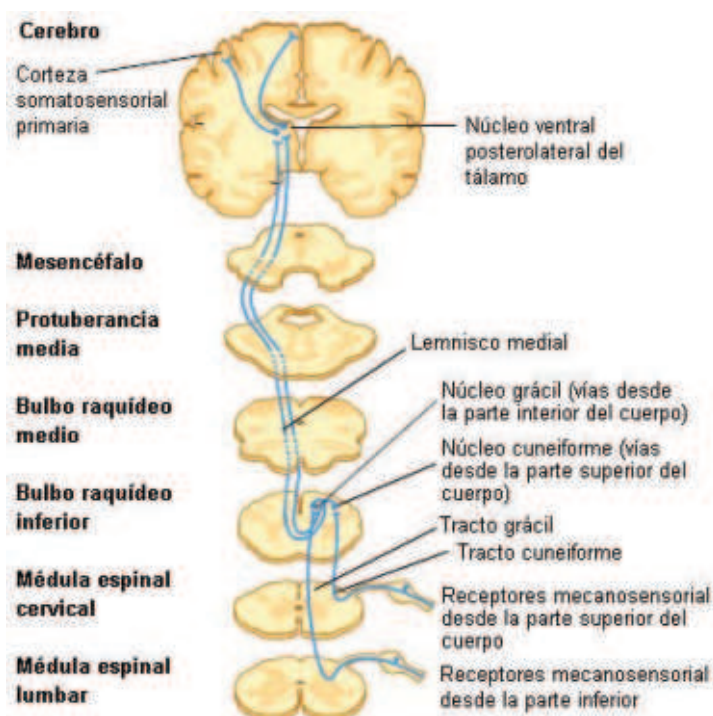
9. El soma de las neuronas motoras somáticas se localiza en el asta ventral de la médula espinal, mientras que las neuronas motoras viscerales se ubican en la parte lateral de la zona intermedia en los últimos segmentos lumbares y en los segmentos sacros (fibras preganglionares del sistema nervioso parasimpático), y en el asta lateral de los segmentos torácicos y de los primeros lumbares (fibras preganglionares del sistema nervioso simpático).

2.4.3 Sustancia blanca.

A cada lado de la línea media se distribuyen los tractos¹⁰ que conforman la sustancia blanca de la médula espinal. Estos grupos de fibras se organizan formando tres columnas a cada lado de la línea media: las columnas blancas dorsal, lateral y ventral. En general, estos tractos se encuentran conformados por los axones descendentes de diferentes estructuras encefálicas, y por las prolongaciones centrales de las neuronas sensoriales primarias (soma localizado en el ganglio de la raíz dorsal) y secundarias (soma localizado en la médula espinal). Las interneuronas propioespinales forman tractos ascendentes y descendentes que comunican diferentes segmentos medulares (tractos propioespinales). El encéfalo, por su parte, envía proyecciones descendentes a la médula espinal, tanto motoras como de modulación sensorial, mientras que la propia médula y las neuronas sensoriales primarias constituyen las proyecciones ascendentes que llegan hasta diferentes niveles del encéfalo. La columna blanca dorsal está compuesta por los axones de las neuronas primarias sensoriales, es decir, aquellas neuronas que ascienden a nivel medular sin sinaptar en el transcurso de su trayecto. Aquí distinguimos dos fascículos¹¹: el fascículo de Burdach (también denominado fascículo de Bekhterev o cuneiforme) y el fascículo de Goll (también denominado fascículo delgado o gracil). El fascículo de Burdach está constituido por el haz de fibras localizado en la parte externa del cordón posterior de la médula espinal (lateralmente al de Goll) que transmite la información sensorial de los segmentos torácicos y cervicales hasta la oliva bulbar. Desde el encéfalo este haz de fibras nace en el telomóptico y en la región subtalámica, recibiendo un número importante de fibras procedentes del núcleo rojo, terminando en la oliva bulbar. El fascículo de Goll está constituido por un haz de fibras sensoriales que entran por los segmentos sacros, lumbares y torácicos inferiores y se extienden por la parte más interna de los cordones posteriores de la médula espinal (por dentro del fascículo de Burdach).

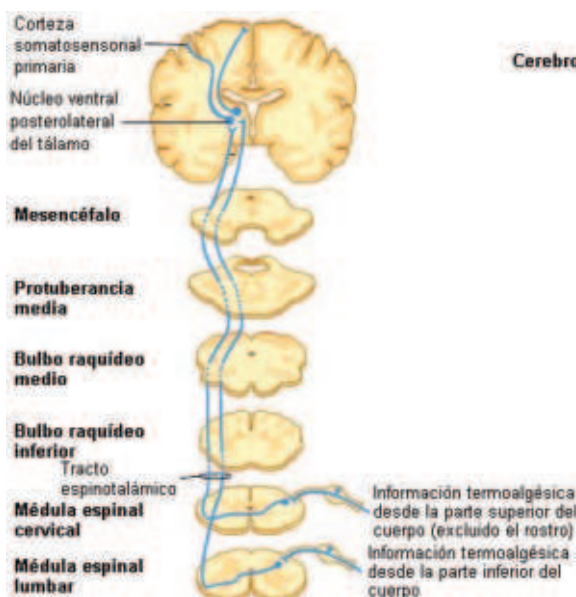
10. Grupo de fibras nerviosas que tienen el mismo origen, final y función. Normalmente suele ser equivalente a fascículo y a v a.

11. Conjunto, generalmente de pequeñas dimensiones, de fibras nerviosas o musculares con una función similar. Concepto similar al de haz y a alguna de las acepciones de tracto.



Representación del trayecto del sistema de la columna blanca dorsal/lemnisco medial. La información sensorial proviene directamente de la neurona cuyo soma se localiza en el ganglio de la raíz dorsal sin hacer sinapsis en la médula espinal. Esta neurona sinapta a nivel bulbar en uno de los núcleos de la columna dorsal, donde la información se contralateraliza para alcanzar a través del lemnisco medial el núcleo ventral posterolateral del tálamo.

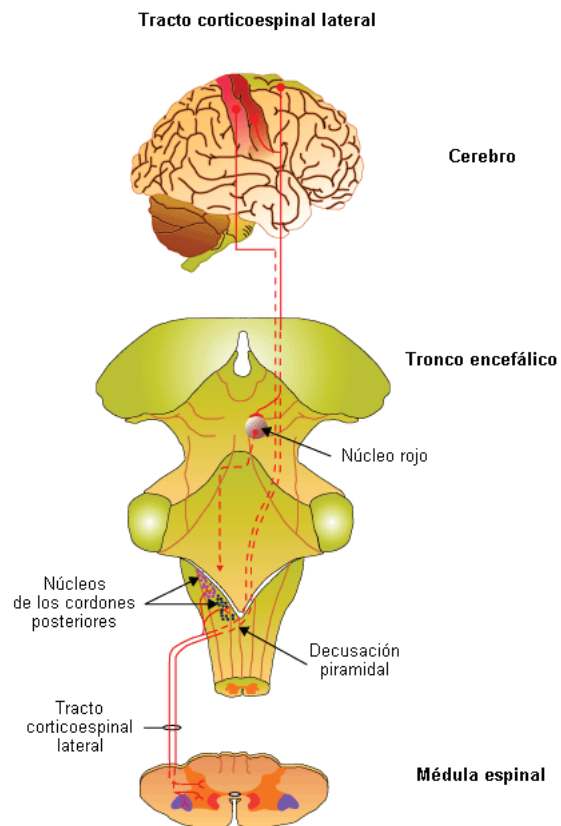
En las columnas blancas lateral y ventral distinguimos una serie de vías ascendentes y descendentes. Las ascendentes surgen de la médula espinal formadas por las proyecciones de diferentes neuronas sensoriales que transmiten información visceral y somática. En general, se trata de fibras que se decusan, es decir que transmiten la información de la parte contralateral del cuerpo. Las neuronas viscerales de la zona intermedia proyectan hacia el hipotálamo, mientras que las somáticas del asta dorsal y de la zona intermedia lo hacen a diferentes regiones del tronco del encéfalo, hacia el tálamo (núcleos intralaminares y núcleo ventral posterolateral) y al cerebelo.



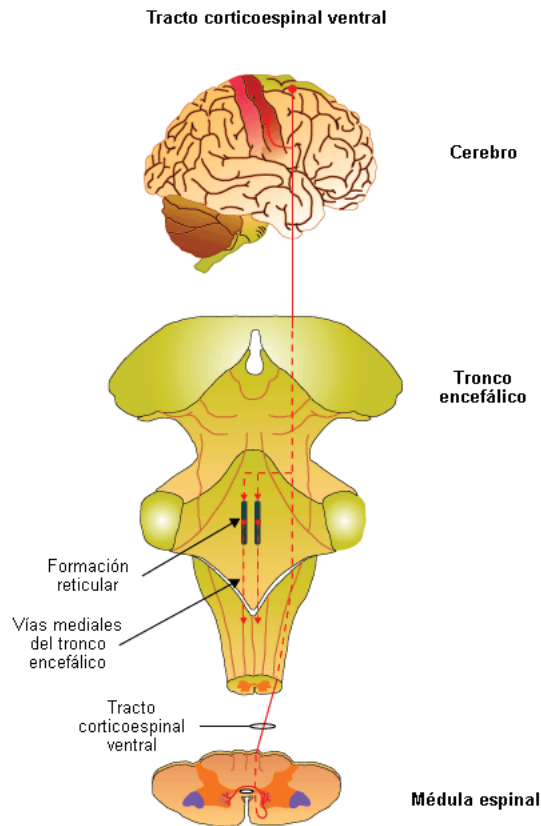
Representación del sistema anterolateral (la rama espinotalámica). Las neuronas sensoriales cuyo soma se localiza en el ganglio de la raíz dorsal hacen sinapsis en la sustancia gris de la médula espinal, directamente sobre las neuronas de proyección o bien sobre interneuronas. Las neuronas de proyección se decusan y ascienden por el sistema anterolateral hasta alcanzar diferentes regiones de la formación reticular, el colículo superior y el núcleo ventral posterolateral del tálamo. En la figura únicamente se representan aquellas que se dirigen al tálamo, no obstante el esquema anatómico es similar para la vía que se dirige a la formación reticular y la que se dirige al colículo superior.

En relación a las vías ascendentes que llegan al tronco podemos distinguir: el tracto espinorreticular (se asocia anatómicamente a las vías que llegan hasta el tálamo) que acaba en la formación reticular del bulbo (núcleo reticular gigantocelular y núcleo reticular lateral), en la formación reticular de la protuberancia (núcleos reticulares pontinos) y en la formación reticular del mesencéfalo; el tracto espinomesencefálico o espinotectal (asociado al tracto espinotalámico anterior) que llega hasta los colículos superiores, estableciendo conexiones en su trayecto con la sustancia gris periacueductal. Por lo que se refiere a las vías ascendentes que llegan al tálamo: el tracto espinotalámico lateral es un conjunto de axones que transmite al encéfalo la información referente al dolor y la temperatura, para ello sinapta en su trayecto con el bulbo y la protuberancia (formación reticular), y concluye en el núcleo ventral posterolateral del tálamo; el tracto espinotalámico anterior que transmite la información somatosensorial enviando proyecciones a su paso al bulbo (formación reticular) y al mesencéfalo (sustancia gris periacueductal), para acabar en los núcleos intralaminares y en el núcleo ventral

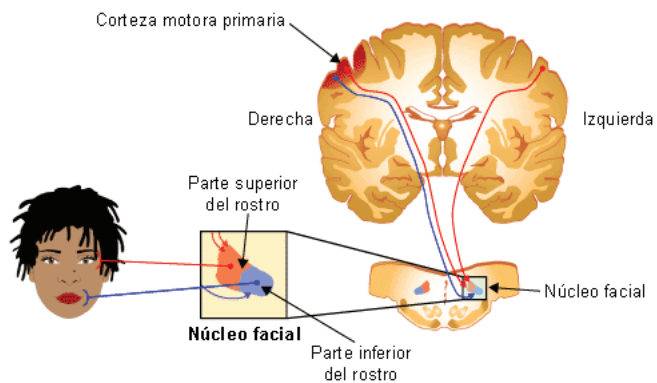
posterolateral del tálamo. En referencia a las vías de la médula espinal al cerebelo, destacar que los tractos espinocerebeloso rostral y el espinocerebeloso ventral transmiten la información relacionada con la actividad de las vías motoras descendentes. Este último surge a partir de las proyecciones de las células limitantes de la zona intermedia cuyos axones se decusan antes de abandonar la médula espinal, llegan hasta el cerebelo y vuelven a decusarse al lado contralateral. Asociado a estos tractos existe otro conjunto de fibras que no termina directamente en el cerebelo sino en la oliva inferior, se trata del tracto espinoolivar. Otro de los tractos espinales que llega al cerebelo es el espinocerebeloso dorsal, el cual se origina a partir de las proyecciones de las neuronas sensoriales somáticas del núcleo dorsal de Clarke proyectando a la vermis y la zona intermedia del hemisferio cerebelar. Se trata de un tracto que asciende ipsilateralmente, no obstante cuando abandona el cerebelo se dirige al tálamo contralateral (núcleo ventral posterolateral). El tracto espinocerebeloso dorsal proporciona al cerebelo aquella información propioceptiva y cutánea del tronco y de las extremidades, información que será de crítica importancia para el papel que desempeña el cerebelo en la modulación del movimiento. En general, es posible destacar que a excepción de los tractos que la médula espinal envía al cerebelo, el resto de fibras se contralateralizan llevando información al encéfalo del lado opuesto del cuerpo (en relación a la línea media). Además de las proyecciones ascendentes, por las columnas blancas lateral y ventral también transcurren proyecciones descendentes que se originan en diferentes puntos del encéfalo. Un porcentaje de estos axones que se originan en el encéfalo proyectan sobre interneuronas del asta posterior modulando la transmisión de la información sensorial que asciende hacia el propio encéfalo. Otras de las proyecciones descendentes se originan en diferentes regiones del tronco y de la médula espinal, y actúan sobre las neuronas motoras del sistema nervioso autónomo. Las vías motoras viscerales, fundamentalmente descienden a través de la columna blanca lateral terminando en las neuronas motoras de la línea VII y en los núcleos motores simpáticos y parasimpáticos. Dentro de estas fibras motoras viscerales tenemos: las fibras hipotalámicas (se originan en el hipotálamo y son ipsilaterales), las fibras pontinas (se originan en el núcleo de Edinger-Westphal, en el locus coeruleus, grupo A5 y son ipsilaterales) y las fibras bulbares (se originan a nivel bulbar en el núcleo del tracto solitario y son bilaterales). Por otro lado, en la corteza cerebral y en el tronco del encéfalo se originan los tractos que conducen las órdenes motoras hasta las motoneuronas localizadas en el asta anterior de la médula espinal. Se trata de fibras mielinizadas. Concretamente, por la columna blanca lateral descienden las fibras motoras somáticas siguientes: el tracto corticoespinal lateral (se origina en la corteza y es contralateral), el tracto rubroespinal (se origina en el núcleo rojo y es contralateral) y el tracto reticuloespinal lateral, también denominado bulbar o lateroventral (se origina en el núcleo reticular gigantocelular del bulbo y es bilateral).



Representaci n del tracto cortico espinal lateral.



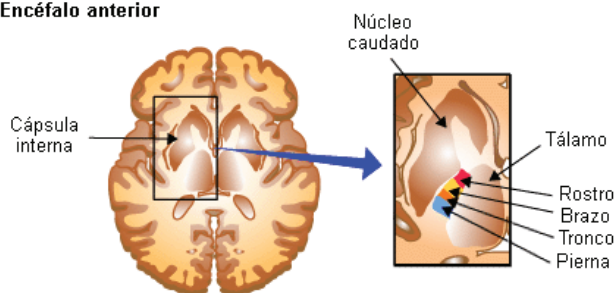
Representación del tracto cortico espinal ventral



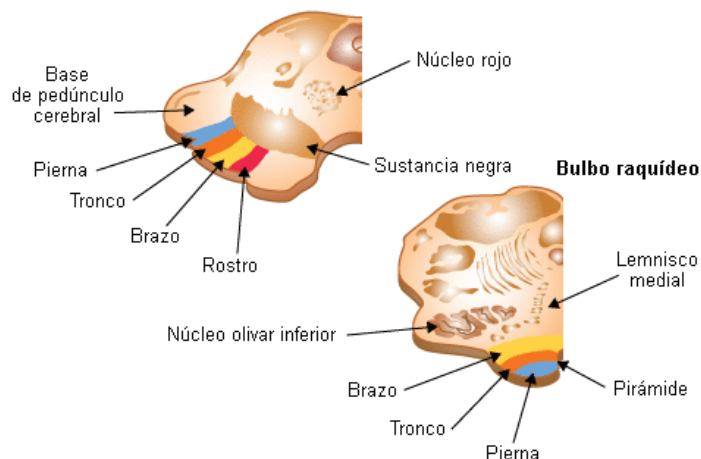
Las vías que descienden desde las neuronas situadas en la zona de representación de la cara en la corteza motora abandonan la vía cortico-espinal en diferentes niveles del tronco del encéfalo para inervar núcleos sensoriales y motores de los pares craneales, formando así las vías cortico-bulbares. En la figura se representan las proyecciones desde la corteza primaria al núcleo motor del nervio facial.

Las fibras motoras somáticas que descienden por la columna blanca ventral son: el tracto corticoespinal ventral (que se origina en la corteza y es ipsilateral), el tracto tectoespinal (que se origina en el colículo superior y es contralateral), el tracto reticuloespinal medial o pontino (que se origina en los núcleos reticulares oral y caudal de la protuberancia y es ipsilateral), el tracto vestibuloespinal lateral (que se origina en el núcleo vestibular lateral del bulbo y es ipsilateral), el tracto vestibuloespinal medial o fascículo longitudinal medial (que se origina en el núcleo vestibular medial del bulbo y es bilateral), el tracto intersticioespinal o fascículo longitudinal medial (que se origina a nivel mesencefálico en el núcleo intersticial de Cajal y es ipsilateral).

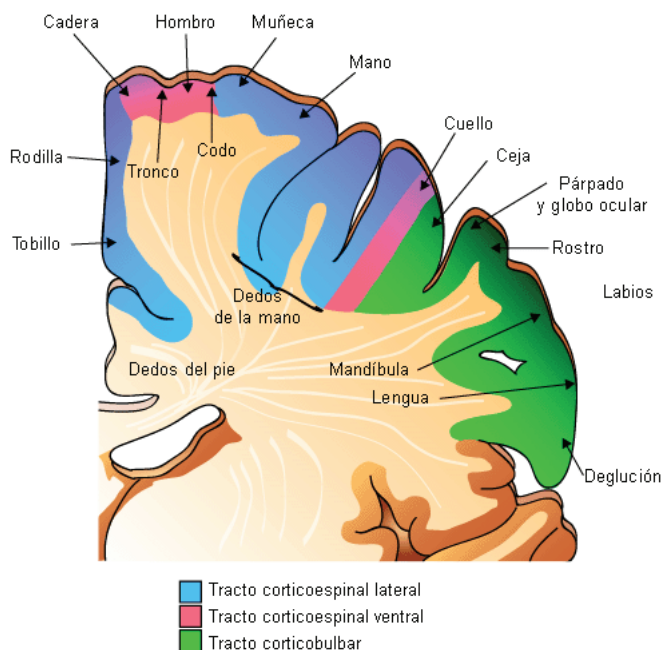
Encéfalo anterior



Mesencéfalo



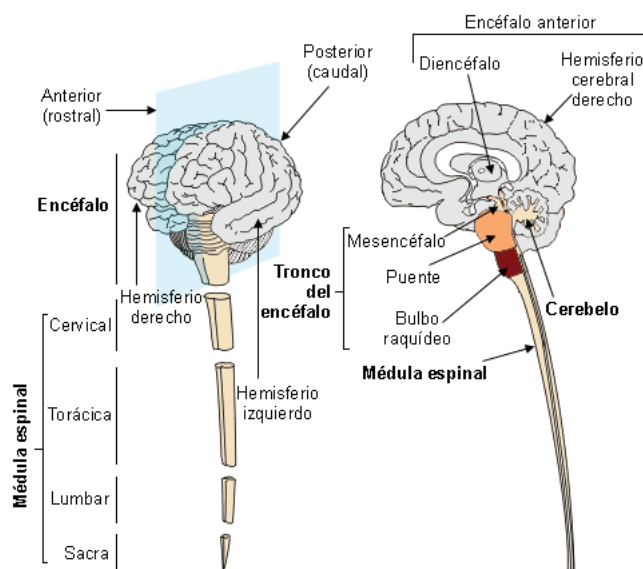
Disposición somatotópica de los axones motores corticales en la cápsula interna, pedúnculo cerebral y tracto cortico-espinal.



Origen en la corteza motora de las proyecciones hacia los tractos cortico-espinales lateral y ventral, y hacia los tractos cortico-bulbares.

2.5 Tronco del encéfalo.

El tronco es el componente más caudal del encéfalo. Sus principales divisiones son el bulbo raquídeo, la protuberancia y el mesencéfalo. El tronco del encéfalo se extiende desde el diencéfalo hasta la médula espinal, quedando en una posición anterior en referencia al cerebelo. La mayor parte de la información sensorial y motora que transcurre entre la periferia y los hemisferios cerebrales pasa a través del tronco del encéfalo, por lo tanto es lógico pensar que este componente desempeñar un papel fundamental en la integración tanto de la información sensorial como de la motora.



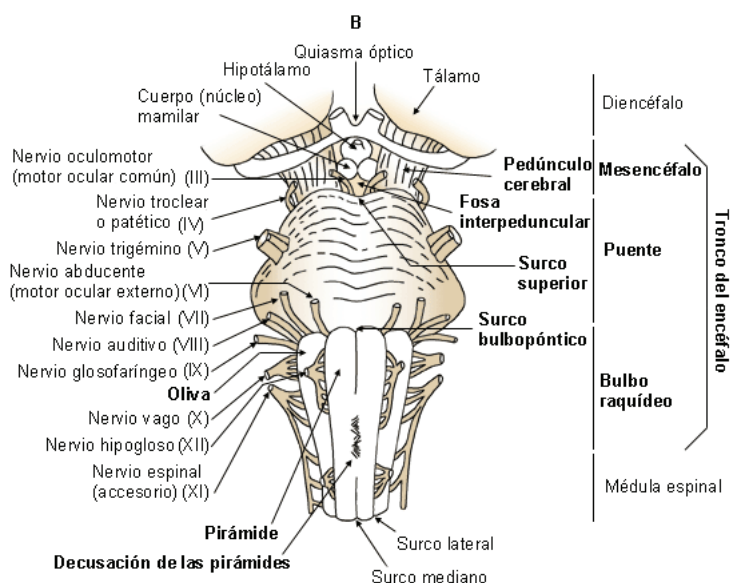
En la parte izquierda de la figura se representa el tronco del encéfalo en relación al resto del sistema nervioso central. En la parte derecha se muestra un corte sagital medial donde se puede ver los tres componentes macroscópicos del tronco: mesencéfalo, protuberancia y bulbo.

En general es posible destacar que el tronco constituye un interface de comunicación entre la médula espinal y el resto del encéfalo, además de ser la vía por la que los hemisferios cerebrales pueden comunicarse con el cerebelo. El encéfalo recibe información somática y visceral a través de los nervios craneales e información somática de los brazos, piernas y tronco mediante las vías provenientes de la médula espinal que ascienden a través del tronco. Las fibras descendentes que llegan a la médula espinal a través del tronco portan las órdenes motoras somáticas y viscerales hacia las neuronas que inervan la musculatura esquelética, lisa, cardíaca y determinadas glándulas. Además, en el tronco también se originan los eferentes somáticos y viscerales de los nervios craneales. El tronco del encéfalo, al igual que ocurre con la médula espinal, puede utilizar la información para organizar diferentes circuitos locales que regulan actos motores reflejos. También se ha podido comprobar que en el tronco del encéfalo se organizan una serie de proyecciones difusas que influyen sobre la excitabilidad de gran parte de las neuronas del sistema nervioso central.

2.5.1 Componentes principales del tronco del encéfalo.

Tal como hemos visto hasta de ahora, las principales divisiones del tronco del encéfalo son el bulbo raquídeo, la protuberancia y el mesencéfalo. El bulbo raquídeo-

deo constituye la porción más caudal del tronco del encéfalo, comienza en las pirámides bulbares (que normalmente se localizan a nivel de agujero occipital) y termina en el surco bulbopontino (o borde caudal de la porción basilar pontina) donde se ensancha su estructura rostralmente. En una visión posterior del tronco queda limitado de la protuberancia a través del borde caudal de los pedúnculos cerebelosos medio e inferior. La protuberancia (también denominada puente) se extiende desde el surco bulbopontino hasta el surco superior. La protuberancia se localiza anterior al cuarto ventrículo y al cerebelo. Este último queda unido a la protuberancia mediante los pedúnculos cerebelosos superior, medio e inferior. El mesencéfalo se extiende desde el surco superior hasta el tálamo. A cada lado de la línea media, en la superficie ventral del tronco del encéfalo observamos los pedúnculos cerebrales. En la superficie dorsal se localizan los colículos superiores e inferiores¹².



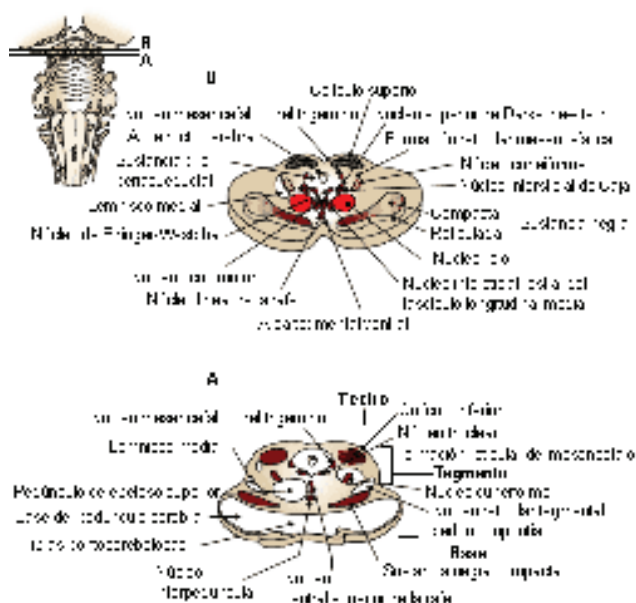
Visión ventral del tronco del encéfalo. En la figura también se muestran algunos componentes del diencefalo y los nervios espinales que se localizan a nivel troncoencefálico.

2.5.2 Organización del tronco del encéfalo.

El tronco del encéfalo presenta una organización anatomofuncional muy similar a la de la médula espinal. De todas formas, estructuralmente podemos observar que el tronco encefálico queda organizado alrededor del sistema ventricular: el canal central, el cuarto ventrículo y el acueducto de Silvio. Si hacemos un corte

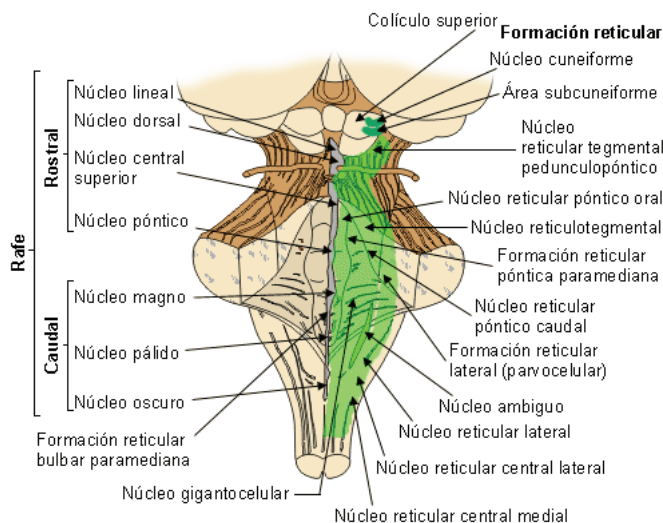
12. También denominados tubérculos cuadrigéminos debido a la procedencia latina del nombre (*corpora quadrigemina*).

transversal a la altura de cualquiera de las regiones que quedan en una posición rostral al bex, podremos identificar tres áreas generales. Por un lado una que queda posterior al espacio ventricular. La única parte donde esta porción contiene tejido neuronal de forma sustancial es en el mesencéfalo. Esta región se denomina tectum, y en el mesencéfalo se corresponde con los colículos superiores e inferiores. En segundo lugar, tenemos una zona que queda anterior al espacio ventricular. Esta área anterior se denomina tegmentum. El tegmentum contiene algunas de las vías descendentes, las vías ascendentes de la médula espinal al encéfalo, los tractos y los núcleos de los nervios craneales y la formación reticular. En tercer y último lugar, en la superficie anterior del tronco quedan expuestas algunas estructuras, se trata de la base. La base contiene vías descendentes que van de la corteza a la médula espinal, a algunos de los núcleos de los nervios craneales o a los núcleos pontinos (los cuales, por su parte proyectan hacia el cerebelo). Esta región ventral también contiene los haces de fibras de los pedúnculos cerebrales, la protuberancia basal y las pirámides bulbares. En el nivel del bulbo caudal, las tres subdivisiones (tectum, tegmentum y base) quedan dispuestas alrededor del canal central. Un análisis de la estructura interna de los tres componentes del tronco nos permite observar que la sustancia gris queda acotada formando diferentes núcleos que se encuentran diseminados a diferentes niveles en el tronco. Entre los núcleos, y alrededor de ellos se disponen las fibras de sustancia blanca que comunican los niveles inferiores de organización (sistema nervioso periférico y médula espinal) con el resto del encéfalo.



En la figura se presentan dos secciones transversales (A y B) del tronco del encéfalo donde se pueden localizar los núcleos y tractos más relevantes. Siguiendo el orden de la figura desde la sección que queda en la parte superior de la figura hasta la sección de la parte inferior, los cortes están realizados a diferentes niveles del mesencéfalo.

Cada división del tronco del encéfalo tiene sus propios núcleos. No obstante, se ha podido comprobar que hay dos componentes que son comunes a las divisiones del tronco del encéfalo. Por una parte, tenemos la formación reticular troncoencefálica, en cuyas zonas más superiores se origina un sistema que proyecta a través de relevos sinápticos (principalmente, los núcleos intralaminares del tálamo) al córtex donde produce cambios en la excitabilidad neuronal. La formación reticular troncoencefálica está constituida por una amalgama de neuronas agrupadas en núcleos más o menos definidos que se encuentran implicadas en diferentes vías de comunicación sensoriomotora. Estructuralmente, se organizan formando tres columnas longitudinales: la columna lateral, la columna medial, y la columna paramediana. La columna lateral se caracteriza por contener neuronas parvocelulares, mientras que en la medial lo que abunda son las neuronas magnocelulares. En la columna medial se ubican los núcleos reticulares pontinos oral y caudal y el núcleo reticular gigantocelular, mientras que en la columna paramediana se disponen longitudinalmente los núcleos del rafe.



En la figura se presentan los diferentes núcleos de la formación reticular.

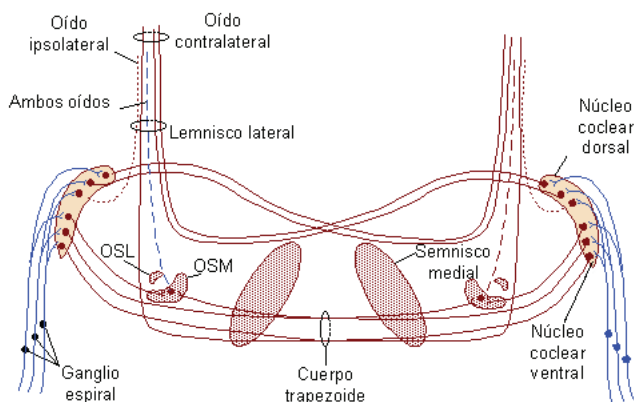
El segundo componente común ya lo hemos comentado extensamente en puntos anteriores, se trata de los núcleos de los nervios craneales. Por lo que se refiere a los núcleos propios, destacar que en el tectum del mesencéfalo podemos localizar los colículos superiores (procesamiento visual fundamentalmente aunque también reciben información auditiva, vestibular y somática, lo cual hace que participen en mecanismos de integración sensorial) y los colículos inferiores (relacionados con el procesamiento de la información auditiva). La corteza cerebral proyecta sobre los colículos superiores, éstos mediante el tracto tectoespinal envían sus axones a la

m dula. El tectum a nivel de la protuberancia est constituido por el cerebelo y el cuarto ventr culo (vela medular), mientras que en el bulbo lo forman las columnas blancas dorsales y sus n cleos (delgado y cuneado). Por su parte, el tegmentum mesencef lico contiene diferentes n cleos. Entre estos n cleos, podemos destacar por su importancia funcional el n cleo rojo, la sustancia negra, al rea tegmental ventral y a la sustancia gris periacueductal. Los axones del n cleo rojo forman los tractos rubroespinales que, tal como su nombre indica, llegan hasta la m dula espinal. La sustancia negra, por su parte, tiene dos zonas diferenciadas: la parte compacta y la parte reticulada. Es en esta regi n donde se originan diferentes haces de fibras que se dirigen al dienc falo, a los ganglios basales y a la corteza cerebral. Entre estas fibras destaca la v a dopamin rgica nigroestriada por su implicaci n en la etiopatogenia de la enfermedad de Parkinson. Medial a la sustancia negra, se localiza el rea tegmental ventral, la cual recibe aferencias prosencef licas de la corteza prefrontal, del n cleo accumbens, n cleo del lecho de la estr a terminal, de la sustancia innominada, de la banda diagonal de Broca, del rea pre ptica lateral y del hipot lamo lateral. Asimismo recibe proyecciones troncoencef licas de los col culos superiores, de la sustancia negra, del rafe dorsal, del n cleo parabraquial y del n cleo dentado del cerebelo. Funcionalmente las neuronas del rea tegmental ventral se ha relacionado con los mecanismos de refuerzo cerebral y con la puesta en marcha de conductas, sobre todo aquellas que son importantes para el bienestar y supervivencia del organismo y/o de la especie. Estas neuronas parecen tener las propiedades anat micas y fisiol gicas ideales para codificar c mo una determinada se al puede llegar a guiar la adquisici n de la informaci n relevante para la consecuci n de metas que resultan de gran importancia para un organismo. Inicialmente, las neuronas del rea tegmental ventral activan ante la presentaci n de est mulos reforzantes para el individuo que son de naturaleza impredecible, como por ejemplo la presentaci n inesperada de un alimento apetitoso como el chocolate. Con la experiencia, estas neuronas se activan ante las claves que predicen el refuerzo y no ante los propios refuerzos, es decir ante aquellos est mulos que predicen la administraci n del chocolate. Estas respuestas neurales disminuyen con la experiencia, posiblemente debido a que puedan trasladarse al contexto ambiental inicial que predec a la aparici n del refuerzo. Las neuronas del rea tegmental ventralson tambi n inhibidas cuando un refuerzo esperado es suprimido; esto codifica el grado por el cual un refuerzo, o una clave que predice un refuerzo, puede llegar a resultar sorprendente. Finalmente, la sustancia gris periacueductal es una regi n celular que rodea el acueducto de Silvio. En esta regi n se establece una importante integraci n de diferentes se ales sensoriales y endocrinas, adem s forma parte de un circuito que modula el procesamiento de la informaci n dolorosa. En el tegmentum de la protuberancia (calota) se localiza el n cleo olivar superior, el n cleo accesorio de la oliva y el n cleo del cuerpo trapezoides. Estos tres n cleos juntos conforman el denominado complejo de la oliva superior, que recibe informaci n auditiva y proyecta, a trav s del lemnisco lateral, a diferentes zonas encef licas. En la zona

laterodorsal aparece los pedúnculos cerebelosos. En el istmo¹³ el tegmentum se estrecha. Es aquí donde se localizan los núcleos parabraquiales, que intervienen en el procesamiento del gusto y de diferentes tipos de información visceral y el locus coeruleus. El tegmentum a nivel del bulbo, podemos encontrar los tractos ascendentes de la médula espinal, el lemnisco medial¹⁴ y el complejo de la oliva inferior. Por lo que se refiere a la base del mesencéfalo, en esta se localiza la base de los pedúnculos cerebrales. Mientras que en la base de la protuberancia podemos encontrar los tractos que descienden de forma dispersa desde la corteza cerebral. Se localizan en la base los núcleos pontinos que proyectan, mediante las fibras transversas, al cerebelo. La base bulbar está formada por las pirámides bulbares.

2.5.3 Vías del tronco del encéfalo.

Hasta de ahora hemos visto la organización interna del tronco del encéfalo. Ahora entraremos a describir las principales vías de comunicación que se establecen entre los diferentes niveles del tronco con la médula espinal y el resto del encéfalo. En relación a la información ascendente, por el tronco transcurren las vías ascendentes de los núcleos sensoriales de los nervios craneales. Por el tronco también pasan las vías ascendentes de los núcleos de las columnas dorsales. Las neuronas sensoriales cuyo soma se ubica en el ganglio de la raíz dorsal entran en la médula espinal y, sin hacer sinapsis, llegan hasta los núcleos de las columnas dorsales. De ahí, una segunda neurona se decusa para llegar (mediante el lemnisco medial) hasta los núcleos ventral posteromedial y posterolateral del tálamo.



Representación del lemnisco lateral en relación al sistema auditivo.

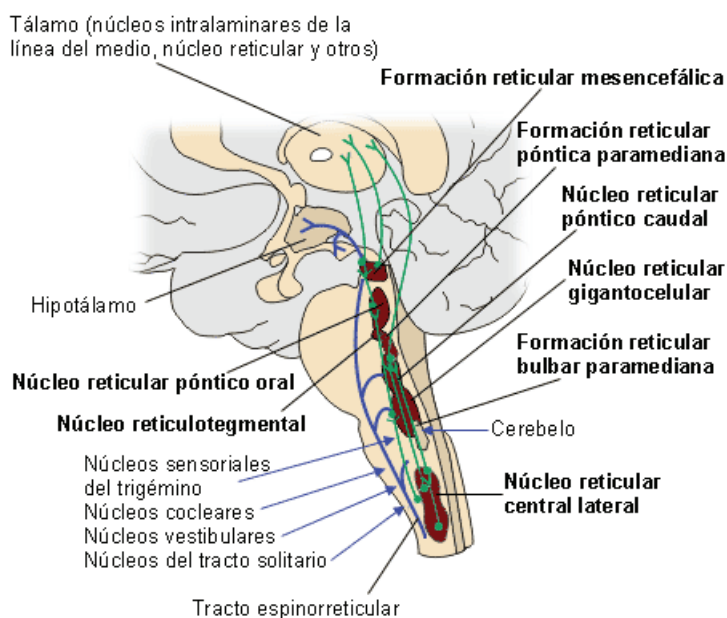
Las vías ascendentes de la formación reticular se originan en la columna

13. Es la región más estrecha del tronco del encéfalo, localizada en el límite entre la protuberancia y el mesencéfalo.

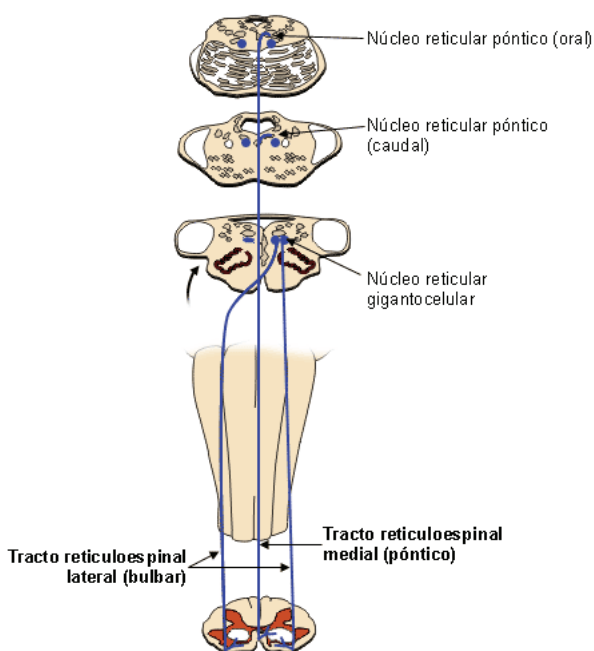
14. Proveniente de las fibras arciformes de los núcleos de las columnas dorsales.

medial y proyectan fundamentalmente a diferentes regiones del diencefalo, núcleos subcorticales y cerebelo. Además de estas proyecciones, existe una serie de circuitos internos en el tronco del encéfalo. Estos circuitos locales, al igual que suceda en la médula espinal, pueden poner en marcha actos motores reflejos al integrar las señales sensoriales que llegan a los núcleos de los nervios craneales con la respuesta eferente. Se ha demostrado que muchas neuronas de la formación reticular intervienen como relevos en estos circuitos internos.

Por lo que se refiere a las vías descendentes, en el tronco del encéfalo encontramos tres tipos fundamentales: las vías motoras somáticas, las vías motoras viscerales o autonómicas y las vías que intervienen en la modulación sensorial. Las vías motoras somáticas descienden ipsilateralmente, contralateralmente y bilateralmente por las columnas blancas lateral y ventral para alcanzar la zona intermedia de la médula espinal o para sinaptar directamente con las motoneuronas ubicadas en el asta ventral de la médula espinal. Dentro de este tipo de fibras destacan: el tracto rubroespinal, el tracto tectoespinal, los tractos reticulares (el reticuloespinal lateral o bulbar y el reticuloespinal medial o pontino), los tractos vestibulares (el tracto vestibuloespinal lateral y el tracto vestibuloespinal medial), y las fibras difusas provenientes del locus coeruleus (protuberancia) y de diferentes núcleos del rafe (bulbo).



Vías ascendentes de la formación reticular medial.



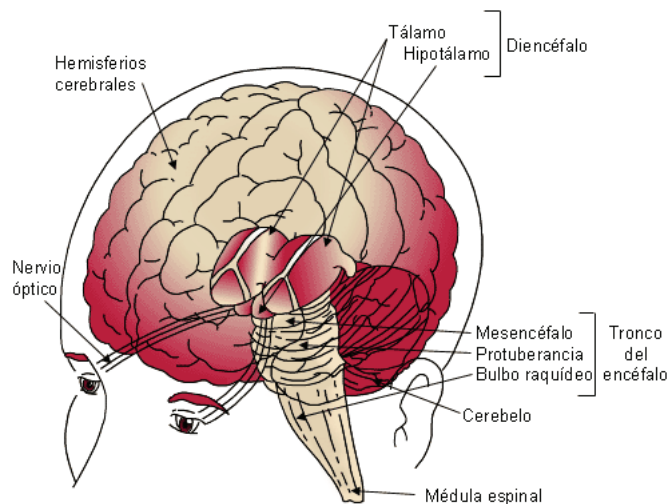
Vías descendentes de la formación reticular.

Las vías motoras autonómicas descienden ipsilateralmente en la columna blanca lateral de la médula espinal para alcanzar las neuronas motoras viscerales de la zona intermedia. Este tipo de fibras se originan en algunas neuronas reticulares y en varios núcleos del tronco, como el núcleo de Edinger-Westphal, el locus coeruleus, el núcleo del tracto solitario, el núcleo magno del rafe. Las vías de modulación sensorial, por su parte, se originan a diferentes niveles como, por ejemplo, aquellas que lo hacen a nivel mesencefálico en la sustancia gris periacueductal, o aquellas que lo hacen a nivel bulbar en el núcleo magno del rafe. Además de estas vías el tronco también tiene conexiones con el cerebelo. Estas vías se originan fundamentalmente en la oliva inferior y en los núcleos pontinos. De esta forma, puede llegar al cerebelo diferentes tipos de información sensorial y motora.

2.6 Tálamo.

El diencefalo es un conjunto heterogéneo de células que ocupan la parte central en el encéfalo anterior. Está constituido por una gran masa nuclear central denominada tálamo, con el epítalamo por encima, el subtálamo caudal y ven-

tral y el hipotálamo anterior y ventral. Ocupando prácticamente toda la extensión antero-posterior del diencefalo, encontramos al tálamo, que es la división del diencefalo que se localiza en una posición más dorsal. El tálamo está constituido por dos grandes masas de núcleos con una forma que recuerda una pelota de rugby, que se sitúan por fuera del tercer ventrículo, anterior a los tubérculos cuadrigéminos y medial al núcleo caudado. Está constituido fundamentalmente por sustancia gris, aunque podemos encontrar localizadas diferentes formaciones de sustancia blanca.

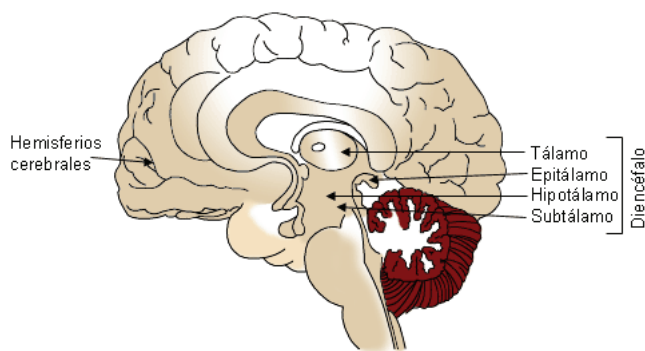


Posición del diencefalo en los hemisferios cerebrales.

Ventral al tálamo queda el hipotálamo. Este es una estructura que se encuentra localizada en la parte basal del encéfalo anterior, demarcada caudalmente por el tegmento mesencefálico y rostralmente por el quiasma óptico¹⁵. Los límites del hipotálamo vienen determinados en la superficie ventral por el quiasma óptico, el tallo infundibular y los cuerpos mamilares. De esta forma, todas las estructuras que se disponen en una posición dorsal a estos tres puntos de referencia, y que quedan por debajo del tálamo, es lo que constituye los diferentes núcleos del hipotálamo. Adyacente al mesencéfalo, en la parte posterior dorsal, se localiza el epitálamo que está conformado por la estría medular, la glándula pineal y la habénula. La estría medular se origina en la base de la epífisis dirigiéndose al límite interno del triángulo de la habénula y ocupando el ángulo formado por las caras superior e interna del tálamo. La estría medular se une a los pilares anteriores del tronco hasta llegar a la sustancia gris. La glándula pineal queda localizada en la

15. Nota que el nervio óptico es el único nervio craneal que entra en el sistema nervioso central a la altura del diencefalo.

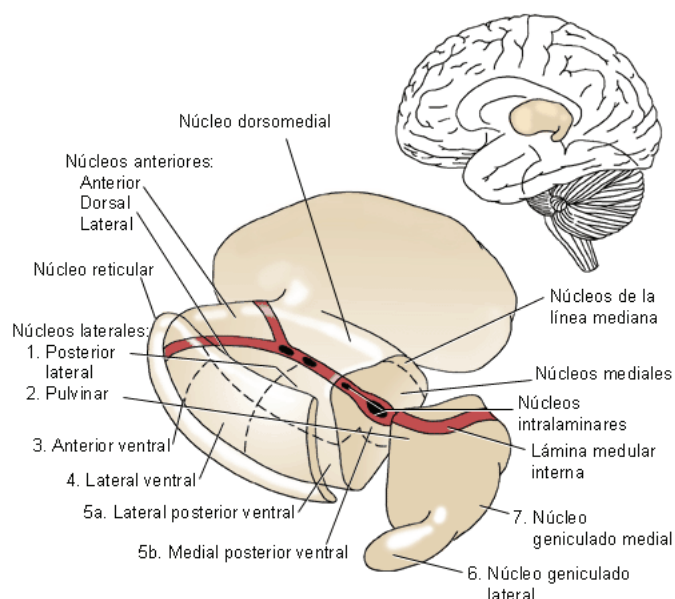
parte posterior del techo del tercer ventrículo a nivel de la línea media. Al igual que la hipófisis, esta estructura es impar y se encuentra íntimamente relacionada con la regulación neuroendocrina. Si analizamos la anatomía macroscópica de la parte posterior del tronco del encéfalo, podremos observar que se localiza en una posición dorsal a los colículos superiores del mesencéfalo. Esta glándula está funcionalmente implicada en la regulación de los ritmos circadianos, sobre todo en aquellos donde la información visual tiene un peso fundamental. La glándula pineal secreta melatonina, sintetizada a partir de la ruta neuroquímica de la serotonina. En forma de brida, adyacente al tálamo, y a ambos lados de la glándula pineal se localiza la hipófisis. Algunas evidencias experimentales han sugerido que la hipófisis podría formar parte de una puerta de enlace entre el hipotálamo y el mesencéfalo para el control y la regulación de diferentes procesos emocionales. Por debajo del tálamo y posterior al hipotálamo se extiende el subtálamo hasta llegar al mesencéfalo, concretamente a la sustancia negra.



Visión sagital medial de los diferentes componentes del diencefalo.

2.6.1 Características anatómicas.

Constituye aproximadamente el 80% del diencefalo. Esta masa de núcleos, se extiende inferiormente hasta el surco hipotalámico, anteriormente hasta el agujero interventricular, posteriormente hasta el mesencéfalo, superiormente hasta la fisura cerebral transversa y el suelo del ventrículo lateral. El tálamo se encuentra compuesto por diferentes núcleos que pueden distinguirse por su localización topográfica dentro del propio tálamo y por sus patrones de conexión. En el interior del tálamo, los núcleos se organizan alrededor de la línea medular interna, una delgada capa de fibras mielinizadas que atraviesa el tálamo siguiendo las coordenadas antero-posterior. En general distinguimos siete grandes grupos nucleares: 1. anterior, 2. medial, 3. lateral, 4. ventral, 5. reticular, 6. intralaminar, 7. núcleos de la línea media.



En la figura superior vemos la posición anatómica que ocupa el tálamo en el encéfalo. En la parte inferior derecha vemos una visión dorsal de ambos tálamos con las subdivisiones nucleares.

Los principales núcleos que conforman estos siete grupos presentan una gran diversidad en cuanto a su organización citoarquitectónica. En el grupo anterior tenemos el núcleo anterior medial, el núcleo anterior dorsal y el núcleo anterior ventral. En el grupo medial se localizan los núcleos dorsomedial y medial. El grupo de núcleos lateral está constituido por los núcleos lateral dorsal, lateral posterior y pulvinar. El grupo ventral está compuesto por los núcleos ventral anterior, ventral lateral oral y caudal, ventral posterolateral, ventral posteromedial, ventral posteroinferior, geniculado lateral y geniculado medial. En el grupo reticular se localiza el núcleo reticular que forma una capsula que rodea la superficie lateral del tálamo. Dentro del grupo intralaminar uno de los más característicos es el centromediano-parafascicular. Y por último, tenemos el grupo de la línea media que forma la superficie medial de cada tálamo. En general, podemos dividir los diferentes núcleos talámicos en tres grandes bloques anatomofuncionales: los núcleos de asociación, los núcleos de relevo de la información sensorial, y los núcleos de proyección difusa. Dentro de los núcleos de asociación, los principales son el dorsomedial, el lateral posterior y el pulvinar. En el cerebro humano existen dos grandes áreas de asociación, una es el córtex de asociación parieto-occipito-temporal (que se encuentra conformado por un área rodeada por la corteza somatosensorial primaria, auditiva y visual), y la otra es la corteza prefrontal. Se ha podido comprobar que el núcleo dorsomedial del tálamo

se encuentra interconectado con la corteza prefrontal. La lesión bilateral de este núcleo talámico, o de las conexiones que lo unen a la corteza prefrontal, tiene el mismo efecto que la propia lesión de esta área de asociación cortical. Los núcleos lateral posterior y pulvinar establecen conexiones con la corteza de asociación parieto-occipito-temporal. En el núcleo pulvinar humano es más amplio y está más desarrollado que en cualquier otro mamífero. La función del complejo pulvinar-lateral posterior es hoy por hoy desconocida. Algunos autores han sugerido que este complejo podría estar implicado en algunos aspectos de la atención o de la percepción visual o incluso en el lenguaje. Por lo que se refiere a los núcleos talámicos de relevo, hay que tener presente que se trata de estaciones intermedias de procesamiento de la información que llegar a la corteza cerebral. No sólo constituyen un simple relevo de la información (tal como su nombre indica) sino que en las neuronas que conforman estos núcleos se da un procesamiento y una manipulación de los diferentes tipos de información sensorial. Es en estos núcleos donde parece darse el primer paso de la percepción consciente sensorial. Los núcleos talámicos de relevo de la información sensorial proyectan a diferentes áreas de la corteza mediante las vías talamocorticales, a su vez la corteza regula la información que le es enviada desde estos núcleos, proyectando a través de las vías corticotálamicas.

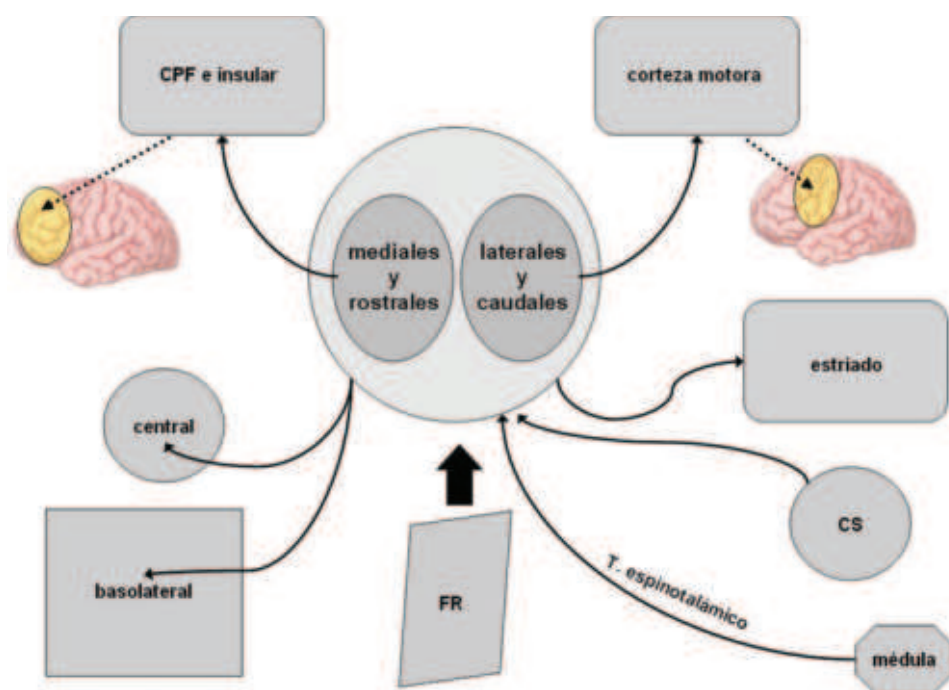
Los núcleos del grupo ventral reciben diferentes aferencias sensoriales y parece ser que cada uno interviene en el procesamiento de una modalidad diferente¹⁶. Dentro de la división ventral de los núcleos de relevo, también existen núcleos de relevo motor que reciben información de carácter motor desde estructuras que se encuentran implicadas en diferentes aspectos moduladores del control motor, como lo es el cerebelo o el estriado. El tálamo actúa como un interface de la información de carácter motor. Los grupos anterior y medial permiten que la información que llega al hipotálamo pueda ser transmitida hacia la corteza, asegurando el buen funcionamiento de los mecanismos conductuales, motores, neuroendocrinos y autonómicos que mantienen en constante equilibrio el medio interno del organismo y favorecen las respuestas adaptativas para la supervivencia del individuo o para la perpetuación de su especie. Por último, el grupo lateral transmite información a las mismas regiones de la corteza desde las que recibe su información, sirviendo como una especie de estación de relevo de las propias señales corticales.

16. Recordemos que la información olfativa llega a la corteza sin tener la necesidad de pasar por el tálamo.

n cleo	aferencias	eferencias
Anterior	tracto mamilotal mico, hipocampo	giro cingulado
Lateral dorsal	hipocampo	
Ventral anterior y ventral lateral	cerebelo, ganglios basales	reas motoras
Ventral posterolateral	lemnisco medial, tracto espinotal mico	corteza somatosensorial
Ventral posteromedial	lemnisco medial, tracto espinotal mico, tracto tegmental central	corteza somatosensorial nsula
Geniculado medial	col culo inferior (<i>braquium</i>)	corteza auditiva
Geniculado lateral	tracto ptico	corteza visual

Principales n cleos tal micos de relevo con sus aferencias y sus eferencias a la corteza.

En referencia a los n cleos de proyecci n difusa, un aspecto que hemos de tener presente es que se trata de n cleos cuya conectividad no est restringida a reas concretas de la corteza cerebral, sino que forman un amplio despliegue de conexiones. Entre estos n cleos destaca por un lado el n cleo reticular tal mico, ya que desempe a una funci n sobre el control de la actividad general que se produce en la corteza, y los n cleos intralaminares y de la l nea media, que permiten la convergencia en el t lamo de la informaci n procedente de distintas zonas encef licas y de la m dula espinal, para distribuirla a amplias regiones corticales. Este sistema de n cleos, se ha podido comprobar que establece tambi n patrones de conexi n con los n cleos de relevo tal micos y con diferentes regiones subcorticales. Uno de los componentes de los n cleos intralaminares que m s se ha estudiado, sobre todo por sus implicaciones cl nicas y funcionales, ha sido el n cleo centromediano-parafascicular. Este complejo nuclear constituye un componente caudal de los n cleos intralaminares del t lamo estrat gicamente localizado en una posici n medial en el cerebro y que presenta, a su vez, una gran variedad de conexiones neuroanat micas que lo relacionan funcionalmente con estructuras y sistemas implicados en mecanismos de activaci n general del sistema nervioso. A pesar de que la distribuci n cortical de los axones talamocorticales provenientes de los n cleos intralaminares parece darse de forma general e inespec fica sobre las capas superficiales del c rtex, existen evidencias experimentales que han mostrado que diferentes miembros de los n cleos intralaminares tienen diferentes reas de proyecci n cortical. Las proyecciones corticales de los n cleos mediales y rostrales se distribuyen principalmente sobre reas mediales y orbitales de la corteza prefrontal y de la nsula, mientras que los n cleos intralaminares m s laterales y caudales proyectan sobre el c rtex motor y agranular asociado. Los n cleos intralaminares tambi n env an conexiones al estriado, de una forma general e inespec fica, y la parte posterior tambi n proyecta a la am gdala.



Núcleos intralaminares del tálamo. CPF: corteza prefrontal; CS: colículo superior; FR: formación reticular.

En el complejo centromediano-parafascicular se pueden distinguir tanto neuronas de proyección como interneuronas y otras células con amplias ramificaciones dendríticas. Filogenéticamente, se encuentra presente en todos los mamíferos, no obstante el complejo centromediano-parafascicular aparece más tarde en la escala evolutiva. De esta forma, lo que podemos identificar como núcleo parafascicular en la rata, corresponderá al complejo centromediano-parafascicular en primates y gatos. En aves, recientes evidencias sugieren que la zona dorsal talámica se corresponderá al complejo de núcleos intralaminares y de la línea media de los mamíferos. Concretamente, parece ser que el núcleo dorsointermedio posterior del tálamo de las aves es el equivalente al centromediano-parafascicular en mamíferos. Anatómicamente, en el ser humano, existen evidencias contradictorias sobre la subdivisión del complejo centromediano-parafascicular, ya que algunos autores sugieren la existencia de dos partes, mientras que otros postulan tres. El complejo centromediano-parafascicular recibe información de diferentes zonas de la corteza somatosensorial primaria y secundaria, de la corteza prefrontal y de la corteza motora. Las conexiones corticotálamicas se distribuyen de forma contralateral, originándose en las capas V y VI. En referencia a las eferencias, en general, se ha visto que el complejo centromediano-parafascicular está implicado tanto en proyecciones talamoestriatales como en

proyecciones tálamo-corticales. En referencia a la proyecciones hacia la corteza, se ha podido comprobar el complejo centromediano-parafascicular proyecta al córtex frontal lateral y a áreas restrictivas motoras frontales y cinguladas, predominantemente sobre las células piramidales de la capa V, y de forma secundaria a áreas somatosensoriales parietales. También se han visto proyecciones corticales distribuidas principalmente sobre áreas mediales y orbitales de la corteza prefrontal y de la ínsula. En general, las proyecciones corticales del complejo centromediano-parafascicular son predominantemente ipsilaterales y presentan una organización laminar específica. También este complejo envía información a diferentes núcleos integrados en el sistema de los ganglios basales como el estriado, el globo pálido y el núcleo subtalámico. Los patrones de finalización de las proyecciones talamoestriales se organizan siguiendo la quimioarquitectura estriatal. De esta forma, parece ser que la finalización de las fibras de los núcleos centromediano y parafascicular se da exclusivamente en la matriz estriatal. Las proyecciones del complejo centromediano-parafascicular forman sinapsis directas con neuronas de proyección del estriado, así como sinapsis asimétricas con interneuronas colinérgicas estriatales, las cuales conectan a su vez con neuronas de proyección. Funcionalmente, los núcleos intralaminares del tálamo, en general, y el complejo centromediano-parafascicular, en particular, se encuentran estrechamente implicados en diferentes sistemas neurobiológicos que participan en los mecanismos de activación general del cerebro como el sistema reticular activador ascendente, el ciclo sueño/vigilia, el sistema de los ganglios basales-tálamo-cortical, los sistemas de modulación del dolor, y el sustrato nervioso del refuerzo. Por ello, no es de extrañar que el complejo centromediano-parafascicular se relacione con diferentes procesos funcionales como el control de la conducta motora, la nocicepción, el refuerzo, la facilitación de la transmisión y del procesamiento de la información sensorial e incluso con los procesos de aprendizaje y memoria.

Desde un punto de vista clínico, el complejo centromediano-parafascicular se ha relacionado con diferentes trastornos psiquiátricos y neurológicos que se acompañan de déficit cognitivos. Así, se ha podido comprobar que las lesiones de este mimetizan algunos síntomas negativos de la esquizofrenia. De todas maneras, estudios postmortem de pacientes esquizofrénicos no han encontrado alteraciones volumétricas en el centromediano. Por otro lado, pacientes con corea de Huntington, además de la atrofia estriatal, presentan una pérdida celular en el complejo centromediano-parafascicular. Otros estudios han mostrado la existencia de degeneración celular importante en el complejo centromediano-parafascicular de pacientes con Parkinson. Por otro lado, recientemente Rub y colaboradores han examinado la presencia y severidad de signos patológicos de la enfermedad de Alzheimer relacionados con el citoesqueleto y con la proteína β -amiloide en diversos núcleos intralaminares. Estos autores han podido comprobar que el complejo centromediano-parafascicular se encuentra ligeramente afectado en el estadio II de la enfermedad, marcadamente afectado en los estadios III y IV, y severamente afectado en los estadios V y VII. Por otro lado, diversos

estudios con modelos animales han proporcionado evidencias que los núcleos intralaminares del tálamo, y entre ellos el complejo centromediano-parafascicular, podrán estar íntimamente relacionados con la patología del síndrome de Korsakoff. Así, se ha comprobado en ratas que la depleción de tiamina mediante una restricción en la dieta y mediante un tratamiento con pirritiamina genera lesiones bilaterales simétricas centradas en los núcleos intralaminares. Estudios neuropsicológicos en humanos han mostrado que este síndrome afecta a la velocidad y la precisión de los sujetos en diferentes tareas que evalúan memoria de trabajo. Además, se ha descrito ampliamente que la afectación de los núcleos de la línea media diencefálica produce una amnesia severa y persistente. Recientemente, se ha comprobado que es la lesión de núcleos talámicos no específicos, como el complejo centromediano-parafascicular, y no las lesiones de los núcleos talámicos anterior y dorsomedial, la que contribuye de forma más crítica a los efectos deteriorantes de esta forma severa de amnesia diencefálica.

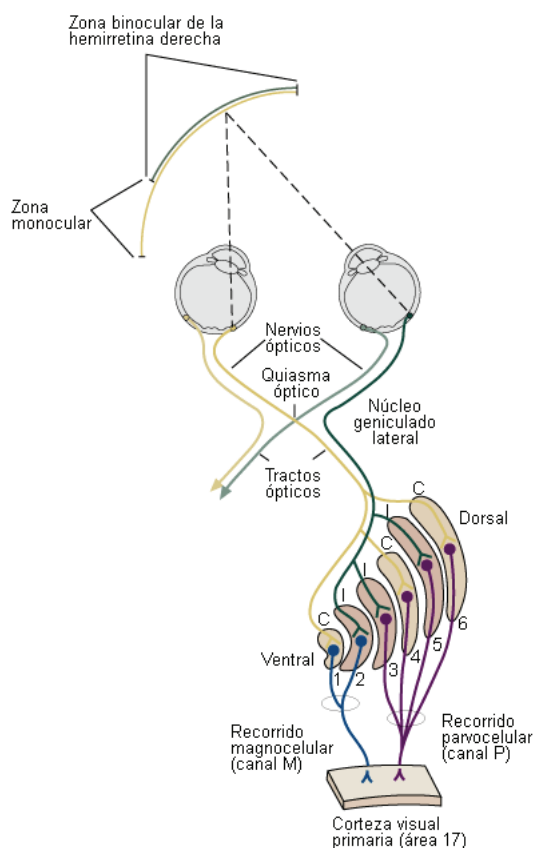
Por otro lado, el núcleo reticular talámico, que tal como hemos visto es un importante modulador de la actividad de las neuronas de proyección talamocortical que regula y transfiere la información desde el tálamo al córtex, recibe proyecciones del globo pálido y envía fibras al complejo centromediano-parafascicular. De este modo, los ganglios basales podrán controlar la actividad del complejo centromediano-parafascicular no sólo directamente sino también indirectamente a través del globo pálido y del núcleo reticular talámico.

Las fibras talamocorticales y las fibras corticotalámicas utilizan la cápsula como ruta de comunicación. Esta está formada por un haz compacto de fibras entre el núcleo lenticular (lateralmente), el tálamo y la cabeza del caudado (medialmente).

2.6.2 Características funcionales.

Lo primero que tenemos que tener presente es que el tálamo es un centro crítico para el procesamiento de la información sensorial. El tálamo coordina y regula la información sensorial que de la médula espinal, del tronco y del propio diencefalo llega hasta la corteza cerebral. Del mismo modo, es crítico para la transmisión de la información desde el hipotálamo, desde el cerebelo y desde diferentes estructuras subcorticales a la corteza. Todas las aferencias sensoriales (a excepción de las olfatorias) antes de llegar a la corteza pasan por el tálamo. Por lo que se refiere a los componentes somatosensoriales del tálamo, parece ser que todas las vías que llevan información somestésica, originadas en la médula o en el tronco del diencefalo, convergen en el complejo ventral posterior del tálamo. Este complejo comprende el núcleo ventral posterolateral y el núcleo ventral posteromedial. El núcleo ventral posterolateral recibe proyecciones del lemnisco medial y de la división espinotalámica que transmiten información somestésica del cuerpo, mientras que el núcleo ventral posteromedial recibe proyecciones del lemnisco trigeminal que transmite la información somestésica de la cara.

De la retina la informaci n llega al n cleo geniculado lateral dorsal del t lamo por medio del nervio ptico. Las fibras del nervio ptico se entrecruzan en el quiasma ptico. Las fibras que se originan en la parte nasal de cada retina cruzan al hemisferio opuesto, mientras que las que se originan en la parte temporal proyectan directamente al hemisferio ipsilateral. Por lo tanto, las fibras originadas en la retina temporal del ojo izquierdo y las originadas en la retina nasal del ojo derecho proyectan hacia el hemisferio izquierdo; y al rev s, las fibras originadas en la retina nasal del ojo izquierdo y las originadas en la retina temporal del ojo derecho proyectan hacia el hemisferio derecho. Una vez pasado el quiasma ptico, a los axones de las c lulas ganglionares se les denomina tracto ptico. Dichos axones llegan al n cleo geniculado lateral dorsal del t lamo de forma ordenada y creando un mapa del hemicampo contralateral. Las neuronas del n cleo geniculado lateral dorsal del t lamo mantienen esta topograf a en su proyecci n hacia la corteza visual primaria. Cada n cleo geniculado lateral del t lamo est formado por seis capas celulares (numeradas del uno al seis empezando por la capa m s ventral). La disposici n del n cleo en capas diferenciadas tiene que ver con el relevo sin ptico de distintos tipos de informaciones retinianas. Las capas una y dos contienen neuronas con un cuerpo celular grande y se denominan capas magnocelulares. Estas ltimas reciben la informaci n de las c lulas ganglionares de la retina tipo M. El resto de las capas (de la tres a la seis) est n formadas por c lulas con un soma m s peque o y, por ello, se denominan capas parvocelulares. Estas ltimas reciben la informaci n de las c lulas ganglionares de la retina tipo P. Aparte de las seis capas celulares, tambi n existen muchas neuronas peque as que se extienden ventralmente en cada una de las seis capas, que se llaman capas coniocelulares. Seguramente, las capas coniocelulares reciben informaci n de aquellas c lulas ganglionares que no se pueden clasificar ni como tipo M ni como tipo P. Parece ser que podr an ser sensibles a diferentes longitudes de onda. En el n cleo geniculado lateral tenemos una segregaci n de la informaci n que se origina a partir de los dos tipos de c lulas ganglionares (M y P). Sin embargo, en todas las c lulas del n cleo geniculado lateral del t lamo sus campos receptores visuales son id nticos a los de las c lulas ganglionares que las inervan. El n cleo geniculado lateral derecho recibe informaci n del hemicampo visual izquierdo y el n cleo geniculado lateral izquierdo del hemicampo derecho. En cada n cleo geniculado lateral se mantienen separadas las aferencias provenientes de cada ojo y hay un mapa retinot pico completo. As , en cada n cleo geniculado lateral, los axones provenientes del ojo ipsilateral hacen sinapsis en las capas dos, tres y cinco; y los del ojo contralateral en las capas uno, cuatro y seis. Los axones de las c lulas que proyectan desde el n cleo geniculado lateral dorsal del t lamo se llaman radiaciones pticas, y finalizan en las reas visuales de la corteza occipital.

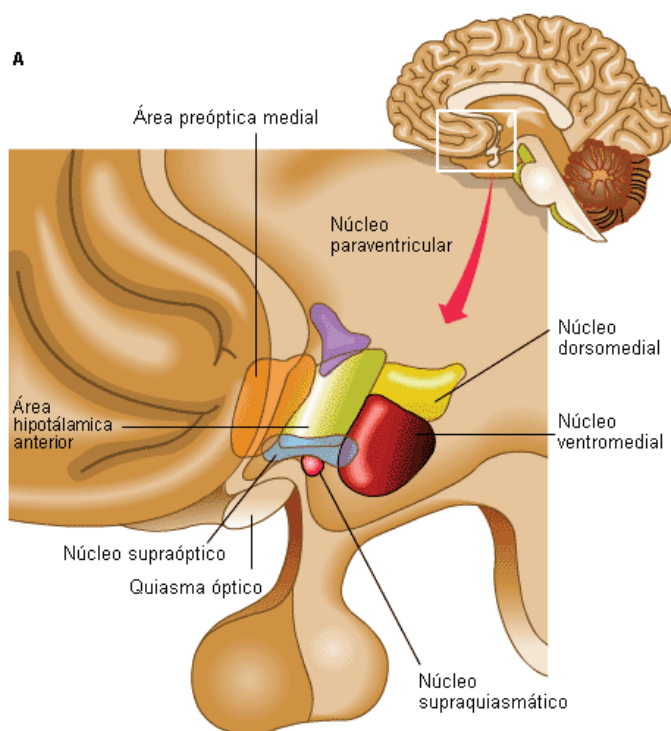


Representación esquemática del núcleo geniculado lateral del tálamo en relación al relevo de la información visual.

Los núcleos del tálamo anterior (núcleos anterior medial, anterior dorsal y anterior ventral) representan el relevo hipotalámico de la información hacia la corteza. Estos núcleos proyectan a áreas de la corteza cingulada y reciben retroalimentación del hipocampo. Dichos circuitos desempeñan diversas funciones en el aprendizaje y en el control neural de las emociones. Por su parte, el sistema intralaminar talámico se encuentra implicado en la regulación de la sincronización/desincronización cortical. Asimismo, datos recientes indican que este sistema es crítico para que las lesiones talámicas puedan producir signos de amnesia. Estudios conductuales en ratas han demostrado que las lesiones del sistema intralaminar talámico dificultan gran variedad de tareas de aprendizaje. Las neuronas del sistema intralaminar, no solo inervan áreas corticales, sino también proyectan de forma importante sobre los ganglios basales, especialmente sobre el estriado dorsal, siendo importantes a nivel funcional para diferentes aspectos cognitivos.

2.7 Hipot lámo.

El hipot lámo es una estructura que se encuentra localizada en la parte basal del enc falo anterior, demarcada caudalmente por el tegmento mesencef lico y rostralmente por el quiasma ptico. Los l mites del hipot lámo vienen determinados por unos puntos de referencia claramente visibles en la superficie ventral. El punto m s rostral es el quiasma ptico. Caudal a ste queda el tallo infundibular, que es una invaginaci n emergente de una turgencia ovalada prominente, el tuber cinerum, localizada en el suelo del tercer ventr culo. El tallo infundibular suministra las conexiones neurales y vasculares que utiliza el hipot lámo para comunicarse con la gl ndula pituitaria o hip fisis. El tercer punto de referencia es el que queda m s caudal, se trata del constituido por los cuerpos mamilares. De esta forma, todas las estructuras que se disponen en una posici n dorsal a estos tres puntos de referencia (el quiasma ptico, el tallo infundibular y los cuerpos mamilares), y que quedan por debajo del t lámo, es lo que denominamos hipot lámo.



Representaci n esquem tica del hipot lámo y de sus principales agrupaciones (n cleos).

2.7.1 Caracterización anatómica.

El hipotálamo está formado por distintas agrupaciones neuronales ampliamente interrelacionadas. No obstante, cada uno de estos núcleos posee un patrón complejo de conexiones con diferentes zonas del encéfalo. Estas agrupaciones neuronales hipotálamicas se organizan longitudinalmente en tres zonas, que a su vez pueden dividirse en cuatro niveles de grupos nucleares en función de su posición en el eje rostrocaudal del hipotálamo. Las divisiones longitudinales quedan constituidas por tres zonas: la lateral, la medial y la periventricular. Si hacemos un corte coronal a la altura del hipotálamo podremos comprobar que la zona lateral es aquella que queda en una posición más externa de la línea media (hacia los hemisferios). La zona medial queda entre el tercer ventrículo y la zona lateral. Mientras que la zona periventricular se refiere a aquellas neuronas hipotálamicas adyacentes al revestimiento ependimal del tercer ventrículo. La distribución citoarquitectónica de las neuronas hipotálamicas varía en función de la zona en la que se localizan. De esta forma, por ejemplo, las neuronas de la zona lateral se distribuyen de una forma difusa, mientras que las neuronas que se localizan en la zona medial forman núcleos bien organizados y claramente delimitados.

periventricular	Núcleo periventricular región hipotámica posterior Núcleo arqueado Núcleo hipotámico periventricular Núcleo paraventricular (subdivisión parvocelular) Núcleo supraquiasmático Núcleo preóptico periventricular Núcleo preóptico
medial	Núcleo tuberomamilar (intercalado) Núcleo mamilar lateral Núcleo mamilar medial Núcleos tuberales mediales Núcleo arqueado Núcleo paraventricular (subdivisión magnocelular) región hipotámica anterior Núcleo preóptico medial región preóptica medial
lateral	región hipotámica lateral posterior Núcleos tuberales laterales región hipotámica lateral Núcleo supraóptico región preóptica lateral

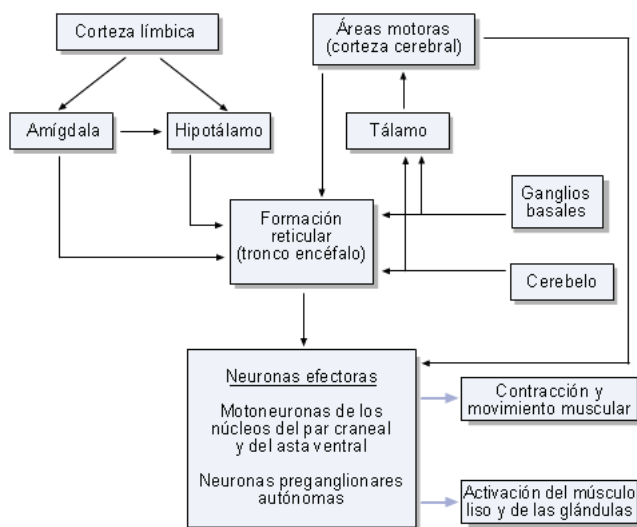
Por lo que se refiere a los cuatro niveles de grupos hipotal micos, por lo general se distinguen las subdivisiones siguientes: pre ptica, anterior, tuberal y mamilar.

pre ptica	rea pre ptica lateral rgano vasculoso de la l mina terminal N cleo pre ptico mediano N cleo pre ptico periventricular N cleo anteroventral periventricular N cleo pre ptico medial
anterior	rea hipotal mica lateral N cleo supraquiasm tico rea retroquiasm tica N cleo supra ptico N cleo del hipot lamo anterior N cleo anterior periventricular N cleo paraventricular Zona subparaventricular
tuberal	rea hipotal mica lateral N cleo premamilar ventral N cleo intermedio periventricular N cleo arqueado N cleo ventromedial N cleo dorsomedial
mamilar	rea hipotal mica lateral N cleo posterior del hipot lamo N cleo posterior periventricular N cleo premamilar dorsal N cleos mamilares N cleos supramamilares N cleos tuberomamilares

El hipot lamo tiene una gran variedad de funciones fisiol gicas y conductuales, y para ello debe estar bien comunicado con diferentes sistemas centrales y perif ricos. Por ello, este conjunto de n cleos ha de establecer conexiones con diferentes zonas de la corteza y del enc falo anterior, del tronco del enc falo y de la m dula espinal, de la retina y del sistema endocrino. Muchas de las fibras que llegan al hipot lamo provienen del haz prosencef lico medial, del haz longitudinal dorsal, de la v a retinohipotal mica y del f rnix. As , por ejemplo, se ha podido comprobar que el haz prosencef lico medial est compuesto por un conjunto de axones dispuestos en un eje rostro-caudal desde el mesenc falo hasta el prosenc falo basal. Este haz relaciona anat mica y funcionalmente diversas regiones del sistema nervioso relacionadas con el refuerzo cerebral. Por ejemplo,

se ha observado que la estimulación eléctrica sostenida del haz prosencefálico medial puede elicitar un amplio rango comportamental dirigido a la conservación homeostática del medio interno, a la preservación de la especie y a la propia supervivencia del individuo. No está claro si muchas de estas conductas son resultado de la activación de sistemas neurales separados, o bien de la activación de un único sistema motivacional general. No obstante, el circuito neural subyacente a la estimulación eléctrica del haz prosencefálico medial parece estar implicado en los efectos reforzantes de estímulos que ocurren de forma natural, así como en la selección adaptativa de conductas dirigidas a la consecución de fines de importancia biológica para el sujeto. El haz prosencefálico medial está formado por axones largos ascendentes y descendentes, que interconectan entre sí estructuras prosencefálicas y mesencefálicas, y por axones cortos que conectan regiones adyacentes. Se ha podido comprobar que, en su trayectoria desde el tronco del encéfalo hasta sus proyecciones diencefálicas y telencefálicas, este haz contiene axones ascendentes dopaminérgicos, noradrenérgicos y serotoninérgicos. Las neuronas noradrenérgicas conectan mayoritariamente estructuras del hemisferio contralateral mientras que las neuronas dopaminérgicas mantienen una posición mayoritariamente ipsilateral. En referencia a las proyecciones descendentes, cabe destacar que son básicamente de naturaleza dopaminérgica. Estos axones descendentes se originan en su mayor proporción en el área septal, el hipocampo, la banda diagonal de Broca y en las células circundantes de los islotes de Calleja; aunque en menor proporción, también proceden del neocórtex, del núcleo accumbens, de la corteza piriforme, de la corteza olfatoria, de la corteza orbitofrontal, del núcleo del lecho de la estría terminal, de la sustancia innominata, del núcleo dorsomedial del hipotálamo y de los núcleos dorsomedial y paraventricular del tálamo. La mayoría de los haces descendentes convergen en el área preptica del hipotálamo y en el hipotálamo lateral, proyectando en mayor medida sobre el área tegmental ventral, de forma más reducida, sobre el núcleo interpeduncular, la sustancia gris central, la sustancia gris central mesencefálica, el núcleo mesencefálico del nervio trigémino, el núcleo cuneiforme, el locus coeruleus, el núcleo ambiguus, el núcleo reticular lateral, el núcleo del tracto solitario y sobre los centros autonómicos preganglionares del bulbo y de la médula espinal. El sustrato neural del haz prosencefálico medial ha sido considerado clásicamente como un sistema unilateral. Recientemente, algunos datos han puesto de manifiesto interacciones interhemisféricas, de este modo, parece ser que existe un número significativo de neuronas del haz prosencefálico medial que envían sus proyecciones al hemisferio contralateral. Se ha podido comprobar que la estimulación eléctrica del hipotálamo lateral a lo largo del haz prosencefálico medial resulta altamente reforzante. Parece existir un circuito anatómico crítico que se origina en el área preptica medial y en el hipotálamo medial, lugar de convergencia de las aferencias descendentes de este haz. Estos axones proyectan de forma directa hasta sinaptar con estructuras dopaminérgicas mesencefálicas, entre las que destaca el área tegmental ventral. Los axones eferentes del sistema dopaminérgico mesolímbico conectan el

mesencéfalo con el núcleo accumbens, estructura considerada como el destino final de este circuito. Además de las eferencias hipotalámicas a través del haz prosencefálico medial, el hipotálamo también envía sus proyecciones sobre el tálamo, la hipófisis, el tronco del encéfalo y la médula espinal mediante el haz mamilotalámico, el haz mamilotegmental y el haz longitudinal dorsal.

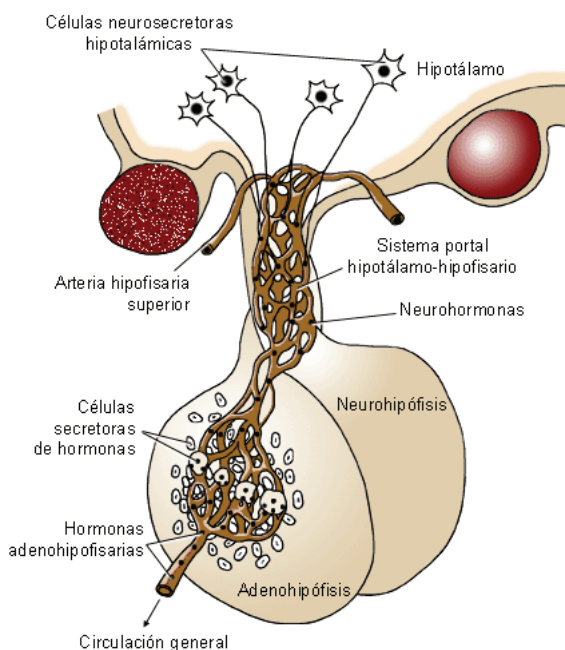


Regulación del sistema motor somático y autónomo a partir de las proyecciones de la amígdala y el hipotálamo hacia el tronco del encéfalo.

2.7.2 Aspectos funcionales.

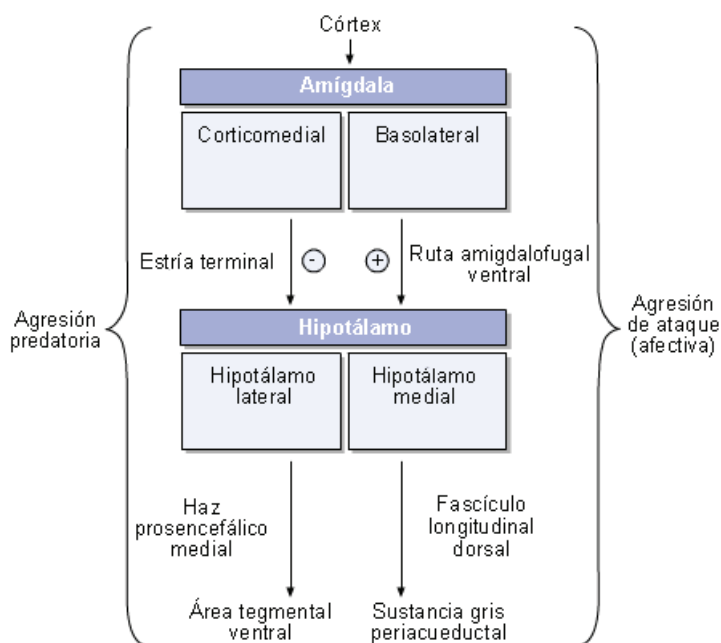
Funcionalmente, el hipotálamo integra la información sensorial con la información de naturaleza no sensorial. El hipotálamo está constituido por un conjunto de núcleos que tienen un carácter regulador de diferentes procesos fisiológicos del organismo, así como de diferentes mecanismos de puesta en marcha de conductas específicas, sobre todo aquellas que van encaminadas a permitir la supervivencia del propio individuo o a facilitar la perpetuación de la especie. Tal como acabamos de ver, las proyecciones monosinápticas proporcionan al hipotálamo información sensorial de primer orden de la periferia. En otros casos, las vías multisinápticas cerebrales transmiten información altamente procesada a diferentes núcleos hipotalámicos. La integración de esa información sensorial es un punto clave de la caracterización funcional del hipotálamo, debido a que tiene una gran influencia sobre las eferencias reguladoras del hipotálamo. Además, en repetidas ocasiones, el hipotálamo ha de convertir la información sináptica

en señales humores, hecho que le permite influir sobre sistemas ampliamente diferenciados y localizados a distancias relativamente lejanas. El hipotálamo, por medio de sus conexiones con la hipófisis, ejerce un papel clave en el control de la secreción neuroendocrina. Las neuronas hipotálamicas que participan en el control endocrino son, fundamentalmente, las neuronas magnocelulares de los núcleos supra óptico y paraventricular, así como las neuronas parvocelulares de la zona periventricular.



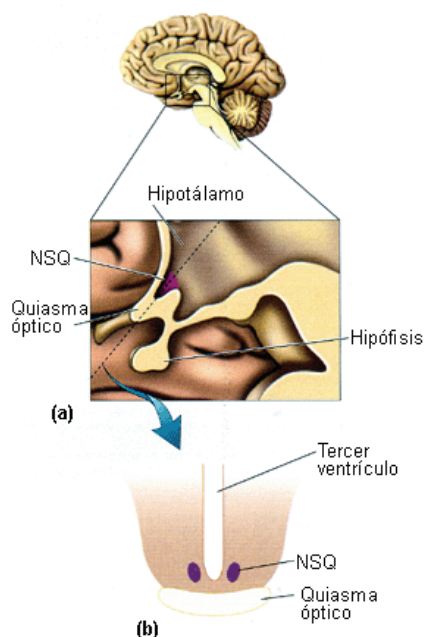
Representación esquemática del control hipotálamico de la liberación endocrina en la adenohipófisis.

Varios núcleos hipotálamicos con proyecciones descendentes al tronco del encéfalo y la médula espinal regulan y modulan el funcionamiento de los sistemas autónomo (tanto la subdivisión simpática como la parasimpática) y motor somático. No obstante, el hipotálamo no solo es una zona cerebral encargada del control eferente del sistema somático, motor y endocrino, sino también parece ser un centro coordinador, capaz de integrar la información emocional y sensorial, con el fin de poder generar una respuesta eferente apropiada para la situación en que se encuentra el sujeto. En 1932, Stephen Ranson implantó electrodos en diferentes áreas del hipotálamo. Por medio de la estimulación eléctrica de las diferentes regiones del hipotálamo, Ranson generó distintas reacciones autonómicas en los animales experimentales, como alteraciones en la erección capilar, alteraciones en la motilidad gastrointestinal y vesical, presión sanguínea o ritmo cardíaco, entre otras.



Interconexiones entre la amígdala, el hipotálamo, la sustancia gris periacueductal y sus efectos sobre la agresión de depredación y la agresión de amenaza: el núcleo basolateral de la amígdala posee un papel activador de la agresión afectiva, puesto que su estimulación activa el hipotálamo medial. Por el contrario, el núcleo cortical-medial posee un papel inhibitorio de la agresión de depredación, dado que su estimulación inhibe el hipotálamo lateral.

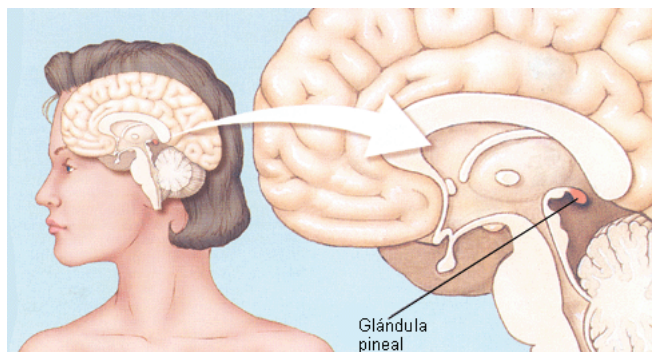
También se ha podido comprobar que el hipotálamo participa también en diferentes funciones sensoriales. Por ejemplo, las vías multisinápticas permiten al sistema olfatorio activar diferentes zonas del hipotálamo. Parece ser que el hipotálamo puede utilizar la información olfatoria para regular conductas implicadas en la reproducción, la alimentación o la defensa. Otro de los sistemas sensoriales en los que está implicado es el visual, sobre todo en lo referente a la coordinación de los ritmos circadianos y la organización temporal de la secreción hormonal y de la facilitación o inhibición de determinadas conductas en función del momento del día. Para estas funciones, un núcleo crítico es el supraquiasmático. Existe un pequeño conjunto de fibras procedentes de la retina que se decusan hacia el hipotálamo en lugar de dirigirse hacia el núcleo geniculado lateral del tálamo, estas fibras constituyen la vía retinohipotalámica que llega hasta el núcleo supraquiasmático. De esta manera, el hipotálamo puede tener la información visual necesaria para regular los diferentes patrones cíclicos conductuales y hormonales.



Representación de la ubicación hipotalámica del núcleo supraquiasmático. Corte sagital medial del hipotálamo (A) y corte coronal con la representación del tercer ventrículo (B).

Por otro lado, el hipotálamo también recibe información visceral a través de las proyecciones ascendentes que llegan a un núcleo localizado a nivel troncoencefálico, el núcleo del tracto solitario. Se ha podido comprobar que el núcleo del tracto solitario envía proyecciones directas a neuronas localizadas en el hipotálamo lateral y en el núcleo paraventricular del hipotálamo. Además, estas dos regiones hipotalámicas también reciben proyecciones de forma indirecta del núcleo parabraquial de la protuberancia y del bulbo ventrolateral. Tal como vemos cuando hablamos de las conexiones del hipotálamo, el haz prosencefálico medial es un conjunto bidireccional de fibras que le proporciona al hipotálamo diferentes proyecciones aferentes extrínsecas. Pero no toda la información sensorial que llega al hipotálamo es de origen sináptico. Teniendo en cuenta que el hipotálamo está implicado en la regulación de diferentes procesos fisiológicos, como la ingesta, deberá tener un control del nivel de diferentes sustancias localizadas en el plasma sanguíneo. Por lo tanto, deberá tener una quimiosensibilidad a moléculas que se encuentran fuera del sistema nervioso central, lo que le permitirá, por ejemplo, conocer los niveles de glucosa en sangre, y poder de esta forma regular los procesos de inicio o finalización de la ingesta de alimentos (siguiendo el ejemplo). Tal como vemos al principio del material, los órganos circunventriculares son esenciales para esta función de

quimiosensibilidad. Estos órganos localizados a lo largo del sistema ventricular¹⁷ poseen una densidad de capilares muy superior a la presentada por el resto del tejido neural. Tres de estos órganos se encuentran en el hipotálamo: el órgano vascular de la lámina terminal, la eminencia media y el lóbulo posterior de la glándula pituitaria o neurohipofisis. Además otras dos regiones circunventriculares, el área postrema y el órgano subfornical, tienen amplias conexiones con los núcleos hipotálamicos más estrechamente relacionados con la regulación del medio homeostático y de la secreción neuroendocrina.



Control hipotálamico de la glándula pineal.

2.8 Sistema límbico.

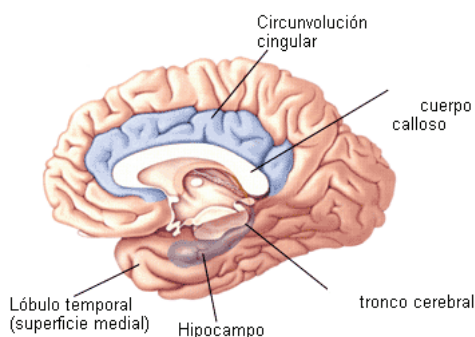
Cualquier persona ha sido testigo de la fabulosa capacidad que tienen muchos estmulos para inducirnos estados emocionales de tristeza, desazón, alegría o entusiasmo. De forma añadida, muchos elementos perceptuales son capaces de introducirnos en el almacén de nuestros propios recuerdos, y hacer que éstos afloren y despierten situaciones vividas en un pasado. Situaciones que seguramente harán que nos sintamos de una forma determinada. Así, por ejemplo, imaginemos que olemos el perfume que solía llevar una persona con la que habíamos establecido, en el pasado, un vínculo emocional muy fuerte, pero que desde hace mucho tiempo no vemos. El olor de dicho perfume rápidamente nos trasladará a los recuerdos que tenemos de esa persona y, posiblemente, se generará en nosotros un sentimiento de añoranza y tristeza. Estos avatares (y otros muy parecidos) nos demuestran que existe una conexión bidireccional

17. El órgano subfornical, el órgano vascular de la lámina terminal, la eminencia media, la neurohipofisis o lóbulo posterior de la glándula pituitaria, la glándula pineal, el órgano subcomisural y el área postrema.

entre diferentes aspectos emocionales de nuestras percepciones y la memoria. Tal como acabamos de ver, el hipotálamo es una región del cerebro crítica para la integración de diferentes tipos de información sensoriomotora, para poder regular la respuesta emocional y el equilibrio interno del propio organismo. Partiendo del hecho de que la percepción y la sensación consciente de las emociones requieren la participación de la corteza, cabría preguntarse sobre la existencia de estructuras subcorticales que regularan de alguna forma la comunicación entre la propia corteza y los diferentes núcleos que constituyen el hipotálamo. Y es en este punto donde llegamos al sistema límbico. Los diferentes componentes del sistema límbico son filogenéticamente muy antiguos. Podemos resumir a grandes rasgos, que tanto desde el punto de vista anatómico como desde el punto de vista funcional, el sistema límbico se interpone entre la corteza y el hipotálamo. Es por este motivo, que en este punto trataremos la relación existente entre esta región del diencefalo y los diferentes componentes del sistema límbico. En puntos posteriores se llevará a cabo una descripción más detallada de los procesos emocionales y cognitivos relacionados con las regiones corticales y las estructuras subcorticales del sistema límbico.

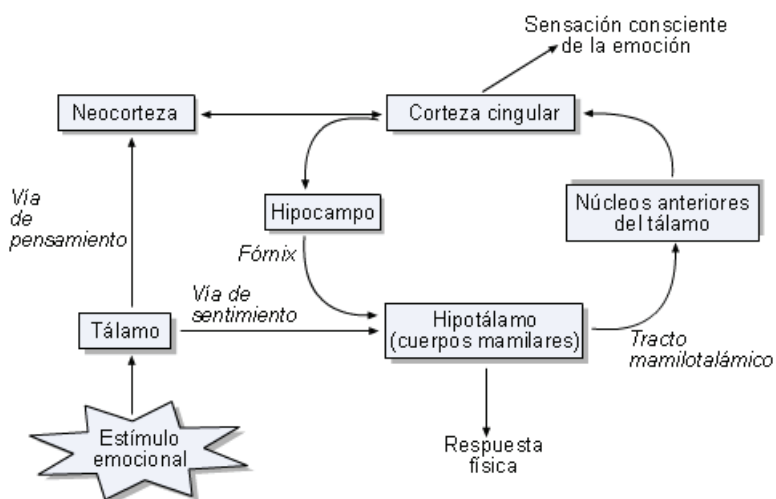
2.8.1 El origen del concepto de sistema límbico

La palabra límbico proviene del término latino *limbus*, que significa ‘contorno’. En 1878, el neurólogo francés Paul Broca observó que en la superficie medial del cerebro había todo un conjunto diferenciado de áreas corticales con forma ovalada. Broca definió el lóbulo límbico como el tejido cortical que forma un borde encima de la cara medial de los hemisferios, en torno al tronco del encéfalo y del cuerpo caloso. Broca realizó una descripción estructural de la corteza medial cuando introdujo el concepto del lóbulo límbico.



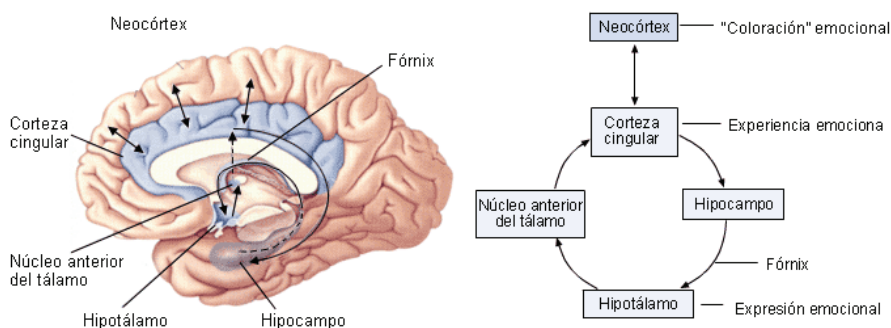
Representación anatómica del sistema límbico según Broca.

Con posterioridad, estas estructuras del lóbulo limbico (descrito por Broca) junto con los bulbos olfativos se pasaron a denominar rinencéfalo; es decir, se habla del cerebro olfativo, dado que se pensaba que dichas estructuras tenían un gran peso en la percepción de los olores y en el control de las conductas guiadas por el olfato. El anatomista C. Judson Herrick observó que en animales más primitivos desde un punto de vista filogenético, el olor tenía una función capital en la mayoría de sus conductas. Este investigador propuso que la neocorteza era, en sí misma, el crecimiento evolutivo del cerebro olfativo. El americano J. Papez describió que la corteza del rinencéfalo era la única que tenía conexiones anatómicas demostradas con el hipotálamo (estructura clave en la expresión de las emociones). Así, Papez propuso que el papel fundamental de estas estructuras era el procesamiento de la información emocional. Papez describió un sistema anatómico emocional localizado en la pared medial de los hemisferios, que interconectaba la corteza y el hipotálamo.



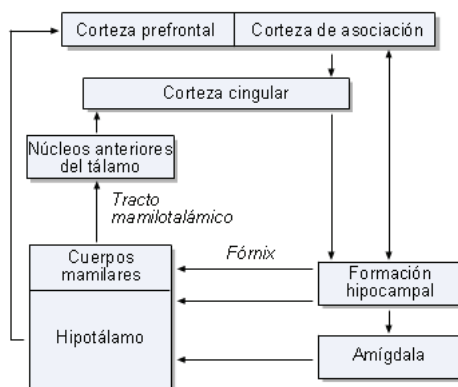
Circuito neural de la emoción propuesto por Papez.

Partiendo de la teoría de Papez, la información procesada en los cuerpos mamilares del hipotálamo se envía a los núcleos anteriores del tálamo, por medio del tracto mamilar-talámico. Estos núcleos proyectan hacia la corteza cingular, lugar donde se genera la percepción consciente de la emoción. Con el fin de completar el circuito, la información de la corteza cingular se envía al hipocampo, que proyecta al hipotálamo a través del fórnix.



Implicación de las conexiones del hipocampo con el diencefalo y la neocorteza límbica en el procesamiento de la información emocional.

En 1952, el americano Paul MacLean, con el fin de obviar el concepto de cerebro olfativo y enlazar su propuesta con la teoría emocional de Papez, habló de cerebro visceral. De este modo, MacLean utilizó el término sistema límbico para referirse a la corteza límbica y a sus conexiones con el tronco del encéfalo, a la vez que propuso que este sistema participara en el control y elaboración de las emociones, y no tanto en el sistema del olfato. En 1952, MacLean introdujo en la literatura el concepto sistema límbico, recuperando el término límbico descrito con anterioridad por Broca.

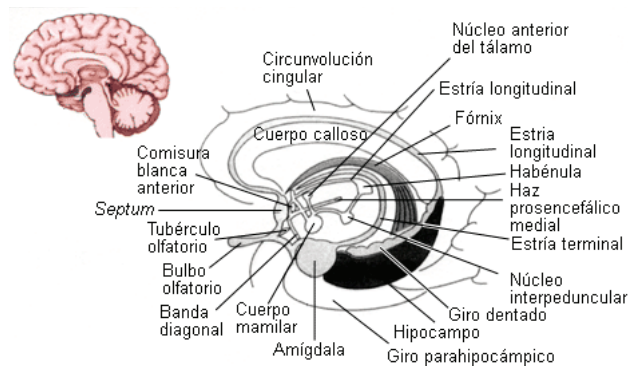


Circuito neural de la emoción propuesto por MacLean como extensión del circuito original de Papez.

2.8.2 Consideraciones neuroanatómicas del sistema límbico.

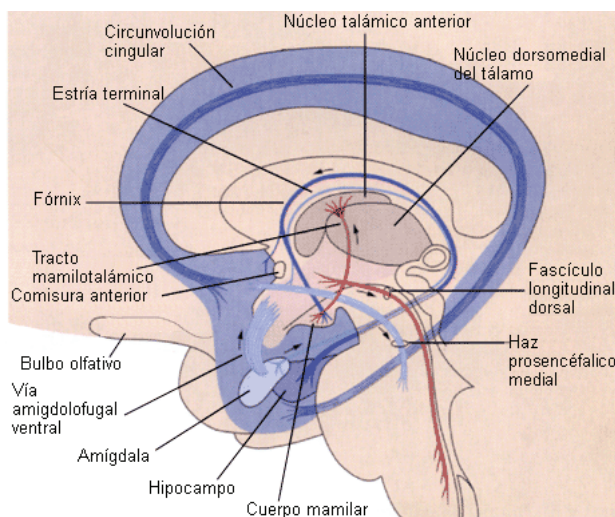
Desde un punto de vista anatómico, el sistema límbico está compuesto por una serie de estructuras corticales y subcorticales ampliamente interconectadas

entre sí. En la zona medial de los hemisferios existe todo un conjunto de estructuras nerviosas ampliamente interconectadas con proyecciones directas sobre el hipotálamo y el tronco encefálico.



Representación anatómica del sistema límbico. El sistema límbico está compuesto por una serie de estructuras corticales y subcorticales ampliamente interconectadas entre sí.

El bulbo límbico está compuesto por la corteza cingular, el giro subcalloso, el giro parahipocámpico, la formación hipocámpica, la corteza olfativa y diferentes estructuras subcorticales. Las estructuras subcorticales ampliamente aceptadas como componentes del sistema límbico son las siguientes: el hipotálamo, el septum, el epitálamo, la habénula, el núcleo anterior y dorsomedial del tálamo, parte de los ganglios basales y la amígdala.



Representación de las principales conexiones entre las estructuras corticales y subcorticales que componen el sistema límbico.

2.8.3 La amígdala.

La amígdala, un grupo de núcleos con forma de almendra en el corazón del telencéfalo, se ha relacionado con una amplia gama de funciones cognitivas incluyendo la emoción, los procesos de aprendizaje y memoria, la atención y los mecanismos perceptivos. Concretamente, se constituye a partir de un conjunto heterogéneo de trece núcleos con regiones corticales asociadas localizados en el polo rostral medial del lóbulo temporal, por debajo del uncus, anterior al hipocampo y al asta inferior del ventrículo lateral. La amígdala se fusiona con la corteza periamigdalóide, la cual forma parte de la superficie del uncus. La amígdala también linda con el putamen y la cola del caudado. Los diferentes núcleos amigdalinos y áreas corticales asociadas difieren citoarquitectónicamente, quimicoarquitectónicamente y en los patrones de conectividad. De este modo, diferentes estudios de trazadores anterógrados y retrógrados han demostrado que cada núcleo, y cada subdivisión nuclear se encuentra específicamente interconectada con otros núcleos de la amígdala y/o con otras áreas cerebrales. La nomenclatura original fue propuesta por Price y colaboradores en 1987 y modificada por Pitknen y colaboradores en 1997 y 1998. Una de las ventajas más importantes de dicha nomenclatura es que puede ser aplicada a diferentes especies como el gato, la rata o el ser humano. Según dicha clasificación los trece núcleos que forman el complejo amigdalino son:

Núcleos internos:

1. núcleo lateral
2. núcleo basal
3. núcleo basal accesorio

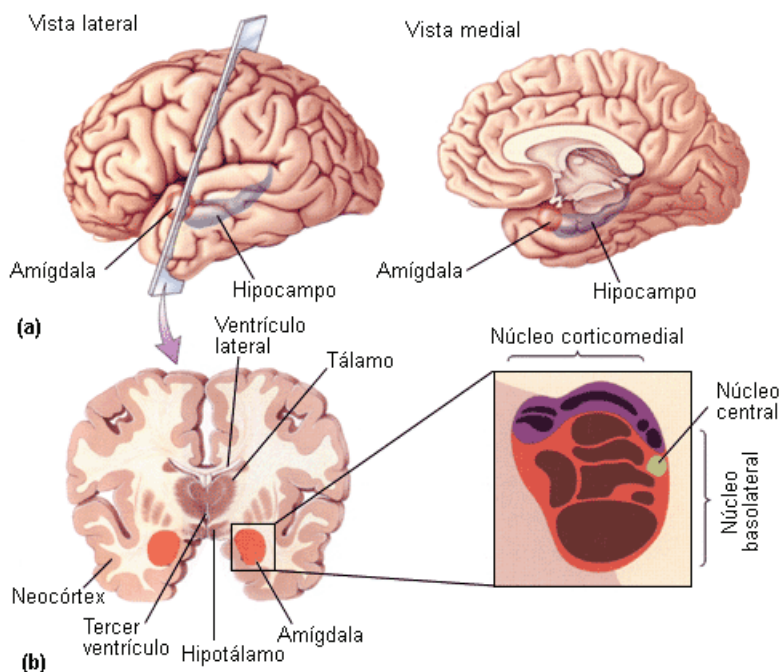
Núcleos superficiales y áreas corticales asociadas:

4. núcleo cortical anterior
5. núcleo de la cama del tracto olfatorio accesorio
6. núcleo medial
7. núcleo del tracto olfatorio lateral
8. corteza periamigdalóide
9. núcleo cortical posterior

Otras áreas amigdaloides:

10. área amigdalóide anterior
11. núcleo central
12. área amigdalohipocámpal
13. núcleo intercalado.

La colección de núcleos que conforma la amígdala, a su vez, pueden agruparse en tres conjuntos de núcleos ampliamente conectados entre sí y con un patrón específico de proyecciones en otras regiones cerebrales: núcleos basolaterales, núcleos cortico-mediales y núcleo central.



Visión lateral y medial del encéfalo donde se representan la amígdala y el hipocampo (A); corte coronal donde se puede observar la posición anatómica que ocupan los tres grupos de núcleos de la amígdala: núcleos basolaterales, núcleos cortico-mediales y núcleo central (B).

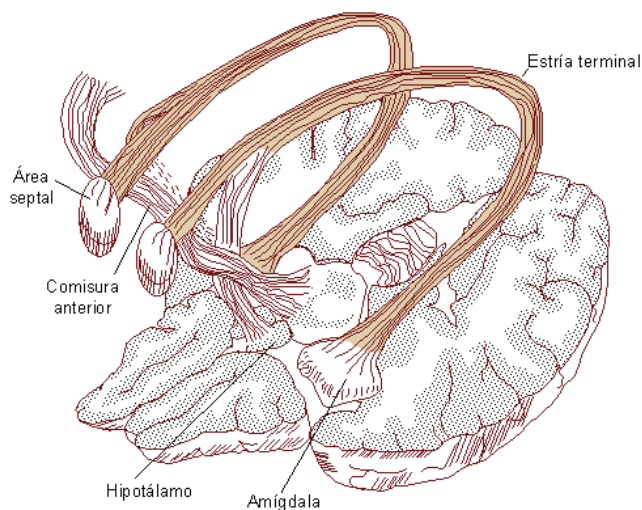
Desde una perspectiva anatómica y funcional, el núcleo central está muy relacionado con varias estructuras del tronco del encéfalo, con el hipotálamo y con diferentes áreas de procesamiento de la información sensorial visceral. Los núcleos cortico-mediales reciben aferencias del bulbo olfativo (tanto del principal como del accesorio) y envían proyecciones a la corteza olfativa y al hipotálamo. Los núcleos basolaterales -donde se incluyen los núcleos lateral, basal, basal medial y basal accesorio- tienen sus principales conexiones con la corteza cerebral, sobre todo con áreas de asociación sensorial como el giro temporal inferior, superior y el insular. Asimismo, están muy relacionados con la corteza prefrontal orbitomedial, con el núcleo dorsomedial del tálamo y con el estriado ventral.



La amígdala es un conjunto heterogéneo de núcleos que conectan las áreas corticales que procesan todas las informaciones sensitivas con los sistemas efectores del hipotálamo y del tronco del encéfalo. En la figura se muestran las conexiones de los núcleos medial, basal, basolateral, lateral y central de la amígdala.

La amígdala posee dos vías importantes de proyecciones:

- 1) Por un lado, la **estría terminal**, caracterizada por ser un haz de fibras con conexiones con el hipotálamo lateral, el núcleo del lecho de la estría terminal, el núcleo accumbens y los núcleos septales. Este conjunto de axones se originan fundamentalmente en las células del grupo corticomedial.

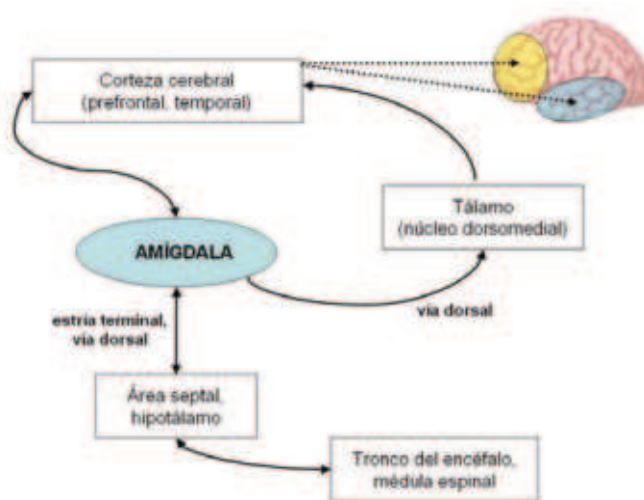


Representación de la estría terminal.

- 2) Por otro lado la vía amigalo-fugal-ventral, considerada como el conjunto difuso de fibras que envían la información a diferentes núcleos troncoencefálicos, al núcleo dorsomedial del tálamo, al hipotálamo y a los núcleos septales, al estriado ventral, al giro cingular rostral y al córtex orbitofrontal. Estos axones se originan tanto en el grupo celular basolateral como en el núcleo central.

En la amígdala se encuentran neuronas capaces de expresar CRF, o factor liberador de la hormona adrenocorticotropa (ACTH); esta hormona es segregada por la adenohipófisis en respuesta al estrés. A lo largo de todo el cerebro, la amígdala se considera la estructura con mayor cantidad de receptores para las benzodiazepinas. Asimismo, también podemos encontrar en este núcleo una extensa población de receptores para péptidos opiáceos (implicados, por ejemplo, en las respuestas de hipoalgesia ante una situación estresante aguda que puede generar dolor). Neuroquímicamente hablando, podemos relacionar la amígdala con los sistemas de neurotransmisores que regulan la actividad cortical. De tal manera, en este núcleo podemos encontrar somas y vías noradrenérgicas, dopaminérgicas, serotoninérgicas y colinérgicas, que permiten una amplia innervación cortical.

La participación de la amígdala en el sistema límbico queda resumida en el siguiente diagrama:



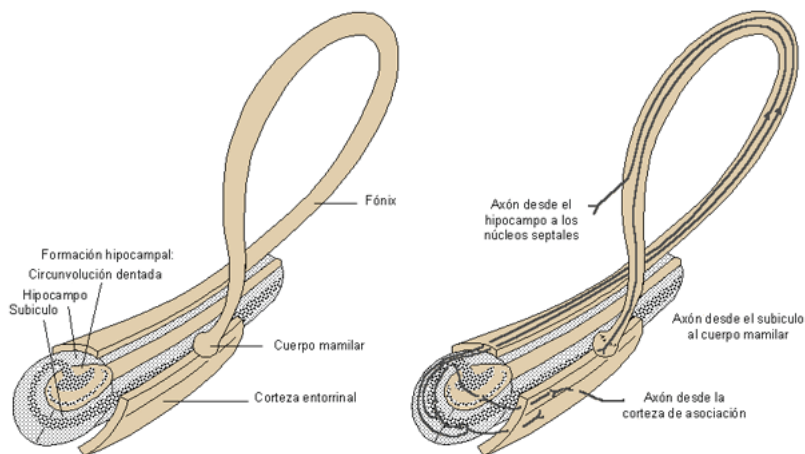
Principales conexiones entre la amígdala y diferentes componentes corticales y subcorticales del sistema límbico.

La amígdala establece conexiones bidireccionales con la corteza orbital y otras áreas prefrontales y con la corteza temporal. A través de la estria terminal

y de la vía amígdalo-fugal-ventral está comunicada con el área septal y el hipotálamo, los cuales establecen conexiones bidireccionales con diferentes núcleos de tronco y con la médula espinal. La amígdala a través de la vía amígdalo-fugal-ventral envía proyecciones al núcleo dorsomedial del tálamo, y este, por su parte, a la corteza cerebral.

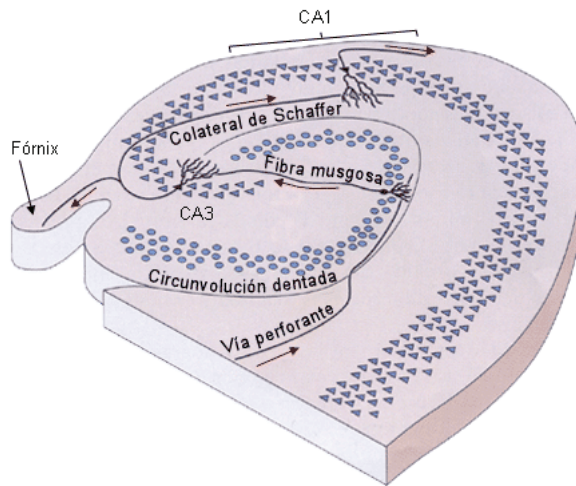
2.8.4 Formación hipocámpal.

El hipocampo es una porción de corteza con una forma curvilínea localizada en el interior del lóbulo temporal medial. Las secciones coronales nos permiten distinguir tres zonas claramente diferenciadas: el giro dentado, el hipocampo (o también conocido como asta de Ammon –*cornu ammonis*–) y el subículo.



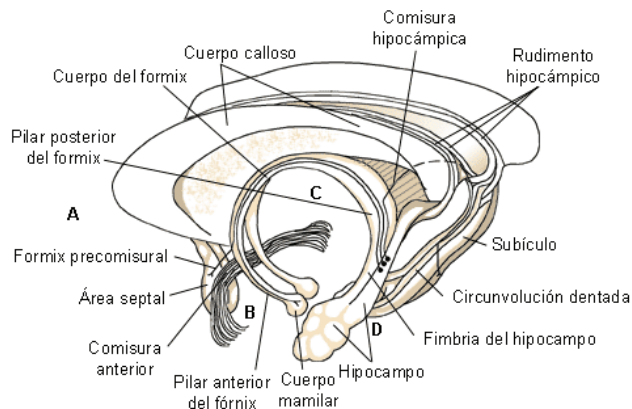
Representación tridimensional del hipocampo y de sus principales vías de conexión.

A nivel celular, diferentes estudios anatómicos han mostrado que tanto el hipocampo como el giro dentado tienen tres capas de células: la más superficial denominada capa molecular, la capa intermedia (que en el hipocampo está formada por células piramidales, mientras que en el giro dentado está compuesta por células granulares) y la capa polimórfica que es la más profunda. El subículo al ser una zona de transición entre el hipocampo (allocorteza) y la circunvolución parahipocámpica (neocorteza) pasa de forma progresiva de tener tres capas a tener seis.



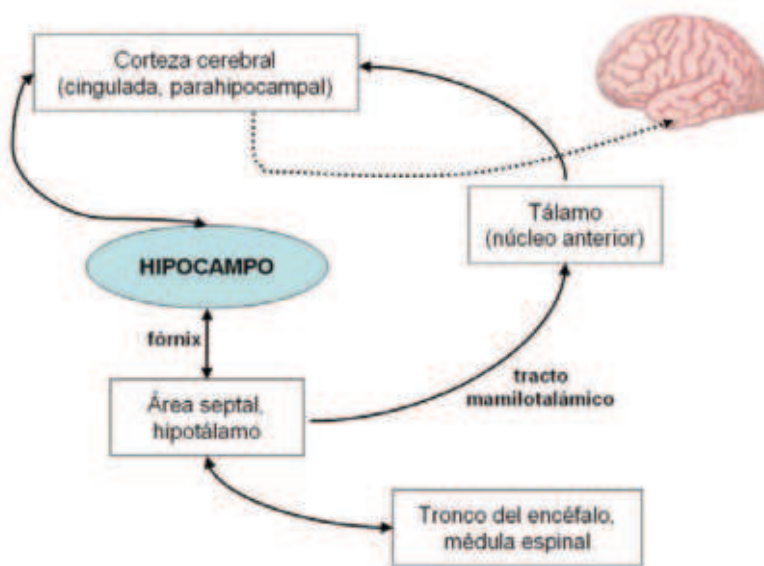
Organizaci n celular del hipocampo.

En relaci n a las v as de comunicaci n de la formaci n hipocampal podemos destacar varios aspectos. En primer lugar, se ha podido comprobar que la formaci n hipocampal recibe gran n mero de conexiones de la corteza entorrinal a trav s de los axones que conforman la v a perforante. La corteza entorrinal, por su parte, recibe gran c mulo de informaci n de diferentes reas corticales. La formaci n hipocampal tambi n recibe informaci n del rea septal y del hipot lamo a trav s del f rnix. No obstante, hemos de tener presente que el f rnix constituye la principal v a eferentes de la formaci n hipocampal. sta proyecta a trav s del f rnix al rea septal, al n cleo anterior del t lamo, a los cuerpos mamilares del hipot lamo y a diferentes n cleos del tronco y de la formaci n reticular. Algunas fibras pasan de la formaci n hipocampal directamente a la corteza entorrinal, a la am gdala y a la corteza cingulada.



Representaci n tridimensional de la fimbria/fornix.

El hipocampo está comunicado bidireccionalmente con la corteza cerebral, sobre todo con la circunvolución cingulada y la corteza parahipocámpal. A través del fórnix se comunica con el hipotálamo y el área septal, los cuales envían proyecciones bidireccionales a diferentes núcleos del tronco del encéfalo, a la médula espinal y a través de tracto mamilotalámico al núcleo anterior del tálamo, el cual, por su parte, proyecta a la corteza cerebral.



Principales relaciones anatómicas entre el hipocampo y diferentes regiones corticales y subcorticales del sistema límbico.

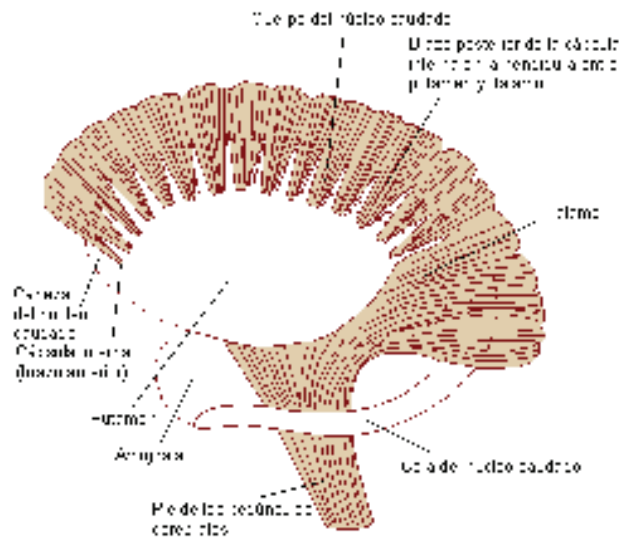
2.8.5 Área septal y núcleo accumbens.

El área septal, o septum, se localiza en posición anterior al hipocampo, formando la pared medial del ventrículo lateral. Por su relación, anatómicamente hablando, con estructuras como la amígdala, el hipotálamo o la formación hipocámpal, el área septal parece ser una estructura relacionada con los sistemas neurales de las emociones. Sin embargo, de los estudios experimentales únicamente se desprenden pocas relaciones funcionales con el procesamiento de la información emocional: (1) se ha podido comprobar que la lesión de los núcleos septales produce hiperreactividad y un aumento de las conductas agresivas en ratas. Este efecto se disipa dos semanas después de la lesión, momento en el cual el animal se vuelve muy manso y pierde

su rango social en el grupo; (2) la estimulación eléctrica del septum produce alteraciones de determinadas respuestas autonómicas. Ya en 1980, Mogenson y colaboradores sugirieron que diversas estructuras localizadas a lo largo del haz prosencefálico medial podrían ser esenciales para el desarrollo de conductas de búsqueda de diferentes tipos de refuerzos, y de conductas de evitación de estímulos que pudieran entorpecer la adaptación y la supervivencia del sujeto, siendo el núcleo accumbens el componente clave principal de esta interfaz neural entre los sistemas límbico y motor. Anatómicamente, el núcleo accumbens se puede dividir en dos subregiones claramente diferenciadas en sus conexiones: la parte ventromedial (*shell* en inglés) y la parte dorsolateral (*core* en inglés). La región ventromedial del núcleo accumbens envía proyecciones eferentes a la zona ventromedial del pálido ventral, al núcleo del lecho de la estría terminal, al núcleo amigdalóide central, al área sublenticular, al área preoptica lateral, al hipotálamo lateral, al núcleo entopeduncular, al área tegmental ventral, a la pars compacta de la sustancia negra mediodorsal, a la formación reticular mesopontina y a la sustancia gris periacueductal. La parte dorsolateral del núcleo accumbens envía proyecciones eferentes a la zona dorsolateral del pálido ventral, al núcleo entopeduncular, a la parte lateral del área tegmental ventral y a la sustancia negra. Hay que destacar que esta división anatómica entre la subregión ventromedial (*shell*) y la subregión dorsolateral (*core*) se da en las tres cuartas partes del núcleo, en la parte más rostral se puede localizar el denominado polo rostral. El núcleo accumbens recibe importantes aferencias dopaminérgicas de neuronas cuyos somas se encuentran localizados en la región ventromedial del mesencéfalo (A10), principalmente de aquellas ubicadas en el área tegmental ventral. Aunque las sinapsis dopaminérgicas en el núcleo accumbens y en el complejo caudado-putamen muestran similitudes en las organizaciones citoarquitectónicas, estas regiones reciben aferencias y eferencias diferentes. Esta diversidad de conexiones anatómicas parece ser la causa de las diferencias funcionales entre ambas regiones, incluyendo las referentes a los efectos relacionados con el refuerzo, claramente dependientes de circuitos dopaminérgicos donde participa el accumbens, y no otros terminales dopaminérgicos como los localizados en el estriado dorsal.

2.9 Ganglios basales y cerebelo.

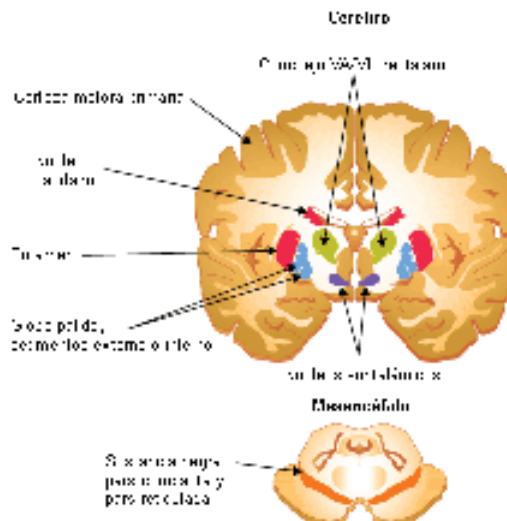
Los ganglios basales y el cerebelo se consideran centros moduladores del control motor. Los dos sistemas modulan y controlan la actividad motora que inicia la corteza cerebral consiguiendo una planificación, puesta en marcha, coordinación, gu y fin apropiado de los movimientos voluntarios.



Disposici3n tridimensional de los ganglios basales.

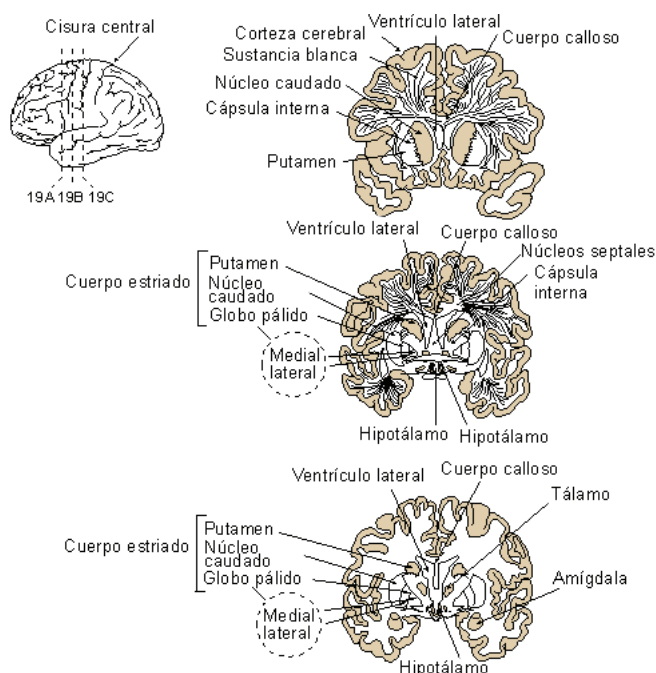
2.9.1 Ganglios basales: consideraciones anatómicas y funcionales.

Los ganglios basales son un conjunto de núcleos subcorticales interconectados y situados principalmente en el hemisferio anterior basal. Los principales núcleos de los ganglios basales son los siguientes: caudado, putamen, globo pálido, núcleo subtalámico y sustancia negra.



En la figura superior, se muestra un corte transversal del encéfalo donde podemos localizar la posición que ocupan diferentes componentes de los ganglios basales en relación a otras estructuras encefálicas. En la parte inferior se representa la sustancia negra mesencefálica.

Anatómicamente, el núcleo caudado tiene una forma alargada que transcurre longitudinal al sistema ventricular. La cabeza del caudado se encuentra unida al putamen¹⁸, mientras que el cuerpo se dispone dorsal al tálamo y la cola termina adyacente a la amígdala. El putamen queda en una posición más lateral por debajo de la corteza insular. El globo pálido, por su parte, se ubica en una posición medial al putamen y lateral a la cápsula interna.

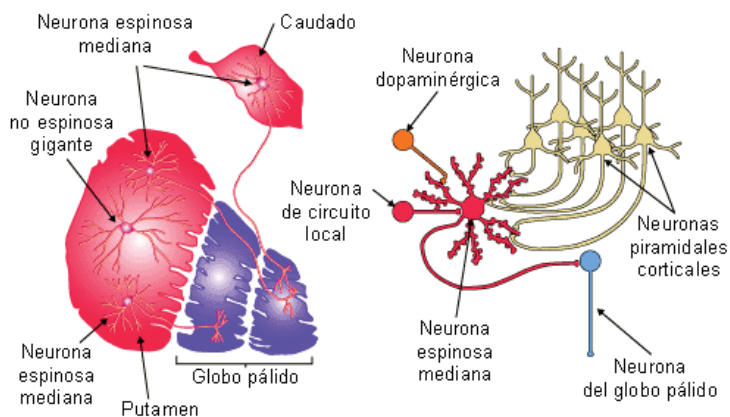


Tres cortes coronales realizados en tres secciones que muestran la ubicación de los componentes de los ganglios basales.

Al neostriado (caudado y putamen) llegan proyecciones principalmente desde la corteza cerebral. Estas últimas son excitatorias (el neurotransmisor utilizado es el glutamato) y llegan sobre las neuronas espinosas intermedias del estriado (neuronas gabaérgicas). Estas neuronas del estriado también reciben influencias dopaminérgicas desde la sustancia negra. El 90% de las neuronas del estriado son gabaérgicas. Las neuronas gabaérgicas del estriado además de ser el foco diana de las proyecciones corticales, también constituyen el output del estriado. Las neuronas espinosas intermedias del estriado proyectan al glo-

18. A excepción de este punto de unión establecido entre el caudado y el putamen a la altura de la cabeza del caudado, los dos núcleos se encuentran separados por la cápsula interna.

bo p lido y a la sustancia negra. El globo p lido (paleoestriado) est dividido en dos porciones, la porci n externa y la interna. Las proyecciones en una u otra porci n constituyen la v a directa o indirecta de los ganglios basales. La v a directa se puede resumir de la siguiente forma: el estriado proyecta a la porci n interna del p lido, que env a proyecciones directamente al t lamo (complejo ventral anterior-ventral lateral). Por su parte, en la v a indirecta, el estriado proyecta a la porci n externa del globo p lido, que env a proyecciones al n cleo subtal mico. Este ltimo env a proyecciones a la porci n interna del globo p lido.



Representaci n de la organizaci n celular en los ganglios basales.

Principales aferencias a los ganglios basales

Desde la corteza cerebral:

Corteza parietal (visual secundaria, somatosensitiva primaria y secundaria)

Corteza temporal (visual y auditiva secundaria)

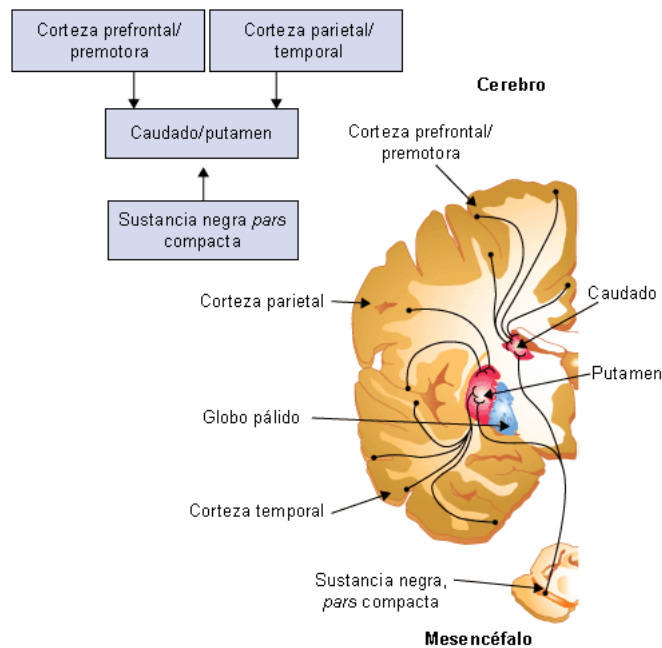
Corteza del c ngulo (l mbica)

Corteza frontal (motora primaria y secundaria)

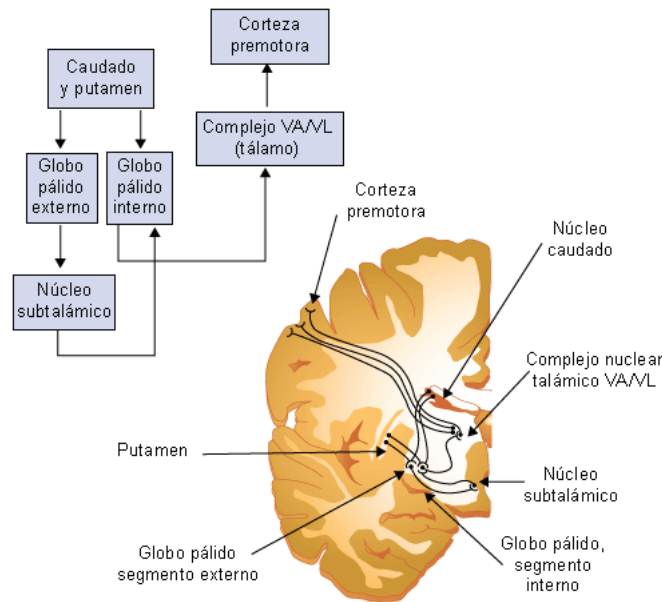
Corteza prefrontal

Otras fuentes:

Sustancia negra, *pars compacta*



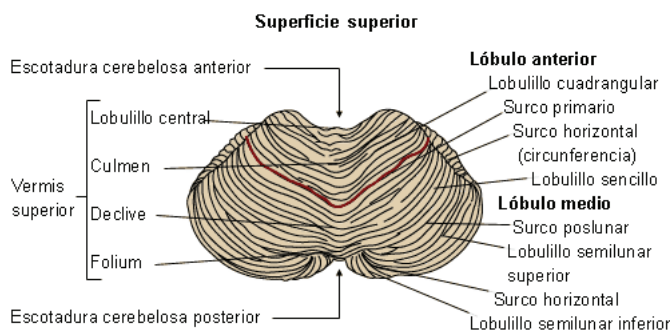
Principales aferencias a los ganglios basales.



Principales eferencias de los ganglios basales.

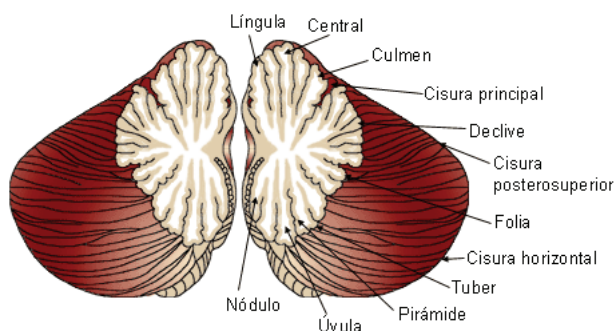
2.9.2 Cerebelo.

El cerebelo es la parte del encéfalo que, junto con el tronco, ocupa la fosa posterior del cráneo. Se encuentra situado detrás de la protuberancia y los tubérculos cuadrigéminos, dorsal al bulbo y ventral al encéfalo.



Representación de la visión superior del cerebelo.

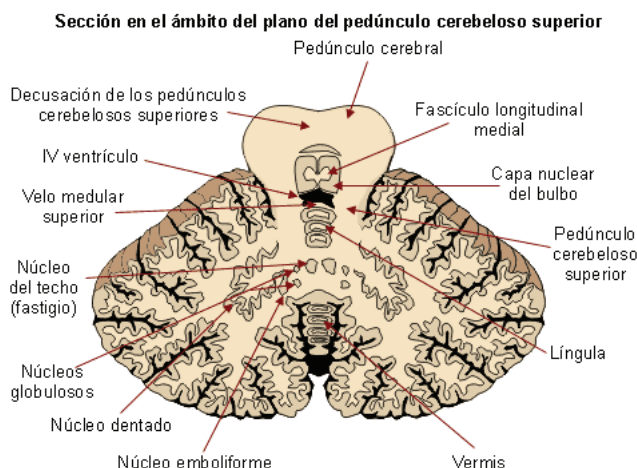
Su parte más anterior constituye el techo del cuarto ventrículo. Se encuentra unido al tronco a través de seis pedúnculos: dos superiores que lo conectan con los tubérculos cuadrigéminos, dos medios que lo conectan con la protuberancia, y dos inferiores que lo conectan con el bulbo. De este modo, los tractos cerebelosos (superior, medio e inferior) conectan el cerebelo con el resto del encéfalo y la con la médula espinal. A diferencia de lo que ocurre en la médula y el tronco, y al igual que ocurre en la corteza cerebral, la sustancia gris se localiza fundamentalmente¹⁹ en la superficie (corteza cerebelosa), mientras que sustancia blanca abunda en el interior. El cerebelo constituye aproximadamente el 10 % del volumen de todo el cerebro.



Representación de una sección por la línea media del vermis, en la que se pone de manifiesto la forma particular que adopta la sustancia blanca del cerebelo.

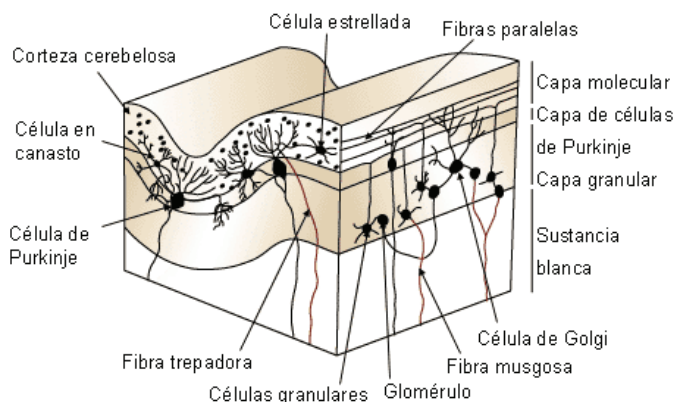
19. Con excepción de los núcleos profundos, que están constituidos por sustancia gris por debajo de la superficie cerebelosa.

Funcionalmente se relaciona con la coordinación, el ajustamiento y suavidad de los movimientos y con el mantenimiento del equilibrio gracias a la información que recibe de las fibras vestibulares, de la corteza, de los propioceptores, de los receptores somatosensoriales, auditivos, viscerales y visuales.



Sección transversal del cerebelo en la que podemos ver los núcleos profundos del cerebelo entre la sustancia blanca.

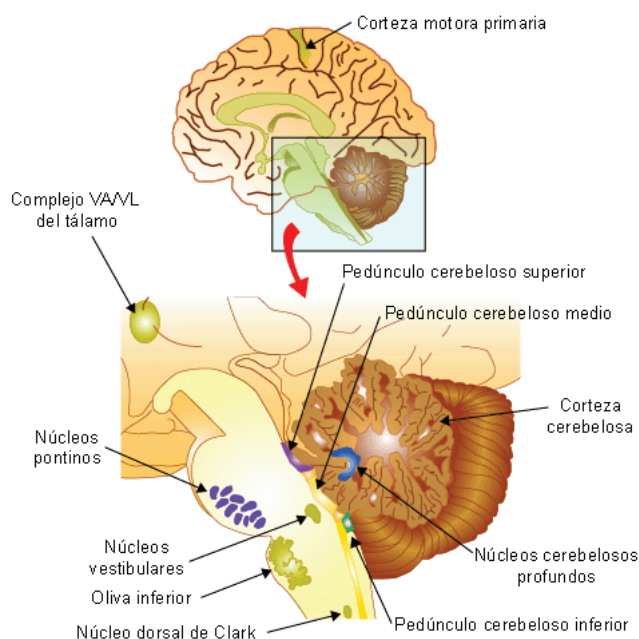
El cerebelo modula la actividad de las vías motoras que descienden desde la corteza cerebral y desde el tronco del encéfalo, lo cual, junto con los ganglios basales, lo posicionan como un componente modulador de gran importancia para las funciones motoras. Si analizamos detenidamente el aspecto externo del cerebelo podremos observar en su superficie una especie de organización en forma de finos pliegues o lóminas dispuestas de forma transversal y paralela. Estas lóminas se denominan folia. En la superficie cerebelosa se pueden localizar diferentes surcos o cisuras, como la cisura horizontal, la posterosuperior, la principal y la posterolateral. Anatómicamente, las cisuras nos ayudan a demarcar los límites de los lóbulos. En este caso, podemos distinguir tres lóbulos: el flocculonodular (constituido por una parte central o nódulo y por sus extensiones laterales o folículos), el posterior y el anterior. Tal como sucede con los hemisferios cerebrales, en el caso del cerebelo también distinguimos dos hemisferios cerebelosos. Los hemisferios se encuentran separados por un agrandamiento en forma de banda longitudinal medial, esta banda alargada se denomina vermis. El vermis constituye la zona medial de la superficie dorsal del cerebelo. Desde un punto de vista funcional se da una organización longitudinal conformada por tres grandes superficies. La más medial es la constituida por el vermis, adyacente a este queda la zona intermedia y en una posición más lateral, la zona lateral.



Estructura de la corteza del cerebelo, donde podemos ver las tres capas (molecular, granular y de Purkinje) y sus células; asimismo, aparecen representados los contactos que se establecen entre las diferentes células que forman la corteza del cerebelo.

En la organización interna del cerebelo hemos de distinguir dos bloques claramente diferenciados. Por una parte la corteza cerebelosa y por otra los núcleos profundos. La corteza cerebelosa, citoarquitectónicamente, se organiza en tres capas celulares. Por un lado, tenemos la capa intermedia o capa de células de Purkinje que se encuentra constituida por los somas de las principales células de proyección del cerebelo, las células de Purkinje. Las proyecciones corticales a las células de Purkinje no son directas, sino que llegan por medio de núcleos pontinos que proyectan a las células granulares del cerebelo. La capa granular es la más interna de las capas del cerebelo y está formada por numerosas interneuronas. En la superficie externa de la capa granular se localizan las células de Golgi, cuyas ramificaciones dendríticas se extienden por la capa más externa de la corteza cerebelosa, la capa molecular, contactando con las fibras paralelas (que son los axones de las células granulares que al alcanzar la capa más externa de la corteza cerebelosa se dividen en dos ramas). Estas interneuronas establecen sinapsis con otras interneuronas de la capa granular, las células granulares, formando el denominado glomérulo. Las células granulares establecen sinapsis excitatorias con las células de Purkinje. Las terminaciones sinápticas de los axones pontinos (y otras aferencias hacia las células granulares) se denominan fibras musgosas. Por medio de estas últimas, el cerebelo también recibe información sensorial de la periferia desde la médula espinal y tronco del encéfalo. Las células de Purkinje también reciben aferencias moduladoras desde las células en cesta (de carácter inhibitorio) y de las fibras trepadoras (de carácter excitatorio) desde la oliva inferior. Las fibras trepadoras se originan en la oliva inferior y

llevan informaci n somatosensorial, visual e informaci n de la corteza. La capa m s externa es la molecular que se encuentra formada por c lulas encesto, cuyas dendritas establecen sinapsis con las fibras paralelas de las c lulas granulares, y cuyos axones contactan con las terminaciones de las c lulas de Purkinje. En esta capa externa tambi n encontramos c lulas estrelladas. Estas c lulas reciben aferencias de las c lulas granulares (fibras paralelas), y sus proyecciones se dirigen a las dendritas de las c lulas de Purkinje.

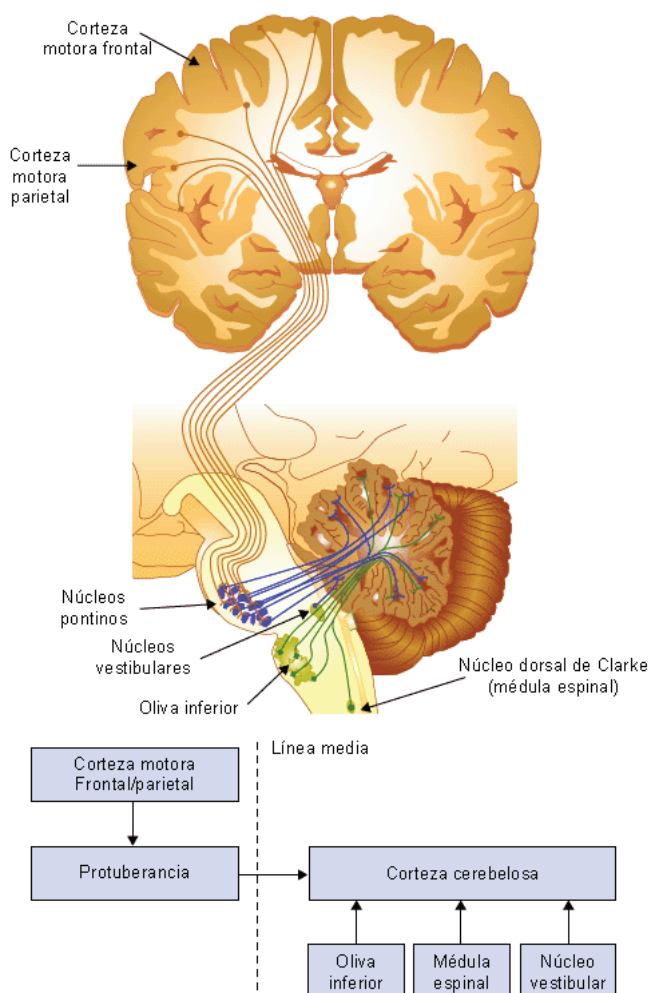


Interacci n funcional y anat mica entre el cerebelo, el tronco del enc falo y l acorteza motora.

Por lo que se refiere a los n cleos profundos del cerebelo²⁰, lo primero que hemos de tener presente es que tienen una organizaci n interna determinada y que se encuentran localizados en la sustancia blanca cerebelar siguiendo una ubicaci n medio-lateral equivalente a la organizaci n longitudinal de la corteza cerebelosa²¹.

20. El n cleo fastigio o n cleo del techo, los n cleos interpuestos (n cleo emboliforme y globoso) y el n cleo dentado.

21. La zona medial se corresponde al vermis y al n cleo fastigio, la zona intermedia a la zona intermedia de los hemisferios cerebelosos y a los n cleos interpuestos, y la zona lateral a la zona lateral de los hemisferios cerebelosos y al n cleo dentado.



Principales aferencias al cerebelo.

En referencia a las aferencias que recibe el cerebelo, destacar que se distribuyen de una forma altamente ordenada. La zona medial e intermedia del cerebelo proviene fundamentalmente de la médula espinal. La zona lateral recibe información de los núcleos pontinos del tronco del encéfalo. El lóbulo flocculonodular recibe conexiones de los núcleos vestibulares y del órgano vestibular. Todas estas conexiones llegan al cerebelo fundamentalmente a través de las fibras musgosas. Las tres zonas anatomofuncionales del cerebelo reciben información de la olivía inferior, mediante las fibras trepadoras.

Principales aferencias al cerebelo
Desde la corteza cerebral:
Corteza parietal (visual secundaria, somatosensitiva primaria y secundaria)
Corteza frontal (motora primaria y secundaria)
Corteza del c ngulo (l mbica)
Otras fuentes:
M dula espinal (columna de Clarke).
Laberinto y n cleos vestibulares.
N cleo olivar inferior.
Locus coeruleus.

En relaci n a las aferencias del cerebelo, se ha de tener presente que las c lulas de Purkinje proyectan hasta los n cleos cerebelosos profundos. Asimismo, son gaba rgicas y, por tanto, el output de la corteza cerebelosa tiene car cter inhibitorio (recu rdese que las c lulas de Purkinje procesan la informaci n que llega desde la corteza).

Localizaci n axones c lulas de Purkinje	N cleos profundos	Destinos
Zona lateral de los hemisferios	N cleo dentado	T lamo contralateral.
Zona intermedia	N cleos interpuestos	N cleo rojo contralateral.
Vermis	N cleo fastigio	N cleo vestibular lateral.
		Relevo en n cleo fastigio ipsilateral para alcanzar diversos n cleos del TE.

2.10 Corteza cerebral.

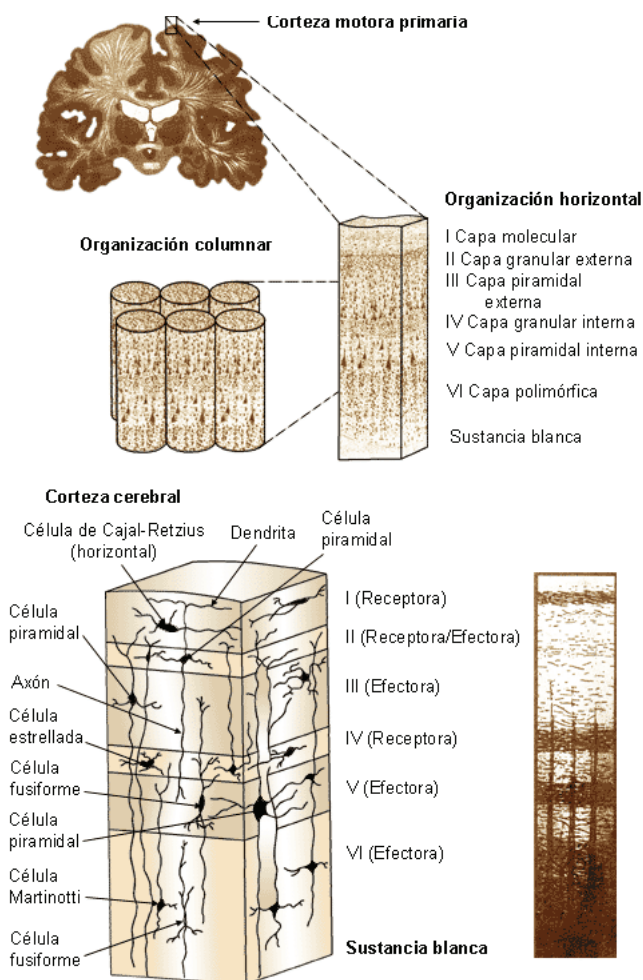
Son sorprendentes los datos derivados de la cuantificaci n de la corteza cerebral, ya que se estima que la sustancia gris de los hemisferios cerebrales contiene aproximadamente veinticinco billones de neuronas, interconectadas por m s de

cien mil kilómetros de axones y estableciendo alrededor de 3×10^{14} contactos sinápticos. Durante el curso evolutivo el cerebro de los mamíferos ha ido sufriendo un incremento considerable en el tamaño relativo de la corteza cerebral en relación con otras regiones encefálicas. En el capítulo dos se ha descrito con bastante detalle la superficie de la corteza cerebral, con lo cual en este capítulo nos centraremos en la descripción de su citoarquitectura, conexiones y funciones.

2.10.1 Capas y regionalización citoarquitectónica.

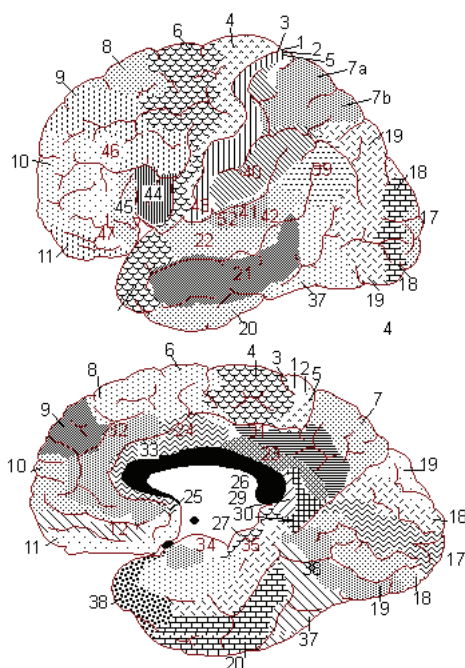
La corteza cerebral está compuesta por capas celulares dispuestas de manera horizontal. No todas las regiones de la corteza cerebral presentan la misma disposición citoarquitectónica. En general, se distingue tres tipos de corteza: la neocorteza, la paleocorteza y la arquicorteza. Si observamos la superficie de un cerebro, la mayor parte de la corteza que estamos viendo es neocorteza, es decir, aquella que aparece en etapas más tardías de la evolución filogenética del sistema nervioso. La paleocorteza cubre partes restringidas de la base del telencéfalo, mientras que la arquicorteza está conformada por regiones del sistema límbico, como el hipocampo. Anteriormente, hemos descrito la organización de estas dos últimas, con lo cual en este apartado nos centraremos en la neocorteza. La neocorteza se organiza en seis capas celulares dispuestas de forma horizontal. En dichas capas podemos observar una distribución desigual de diversos tipos celulares. Las neuronas corticales de proyección son las células piramidales. Estas tienen un soma a forma de pirámide, del cual se proyecta un axón y dos ramificaciones dendríticas (una a cada lado) en la parte basal del soma, y una ramificación dendrítica en la parte apical. También existe otro tipo de células no piramidales, como las células fusiformes, las células de Martinotti, las células estrelladas o granulares y las células horizontales de Cajal/Retzius. La capa I o capa molecular o plexiforme es la que queda en la superficie de la corteza. Es de naturaleza receptora. En ella se pueden localizar muchas fibras procedentes de las aferencias recibidas de diferentes regiones de corticales, subcorticales y troncoencefálicas. En esta capa se pueden encontrar neuronas horizontales de Cajal/Retzius, y es donde se proyectan las dendritas apicales de las neuronas piramidales para establecer contactos sinápticos. La capa II o capa granular externa es receptora y efectora. En esta capa encontramos el soma de neuronas piramidales que envían las dendritas apicales a la capa I y sus axones a la sustancia blanca. La capa III, o capa piramidal externa, es efectora y en ella se ubica el soma de neuronas piramidales de tamaño medio que envían las dendritas apicales a la capa I y sus axones a la sustancia blanca. La capa IV (receptora) está compuesta por células granulares o estrelladas, por eso se denomina también capa granular externa. La capa V, o capa piramidal interna es efectora y está formada por los somas de neuronas piramidales de tamaño variable que envían las dendritas apicales a la capa I, sus dendritas basales se establecen de forma horizontal dentro de la misma capa y sus axones alcanzan la sustancia

blanca (fibras de proyecci n). Tambi n encontramos c lulas fusiformes, c lulas estrelladas y c lulas de Martinotti. La capa VI, o capa polim rfica, es la capa m s interna, con lo cual queda adyacente a la sustancia blanca. Esta capa queda conformada por diferentes tipos celulares, como las c lulas fusiformes y las c lulas de Martinotti. Los axones de esta capa env an fibras de proyecci n, con lo cual se trata de una capa efectora. Adem s de esta organizaci n horizontal, tambi n se da una organizaci n vertical a modo de columnas funcionales. Este aspecto de la organizaci n columnar de la corteza se tratar m s adelante cuando se describan los aspectos funcionales de la misma.



En la figura A se presenta un trozo de corteza extra do de una secci n coronal del enc fallo, donde se muestra la organizaci n horizontal de la corteza en capas y la organizaci n columnar funcional. En la figura B se presentan la disposici n de los diferentes tipos celulares en relaci n a cada una de las capas.

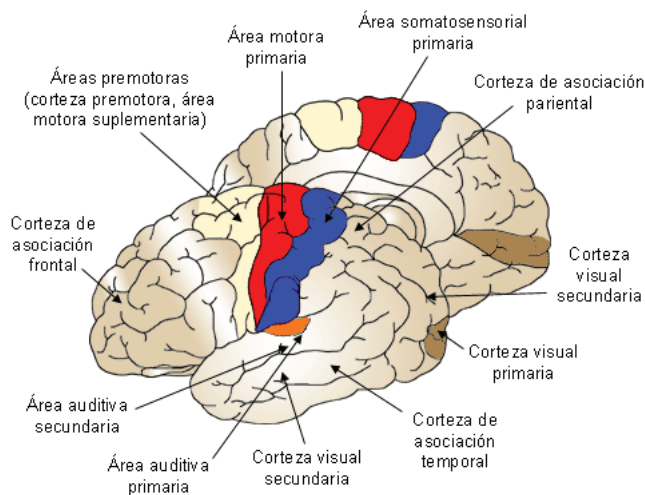
Además de las diferencias celulares mostradas en la distribución celular en las capas de una misma zona cortical, en la neocorteza también observamos diferencias citoarquitectónicas entre las diferentes zonas de la corteza cerebral por lo que se refiere a la densidad, disposición, forma y tamaño celular. En 1909 Korbinian Brodmann dividió la corteza cerebral en más de cincuenta zonas en función de estas diferencias. A partir de entonces se realizaron numerosos mapas de la citoarquitectura de la corteza, y fue poco a poco cobrando más importancia la idea de que diferencias estructurales podrían ir acompañadas de diferencias funcionales.



Citoarquitectura de la corteza según los mapas elaborados por K. Brodmann.

Hoy en día, sabemos que diferentes áreas de la corteza presentan una citoarquitectura diferente, un patrón de conexiones específico y una implicación funcional distinta. En general, podemos distinguir tres grandes bloques de regiones corticales. Por una parte tenemos las áreas sensoriales que se localizan en los lóbulos parietal, temporal, occipital y en el lóbulo de la ínsula. Estas regiones de la corteza reciben la información sensorial en función de la modalidad de que se trate. Distinguimos entre áreas sensoriales primarias y áreas sensoriales secundarias. Las primarias son aquellas que reciben las aferencias de diferentes núcleos talámicos (recuérdese el patrón específico que muestran las proyecciones talamocorticales y corticocorticales). Mientras que las secundarias

reciben la información de las primarias (dentro de cada una de las modalidades sensoriales), permitiendo comprender el significado de la información que nos llega a través de los sentidos. Citoarquitectónicamente, las áreas sensoriales se caracterizan por tener una capa granular interna (IV) muy prominente, y una capa piramidal interna (V) muy delgada. El segundo tipo de áreas corticales son las motoras. Estas áreas se localizan en el lóbulo frontal y en regiones adyacentes al surco central. También podemos distinguir dos tipos: la corteza premotora y la corteza motora primaria. La corteza premotora participa en la planificación de diferentes movimientos complejos, enviando la información hacia la corteza motora primaria. Esta ejecuta los planes motores que le envía la corteza premotora. Es aquí donde se originan los tractos motores descendentes hacia el tronco del encéfalo y la médula espinal que permiten el control de los movimientos voluntarios. Citoarquitectónicamente, las áreas sensoriales se caracterizan por tener una capa granular interna (IV) bastante reducida, y una capa piramidal interna (V) muy gruesa. Por último, tenemos las áreas de asociación propiamente dichas, o áreas de asociación multimodal. Estas áreas están relacionadas con funciones de integración superior (intelectuales, procesos como el lenguaje, o los mecanismos de aprendizaje y memoria). Hay dos grandes áreas de asociación en la corteza cerebral humana. Una es la corteza de asociación parieto-occipito-temporal y la otra es la corteza prefrontal. La corteza de asociación parieto-occipito-temporal se localiza en el área que queda rodeada por la corteza visual, auditiva y somatosensorial primaria.



reas funcionales de la neocórtex.

Se ha podido comprobar que pacientes con lesiones en la región parietal de esta corteza de asociación presentan trastornos en la percepción del propio cuerpo y del entorno en el que se mueve el sujeto. En referencia a la corteza

prefrontal, podemos decir que las neuronas de la corteza prefrontal desempeñan una importante tarea a la hora de activar o inhibir otras poblaciones celulares localizadas en diferentes áreas del encéfalo. Por lo tanto, la corteza prefrontal es capaz de regular la activación de otras áreas del encéfalo. Anatómicamente, la corteza prefrontal se encuentra conectada bidireccionalmente con el lóbulo límbico y con todas las cortezas de asociación, lo cual le permite ejercer una función de control gran parte de la actividad conductual, emocional y cognitiva. Por ejemplo, la corteza prefrontal recibe información de la corteza parietal inferior la cual, por su parte, proyecta a la corteza prefrontal dorsolateral, constituyendo un circuito de gran importancia por lo que se refiere al procesamiento de la localización espacial de los estímulos del medio. También recibe información de la corteza temporal inferior, y ésta, por su parte, proyecta a la región orbital de la corteza prefrontal, formando un circuito especializado en el procesamiento de la información visual relativa a la forma, tamaño y color de los estímulos. Del mismo modo, la corteza prefrontal también establece conexiones subcorticales para formar circuitos multisinápticos. Estas conexiones se originan en las regiones dorsolateral y orbital de la corteza prefrontal. De forma genérica, podemos resumir estas conexiones del siguiente modo: la corteza prefrontal proyecta a estructuras subcorticales del estriado tanto dorsal como ventral (el caudado, el putamen y el núcleo accumbens). Las neuronas estriatales envían sus axones al globo pálido y a la sustancia negra, y de estas estructuras salen proyecciones hacia núcleos talámicos específicos, que proyectan de nuevo a la corteza prefrontal, y así cierran el circuito. Estos circuitos, pese a compartir muchas estructuras, se mantienen anatómicamente separados a lo largo de toda su trayectoria. El hecho de ser circuitos cerrados no les impide recibir y enviar proyecciones a otras áreas corticales y subcorticales, por lo que no están funcionalmente aislados del resto del encéfalo. Las conexiones originadas en la región dorsolateral de la corteza prefrontal (áreas 9 y 10 de Brodmann) se dirigen a la región dorsolateral de la cabeza del núcleo caudado. De aquí parten eferencias directas e indirectas hacia la sustancia negra y a la parte interna del globo pálido. El circuito se continúa con las proyecciones de estas estructuras a los núcleos ventral anterior y dorsomedial del tálamo, para cerrar el circuito proyectando de nuevo sobre la corteza prefrontal dorsolateral. De la región inferolateral de la corteza prefrontal (área 10 de Brodmann) también se genera un circuito multisináptico. Esta región cortical envía sus axones a la parte ventromedial del núcleo caudado. Desde el estriado ventral se envía la información directa e indirectamente a la sustancia negra y a la parte interna del globo pálido. Para cerrar este circuito, la información llega a la corteza orbitofrontal a través de los núcleos ventral anterior y dorsomedial del tálamo. De la corteza cingular anterior (área 24 de Brodmann) también se origina otro de estos circuitos multisinápticos. De esta región cortical las conexiones se dirigen a diferentes componentes del estriado ventral (el núcleo accumbens, el tubérculo olfativo y las porciones ventromediales del caudado y el putamen). Al estriado ventral llegan también eferencias de diferentes estructuras límbicas, como el hipocampo o la amígdala, por lo que se considera

que este circuito es el más relacionado con el sistema límbico. Del estriado ventral salen proyecciones directas, y probablemente indirectas, hacia la sustancia negra y el globo pálido. De aquí las eferencias se reparten entre muchas estructuras, como el área tegmental ventral, la hipófisis, el hipotálamo, la amígdala o el núcleo dorsomedial del tálamo, que completa el circuito proyectando de nuevo a la corteza cingular anterior.

2.10.2 Sustancia blanca y conexiones.

Hasta de ahora hemos puesto el énfasis en la organización de la sustancia gris cerebral. Llegados a este punto, cabe preguntarse sobre la estructuración de la sustancia blanca. En general, existen tres tipos de fibras en la sustancia blanca de los hemisferios cerebrales: las fibras comisurales, las fibras de asociación y las fibras de proyección. En primer lugar tenemos las fibras que interconectan los hemisferios, o también denominadas comisuras. Aquí podemos distinguir dos conjuntos de fibras, las que pertenecen al cuerpo calloso y las que conforman la comisura anterior. El cuerpo calloso es la comisura más extensa. Esta comisura une los dos hemisferios cerebrales por debajo de la cisura longitudinal.

Aproximadamente, parece ser que el cuerpo calloso está compuesto por unos trescientos millones de axones mielínicos. A nivel estructural, esta comisura se va abriendo al llegar a los hemisferios formando la denominada radiación lateral del cuerpo calloso, donde se distingue un pico anterior denominado f rons, la rodilla, el cuerpo, el esplenio o rodete y el f rons posterior. Por su parte la comisura anterior se localiza a nivel de la línea terminal y comunica regiones específicas de los hemisferios cerebrales, sobre todo la zona inferior del lóbulo temporal, y los bulbos olfatorios. Otro tipo de fibras que se pueden localizar en la sustancia blanca de los hemisferios cerebrales son las fibras de asociación. Las fibras de asociación están compuestas por axones que conectan regiones diferentes de la corteza cerebral pero dentro del mismo hemisferio. Dentro de las fibras de asociación encontramos algunas cortas en forma de U que conectan circunvoluciones adyacentes. También encontramos diferentes haces de fibras que conectan regiones a diferentes distancias dentro del mismo hemisferio. Dentro de este tipo de fibras, por ejemplo, se ubican el fascículo unciforme, el fascículo longitudinal inferior, el fascículo arqueado y el cingular, el fascículo longitudinal superior y el fascículo occipitofrontal superior. El tercer gran componente de la sustancia blanca de los hemisferios cerebrales es el constituido por las fibras de proyección. Tal como hemos visto hasta de ahora, la corteza establece interconexiones con diferentes estructuras subcorticales, troncoencefálicas y medulares. Estas fibras aferentes y eferentes discurren por lo que comúnmente denominamos fibras de proyección. En una localización dorsal, las fibras se distribuyen constituyendo lo que se conoce como corona radiada, mientras que a un nivel más ventral lo hacen a través de un tracto compacto denominado capsula interna.

La corteza establece proyecciones descendentes hacia el tronco del encéfalo y la médula espinal. Aquí podemos distinguir las fibras descendentes que se originan en la corteza motora y que se dirigen a varios núcleos motores (por ejemplo, mediante el tracto corticobulbar), las fibras descendentes que se originan en la corteza somatosensorial y se dirigen a núcleos sensoriales de relevo (como los núcleos de las columnas dorsales) o de los nervios craneales, las fibras que se dirigen al cerebelo a través de las proyecciones corticopontinas²², las fibras que se originan en la corteza motora y en el lóbulo parietal, en el bulbo forman las pirámides bulbares para terminar en la médula espinal (tracto corticoespinal lateral que presenta los axones cruzados, y el tracto corticoespinal ventral cuyos axones no se cruzan en las pirámides bulbares). Se ha podido comprobar que la mayor parte de la corteza cerebral²³ proyecta al estriado de una forma más o menos diferenciada.

Área cortical	Estriado
Corteza límbica	estriado ventral
Corteza somatosensorial, la motora y la visual y auditiva secundarias	putamen
Áreas de asociación	núcleo caudado

Tal como se ha descrito anteriormente en relación a las áreas funcionales de la corteza, cada área sensorial primaria proyecta a un área de asociación unimodal que integra información de sólo un tipo de modalidad sensorial. Las áreas de asociación unimodal proyectan a áreas de asociación polimodal que integran información de más de una modalidad sensorial. El resto de áreas están implicadas en diferentes aspectos del control motor y en el procesamiento relacionado con capacidades cognitivas y emocionales como la atención, las funciones ejecutivas, el lenguaje, el aprendizaje y la memoria.

2.10.3 Corteza y función sensoriomotora.

Una pregunta que hemos de plantearnos *a priori* es cómo nuestro cerebro es capaz de convertir las señales sensoriales en una percepción del mundo que nos rodea. El ser humano es capaz de reconocer diferentes olores, es capaz de distinguir sonidos y secuencias auditivas más o menos estructuradas, es capaz

22. Ya que son los núcleos pontinos del tronco del encéfalo los que proyectan sobre el cerebelo.
23. Constituye una excepción las áreas visual y auditiva primaria.

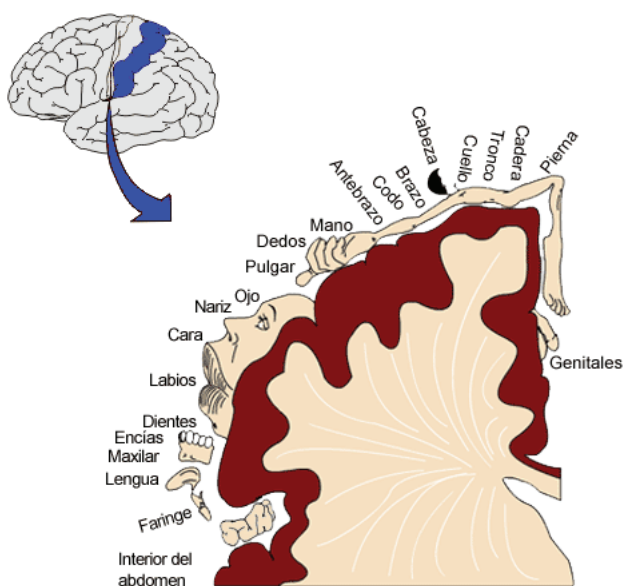
de detectar diferentes sensaciones t ctilas a lo largo de su piel. Nuestro sistema nervioso recibe cantidades ingentes de informaci n multisensorial del mundo que tenemos a nuestro alcance y construye una realidad que constituye las bases de nuestras percepciones. Si observamos un rostro de un familiar o amigo somos capaces de reconocerlo; el mecanismo parece sencillo pero implica una tremenda complejidad: primero hemos de recibir todas las sensaciones de las diferentes partes de la escena visual (procesar la forma, el brillo, el color, la profundidad, el movimiento, etc), seguidamente tenemos que integrarlas y enviar toda la informaci n a diferentes reas de la corteza donde se almacenan nuestros recuerdos perceptivos. En resumidas cuentas, durante la evoluci n nuestro cuerpo ha generado unos mecanismos adaptativos que nos han permitido establecer interacciones muy complejas y especializadas con el medio exterior. En los puntos posteriores iremos describiendo cada una de las modalidades sensoriales haciendo un especial hincapi en el papel que desempe a la corteza cerebral para el procesamiento de dicha informaci n. Se obviar n algunos aspectos fisiol gicos relacionados con los mecanismos de recepci n y transducci n de la informaci n sensorial.



Nuestro cerebro es un gran centro de operaciones que controla las funciones visuales. Cuando la informaci n lum nica activa a los receptores de la retina ya empieza a procesarse para llegar finalmente a diferentes regiones de nuestra corteza. Cada cualidad de la escena visual es procesada y registrada por caminos paralelos que se van integrando y aglutinando para confluir finalmente en la percepci n de la imagen. Si caminamos por la selva con unas condiciones de luz determinadas y observamos una pit n arb rea como la de la fotograf a (Morelia Viridis) nuestro sistema sistema visual se encargar de analizar cada aspecto de la escena: la forma, el brillo, el color, la profundidad, el movimiento de la serpiente, etc.

En relaci n al procesamiento t ctil del entorno que tenemos a nuestro alcance, la informaci n sensorial alcanza la corteza somatosensorial por varias v as ascendentes que viajan paralelas a trav s de la m dula espinal, el tronco

del encéfalo y el tálamo (complejo ventral posterior). Tal como hemos visto anteriormente, las proyecciones talámicas del complejo ventral posterior del tálamo se dirigen hacia neuronas corticales localizadas fundamentalmente en la capa IV de la corteza somatosensorial. Esta está formada por regiones citoarquitectónicamente diferentes situadas en la circunvolución postcentral del lóbulo parietal: áreas 1, 2, 3a y 3b de Brodmann, en conjunto llamadas área somestésica primaria (o también SI). Se ha podido comprobar que todas las áreas de la corteza somatosensorial contienen una representación separada y completa del cuerpo, de tal manera que se puede generar mapas corticales de dicha representación. De todas formas, estos mapas (el famoso homínulo sensorial que podemos contemplar si nos damos una visita por el museo de historia natural de Londres) no representan el cuerpo en proporción real. Las zonas con mayor representación cortical son aquellas partes del cuerpo que juegan un papel fundamental en la discriminación táctil y de las que se debe tener información sensorial precisa.



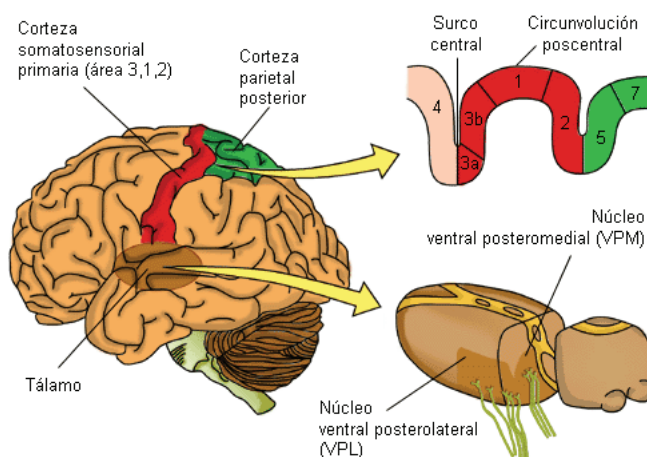
Representación cortical de las diferentes partes del cuerpo.

La cantidad de corteza destinada a una determinada parte del cuerpo se relaciona con la cantidad de aferencias sensoriales que llegan de aquella zona. De esta forma, por ejemplo, las manos, la cara y los labios ocupan un porcentaje muy importante de la representación cortical del cuerpo, y esto parece deberse al hecho de que la exploración manual, la expresión facial y el habla constituyen funciones de gran importancia para el ser humano.



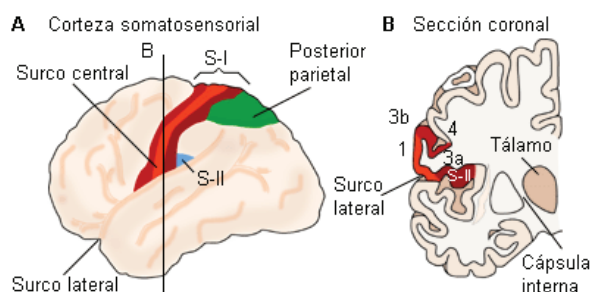
Detrás del surco postcentral nos encontramos la corteza parietal posterior. En esta región las áreas 5 y 7 de Brodmann se encargan del procesamiento somatosensorial de la información

En relación a las conexiones, se da un patrón claramente diferenciado entre el tálamo y la corteza, de modo que las 3/4 partes de los axones de los núcleos ventral posterolateral y ventral posteromedial acaban en las áreas 3a y 3b (la información propioceptiva de los músculos y las articulaciones acaban en 3a, y la información cutánea en 3b). La información somatosensorial proveniente de la piel se procesa posteriormente en el área 1 y se integra con la información de los músculos y las articulaciones en el área 2. En el área 3b, los campos receptores neuronales son relativamente sencillos, debido, por ejemplo, a que es en esta área donde se pueden obtener respuestas para la estimulación de un solo dedo de la mano. En las áreas 1 y 2, la mayoría de los campos receptivos corresponden a varios dedos.



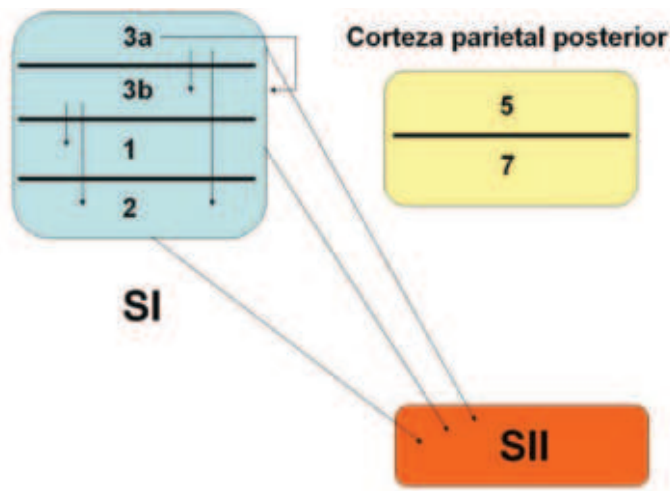
Representación del complejo ventral posterolateral del tálamo y la corteza somatosensorial.

La corteza debe integrar toda la información relativa a las cualidades somatosensoriales de un estímulo determinado combinando la información que llega desde diferentes receptores que captan distintos aspectos del estímulo. En niveles sucesivos de procesamiento neuronal, las características de los estímulos a los que responden las neuronas se vuelven cada vez más complejas. Al igual que en otras modalidades sensoriales, la corteza somatosensorial presenta una organización por columnas. Las neuronas de estas columnas reciben información de la misma área del cuerpo y responden a la estimulación de un tipo de receptor, constituyendo de esta manera una especie de módulo funcional que ayuda a codificar de dónde proviene un estímulo y diferentes aspectos de su calidad estimular.



Representación de la corteza somatosensorial. Visión lateral (A) y visión coronal (B).

Por otro lado, la corteza somatosensorial secundaria (SII) está en posición lateral y posterior a SI, en el interior del surco lateral. Las diferentes áreas de SI envían información a SII, además SII también recibe información directa de los núcleos ventral posterolateral, ventral posteromedial y ventral posteroinferior. Si tenemos presente todo lo que acabamos de ver caeremos en la cuenta que parece existir un procesamiento en paralelo de la corteza primaria y la secundaria y no en serie como algunas veces se ha postulado. La corteza somatosensorial secundaria envía información a la amígdala y el hipocampo, que tal como hemos visto en capítulos anteriores se han relacionado con el aprendizaje y la memoria de las experiencias somatosensoriales. Además, también envía información a diferentes áreas motoras y a diferentes regiones del tronco del encéfalo y de la médula espinal a través del tálamo. Tanto la corteza somatosensorial primaria como la secundaria envían conexiones a la corteza parietal posterior (áreas 5 y 7 de Brodmann), para que esta pueda integrar la información sensorial y llevar a cabo, por ejemplo, determinadas funciones como el movimiento guiado sensorialmente.



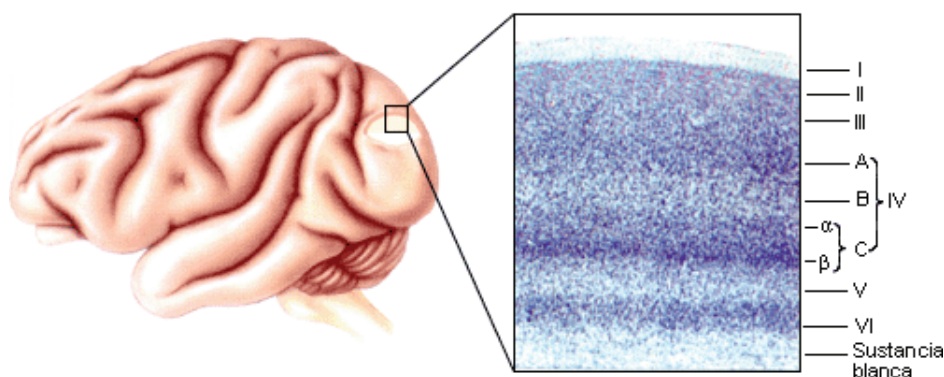
Las cuatro áreas de la corteza somatosensorial primaria (SI) se conectan entre sí mediante fibras cortas de asociación. La corteza somatosensorial secundaria (SII), situada en el interior del surco lateral, recibe proyecciones desde las cuatro regiones de SI. Las áreas de la corteza parietal posterior integran la información somatosensorial con aferencias procedentes del sistema visual y auditivo.

Por lo que se refiere al sistema visual, estamos rodeados de múltiples estímulos, de los cuales para establecer una adecuada interacción con el medio debemos percibir su forma, su color, tenemos que atender a las claves que nos indican la profundidad o el movimiento de los mismos. Todo este mundo visual surge a partir de la información proporcionada a la corteza por las vías originadas en la retina.



Representación de la corteza visual primaria (área 17 de Brodmann). El área 17 de Brodmann corresponde a la corteza visual primaria. Esta se extiende a la parte más posterior del polo del lóbulo occipital y a lo largo de superficie medial del mismo lóbulo.

Representamos la información visual en la corteza occipital en el área V1 (corteza estriada) y en otras treinta áreas diferentes (algunas de las mismas exclusivamente visuales y otras, polimodales). La representación o mapa cortical de cada una de estas áreas corticales están conectadas entre sí y dan lugar a una red muy compleja. Hoy en día, sabemos que existe una especialización funcional de cada área. No obstante dicha especialización puede parecer paradójica al hecho de que todas las formas de la percepción visual se originen por la actividad global de toda la corteza cerebral. Antes de llegar a esa integración global del estímulo, y crear de esta manera nuestro propio universo visual, en nuestro cerebro la información es segregada en diferentes canales de procesamiento paralelo especializados en el análisis de los distintos atributos del estímulo visual.



Citoarquitectura de la corteza visual primaria.

Ya hace tiempo que autores como David Hubel y Torsten Wiesel pusieron de manifiesto que las neuronas con campos receptores similares tienden a estar próximas en el espacio y que sus propiedades fisiológicas de respuesta se organizan de una manera ordenada en la corteza visual. Las neuronas, por lo tanto, eran capaces de responder selectivamente a características y rasgos específicos de los estímulos visuales. En el tema anterior, se ha descrito que la corteza somatosensorial se organiza en módulos funcionales. Al igual que esta, la corteza estriada o V1 está organizada en módulos o columnas funcionales. Las neuronas de cada columna reciben información de una parte determinada del campo visual. De este modo, podemos encontrar en cada uno de estos módulos funcionales dos segmentos de células, cada uno de los cuales rodea una agrupación de células especializada en la recepción de información de color que se llama blob (del inglés, “estaca”). Se ha podido comprobar que las neuronas de los blobs son sensibles al color y a las frecuencias espaciales bajas. La información de color procedente de las células ganglionares de la retina y de

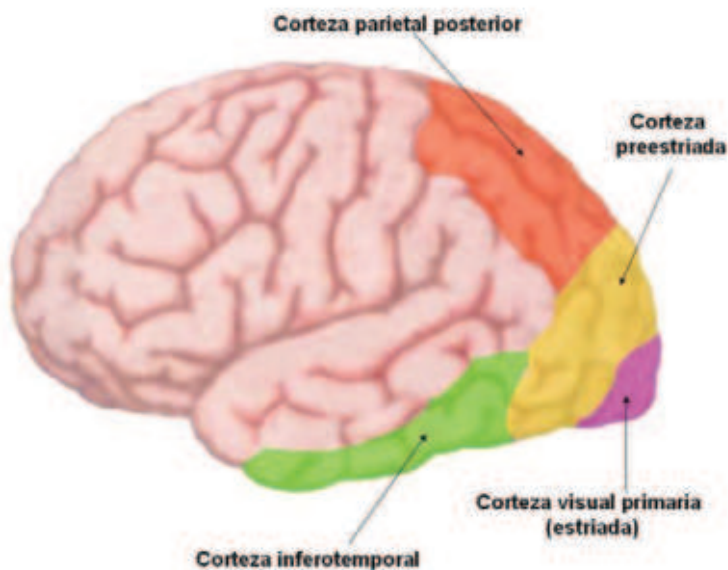
las capas parvocelulares del núcleo geniculado lateral del tálamo hace relevo en los blobs. Las células de los blobs tienen campos receptores organizados con un centro y una periferia que presentan un antagonismo doble. Fuera de la zona de los blobs (zona interblob), las neuronas no parecen mostrar sensibilidad al color, no obstante si la muestran para la frecuencia espacial, la orientación, la disparidad y la textura. En la corteza estriada, los módulos funcionales terminan por combinar la información proveniente de ambos ojos. Las agrupaciones celulares que reciben la información de un solo ojo se denominan columnas de dominancia ocular.

Los primeros experimentos que habían intentado dilucidar el papel de la corteza en el procesamiento de la orientación y el movimiento habían mostrado que las neuronas corticales respondían delante de barras que muestran el contraste de luz-oscuridad, y sólo si dichas barras se presentaban en una orientación particular dentro de su campo receptor. Parece ser que cada célula tiene preferencia por una orientación determinada del estímulo, por ello podemos destacar que existen poblaciones de neuronas selectivas para la orientación. Dentro de un grupo de neuronas con una misma preferencia de orientación, encontramos subtipos celulares: (1) Células simples que poseen campos receptores organizados en zonas de respuesta On y zonas de respuesta Off, (2) células complejas que muestran respuestas On y Off mixtas en todo el campo receptor y que responden aunque el estímulo luminoso se mueva a lo largo de su campo receptor, y (3) células hipercomplejas que son sensibles a la longitud de la barra de luz que se mueve por medio de su campo receptor, estas últimas parece ser que responden mejor si el estímulo luminoso tiene una longitud determinada.

Por otro lado, la mayoría de las neuronas de la corteza estriada responden preferentemente a frecuencias espaciales determinadas en la zona correspondiente a su campo visual. Neuronas diferentes detectan frecuencias espaciales distintas. Si tenemos una neurona sensible a la orientación, aparte del estímulo que está orientado en una dirección determinada, también deberá tener una frecuencia espacial óptima para la célula.

Existen otras células que están implicadas en la percepción de la textura (discriminación visual de superficies que se diferencian entre sí únicamente en la textura), de esta forma responden a patrones periódicos orientados de una determinada manera. Relacionado con la percepción de la textura nos encontramos con la visión en profundidad, la cual implica la conversión de imágenes bidimensionales en tridimensionales. Debido a que la retina es bidimensional, la percepción de un mundo tridimensional depende de la obtención de la información sobre la distancia. Son numerosos los ejemplos de la vida real que nos indican que diferentes formas de percibir la profundidad dependen de señales monoculares, como la perspectiva, no obstante patrón funcional muy frecuente que muestran las neuronas de V1 es la visión binocular, la cual nos permite adquirir una mejor percepción de la profundidad por medio del proceso de la visión estereoscópica. Cuando un objeto aparece en

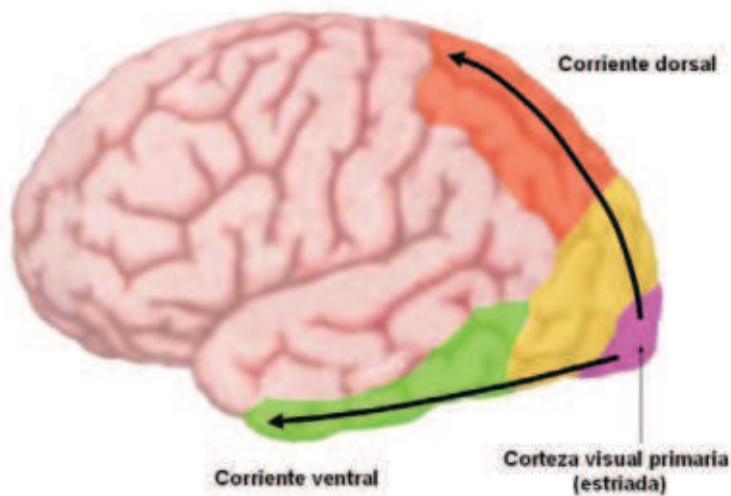
el campo visual, los movimientos oculares se encargan de dirigir la atención hacia el mismo. De tal manera que en el momento que el estímulo se proyecta en ambas foveas (zona de máxima agudeza de la retina), se tiene la percepción de una imagen única. A causa del desvío horizontal existente entre ambos ojos, cada retina recibe una imagen ligeramente diferente de los estímulos del medio. Estas diferencias constituyen la denominada disparidad retinal. Parece ser que algunas de las células de V1 poseen campos receptores monoculares ligeramente desplazados, respondiendo a la disparidad retinal y permitiendo la sensación de profundidad estereoscópica. Para que se dé una percepción completa de los diferentes estímulos que configuran nuestro espacio visual necesitamos la participación de las áreas visuales de asociación (o corteza extraestriada) que se disponen jerárquicamente combinando la información de los módulos individuales de V1 e incluso aquella información que proviene directamente del tálamo.



reas visuales de la corteza cerebral.

En general, podemos resumir que existen dos corrientes de procesamiento cortical visual: por un lado la corriente ventral que comprende desde la corteza estriada hasta el lóbulo temporal inferior y que desempeña una función crítica en el reconocimiento de objetos, y por otro la corriente dorsal que se localiza desde la corteza estriada hasta el lóbulo parietal posterior, y cuya implicación más importante es la visión espacial. De esta forma, detectamos el movimiento en nuestro campo visual comparando la posición de las imágenes sobre la retina

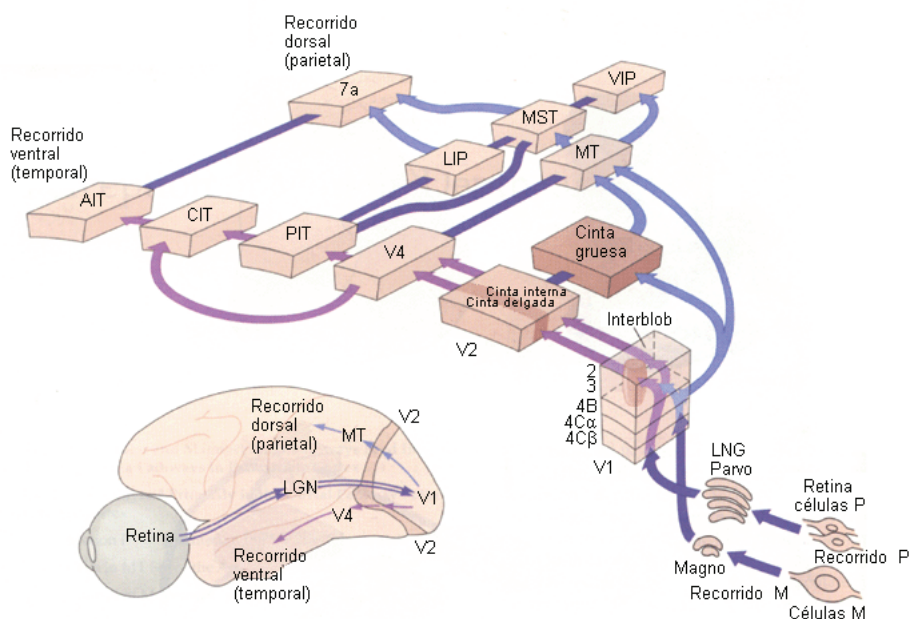
en diferentes momentos. Las células de la retina pueden extraer la información comparando las distintas posiciones de una imagen sobre la retina en diferentes momentos. Parece ser que la percepción del movimiento está relacionada con la detección del movimiento de los puntos luminosos que responden a contrastes en la luminosidad.



Representación de las dos corrientes de procesamiento de la información visual.

De todas formas, la divergencia de la información en las corrientes de procesamiento visual parece comenzar a partir del área visual secundaria (V2 o área 18 de Brodmann), que presenta unas propiedades muy similares a las que exhiben la corteza estriada. Por otro lado, el área visual terciaria (V3) recibe aferencias tanto de la corteza estriada como del área visual secundaria. Las neuronas de V3 suelen responder a la orientación y a la disparidad binocular. Otra región cortical que recibe información de V2 y de V3 es el área denominada V4. Se ha podido comprobar que las lesiones bilaterales de V4 producen alteraciones en la capacidad de discriminación de los colores y de patrones y orientaciones. En general, podemos indicar que esta área participa en el análisis del color y de la forma de los estímulos visuales, implicándose, por ejemplo, en mantener la constancia del color que es una propiedad esencial de nuestro universo visual. Los campos receptores de las neuronas de V4 son amplios y muestran una organización cromática antagonista, lo cual contribuye a disminuir los cambios de la iluminación del entorno que inciden sobre un objeto determinado. En primates no humanos otra región

que ha mostrado estar críticamente relacionada con la percepción visual es el área temporal medial o MT (V5). En humanos, el área funcionalmente equivalente a V5 sería una región comprendida entre el lóbulo occipital, el temporal y el parietal. Hoy en día, queda claro que prácticamente todas sus células responden a la dirección del movimiento. Se ha podido comprobar que en V5 se da un mapa retinotópico del campo visual contralateral. Además, esta área muestra una disposición por columnas funcionales parecida a la expuesta en la corteza estriada, de tal forma que es posible localizar en V5 células que responden a una misma dirección del movimiento, con independencia del color o de la textura del estímulo. Dicha especificidad irá variando a lo largo del eje de cada módulo. Anatómicamente, diferentes estudios han mostrado que V5 recibe información desde V1, V2 y V3, e incluso información que no pasa por el tálamo y que proviene directamente de los colículos superiores.

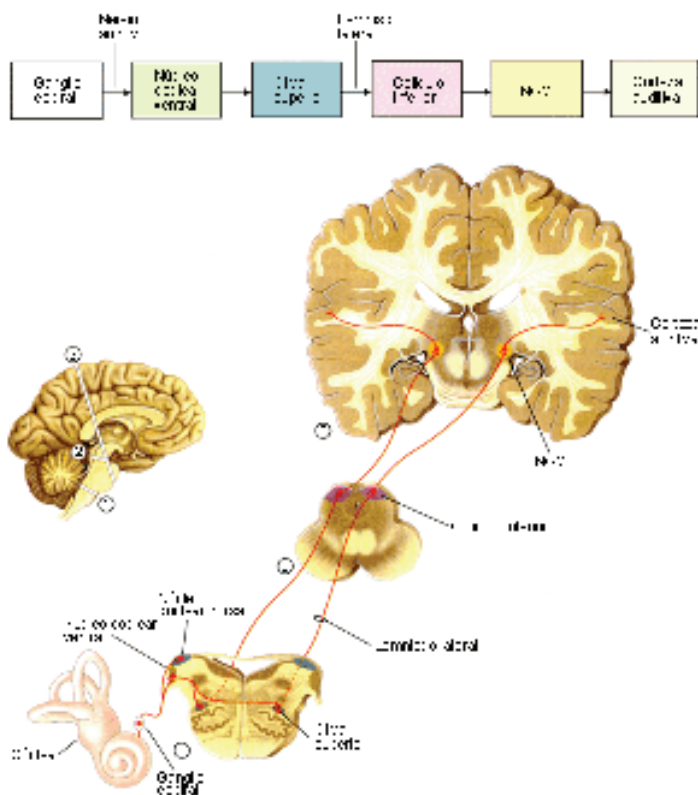


Representación del sistema visual.

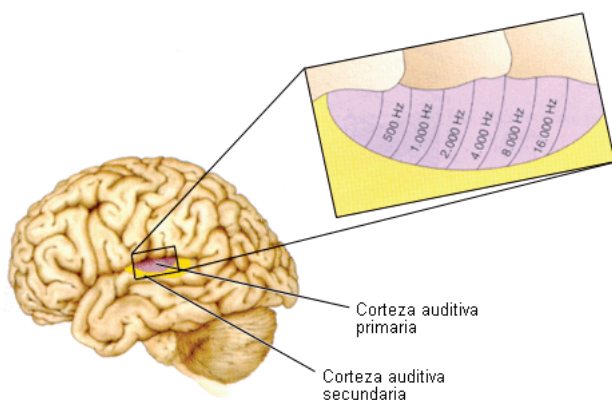
En el caso de otros sentidos, como la audición y el gusto y el olfato, se ha de tener presente la organización de la corteza cerebral para el procesamiento de dicha información. En el interior de la cisura de Silvio queda confinada la corteza auditiva primaria. Desde esta región, la información llega a la corteza auditiva de asociación que está localizada en la parte superior del lóbulo temporal.



Corteza auditiva primaria y secundaria. La mayor parte de la corteza auditiva se encuentra tras la cisura de Silvio.

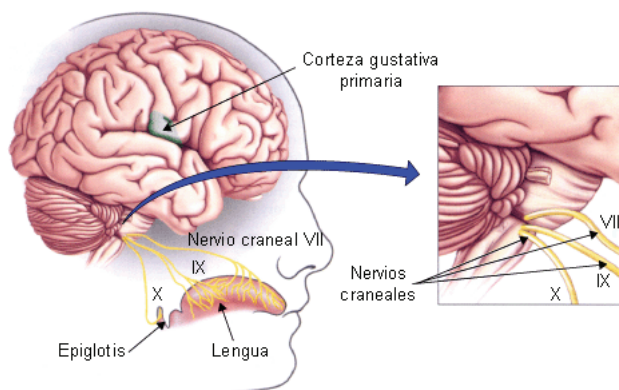


Representaci3n del sistema auditivo.



Organización tonotópica en la corteza auditiva.

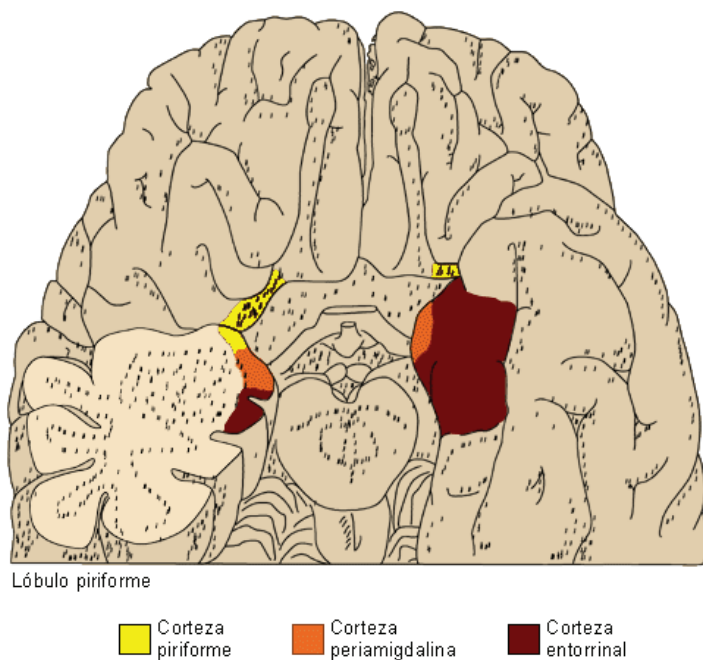
Por lo que se refiere al gusto, los axones sensitivos primarios que inervan las células receptoras gustativas se distribuyen en tres nervios craneales: el facial (VII), el glossofaríngeo (IX) y el vago (X). Los nervios craneales envían sus proyecciones a las regiones rostral y lateral del núcleo del tracto solitario a la altura del bulbo raquídeo (lo que se conoce como el núcleo gustativo del núcleo del tracto solitario). Es desde este núcleo donde las vías divergen. Parte de la información llega al diencefalo, concretamente al hipotálamo lateral, y a la amígdala. Esta vía representa un foco importante para el procesamiento de la información emocional y reforzante relacionada con el gusto.



Representación del sistema gustativo.

Otra parte de la informaci n se dirige a la corteza haciendo relevo en el n -cleo ventral posteromedial del t lamo. Las neuronas de este n -cleo tal mico env an sus axones hacia la corteza gustativa primaria que podemos encontrar en la corteza frontal insular y opercular. De aqu , la informaci n se dirige a la corteza gustativa secundaria, la cual se halla en la corteza orbitofrontal lateral caudal.

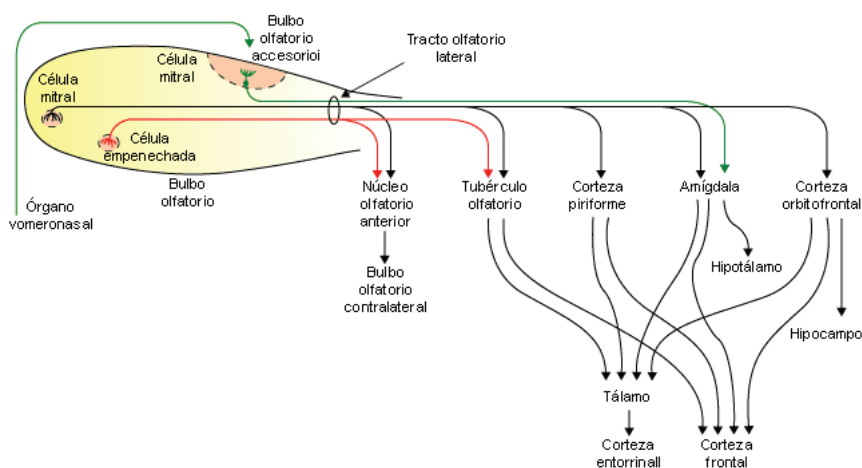
En el procesamiento de la informaci n olfativa a nivel del bulbo olfatorio existen diferentes capas de c lulas especializadas. Se sabe que los axones de las c lulas mitrales y empenachadas (dos tipos de c lulas bulbares) se dirigen mediante tracto olfatorio lateral hasta la corteza olfatoria. sta queda definida como las diferentes reas corticales que reciben proyecciones directas del bulbo (como, por ejemplo, la corteza entorrinal, el c rtex piriforme, el tub rculo olfatorio, etc.). Se ha podido comprobar que, a trav s del t lamo, el c rtex piriforme, el tub rculo olfatorio, el c rtex entorrinal y la am gdala env an proyecciones a la corteza frontal y orbitofrontal. La discriminaci n consciente de los olores parece depender de estas regiones del l bulo frontal.



Representaci n de la corteza olfatoria.

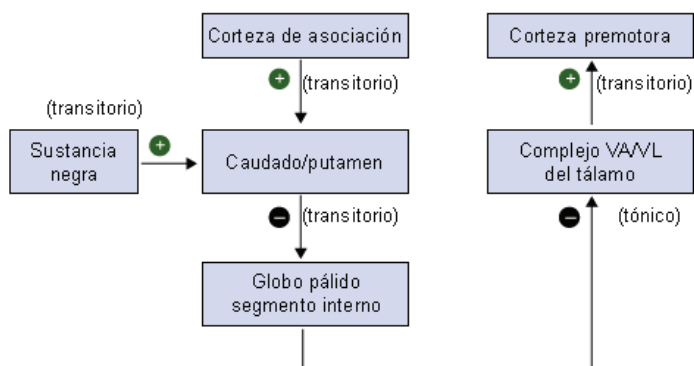
Otras conexiones tambi n importantes son las am gdalo-hipotal micas y las de la corteza entorrinal hacia el hipocampo. Imaginemos que estamos sen-

tados en la mesa de un bar, y de la mesa más próxima nos llega el cálido y penetrante aroma que desprenden las magdalenas al ser mojadas en un tazón de chocolate. Inmediatamente no podemos evitar pensar en episodios de nuestra más tierna infancia, cuando mojábamos magdalenas en aquel delicioso chocolate que nos preparaba nuestra abuela. De repente nuestra mente se llena de vivos y emotivos recuerdos...Seguramente el lector habrá sido testigo de una situación similar. Parece ser que las proyecciones de la amígdala al hipotálamo nos ayudan a enriquecer emocionalmente el procesamiento de la información olfativa conjugándose con los axones que llegan al hipocampo, tan críticamente relacionado con la formación de los episodios que configuran nuestra memoria.



Representación de las células del bulbo olfatorio y de las principales proyecciones al sistema nervioso central.

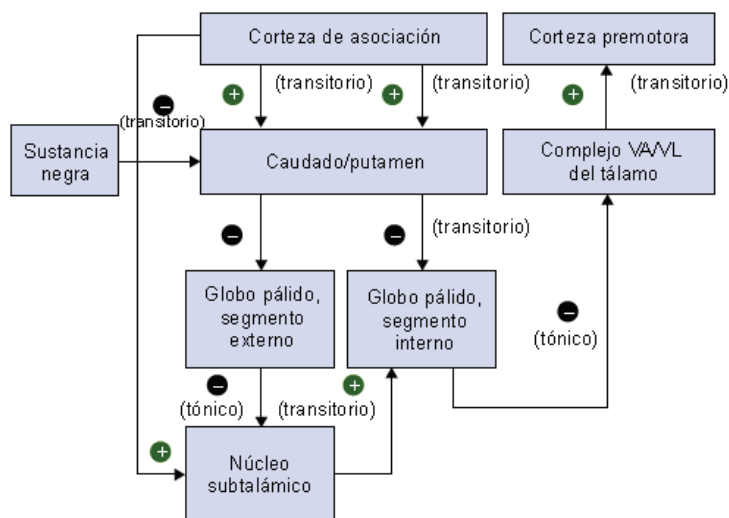
Una cuestión que puede incitarnos a reflexionar está relacionada con el movimiento y con la información sensorial: ¿cómo hacemos lo que hacemos? Parece obvia la respuesta a esta pregunta pero cuando intentamos especificar las bases biológicas subyacentes nos encontramos con una gran dificultad a la hora de poder explicar estos mecanismos. El movimiento voluntario implica una serie de planes motores y una puesta en marcha de éstos en lo que es una orden que provoca el movimiento de nuestros músculos. Para ello necesitamos integrar toda la información sensorial relacionada con el equilibrio y con la posición de nuestro cuerpo en relación con el espacio. Parece fácil describir estas fases de una forma global ya que normalmente operamos de forma automática, pero cuando intentamos descomponer el todo en sus partes nos damos cuenta de su gran complejidad.



V a directa en las conexiones de los ganglios basales en la modulación del movimiento talámico.

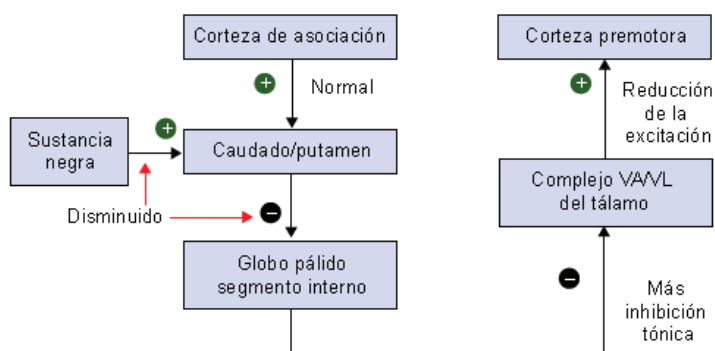
El complejo talámico ventral anterior y ventral lateral envía proyecciones hacia el área premotora y otras regiones de asociación del lóbulo frontal por delante de la corteza motora primaria. De esta forma, los ganglios basales influyen en la corteza motora primaria indirectamente, modulando la actividad en las áreas de asociación motoras. Las neuronas del estriado son neuronas inhibitorias (GABA) activas transitoriamente (tienen poca o ninguna actividad espontánea). En cambio, las neuronas de la porción interna del globo pálido, que también son inhibitorias, se encuentran tónicamente activas y, por consiguiente, inhiben de manera tónica (continua) las neuronas del tálamo. La actividad cortical dispara las neuronas del estriado que, al ser gabaérgicas, inhiben la actividad de la porción interna del globo pálido. Al inhibir las neuronas de la porción interna del globo pálido, desaparece la inhibición tónica sobre el tálamo, permitiendo que las neuronas talámicas sean excitadas por otras aferencias (especialmente desde regiones corticales). Las neuronas del tálamo estimulan la generación de señales otra vez hacia la corteza. Cuando se activa la vía directa, el globo pálido deja de inhibir el tálamo, y permite que este último y el córtex se activen. En referencia a la vía indirecta, y partiendo de que las neuronas del estriado son neuronas inhibitorias (GABA) activas transitoriamente, las neuronas de la porción externa del globo pálido son neuronas inhibitorias tónicamente activas que proyectan al núcleo subtalámico y lo inhiben. Las neuronas del núcleo subtalámico son excitatorias (glutamato) y proyectan a la porción interna del globo pálido, proporcionando excitación adicional a las neuronas tónicamente inhibitorias de la porción interna del globo pálido. Por tanto, el núcleo subtalámico puede aumentar la inhibición tónica que llega al tálamo desde la porción interna del globo pálido. Por lo tanto, parece ser que el efecto de la actividad de la vía indirecta es el aumento de la influencia inhibitoria sobre el tálamo y, por tanto, sobre el córtex. En general, la activación de la vía directa desinhibe el tálamo (aumenta actividad talamocortical), lo cual se relaciona con facilitación del movimiento,

mientras que la activación de la vía indirecta aumenta la inhibición del tálamo, lo cual conlleva una inhibición del movimiento.



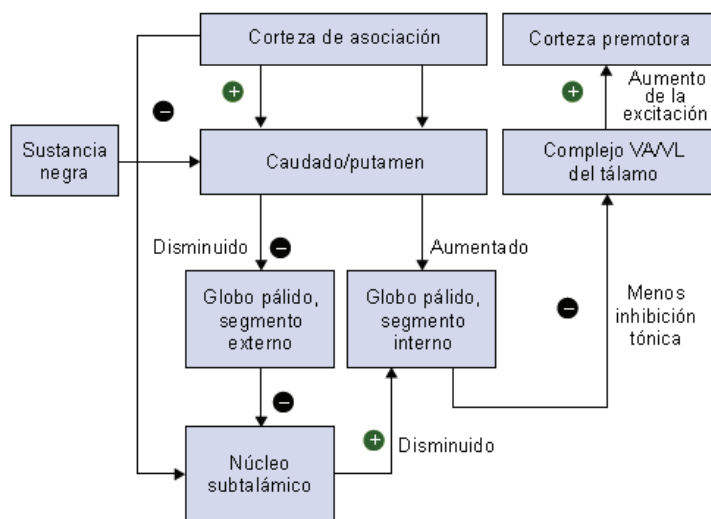
Vía indirecta en las conexiones de los ganglios basales en la modulación del movimiento talámico.

Desde un punto de vista clínico, este sistema se ha relacionado con la enfermedad de Parkinson y con la corea de Huntington. En relación a la enfermedad de Parkinson, destacar que esta afección es un trastorno hipocinético. Los pacientes de Parkinson muestran temblor constante en reposo, rigidez muscular, inestabilidad postural, disminución de los movimientos espontáneos y lentitud en la ejecución de los movimientos. La enfermedad de Parkinson se produce por la pérdida de las neuronas dopaminérgicas que, desde la sustancia negra, inervan el estriado (degeneración de la vía nigroestriada). Las aferencias dopaminérgicas de la vía nigroestriada refuerzan o amplifican las señales corticales que activan la vía directa. Por tanto, la degeneración de la vía nigroestriada reduce esta influencia sobre la vía directa, disminuyendo la probabilidad de que se produzca la activación del córtex por medio del tálamo. Los síntomas hipocinéticos observados en los enfermos de Parkinson son resultado del fracaso de la desinhibición en los ganglios basales. En referencia a la corea de Huntington, esta es un trastorno hiperkinético que se caracteriza por un exceso de movimientos incontrolables y rápidos que, en principio, sólo implican la cara y las manos; sin embargo, cuando la enfermedad avanza, se extienden por todo el cuerpo. Es una enfermedad progresiva que, finalmente, produce la muerte. Estos síntomas reflejan la liberación de las conductas motoras que los ganglios basales deberían mantener controladas.



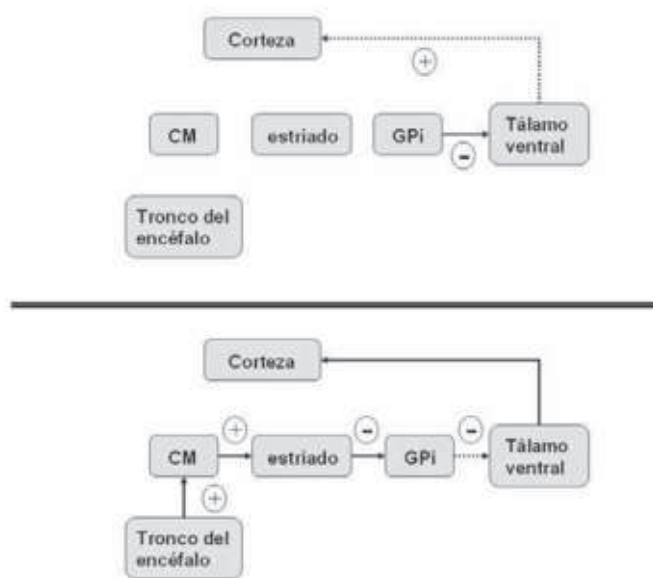
Implicación de los ganglios basales en la enfermedad de Parkinson.

En la enfermedad de Huntington se produce una degeneración de las neuronas espinosas intermedias que proyectan hasta la porción externa del globo pálido. Por lo tanto, disminuyen las eferencias excitatorias del núcleo subtalámico a la porción interna del globo pálido, y la vía indirecta es anormalmente eficiente para desinhibir el tálamo. La desinhibición del tálamo sin la oposición de la vía indirecta aumenta la probabilidad de que señales no apropiadas lleguen a la corteza produciendo los movimientos balísticos y coreicos que caracterizan a la enfermedad de Huntington.



Implicación de los ganglios basales en la enfermedad de Huntington.

En referencia a las eferencias y aferencias de los ganglios basales, podemos resumir en cuatro los circuitos que atraviesan este conjunto anatomofuncional de núcleos: el circuito motor del área motora suplementaria, el circuito limbico de la circunvolución anterior del cíngulo y de la corteza orbitofrontal medial, el circuito oculomotor y el circuito asociativo de la corteza prefrontal lateral.



Parece ser que el núcleo parafascicular del tálamo lateral o núcleo centromediano (CM) desempeña también un papel importante en el sistema de los ganglios basales-tálamo cortical del control motor. En la parte superior de la imagen podemos observar que cuando el estriado no está activado, las neuronas tálamo-corticales se encuentran inhibidas (línea discontinua). En la parte inferior de la imagen se muestra que el CM recibe proyecciones de estructuras troncoencefálicas, de tal forma que su activación regula la respuesta de las neuronas estriatopalidales [GPi: segmento interno del globo pálido; CM: núcleo parafascicular lateral o centromediano].

Principales aferencias a los ganglios basales:

Desde la corteza cerebral:

Corteza parietal (visual secundaria, somatosensitiva primaria y secundaria)

Corteza temporal (visual y auditiva secundaria)

Corteza del cíngulo (límbica)

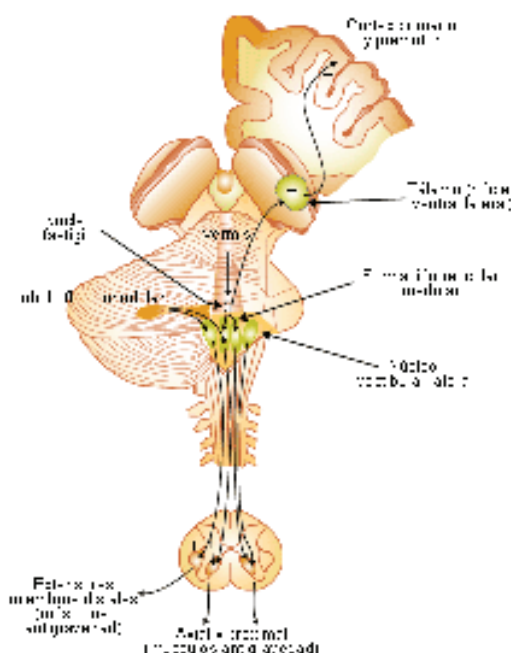
Corteza frontal (motora primaria y secundaria)

Corteza prefrontal

Otras fuentes:

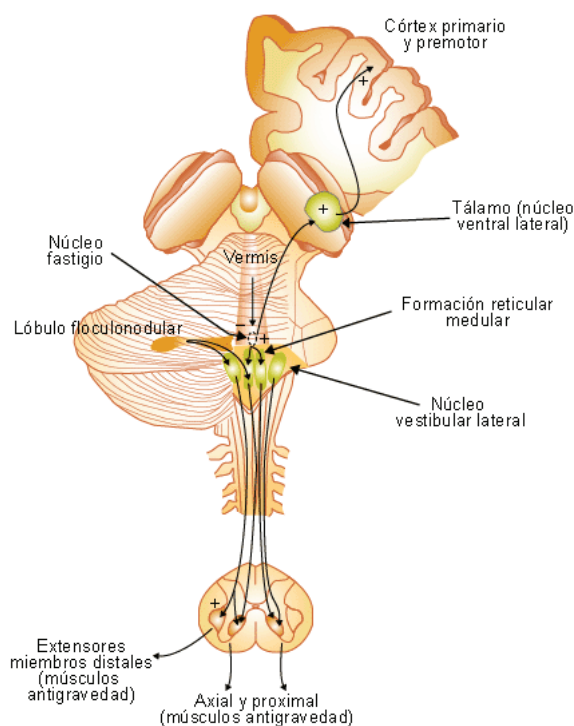
Sustancia negra, pars compacta

La actividad neural en el cerebelo cambia continuamente durante el curso de un movimiento. Tanto las células de Purkinje como las de los núcleos profundos se encuentran típicamente activas en reposo y cambian la frecuencia de descarga a medida que se desarrollan los movimientos. Las neuronas del cerebelo responden selectivamente a diferentes aspectos del movimiento, como la extensión o la contracción de los músculos o la posición de las articulaciones. Desde un punto de vista funcional, podemos distinguir tres regiones diferentes: el vestibulo-cerebelo, el espino-cerebelo y el cerebro-cerebelo. El vestibulo-cerebelo, se corresponde anatómicamente con el lóbulo flocculonodular. Recibe información del sistema vestibular (orientación de la cabeza con respecto a la gravedad y de los movimientos de la cabeza) e información visual desde los colículos superiores y de la corteza estriada. Las células de Purkinje del vestibulo-cerebelo inhiben a las neuronas de los núcleos vestibulares, mediales y laterales. Por medio del núcleo lateral, el cerebelo puede modular los tractos vestibulo-espinales lateral y medial que controlan predominantemente la musculatura axial y los extensores de las extremidades, asegurando el equilibrio en reposo y movimiento. La proyección inhibitoria al núcleo medial controla los movimientos de los ojos y coordina los de la cabeza y los ojos por medio del fascículo longitudinal medial. Las lesiones en el vestibulo-cerebelo producen alteraciones en el equilibrio e incapacidad de utilizar la información vestibular para controlar los movimientos de los ojos durante movimientos de rotación de la cabeza.



Esquema de las principales conexiones del vestibulo-cerebelo.

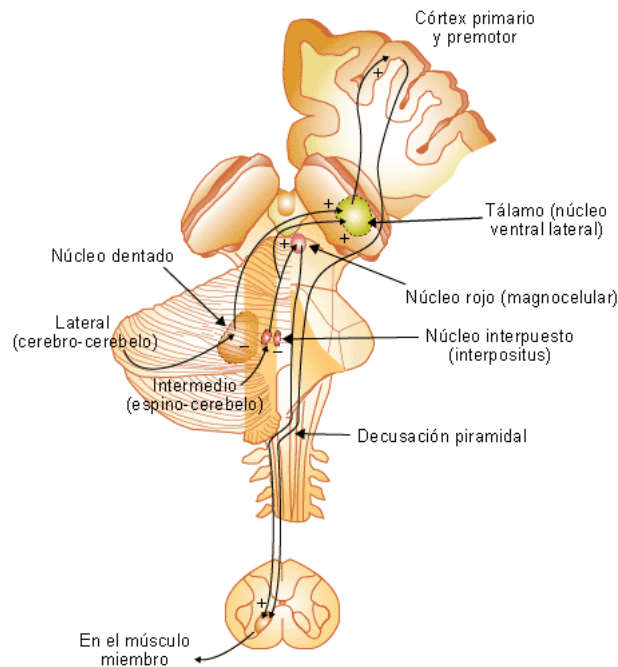
El espino-cerebelo se encuentra formado por el vermis y por las porciones intermedias de los hemisferios. El espino-cerebelo recibe información que representa los efectos que las órdenes motoras descendentes están produciendo sobre los músculos. Esta información le permite comparar la acción que se pretende realizar con la que está llevando a cabo los músculos. Cuando se detectan disonancias en el espino-cerebelo, se generan señales que corrigen dichos errores. Estas señales no se transmiten directamente a la médula, sino por medio de los sistemas descendentes del tronco del encéfalo. Los diferentes componentes del espino-cerebelo, vermis y zona intermedia de los hemisferios realizan funciones diferentes. El vermis recibe información visual, auditiva y vestibular, así como información somestésica de la cabeza y las partes proximales del cuerpo. Proyecta a través del núcleo fastigio a zonas del córtex y tronco del encéfalo relacionadas con el sistema descendente medial que controla los músculos proximales del cuerpo y extremidades.



Esquema del espino-cerebelo: conexiones del vermis del cerebelo.

Las partes adyacentes de los hemisferios también reciben información somestésica de las extremidades y proyectan a través de los núcleos interpuestos hasta el núcleo rojo (origen del tracto rubroespinal). Otros axones del núcleo

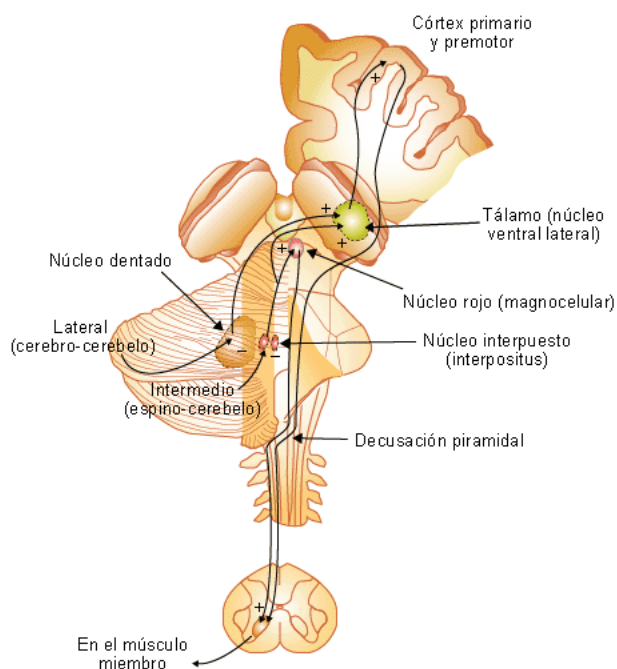
interpositus llegan hasta el tálamo. Las neuronas talámicas proyectan hasta zonas del córtex motor primario que controlan las extremidades. Actuando sobre las neuronas origen del tracto rubroespinal y corticoespinal, el cerebelo controla la musculatura de las extremidades. La zona intermedia de los hemisferios se relaciona con el control de los músculos más distales de las extremidades. Las lesiones en el vermis producen alteraciones en el equilibrio, y en la zona intermedia de los hemisferios produce rigidez en las extremidades.



Esquema del espino-cerebelo: conexiones de la zona intermedia de los hemisferios cerebelosos.

En referencia al cerebro-cerebelo, este se encuentra formado por las partes más laterales de los hemisferios y por el núcleo dentado. Es la única parte del cerebelo que recibe proyecciones exclusivamente desde la corteza cerebral. Las zonas corticales que proyectan hacia el cerebelo son las siguientes: (1) la corteza motora y premotora (mediante estas proyecciones, el cerebelo tiene información de los movimientos intencionados), (2) la corteza somatosensorial primaria y de asociación (por medio de estas proyecciones, el cerebelo recibe información de la posición actual del cuerpo y de la tasa de movimiento de las extremidades), (3) regiones de asociación visual. Cuando el cerebelo recibe información de que la corteza motora ha empezado a iniciar un movimiento, calcula cuál debería ser la contribución de diferentes músculos para llevar a cabo aquel movimiento. El resultado de este análisis es enviado al núcleo dentado que proyecta al córtex

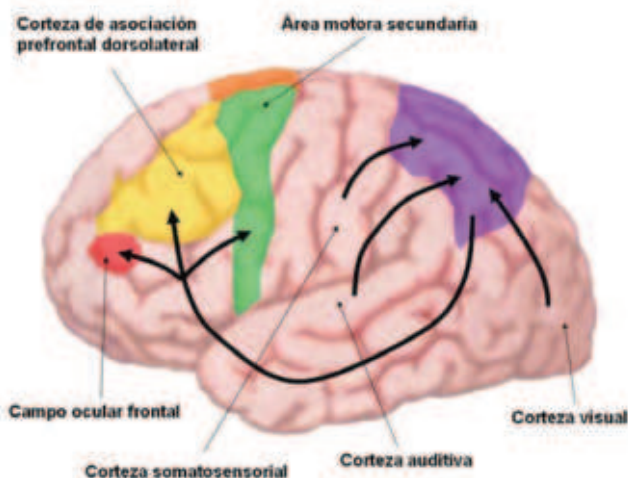
motor a través del tallo. Las proyecciones en la corteza permiten al cerebelo modificar el movimiento en curso que ha sido iniciado en la corteza frontal. El cerebro-cerebelo está relacionado con la planificación y programación de movimientos voluntarios complejos. La lesión de la zona lateral de los hemisferios produce debilidad y descomposición del movimiento.



Esquema de las principales conexiones del cerebro-cerebelo.

Un aspecto que tenemos que tener presente a la hora de describir el control de la corteza sobre el movimiento, es que algunas de las áreas sensoriales (primarias, de asociación unimodal o polimodal) están también implicadas en la programación y sistematización de los movimientos, enviando información a las áreas premotoras y a la corteza motora primaria. Parece ser crítico un nexo de unión funcional entre la información sensorial y la propia organización y planificación del movimiento a nivel cortical. Para ello, las áreas sensoriales de asociación polimodal son capaces de integrar la información proveniente de diferentes modalidades sensoriales proporcionando, de esta manera, una retroalimentación y una guía sensorial esencial para la puesta en marcha del movimiento. Para poder poner en marcha un plan motor, nuestro cerebro necesita tener presente la información referente a la posición que ocupan las diferentes partes del cuerpo y a la ubicación espacial de los estímulos que configuran el mundo visual del sujeto. La corteza parietal posterior (áreas 5, 7, 39 y 40 de Brodmann) parece ser crítica a la hora de aportar esta coherencia sensorial previa al mo-

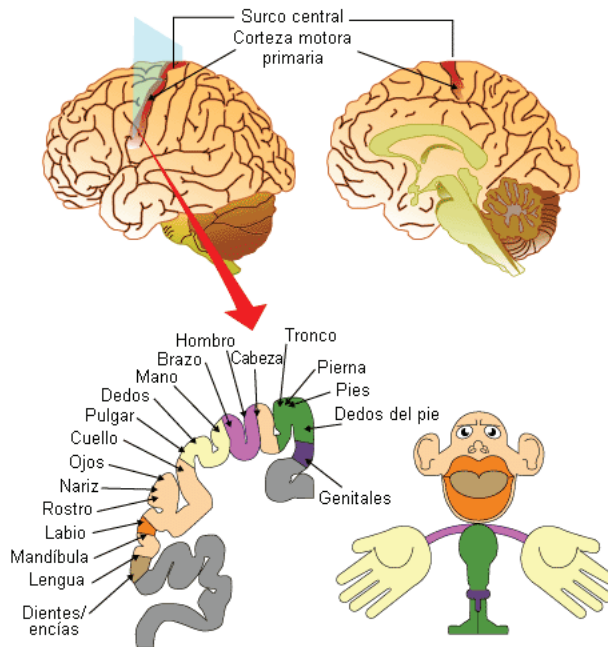
vimiento y a la hora de dar un contenido motivacional al mismo (conductas motoras dirigidas a metas específicas) Esta región parietal recibe información de las cortezas vestibular, somatosensorial, visual y auditiva. De esta forma, tiene acceso a toda la información relativa a la posición de las partes del cuerpo y a la situación de los diferentes objetos que componen el escenario visual sobre el que se pondrá en marcha el movimiento. Anatómicamente, esta región cortical tiene conexiones con la corteza de asociación prefrontal dorsolateral y con las áreas premotoras. La corteza de asociación prefrontal dorsolateral, por lo tanto al recibir las conexiones provenientes de la corteza de asociación parietal posterior dispone de una representación mental de los estímulos a los que el sujeto debe orientar su conducta motora. A nivel eferente, la corteza de asociación prefrontal dorsolateral proyecta a las áreas premotoras. La corteza de asociación prefrontal dorsolateral parece ser fundamental para la planificación de los actos motores en función de la experiencia previa así como para evaluar las consecuencias de las acciones futuras, y planear y organizar las acciones en función de los posibles resultados que pudieran tener para el sujeto. Para ello, selecciona la estrategia que se usará para poner en marcha el movimiento.



Principales conexiones aferentes y eferentes de la corteza de asociación parietal posterior en relación al control sensoriomotor.

Las áreas motoras de la corteza cerebral, la corteza motora primaria y las áreas premotoras, constituyen el nivel superior de la jerarquía motora. La corteza motora primaria (área 4 de Brodmann) se encuentra en la circunvolución precentral (en superficie medial y lateral). Al igual que sucede con la corteza somatosensorial primaria (localizada en la circunvolución postcentral), la corteza motora primaria tiene una representación o mapa motor del cuerpo (homóculo motor), donde la musculatura utilizada en tareas que

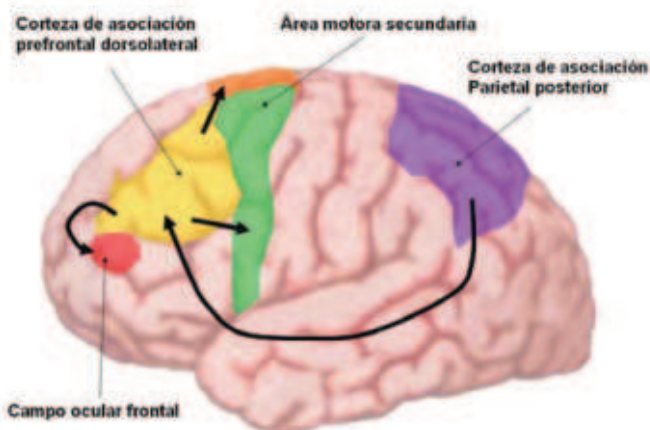
requieren un control muy fino (como la de la cara o manos) ocupa mucho más espacio que la representación de la musculatura que requiere un control motor relativamente menos preciso aunque se traten de grandes paquetes musculares.



La corteza motora primaria (circunvolución precentral en la superficie medial y lateral, área 4 de Brodmann) tiene una representación o mapa motor del cuerpo (conocido como homunculo motor).

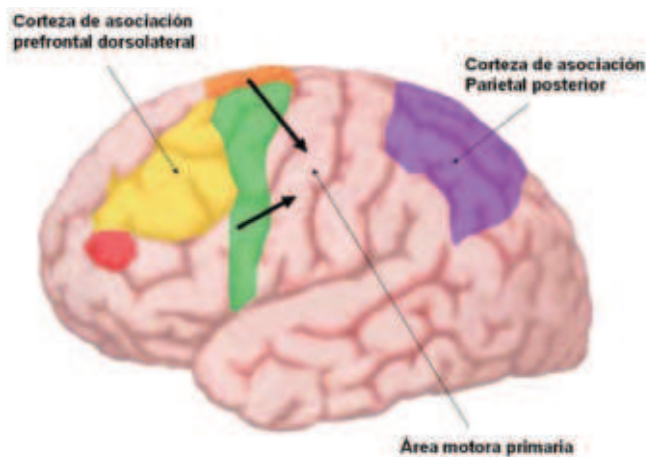
Anatómicamente, la corteza motora primaria establece conexiones con diferentes núcleos del tronco del encéfalo, con las motoneuronas del tronco del encéfalo y de la médula espinal (mediante los tractos cortico-espinales). En cuanto a sus aferencias, recibe proyecciones del núcleo ventral posterolateral del tálamo, de la corteza somatosensorial primaria y de las áreas premotoras. Funcionalmente, se ha podido demostrar que si estimulamos el críticamente diferentes regiones de esta área produciremos diferentes conductas motoras en el lado contralateral del cuerpo. Por lo tanto, el área motora primaria es el componente de la corteza motora que está críticamente implicado en el control directo de la ejecución de los movimientos. De esta forma interviene en la elaboración de los movimientos voluntarios estableciendo las órdenes motoras de “cuando” y “cómo” se deben mover los músculos. Diferentes estudios electrofisiológicos han puesto de manifiesto que la corteza motora primaria se activa durante la propia ejecución del movimiento. Parece ser

que de esta forma se codifica la fuerza de la contracción muscular y la dirección de los movimientos.



Principales conexiones aferentes y eferentes de la corteza de asociación prefrontal dorsolateral.

Por su parte, las áreas premotoras incluyen la corteza premotora (área 6 de Brodmann), mayoritariamente en la superficie lateral, y la corteza motora suplementaria localizada más medialmente. La estimulación eléctrica de estas regiones produce movimientos complejos que suelen implicar la actividad en múltiples articulaciones de los dos lados del cuerpo. La corteza premotora envía proyecciones a la corteza motora primaria y a otras estructuras motoras. En cuanto a sus aferencias, recibe la información proveniente de la corteza somatosensorial primaria y parietal posterior (que le proporcionan información de la respuesta motora que se está llevando a cabo) y de la corteza prefrontal dorsolateral, además también le llegan axones de los núcleos motores, del tálamo ventroanterior y ventrolateral (que, por su parte, reciben conexiones de los ganglios basales y cerebelo). En general, parece ser que la corteza premotora se relaciona con la programación de los movimientos. Las neuronas de esta área se activan de forma anticipatoria al movimiento y disminuyen su tasa de descarga cuando éste empieza a llevarse a cabo. Por otro lado, el área motora suplementaria envía proyecciones a la corteza motora primaria y recibe información de la corteza somatosensorial, de la corteza de asociación parietal posterior y de la corteza prefrontal dorsolateral. Su función principal se relaciona con la programación y coordinación de los movimientos complejos de los dos lados del cuerpo, como, por ejemplo, todos aquellos movimientos implicados en la coordinación de las dos manos. Las neuronas del área motora suplementaria también muestran una activación anticipatoria.



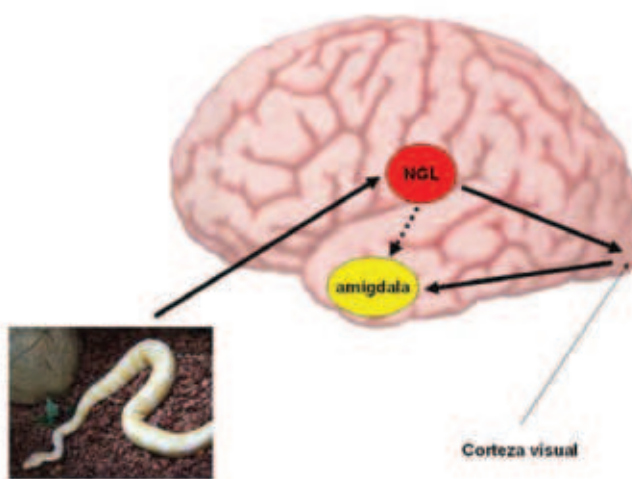
El área motora suplementaria, la corteza premotora y las áreas motoras cinguladas proyectan sobre la corteza motora primaria. En la figura se representa solamente la cara medial quedando descritas dos de las cuatro áreas de la corteza motora secundaria: el área motora suplementaria y la corteza premotora. Las dos áreas motoras cinguladas quedarán expuestas en una visión sagital medial del encéfalo.

A modo de resumen, podemos concluir que las cortezas de asociación participan en la planificación del movimiento (participando en la integración de la información sensorial esencial para la planificación motora y en la selección de la estrategia más adecuada para llevar a cabo un determinado movimiento), las áreas premotoras en la programación del movimiento, y la corteza motora primaria en la ejecución del movimiento. Por ello, es fácil comprobar que el sistema sensoriomotor está organizado jerárquicamente. La corteza de asociación sensoriomotora implica a la corteza de asociación parietal posterior y a la corteza de asociación prefrontal dorsolateral. Los expertos están de acuerdo en que estas dos localizaciones se componen a su vez de varias áreas (tal como acabamos de describir) no obstante hay controversia teórica y experimental en cómo dividir las de la mejor forma. Por lo que se refiere a la corteza motora secundaria, tal como hemos visto, queda compuesta por el área motora suplementaria, la corteza premotora y las áreas motoras cinguladas. La corteza motora primaria fundamentalmente queda circunscrita a la circunvolución postcentral.

2.10.4 Corteza y cerebro emocional.

En los seres humanos, la emoción se considera un estado del organismo con diferentes formas de manifestación: En primer lugar, se trata de un estado con

un nivel de activaci n fisiol gica determinado, de acuerdo con la actividad del sistema nervioso aut nomo y del sistema neuroendocrino. En segundo lugar, se genera todo un abanico de respuestas motoras, tanto de la musculatura facial como del resto de los m sculos. En tercer lugar, existe un procesamiento cognitivo que permite al sujeto llevar a cabo una valoraci n de la situaci n y ser consciente de este estado emocional en el que se encuentra. Ante una situaci n de peligro, por ejemplo, el organismo puede generar una reacci n general de alerta (neural, endocrina y metab lica) para posibilitar las condiciones adecuadas para que el sujeto sea capaz de responder de la manera m s apropiada ante dicha situaci n. Sin emociones, la respuesta que pueda proporcionar el sujeto carecer a de valor adaptativo.



Cuando caminamos por el bosque, podemos encontrarnos con una serpiente. Este estímulo es procesado por el núcleo geniculado lateral del tálamo (NGL), el cual envía la información directamente a la amígdala (o indirectamente, a través de la corteza visual). Así, la amígdala es la encargada de poner en funcionamiento los mecanismos que alteran el ritmo cardíaco, la presión sanguínea y la actividad músculo-esquelética del sujeto, para posibilitar una respuesta de defensa adecuada.

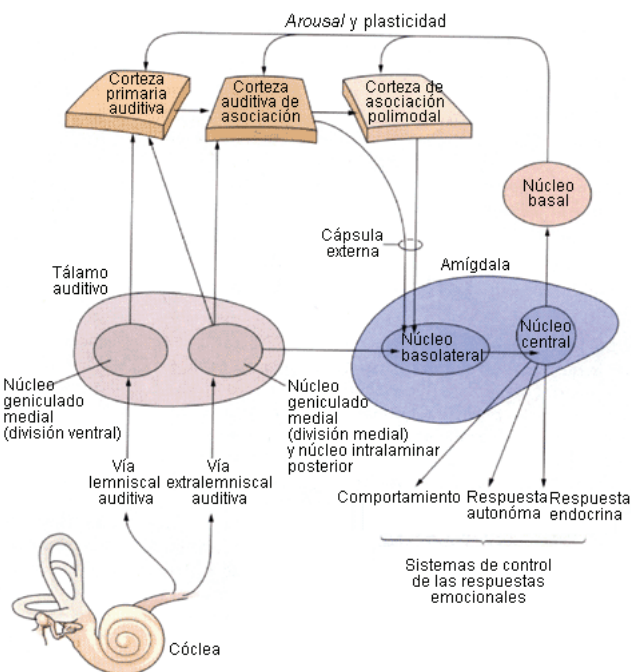
Desde una perspectiva esquemática, podemos constatar que, ante un estímulo capaz de producir respuestas emocionales, se genera un procesamiento tanto en el ámbito cortical como en el subcortical del mismo. Asimismo, puede generarse una respuesta músculo-esquelética, autonómica y neuroendocrina periférica. Esta respuesta periférica, a su vez, influye sobre el procesamiento neural que se está llevando a cabo. La expresión de las emociones constituye una forma de comunicación útil para explicitar sensaciones y sentimientos, así como para indicar a los demás cómo se deben comportar ante nuestro estado de ánimo. El lenguaje emocional es el lenguaje más primitivo, tanto en sentido filogenético como ontogenético. La comunicación humana de la emoción depende, principalmente, del sistema músculo-esquelético, sobre todo de los músculos

que controlan expresiones posturales y faciales. Se ha podido comprobar que personas de diferentes culturas presentan expresiones faciales y posturales muy similares y que el significado emocional de las mismas puede ser identificado por personas de todo el mundo. En 1971, Ekman y Friesen estudiaron los miembros de una tribu aislada de Nueva Guinea que no había establecido ningún contacto con el mundo exterior. Los sujetos de esta tribu no presentaron ningún problema a la hora de reconocer las expresiones faciales y/o emocionales producidas por individuos occidentales. Las expresiones faciales y posturales de las emociones son automáticas e involuntarias, aunque pueden ser modificadas por aspectos culturales y por las características concretas de la situación en la cual se están manifestando. Al comienzo de la década de los setenta, Ekman y colaboradores estudiaron la respuesta emocional de estudiantes japoneses y americanos frente a una película de alto contenido emocional, en dos condiciones diferentes: cuando el sujeto estaba solo o cuando estaba en presencia de otra persona. En la cultura japonesa, donde se consideran socialmente inadecuadas las demostraciones públicas de las emociones, era de esperar que los estudiantes japoneses mostraran menos expresiones emocionales faciales y posturales frente a otra persona que los estudiantes americanos. Los resultados confirmaron esta hipótesis. Por lo tanto, la expresión facial y postural de las emociones constituye un repertorio de respuestas motoras innatas; estas últimas, sin embargo, se encuentran influidas por la cultura y por la situación concreta en la que se desarrollan.

Otro aspecto importante a resaltar está relacionado con el movimiento. Así, se ha podido comprobar que la regulación neural de los movimientos cuando estos están producidos de manera voluntaria (conductas motoras voluntarias) es diferente de cuando sean expresión directa de las emociones (conductas motoras emocionales). En 1862, el anatomista francés Duchenne describió que, en los seres humanos, la sonrisa estaba producida por la contracción de dos músculos de la cara: el orbicular y el cigomático mayor. En concreto, Duchenne observó que este último podía controlarse voluntariamente, mientras que el orbicular o músculo de Duchenne únicamente parecía contraerse ante una emoción. De forma añadida, se ha podido comprobar que los pacientes con paresia facial volitiva no son capaces de mover de manera voluntaria los músculos de la cara; no obstante, sí que pueden expresar emociones con estos músculos. Por contra, los pacientes con paresia facial emocional pueden mover voluntariamente los músculos de la cara, pero no cuando expresan emociones. La paresia facial volitiva es debida o bien a una lesión de la parte de la corteza motora primaria, correspondiente a la cara, o bien a una lesión de los axones que unen la corteza motora con el núcleo del nervio facial. Por su parte, la paresia facial emocional se debe o bien a una lesión de la región insular de la corteza prefrontal, a una lesión de zonas muy limitadas del tálamo, o bien a una lesión de la sustancia blanca del lóbulo frontal.

Tal como hemos visto anteriormente, la mayoría de las personas disponemos de una capacidad mnemónica selectiva; es decir, almacenamos únicamente una

parte de toda la informaci n que recibimos del entorno. La modulaci n emocional de la memoria proporciona a los sujetos una importante herramienta adaptativa, dado que las emociones nos informan de cu l es la informaci n con contenido relevante para el mismo sujeto y que, por consiguiente, es susceptible de ser retenida. De este modo, los mecanismos de aprendizaje y memoria se pueden ver influidos por las respuestas fisiol gicas de una emoci n (producidas al mismo tiempo), modulando la transferencia de la informaci n a la memoria a largo plazo.



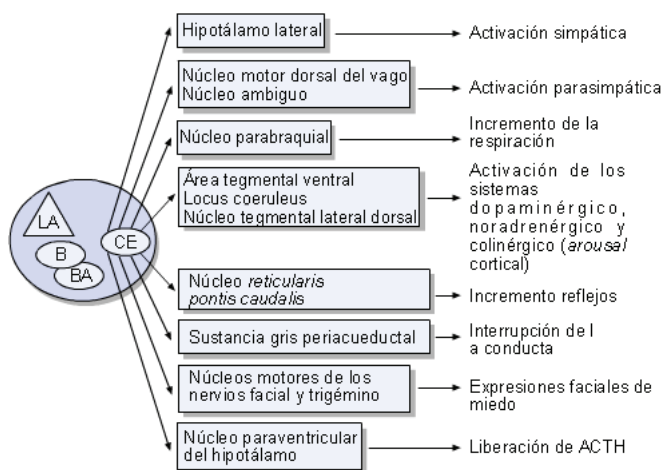
Conexiones de la amígdala con el sistema auditivo en relación al control de los componentes de una respuesta emocional: conductual, autonómica y endocrino. La región basolateral de la amígdala es crítica para la modulaci n emocional de la memoria. Tal como se representa en la imagen, esta regi n proyecta a diferentes regiones del l bulo temporal medial, al estriado, al prosencéfalo basal y a diferentes áreas de la corteza.

El hipotálamo también se ha relacionado funcionalmente con la agresión. Hoy en día sabemos que los patrones de las conductas agresivas son propios de cada especie y están organizados por circuitos neurales programados a lo largo del desarrollo. En los años veinte, diferentes estudios experimentales con gatos y perros pusieron de manifiesto que la lesi n de la mitad posterior del hipotálamo impidió la manifestaci n, en los mismos animales, de conductas agresivas inducidas por extirpaciones de los hemisferios cerebrales.

El hipotálamo fue una de las primeras estructuras que se relacionó con la conducta agresiva. Un investigador de la Universidad de Zurich, Walter R. Hess, demostró que la estimulación eléctrica de distintas localizaciones del hipotálamo podía inducir diferentes respuestas de ataque y de defensa. Hess estudió los efectos de la estimulación eléctrica de distintas zonas del diencéfalo y encontró gran variedad de respuestas dependiendo del área concreta estimulada. Así, este investigador demostró que la estimulación eléctrica del hipotálamo era capaz de generar en los animales patrones característicos de respuestas emocionales de miedo y de furia. En 1949, Hess recibió el premio Nobel por sus trabajos sobre el papel del hipotálamo en la coordinación y regulación funcional de los órganos internos. En la década de los setenta, el investigador de la Escuela de Medicina de la Universidad de Yale, John Flynn, observó que la estimulación eléctrica del hipotálamo medial podía generar conductas de amenaza de ataque en gatos que advierten al adversario que será objeto de agresión si continúa estando presente en la situación. Estas últimas iban acompañadas de una elevada actividad de la rama simpática del sistema nervioso autónomo. Sin embargo, cuando la estimulación era del hipotálamo lateral, se provocaba una agresión predatoria por parte de un miembro de una especie hacia un miembro de otra sin esta elevada actividad simpática. En 1971, Panksepp encontró que cuando la estimulación eléctrica del hipotálamo generaba agresión depredadora, esta estimulación era reforzante para el animal, mientras que cuando generaba conductas de amenaza, resultaba ser adversa. Panksepp llegó a esta conclusión porque, en el primer caso, las ratas aprendían con facilidad a autoproporcionarse corrientes de estimulación en el hipotálamo lateral por medio de una palanca, mientras que en el segundo aprendían con gran facilidad a desconectar la estimulación eléctrica cuando esta última era proporcionada en el hipotálamo medial. Experimentos realizados por Shaikh, Siegel y colaboradores han puesto de manifiesto las interconexiones entre la amígdala, el hipotálamo y la sustancia gris periacueductal para el desarrollo tanto de la agresión de amenaza de ataque (denominada por algunos autores como agresión afectiva, por la elevada actividad simpática observada en los patrones conductuales), como de la agresión depredadora. Así pues, parece ser que el hipotálamo regula los patrones conductuales agresivos por medio de dos vías anatómicamente diferenciadas. Después de Papez y MacLean, las estructuras del lóbulo límbico de Broca se relacionaron íntimamente con las emociones. En la actualidad, existen evidencias experimentales que ponen de manifiesto el hecho de que algunas de las áreas límbicas intervengan en funciones emocionales, pero que hay otras que son más importantes en el procesamiento cognitivo y no tanto en el procesamiento de la información emocional, como por ejemplo el hipocampo en relación a los procesos de memoria declarativa. MacLean consideró que el sistema límbico se podía definir anatómicamente a partir de sus conexiones con el hipotálamo; sin embargo, en la actualidad se ha podi-

do observar que el hipotálamo está conectado con prácticamente todos los niveles del sistema nervioso. El mismo investigador describió que las estructuras del lóbulo límbico de Broca podrían identificarse atendiendo al control que ejercieran sobre el sistema nervioso autónomo. En cuanto a esto último, si bien es cierto que algunas zonas del sistema límbico poseen un papel capital en el control del sistema nervioso autónomo, también existen núcleos en el tronco del encéfalo con una regulación autonómica muy importante. Hoy día, podemos desestimar la consideración, establecida por las teorías pioneras dentro del estudio de las emociones, del sistema límbico como un cerebro emocional.

En la actualidad, está claro que el componente periférico de las emociones incluye el hipotálamo, mientras que el componente central comprende el córtex cerebral, especialmente la corteza cingular y el córtex prefrontal (áreas ventrales, mediales y orbitales). En medio de los dos componentes se encuentra la amígdala, que parece coordinar la experiencia consciente y las expresiones periféricas de las emociones. Diferentes evidencias experimentales han puesto de manifiesto que lesiones del núcleo central de la amígdala afectan a todas las respuestas del condicionamiento del miedo (un tipo de condicionamiento clásico que implica la presentación de un estímulo incondicionado aversivo al final de la presencia de un estímulo inicialmente neutro). Asimismo, su estimulación produce incrementos en la tasa cardíaca, frecuencia respiratoria, presión sanguínea, liberación de las hormonas del estrés, inmovilización conductual, hiperreflexia, entre otros. El núcleo central intercede como mediador en la activación del arousal cortical por medio de sus proyecciones directas al córtex (sobre todo al giro cingular rostral y a la corteza orbitofrontal) y mediante sus proyecciones indirectas, a través del núcleo basal de Meynert. Hoy en día, se piensa que la amígdala podría ser una estructura implicada en la mediación tanto de las respuestas emocionales como del sentimiento consciente de la emoción. Diferentes estudios han verificado la relación de la amígdala con memorias implícitas de claves estímulares que se asocian las emociones expresadas facialmente. Experimentos sobre pacientes con lesiones bilaterales de la amígdala sugieren que esta estructura posee un papel primordial en el miedo, dado que los sujetos lesionados son incapaces de aprender las claves estímulares que individuos normales utilizan para reconocer expresiones faciales de miedo. Las lesiones de la amígdala parece que impiden la capacidad de los sujetos para aprender el condicionamiento del miedo y la posibilidad de emisión de juicios sociales a partir de las expresiones faciales. Se ha visto que la estimulación eléctrica de la amígdala en humanos produce sentimientos de miedo y agresión.



Proyecciones del núcleo central de la amígdala en relación a los tres componentes de la respuesta emocional: autonómico, conductual y endocrino. La amígdala en humanos se ha comprobado que está críticamente implicado en el miedo, la cognición social y en el reconocimiento de las expresiones faciales emocionales.

Un aspecto altamente adaptativo de la memoria humana es la facilitación de la memoria explícita y consciente a través de los estímulos emocionalmente importantes para el sujeto. Diferentes estudios han puesto de manifiesto que los estímulos emocionales son capaces de poner en marcha mecanismos específicos neurales y cognitivos que potencian la memoria explícita. Es bastante conocido que los sucesos emocionalmente arousalizantes son registrados de forma más intensa que los inicialmente neutros. Desde los primeros trabajos del estudio de la emoción, siempre se ha sabido que las situaciones con mucha carga emocional se recuerdan mejor que situaciones neutrales. A raíz del atentado contra el *World Trade Center* de Nueva York, por ejemplo, la mayoría de las personas seremos capaces de recordar con bastante claridad y exactitud el lugar y la situación concreta donde nos encontramos cuando sucedieron los hechos. Un ejemplo extremo sería la llamada *flashbulb memory* que se refiere a una memoria vívida para un suceso emocionalmente intenso como el enterarnos de la muerte de un pariente o de una celebridad muy apreciada. Desde una perspectiva evolutiva el arousal emocional, tanto de naturaleza aversiva como apetitiva, se analiza un acontecimiento o un estímulo que es importante de forma inmediata y futura para la supervivencia del individuo o para su éxito reproductivo. De ahí a que sea adaptativa la facilitación de la memoria para un estímulo que es capaz de elicitar un estado de arousal emocional, garantizando que esta información está disponible en futuras ocasiones. El arousal emocional afecta a la memoria a través de factores que actúan durante la codificación

de la memoria (atenci n y elaboraci n) y a trav s de factores que modulan la consolidaci n de la informaci n. Diferentes evidencias experimentales han implicado a la am gdala como una pieza clave en la facilitaci n de la memoria expl cita tanto para acontecimientos emocionales agradables como desagradables a trav s de dos clases de efectos: modulando los procesos de codificaci n y facilitando la consolidaci n de las trazas de memoria. Los procesos de codificaci n crean la representaci n inicial de la memoria. Despu s, los procesos de post-codificaci n contin an modulando dicha representaci n. El m s importante de los procesos de post-codificaci n es la consolidaci n, proceso mediante el cual la traza de memoria se estabiliza y se hace permanente. Existen mecanismos neurales y hormonales espec ficos que facilitan la memoria de est mulos emocionales que parecen, en parte, operar movilizand o diferentes mecanismos cognitivos generales como la atenci n y la codificaci n elaborativa. De diferentes estudios de memoria emocional en humanos y animales se pueden extraer cuatro rasgos claves:

- 1) La am gdala es el principal organizador de los procesos de memoria emocional, sin la cual los efectos emocionales sobre la memoria no pueden ocurrir.
- 2) La am gdala puede afectar los mecanismos de memoria modulando o potenciando la actividad de otras regiones cerebrales implicadas en la memoria.
- 3) El arousal emocional puede afectar a los mecanismos de memoria expl cita mediante la liberaci n de las hormonas del estr s interactuando con la am gdala.
- 4) La influencia moduladora del arousal emocional a trav s de la am gdala act a espec ficamente sobre los procesos de consolidaci n de la memoria que se dan en regiones como el hipocampo.

En la actualidad, existen dos posturas frente al papel de la am gdala en los procesos de aprendizaje y memoria: autores, como Larry Cahill y James L. McGaugh, que exponen que la am gdala posee una funci n moduladora del almacenamiento de la informaci n que tiene lugar en otras estructuras. Estos autores sugieren que la am gdala, especialmente el n cleo basolateral, desempe a una funci n cr tica para la acci n moduladora de la neurotransmisi n adren rgica sobre la consolidaci n de la memoria. Adem s, la corteza de la gl ndula suprarrenal libera glucocorticoides que activan los receptores intracelulares en diferentes regiones cerebrales, sobre todo a nivel hipocampal. Este efecto parece depender de la actividad de la am gdala basolateral. Otra postura es la propugnada por

autores como Michael Fanselow y Joseph LeDoux que apuntan que (además de esta función moduladora) la amígdala es un lugar donde puede almacenarse algún tipo de memoria, sobre todo aquellas de contenido emocional, puesto que en la amígdala se han encontrado mecanismos de plasticidad sináptica como consecuencia de diferentes aprendizajes de tareas de memoria implícita, como el condicionamiento del miedo.

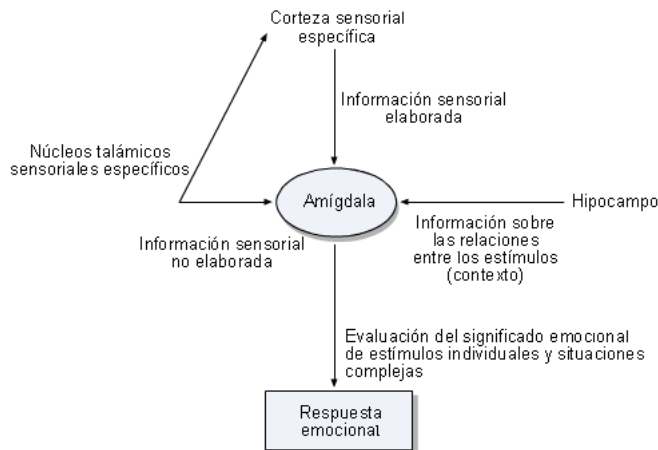


Las situaciones de aprendizaje activan los procesos neurales de almacenamiento en varias regiones cerebrales implicadas en los diferentes sistemas de memoria. Sobre estas estructuras podrán ejercer su acción diferentes mecanismos neurales y hormonales moduladores de la formación de la traza de memoria. Autores como McGaugh sugieren que la amígdala, especialmente el núcleo basolateral, desempeña una función crítica para la acción moduladora de la neurotransmisión adrenal sobre la consolidación de la memoria. Por otro lado, la corteza de la glándula suprarrenal libera glucocorticoides que activan los receptores intracelulares en diferentes regiones cerebrales, sobre todo a nivel hipocámpal. No obstante, su efecto parece depender de la actividad de la amígdala basolateral.

Lo que hoy en día está claro es que la amígdala facilita los procesos de consolidación de memorias, tanto implícitas como explícitas o declarativas, cuando la información tiene una carga emocional considerable. Pero, ¿cómo procesa la amígdala la información del entorno para poner en marcha los mecanismos de respuesta emocional? El complejo amigdalóide recibe tanto información de

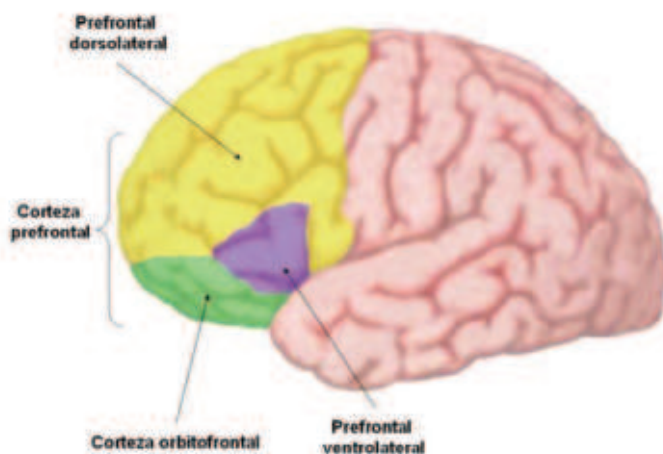
los ncleos sensoriales especficos del t lamo, como de la corteza cerebral. El hipocampo enva informaci n a la amgdala sobre las relaciones existentes entre los estmulos que forman un mismo contexto. De esta forma, la amgdala, finalmente, parece ser que participa en la evaluaci n del significado emocional de estmulos individuales y de situaciones complejas, desencadenando los mecanismos neuroendocrinos, auton micos y conductuales por medio de las eferencias nerviosas del ncleo central.

En resumen, podemos decir que esta ampliamente aceptado que la amgdala es importante para la procesamiento de emociones negativas y desagradables, como el miedo, y para la asociaci n entre estmulos ambientales especficos con informaci n sensorial emocionalmente negativa. La amgdala desempe a un papel cr tico en el procesamiento neural del miedo, en el miedo condicionado, en la respuesta a sucesos arousalizantes negativos. Por ejemplo Cahill y colaboradores (1996) usando tcnicas de neuroimagen evaluaron la relaci n entre la actividad cerebral durante la codificaci n y la retenci n a largo plazo de la informaci n de diferentes pel culas con contenido negativo y neutro. Estos autores pudieron comprobar que los sujetos que hab an mostrado un aumento de la actividad en la amgdala derecha mientras ve an las pel culas recordaban m s pel culas de contenido emocional negativo en un test realizado tres semanas despu s. En el 2001 realizaron otro estudio pero esta vez con sujetos de sexo femenino observando que la activaci n se daba en la amgdala izquierda y no en la derecha como suceda en el estudio previo, lo cual sugera que podr an existir diferencias sexuales en la lateralizaci n de la memoria emocional. De todas formas, se ha podido comprobar que la memoria se puede facilitar en relaci n tanto para estmulos con un contenido emocional negativo como positivo. Llegados a este punto, surge una cuesti n importante ¿son diferentes los sistemas que median la facilitaci n de la memoria para estmulos emocionalmente negativos que aquellos que lo hacen para los positivos? Y es aqu donde surge la amgdala. Aunque la mayor a de experimentos se han centrado en experiencias aversivas, la amgdala no s lo est relacionada con el procesamiento de emociones negativas sino tambi n con positivas. Por ejemplo, en 1999 Hamann y colaboradores evaluaron las relaciones entre la actividad cerebral y la codificaci n y la memoria a largo plazo de fotograf as con y sin contenido emocional. Tanto para las fotograf as emocionalmente agradables como para las desagradables, la actividad bilateral de la amgdala correlacion con una facilitaci n posterior de la memoria de reconoci n para esos estmulos evaluado un mes m s tarde. Adem s, diferentes estudios animales y neuropsicol gicos han demostrado en repetidas ocasiones que las lesiones de la amgdala impiden el efecto facilitatorio de la emoci n sobre la memoria expl cita. De cualquier modo, la lesi n del hipocampo sin lesi n de la amgdala no afecta a la facilitaci n emocional de la memoria declarativa. La amgdala podr a continuar modulando la funci n de memoria expl cita residual despu s de una lesi n del hipocampo.



La amígdala participa en la evaluación del significado emocional de estímulos individuales y de situaciones complejas, desencadenando los mecanismos neuroendocrinos, autonómicos y conductuales por medio de las eferencias nerviosas del núcleo central. La amígdala recibe información sensorial del tálamo y de la corteza, así como las relaciones entre los estímulos por medio del hipocampo, lo que le permite llevar a cabo una evaluación del significado emocional de la situación y generar los mecanismos de respuesta que se adecuen a las demandas del entorno.

En el lóbulo temporal medial, el hipocampo, por medio de sus conexiones, envía y recibe información de zonas muy relacionadas con el procesamiento de la información emocional, como la amígdala, el córtex prefrontal y/o la corteza cingular. Las teorías del procesamiento neural de las emociones como las de Papez o MacLean conferían una gran importancia al hipocampo dentro de la coordinación de la expresión somática de las emociones, por medio de sus conexiones con el hipotálamo y los núcleos del tronco del encéfalo y con áreas corticales relacionadas con el sentimiento consciente de la emoción, como la corteza cingular, la corteza parahipocámpal y/o la corteza prefrontal. Hoy día, se ha visto que el hipocampo está más relacionado con procesos de aprendizaje y memoria que de procesamiento emocional. Numerosos estudios clínicos y experimentales han mostrado la implicación de los lóbulos frontales en las emociones, sobre todo una zona concreta ubicada en la región ventromedial de la corteza prefrontal, la corteza orbitofrontal. Tal como acabamos de ver en la sección anterior la corteza orbitofrontal, por sus conexiones con diferentes regiones del córtex frontal y de otras estructuras cerebrales, contiene información sobre la planificación conductual frontal y sobre el procesamiento sensorial del entorno, lo que le permite actuar sobre el desarrollo de determinadas conductas y respuestas fisiológicas. Se ha podido comprobar que una forma que tiene la región orbitofrontal de la corteza frontal de integrar todo este tipo de información sensoriomotora es regulando algunos aspectos del procesamiento neural de las emociones.



Principales divisiones de la corteza prefrontal

Diferentes estudios han comprobado que las lesiones del córtex orbitofrontal reducen las respuestas emocionales en primates. Los años treinta y cuarenta fueron testigos de la aplicación de la lobotomía prefrontal (consistente en cortar las fibras de conexión entre la corteza orbitofrontal y el resto del cerebro) en pacientes psiquiátricos. Tras años de utilización de esta práctica clínica, pudo recogerse la cantidad suficiente de datos para describir los graves efectos secundarios que la misma originaba a los pacientes. Además, la literatura científica, con el sorprendente caso de Phineas Gage, permite ilustrar el efecto de las lesiones frontales sobre las emociones. En 1848, Phineas Gage, capataz de la línea de ferrocarriles de Vermont, sufrió un terrible accidente: una barra de hierro atravesó su cerebro, penetrando por la mejilla izquierda hasta el vértice de la cabeza. El trozo de hierro lesionó la corteza prefrontal de las superficies ventral e interior, y permanecieron intactas las caras laterales de la corteza prefrontal. Tras la lesión, su comportamiento emocional estaba fuera de control, siendo infantil, y sus acciones irresponsables. Después de esta lesión, Phineas no pudo hacer planes de futuro a largo plazo, ni actuar según las normas sociales o decidir, en el curso de una acción determinada, sobre las consecuencias ventajosas de la misma (anticipar consecuencias). En los últimos años, estudios de Antonio Damasio y colaboradores han demostrado que lesiones de la corteza orbitofrontal en pacientes adultos no alteran la capacidad de valorar el significado social de situaciones complejas; sin embargo, les incapacitan para poder aplicar dichas valoraciones en su vida real. Si la lesión tiene lugar en edades muy tempranas, puede afectar a la capacidad de los pacientes de poder aprender un patrón de conducta social con respecto a los valores éticos y morales de la sociedad donde viven.

Las conexiones entre la amígdala y la corteza orbitofrontal podrían proporcionar el nexo anatómico por medio del cual la experiencia previa del sujeto y el aprendizaje estarían incorporados en los aspectos cognitivos de la emoción. De este modo, la corteza orbitofrontal llevaría a cabo un control cognitivo de las respuestas emocionales.

Otra de las regiones corticales que ha mostrado estar implicada en el procesamiento de la información emocional ha sido la corteza cingular, una región perteneciente al sistema límbico que recibe y envía proyecciones al resto de componentes de dicho sistema y a diferentes regiones del córtex frontal. Se ha demostrado que la estimulación eléctrica del córtex cingular produce sentimientos emocionales positivos y negativos; su lesión genera una pérdida o disminución de la conducta motora voluntaria (mutismo y acinesia), y puede provocar, en casos muy graves, la muerte del paciente. Según algunos investigadores la corteza cingular constituye un lugar de confluencia de los procesos atencionales, mnésicos y de los sistemas neurales implicados en las emociones. Existen evidencias experimentales que relacionan el sistema de la toma de decisiones de los lóbulos frontales con su influencia bidireccional sobre la corteza cingular.

Como sucede en otras funciones cerebrales, existe una asimetría lateral en el procesamiento neural de las emociones, dado que el hemisferio derecho tiene un papel más importante tanto en el reconocimiento, como en la expresión emocional. No obstante, el hemisferio izquierdo también participa en el control de la información emocional. Parece ser que el hemisferio derecho dispone de una mayor capacidad para detectar las diferencias visuales en las expresiones emocionales faciales y posturales, así como para poder detectar con un menor índice de error la modulación emocional de la voz o prosodia. En 1991, Bowers y colaboradores observaron que pacientes con lesiones en el hemisferio derecho presentaban dificultades para reconocer las emociones expresadas facial y manualmente. Asimismo, mostraban un grave deterioro a la hora de describir imágenes mentales de expresiones emocionales. Estudios de neuroimagen han mostrado un incremento en la actividad de la corteza prefrontal derecha ante el reconocimiento emocional a partir del tono de la voz. George y colaboradores (1996), por medio de una tomografía de emisión de positrones, observaron una activación frontal en ambos hemisferios ante el reconocimiento emocional a partir del significado del lenguaje; sin embargo, únicamente vieron una activación de la corteza prefrontal derecha cuando el reconocimiento se daba a partir del tono de la voz. En relación a la expresión emocional, se ha podido comprobar que pacientes con lesiones en las porciones supratentoriales de los lóbulos frontal posterior y parietal anterior del hemisferio derecho poseen dificultades para manifestar las emociones por medio de la modulación del tono del lenguaje. La aprosodia es un trastorno caracterizado por la tendencia a hablar de manera monotónica, con el mismo patrón de lenguaje, pero con una correcta percepción cognitiva de los sentimientos. Así, una persona con aprosodia que, además, ha sufrido la pérdida de un ser querido, puede expresar su dolor emocional con el contenido del lenguaje, pero con un tono que parecería de automática

indiferencia. Diferentes estudios, tanto en seres humanos como en primates no humanos, han encontrado asimetrías laterales en la intensidad de la expresión emocional. Así, las expresiones faciales se manifiestan de manera más rápida, con más intensidad y de manera más completa en la musculatura facial izquierda (que está controlada por el hemisferio derecho). Por otro lado, diferentes estudios de neuroimagen apoyan la hipótesis de que la corteza prefrontal del hemisferio izquierdo está relacionada con las emociones positivas, mientras que la del derecho lo está con las emociones negativas. Estudios electrofisiológicos han puesto de manifiesto que la activación de la corteza prefrontal izquierda parece que inhibe las emociones negativas, así como la disposición del sujeto a sufrir estados emocionales negativos. Análisis epidemiológicos han descrito que la incidencia y gravedad de síntomas depresivos es mayor en pacientes con lesiones del hemisferio anterior izquierdo. Asimismo, algunos estudios clínicos han mostrado que lesiones del hemisferio anterior derecho pueden generar signos desmesurados de emociones positivas.

2.10.5 Corteza, activación y sistemas atencionales.

La atención constituye un proceso cognitivo básico. Es decir, se necesita un estado atencional adecuado para que el resto de los procesos cognitivos funcionen correctamente. La percepción de los estímulos internos y externos que llegan a nuestro cerebro depende de su activación y de nuestro estado atencional. Del mismo modo, la atención nos permite seleccionar los estímulos más importantes entre el conjunto de señales que recibe nuestro cerebro, de manera que nuestra conducta se oriente correctamente hacia los acontecimientos más relevantes del ambiente que nos rodea. Hemos de partir de la idea de que la atención es una función cognitiva compleja que podemos dividir en dos estados de activación cerebral: el estado atencional general y el estado de atención selectiva. El estado atencional general se refiere a la capacidad de mantener de manera prolongada en el tiempo un estado de alerta adecuado que permita el correcto procesamiento de los estímulos de nuestro entorno. La atención selectiva se refiere a la capacidad de seleccionar un estímulo discreto entre el conjunto de informaciones que constantemente nos llegan, de manera que maximizamos la eficacia de nuestros recursos cognitivos y no necesitamos dividirlos entre distintas fuentes de estimulación. El estado atencional general es necesario para poder llevar a cabo cualquier otra función cognitiva, puesto que nos permite detectar los estímulos del ambiente interior y exterior que nos rodea. Cuando se altera el estado atencional general, quedan afectados todos los procesos cognitivos. La alteración del estado atencional general se conoce con el nombre de estado confusional. El estado confusional puede ser consecuencia de alteraciones metabólicas, de intoxicaciones o de alteraciones primarias del sistema nervioso central. Además de la alteración de la atención general, el estado confusional se

caracteriza por la alteración del estado de vigilancia y por una alta distractibilidad, lo que impide mantener un pensamiento coherente e imposibilita llevar a cabo movimientos intencionados. Todas las funciones cognitivas (orientación, memoria, lenguaje, juicio, etc.) se encuentran alteradas. Del mismo modo, pueden aparecer alteraciones perceptivas, como alucinaciones, alteraciones del estado de ánimo y cuadros de agitación psicomotora o de extrema pasividad. El paciente en estado confusional a menudo se muestra somnoliento y, en casos extremos, el estado confusional puede conducir al coma. No obstante, parece que el estado confusional no precisa coincidir necesariamente con una alteración del estado general de activación cortical (o arousal), puesto que la alteración de la atención puede ser mucho más grave que el estado de somnolencia. Algunos pacientes, por ejemplo, pueden estar completamente despiertos, incluso agitados, pero mostrar una desproporcionada alteración de la atención. Así pues, los mecanismos de la atención general y los del arousal no parece que se encabalguen completamente. Por otro lado, del conjunto de estímulos que recibimos constantemente, es preciso que seleccionemos uno o unos cuantos sobre los que focalizar nuestra atención. Lo que se consigue por medio de la atención selectiva. El lector puede imaginar que se encuentra en una fiesta con mucha gente a vuestro alrededor hablando. Si se supone que su estado atencional general es correcto; es decir, si se supone que no se ha excedido en el consumo de bebidas alcohólicas, será capaz de detectar muchas conversaciones. La atención selectiva le permitirá centrarse en una sola de las mismas e ignorar el resto, de manera que no os interfieran. ¿Por qué necesitamos centrar nuestra atención en un número limitado de estímulos en lugar de procesarlos todos? Quizás nuestro cerebro no puede procesar toda la información sensorial simultáneamente. Sin embargo, aunque nuestro cerebro pudiera procesar toda la información sensorial simultáneamente, la efectividad del procesamiento cognitivo es mayor cuando se limita a un pequeño número de estímulos. Por tanto, la atención selectiva constituye una función dinámica, puesto que podemos cambiar el foco de atención dependiendo de las circunstancias. Continuando con el ejemplo de la fiesta, ello permite, por ejemplo, que prestemos atención rápidamente a la conversación de detrás si oímos que alguien habla de nosotros. En ocasiones, además, intentaremos mantener dos o más focos de atención a la vez, proceso que denominamos atención dividida. Lógicamente, el procesamiento cognitivo es menos efectivo cuando prestamos atención a muchos estímulos, puesto que aumenta la posibilidad de interferencia; sin embargo, la atención dividida nos permite realizar varias tareas al mismo tiempo, como conducir y mantener una conversación, o cocinar y escuchar las noticias.

Todos hemos sido conscientes alguna vez de la siguiente situación: cuando oímos un ruido intenso y repentino, orientamos nuestros sentidos hacia la fuente de estimulación. Así, por ejemplo, giramos la cabeza y el cuerpo, y movemos los ojos en la dirección del estímulo. Ésta constituye una respuesta de orientación abierta, puesto que implica un movimiento evidente de diferentes órganos del cuerpo. No obstante, en ocasiones podemos centrarnos en un estímulo sin

necesidad de efectuar ning n tipo de respuesta motora. Ello se llama orientaci n encubierta. Diferentes evidencias experimentales han puesto de manifiesto que la orientaci n encubierta puede dirigirse tanto a localizaciones espaciales como a est mulos discretos. Imagine por un momento que presentamos dos est mulos en una misma localizaci n espacial (por ejemplo, un cuadrado con una raya vertical que lo atravesase de arriba abajo) durante un periodo de tiempo de milisegundos, lo que impide que se produzcan movimientos oculares (presentaci n taquitosc pica). En esta situaci n, los sujetos pueden describir hasta dos caracter sticas del mismo objeto (el cuadrado es rojo con el contorno negro, o la raya es fina y tiene puntitos, por ejemplo), pero no pueden describir una caracter stica de cada uno de los dos objetos (el cuadrado es rojo y la raya es fina, por ejemplo). La raz n es que su atenci n s lo puede focalizarse en uno de los dos objetos. Esta capacidad de focalizar nuestra atenci n sobre est mulos discretos nos permite seguir un est mulo en movimiento sin mover los ojos. El hecho de que focalicemos nuestra atenci n sobre un est mulo y no sobre otro depende de varios factores, como las caracter sticas f sicas del est mulo (color, luminosidad, etc.), si aparece repentinamente, si se mueve o est est tico, la relevancia subjetiva que suponga para nosotros, etc.

Se han relacionado diferentes estructuras con el mantenimiento del estado atencional general. Lesiones tal micas (que afecten, por ejemplo, a los n cleos intralaminares o al n cleo reticular) o lesiones de algunas reas de asociaci n polimodales de la corteza (como la corteza prefrontal, la corteza temporal ventral o la corteza parietal posterior) producen alteraciones en el estado atencional general. Sin embargo, tradicionalmente se ha hablado de la formaci n reticular troncoencef lica como el sistema activador primordial del enc falo. Hoy d a dividimos la formaci n reticular en diferentes grupos neuronales que se diferencian en funci n del neurotransmisor que utilizan (acetilcolina, dopamina, serotonina, histamina o noradrenalina). Estos sistemas activadores env an proyecciones, algunas a trav s del t lamo, a m ltiples estructuras diencef licas y telencef licas, como la corteza, modulando su actividad. Por lo tanto, en el tronco del enc falo se organizan una serie de proyecciones difusas que influyen sobre la excitabilidad de gran parte de las neuronas del sistema nervioso central. El concepto de arousal se ha relacionado con un estado del organismo en vigilia asociado a las fluctuaciones en la actividad conductual, auton mica y de la actividad el ctrica cortical en respuesta a la estimulaci n tanto interna como externa. No obstante, existen dos problemas claramente diferenciados a la hora de estudiar el arousal: algunos investigadores categorizan el arousal como una funci n monol tica, la cual sirve para activar de forma unitaria circuitos prosencef licos y respuestas motoras, mientras que otros autores arguyen que el arousal no existe como tal unidad, dado que est subdividido en m ltiples sistemas, tanto neuroqu mica y fisiol gicamente como funcionalmente. Por otro lado, partiendo del hecho de que el arousal en la conducta humana es requerido en la mayor a de funciones cognitivas y emocionales, resulta dif cil el poder llegar a definiciones de este estado a trav s de estudios conductuales en modelos ani-

males. Desde una perspectiva anatómica y conductual podemos considerar el arousal como: (1) un estado de vigilancia mayor hacia los estímulos sensoriales, (2) una mayor actividad motora, y (3) una mayor reactividad emocional. Es innegable la continua relación funcional establecida entre los sistemas de arousal cerebral y los procesos atencionales. Está claro, que los estímulos inesperados, novedosos, salientes y potencialmente peligrosos son de alta prioridad para el sistema nervioso y son procesados a expensas de la conducta y de la actividad neural en curso. Por lo tanto, estos estímulos han de ser capaces de elicitar un aumento de la vigilancia, y de la reorganización de los recursos atencionales y cognitivos del sujeto para poner en marcha secuencias de conducta adecuadas a las demandas del entorno.

En la parte superior de la formación reticular troncoencefálica se origina un sistema que proyecta a través de relevos sinápticos (principalmente, los núcleos intralaminares del tálamo) al córtex donde produce cambios en la excitabilidad neuronal. Adicionalmente, son numerosas las evidencias que destacan incrementos en el flujo sanguíneo regional en la formación reticular mesencefálica y en los núcleos intralaminares del tálamo, como en el núcleo centromediano-parafascicular, en sujetos humanos durante la realización de tareas de vigilancia y atención. De la misma forma sujetos con lesiones, tanto unilaterales como bilaterales, de los núcleos intralaminares muestran letargia, somnolencia y déficits cognitivos. Se ha podido comprobar que la activación de la formación reticular puede facilitar el procesamiento de la información. De este modo, registros del córtex (e incluso del tálamo) han mostrado que la estimulación de la formación reticular induce ritmos de 30 a 40 Hz que se sincronizan a lo largo de diferentes redes de neuronas corticales y corticocorticales. De tal manera, estas oscilaciones rítmicas y espontáneas en el potencial de membrana podrían ser subyacentes a las respuestas coherentes e integradas de neuronas corticales y talámicas en respuesta a la estimulación sensorial. Así pues, mediante este efecto facilitador sobre el procesamiento de la información, la inducción de arousal puede afectar sobre los procesos de atención y de aprendizaje y memoria. De hecho, la estimulación eléctrica de la formación reticular mesencefálica mejora la retención de una respuesta de miedo condicionada cuando es administrada inmediatamente después de la adquisición del aprendizaje o de la reactivación de la traza de memoria. Algunos autores, sugieren que la activación de los sistemas neuromoduladores troncoencefálicos, a través de una respuesta de arousal, podría desempeñar un papel importante tanto en los procesos de consolidación y como de reconsolidación de la memoria. Los efectos de diferentes sustancias moduladoras, como la noradrenalina en la inducción de los procesos intracelulares subyacentes a la estabilización de la memoria a largo plazo, podrían promover también la reconsolidación de la memoria nuevamente organizada. Así pues, un alto nivel de atención y arousal en el momento de la recuperación de la información podría ser crítico en el reforzamiento de la memoria, dado que los sistemas neuromoduladores se activan durante dichos estados conductuales. No obstante, este sistema unitario de arousal, resultado de la actividad inespec-

fica del sistema reticular activador ascendente actualmente ha caído en desuso, dado que diferentes evidencias neurofisiológicas, neuroquímicas y conductuales han puesto de manifiesto que el arousal acaecido durante los estados de vigilia podrá estar regulado por sistemas de neurotransmisión múltiples e interdependientes, originados a nivel hipotalámico y del tronco del encéfalo y con proyecciones a diferentes estructuras corticales y subcorticales. Actualmente se acepta que la formación reticular comprende diversos sistemas neuroquímicamente diferenciados que proyectan de forma amplia pero con cierta especificidad sobre regiones del prosencéfalo. Dichos sistemas neuroquímicos abarcan: (1) los sistemas dopaminérgicos del mesencéfalo que inervan el estriado ventral y dorsal, el sistema límbico y el córtex frontal; (2) el sistema noradrenérgico del locus coeruleus hacia la corteza; (3) las proyecciones mesencefálicas serotoninérgicas, originadas en los núcleos del rafe que inervan amplias áreas del prosencéfalo; (4) los sistemas colinérgicos del prosencéfalo basal y del tronco del encéfalo que inervan de forma completa la corteza y; (5) el sistema histaminérgico del núcleo tuberomamilar. La mayoría de las neuronas que constituyen los sistemas de arousal proyectan sus axones a la corteza. Excepto en el caso de las neuronas histaminérgicas, cada sistema envía de forma preferencial, pero exclusiva, sus proyecciones a una o más capas corticales. Dichas proyecciones difieren en la amplitud de la arborización de sus terminales, en el tamaño de sus superficies dendríticas, en el área de la corteza donde se dirigen y en su especificidad laminar. Del mismo modo, se ha podido comprobar que las proyecciones corticales de las neuronas noradrenérgicas del locus coeruleus, de las dopaminérgicas del área tegmental ventral de las colinérgicas del prosencéfalo basal y del tronco, parecen ser bilateralmente asimétricas. En base a estas diferencias, algunos autores han propuesto que estos sistemas de neurotransmisión podrán estar mediando diferentes tipos de arousal. Resultados de varios laboratorios han indicado que los sistemas de arousal alteran la actividad de las principales células corticales y talámicas, así como de interneuronas, bloqueando la conductancia al K^+ . Actualmente, diferentes autores sugieren que se debería dirigir la atención experimental al estudio de las interacciones entre el sistema troncoencefálico talamo-cortical y los sistemas de activación extratálámicos y sus sistemas de neurotransmisión.

En relación a los sistemas ascendentes dopaminérgicos, es posible destacar que aunque existen neuronas dopaminérgicas diseminadas a lo largo de todo el sistema nervioso central, incluyendo algunas en la retina, el bulbo olfatorio y el hipotálamo periventricular, son los sistemas ascendentes dopaminérgicos los que han demostrado un papel relevante sobre los mecanismos de activación cortical, diferente al producido por la activación de otras vías de neurotransmisión. Se ha podido comprobar que las proyecciones corticales dopaminérgicas parecen ser más densas en el hemisferio izquierdo que en el derecho. Anatómicamente y funcionalmente, podemos distinguir 3 sistemas claramente diferenciados en relación con el arousal: 1. el sistema mesolímbico se origina en el área tegmental ventral (A10) e inerva el núcleo accumbens y otras regiones como el septum, el

hipocampo, la amígdala y el tubérculo olfatorio; 2. el sistema mesoestriatal está compuesto por neuronas dopaminérgicas con los somas ubicados en la sustancia negra (A9) y con proyecciones al estriado dorsal; y 3. el sistema mesocortical se origina en el área tegmental ventral e inerva la corteza prefrontal y el cíngulo anterior.

Por lo que se refiere al sistema noradrenérgico cerebral-cortical, se ha podido comprobar que la actividad de las neuronas noradrenérgicas del locus coeruleus se ha considerado como un índice de arousal y atención, y se ha implicado en los procesos de consolidación de la memoria. Este sistema se origina en las neuronas noradrenérgicas del locus coeruleus de la protuberancia dorsal, las cuales tienen pequeños campos dendríticos y una arborización terminal muy extensa. El locus coeruleus genera algunas de las conexiones más difusas del cerebro, considerando que cada una de sus células puede realizar unos 250000 contactos sinápticos. Concretamente, estas neuronas dan origen al haz noradrenérgico dorsal, que, juntamente con el haz noradrenérgico ventral, envía axones de profusa ramificación a diversas partes del encéfalo, como el neocórtex, el hipocampo, el tálamo, el cíngulo cerebelar, la protuberancia y el bulbo. Las proyecciones corticales del locus coeruleus podrán ser más densas en el hemisferio derecho que en el izquierdo. A nivel funcional, el locus coeruleus parece estar involucrado en numerosos procesos como la atención, el arousal, el aprendizaje y la memoria, los ciclos sueño/vigilia y el metabolismo cerebral. Se ha propuesto que la noradrenalina puede incrementar la razón señal/ruido inhibiendo la actividad eléctrica de fondo en favor de la evocada, de la misma manera que se ha sugerido que este neurotransmisor podrá hacer más pequeños los campos receptores de las neuronas sensoriales. Según algunos autores, la actividad de estas neuronas del locus coeruleus es máxima cuando existe un incremento en el arousal relacionado con la orientación conductual, y es menor durante la atención sostenida. Las neuronas del locus coeruleus podrán participar en la inducción de un estado general de arousal cerebral durante acontecimientos del entorno que generen interés en el sujeto, dado que las proyecciones noradrenérgicas pueden hacer más responsivas a las neuronas corticales hacia los estímulos sensoriales salientes. Así por ejemplo, se ha podido observar incrementos fisiológicos en la actividad de estas neuronas cuando se expone a los animales experimentales a un ambiente nuevo, y respuestas típicas en ráfagas de actividad cuando se exponen a estímulos salientes o inesperados. En referencia a los cambios entre la contingencia de estímulo-refuerzo, se ha podido observar que las neuronas del locus coeruleus habitan su respuesta de forma rápida cuando se deja de presentar el refuerzo después del estímulo, pero tan pronto como se vuelve a presentar el refuerzo de forma contingente, estas neuronas vuelven a responder. Asimismo cuando existe un cambio en el valor predictivo del estímulo, las neuronas del locus coeruleus mantienen un patrón de respuesta en forma de ráfagas. Por lo tanto el locus coeruleus podrá desempeñar una función general de incrementar la reactividad cortical, la velocidad del procesamiento de la información por parte de los sistemas sensorial y motor haciendo más eficientes. Algunas

evidencias experimentales han sugerido que la noradrenalina podr a ser cr tica para preservar la atenci n selectiva en condiciones de alta activaci n. No obstante, existen otros trabajos que relacionan de forma importante este sistema de neuromodulaci n difusa con los procesos de consolidaci n, reconsolidaci n y recuperaci n de la memoria, de este modo la noradrenalina podr a ser una de las se ales de la formaci n de la memoria a largo plazo dado la extensa relaci n entre diferentes aspectos cognitivos y la actividad de las neuronas noradren rgicas del locus coeruleus.

En el sistema serotonin rgico de los n cleos del rafe, las neuronas serotonin rgicas se pueden localizar fundamentalmente en nueve n cleos del rafe distribuidos en la l nea media del tronco del enc falo. Los grupos B1-6 se pueden localizar en el bulbo y la protuberancia, y los grupos B7-9 en el mesenc falo. Cada uno de los n cleos proyecta a diferentes regiones del enc falo. Aquellos ubicados en la parte m s caudal inervan la m dula espinal donde modulan las se ales sensoriales nociocaptivas. De los n cleos m s rostrales surgen el sistema del rafe dorsal y el sistema de rafe medial, que inervan de manera difusa amplias regiones del enc falo, como el neocortex, el hipocampo, los ganglios basales, el t lamo y el hipot lamo, de la misma forma como lo hacen las neuronas noradren rgicas del locus coeruleus. Las c lulas serotonin rgicas del rafe, muestran una especial activaci n cuando el animal presenta signos conductuales de arousal y activaci n conductual. La estimulaci n de los n cleos del rafe causa locomoci n y arousal cortical, mientras que la administraci n de paraclorofenilalanina, una droga que impide la s ntesis de serotonina, reduce el arousal cortical. Algunos autores han sugerido que una contribuci n espec fica de las neuronas serotonin rgicas a la activaci n cerebral es la facilitaci n de movimientos autom ticos y continuos, como el acicalamiento en roedores. Se ha podido comprobar que cuando los animales experimentales ponen en marcha conductas de orientaci n hacia est mulos novedosos o salientes, la actividad de estas neuronas decrece. Por tanto, algunos autores sugieren que las neuronas serotonin rgicas se encuentran implicadas en la facilitaci n de las actividades en curso y en la supresi n del procesamiento de la informaci n sensorial, evitando reacciones que podr an interrumpir las conductas o la actividad neural en curso.

En cuanto al sistema colin rgico troncoencef lico y del prosenc falo basal, hemos de destacar que la acetilcolina es uno de los neurotransmisores que ha mostrado tener importancia cr tica en los mecanismos de arousal. Existen tres sistemas colin rgicos moduladores difusos de la actividad cortical: un grupo localizado a nivel de la protuberancia y otro que incluye diversas estructuras del prosenc falo basal cuya estimulaci n produce activaci n y desincron a cortical, y un tercer grupo localizado en el septum medial que controla la actividad del hipocampo. El primero de estos sistemas moduladores difusos se denomina complejo pontomesencef licotegmental. Las neuronas colin rgicas de este sistema se pueden localizar fundamentalmente en el n cleo pedunculop ntico tegmental y en el laterodorsal tegmental. Este complejo colin rgico act a principalmente en el t lamo dorsal, donde, junto con los sistemas serotonin rgicos

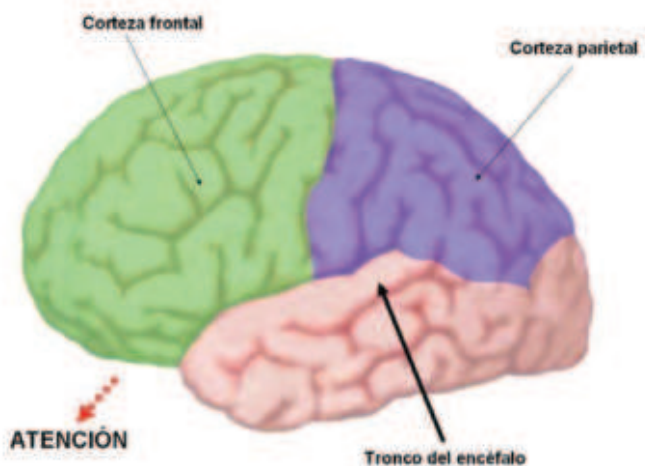
y noradrenérgicos, regula la excitabilidad de los núcleos de relevo sensorial, y a nivel de la sustancia negra. Además, estas células de la protuberancia y del tegmento mesencefálico también proyectan al telencéfalo proporcionando un interface colinérgico entre el tronco del encéfalo y los complejos del prosencéfalo basal. En el prosencéfalo basal se localizan las neuronas colinérgicas de la sustancia innominada, de la banda diagonal de Broca y del núcleo basal magnocelular (o núcleo basal de Meynert). Estas neuronas proyectan principalmente al neocórtex, a la corteza cingulada y a la amígdala. El tercer de los sistemas moduladores colinérgicos, a pesar de localizarse también en el prosencéfalo basal, incluye sólo las células del área septal medial y proporciona la principal aferencia colinérgica del hipocampo. Las proyecciones colinérgicas a la corteza parecen ser más densas en el hemisferio izquierdo que en el derecho. Estos sistemas moduladores colinérgicos, se han implicado en gran variedad de funciones, incluyendo en el aprendizaje y la memoria, en la atención, en el refuerzo, en el procesamiento sensorial, en la activación límbica y neocortical y en el control de los patrones electroencefalográficos del hipocampo y la corteza. En cuanto al primero de estos sistemas moduladores difusos, el complejo pontomesencefalicotegmental, destacar que las proyecciones que se dirigen hacia el tálamo se han relacionado con procesos de activación básica, como los ciclos sueño/vigilia, mientras que las dirigidas a estructuras dopaminérgicas mesencefálicas parecen estar implicadas en la activación conductual. Recientemente se ha mostrado la existencia de neuronas en el núcleo pedunculopontino tegmental que podrían modular a los núcleos intralaminares del tálamo (como el núcleo parafascicular lateral) y al sistema nervioso simpático. Estos resultados sugieren, por tanto, la existencia de neuronas troncoencefálicas que podrían modular funciones conductuales como la atención o la transmisión de la información sensorial ascendente al córtex y al estriado, a través de estructuras como el núcleo parafascicular del tálamo. Estas neuronas además de mediar procesos complejos como el arousal y la disponibilidad de respuesta, se encuentran claramente implicadas en la regulación de la atención sostenida y otras funciones cognitivas como los procesos de aprendizaje y memoria. En cuanto al segundo de estos sistemas colinérgicos, las neuronas prosencefálicas, parece cumplir un papel crítico en la activación cortical y en la regulación de los ciclos de sueño/vigilia, así como del procesamiento cortical de la información. Si la estimulación de las neuronas colinérgicas del prosencéfalo basal puede afectar los patrones de activación de otras poblaciones celulares, ¿cómo afectarían las aferencias recibidas por las neuronas del prosencéfalo basal en su papel sobre los procesos de arousal central e incluso en su implicación en procesos cognitivos como la atención y la memoria? En la regulación aferente de las neuronas del prosencéfalo basal por las conexiones telencefálicas y del tronco del encéfalo, diversas evidencias experimentales han sugerido que la implicación de las proyecciones corticopetales del prosencéfalo basal en el arousal, la atención y el sueño puede ser disociada en base a su regulación a través de las proyecciones aferentes principales que llegan a las neuronas del prosencéfalo basal. Autores como Sarter y Bruno, sugieren

que mientras el procesamiento subyacente a la ejecuci n en tareas de atenci n dividida, selectiva y sostenida depende de la integridad de la regulaci n de las neuronas corticopetales del prosenc falo basal a trav s de los aferentes telencef licos, el procesamiento atencional inducido por estados de arousal (como por ejemplo, la detecci n de est mulos o el procesamiento de est mulos novedosos o salientes) se encuentra mediado por la capacidad de las proyecciones noradre n rgicas ascendentes del tronco del enc falo al prosenc falo basal, para activar las proyecciones colin rgicas del prosenc falo basal al c rtex. Seg n estos autores, parece que en el prosenc falo basal podr an converger diferentes sistemas moduladores y de esta manera poder favorecer el procesamiento de la informaci n por parte de las neuronas corticales a trav s de las proyecciones colin rgicas corticopetales. En relaci n al tercer y ltimo sistema de modulaci n colin rgica, el sistema del rea septal, se ha podido comprobar que las proyecciones desde esta zona del prosenc falo basal al hipocampo est n implicadas en la memoria de trabajo.

El ltimo de los sistemas es el sistema histamin rgico que se origina en el n cleo tuberomamilar y en zonas adyacentes del hipot lamo posterior. Las neuronas histamin rgicas del n cleo tuberomamilar tienen eferencias tanto ascendentes como descendentes, proyectando sus axones de manera difusa a diversas estructuras del prosenc falo y a diferentes reas del tronco del enc falo. El sistema histamin rgico y se encuentra implicado en la regulaci n de diversos procesos como el sue o, el arousal, la locomoci n, el refuerzo. Se ha podido comprobar que las neuronas del n cleo tuberomamilar se activan de forma espont nea. Esta liberaci n de histamina podr a estar implicada en la regulaci n de los ciclos sue o/vigilia, dado que el n cleo supraquiasm tico del hipot lamo se encuentra densamente innervado por fibras histamin rgicas. Por otro lado, es necesario tener en cuenta que las neuronas del n cleo tuberomamilar se encuentran innervadas por estructuras del tronco del enc falo y del sistema l mbico y que, por tanto, la liberaci n de histamina podr a estar modulada en conexi n con funciones l mbicas. La histamina adem s de su afectaci n directa sobre las neuronas corticales, podr a tambi n controlar el arousal a trav s de una v a no espec fica que implicar a los circuitos de los ganglios basales y diversos n cleos del t lamo anterior e intralaminares.

En la vida diaria, la atenci n est controlada tanto por factores cognitivos (procesamiento *top-down*), como el conocimiento, la expectaci n y los objetivos conductuales, como por factores que reflejan la estimulaci n sensorial (procesamiento *bottom-up*). Los procesos *top-down* describen aquellos mecanismos cognitivos cuya funcionalidad es potenciar el procesamiento neural de est mulos sensoriales relevantes, para facilitar la discriminaci n entre se ales y est mulos distractores, y para dirigir al sujeto hacia localizaciones particulares en las cuales podr an aparecer dichas se ales. El procesamiento *bottom-up*, por su parte, se refiere a las funciones atencionales coordinadas principalmente por las caracter sticas de los est mulos diana y su contexto sensorial. Ambos procesos representan principios de organizaci n solapados, m s que constructos dicot -

micos, interactuando en la mayoría de situaciones para optimizar la ejecución atencional del sujeto. De este modo, otros factores que afectan a los procesos atencionales, como la novedad o lo inesperado, son producto de una interacción entre las influencias cognitivas y sensoriales. Los procesos de activación *top-down* son considerados tradicionalmente como un componente de la mediación de las funciones ejecutivas a través del córtex frontal. Así, por ejemplo, se ha comprobado que las proyecciones colinérgicas del prosencéfalo basal a la corteza, constituyen el principal componente de activación de los procesos *top-down* en la mediación de la atención sostenida. Parece ser que existen varios sistemas neurales parcialmente segregados que desempeñan diferentes funciones atencionales. Un sistema que incluye partes del córtex intraparietal y frontal superior, implicado en la selección cognitiva de la información sensorial y de las respuestas. Un segundo sistema, ampliamente lateralizado en el hemisferio derecho y centrado fundamentalmente en el córtex frontal ventral y temporoparietal, que es activado durante la detección de eventos sensoriales conductualmente relevantes, particularmente cuando son salientes o inesperados. Recientemente, autores como Corbetta y Shulman han propuesto que la atención visual podría estar controlada por estos dos sistemas.



Principales regiones de la corteza implicadas en la atención

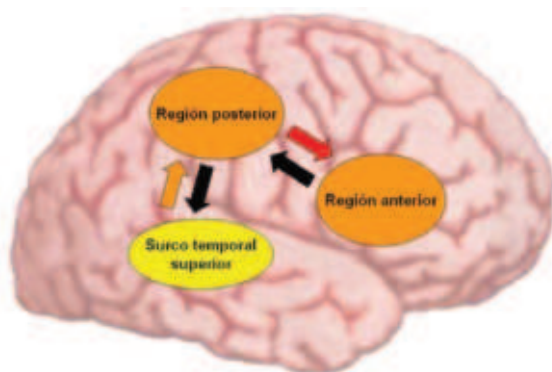
En el estudio del arousal desde una perspectiva funcional, algunos autores han puesto énfasis en las influencias hormonales y genéticas modulatorias. De este modo, desde la perspectiva del procesamiento *bottom-up* en el estudio del arousal, se ha considerado que diversas estructuras ubicadas a lo largo de la formación reticular bulbar hasta el prosencéfalo, serían localizaciones potenciales, donde podrían afectar los diferentes factores genéticos y hormonales de modulación de la activación cerebral. En términos generales, según esta pers-

pectiva, las influencias gen ticas sobre el arousal podr an manifestarse fundamentalmente en las neuronas de la formaci n reticular del bulbo, mientras que las influencias conductuales altamente espec ficas podr an generarse en las estructuras prosencef licas implicadas en dichas funciones conductuales. El l bulo parietal contiene neuronas que responden espec ficamente durante los periodos de atenci n a est mulos relevantes. A nivel cl nico existe una afecci n atencional (sin d ficit sensorial o motor que pueda explicar el trastorno) conocida como s ndrome de negligencia contralateral. Este s ndrome suele estar causado por lesiones en la corteza parietal del hemisferio derecho. Las manifestaciones cl nicas m s comunes se caracterizan por una falta de atenci n a los objetos presentados por medio de cualquier modalidad sensorial en el lado contralateral a la lesi n, incluso se puede llegar a no prestar atenci n a las partes de su cuerpo contralaterales a la lesi n e incluso, en los casos m s graves, pueden llegar a negar su existencia. Parece ser que mientras que el hemisferio izquierdo controla la atenci n que se dirige al lado derecho, el hemisferio derecho controla la atenci n que se dirige a ambos lados. De este modo, el d ficit de atenci n que se observar a despu s de lesiones parietales izquierdas queda compensado por el control bilateral de la atenci n ejercido por el l bulo parietal derecho.

2.10.6 Corteza y neuronas espejo.

El descubrimiento reciente de que diferentes c lulas promotoras y parietales, conocidas como neuronas espejo, se activan no s lo cuando el sujeto experimental realiza una acci n sino tambi n cuando observa a otro llevando a cabo la misma acci n, proporciona un plausible mecanismo neuropsicol gico para una importante variedad de conductas, desde la imitaci n a la empat a. Datos recientes parecen demostrar que una disfunci n en las neuronas espejo estar a relacionada con diferentes condiciones patol gicas como el aislamiento social o el autismo. Este sistema tiene una importante implicaci n funcional y fisiol gica en el mbito emocional, en la cognici n social y en el lenguaje.

Anat micamente, este sistema se distribuye en tres reas claramente diferenciadas. En primer lugar, existe una regi n anterior localizada en el c rtex frontal inferior, incluyendo el giro frontal inferior y la corteza premotora ventral. En segundo lugar, este sistema est compuesto por una regi n posterior localizada en la parte rostral del l bulo parietal inferior. Y en tercer lugar, la principal entrada de informaci n visual a este sistema de neuronas espejo se origina en el sector posterior del surco temporal superior. Juntas, estas tres regiones, constituyen el circuito cr tico para la imitaci n.



Representación esquemática de las tres áreas que configuran el sistema de las neuronas espejo: (1) la región anterior localizada en la corteza frontal inferior, incluyendo el giro frontal inferior y la corteza premotora ventral. (2) La región posterior localizada en la parte rostral del lóbulo parietal inferior. (3) La principal entrada de información visual a este sistema de neuronas espejo se origina en el sector posterior del surco temporal superior. La entrada de información visual se representa por la flecha naranja. La flecha roja representa el flujo de la información de la región parietal hacia la región frontal para poner en marcha una conducta dirigida a un fin específico. Las flechas negras representan la eferencia de las órdenes motoras de imitación que son enviadas al surco temporal superior, permitiendo una asociación entre las predicciones sensoriales de los planes motores de imitación y la descripción visual de la acción observada.

Evolutivamente, podrán existir argumentos que relacionaran las neuronas espejo con el lenguaje. Algunas teorías sugieren que las neuronas espejo podrán ser las precursoras de los sistemas neurales que determinaron la aparición del lenguaje en el ser humano. Este argumento se basa en la homología del área frontal (F5) en el macaco (crítica en el sistema de neuronas espejo en primates no humanos) y el área 44 de Brodmann en el cerebro humano (crucialmente implicada de forma esencial en el lenguaje). Otro argumento está relacionado con el papel de las neuronas espejo en crear un código común entre el ‘observador’ y el ‘actor’, que constituye una reminiscencia entre la paridad de un emisor y un receptor en una comunicación. La implicación de diferentes estructuras motoras en la percepción (demostrada en las neuronas espejo), da una importancia crítica a los gestos fonéticos del emisor más que a las claves acústicas de los sonidos del habla, en lo que constituye la percepción del lenguaje. Así, diferentes estudios muy recientes de neuroimagen funcional han proporcionado claras evidencias a la activación de áreas motoras durante la percepción del habla. Si esta activación es necesaria para la comprensión del lenguaje es un punto que queda todavía sin aclarar. Por otro lado, numerosos estudios de estimulación eléctrica de la corteza de forma no invasiva en sujetos normales han investigado las relaciones entre los sistemas del lenguaje y diferentes regiones motoras, sobre todo aquellas implicadas en el sistema de las neuronas espejo. De este modo, estos estudios sugieren que los conceptos lingüísticos se construyen usando las representaciones sensoriomotoras necesarias. Diferentes evidencias han muestra-

do que el procesamiento de material ling üístico activa diferentes áreas motoras y que el material ling üístico relacionado con diferentes partes del cuerpo y con diferentes acciones evoca una actividad en las áreas motoras que representan dichas partes del cuerpo.

2.11 Sistemas de adaptación homeostática del organismo.

Tal como hemos visto desde un principio, el hipotálamo se encuentra íntimamente relacionado con la regulación de diferentes procesos que permiten la adaptación homeostática del organismo. Ligado a estos procesos se encuentra la influencia que tiene el hipotálamo sobre el sistema inmunitario. Clásicamente, la ciencia siempre había aceptado una independencia entre el sistema nervioso y el sistema inmunitario. Diferentes trabajos demostraron que esa independencia no era tal, ya que existían evidencias irrefutables de que el sistema nervioso podía ejercer un efecto directo sobre el sistema inmunitario. De este modo, al final de los años ochenta, Felten y colaboradores demostraron que la actividad del sistema inmunitario recibía conexiones de las neuronas noradrenérgicas del sistema nervioso simpático, y que estas neuronas simpáticas, por su parte, recibían proyecciones de neuronas hipotálamicas. Otra de las características funcionales del hipotálamo es la termorregulación. La región del hipotálamo que tiene un mayor peso en la regulación de la respuesta a los cambios térmicos es la preóptica. La región preóptica integra diferentes mecanismos fisiológicos y conductuales para permitir una respuesta correcta a los cambios térmicos. En esta región existen neuronas que son termosensibles y pueden influir sobre los sistemas de activación cortical regulando algunos aspectos del ciclo sueño-vigilia. Se ha podido comprobar que en la regulación de la temperatura corporal, se ha de integrar la información proveniente del núcleo supraquiasmático y de otros núcleos hipotálamicos. De este modo, se puede observar un patrón cíclico circadiano de los niveles de temperatura corporal. La región preóptica también puede influir sobre la regulación de la fiebre. El hipotálamo también influye en los mecanismos de sed. De este modo, la neurohipofisis (controlada directamente por los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo) secreta vasopresina que produce una retención de agua a nivel renal. El núcleo preóptico mediano del hipotálamo es capaz de integrar la información proveniente de tres fuentes principales y dar una respuesta regulada la secreción de vasopresina (a través de sus conexiones con los núcleos supraóptico y paraventricular) y la puesta en marcha de la conducta de beber (mediante sus conexiones con el hipotálamo lateral). La primera de esas tres fuentes de información que integra el núcleo preóptico mediano es la que proviene del núcleo del tracto solitario. Este recibe información de los osmoreceptores del estómago y del duodeno (participando en los mecanismos de sed anticipatoria) y de los barorreceptores atriales

que responden a los cambios en el flujo sanguíneo (sed volumétrica). Las otras dos fuentes provienen de dos órganos circunventriculares: el órgano subfornical y el órgano vascular de la lámina terminal. La angiotensina II es capaz de actuar a nivel central mediante la activación de las células del órgano subfornical, el cual activa a las neuronas del núcleo preóptico mediano. Los osmoreceptores del órgano vascular de la lámina terminal que responden a la concentración de soluto en sangre (sed osmótica) también activan a las neuronas del núcleo preóptico mediano. Además de los mecanismos que regulan la sed, el hipotálamo también participa en la ingesta. En el núcleo arqueado del hipotálamo existen neuronas que son sensibles a señales periféricas de saciedad a largo plazo: la leptina y la insulina. En el arqueado se localiza una población de neuronas (secretoras de neuropéptido Y) que actúan sobre neuronas del núcleo paraventricular del hipotálamo y neuronas del hipotálamo lateral. Las neuronas del núcleo paraventricular proyectan sobre diferentes núcleos del tronco del encéfalo que controlan la actividad del sistema nervioso autónomo y que pueden regular la temperatura corporal, la secreción de insulina y el metabolismo de los lípidos grasos. Por su parte, en el hipotálamo lateral se localizan neuronas (secretoras de la hormona concentradora de melanina y la orexina) que proyectan sobre diferentes regiones cerebrales (tálamo, corteza, sustancia gris periacueductal, locus coeruleus, formación reticular, neuronas de la médula espinal relacionadas con el sistema nervioso autónomo, etc.) para activar la conducta de ingesta y la reducción de la tasa metabólica. En el núcleo arqueado también se puede localizar otro sistema neuronal que, en este caso, secretan un péptido denominado CART. Las neuronas que secretan CART parecen desempeñar un papel crítico en los mecanismos de saciedad. Estas neuronas proyectan sobre diferentes núcleos hipotálamicos, sobre la sustancia gris periacueductal y sobre la médula espinal. En general, parece ser que la leptina actúa sobre el núcleo arqueado inhibiendo a las neuronas que secretan neuropéptido Y (y por tanto, evitando la activación de las neuronas del núcleo paraventricular y del hipotálamo lateral) y activando las neuronas que secretan CART (y por tanto, inhibiendo la actividad de las neuronas del núcleo paraventricular y del hipotálamo lateral). La función reproductora está controlada en diferentes aspectos por el hipotálamo. En lo que se refiere a la respuesta fisiológica sexual humana, la activación del sistema nervioso parasimpático (vía proyecciones centrales descendentes o vía fibras sensoriales de los receptores localizados en los genitales) permite los procesos de erección del pene y del clitoris. La activación del sistema nervioso simpático se encarga de los reflejos de eyaculación y de los movimientos uterinos que facilitan la absorción del espermatozoides. En modelos animales, como en las ratas, se ha podido comprobar que el área preóptica del hipotálamo y el hipotálamo ventromedial son dos de las zonas hipotálamicas críticas para la regulación central de la respuesta sexual de los machos y de las hembras, respectivamente. A nivel endocrino, el hipotálamo controla la liberación de las gonadotropinas (hormona luteinizante y hormona folículo estimulante) que permiten la liberación de las hormonas gonadales en los testículos y ovarios. Estas hormonas gonadales son críticas para la

activaci n de la respuesta sexual. Pero no s lo las hormonas se necesitan en las pocas de madurez sexual sino que previamente, durante el desarrollo, las hormonas gonadales organizan el sistema nervioso actuando en perodos de m xima susceptibilidad para influir sobre la diferenciaci n y proliferaci n celular. En resumen, nuestro sistema nervioso se encuentra formado por neuronas, gl a y otras poblaciones celulares en cuya organizaci n y complejidad de relaciones descansan las propiedades y posibilidades que el cerebro nos brinda para establecer diferentes interacciones con nuestro entorno. La conducta y la cognici n son fruto de estas interacciones. Para poder establecer un cuerpo de conocimiento estable y duradero se ha de abarcar las dos partes. Por un lado, el intentar comprender del entorno y de las leyes por las que se rige (incluyendo no s lo los aspectos f sicos y homeost ticos del mismo, sino tambi n aquellos relacionados con diferentes componentes que regulan la naturaleza social y emocional del ser humano), y por otro el conocimiento del soporte f sico que nos permite dichas interacciones con ese entorno.

Capítulo 3.

Modelos y técnicas de estudio de la adicción.

Modelos y técnicas de estudio

1. Introducción.

En el estudio de diferentes procesos y patologías, una aproximación experimental ha sido la utilización de modelos animales. El hecho de que existan diferencias notables en la manifestación de estados internos específicos entre diferentes especies comporta una dificultad añadida en la aplicabilidad de la validez aparente de un modelo animal. Además, teniendo en cuenta que una determinada afección comprende diferentes síntomas que podrán tener sustratos subyacentes anatómicos, neuroquímicos y funcionales distintos, es difícil encontrar un modelo animal que englobe todas las características del síndrome. Una alternativa utilizada se ha basado en modelar un conjunto específico de características conductuales y fisiológicas que acompañan a los procesos biológicos alterados en la patología estudiada, lo que hoy en día conocemos por el término de endofenotipo.

En primer lugar se presentarán tres de los modelos fundamentales de evaluación de la adicción en primates y ratas, para pasar a aquellos modelos utilizados en la evaluación de la búsqueda de novedad y estímulos salientes, y acabar con las principales estrategias experimentales utilizadas en el ámbito de psicogenética y las técnicas de neuroimagen.

Es necesario destacar que en el estudio de la adicción, los modelos animales pueden mostrar limitaciones específicas. No obstante, éstos han proporcionado el conocimiento particularmente útil de los procesos neurales normales del aprendizaje relacionado con el refuerzo y a otros aspectos críticos para entender las bases moleculares y celulares subyacentes a la adicción. Debido

a que se conoce la causa de la adicción, las propias drogas, ha sido posible generar modelos animales para muchos aspectos de la adicción (Deroche-Gamonet y col., 2004; Vanderschuren y Everitt, 2004).

Un buen modelo animal de adicción debería reflejar el uso compulsivo y persistente de la droga que se da en la clínica humana. Resulta crítico establecer un nexo de unión entre las investigaciones básicas con modelos animales y las observaciones clínicas. Para ello, un primer paso queda constituido por la aplicación de las técnicas de neuroimagen en el ámbito de la investigación en adicción a sustancias de abuso.

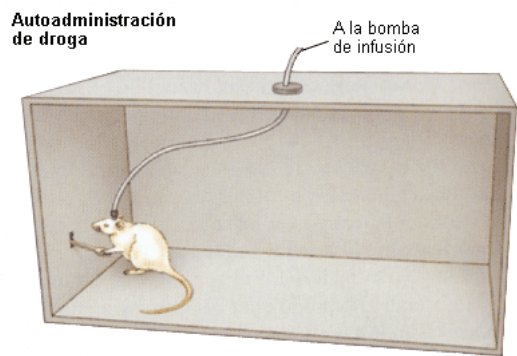
2. Modelos de evaluación de los efectos reforzantes de las drogas.

Los procedimientos conductuales y farmacológicos más utilizados para medir los efectos reforzantes de las sustancias de abuso han sido fundamentalmente tres: la autoadministración de sustancias, la autoestimulación eléctrica intracraneal y el condicionamiento de preferencia de lugar. Los tres presentan una validez predictiva y una fiabilidad considerable como modelos de adicción. Se ha de partir de una premisa inicial en relación a los procesos adictivos y a las bases cerebrales subyacentes a éstos. Cuando hablamos de adicción hemos de tener presente tanto su génesis, como aquellos aspectos que intervienen en su mantenimiento, así como las recaídas producidas *a posteriori*. Dichos procesos están vinculados a diferentes aspectos neurobiológicos más o menos diferenciados. Los modelos animales potenciales para poder evaluar la adicción deberían tener presente esta trada vertebral, sobre todo teniendo en cuenta la importancia de la comprensión de los mecanismos moleculares, fisiológicos y anatómicos subyacentes a un determinado modelo en relación al diseño de una posible terapéutica. Además, un modelo animal de adicción ha de poder evaluar un aspecto crítico característico de la adicción humana cuando se da un patrón de consumo crónico: la falta de control en la autoadministración de la droga.

De igual forma, un aspecto que puede resultar esencial son las modificaciones en la expresión génica que producen algunas sustancias de abuso. Por ello, en la última parte de este capítulo se analizarán algunos de los principales modelos en psicogenética de la adicción.

2.1 Autoadministración oral, intravenosa e intracerebral, de sustancias.

Se ha podido comprobar que animales experimentales (fundamentalmente ratas, ratones y primates no humanos) con catéteres intravenosos o con cánulas intracerebrales aprenden a autoadministrarse drogas de manera muy rápida. De todas formas, no todas las sustancias de abuso son autoadministradas experimentalmente siguiendo estas pautas (por ejemplo, algunos alucinógenos).



En la figura se puede observar una rata autoadministrándose una droga a través de una bomba de infusión conectada a una palanca de tipo operante.

Este modelo sirve para evaluar la adicción tanto en ausencia de la droga como en presencia de la misma:

Ausencia de la droga	Adquisición
	Mantenimiento
Presencia de la droga	Modelo de recaída

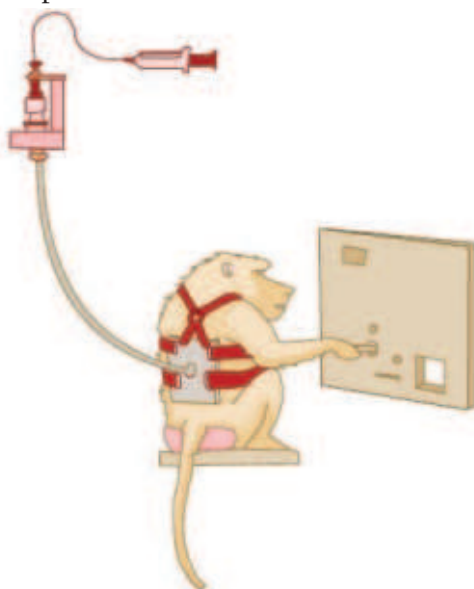
Este tipo de aproximación experimental proporciona medidas directas de las propiedades reforzantes positivas de las sustancias adictivas. Aunque en el caso del alcohol y otras sustancias, la autoadministración de la droga puede hacerse de forma oral, lo habitual es que la autoadministración se haga intravenosa o intracerebral a través de un procedimiento de condicionamiento operante en un dispositivo experimental diseñado para tal efecto (por

ejemplo, una caja operante tipo Skinner). En este tipo de modelos, es muy importante que el animal sea el que se autoadministre la droga. De entrada, cualquier respuesta que se encuentre en el repertorio habitual del individuo puede ser sometida a condicionamiento; sin embargo, por norma general, se trata de una respuesta voluntaria y motriz que puede elegirse con arbitrariedad o bien puede asignarse con el motivo explícito de modificar su probabilidad de aparición, aumentarla o disminuirla (por ejemplo, presión de una palanca).

Con frecuencia, la respuesta instrumental se puede llevar a cabo cuando están presentes diferentes estímulos discriminativos o de contexto; estos informan al sujeto de que, si en este momento realiza la respuesta, obtendrá unas consecuencias que no serán las mismas que en el caso de llevar a cabo esta misma respuesta ante unos estímulos o contexto diferentes. Cuando hablamos de consecuencias de la respuesta operante, hacemos referencia a cualquier hecho que suceda inmediatamente después de haber realizado la respuesta y que modifique su probabilidad de aparición en un futuro inmediato. En este sentido, las conductas de reforzamiento, provocan aumento de la probabilidad de aparición sobre la conducta. El tipo de relación o contingencia que se da entre la conducta y el estímulo; cuando después de la conducta se presenta un estímulo, se considera que existe una relación o contingencia positiva entre estos dos elementos; cuando después de la conducta se retira o no se presenta un estímulo, se considera que hay una relación o contingencia negativa entre estos dos elementos.

En este tipo de modelo animal de adicción se produce una contingencia positiva entre la respuesta instrumental y el estímulo reforzador (droga); de este modo, la droga se administra después de la conducta, lo que provoca un aumento en su frecuencia de presentación. Si el sujeto no realiza la conducta, el estímulo reforzador no se presenta. Para estudiar la recaída y el deseo por el consumo de la droga (*craving*) que se produce en la clínica humana habitual en personas adictas a determinadas sustancias se puede utilizar un procedimiento denominado entrenamiento por omisión y los programas de restablecimiento de la conducta de autoadministración. En muchas ocasiones, se ha podido comprobar que existen diferentes estímulos del contexto e incluso farmacológicos que pueden inducir la recaída en las personas adictas. Este procedimiento implica una contingencia negativa entre la respuesta instrumental y la droga; se retira la sustancia después de la conducta. En caso de no realizar esta conducta, no se retiran los estímulos. Este procedimiento provoca una disminución en la frecuencia con que se realiza la conducta e incluso una rápida extinción de la conducta. En algunos casos, se puede sustituir la administración de la droga por la administración de suero fisiológico de manera contingente a las respuestas del animal, hasta llevar a cabo el procedimiento de extinción. Después del proceso inicial de extinción se lleva a cabo un procedimiento de readquisición de la conducta de autoadmi-

nistración de la droga bajo condiciones de extinción. En este procedimiento se pueden utilizar diferentes estímulos asociados de manera previa y contingente a la droga, estímulos inductores de la respuesta de estrés en los sujetos, e incluso la administración de dosis bajas de la sustancia adictiva de forma no contingente a la respuesta.

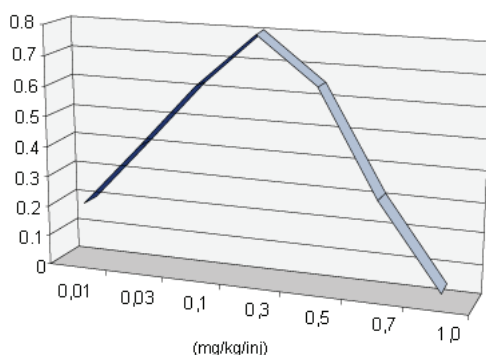


Autoadministración intravenosa en primates.

Otro aspecto importante en la evaluación de la autoadministración de sustancias adictivas es el estudio del condicionamiento de la respuesta instrumental utilizada para la obtención de la droga. Un parámetro que puede analizarse es la frecuencia de la respuesta (número de respuestas por unidad de tiempo –habitualmente minutos–), con la que el animal aprieta la palanca a lo largo de la sesión es la medida por excelencia de esta respuesta operante, que se obtiene del registro acumulativo. Este tipo de medida es muy utilizada en otros modelos (por ejemplo, en la autoestimulación eléctrica intracraneal). Otros aspectos que también pueden evaluarse son la latencia de respuesta, es decir el tiempo que pasa desde que el animal entra dentro de la caja operante hasta que emite la primera respuesta de autoadministración y la topografía de la respuesta o forma en que el animal ejecuta la respuesta de apretar la palanca. A medida que avanzan las sesiones, la forma de responder se va estereotipando, hasta que llega un momento en que ya no varía. Muchas veces no interesa sólo tener información sobre la latencia de respuesta sino que también puede resultar de gran utilidad conocer el patrón temporal de la respuesta de los animales durante todo el proceso.

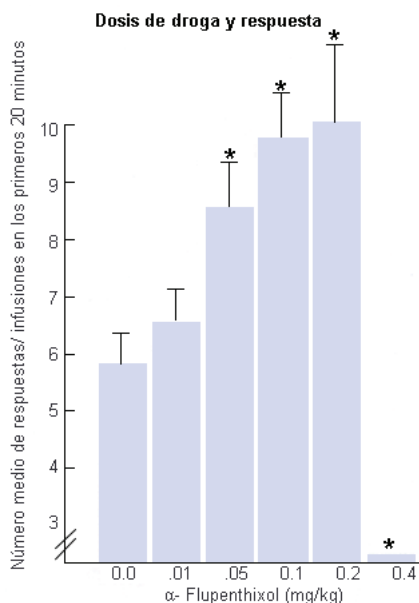
En algunas ocasiones tambi n puede ser til medir la intensidad de la respuesta y diferentes par metros relacionados con la magnitud de la droga. Cuando se habla de magnitud del reforzador, se hace referencia tanto a sus propiedades cuantitativas como cualitativas. Dentro de las propiedades cuantitativas, adem s de la cantidad de refuerzo que se presenta, tambi n se incluye el tiempo de acceso al reforzador. Esta relaci n se mantiene siempre que se mantengan constantes otros factores como el esfuerzo y el tiempo necesario para realizar la respuesta instrumental. As pues, si se incrementa el esfuerzo que se precisa para realizar la conducta y/o se aumenta el tiempo que se necesita destinar a la realizaci n de la respuesta, es posible que ya no sea efectiva la misma magnitud de refuerzo; probablemente, sta tambi n deber a incrementarse para que el aprendizaje no se viera afectado.

En relaci n a la frecuencia de la respuesta se ha podido comprobar que en numerosas ocasiones de autoadministraci n se da una relaci n de tipo *U invertida* entre la dosis de la droga y la frecuencia o tasa de respuesta. Este tipo de relaci n aporta un cuadro te rico del comportamiento de una sustancia determinada que puede ser de gran utilidad para estudiar el efecto que tienen f rmacos y otros tratamientos sobre las modificaciones en la respuesta operante. De este modo, si se administra un antagonista competitivo de la sustancia estudiada se obtendr un desplazamiento de la curva hacia la zona derecha del eje de abscisas.



Relaci n dosis de la droga y respuesta en la autoadministraci n de coca na (mg/kg de peso/inyecci n): a bajas dosis, la respuesta va en incremento; sin embargo, a partir de una determinada dosis, el n mero de respuestas va disminuyendo y el intervalo entre las mismas va incrementando.

Huelga explicitar la gran utilidad que puede tener esta aproximaci n experimental, ya que muchos tratamientos farmacol gicos para la adicci n se han centrado en sustancias con un perfil antagonista competitivo.



Efectos de un antagonista dopaminérgico (α -flupentixol) sobre la autoadministración de cocaína: en el gráfico, se puede observar que, a medida que aumentamos la dosis del antagonista, este último compite con la cocaína para unirse a los receptores dopaminérgicos. Con una dosis de 0,4 mg por kg de peso, el α -flupentixol consigue bloquear los efectos reforzantes de la droga, hecho observable puesto que el animal ha dejado de autoadministrarse la cocaína.

Dentro de los programas básicos utilizados en la autoadministración de sustancias, la primera distinción se puede llevar a cabo en relación al criterio utilizado para la administración de la droga. En este sentido, el criterio que conviene seguir puede ser: (1) de razón, cuando el refuerzo se administra teniendo en cuenta el número de respuestas que emite el sujeto y (2) de intervalo, cuando el criterio es de tiempo y el refuerzo se administra si la respuesta se emite pasado un determinado tiempo desde la última respuesta reforzada. Es bastante frecuente la utilización de programas de razón, sobre todo si ésta es progresiva. De forma añadida, este tipo de programas (sean de razón o de intervalo) pueden ser fijos o variables. Son fijos cuando el criterio que se marca para administrar el refuerzo es siempre el mismo y no puede variar. Se trata de programas variables en el caso de que el refuerzo se administre siguiendo un criterio de media que tiene un pequeño margen de variación, tanto por encima como por debajo. En los programas de razón, se da una relación directa con la tasa de respuesta y la frecuencia con que se administra el reforzamiento. Es decir, cuanto más rápidamente se trabaja, más veces se alcanza el criterio de respuesta necesario para recibir el refuerzo. Los programas con criterio variable generan una tasa de respuesta superior a los programas con criterio fijo. Este hecho se explica porque

los programas con criterio variable no generan pausas y, en general, dan lugar a una actuación más estable. Por otro lado, el programa de razón variable es el que genera una frecuencia de respuesta más elevada y el de intervalo variable, al presentar una actuación más moderada, es el más adecuado para el establecimiento de nuevas bases conductuales. En definitiva, estos programas se pueden implementar en el diseño de la investigación para analizar el esfuerzo que está dispuesto a hacer el sujeto experimental para obtener la dosis especificada de la sustancia estudiada. Llegar un momento que al animal dejar de responder, este punto se denomina *breaking point*, y se ha utilizado como medida de la capacidad reforzante de la sustancia estudiada.

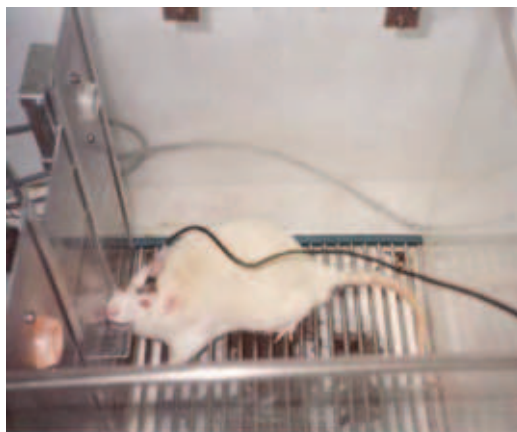
Imaginemos que se desea estudiar el valor reforzante de dos sustancias diferentes, o bien que se quiere comparar el valor reforzante de una sustancia con otro tipo de reforzadores, por ejemplo reforzadores naturales como la comida. Para este tipo de estudios una aproximación adecuada es el uso de programas de elección. Para ello, necesitaremos un hábitculo experimental que contenga diferentes palancas operantes, de modo que el animal pueda elegir entre apretar una palanca u otra. Otro tipo de estudios incluye la combinación entre el condicionamiento operante y el condicionamiento clásico. De esta forma, por ejemplo, se pueden utilizar estmulos (inicialmente neutros) que se han asociado de manera contingente y previa con la sustancia a estudiar. Este tipo de estmulos al asociarse con el reforzador se convierten en estmulos condicionados. Si se lleva a cabo un procedimiento de aprendizaje operante, el animal puede llegar a aprender a realizar una determinada conducta para recibir no la droga sino el estímulo asociado contingentemente con la droga. Este tipo de estudios tienen mucha importancia en la clínica humana, ya que muchas personas adictas a determinadas sustancias consumen la droga en relación a estmulos que se han asociado de manera contingente a ésta. Por último, también se ha utilizado en la investigación de la adicción programas caracterizados por una consecución potencial muy extendida en el tiempo de la sustancia estudiada. En estos programas, los sujetos experimentales tienen un acceso muy amplio a la droga. El punto fuerte de esta aproximación es que resulta muy útil para estudiar los cambios en las pautas de administración de los sujetos y para inducir pautas de administración incontrolada en los animales. Habitualmente, se conoce a este tipo de estudios como programas de escalamiento.

En general es posible destacar que los modelos de autoadministración de sustancias son muy predictivos del patrón utilizado por las personas que sufren un proceso de adicción.

2.2 Autoestimulación eléctrica intracraneal (AEIC).

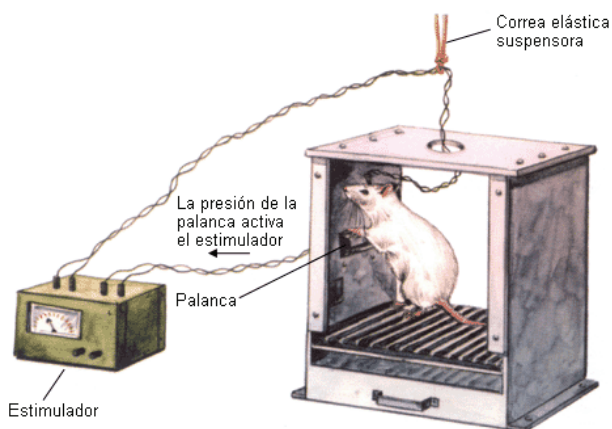
La estimulación eléctrica de algunas zonas del cerebro puede ser reforzante para diferentes especies de animales, así como para el ser humano. Este fenómeno

no ha sido muy útil para ayudar a entender los mecanismos cerebrales del refuerzo. El descubrimiento de que las ratas podían aprender a estimularse eléctricamente algunas de las regiones cerebrales, obtenido por J. Olds y P.M. Milner ya en 1954, se convirtió en el punto de partida de muchos estudios experimentales sobre la fisiología del refuerzo.



Autoestimulación eléctrica intracraneal en una rata de la cepa Wistar procedente del *Laboratorio de Psicobiología* de la Universidad Autónoma de Barcelona del equipo de investigación del Dr. Ignacio Morgado.

La autoestimulación eléctrica intracraneal (AEIC) ha sido un método empírico muy útil para intentar explicar distintos procesos como la motivación, la emoción, el aprendizaje y la memoria, así como para poder identificar los circuitos neurales implicados en el efecto reforzante de diferentes sustancias de abuso.

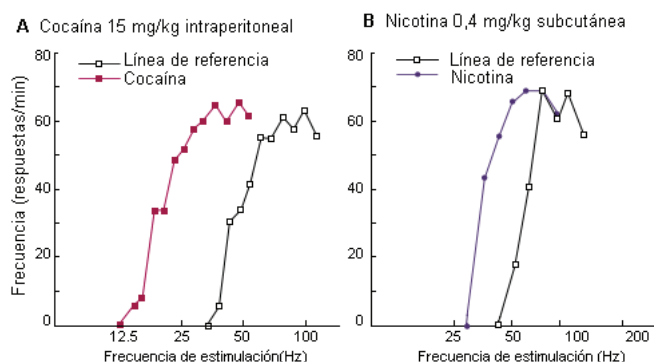


Paradigma conductual utilizado en los estudios de autoestimulación eléctrica intracraneal: la rata debe aprender que cada vez que pulse una palanca en una jaula de condicionamiento recibirá un tren de estimulación eléctrica en el cerebro.

En un principio, se pensó que la AEIC era un fenómeno unitario, es decir, que poseía las mismas características, con independencia del lugar de estimulación. Con posterioridad, se ha visto que la AEIC puede tener efectos diferenciales según el lugar específico donde se aplica la corriente eléctrica. No obstante, se puede generar la conducta de AEIC en múltiples localizaciones anatómicas.

Se ha podido comprobar que las drogas de abuso potencian los efectos de la AEIC:

1. Reducen el tiempo necesario para instaurar la conducta de AEIC bajo un paradigma de condicionamiento instrumental.
2. Reducen la frecuencia e intensidad de la corriente necesaria para establecer una tasa estable de respuestas.
3. Existe una relación positiva con la habilidad de las drogas de disminuir el umbral de autoestimulación eléctrica y su potencial de abuso.



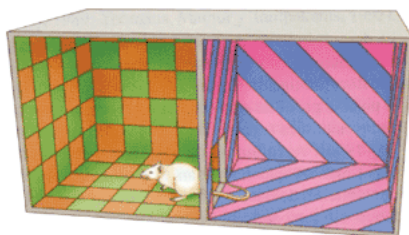
Efectos de la administración de cocaína (a) y de nicotina (b) sobre la AEIC: en las figuras a y b se puede observar que tanto los animales a los que se les ha administrado 15 mg/kg de cocaína, como aquellos a los que se les ha administrado 0,4 mg/kg de nicotina muestran respuestas más altas que los animales control, a bajas frecuencias de corriente.

2.3 Condicionamiento de la preferencia de lugar.

Con el paradigma de preferencia de lugar condicionado o condicionamiento de la preferencia de lugar puede asociarse el estado producido por una determinada sustancia con un contexto específico. Si la sustancia que se pretende estu-

diar supone efectos reforzantes, el animal elige pasar más tiempo dentro del compartimento donde se le había administrado la droga; es decir, el contexto que ha asociado con los efectos reforzantes.

Preferencia de lugar condicionada



En una versión simple de la preferencia de lugar condicionada se utiliza una caja experimental con dos compartimentos. Se administra de manera sistemática la sustancia cuando el animal está en un compartimento, y suero fisiológico cuando el animal se encuentra en el otro compartimento. La rata aprende a asociar los efectos de la sustancia con el contexto donde se ha administrado. En el test, se deja que elija el animal entre los dos compartimentos y se mide el tiempo que pasa dentro de cada uno de los mismos.

Diferentes estudios experimentales han puesto de manifiesto el papel de la amígdala en este aprendizaje. Recientemente, utilizando el mismo paradigma en un laberinto radial, se ha podido comprobar que es posible asociar los efectos reforzantes de una droga o de un reforzador natural (como la comida) a los estímulos contextuales que componen el espacio de la habitación donde se localiza el laberinto, así como al hecho de que las lesiones de la amígdala deterioran este aprendizaje. Por lo tanto, la amígdala tiene un papel primordial en la asociación de los efectos reforzantes de un estímulo con el contexto en que se ha administrado.

3. Modelos de evaluación de la búsqueda de novedad y el refuerzo y de sustancias con perfil ansiolítico.

En los siguientes puntos no se detallarán modelos específicos de adicción sino aproximaciones experimentales que parten de un eje vertebral común que relaciona los modelos animales para la evaluación de diferentes sustancias con posible perfil ansiolítico con aquellos relacionados con la búsqueda de la novedad y el refuerzo. Dentro de este amplio marco, se ha de tener pre-

sente que tanto las sustancias estimulantes como la cocaína o la anfetamina como algunos fármacos ansiolíticos aumentan la exploración del animal en diferentes pruebas. Algunos autores, han combinado teóricamente las bases cerebrales del refuerzo y de la adicción a diferentes sustancias con el principal eje implicado en la respuesta de estrés a largo plazo: el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HPA). Diferentes especies animales muestran conductas defensivas en respuesta a estímulos del ambiente que son percibidos como posibles amenazas para la propia integridad y supervivencia. Algunos autores sugieren que diferentes estados patológicos desadaptativos podrían conceptualizarse como la expresión inapropiada de conductas defensivas en un contexto donde no son necesarias, o bien en el contexto adecuado pero exagerando la reacción. Ya en los años ochenta del siglo XX, J. Gray sugirió que los estímulos ambientales podrían inducir estrés tanto en animales como en humanos. Uno de los aspectos clave del contexto ambiental es la novedad, dado que existe una tendencia natural a explorar (acercamiento) estímulos novedosos que es opuesta a la tendencia de evitarlos. Imaginemos la siguiente situación: colocamos a un animal en un recinto circular, amplio y fuertemente iluminado. El animal podría quedarse inmovilizado cerca de las paredes del recinto, defecando y orinando de manera continua, o bien podría explorar activamente el recinto, cruzándolo de un extremo al otro. En esta prueba se da un conflicto entre el miedo innato a exponerse al centro del recinto y la curiosidad que lo motiva a explorar el compartimiento. Diferentes paradigmas experimentales evalúan la relación entre las respuestas de acercamiento y de evitación, y para esto presentan una elección entre un ambiente que parece seguro para el animal (por ejemplo, un recinto oscuro, cerrado y pequeño) y un ambiente que es novedoso pero arriesgado (por ejemplo, un recinto iluminado, abierto y amplio). Otros estímulos que inducen estrés son aquellos que, en condiciones normales, serían catalogados como neutros pero que, en algunos casos, se interpretan como señales que tienen que evitarse debido a factores innatos (predisposición genética) o a las experiencias previas del sujeto (aprendizaje asociativo). De todas maneras, la respuesta de estrés y de ansiedad en animales de laboratorio es, probablemente, un constructo multidimensional que se puede valorar a partir de diferentes medidas, no siempre del todo concordantes. Algunos modelos evalúan la respuesta de los animales que son expuestos a un contexto ambiental novedoso. Normalmente, la novedad reduce la conducta exploratoria de los animales. Además, también se han utilizado para medir el nivel de conducta defensiva mostrado por los sujetos experimentales. Diferentes sustancias con un perfil ansiolítico son capaces de reducir las reacciones neofóbicas de evitación que pueden producir los estímulos novedosos en animales de laboratorio, incrementando, de esta manera, las conductas exploratorias.

3.1 Campo abierto.

Esta prueba consiste en evaluar la reacción de un animal experimental en un recinto amplio y muy iluminado, y registrar si éste explora de manera activa el recinto experimental o bien si se queda inmovilizado cerca de las paredes del mismo.



La prueba del campo abierto fue una de las primeras en utilizarse. Consiste en registrar las respuestas emitidas por un animal experimental colocado en un recinto como el que se observa en la fotografía.

Algunos autores han relacionado la ansiedad del animal con el número de defecaciones e inversamente con la actividad exploratoria desplegada dentro del contexto experimental. La administración de sustancias con un perfil ansiolítico hace que los animales exploren durante más tiempo el recinto y defequen menos. Se han seleccionado genéticamente ratas que presentan una respuesta de ansiedad alta en función de su ejecución en esta prueba. La utilización de esta prueba como modelo de ansiedad ha sido criticada, ya que es bastante inespecífica y, además, resulta difícil distinguir entre ansiedad y reactividad motora. Por ejemplo, existen fármacos que tienen efectos depresores motores sin ningún efecto ansiolítico. Además, la defecación también es un índice de la actividad del SNA que puede ser afectado por muchos parámetros no relacionados con la ansiedad. A pesar de sus problemas de interpretación, hoy en día el campo abierto es una de las pruebas más utilizadas en el campo de la psicofarmacología como una herramienta de *screening* inicial para estudiar el perfil conductual de un fármaco. La prueba, además, ha sufrido distintas modificaciones, como es el caso del “corredor circular” utilizado por equipos como el de Piazza y Le Moal para valorar el grado de actividad motora en ambientes nuevos que se interpreta

como un modelo animal del rasgo de personalidad en humanos denominado búsqueda de novedad (*novelty-seeking*).

Los animales que muestran un mayor grado de actividad motora en el corredor circular presentan una mayor reactividad hormonal en condiciones de estrés. A partir de la prueba del campo abierto, se desarrolló también otra prueba conceptualmente similar como es la “plancha de agujeros” (*holeboard*). Esta prueba consiste en una superficie amplia que contiene una serie de agujeros que el animal puede explorar. Parece que los fármacos ansiolíticos aumentan la exploración, independientemente de sus efectos sobre la actividad motora en la prueba. A pesar de que la especificidad farmacológica de la prueba no es total, se utiliza bastante en farmacología.

3.2 Laberinto elevado en cruz.

Esta prueba consiste en un laberinto en forma de cruz que se encuentra elevado a medio metro del suelo. Dos de los brazos del laberinto están cerrados por paredes y los otros dos se encuentran abiertos.



En la fotografía se muestra una rata en el laberinto elevado en cruz.

La primera vez que se coloca a un animal en el aparato, éste explora todas las zonas pero pasando la mayor parte del tiempo total en los brazos cerrados. La administración de sustancias con un perfil ansiolítico incrementa el tiempo que pasan los animales en los brazos abiertos y el número de entradas que realizan. De la misma manera que en el campo abierto, también se han seleccionado

genéticamente ratas de alta ansiedad en función de su ejecución en el laberinto elevado en cruz.

3.3 Caja de transición luz/oscuridad.

Esta prueba consiste en un recinto dividido en dos partes claramente diferenciadas: una se encuentra totalmente destapada e iluminada, y la otra tapada y a oscuras. Se coloca al animal en el recinto y se registran diferentes medidas conductuales: las transiciones entre los dos compartimientos, el tiempo de estancia en el compartimiento iluminado, la actividad motora en el compartimiento iluminado y la latencia de salida del compartimiento oscuro. Los ansiolíticos aumentan el tiempo de estancia y la actividad motora en el compartimiento iluminado.



En la fotografía se muestran los dos compartimentos de una caja de transición luz/oscuridad.

3.4 Prueba de interacción social

En esta prueba se evalúa la interacción social entre dos animales en un recinto experimental. Las respuestas de los sujetos dependen de factores ambientales como, por ejemplo, la familiaridad que tengan con el propio recinto o el grado de iluminación del mismo. La interacción social se reduce en contextos nuevos y en contextos fuertemente iluminados. Podemos anular esta reducción medi-

ante la administración de sustancias con un perfil ansiolítico. Habitualmente se controla también el grado de actividad motora producido por el fármaco en cuestión, para descartar “falsos positivos”. Por ejemplo, psicoestimulantes como la anfetamina o la cocaína aumentan el tiempo de interacción social pese a no ser sustancias con un perfil ansiolítico, sino más bien sustancias con un efecto inespecífico del incremento de la actividad motora.



En la fotografía se muestran el tipo de prueba que evalúa la interacción social entre dos ratas en un recinto experimental, teniendo en cuenta diferentes variables ambientales como la novedad de la pareja o la iluminación del recinto.

3.5 Paradigma del humano intruso.

Evalúa la conducta defensiva mostrada por un primate no humano en respuesta a la presencia de una persona que es percibida como un intruso, ya que representa una amenaza potencial para el animal. La prueba consiste en colocar un mono en una jaula de prueba durante treinta o cuarenta minutos y registrar su conducta. Durante la fase siguiente, se pasa por tres condiciones consecutivas: (1) dejar al mono solo en la jaula; (2) se le presenta al animal el perfil de una persona a 2,5 metros; y (3) se le presenta al animal la persona de tal manera que tenga contacto directo con su mirada. La presencia del humano genera una inhibición conductual en el animal, e incluso conductas agresivas si se mantiene el contacto con la mirada.

3.6 Paradigma del residente y el intruso.

Un aspecto que se ha utilizado como medida de las conductas defensivas es la agresión. Para estudiar la agresión, se puede utilizar el paradigma del residente y el intruso.



En el paradigma del residente y el intruso, se coloca una rata macho (intrusa) en la jaula de otra rata macho (residente), y se evalúan las respuestas agresivas de la rata residente (erguirse sobre las patas posteriores, ataques a la rata intrusa, etc.) y las respuestas defensivas de la rata intrusa (actitud de sumisión, inmovilización, lucha, etc.).

3.7 Separación maternal.

El periodo perinatal parece crítico para el desarrollo de conductas defensivas y estados emocionales normales en la vida adulta. Uno de los estímulos ambientales con mayor importancia sobre el desarrollo de los mamíferos son las interacciones de la madre con las crías. La privación maternal ha servido como paradigma experimental de estudio de diferentes endofenotipos de miedo y de conductas desadaptadas en la vida adulta, tanto en primates como en roedores. La privación maternal durante las fases tempranas del desarrollo puede provocar alteraciones a largo plazo en la regulación de las respuestas relacionadas con el miedo y la ansiedad, y aumentar las conductas defensivas e inducir un aislamiento social durante la vida adulta. Harlow y colaboradores pusieron de manifiesto que además de proporcionar alimento y cuidados, el contacto físico es necesario para un desarrollo emocional y social normal. En el procedimiento utilizado por Harlow para estudiar los efectos de la privación maternal, se pudo comprobar las preferencias de las crías de mono rhesus por una madre artificial de felpa en relación a una madre artificial metálica capaz de proporcionar alimento. Las crías preferían la madre de felpa, pese a que esta no les podía suministrar ningún alimento. Estudios neuroendocrinos en monos rhesus y ratas han mostrado que los efectos de la privación maternal podrán estar relacionados con una desregulación a largo plazo del eje HPA.

3.8 Condicionamiento de evitaci n activa de dos sentidos.

El perfil conductual mostrado por diferentes f rmacos de naturaleza depresora del sistema nervioso se puede resumir en tres grandes efectos:

1. Aumentan la conducta suprimida por el castigo.
2. Aumentan la resistencia a la extinci n y empeoran las tareas de discriminaci n.
3. Disminuyen las conductas neof bicas.

Al inicio del surgimiento de los modelos animales para evaluar el efecto de los f rmacos ansiol ticos, todos estos efectos se interpretaron en funci n de la teor a de Gray como una muestra de desinhibici n conductual.

El condicionamiento de evitaci n activa de dos sentidos (EV2), aunque se trata de una prueba que se ha utilizado mayoritariamente para evaluar los procesos de aprendizaje y memoria, algunos autores exponen que podr a ser un ndice muy til para analizar reacciones de ansiedad. Esta prueba se lleva a cabo en una c mara experimental con dos compartimentos (usualmente sin una separaci n f sica claramente delimitada), denominada caja a modo de lanzadera (del ingl s *shuttle-box*). En este paradigma de condicionamiento, los animales deben aprender que cada vez que se presente un est mulo espec fico (como una luz o un tono) tienen que cruzar al otro compartimiento o, de lo contrario, recibir n una descarga el ctrica en las patas. En esta prueba se da un conflicto entre las se ales de peligro y seguridad. No existe un compartimiento seguro y otro inseguro, sino que la respuesta correcta es cambiar (sea cual sea el compartimiento) de lado cada vez que aparezca el est mulo, independientemente de pasar al lado de la caja donde quiz haya recibido en ensayos previos una descarga el ctrica. Frente al conflicto, el animal ansioso no reacciona, mientras que la disminuci n de la ansiedad supuestamente incrementa la conducta de evitaci n. A partir de esta prueba, se han seleccionado gen ticamente ratas que presentan patrones de conducta de alta y de baja evitaci n (*roman high avoidance* y *roman low avoidance*, respectivamente). En funci n de la ejecuci n de los animales en esta tarea, podemos observar niveles altos y bajos de ansiedad en otras pruebas de condicionamiento. La administraci n de sustancias con perfil ansiol tico y la aplicaci n de otros procedimientos que reducen los niveles de ansiedad en animales de laboratorio (como, por ejemplo, la manipulaci n del animal por parte del experimentador -del ingl s

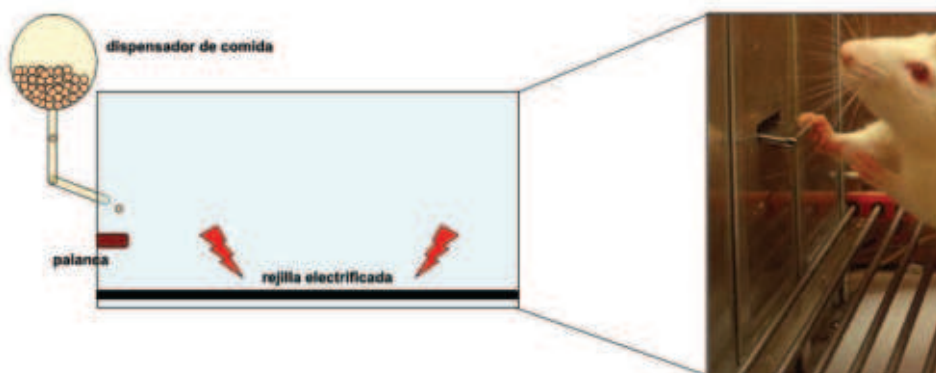
handling)- aumentan la ejecución de los animales en el condicionamiento de evitación activa de dos sentidos.



Prueba de condicionamiento de evitación activa de dos sentidos.

3.9 Prueba de Geller-Seifter.

Se trata de una prueba en la que se evalúan las reacciones de los animales bajo un paradigma de condicionamiento clásico en referencia a un conflicto de aproximación/evitación. Esta prueba consiste en entrenar a los animales en un condicionamiento instrumental en el que deben aprender, mediante un procedimiento de moldeamiento de la conducta por aproximaciones sucesivas, la relación entre la conducta de apretar una palanca y la administración de un refuerzo (una bola de comida). Después de la adquisición de una tasa estable de respuesta, los animales son nuevamente entrenados en la tarea en la que un estímulo inicialmente neutro (como una luz o un sonido) se convierte en estímulo discriminativo en el que cada vez que los animales aprieten la palanca no sólo recibirán la comida, sino también una leve descarga eléctrica en las patas. En otros periodos de la misma sesión no se presenta el estímulo, y la respuesta del animal tiene como consecuencia únicamente la presentación del refuerzo. Los animales responden en menor medida cuando el estímulo discriminativo está presente, ya que están bajo un conflicto de acercamiento hacia el refuerzo (la comida) y de evitación del castigo (la descarga).



Prueba de Geller-Seifter.

Un paradigma similar es el de la bebida castigada de Vogel, en el que a ratas sedientas se les deja libre acceso a una botella de agua, teniendo en cuenta que de manera periódica reciben una pequeña descarga eléctrica en el pitirrio de la botella. El descenso de la conducta de lamer el pitirrio de la botella es un índice utilizado de ansiedad y estrés. El efecto de los ansiolíticos, en estas condiciones, es aumentar la conducta consumatoria.

3.10 Inmovilidad condicionada.

La inmovilización es una respuesta defensiva muy usual en roedores. El animal, ante un estímulo que amenaza su integridad, se comporta como si estuviera congelado (del inglés *freezing*). Esta prueba se divide en dos fases. En la fase de condicionamiento, se entrena a un animal para que aprenda la asociación entre un estímulo inicialmente neutro (ya sea un estímulo contextual, como el recinto donde recibe el estímulo incondicionado, o un estímulo discreto, como una luz o un tono) y un estímulo incondicionado (por ejemplo, una descarga eléctrica en las patas) que provoca una respuesta de inmovilización. En la segunda fase, se mide el grado de inmovilización que presenta el animal como respuesta al estímulo condicionado. El grado de inmovilización condicionada que muestra el animal parece corresponder al nivel de ansiedad que experimenta al anticipar la llegada del estímulo amenazador.



Prueba de inmovilidad condicionada.

3.11 Aumento de la respuesta de sobresalto.

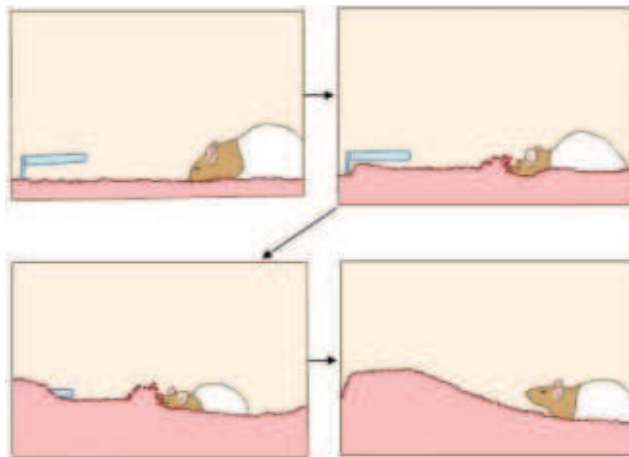
Otra prueba es el reflejo de sobresalto potenciado por el miedo. Hoy en día, existe un extenso debate sobre si realmente se está midiendo ansiedad o simplemente una respuesta de miedo. Se pone a una rata en un recinto con una plataforma unida a unos transductores que pueden registrar la presión que el animal ejerce. La administración de un sonido repentino causa una respuesta de sobresalto en el animal que se puede recoger con este sistema. Al inicio de la prueba, se entrena al animal para que asocie la presencia de una luz con la administración de una descarga eléctrica en las patas. Tras el condicionamiento, se realiza una fase de prueba en la que, en ausencia de la luz, se presenta un sonido repentino que produce una respuesta de sobresalto normal en el animal. Posteriormente, se mide esta misma respuesta de sobresalto al sonido, pero en presencia de la luz. En esta última condición, el animal ejecuta una mayor respuesta de sobresalto. El incremento observado en la magnitud de la respuesta de sobresalto sirve como índice del nivel de miedo o ansiedad experimentado por los animales. Diferentes sustancias han mostrado ser capaces de minimizar esta respuesta.



En este modelo animal, se entrena a los animales de laboratorio en un condicionamiento clásico en el que se asocia un estímulo inicialmente neutro (luz) con una pequeña descarga eléctrica. Se mide posteriormente la respuesta de sobresalto del animal ante un estímulo sonoro en condiciones de oscuridad. Después, en la fase de prueba, se administra el mismo estímulo sonoro pero en presencia del estímulo asociado a la descarga eléctrica (luz), y se observa un aumento de la respuesta de sobresalto.

3.12 Enterramiento defensivo condicionado

La prueba consiste en colocar un estímulo aversivo en la jaula del animal (como, por ejemplo, un dispensador de descargas eléctricas). Después de un único ensayo, el animal aprende que el estímulo (en un inicio novedoso) resulta una amenaza para su integridad, con lo cual realiza una conducta defensiva de enterramiento del mismo. Autores como Treit (1987) han demostrado que diferentes sustancias ansiolíticas reducen la cantidad de enterramientos defensivos condicionados y aumentan la latencia de la conducta de enterramiento.



Enterramiento defensivo condicionado.

4. Modelos psicogenéticos.

4.1 Modelos genoanulados.

Una aproximación experimental para estudiar los efectos conductuales de diferentes sustancias con un potencial efecto reforzante ha sido mediante la sobreexpresión y la subexpresión de determinados productos genéticos, por medio del uso de ratones transgénicos y genoanulados (*knockouts*). Se debe tener en cuenta que estos modelos se encuentran en un ámbito distinto de los comentados anteriormente, ya que cualquiera de estos últimos puede ser valorado en animales “normales” o en animales modificados genéticamente.

4.1.1 knockouts para evaluar la adicción y la búsqueda de novedad.

El sustrato nervioso del refuerzo se encuentra profundamente ligado con el sistema de neurotransmisión dopaminérgico. Las vías dopaminérgicas procedentes del área tegmental ventral que se dirigen al núcleo accumbens y la corteza prefrontal constituyen uno de los ejes vertebrales de la neuroquímica de la

adicción. Teniendo presente este aspecto, diferentes modelos animales se han centrado en genes cuya expresión genera la síntesis de sustancias de naturaleza enzimática o de receptores concernientes a este sistema de neurotransmisión. La mayor parte de estudios se han centrado en el sistema dopaminérgico relacionado con el consumo de cocaína. Se ha podido comprobar que existe una clara diferenciación funcional entre los receptores dopaminérgicos y el consumo de cocaína. De este modo, por ejemplo, el receptor D_1 parece estar implicado en la activación psicomotora, el receptor D_2 participa en el reconocimiento de estímulos discriminativos del consumo de cocaína y el receptor D_3 se encuentra implicado en la formación de asociaciones condicionadas al consumo de esta sustancia (Haile et al., 2007).

En relación a los receptores para cannabinoides, se ha podido comprobar que un modelo de animales *knock-outs* para el receptor CB_1 no parece aprender el paradigma de condicionamiento de lugar para el alcohol y para la nicotina. Asimismo, estos estudios han mostrado que los animales *knock-outs* para el receptor CB_1 presentan un menor consumo tanto de cocaína como de sustancias alcohólicas (Castaño et al., 2002; Thanos et al., 2002; Soria et al. 2005).

Otro modelo utilizado en la investigación se ha centrado en la inactivación genética de la tiroxina hidroxilasa (el enzima limitante de la biosíntesis de dopamina). De esta forma, se ha mostrado que ratones que presentan una inactivación de dicho gen continúan mostrando preferencias de tipo hedónico cuando se les da a escoger entre diferentes estímulos (Cannon y Palmiter, 2003; Robinson y col., 2005). Además estos animales también son capaces de aprender y de asociar claves relevantes con el refuerzo. No obstante, la presencia de la inactivación del gen de la tiroxina hidroxilasa impide que los animales que la padecen puedan utilizar la información relacionada con el refuerzo para motivar conductas dirigidas a metas (Robinson y col., 2005), es decir estos animales no pueden actuar en relación a sus preferencias. Un aspecto característico de los ratones *knockouts* para esta enzima es que parecen desarrollar compensaciones para la falta de dopamina. De este modo, estos animales necesitan administraciones intermitentes de L-dopa para poder sobrevivir. De igual forma, requieren ingentes cantidades de café para generar la activación conductual necesaria que les permita aprender diferentes tareas (Hyman y col., 2006). Esto demuestra que la dopamina, bajo ciertas circunstancias, no es necesaria para llevar a cabo un aprendizaje relacionado con el refuerzo.

Cabe destacar que algunos teóricos han vinculado los procesos adictivos con modelos de búsqueda de estímulos novedosos y de generación de conductas desadaptativas relacionadas con perfiles ansiosos (sobre todo, en el caso de algunas sustancias adictivas que afectan al sistema de neurotransmisión serotoninérgico). Partiendo de esta premisa se ha estudiado el sistema de neurotransmisión serotoninérgico. Se ha podido comprobar que los ratones *knockouts* que no expresan el receptor de la serotonina $5-HT_{1A}$ presentan un incremento de las reacciones de ansiedad en diferentes modelos experimentales. Por ejemplo, se

ha comprobado que estos ratones evitan los brazos abiertos del laberinto elevado en cruz y el centro del campo abierto.

Los ratones *knockouts* para el receptor de la serotonina 5-HT_{1B} muestran un descenso de las conductas relacionadas con la ansiedad en diferentes pruebas, además de mostrar una marcada conducta agresiva. En comparación con sujetos controles, los ratones que no expresan el receptor 5-HT_{1B} pasan más tiempo en el centro del campo abierto y exploran en mayor medida los objetos novedosos del entorno. Además, la deprivación maternal parece influir en menor grado en estos ratones. Sin embargo, no se han observado diferencias en algunos de los modelos de condicionamiento evaluados.

Por su parte, los ratones *knockouts* para el receptor de la serotonina 5-HT_{5A} muestran un aumento de la actividad exploratoria sólo en presencia de estímulos ambientales novedosos, mientras que los ratones *knockouts* para el receptor 5-HT₆ parecen presentar un incremento de respuestas de evitación de los ambientes arriesgados o aversivos.

Los ratones que sobre expresan el CRF muestran un perfil conductual caracterizado por una reducción de la exploración de ambientes novedosos y un decremento del tiempo que pasan en los brazos abiertos del laberinto elevado en cruz. No obstante, la delección del gen que codifica el CRF no parece disminuir las respuestas de miedo, estrés y ansiedad en los animales, probablemente debido a la existencia de otros mecanismos compensatorios.

Otro de los sistemas neuroquímicos que se han manipulado genéticamente para estudiar diferentes sustancias adictivas con efecto depresor del sistema nervioso ha sido el sistema del GABA. Se ha podido comprobar que los ratones *knockouts* que no expresan el gen de la isoforma del enzima GAD65 muestran un incremento de las respuestas de miedo y de ansiedad. Por ejemplo, estos animales pasan poco tiempo en los brazos abiertos del laberinto elevado en cruz o en el centro del campo abierto. Además, en la caja de transición de luz/oscuridad muestran una preferencia significativa por el compartimiento oscuro. Estos animales no responden a la administración de benzodiazepinas o barbitúricos, pero sí a la administración de agonistas directos del receptor GABA_A, como el muscimol.

Por otro lado, los ratones que no expresan el gen de la subunidad proteica γ_2 del complejo-receptor GABA_A no responden a las benzodiazepinas, pero sí a la administración de barbitúricos y de agonistas del receptor del GABA_A. Estos sujetos tienen la tendencia de interpretar las situaciones neutras como amenazantes. Los sujetos *knockouts* heterocigotos para esta condición (γ_2 +/-) pasan poco tiempo en los brazos abiertos de laberinto elevado o en el compartimiento abierto e iluminado de la caja de transición de luz/oscuridad. También muestran una disminución de la exploración de los objetos novedosos del ambiente, y un aumento de la respuesta de miedo condicionado. Es decir, son más ansiosos. Con referencia a la subunidad α_1 del complejo receptor GABA_A, también se han generado ratones transgénicos. En este caso, la modificación resulta al cambiar un único aminoácido de la secuencia proteica (la histidina por la arginina). Estos

animales no muestran diferencias significativas si los comparamos con sujetos controles en lo que respecta a sus reacciones emocionales en diferentes modelos, tanto etológicos como de condicionamiento. Sin embargo, el tratamiento con benzodiazepinas en estos animales muestra sus efectos ansiolíticos sin producir sedación, déficit de memoria o ataxia (efectos secundarios que se aparecen en los animales controles). Corroborando estos resultados, McKernan y su equipo han demostrado que los fármacos con un perfil benzodiazepínico que se unen al complejo-receptor GABA_A con subunidades α_2 , α_3 o α_5 (sin unirse a los receptores que tengan la subunidad α_1) tienen claros efectos ansiolíticos, sin presentar efectos secundarios como la sedación o la ataxia. Estos datos tienen interesantes aplicaciones terapéuticas.

4.2 Estudio de la adicción a través de la cría selectiva

En diferentes paradigmas experimentales dentro de la Psicología y la Neurociencia se ha utilizado la cría selectiva. En dicho contexto, este tipo de técnica consiste en cruzar individuos que presentan puntuaciones extremas en determinados rasgos conductuales o cognitivos. En el estudio de la adicción se han utilizado modelos de cría selectiva en relación a tres ejes vertebrales:

1. Los mecanismos metabólicos y funcionales (la tolerancia o el síndrome de abstinencia a una determinada sustancia).
2. El tipo de sustancia (heroína, cocaína, cannabinoides, benzodiazepinas, etc).
3. Los efectos de la sustancia (actividad motora, sensibilidad, analgesia, etc).

Siguiendo la clasificación de Crabbe y colaboradores (1999), y en relación a la sensibilidad inicial mostrada a la ingesta de alcohol algunos de los modelos utilizados en investigación han sido los siguientes:

1. ratas High vs Low Alcohol Sensitive (HAS vs LAS)
2. ratones Long vs Short Sleep (LS vs SS) –medidos según la duración del sueño–
3. ratones FAST vs LOW –medidos según la actividad motora–

En relación a la preferencia de alcohol en relación a otras sustancias:

1. ratones High vs Low Alcohol-Preferring (HAP vs LAP)
2. ratas Preferring vs Nonpreferring (P vs NP)
3. ratas ALKO Alcohol vs Nonalcohol (AA vs ANA)

Por lo que se refiere a diferentes aspectos metabólicos del alcohol:

1. ratones High vs Low Acute Functional Tolerance (HAFT vs LAFT) - medido según la ataxia inducida por la droga-
2. ratones High vs Low Ethanol Withdrawal (HW vs LW)
3. ratones Withdrawal Seizure-Prone vs Resistant (WSP vs WSR) - medido según las convulsiones durante la abstinencia-

En relación a la sensibilidad inicial a diferentes sustancias con perfil adictivo:

1. ratones Pentobarbital Long vs Short-Sleep Time (LST vs SST) - medido según la duración del sueño-
2. ratones Diazepam-Sensitive vs Resistant (DS vs DR) -medido según la ataxia inducida por la droga-
3. ratones Nicotine-Activated vs Depressed (NA vs ND) -medido según la actividad locomotora-
4. ratones Neuroleptic Responders vs Nonresponders (NR vs NNR)
5. ratones Cocaine Activity High vs Low (CAHI vs CALO) -medido según la actividad locomotora-

Este tipo de estudios genera un conjunto de datos que resultan muy útiles a la hora de analizar el perfil funcional de un determinado tipo de sustancia. De este modo, la comparación genética de dos líneas que presentan rasgos extremos opuestos (seleccionados por cría selectiva) es un paso crítico de cara a la identificación de las formas alternativas de los genes (alelos) implicados en la adicción. Por ejemplo, diferentes análisis genéticos de las líneas de animales SS y LS, seleccionadas en relación a la sensibilidad que muestran al alcohol, puso de manifiesto que un polimorfismo ubicado en el cromosoma 2 (polimorfismo A529T), involucrado en la síntesis de la subunidad α_4 de los receptores nicotínicos, se encontraba estrechamente vinculado con la acentuación del consumo de alcohol y de nicotina, además de estar relacionado

con la genesis del síndrome de abstinencia (Butt et al, 2003). Otros estudios han mostrado que esta región podrá tener una región pareja en el cromosoma 20 del ser humano (ver Robles, 2008).

4.3 Cepas consanguíneas.

Las cepas consanguíneas son aquellas líneas de animales obtenidos a través de la realización de cruces entre hermanos a lo largo de diferentes generaciones. El objetivo de este tipo de cruces es el de obtener animales que presenten un alto grado de homocigosis para los diferentes loci. Notar, que cuando las dos formas alternativas de un gen (alelos) de un determinado lugar (locus) de los cromosomas homólogos son iguales, hablamos de homocigosis.

En psicogenética se han utilizado de forma generalizada en investigación los ratones DBA/2 y los ratones C57BL/6. Estas dos cepas *inbred* muestran rasgos fenotípicos diametralmente inversos en relación a algunos aspectos. Se trata de animales con una variabilidad genética mínima dentro de cada cepa (homocigosis) y a su vez pueden compararse como si fueran dos líneas de cría selectiva (ya que los individuos de cada cepa presentan puntuaciones extremas opuestas en determinados rasgos conductuales o cognitivos). Estas dos cepas se han utilizado fundamentalmente en 4 ámbitos de estudio:

1. Aprendizaje y memoria.
2. Conductas exploratorias.
3. Ansiedad.
4. Susceptibilidad a la adicción.

Podemos decir que estos animales presentan puntuaciones diferentes en estas dimensiones y aspectos, siendo los ratones de la cepa C57BL/6 los que ostentan una mayor capacidad de aprendizaje, una merma exploración del entorno experimental, una tendencia más acusada a mostrar reacciones de miedo y ansiedad y una mayor susceptibilidad al consumo de sustancias adictivas. Diferentes estudios han analizado el genoma de estas dos cepas en relación a la susceptibilidad al consumo de sustancias adictivas. Por ejemplo, se ha podido comprobar que en el caso del alcohol existen genes críticos relacionados con la síntesis de receptores para la serotonina y la acetilcolina, sustancias enzimáticas involucradas en el metabolismo del alcohol y diversos canales iónicos im-

plicados con el proceso, en los cromosomas 1, 2, 4 y 10 (Rodríguez et al., 1995, Tarantino et al., 1998).

5. Técnicas de registro de neuronas.

Una forma de estudiar el refuerzo, la adicción y los procesos de aprendizaje relacionados es mediante el registro de neuronas en los circuitos críticamente implicados.

Uno de los procedimientos más utilizados ha sido el de registro de las neuronas dopaminérgicas en el área tegmental ventral en modelos que utilizaban primates no humanos (Hollerman y Schultz, 1998; Schultz 1998, 2000, 2006; Schultz y col., 1993). Por ejemplo, en los trabajos del grupo de investigación de Schultz en Cambridge, se entrenaba a los monos a esperar una cantidad determinada de zumo de frutas a un intervalo temporal fijo después de la administración de una clave sensorial. Estos autores mostraron que las neuronas dopaminérgicas presentaban un patrón de respuesta basal relativamente consistente (respuesta tónica). Sobrepuesto a dicho patrón se pudo comprobar la existencia de una breve ráfaga de respuesta fásica en la actividad de estas neuronas. El tiempo de la respuesta fásica estaba inicialmente determinado por la experiencia previa que tenían los sujetos experimentales con los refuerzos y con las relaciones que podían establecerse. Estos autores mostraron que la administración de un refuerzo de forma inesperada producía un incremento transitorio (respuesta fásica) en la respuesta de las neuronas dopaminérgicas. A medida que los sujetos experimentales aprendían que una señal predecía contingentemente la presencia de un determinado refuerzo de una magnitud determinada después de un intervalo temporal dado, no había un incremento en la respuesta dopaminérgica cuando el refuerzo estaba disponible. El refuerzo era lo que se esperaba y, por lo tanto, no había ningún error en la predicción que llevaba a cabo el animal. Cuando los sujetos aprendían que una clave predecía un refuerzo, las neuronas dopaminérgicas respondían si la clave se presentaba de manera inesperada antes de lo que habitualmente sería normal por las contingencias temporales previamente establecidas. De forma añadida, si una clave habitualmente predecía la administración de un refuerzo determinado, y éste era aplazado en su administración, se daba una supresión de la respuesta tónica de las neuronas dopaminérgicas en el momento que el refuerzo era esperado por el animal.

En definitiva, mediante el registro de las neuronas dopaminérgicas del sistema mesolímbico Schultz y colaboradores han demostrado que la actividad tónica de las neuronas dopaminérgicas constituye una señal de lo que se espera,

mientras que las r fagas f sicas constituyen una se al de error positivo en la predicci n del refuerzo (el refuerzo recibido es mejor del refuerzo que se esperaba). Por otro lado, estos autores tambi n han puesto de manifiesto que las pausas en la respuesta dopamin rgica constituyen una se al de error negativo en la predicci n del refuerzo (el refuerzo recibido es peor del refuerzo que se esperaba).

6. T cnicas de neuroimagen.

Desde un punto de vista metodol gico, la evaluaci n de la adicci n a sustancias de abuso mediante el uso de t cnicas de neuroimagen puede resultar complicada debido a diferentes factores. Algunos de los factores que han sido objeto de mayor discrepancia son: el curso temporal diferencial de los efectos de diferentes familias de drogas con un perfil adictivo y las respuestas vasoactivas que producen algunas sustancias.

Las t cnicas de neuroimagen se han utilizado para discriminar entre los diferentes estados de la adicci n: intoxicaci n, retirada, deseo (*craving*), expectaci n de la droga, anticipaci n, etc.

6.1 Intoxicaci n.

En relaci n a los efectos de intoxicaci n de las sustancias de abuso, se ha podido comprobar que la corteza prefrontal, la corteza orbitofrontal, la circunvoluci n cingulada y el n cleo accumbens parecen estar implicadas en dicho proceso. Estas estructuras se activan con la administraci n aguda de las drogas de abuso. De esta forma mediante la t cnica para evaluar cambios regionales en flujo sangu neo cerebral (rCBF), se ha podido comprobar que dichos cambios son m s pronunciados en la corteza prefrontal durante la intoxicaci n de marihuana, alcohol y nicotina. Por su parte se ha podido comprobar que la activaci n prefrontal derecha mostrada tras la administraci n de la droga se asocia con la euforia que experimenta el sujeto. Estudios de mapeo con resonancia magn tica funcional (fMRI) para medir la respuesta tipo BOLD han mostrado una activaci n de las regiones cingulada y prefrontal durante la intoxicaci n de nicotina o coca na. Dicha activaci n correlaciona con las propiedades reforzantes de las sustancias. Asimismo, la intoxicaci n a corto plazo, producida por la administraci n de una dosis nica parece estar acompa ada por un incremento

de la actividad dopaminérgica en varias regiones, en particular en el núcleo accumbens y la corteza frontal para la cocaína y el alcohol.

6.2 Abstinencia y retirada de la droga.

Tal como se ha especificado anteriormente, cuando se administra una sustancia durante un tiempo determinado, ésta produce una serie de compensaciones homeostáticas en el organismo. De esta forma, cuando se retira la droga se produce un estado caracterizado por un conjunto de síntomas que suelen ser opuestos a los efectos iniciales de la droga (por ejemplo, puede aparecer irritabilidad, disforia, un afecto muy negativo en el estado de ánimo, etc.). La gravedad de estos síntomas de abstinencia depende de la droga administrada, de la duración y del grado de exposición previo a la droga, así como de la velocidad con la que se elimina la sustancia del organismo. Muchas teorías de la adicción abogan por que la exposición a la droga produce cambios compensatorios en el sistema nervioso que contrarrestan los efectos de la droga y van produciendo tolerancia.

Se ha podido comprobar que en personas adictas a psicoestimulantes como la cocaína o las anfetaminas, en adictos al alcohol y en adictos a la heroína y otros opiáceos, durante la abstinencia del consumo de la sustancia de abuso parece haber una menor disponibilidad de los receptores D_2 o una disminución de la respuesta dopaminérgica en el núcleo accumbens. Estos valores anormalmente bajos pueden mantenerse a largo plazo después del último consumo realizado, incluso meses después. De forma añadida, esta disminución en los niveles del receptor D_2 en el estriado parece estar asociada a un menor metabolismo en la corteza cingulada anterior y en la corteza orbitofrontal. De hecho, mediante el uso de rCBF y de medidas en el metabolismo de la glucosa después de la última administración de cocaína se ha podido comprobar que durante la abstinencia se da una menor activación en la corteza prefrontal, orbitofrontal y cingulada anterior. Datos similares se han documentado con el alcohol.

6.3 Expectación y deseo de la droga.

En apartados posteriores se analizarán los principales aspectos relacionados con el aprendizaje y el refuerzo. Dentro de este ámbito de estudio, la expectativa de una persona adicta por la sustancia de abuso y el intenso deseo por la consecución de la droga (*craving*) ha recibido un reciente interés experimental

debido a que son dos aspectos que pueden encontrarse asociados con diferentes respuestas aprendidas.

Tal como veremos posteriormente, diferentes estructuras del lóbulo temporal parecen ser críticas para la asociación y para implementar los diferentes mecanismos de aprendizaje analizados. El hipocampo, toda la corteza que lo rodea (corteza parahipocámpica) y la amígdala se encuentran en la base del procesamiento de la información relacionada con el refuerzo. Dichas estructuras en conjunción con la activación de la corteza cingulada anterior y el circuito tálamo-corteza orbitofrontal parecen constituir el sustrato neuroanatómico subyacente al *craving*. Se ha podido comprobar en situaciones asociadas al *craving*, los sujetos muestran un nivel mayor de activación en la amígdala, en la circunvolución cingulada, en la corteza prefrontal dorsolateral y en la corteza orbitofrontal. En relación a los procesos de anticipación de una droga parece ser que están implicadas múltiples regiones.

Algunos teóricos sugieren que el trastorno obsesivo compulsivo (TOC) proporciona un paralelismo muy interesante con la adicción en relación a las estructuras neuroanatómicas implicadas. Por ello, en los últimos capítulos del libro se describirán los principales trastornos de ansiedad, intentando establecer las posibles relaciones y similitudes con la adicción a las sustancias de abuso.

6.4 Acción dopaminérgica.

Las investigaciones acerca de la acción dopaminérgica en el cerebro humano podrán ser llevadas a cabo mediante el uso de tomografía de emisión de positrones (PET) y mediante resonancia magnética funcional (fMRI). Dichas técnicas se utilizan para estudiar las conductas relacionadas con el refuerzo en sujetos pero con la pérdida de precisión temporal que tienen los registros invasivos electrofisiológicos que pueden llevarse a cabo en primates no humanos.

6.5 Desarrollo y curso de la adicción.

Existen múltiples evidencias experimentales que sugieren que en el curso de un proceso de adicción se dan una serie de cambios funcionales en la corteza prefrontal medial y orbitofrontal (Goldstein y Volkow, 2002; Kaufman y col., 2003; Paulus y col., 2005; Volkow y col., 1993; Volkow y Fowler, 2000). La administración aguda de psicoestimulantes genera un aumento significativo del metabolismo cerebral de la corteza orbitofrontal, de la corteza cingulada y de la

corteza prefrontal (Volkow y col., 1999). Por el contrario, sujetos adictos a la cocaína y el alcohol pero en un estado de desintoxicación muestran una reducción mayor en el metabolismo cerebral de la corteza orbitofrontal, de la corteza cingulada y de la corteza prefrontal (Volkow y col., 1993). Durante la exposición a estímulos que son capaces de elicitar craving en los sujetos experimentales se da una reactivación de la corteza orbitofrontal, de la corteza cingulada y de la corteza prefrontal y una activación de la amígdala (Childress y col., 1999). Efectos muy similares ocurren con la marihuana, el alcohol y la nicotina.

En definitiva, durante el proceso de adicción se da una disrupción funcional del sistema estriato-tálamo-cortical. Dicha alteración podría explicar algunos de los aspectos cardinales que definen la adicción: la compulsión, la perseveración y falta de control, etc. Durante el proceso de adicción se dan lugar una serie de cambios funcionales en regiones prefrontales, cinguladas y subcorticales (amígdala, estriado dorsal y ventral, etc.) que parecen sustentar las bases de la dependencia, la impulsividad y el deterioro en los procesos de toma de decisiones que muestran los sujetos adictos.

Llegados a este punto cabría preguntarse si fue antes el huevo o la gallina. Es decir, las alteraciones encontradas en los sujetos adictos en el circuito corteza orbitofrontal-corteza prefrontal preceden al inicio del consumo de la droga o son un resultado de los efectos de ésta.

Otro aspecto muy importante a tener presente es si los mecanismos neurobiológicos y los desequilibrios entre diferentes sustancias neurotransmisoras implicadas en el refuerzo y los sistemas de estrés (sistema de opiáceos endógenos, hormonas liberadas en situaciones de estrés, sistemas dopaminérgicos mesolímbico y mesocortical, etc.) podrían subyacer a la vulnerabilidad potencial al uso de la droga o bien ser un resultado de los efectos de su consumo. En relación a esta cuestión, existen evidencias experimentales que sugieren que la búsqueda compulsiva de una droga parece activar un complejo circuito que comprende al estriado ventral, al pálido ventral, al tálamo y a la corteza orbitofrontal. Algunos autores han sugerido que este circuito podría ser el sustrato de la vulnerabilidad al consumo de la droga (Koob y Lemoal, 2006).

Capítulo 4.

Mecanismos nerviosos de la adicción y el refuerzo.

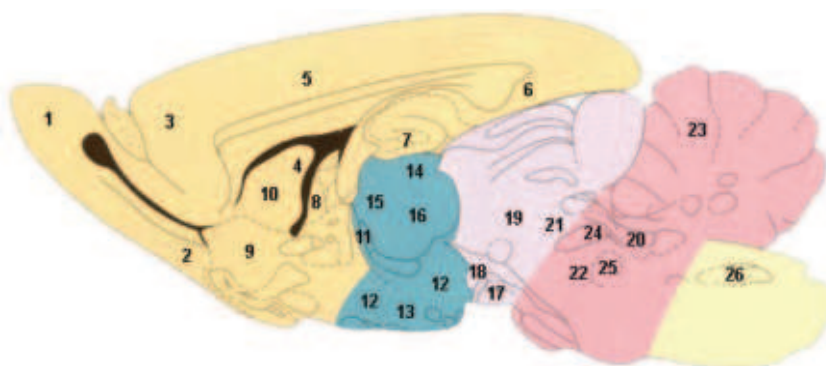
Bases neurales del refuerzo y la adicción

1. Introducción.

El refuerzo y la motivación son dos procesos de gran importancia biológica, ya que fomentan el bienestar y procuran la supervivencia de los individuos. En algunos casos, la conducta motivada forma parte de los procesos de homeostasis, actuando mediante sistemas de retroalimentación negativa para corregir desequilibrios internos. En otros casos, la conducta motivada no está controlada por la satisfacción de necesidades específicas, sino que se encuentra dirigida hacia estímulos externos que poseen propiedades intrínsecas incentivantes. En este sentido, un refuerzo se convierte en un objetivo implícito o explícito que puede incrementar (refuerzo positivo) o disminuir (refuerzo negativo) la frecuencia de la conducta, elicitando, por lo tanto, respuestas de acercamiento o de evitación (Ikemoto y Panksepp, 1999; Robbins y Everitt, 2003). Además, los refuerzos son capaces de inducir sentimientos subjetivos de placer y contribuir a la generación de emociones positivas, de tal forma que incluso los estímulos que los preceden quedan marcados, ya sea a través de mecanismos innatos o a través del aprendizaje, con un valor motivacional positivo. Esto sugiere que el procesamiento de la información reforzante puede ayudar a establecer un sistema de valores y de referencia para la toma de decisiones (Schultz, 2000). El cerebro puede utilizar la información reforzante para modular el aprendizaje y controlar aquellas conductas que están

reguladas por el conocimiento de las relaciones de causa-efecto entre una acción determinada y la consecución de una meta. Los estímulos reforzantes pueden mantener conductas aprendidas y prevenir su extinción. El grado del aprendizaje dependerá, entre otras cosas, de la discrepancia entre la ocurrencia del refuerzo y la predicción de ésta (Pearce, 1998; Schultz, 1998). Los individuos deben ser capaces de extraer la información reforzante de una gran variedad de estímulos y situaciones; información relativa a la presencia y al valor de los refuerzos para el sujeto, a su predictibilidad y accesibilidad, y a los costes asociados con su consecución (relación coste/beneficio). De esta forma, se podrá hablar de la detección y percepción de diferentes señales de refuerzo, de la expectativa de los refuerzos que parecen ser inminentes, así como del uso de la información sobre los refuerzos predichos para el control de la conducta en curso. Así, las neuronas que detectan la aparición de un refuerzo procesan la información sobre su valor motivacional y su identidad. Esta información podrá ayudar a crear representaciones neurales que permitan a los sujetos esperar refuerzos futuros acordes a la experiencia previa y adaptar su conducta a los cambios en las contingencias del propio refuerzo (Schultz, 2000).

La complejidad de las relaciones existentes entre los procesos de percepción, predicción y valoración de los estímulos con propiedades motivacionales parece requerir la existencia de múltiples estructuras cerebrales (Schultz, 2000). Debido a ello, en los últimos años se ha generado un creciente interés por el estudio del procesamiento neuronal del refuerzo. Diferentes aproximaciones experimentales (ya sean la lesión de determinadas estructuras cerebrales, la administración de fármacos y sustancias adictivas, las técnicas de neuroimagen e incluso la utilización de métodos fisiológicos como la microdialisis *in vivo*, la voltametría y la estimulación eléctrica del cerebro) han intentado determinar cómo se lleva a cabo este procesamiento y cuáles son las estructuras implicadas (Elliott y col., 2000; Fiorino y col., 1997; Robbins y Everitt, 1996; Robinson y Berridge, 1993; Wise y Hoffman, 1992; Young y col., 1992). Así, por ejemplo, se ha podido comprobar que la estimulación eléctrica de algunas localizaciones cerebrales puede ser reforzante para diferentes especies de animales (Rolls, 1999; Wise, 1996b), incluido el ser humano (Heath, 1963). El descubrimiento, llevado a cabo por J. Olds y P. M. Milner en 1954, de que las ratas podían aprender a realizar cualquier tipo de conducta contingente con la administración de la estimulación eléctrica de algunas regiones cerebrales, se convirtió en el punto de partida experimental de los estudios sobre la neurofisiología del refuerzo (para una revisión ver Olds, 1958). El fenómeno de autoestimulación eléctrica intracraneal (AEIC) se ha observado en todos los vertebrados estudiados (Rolls, 1975, 1999). En el caso de la rata, la autoestimulación eléctrica intracraneal se puede obtener en estructuras que conforman la quinta parte del volumen total de su cerebro, incluyendo localizaciones tan rostrales como el córtex prefrontal (CPF) y el bulbo olfatorio (BO) y tan caudales como el bulbo y el cerebelo (Yeomans, 1990).



Representación esquemática de las diferentes localizaciones anatómicas donde se puede obtener autoestimulación en el cráneo intracranial en el cerebro de ratona según Phillips y Fibiger (1989). **TELENCEFALO:** 1. Bulbo olfatorio, 2. Corteza prepiriforme, 3. Corteza prefrontal medial, 4. Órgano subfornical, 5. Corteza cingulada, 6. Corteza entorrinal, 7. Hipocampo, 8. Septum, 9. Núcleo accumbens, 10. Caudado-Putamen. **DIENCEFALO:** 11. Fmáx, 12. Hipotálamo lateral (haz prosencefálica medial), 13. Hipotálamo ventromedial, 14. Núcleo mediodorsal del tálamo, 15. Núcleo paraventricular del tálamo, 16. Núcleo central del tálamo. **MESELENCEFALO:** 17. Sustancia negra, 18. Vía tegmental ventral, 19. Sustancia gris periacueductal, 20. Núcleo mesencefálico del nervio trigémino, 21. Rafe dorsal, 22. Rafe medial. **METELENCEFALO:** 23. Cerebelo, 24. Puntos cerebelosos superiores, 25. Núcleo motor del nervio trigémino. **MIELENCEFALO:** 26. Núcleo del tracto solitario. Estructuras no mostradas: Corteza prefrontal sulcal, Globo pálido, amígdala y hipófisis.

La autoestimulación en el cráneo intracranial se ha convertido en un método muy útil, no únicamente para estudiar el sustrato nervioso del refuerzo (Easterling y col., 2000), sino también para analizar diversos procesos emocionales y cognitivos (Ikeda y col., 2001; Phillips y Fibiger, 1989; Nielsen y col., 2000). Dentro del propio paradigma experimental de la autoestimulación en el cráneo intracranial, los animales deben aprender la asociación entre una tarea operante y los efectos reforzantes de la administración de la estimulación en el cráneo contingente a la respuesta. Asimismo, deben recordar esta asociación para guiar su propia conducta y realizar respuestas selectivas hacia la palanca asociada con la autoestimulación en el cráneo intracranial, suprimiendo otras conductas. Por tanto, podemos establecer la idea que tanto en la adquisición como en el mantenimiento de la conducta de autoestimulación en el cráneo intracranial confluyen diferentes procesos, como el propio refuerzo y la motivación del incentivo, el aprendizaje y la memoria, la inhibición conductual e incluso la selección de una respuesta orientada a un fin. Desde el inicio del descubrimiento del fenómeno de la autoestimulación en el cráneo intracranial surgió la idea de que la estimulación en el cráneo cerebral reforzante podría activar los mismos circuitos que activaban los incentivos naturales, como la comida y el sexo (Wise, 1996b). A partir de este punto de vista, fueron surgiendo evidencias experimentales que mostraban la posible existencia de múltiples estructuras neurales subyacentes tanto al reforzamiento natural como a la estimulación en el cráneo cerebral (Olds y col., 1971). La

duda radicaba en si estas localizaciones anatómicas se organizaban en paralelo a través de múltiples circuitos de refuerzo (Phillips, 1984), o bien formaban un sistema único que interconectar a dichas localizaciones anatómicas de una forma seriada (Wise y Bozarth, 1984; Wise, 1996b). Inicialmente, se supuso que la autoestimulación eléctrica intracraneal era un fenómeno unitario localizado en algún sistema neural, y que sus propiedades eran las mismas con independencia del punto de estimulación. No obstante, evidencias posteriores pusieron de manifiesto que la estimulación reforzante del cerebro era un fenómeno extremadamente complejo que implicaba diferentes sistemas independientes (Milner, 1991; Phillips, 1984; Phillips y Fibiger, 1989; Robertson, 1989; Rolls, 1990).

Clásicamente se han identificado 4 sistemas que podrán considerarse como substratos independientes del refuerzo: el sistema del haz porsencefálico medial (HPM), un circuito originado en el córtex prefrontal, el sistema locomotor mesolímbico-estriatopalidalo-mesencefálico, y un circuito del cerebro posterior relacionado con la conducta refleja oral gustativa. En los siguientes apartados se revisarán estos sistemas haciendo un especial hincapié en la parte final del capítulo en los sistemas dopaminérgicos como el sustrato neural subyacente a la adicción.

2. Sistemas de refuerzo: ¿sustratos anatómicos independientes?

De los 4 sistemas de refuerzo que describiremos en este capítulo, el haz porsencefálico medial ha recibido mucha atención desde un punto de vista experimental. Este sistema está compuesto por un conjunto de axones dispuestos en un eje rostro-caudal desde el mesencéfalo hasta el prosencéfalo basal (PB). Este haz relaciona anatómicamente y funcionalmente diversas regiones del sistema nervioso donde puede obtenerse la conducta de autoestimulación eléctrica intracraneal (Rolls 1999), y es donde la conducta de autoestimulación eléctrica intracraneal presenta tasas más altas de respuesta y con mayor estabilidad a lo largo del tiempo (Ikemoto y Panksepp, 1999). La estimulación sostenida del haz porsencefálico medial puede elicitar un amplio rango comportamental dirigido a la conservación homeostática del medio interno, a la preservación de la especie y a la propia supervivencia del individuo. No está claro si muchas de estas conductas son resultado de la activación de sistemas neurales separados, o bien de la activación de un único sistema motivacional general (Nader y col., 1997). No obstante, el circuito neural subyacente a la autoestimulación eléctrica intracraneal del haz porsencefálico medial parece estar implicado en los efectos reforzantes de estímulos que ocurren de forma natural, así como en la selección adaptativa de conductas dirigidas a la consecución de fines de importancia bio-

lógica para el sujeto (Conover y Shizgal, 1994a, 1994b; Conover y col., 1994). El haz porsencefálico medial está formado por axones largos ascendentes y descendentes, que interconectan entre sí estructuras prosencefálicas y mesencefálicas, y por axones cortos que conectan regiones adyacentes. Se ha podido comprobar mediante técnicas de histofluorescencia que, en su trayectoria desde el tronco del encéfalo hasta sus proyecciones diencefálicas y telencefálicas, este haz contiene axones ascendentes dopaminérgicos, noradrenérgicos y serotoninérgicos (Nieuwenhuys y col., 1982). Las neuronas noradrenérgicas conectan mayoritariamente estructuras del hemisferio contralateral mientras que las neuronas dopaminérgicas mantienen una posición mayoritariamente ipsilateral (Fuxe y col., 1985). En referencia a las proyecciones descendentes, cabe destacar que son básicamente de naturaleza dopaminérgica (Bielajew y col., 1987), y que parecen estar muy relacionadas con la producción del efecto reforzante (Wise, 1980, Wise, 1996b). Estos axones descendentes se originan en su mayor proporción en el área septal, el hipocampo, la banda diagonal de Broca (BDB) y en las células circundantes de los islotes de Calleja (Phillips y Fibiger, 1989); aunque en menor proporción, también proceden del neocórtex, del núcleo accumbens, de la corteza piriforme, de la corteza olfatoria, de la corteza orbitofrontal, del núcleo del lecho de la estría terminal (BST), de la sustancia innominata (SI), del núcleo dorsomedial del hipotálamo y de los núcleos dorsomedial y paraventricular del tálamo (Gallistel y col., 1989; Glimcher y Gallistel, 1989; Nieuwenhuys y col., 1982; Rompré y Milliaresis, 1985; Stellar y Stellar, 1985). La mayoría de los haces descendentes convergen en el área preóptica del hipotálamo (AP) y en el hipotálamo lateral (Phillips y Fibiger, 1989), proyectando en mayor medida sobre el área tegmental ventral (Fuxe y col., 1985) y, de forma más reducida, sobre el núcleo interpeduncular, la sustancia gris central, la sustancia gris central mesencefálica, el núcleo mesencefálico del nervio trigémino, el núcleo cuneiforme, el locus coeruleus (LC), el núcleo ambiguus, el núcleo reticular lateral, el núcleo del tracto solitario (NTS) y sobre los centros autonómicos preganglionares del bulbo y de la médula espinal. El sustrato neural del haz porsencefálico medial ha sido considerado clásicamente como un sistema unilateral. Una consecuencia práctica de esta idea ha sido el hecho de utilizar frecuentemente el hemisferio contralateral como control para disociar los cambios específicos producidos por la estimulación eléctrica reforzante (Huston y col., 1987; Koob y col., 1978). Algunos datos han puesto de manifiesto interacciones interhemisféricas subyacentes a la estimulación eléctrica reforzante del haz porsencefálico medial (Mallette y Milliaresis, 1995). Estos autores proponen un modelo anatómico en el cual un número significativo de neuronas del haz porsencefálico medial envían sus proyecciones al hemisferio contralateral. De todas maneras, la expresión del gen *c-fos* se da predominantemente de forma unilateral. Se ha podido comprobar que la estimulación del hipotálamo lateral y del área tegmental ventral a lo largo del haz porsencefálico medial resulta altamente reforzante (Rolls 1975, 1999). Algunos autores han sugerido que el circuito anatómico crítico responsable de los efectos reforzantes de la activación del haz porsencefálico medial es el cons-

tituido por el hipotálamo lateral, el área tegmental ventral y el estriado ventral. Parece ser que este circuito crítico se origina en el área preptica medial (APM) y en el hipotálamo lateral, lugar de convergencia de las aferencias descendentes de este haz. Estos axones proyectan de forma ininterrumpida hasta sinaptar con estructuras dopaminérgicas mesencefálicas, entre las que destaca el área tegmental ventral. Los axones eferentes del sistema dopaminérgico mesolímbico conectan el mesencéfalo con el núcleo accumbens, estructura considerada como el destino final de este circuito (Yeomans, 1990). En los siguientes apartados se describirán con mayor detalle las características anatómicas y funcionales de estas estructuras. Como hemos visto hasta ahora, la mayoría de los haces descendentes del haz porsencefálico medial convergen en el hipotálamo lateral (Phillips y Fibiger, 1989). Anatómicamente, el hipotálamo lateral se puede dividir en 3 subregiones rostrocaudales que corresponden con los niveles hipotálamicos anterior (HL anterior), tuberal (HL tuberal) y mamilar (HL posterior). El hipotálamo lateral anterior es continuo con el área preptica lateral (APL) y está conectado medialmente con el área hipotálamica anterior y con las columnas descendentes del fórnix. Lateralmente se une a la sustancia innominata y a la amígdala. El hipotálamo lateral tuberal reemplaza al hipotálamo lateral anterior en el nivel tuberal y es bordeado lateralmente por el tracto óptico, la cápsula interna y, más caudalmente, por el núcleo subtalámico (NST). El núcleo tuberal se encuentra insertado en el hipotálamo lateral tuberal. Medial a la cápsula interna, se sitúan un grupo de largas neuronas que proyectan al córtex (núcleo magnocelular del hipotálamo lateral). A nivel del complejo mamilar, la parte tuberal del hipotálamo lateral es sustituida por el hipotálamo lateral posterior, el cual se origina caudalmente con el área tegmental ventral. El hipotálamo lateral posterior está limitado medialmente por el fórnix, el tracto mamilotalámico, y el área hipotálamica posterior y se encuentra separado dorsalmente del tálamo por la zona incierta y por los campos de Forel (Heimer y col., 1995).

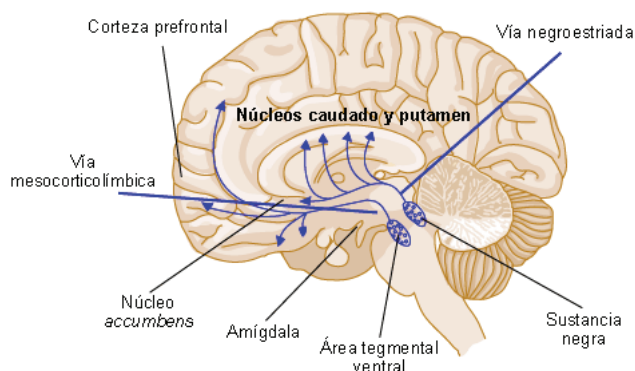
Las conexiones de la zona lateral del hipotálamo son extremadamente complejas, y, aunque está claro que las fibras del haz porsencefálico medial inervan una población importante de neuronas en esta zona (Millhouse, 1979), la mayor parte de sus aferencias no se han descrito de una forma clara (Heimer y col., 1995). Diferentes estudios de trazado anterogrado de axones han puesto de manifiesto la existencia de aferencias importantes al hipotálamo lateral desde zonas específicas de la amígdala, el septum y la formación hipocámpal. También se ha corroborado la existencia de aferencias a la zona lateral del hipotálamo desde regiones troncoencefálicas. Con este tipo de estudios, también se han podido demostrar la existencia de proyecciones difusas de la zona lateral del hipotálamo a la corteza cerebral, a la formación hipocámpal, a partes de la amígdala y del septum, a la SI, a núcleos talámicos, a las zonas periventricular y medial del hipotálamo, a numerosos grupos celulares del tronco del encéfalo y a la médula espinal. Así, por ejemplo, de las aferencias corticales provenientes del hipotálamo, la mayoría provienen del hipotálamo lateral (Saper, 1985). En referencia a las proyecciones del hipotálamo lateral a los núcleos talámicos, se ha podido comprobar que el hipotálamo lateral proyecta a la habúcula lateral, al núcleo paraventricular del tálamo, al núcleo reuniense, a la

zona incierta y a los núcleos intralaminares (Berk y Finkelstein, 1982; Saper y col., 1979; Simerly y Swanson, 1988; Swanson, 1976). Estos grupos celulares tal vez podrán servir de relevo a las proyecciones del hipotálamo lateral a la formación hipocámpal, amígdala, septum, córtex prefrontal y núcleo accumbens. Asimismo el hipotálamo lateral también envía proyecciones a amplias regiones troncoencefálicas y muchas de estas conexiones son bidireccionales. Estas regiones troncoencefálicas incluyen a los núcleos de relevo de la información sensorial visceral dirigida al prosencéfalo como el núcleo del tracto solitario y el núcleo parabraquial, y a los núcleos involucrados en la mediación de los mecanismos de control somatomotor, como el área tegmental ventral y la sustancia negra (SN), la sustancia gris periacueductual (SGP), la región motora mesencefálica, el locus coeruleus y varios núcleos del rafe (Saper y col., 1979; Swanson, 1976). Finalmente destacar, que el hipotálamo lateral envía proyecciones directas a la médula espinal distribuidas de tal manera que pueden modular los mecanismos espinales sensorial, motor y autónimo (Hosoya y Matsushita, 1983).

Funcionalmente, diversos trabajos experimentales han relacionado el hipotálamo lateral con la regulación del estado conductual y los mecanismos de arousal cerebral (Swanson, 1987; Swanson, 2000). De este modo, se ha podido comprobar que la estimulación del haz prosencefálico medial a nivel del hipotálamo lateral además de elicitar conductas de acercamiento apetitivo, conductas consumatorias y de ser reforzante en sí misma, es capaz de inducir activación cortical (Ikemoto y Panksepp, 1999). Diversos autores han sugerido que ciertas variables contextuales pueden moldear las manifestaciones conductuales inducidas por un arousal artificial (autoestimulación eléctrica intracraneal del hipotálamo lateral), y que este, a su vez, parece ser un sistema de control conductual funcionalmente unitario (Valenstein y col., 1970). Así, se ha podido comprobar que la inducción de arousal mediante la autoestimulación eléctrica intracraneal del hipotálamo lateral parece facilitar las tendencias conductuales incondicionadas de búsqueda y anticipación de refuerzos en el ambiente (Panksepp, 1981, 1998). La actividad de este sistema hipotalámico podría expresarse en la elaboración de expectativas y en la generación de estados de vigilancia íntimos, así como en la activación de tendencias conductuales de acercamiento a estímulos determinados y de exploración del ambiente, ejerciendo una modulación importante de las funciones cognitivas y de los sistemas sensoriomotores (Panksepp, 1981).

Mogenson y colaboradores (1980) sugirieron que diversas estructuras localizadas a lo largo del haz prosencefálico medial podrían ser esenciales para el desarrollo de conductas de búsqueda de diferentes tipos de refuerzos, y de conductas de evitación de estímulos que pudieran entorpecer la adaptación y la supervivencia del sujeto, siendo el núcleo accumbens el componente clave principal de este interfaz neural entre los sistemas límbico y motor. Anatómicamente, el núcleo accumbens se puede dividir en 2 subregiones claramente diferenciadas en sus conexiones (German y Manaye, 1993; Heimer, y col., 1991; Zahm y Heimer, 1992): la parte ventromedial (*shell* en inglés) y la parte dorsolateral (*core* en inglés). La región ventromedial del núcleo accumbens

env a proyecciones eferentes a la zona ventromedial del p lido ventral (PV), al BST, al n cleo amigdaloides central, al rea sublenticular, al rea pre ptica lateral, al hipot lamo lateral, al n cleo entopeduncular (EP), al rea tegmental ventral, a la sustancia negra *pars compacta* (SNc) mediodorsal, a la formaci n reticular mesopontina y a la sustancia gris periacueductual (Ikemoto y Panksepp, 1999). La parte dorsolateral del n cleo accumbens env a proyecciones eferentes a la zona dorsolateral del p lido ventral, al n cleo entopeduncular, a la parte lateral del rea tegmental ventral y a la sustancia negra (Ikemoto y Panksepp, 1999). Hay que destacar que esta divisi n anat mica entre la subregi n ventromedial (*shell*) y la subregi n dorsolateral (*core*) se da en las tres cuartas partes del n cleo, en la parte m s rostral se puede localizar el denominado polo rostral (Heimer y col., 1995). El n cleo accumbens recibe importantes aferencias dopamin rgicas de neuronas cuyos somas se encuentran localizados en la regi n ventromedial del mesenc falo (A10), principalmente de aquellas ubicadas en el rea tegmental ventral (Moore y Bloom, 1978; Ikemoto y Panksepp, 1999). El rea tegmental ventral, por su parte, recibe aferencias prosencef licas del c rtex prefrontal, del n cleo accumbens, del BST, de la banda diagonal de Broca, de la SI, del rea pre ptica lateral y del hipot lamo lateral (Oades y Halliday, 1987; Phillipson, 1979). Asimismo recibe proyecciones troncoencef licas de los col culos superiores, de la sustancia negra, del rafe dorsal, del n cleo parabraquial y del n cleo dentado del cerebelo. Aunque las sinapsis dopamin rgicas en el n cleo accumbens y en el complejo caudado-putamen muestran similitudes en las organizaciones citoarquitect nicas, estas regiones reciben aferencias y eferencias diferentes (Heimer y col., 1995). Esta diversidad de conexiones anat micas parece ser la causa de las diferencias funcionales ente ambas regiones, incluyendo las referentes a los efectos relacionados con el refuerzo, claramente dependientes de circuitos dopamin rgicos donde participa el n cleo accumbens, y no otros terminales dopamin rgicos como los localizados en el estriado dorsal (Broekkamp, y col., 1975; Cador, y col., 1991; Carboni y col., 1989; Carr y White, 1986). Es posible concluir que las neuronas del rea tegmental ventral parecen tener las propiedades anat micas y fisiol gicas ideales para codificar c mo una determinada se al puede llegar a guiar la adquisici n de la informaci n relevante para la consecuci n de metas que resultan de gran importancia para un organismo (Miller, 2000). Inicialmente, las neuronas del rea tegmental ventral se activan ante la presentaci n de refuerzos no predecibles (Mirenowicz, y Schultz, 1994,1996). Con la experiencia, stas neuronas se activan ante las claves que predicen el refuerzo y no ante los propios refuerzos (Schultz y col., 1993; Schultz y Dickinson, 2000). Estas respuestas neurales disminuyen con la experiencia, posiblemente debido a que puedan trasladarse al contexto ambiental inicial que predec a la aparici n del refuerzo (Schultz, 1998). Las neuronas del rea tegmental ventral son tambi n inhibidas cuando un refuerzo esperado es suprimido (Hollerman y Schultz, 1998); esto codifica el grado por el cual un refuerzo, o una clave que predice un refuerzo, puede llegar a resultar sorprendente (Miller, 2000).

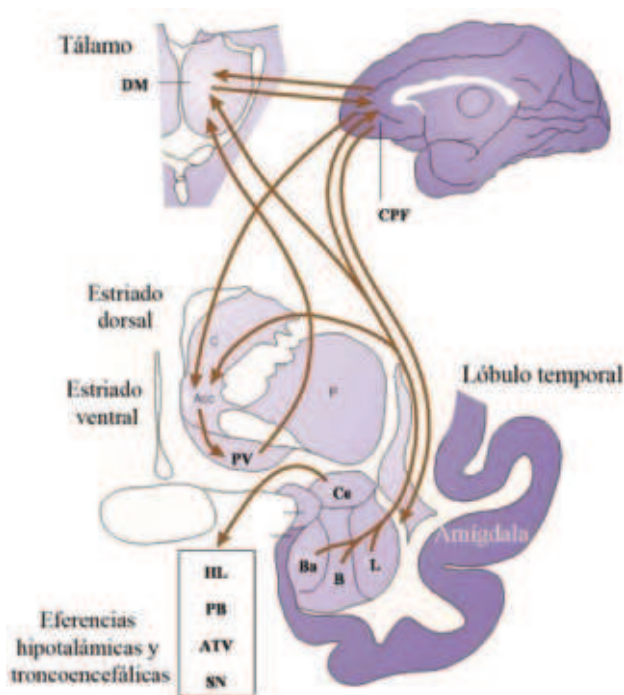


Representación del sistema de neurotransmisión dopaminérgico. Para el refuerzo parece ser crítica la vía mesocorticolímbica, a pesar de que existen algunas evidencias experimentales que también incluyen al estriado dorsal y las proyecciones provenientes de la sustancia negra. Tal como se puede comprobar en la figura, el área tegmental ventral proyecta fundamentalmente sobre el núcleo accumbens, la amígdala y la corteza prefrontal.

Para el estudio electrofisiológico de este circuito del refuerzo, se ha utilizado en gran medida la estimulación eléctrica de sus fibras, sobre todo la autoestimulación eléctrica intracraneal. De forma añadida, gran parte de la investigación del substrato nervioso del refuerzo ha ido dirigida hacia la identificación del sistema directamente activado por la autoestimulación eléctrica intracraneal del haz porsencefálico medial (Gallistel y col., 1981; Shizgal, 1989; Shizgal y Murray, 1989; Yeomans, 1988). Diferentes trabajos han aportado evidencias que sugieren que, como mínimo, algunas de las neuronas directamente activadas por la autoestimulación eléctrica intracraneal se localizan en el prosencéfalo basal (Arvanitogiannis y col., 1996a; Murray y Shizgal, 1996b). Tal como hemos visto, el haz porsencefálico medial se caracteriza por un gran solapamiento entre las vías que proporcionan las aferencias y aquellas que proporcionan las eferencias a este complejo haz axonal, dificultando el estudio de las relaciones existentes entre un determinado efecto conductual, como es el caso de la autoestimulación eléctrica intracraneal, y una población neuronal concreta. De todas maneras, diferentes trabajos psicofisiológicos parecen demostrar que las neuronas directamente activadas por la autoestimulación eléctrica intracraneal del haz porsencefálico medial son pequeñas [0.3 y 1.5 μm] (Milner, 1991; Rompré y Shizgal, 1986; Stellar y Stellar, 1985; Stellar, 1990; Yeomans, 1990), con axones mielinizados (Bielajew y Shizgal, 1982b), con perodos refractarios cortos (Bielajew y Shizgal, 1982b, 1986; Murray y Shizgal, 1996b, 1996c; Yeomans, 1975, 1979), con velocidades de conducción relativamente rápidas (Bielajew y Shizgal, 1982a, 1986; Murray y Shizgal, 1994, 1996b, 1996c; Shizgal y col., 1980), descendentes hacia el mesencéfalo (Bielajew y Shiz-

gal, 1986; Boye y Rompr , 1996; Flores y col., 1997; Lepore y Franklin, 1996) y asim tricas (Gallistel y col., 1985). Gallistel y colaboradores (1996) han propuesto que estas neuronas podr an ser bipolares, y que podr an estar extensivamente colteralizadas, adem s de localizarse (tanto el soma como la mayor a de sus terminales) en una posici n caudal al haz porsencef lico medial diencef lico. En relaci n a las diferentes poblaciones axonales se ha podido identificar diferentes perodos refractarios. Por ejemplo, en los axones amiel nicos dopamin rgicos los perodos encontrados han ido de 1.2 a 5 mseg. Por su parte, en los axones miel nicos sensibles a la atropina los perodos refractarios se han encontrado en rangos que van desde los 0.4 hasta los 0.8 mseg (los insensibles a la atropina aumentan el rango hasta los 1.2 mseg). En general, existe un acuerdo bastante un nime sobre las propiedades electrofisiol gicas de las neuronas activadas directamente mediante la autoestimulaci n el ctrica intracraneal (Shizgal y Murray, 1989), no obstante la localizaci n de los somas y la morfolog a de sus axones es, hoy por hoy, materia de controversia (Gallistel y col., 1996; Malette y Miliaressis, 1995). Aunque la autoestimulaci n el ctrica intracraneal del haz porsencef lico medial parece deberse a la activaci n de un haz que transcurre entre el hipot lamo lateral y el rea tegmental ventral (Murray y Shizgal, 1996c; Shizgal y col., 1980), tambi n se ha podido comprobar la existencia de un segundo sistema de axones de perodos refractarios largos que se activa a intensidades de corriente elevadas, y que posee unas propiedades de excitabilidad propias de los axones de las c lulas dopamin rgicas mesencef licas del haz porsencef lico medial (Yeomans, 1990, Murray y Shizgal, 1994). Estos datos apoyan la posibilidad de que las neuronas dopamin rgicas formen parte del conjunto de fibras directamente activado por la autoestimulaci n el ctrica intracraneal (Murray y Shizgal, 1994). No obstante, no existen evidencias concluyentes a favor de que las neuronas dopamin rgicas constituyan el componente cr tico de las fibras directamente activadas por la autoestimulaci n el ctrica intracraneal (Miliaressis y col., 1991). Por otro lado, tambi n se ha podido comprobar la existencia de una v a m s caudal, ubicada entre el tegmento ventral y el rafe dorsal que podr a contener algunos de los axones directamente estimulados con la autoestimulaci n el ctrica intracraneal del haz porsencef lico medial (Yeomans, 1990). Una de las estructuras que podr a dar origen a las fibras directamente activadas por la autoestimulaci n el ctrica intracraneal del haz porsencef lico medial es la am gdala. Anat micamente, esta estructura da lugar a las fibras descendentes del haz porsencef lico medial y se encuentra ampliamente conectada con el hipot lamo lateral (Pitk nen, 2000). Concretamente, se ha descrito que el hipot lamo lateral est conectado rec procamente con el n cleo basal, el n cleo central, el n cleo medial, el n cleo cortical anterior y el c rtex periamigdalino (Pitk nen y col., 1997; Jolkkonen y Pitk nen, 1998). De la misma forma, el hipot lamo lateral env a proyecciones al rea am gdalohipocampal y al n cleo cortical posterior, y recibe aferencias del n cleo del tracto olfactorio lateral (Pitk -

nen, 2000). Diferentes estudios electrofisiológicos han puesto de manifiesto que muchas de las neuronas amigdalinas poseen características electrofisiológicas similares a las mostradas por las fibras directamente estimuladas por la autoestimulación elctrica intracraneal del haz porsencefálico medial (Hunt y McGregor 1998). Incluso existen evidencias que sugieren que la amígdala podría participar en la activación del circuito del refuerzo del haz porsencefálico medial (Rolls, 1999). Además, la amígdala se encuentra funcionalmente implicada en el aprendizaje de asociación entre estímulos y refuerzos (Baxter y Murray, 2000, 2002; Easton y Gaffan, 2000; Rolls, 1999, 2000). No obstante, a pesar de que la estimulación concurrente del hipotálamo lateral aumenta las tasas de autoestimulación elctrica intracraneal elicitadas desde la amígdala, se ha podido comprobar que las lesiones electrolíticas de esta estructura no han mostrado tener efectos importantes sobre la autoestimulación elctrica intracraneal del hipotálamo lateral (Warczynski y col., 1990).



Representación de las relaciones anatómicas del complejo basolateral y del núcleo central de la amígdala en primates no humanos. Según Baxter y Murray (2002), cada uno de los núcleos del complejo basolateral proyectan directamente sobre el núcleo accumbens. Además, el complejo basolateral está recíprocamente conectado con el corteza prefrontal orbital y medial. El núcleo central de la amígdala proyecta a numerosas estructuras del haz porsencefálico medial. Acc: núcleo accumbens; B: núcleo basal de la amígdala; Ba: núcleo basal accesorio de la amígdala; C: caudado; Ce: núcleo central de la amígdala; CPF: corteza prefrontal; DM: núcleo dorsomedial del tálamo; HL: hipotálamo lateral; L: núcleo lateral de la amígdala; P: putamen; PB: prosencéfalo basal; PV: núcleo ventral; SN: sustancia negra.

Otras estructuras que se han sugerido como el origen de las fibras responsables del efecto reforzante producido por la autoestimulación del núcleo intracraneal del haz porsencefálico medial han sido el núcleo dorsal del hipotálamo (Robertson, 1989; Rompré y Boye, 1989; Rompré y Miliaressis, 1985), las neuronas de la banda diagonal de Broca (Gallistel y col., 1985; Phillipson, 1979; Rompré y Shizgal, 1986), el lecho de la estría terminal (Phillipson, 1979; Rompré y Shizgal, 1986; Shizgal y Murray, 1989), el área preoptica medial (Gallistel y col., 1985; Swanson, 1976), e incluso las propias neuronas intrínsecas de la vía del haz porsencefálico medial (Stellar y Neeley, 1982; Swanson, 1976), tanto a nivel del área preoptica lateral (Huston y col., 1987; Murray y Shizgal, 1996a, 1996b; Rompré y Shizgal, 1986; Waraczynski, 1988), como a nivel del hipotálamo lateral (Nassif y col., 1985). Tampoco se puede descartar el posible papel funcional de las vías mesencefálicas caudales del haz porsencefálico medial en el origen de los axones responsables del efecto reforzante de la autoestimulación del núcleo intracraneal. De este modo, se ha demostrado que después de la lesión del núcleo pedunculopontino tegmental (PPTg) se altera el efecto reforzante de la autoestimulación del núcleo intracraneal del haz porsencefálico medial (Lepore y Franklin, 1996; Waraczynski y Shizgal, 1995). En resumen, parece ser que el origen de las fibras responsables del efecto reforzante de la autoestimulación del núcleo intracraneal del haz porsencefálico medial está constituido por diversas localizaciones a lo largo de la trayectoria de las fibras que unen el área preoptica lateral y la sustancia gris periacueductual, incluyendo a estructuras como la amígdala, la zona hipotálamica anterior, las neuronas intrínsecas de la propia vía, así como otros núcleos mesencefálicos. Además, las conexiones interhemisféricas en esta vía también podrán constituir un elemento de gran importancia en el sustrato nervioso directamente activado por la autoestimulación del núcleo intracraneal (para una revisión ver Malette y Miliaressis, 1995).

En relación a la activación cerebral de este circuito, diferentes trabajos experimentales, mediante la técnica de la 2-dexosiglucosa (2-DG), han observado que el patrón de cambios en la actividad metabólica asociada a la estimulación del núcleo intracraneal de las diferentes partes del haz porsencefálico medial es muy similar (Gallistel y col., 1985; Stellar, 1990; Yeomans, 1982). No obstante, parecen existir diferencias en los patrones de activación metabólica del área tegmental ventral y de la sustancia negra *pars compacta* (Porrino, 1987 cfr Stellar, 1990). De todas maneras, la estimulación de estas últimas localizaciones activa, de forma similar a como lo hace la autoestimulación del núcleo intracraneal del haz porsencefálico medial, ciertas zonas cerebrales como el núcleo accumbens y el septum lateral (Stellar, 1990). De cualquier modo, si comparamos la autoestimulación del núcleo intracraneal del área tegmental ventral/sustancia negra *pars compacta* y la autoestimulación del núcleo intracraneal del haz porsencefálico medial, en el primer caso se pueden producir cambios metabólicos en los dos hemisferios, mientras que la autoestimulación del núcleo intracraneal del haz porsencefálico medial sólo produce cambios ipsilaterales en estructuras como el septum, el BST, el área preoptica medial y el hipotálamo lateral (Gallistel y col., 1985). Bielajew y Harris (1991), utilizando el método histoquímico de la citocromo oxidasa, han encontrado asimetrías metabólicas resultantes de la estimulación del

hipotálamo lateral, principalmente en el núcleo accumbens y en el septum lateral. Por otro lado, se ha podido comprobar que 1 hora de autoestimulación eléctrica intracraneal del hipotálamo lateral administrada consecutivamente durante 10 días genera cambios en la actividad del enzima glucógeno fosforilasa (enzima que regula el proceso de glucógeno lisis y que parece estar relacionado con los niveles centrales de glucógeno y con la actividad cerebral general) en la banda diagonal de Broca, en el caudado y en la hipófisis (Konkle y col., 1999).

La expresión neural de *Fos*, el producto proteico del proto-oncogen *c-fos*, se ha utilizado como un marcador de alta resolución para la selección de las vías polisinápticas en el sustrato nervioso del refuerzo. El gen *c-fos*, es un miembro de un pequeño grupo de genes denominados “immediate early genes”, y se expresa de forma rápida en neuronas en respuesta a una gran variedad de cambios fisiológicos y patológicos (para una revisión ver Hughes y Dragunow, 1995). Esta técnica inmunohistoquímica de expresión neural de *Fos* se ha combinado con otros métodos adicionales de tinción para proporcionar información acerca de la morfología, proyecciones y características neuroquímicas de las células activadas mediante la autoestimulación eléctrica intracraneal. No obstante, se ha de ir con cautela debido a que la interpretación de los resultados de la expresión de *Fos* viene determinada por 3 factores fundamentales que deben tenerse en cuenta:

- (1) Este método inmunohistoquímico no puede distinguir entre neuronas relacionadas con el efecto reforzante de la autoestimulación eléctrica intracraneal del resto de neuronas estimuladas (Arvanitogiannis y col., 1996a).
- (2) La inducción de la proteína *Fos* podrá ocurrir tanto en las neuronas activadas transinápticamente como en las neuronas activadas antidinámicamente (Sagar, y col., 1988). Por lo tanto, la población de células marcadas mediante esta técnica podrá incluir a las células activadas directamente por la autoestimulación eléctrica intracraneal del haz porsencefálico medial, a las neuronas pertenecientes a otros estadios del circuito relacionado con el refuerzo y a las neuronas relacionadas con otras funciones. Diversos estudios han mostrado la inducción nuclear de la proteína *Fos* en estructuras cuya lesión no disminuye los efectos reforzantes de la autoestimulación eléctrica intracraneal (Johnson y Stellar, 1994b; Waraczynski, 1988; Waraczynski y col., 1990).
- (3) Es posible que las fibras directamente activadas no expresen *Fos* en respuesta a la estimulación reforzante del haz porsencefálico medial. Por tanto, el no observar expresión del gen *c-fos* en una estructura no quiere decir que dicha estructura no forme parte del sustrato directamente activado mediante la autoestimulación eléctrica intracraneal.

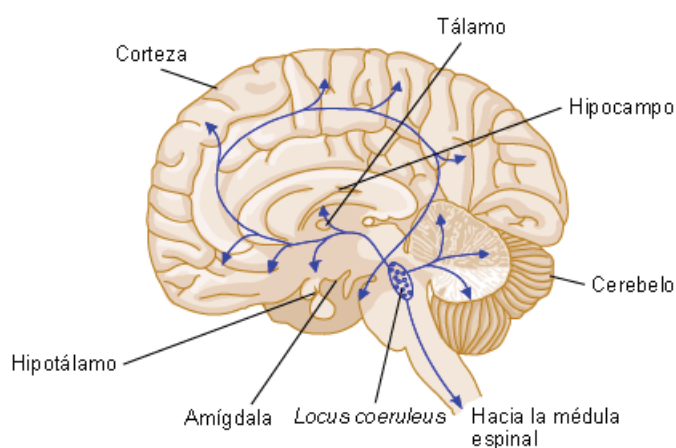
No obstante, la técnica inmunohistoquímica de la expresión del gen *c-Fos* ofrece ventajas significativas sobre otros métodos usados previamente en el estudio electrofisiológico de la autoestimulación eléctrica intracraneal del haz porsencefálico medial. De este modo, comparando esta técnica con la autoradi-

ografía de la 2-Desoxiglucosa, la expresión de *c-fos* proporciona un patrón de activación con una resolución mayor que la proporcionada por la técnica de 2-Desoxiglucosa (Gallistel y col., 1985; Porrino y col., 1984). Ambos tipos de técnicas parecen describir la actividad en los contactos sinápticos excitatorios, no obstante la técnica de expresión de *c-fos* parece reflejar mejor la activación antidrómica de los somas (Arvanitogiannis y col., 1996a). Existen múltiples evidencias experimentales que muestran que muchas de las estructuras localizadas a lo largo del haz prosencefálico medial expresan la proteína *Fos* después de la autoestimulación eléctrica intracraneal, de forma especial en el hemisferio ipsilateral al electrodo de estimulación. Estos datos concuerdan con los estudios basados en el método de la 2-Desoxiglucosa, dado que este último ha mostrado que muchas de las neuronas que unen regiones mesencefálicas y prosencefálicas se activan tanto durante la autoestimulación eléctrica intracraneal del hipotálamo lateral, como durante la autoestimulación eléctrica intracraneal del área tegmental ventral. Desafortunadamente, debido a la amplia zona de activación que producen este tipo de técnicas, ni los estudios de *c-fos* ni de 2-Desoxiglucosa pueden explicitar, por sí mismos, la localización anatómica de las neuronas responsables del efecto reforzante de la autoestimulación eléctrica intracraneal del haz prosencefálico medial (Nakahara y col., 2001).

Trabajo	Localización electrodo de AEIC	Zonas activadas	Método utilizado
Arvanitogiannis y col., 1996a	HL	Acc, Amígdala, APL, APM, <i>claustrum</i> , estriado dorsal, HL, BST, PV, septum y SI.	<i>Fos</i>
Arvanitogiannis y col., 1997	HL	ATV, HL posterior, núcleo arqueado, núcleo parabrachial, LC, rafe dorsal, PPTg, SGP.	<i>Fos</i>
Flores y col., 1997	HL y ATV	APL, ATV, hipotálamo dorsomedial, HL anterior, HL posterior, BST, núcleo paraventricular del hipotálamo, SI, tubo olfatorio.	<i>Fos</i>
Hunt y McGregor, 1998	HL	Acc, amígdala central, APL, APM, ATV, campos retro-rubrales, CPFm, hipófisis lateral, hipotálamo dorsomedial, HL, LC, BST, núcleo paraventricular del hipotálamo, y septum lateral.	<i>Fos</i> + TH
Ackermann y col., 2001	HPM	Caudado, corteza cingulada, corteza orbital, corteza olfatoria, CPFm, CS, corteza sensorial, corteza motor, núcleos límbicos del prosencéfalo y del mesencéfalo relacionados con el HPM, núcleos talámicos, núcleo pretectal.	<i>Fos</i> + 2-DG
Nakahara y col., 2001	HPM	LDTg y PPTg	<i>Fos</i> + CAT y GABA

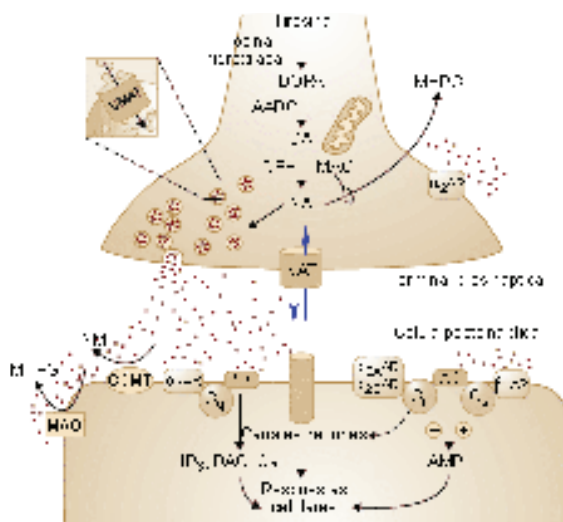
Expresión neural de la proteína *Fos* después de la AEIC del HPM: Acc: núcleo accumbens; APL: área prepiriforme lateral; APM: área prepiriforme medial; ATV: área tegmental ventral; CAT: colina acetiltransferasa; CPFm: corteza prefrontal medial; CS: colículo superior; 2-DG: 2-desoxiglucosa; HL: hipotálamo lateral; HPM: haz prosencefálico medial; LC: locus coeruleus; LDTg: núcleo tegmental laterodorsal; PPTg: núcleo pedunculo posterior tegmental; SGP: sustancia gris periacueductal; SI: sustancia innominata; TH: tiroxina hidroxilasa.

El haz porsencefálico medial es un circuito bastante complejo que implica diferentes tipos y poblaciones celulares. Un aspecto crítico a identificar es el estudio de los parámetros de la respuesta bioquímica y de las sustancias transmisoras implicadas en el efecto reforzante producido al activar este circuito. En un principio, surgió la hipótesis de el efecto reforzante de la activación de este haz se deba a la activación de los axones catecolaminérgicos que pasaban por este conjunto de fibras. Concretamente, los axones dopaminérgicos se convirtieron en unos buenos candidatos para poder explicar los efectos reforzantes de la activación del haz porsencefálico medial (Phillips y Fibiger, 1978; Wise, 1978), tal como acabamos de ver. Posteriormente, fueron surgiendo diferentes evidencias experimentales que intentaban relacionar otros sistemas de neurotransmisión con el efecto reforzante producido por la activación del haz. Existe un acuerdo general sobre el hecho que las manipulaciones farmacológicas de los sistemas de transmisión catecolaminérgicos pueden alterar los patrones de la autoestimulación eléctrica intracraneal (Rolls, 1999). A partir de los años 60 aparecieron diversos trabajos que proponían a los sistemas noradrenérgicos como los mediadores de los efectos reforzantes de la estimulación cerebral (Crow, 1972; Micco, 1974; Stein y Seifter, 1961; Ritter y Stein, 1973).



Descripción anatómica del sistema de neurotransmisión noradrenérgico.

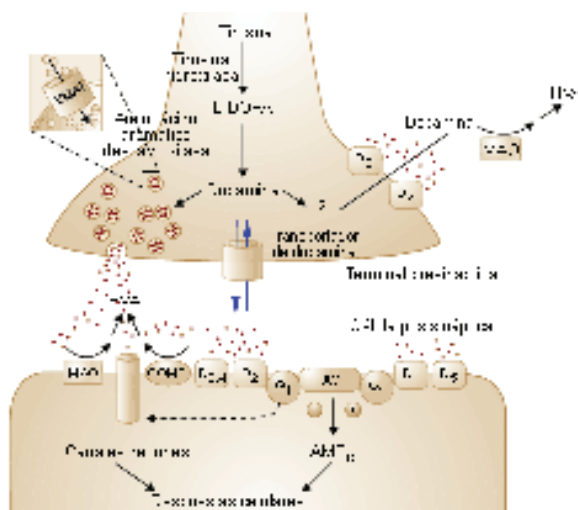
No obstante, trabajos posteriores demostraron que estos sistemas noradrenérgicos no son los responsables del efecto reforzante producido por la autoestimulación eléctrica intracraneal del haz porsencefálico medial (Bielajew y Shizgal, 1986; Cooper y col., 1974; Corbett y Wise, 1980; Gallistel y col., 1981; Shizgal y col., 1980; Wise, 1978; Yeomans, 1995a), sino que cumplen un papel modulador a través de sus conexiones con los sistemas dopaminérgicos, que se han relacionado de forma más directa con este sistema de refuerzo (Corbett y Wise, 1980; Fibiger y Phillips, 1988; Ikemoto y Panksepp, 1999; Milner, 1991; Stellar, 1990; Wise y Rompre, 1989).



Esquema de una sinapsis noradrenérgica. DA: dopamina; DBH: dopamina-β-hidroxilasa; NAT: transportador de noradrenalina; MAO: monoaminoxidasa; COMT: catecol-O-metil-transferasa; MHPG: 3-metoxi-4-hidroxi fenetilenglicol, metabolito de la NA; VMAT: transportador vesicular de las monoaminas; AC: adenil ciclasa; PLC: fosfolipasa C; AMPc: adenosinamonofosfato c clico; IP3: inositol trifosfato; DAG: diacilglicerol; Gs y Gi: proteínas G estimuladoras e inhibitoras de la AC; Gq: proteína G estimuladora de la PLC; NM: normetanefrina; AADC: aminoácido aromático descarboxilasa.

Por el contrario, son múltiples los trabajos que han sugerido la implicación de la dopamina (DA) en los efectos reforzantes producidos por la estimulación del núcleo del haz porsencefálico medial (Garris y col., 1999; Ikemoto y Panksepp, 1999; Nakahara y col., 2000; Shizgal y Murray, 1989; Wise, 1982, 1996a, 1996b; Wise and Bozarth, 1984). En general, las estructuras mesencefálicas donde se ubican los cuerpos celulares dopaminérgicos y sus proyecciones telencefálicas constituyen las zonas más importantes donde se pueden obtener tasas estables de autoestimulación en el núcleo intracraneal (Corbett y Wise, 1980; Crow, 1972; Phillips 1989). La estimulación del núcleo reforzante del haz porsencefálico medial incrementa los niveles de dopamina en el núcleo accumbens tanto si los animales se autoadministran la corriente estimulante (Blaha y Phillips, 1990; Phillips y col., 1992; Rada y col., 1998; Taber y Fibiger, 1995) como si es el experimentador el que la proporciona (Gratton y col., 1988; Hernández y Hoebel, 1988; Rada y col., 1998). Existen evidencias experimentales que demuestran que la autoestimulación del núcleo intracraneal del haz porsencefálico medial puede inducir un incremento de la síntesis intraneuronal de dopamina en las regiones terminales dopaminérgicas (Fiorino y col., 1993; Nakahara y col., 1992), siendo su efecto fundamentalmente bilateral (Fibiger y col., 1987; Yadin y col., 1983). También se ha podido demostrar que la autoestimulación del núcleo intracraneal

del haz porsencefálico medial incrementa la actividad metabólica en muchas de las áreas de proyección de las vías dopaminérgicas (Esposito y col., 1984; Porrino y col., 1984, 1990). Diversas evidencias experimentales apoyan la idea que las neuronas directamente estimuladas por la autoestimulación elctrica intracraneal de haz porsencefálico medial se integran, en algún nivel del circuito, con las proyecciones dopaminérgicas ascendentes para formar una vía común para todo tipo de refuerzos (Brown y col., 1992; Graybiel y col., 1990; Hope y col., 1992; Koob y Bloom, 1988; Nguyen y col., 1992; Norman y col., 1993; Persico y col., 1993).



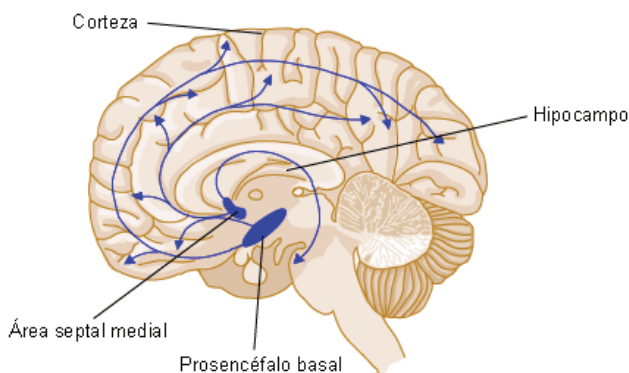
Esquema de una sinapsis dopaminérgica. DA: dopamina; MAO: monoaminoxidasa; COMT: catecol-O-metil-transferasa; HVA: ácido homovanílico, metabolito de la DA; VMAT: transportador vesicular de las monoaminas; AC: adenil ciclasa; AMPc: adenosinamonomofosfato cíclico; Gs y Gi: proteínas G estimuladoras e inhibitoras de la AC.

Por otra parte, se ha podido comprobar que las lesiones selectivas de las neuronas dopaminérgicas disminuyen la conducta de autoestimulación elctrica intracraneal (Fibiger y col., 1987; Phillips y Fibiger, 1989). Se ha demostrado también cómo la manipulación farmacológica de la neurotransmisión dopaminérgica tiene efectos significativos sobre la conducta de autoestimulación elctrica intracraneal (Corbett, 1990; Fouriez y Wise, 1976; Franklin, 1978; Gallistel y Freyd, 1987; Hunt y col., 1994; Stellar y col., 1983). Los agonistas y antagonistas dopaminérgicos, respectivamente, facilitan y deterioran la conducta de autoestimulación elctrica intracraneal del haz porsencefálico medial, efectos que parecen estar mediados por el núcleo accumbens (Colle y Wise, 1988; Mogenson y col., 1979; Stellar y Corbett, 1989; Stellar y col., 1983). Otros trabajos han estudiado los diferentes subtipos de receptores para la dopamina y su relación con los sistemas de refuerzo cerebral.

De esta forma se ha visto que la administraci n de agonistas D_1 en el n cleo accumbens facilita la conducta de autoestimulaci n el ctrica intracraneal del hipot lamo lateral y del rea tegmental ventral, mientras que la activaci n de los receptores D_2 parece tener efectos opuestos (Singh y col., 1997b). No obstante, evidencias recientes parecen indicar que el efecto facilitador de determinadas sustancias (por ejemplo, la coca na) sobre la autoestimulaci n el ctrica intracraneal requiere la activaci n de ambos tipos de receptores (Kitai y col., 1999). Otros estudios han mostrado que la administraci n de agonistas selectivos de los receptores D_3 y D_4 en el n cleo accumbens o en el rea tegmental ventral no parece tener efecto sobre la autoestimulaci n el ctrica intracraneal (Nakajima y Patterson, 1997). No obstante, los resultados obtenidos por Panagis y Spryraki (1996) sugieren que tanto los receptores D_1 y D_2 como los D_3 se encuentran claramente implicados en los efectos de la autoestimulaci n el ctrica intracraneal. Como hemos descrito anteriormente, el circuito cr tico en la producci n del efecto reforzante de la autoestimulaci n el ctrica intracraneal del haz porsencef lico medial parece involucrar a las fibras descendentes provenientes del hipot lamo lateral que llegan hasta el rea tegmental ventral, donde sinaptan con neuronas que liberan dopamina en el n cleo accumbens. Un hecho que respalda estas consideraciones es que diferentes estudios farmacol gicos han mostrado que la autoadministraci n de drogas psicoestimulantes como la anfetamina y la coca na incrementa la liberaci n de dopamina en el n cleo accumbens (Di Chiara y col., 1995; Koob y LeMoal, 1997; Koob y Nestler, 1997; Wise, 1996a) y de forma paralela aumentan la tasa de autoestimulaci n el ctrica intracraneal (Blaha y Phillips, 1990; Colle y Wise, 1988; Milner, 1991; Rolls, 1999). A pesar de todas las evidencias comentadas hasta el momento, existen resultados que han cuestionado el papel cr tico de la dopamina en los efectos reforzantes de la activaci n del haz porsencef lico medial, sugiriendo que su funci n podr a ser indirecta (Colle y Wise, 1988; Gallistel y Freyd, 1987; Gallistel y col., 1981; Johnson y Stellar, 1994; Kruk y col., 1998; Miliaressis y col., 1991; Milner, 1991; Stellar, 1990; Phillips y Fibiger, 1989; Yeomans, 1990). No obstante, se ha podido comprobar muy recientemente tanto en ratas (Garris y col., 1999) como en ratones (Yavich y Tihihonen, 2000) que s lo si la estimulaci n reforzante del haz porsencef lico medial provoca un aumento de dopamina extracelular en el n cleo accumbens los sujetos experimentales son capaces de aprender la conducta de autoestimulaci n el ctrica intracraneal. En resumen, a pesar de que la activaci n de las neuronas mesol mbicas dopamin rgicas parece ser una condici n necesaria para la autoestimulaci n el ctrica intracraneal del haz porsencef lico medial (Garris y col., 1999; Rolls, 1999), la liberaci n de dopamina se da durante los ensayos iniciales de autoestimulaci n el ctrica intracraneal, atenu ndose de forma progresiva con la estimulaci n continua (Garris y col., 1999; Kilpatrick y col., 2000; Miliaressis y col., 1991). Esto corrobora los resultados mostrados por Rebec y colaboradores donde se daba una liberaci n dopamin rgica en el n cleo accumbens en ratas expuestas de

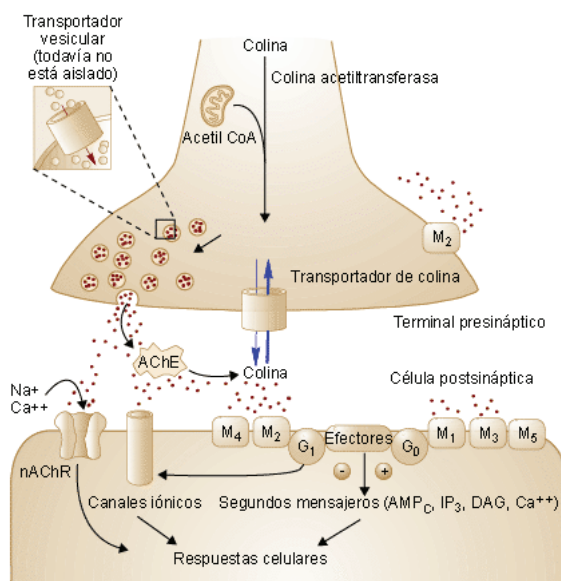
forma transitoria a ambientes nuevos (Rebec y col., 1997). Parece ser que la dopamina modula la transmisión que relaciona los sistemas de refuerzo con los sistemas de ejecución y selección de respuestas conductuales, en estructuras como la amígdala y el córtex orbitofrontal a través de sus conexiones con el núcleo accumbens (Baxter y Murray, 2002; Gallistel y Freyd, 1987; Miliaressis y col., 1991; Rolls, 1999).

La acetilcolina (ACh) se ha considerado como un neurotransmisor importante relacionado con el efecto reforzante de la activación del haz porsencefálico medial (Huston-Lyons y Kornetsky, 1992; Yeomans y col., 1993). Diversos trabajos han mostrado que la infusión de antagonistas colinérgicos en el área tegmental ventral (Rada y col., 2000; Yeomans y Baptista, 1997), en el hipotálamo lateral (Singh y col., 1997a), así como la infusión de agonistas colinérgicos en el núcleo pedunculopontino tegmental (donde los receptores muscarínicos son inhibitorios) (Yeomans y col., 1993), inhibe o bloquea los efectos reforzantes de la autoestimulación eléctrica intracraneal. De igual forma, se ha comprobado que la estimulación reforzante del haz porsencefálico medial incrementa el flujo de acetilcolina en el área tegmental ventral (Nakahara y col., 2001; Rada y col., 2000) y es capaz de inducir la activación de neuronas colinérgicas de diversas regiones del tegmento mesopontino, como el núcleo pedunculopontino tegmental y el núcleo laterodorsal tegmental (LDTg) (Nakahara y col., 2001). Asimismo, un gran conjunto de trabajos indican que la autoestimulación eléctrica intracraneal del haz porsencefálico medial parece ser dependiente de las proyecciones colinérgicas que van desde el núcleo pedunculopontino tegmental y el núcleo laterodorsal tegmental al área tegmental ventral (Arvanitogiannis y col., 1997; Oda y col., 1999; Yeomans y Baptista, 1997; Yeomans y col., 1993), sugiriendo que estos núcleos colinérgicos podrían estar implicados, como elementos postsinápticos, en el circuito subyacente al efecto reforzante de la estimulación del hipotálamo lateral. Las proyecciones colinérgicas del tegmento mesopontino son capaces de activar la vía ascendente dopaminérgica mesoaccumbente, que parece ser la responsable de la iniciación de la conducta de autoestimulación eléctrica intracraneal (Foster y Blaha, 2000; Garris y col., 1999). Además, el núcleo accumbens está densamente innervado por interneuronas locales colinérgicas que se encuentran activadas de forma continua, provocando una liberación tónica de acetilcolina (Bennett y Wilson, 1999). Recientes estudios histológicos han demostrado la expresión de receptores nicotínicos en los terminales nerviosos dopaminérgicos del estriado (Jones y col., 2001) y que la actividad colinérgica de estos receptores afecta directamente a la liberación de dopamina en el núcleo accumbens (Johnson y col., 2000; Zhou y col., 2001).



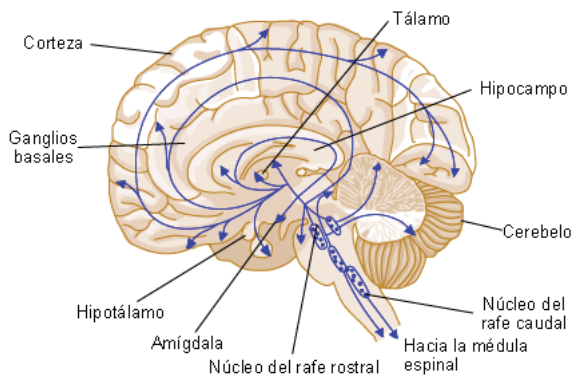
Sistema de neurotransmisión colinérgico prosencefálico (en la imagen no se muestran las vías originadas en el núcleo pedunculopontino tegmental ni en el núcleo laterodorsal tegmental).

Por otro lado, se ha podido comprobar que la nicotina disminuye el umbral para la autoestimulación eléctrica intracraneal (Bauco and Wise, 1994; DiChiara, 2000a; Huston-Lyons and Kornetsky, 1992; Ivanova and Greenshaw, 1997;). Parece ser que la dopamina desempeña un papel crítico en los efectos de esta droga sobre la autoestimulación eléctrica intracraneal, e incluso podría estar relacionada con los mecanismos plásticos subyacentes a su adicción (Dani y col., 2001). De este modo, se ha podido demostrar que los deterioros de la neurotransmisión dopaminérgica impiden los efectos facilitativos de la nicotina sobre la autoestimulación eléctrica intracraneal (DiChiara, 2000b). Recientemente, Panagis y colaboradores (2000) han estudiado los efectos de la administración en el área tegmental ventral de un antagonista selectivo para los receptores nicotínicos $\alpha 7$, la metillicaconitina (MLA), sobre el efecto reforzante de la autoestimulación eléctrica intracraneal del hipotálamo lateral y sobre la potenciación de dicho efecto mediante la administración sistémica de nicotina o cocaína. Estos autores observaron que la nicotina producía una reducción significativa del umbral de autoestimulación eléctrica intracraneal sin alterar las tasas de respuesta mostradas por los animales, mientras que la metillicaconitina no afectaba los parámetros de autoestimulación eléctrica intracraneal pero atenuaba el efecto de la nicotina sobre la estimulación. De forma adicional, estos autores mostraron que la metillicaconitina era capaz de atenuar la acción reforzante de la cocaína sin modificar la ejecución mostrada en los animales durante la autoestimulación eléctrica intracraneal del hipotálamo lateral (Panagis y col., 2000). En resumen, a pesar de que las neuronas acetilcolina parecen no ser el sustrato estimulado directamente por la autoestimulación eléctrica intracraneal del haz prosencefálico medial, las aferencias colinérgicas al área tegmental ventral podrían activarse transinápticamente por axones colaterales o por interneuronas, y podrían constituir un enlace entre las vías del refuerzo del hipotálamo lateral y las vías del tronco encefálico.



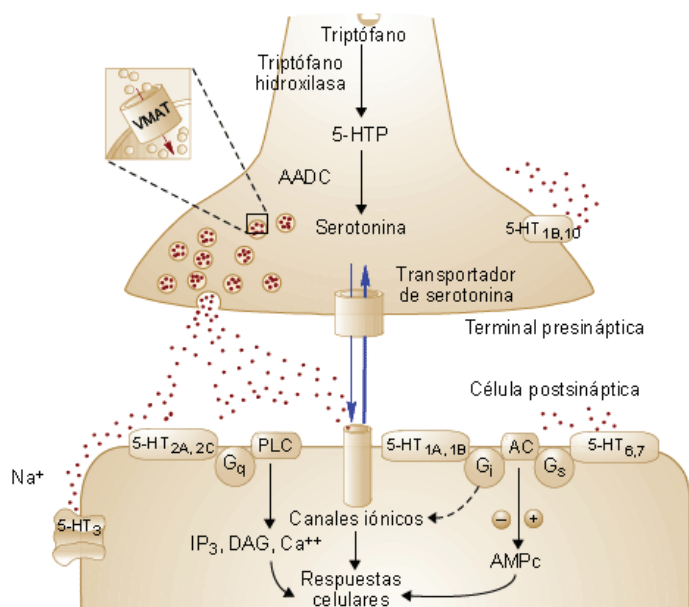
Esquema de una sinapsis colinérgica. ACh: acetilcolina; AChE: acetilcolinesterasa; AMPc –adenosinamonofosfato cíclico; IP₃ –inositol trifosfato; DAG –diacilglicerol; G₁ y G₀ –proteínas G estimuladoras e inhibidoras.

Las neuronas serotoninérgicas que forman parte del haz ponsencefálico medial se ubican cerca de las localizaciones donde se puede obtener la conducta de autoestimulación en el círculo intracraneal. No obstante, las propiedades electrofisiológicas de esta población celular no coinciden con aquellas determinadas para las fibras directamente estimuladas por la autoestimulación en el círculo intracraneal del haz ponsencefálico medial.



Sistema de neurotransmisión serotoninérgico.

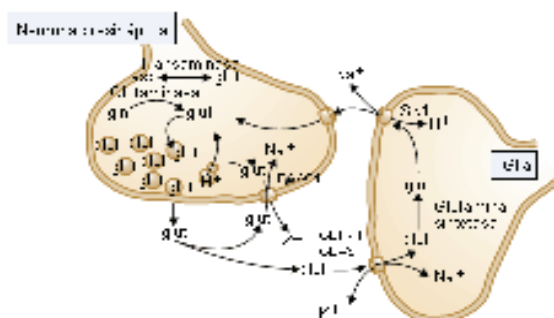
Se ha podido comprobar que la autoestimulación elctrica intracraneal del haz porsenceflico medial induce incrementos en los niveles extracelulares de cido 5-hidroxiindolac tico en el ncleo accumbens y en el c rtex prefrontal medial (CPFm) (Nakahara y col., 1992). Adem s, se ha comprobado que el estr s inducido por inmovilizaci n es capaz de aumentar el rango de hidroxilaci n del tript fano tanto en el ncleo accumbens como en el c rtex prefrontal medial, en magnitudes similares a las producidas por la autoestimulaci n elctrica intracraneal del haz porsenceflico medial (Nakahara y Nakamura, 1999). Diversos estudios recientes han demostrado que la autoestimulaci n elctrica intracraneal del haz porsenceflico medial incrementa la expresi n de la prote na Fos en muchas de las regiones cerebrales donde se pueden encontrar somas celulares serotonin rgicos (Arvanitogian-nis y col., 1996a, 1997; Flores y col., 1997; Hunt y McGregor, 1998; Ishida y col., 2001; Nakahara y col., 1999). Del mismo modo, parece ser que la autoestimulaci n elctrica intracraneal del haz porsenceflico medial tambi n podr a producir una activaci n general de la s ntesis de serotonina (5-HT) (Nakahara y col., 2000). En referencia al tipo de receptores implicados en el mantenimiento de la respuesta de autoestimulaci n elctrica intracraneal, se ha mostrado que, probablemente, se trate de los receptores 5-HT₂ y 5-HT_{1A}. Por otro lado, la serotonina parece mediar los efectos del SR141716 (antagonista del receptor CB₁), sobre la autoestimulaci n elctrica intracraneal (Cheer y col., 1999; Di Matteo y col., 1998; Fletcher y col., 1999).



Esquema de una sinapsis serotoninérgica. 5HT: 5-hidroxi-triptófano o serotonina; AADC: aminoácido aromático descarboxilasa; VMAT: transportador vesicular de monoaminas; 5-HIAA: cido 5-hidroxi-indolac tico; AC: adenil ciclasa; AMPc: adenosinamonofosfato c clico; PLC: fosfolipasa C; IP₃: inositol trifosfato; DAG: diacilglicerol; G_s y G_i: prote nas G estimuladoras e inhibidoras de la adenil ciclasa (AC); G_q: prote na G estimuladora de la fosfolipasa C.

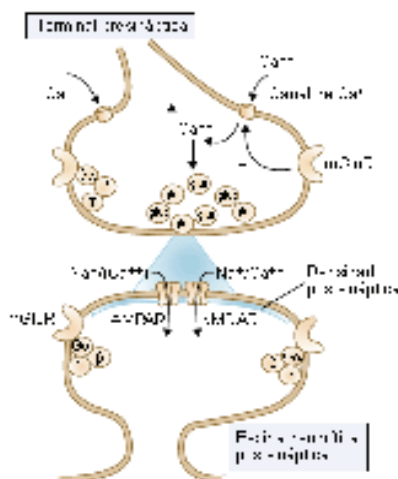
La histamina (HA) es una amina biogénica relacionada con el aminoácido histidina que, a pesar de haberse analizado de forma amplia en el sistema nervioso (Gisselmann y col., 2002; López, 2002; Haas y Panula, 2003), su estudio en relación con el sustrato nervioso del refuerzo no ha recibido tanta atención experimental como la que han recibido otros sistemas de neurotransmisión. No obstante, existen algunos estudios recientes que relacionan el sistema histaminérgico con los procesos de arousal y de aprendizaje y memoria, y con los mecanismos de refuerzo cerebral (Haas y Panula, 2003; Sitting y Davidowa, 2001). De esta forma, se ha podido comprobar que tanto las lesiones electrolíticas del núcleo tuberomamilar (Wagner y col., 1993b) como las excitotóxicas (Wagner y col., 1993a) aumentan la tasa de autoestimulación en el cítrica intracraneal del hipotálamo lateral. Por otro lado, la administración de histamina a nivel ventricular aumenta el umbral de autoestimulación en el cítrica intracraneal, y la administración de antagonistas histaminérgicos puede bloquear este efecto inhibitorio sobre la autoestimulación en el cítrica intracraneal (véase Huston y col., 1997). Del mismo modo, parece ser que los antagonistas de los receptores histaminérgicos H_1 parecen tener efectos reforzantes (Unterwald y col., 1984; Wauquier y Niemegeers, 1981) y aumentan la tasa de autoestimulación en el cítrica intracraneal del hipotálamo lateral (Zimmermann y col., 1999). Por otro lado, se ha comprobado que la histidina disminuye los efectos potenciadores de los opiáceos sobre la conducta de autoestimulación en el cítrica intracraneal (Rassnick y Kornetsky, 1991). En general, parece ser que la neurotransmisión histaminérgica se encuentra claramente implicada en el control inhibitorio de un sistema central subyacente a los procesos relacionados con la autoestimulación en el cítrica intracraneal del haz porsencefálico medial (Zimmermann y col., 1999). Algunos autores sugieren que la implicación de la HA tanto en los procesos de arousal (Lin y col., 1996; Monti, 1993; Reiner y Kamondi, 1994) como en los procesos de memoria y refuerzo (Huston y col., 1997; Zimmermann y col., 1999), parece estar relacionada con sus conexiones con neuronas talámicas (Sitting y Davidowa, 2001).

Por otra parte, existen múltiples evidencias que relacionan el sistema de neurotransmisión glutamatergico con los procesos de refuerzo cerebral (Bespalov y Zvartau, 1997; Cervo y Samanin, 1995; Segal y col., 1995; Tzschentke y Schmidt, 1995). Se ha comprobado que la administración de MK-801, un antagonista no competitivo del receptor NMDA, es capaz de potenciar la conducta de autoestimulación en el cítrica intracraneal (Carlezon y Wise, 1993; Herberg y Rose, 1989), y que el pretratamiento con antagonistas dopaminérgicos bloquea este efecto facilitador sin suprimir la conducta de autoestimulación en el cítrica intracraneal del hipotálamo lateral. Además, el tratamiento combinado de MK-801 y anfetamina produce una facilitación de autoestimulación en el cítrica intracraneal superior a la obtenida con cada tratamiento por separado. Bespalov y Zvartau (1997) mostraron que la administración de $(\pm)$ -CPP y CGS 19755, dos sustancias antagonistas del receptor NMDA, evitaba la expresión de la activación condicionada de la conducta de autoestimulación en el cítrica intracraneal de una forma dosis dependiente (Bespalov y Zvartau, 1997).



Esquema de una sinapsis glutamatergica. El glutamato se puede sintetizar a partir de la glucosa, pero el que se utiliza como neurotransmisor se sintetiza a partir de la glutamina en los mitocondrios del terminal presináptico gracias al enzima glutaminasa. Del mismo modo, el glutamato y el aspartato se pueden obtener por transaminación. Una vez liberados, son recaptados por el terminal presináptico o por las células gliales que rodean la sinapsis. En el citoplasma de la célula, el glutamato se metaboliza en glutamina por la acción de la enzima glutamina sintetasa. Esta glutamina será utilizada por el terminal presináptico para sintetizar de nuevo glutamato.

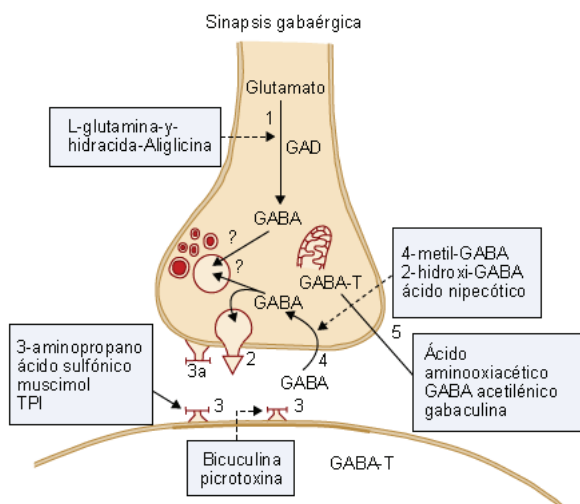
Por otro lado, Herberg y Rose (1990) han mostrado que la infusión en el área tegmental ventral de un antagonista específico del receptor NMDA, el 2-AP5, no modifica la autoestimulación eléctrica intracraneal del hipotálamo lateral, sin embargo las microinyecciones tanto de NMDA (Herberg y Rose, 1990) como de NMDLA (Willick y Kokkinidis, 1995) en esta misma área disminuyen la autoestimulación eléctrica intracraneal de forma significativa.



Receptores glutamatergicos. El glutamato liberado al espacio sináptico se une tanto a los receptores NMDA como a los AMPA. La unión a los receptores NMDA no produce ningún PEP, puesto que el canal se encuentra bloqueado por una molécula de Mg^{2+} . En cambio, el receptor AMPA se hace permeable a Na^+/K^+ . Derecha: ello produce una despolarización de la membrana postsináptica, que hace que el Mg^{2+} deje de bloquear el canal NMDA y, en consecuencia, pueda entrar Ca^{2+} en el interior de la neurona. El Ca^{2+} se comporta como un segundo mensajero, y produce múltiples respuestas postsinápticas.

En resumen, parece existir una cooperación entre el sistema glutamatergico y el dopaminérgico en la regulación de la función reforzante de la activación del haz porsencefálico medial.

En el haz porsencefálico medial también ha podido caracterizarse una población homogénea de neuronas gabaérgicas que poseen periodos refractarios que entran dentro del rango determinado para las fibras directamente estimuladas por la autoestimulación eléctrica intracraneal del haz porsencefálico medial (Steffensen y col., 1998). La actividad de descarga de dicha población celular correlaciona con la generación de arousal cortical, sugiriendo que estas neuronas gabaérgicas están relacionadas con los procesos atencionales del animal hacia estímulos potencialmente reforzantes o hacia estímulos que predicen la aparición del refuerzo (Lee y col., 1997, 2001). Steffensen y colaboradores han demostrado recientemente que la actividad de descarga de estas neuronas gabaérgicas aumenta con la autoestimulación eléctrica intracraneal del haz porsencefálico medial (Steffensen y col., 2001). De forma adicional se ha podido comprobar que la autoadministración de heroína también incrementa la actividad de estas neuronas (Kiyatkin y Rebec, 2001; Lee y col., 2000), mostrando un perfil de respuesta cualitativamente similar al mostrado durante la autoestimulación eléctrica intracraneal del haz porsencefálico medial (Steffensen y col., 2001). Además, parece ser que las neuronas gabaérgicas mesopontinas podrán ser un importante componente de los mecanismos neuroquímicos subyacentes a la autoestimulación eléctrica intracraneal del haz porsencefálico medial, de esta forma se ha podido comprobar que la autoestimulación eléctrica intracraneal del haz porsencefálico medial incrementa la expresión de la proteína Fos en las células gabaérgicas del núcleo pedunculopontino tegmental y del núcleo laterodorsal tegmental (Nakahara y col., 2001). Asimismo, la autoestimulación eléctrica intracraneal del haz porsencefálico medial induce la expresión diferencial de la proteína Fos en las neuronas gabaérgicas de los núcleos monoaminérgicos del tronco del encéfalo (Ishida y col., 2001).



El GABA se sintetiza a partir del metabolismo de la glucosa. La transaminación del α -ketoglutarato (derivado del ciclo de Krebs) es catalizada por la enzima GABA-T (GABA α -oxoglutarato transaminasa) localizado a nivel mitocondrial. Por su parte, la enzima GAD (ácido glutámico descarboxilasa), que se puede localizar en el citoplasma de los terminales sinápticos, cataliza la síntesis de GABA a partir del glutamato.

En lo concerniente a la manipulación farmacológica del sistema de neurotransmisión gabaérgico, parece ser que la administración de antagonistas gabaérgicos disminuye las tasas de conducta de autoestimulación en el cítrica intracraneal del haz porsencefálico medial y aumenta sus umbrales (Macey y col., 2001; Singh y col., 1997a; Willick y Kokkinidis, 1995). En resumen, las neuronas gabaérgicas del haz porsencefálico medial se localizan en una posición crítica para modular la actividad de las células dopaminérgicas implicadas en el refuerzo (Steffensen y col., 1998). Esta población celular podría ser crítica en la regulación de la autoestimulación en el cítrica intracraneal del haz porsencefálico medial sobre todo en relación a los mecanismos atencionales colaterales.

La administración tanto de morfina como de metencefalina directamente en algunas de las localizaciones a lo largo del haz porsencefálico medial donde se puede obtener la conducta de autoestimulación en el cítrica intracraneal, es altamente reforzante por sí misma (Phillips y LePiane, 1980, 1982). Easterling y colaboradores (2000) han mostrado que la autoestimulación en el cítrica intracraneal del haz porsencefálico medial proporciona una línea base conductual estable, óptima para evaluar la dependencia aguda a la morfina y a sustancias opiáceas relacionadas. Diversas evidencias experimentales han puesto de manifiesto que la administración de agonistas de los receptores opiáceos facilita la conducta de autoestimulación en el cítrica intracraneal (Broekkamp y col., 1975; Johnson y col., 1994a; Singh y colaboradores, 1994). De forma paralela, se ha visto que el

efecto facilitador de la autoestimulación eléctrica intracraneal del hipotálamo lateral producido por la administración de agonistas dopaminérgicos puede ser potenciado por la coadministración de morfina (Izenwasser y Kornersky, 1989). El efecto facilitador de la autoestimulación eléctrica intracraneal mostrado por la administración de opiáceos puede ser revertido mediante la administración de antagonistas (Rolls, 1999; Rompré y Wise, 1989). Parece existir una determinación genética en la relación de la conducta de autoestimulación eléctrica intracraneal con el sistema de opiáceos endógenos. De este modo, se ha podido comprobar diferencias en la densidad de receptores μ en dos cepas de ratas que difieren además en su respuesta a la autoestimulación eléctrica intracraneal, las LC2-Hi (altas tasas de autoestimulación eléctrica intracraneal) y las LC2-Lo (bajas tasas de autoestimulación eléctrica intracraneal). Concretamente, se ha encontrado una mayor densidad de este tipo de receptor en el núcleo accumbens para las ratas LC2-Lo, y en el hipocampo ventral para las LC2-Hi (Groos-Isseroff y col., 1992).

La colecistoquinina (CCK) es una hormona peptídica que puede modular la conducta de autoestimulación eléctrica intracraneal en el haz porsencefálico medial, reduciendo las tasas de respuesta y de la eficacia de la autoestimulación eléctrica intracraneal (Balazs y col., 1988; Ettenberg y Koob, 1984; Gower y Broekkamp, 1985; Rompré y Boye, 1993; Singh y col., 1997c; Vaccarino y Koob, 1984; Vaccarino y Vaccarino, 1989). No obstante, existen trabajos que al administrar colecistoquinina no han encontrado efecto sobre los umbrales de la autoestimulación eléctrica intracraneal del haz porsencefálico medial (Konkle y col., 2000), o incluso han mostrado un efecto potenciador de la autoestimulación eléctrica intracraneal (Heidbreder y col., 1992). Parece ser que los efectos de la colecistoquinina sobre la autoestimulación eléctrica intracraneal del haz porsencefálico medial podrán explicarse debido a las relaciones mostradas por este pálido con el sistema mesolímbico dopaminérgico (Heidbreder y col., 1992; Stellar, 1990). Por su parte, la neurotensina (NT) administrada tanto en el área tegmental ventral como en la porción subicular del hipocampo produce un aumento de la tasa de autoestimulación eléctrica intracraneal (Heidbreder y col., 1992). Singh y colaboradores (1997c) han demostrado que el efecto reforzante de la autoestimulación eléctrica intracraneal del área tegmental ventral, pero no del hipotálamo lateral, se encuentra mediatizado por los receptores NT1 del área tegmental ventral.

El sistema cannabinoide se ha implicado en la regulación de una amplia variedad de aspectos conductuales y endocrinos, como, por ejemplo, en el control de las respuestas emocionales (Martin y col., 2002). Existen controversias en referencia al papel de este sistema en los procesos de refuerzo cerebral ya que, dependiendo de la dosis usada y de las condiciones experimentales utilizadas, los agonistas cannabinoides han mostrado tener tanto un valor apetitivo (Valjent y Maldonado, 2000) como un valor aversivo (Sanudo-Pena y col., 1997). De forma similar, existen dudas sobre los efectos concretos de las sustancias cannabinoides sobre las neuronas dopaminérgicas del haz porsencefálico medial (Tanda y col., 1997). Deroche-Gamonet

y colaboradores han estudiado los efectos del SR141716 (un potente antagonista del receptor CB₁) sobre la autoestimulación eléctrica intracraneal del haz porsencefálico medial. Estos autores han podido observar que este antagonista reduce el valor reforzante de la autoestimulación eléctrica intracraneal, siendo dicho decremento similar al producido por la disminución de 100 μ A en la intensidad de la corriente estimulante y opuesto al producido por la administración de cocaína (Deroche-Gamonet y col., 2001). Estos resultados concuerdan con observaciones previas que habrían mostrado que la administración de agonistas cannabinoides incrementaban la sensibilidad a la estimulación cerebral reforzante (Lepore y col., 1996). Debido a que los receptores CB₁ se pueden localizar en las neuronas mesencefálicas (Tsou y col., 1998) y dado que la liberación de dopamina puede ser modulada por la administración de cannabinoides (Tanda y col., 1997), se ha postulado que el sistema cannabinoide endógeno podría facilitar los efectos reforzantes de la autoestimulación eléctrica intracraneal del haz porsencefálico medial, modulando el sistema dopaminérgico mesencefálico (Deroche-Gamonet y col., 2001).

Algunos trabajos han sugerido el posible papel modulador del factor liberador de corticotropina (CRF) sobre los sistemas de refuerzo, en general. De este modo, Macey y colaboradores (2000) han comprobado que la administración de agonistas del receptor de factor liberador de corticotropina elevan los umbrales de autoestimulación eléctrica intracraneal del hipotálamo lateral. Además parece ser que los niveles de las hormonas corticoadrenales se elevan después de la autoestimulación eléctrica intracraneal del haz porsencefálico medial. Nakahara y colaboradores (2000) han observado que la activación de la síntesis de dopamina en el núcleo accumbens durante la autoestimulación eléctrica intracraneal del haz porsencefálico medial depende de la modulación de los glucocorticoides, mientras que la síntesis de serotonina se mantiene independiente de su efecto. Por otro lado, Yavich y Tiihonen (2000), partiendo de evidencias experimentales que describen que altas concentraciones extracelulares de ácido ascórbico correlacionan positivamente con aumentos en el arousal cortical (Boutelle y col., 1989; Pierce y Rebec, 1990), han mostrando que los niveles de esta vitamina parecen alterarse de forma significativa durante la autoestimulación eléctrica intracraneal del haz porsencefálico medial. Otra sustancia que podría estar relacionada con los efectos reforzantes de la autoestimulación eléctrica intracraneal del haz porsencefálico medial es el etanol, ya que disminuye los umbrales de autoestimulación eléctrica intracraneal (Bespalov y col., 1999). Por su parte, se ha podido comprobar que la administración de cafeína modifica los umbrales de la corriente de autoestimulación eléctrica intracraneal del área tegmental ventral de forma dosis dependiente (Bespalov y col., 1999).

Además del haz porsencefálico medial, un segundo sistema de refuerzo que ha recibido mucha atención experimental es el circuito cortico-límbico. Se trata de un circuito originado en el córtex prefrontal con proyecciones caudales, a través del núcleo, al área entorrinal. Estas proyecciones recorren entre el córtex prefrontal y el área entorrinal, junto con otras conexiones entre el córtex entorrinal y regiones límbicas, como el hipocampo, amígdala y núcleo accumbens,

constituyen circuitos claves a través de los cuales se puede modular la formación de memorias multimodales y la actividad locomotora exploratoria (Swanson y Kohler, 1986; Swanson, 2000). Anatómicamente, el córtex prefrontal, en mamíferos, está formado por las áreas corticales cercanas a los polos frontales que reciben proyecciones del núcleo dorsomedial del tálamo (Fuster, 1991, 1995), aunque también reciben proyecciones del núcleo ventral anterior, del pulvinar medial y del complejo nuclear supragenículo-limitante (Estévez-González, y col., 2000). El córtex prefrontal carece de conexiones especiales con las áreas motoras y sensoriales primarias, y tampoco envía proyecciones a la médula espinal (Preuss, 1995). En la rata, el córtex prefrontal se puede dividir en 3 zonas: una que ocupa el lado dorsal del surco rinal, o córtex prefrontal sulcal (CPFs), y que puede a su vez ser subdividida en función de su citoarquitectura en la corteza insular agranular anterior y ventral y en el córtex orbitofrontal; una segunda que se establece a lo largo de la parte rostral de las paredes mediales hemisféricas (Garbott, 1997; Preuss, 1995; Robertson, 1989), y que a su vez puede ser dividida en 2 zonas constituyentes: la prelobica y la infralobica (Robertson, 1989). Se ha podido comprobar que proyectan de forma diferencial al estriado, de manera que la parte dorsal del córtex prefrontal medial (área prelobica dorsal) proyecta de forma preferencial al estriado y a la parte dorsal del núcleo accumbens, mientras que la parte ventral del córtex prefrontal medial (área infralobica y área prelobica ventral) lo hace exclusivamente a la zona ventral del núcleo accumbens (Carr y Sesack, 2000). Por último, una tercera zona correspondiente al córtex cingulado anterior dorsal y ventral (Garbott, 1997; Preuss, 1995; Tzschentke, 2001).

Existen numerosas evidencias que dan soporte a la idea de una interacción funcional directa entre los sistemas de neurotransmisión dopaminérgico y glutamatergico en el córtex prefrontal (Bacon y col., 1996; Bao y col., 2001; Carr y Sesack, 1996; DeFelipe y Farinas, 1992; Gionani y col., 1999; Kuroda y col., 1996; Miller, 2000; Pirot y col., 1994; 1995; Williams y Goldman-Rakic, 1995). El córtex prefrontal recibe importantes proyecciones dopaminérgicas provenientes del mesencéfalo a través del sistema mesocortical (Carr y Sesack, 2000; Garrís, y col., 1993; Hedou y col., 1999; Ihalaín y col., 1999). Parece ser que la dopamina del córtex prefrontal no es tanto una señal de refuerzo per se sino más bien una señal asociada con la novedad y con la expectativa de un refuerzo (Bassareo y DiChiara, 1997; Feenstra y Botterblom, 1996; Feenstra, y col., 1999; Rebec y col., 1997; Richardson y Gratton, 1998; Yee, 2000). Las neuronas del córtex prefrontal muestran una predisposición para el aprendizaje de asociaciones entre claves sensoriales, acciones voluntarias y refuerzos (Asaad y col., 1998; Eacott, y Gaffan, 1992; Fuster y col., 2000; Miller, 2000; Parker y Gaffan, 1998; Rainer y col., 1998a; Romo y col., 1999), y a menudo responden ante reglas complejas susceptibles de servir como guías de la conducta (Gehring y Willoughby, 2002). Se ha podido comprobar que la información reforzante tiene una influencia generalizada sobre la actividad del córtex prefrontal lateral (CPFL) y ventromedial, actividad que transmite la identidad y magnitud de los refuerzos

esperados (Leon y Shadlen, 1999; Tremblay y Schultz, 1999; Watanabe, 1990, 1992, 1996). No obstante, a pesar de las múltiples evidencias que explicitan la implicación de las neuronas del córtex prefrontal en los mecanismos de refuerzo cerebral (Gehring y Willoughby, 2002; Tzschentke, 2000), quizás la evidencia más potente sea la observación de que se puede inducir y mantener la conducta de autoestimulación eléctrica intracraneal en esta zona cortical. (Mora y col., 1980; Phillips y col., 1981). El sistema dopaminérgico se ha relacionado ampliamente con la mediación de los efectos reforzantes de la autoestimulación eléctrica intracraneal del córtex prefrontal (Karremman y Moghaddam, 1996; McGregor y col., 1992; Mora, 1978; Mora y Cobo, 1990; Routtenberg y Sloan, 1972; Sabater y col., 1993; Taber y Fibiger, 1995). No obstante, dado que el efecto principal de la autoestimulación eléctrica intracraneal del córtex prefrontal parece ser la activación de los aferentes glutamatergicos al área tegmental ventral, estructura que, por su parte, incrementa la liberación subcortical de dopamina (Fiorino y col., 1993; Lada y col., 1998; Taber y col., 1995; Rossetti y col., 1998; Tzschentke y col., 1997; You y col., 1998), los mecanismos de crítica importancia para los efectos reforzantes de la autoestimulación eléctrica intracraneal en el córtex prefrontal podrían no involucrar a los inputs dopaminérgicos sino a las células piramidales con sus proyecciones glutamatergicas al mesencéfalo (Tzschentke, 2001). A pesar del importante papel que parecen desempeñar las señales dopaminérgicas en la detección del refuerzo por el córtex prefrontal, este sistema de refuerzo parece ser funcionalmente independiente del sistema del haz porsencefálico medial (Corbett y col., 1982b). Diversos estudios, han mostrado que el sustrato subyacente a la conducta de autoestimulación eléctrica intracraneal en el córtex prefrontal y en el haz porsencefálico medial se encuentra relacionado con diferentes aspectos conductuales claramente dissociables (Corbett y col., 1982b, 1985; Corbett y Stellar, 1983; McGregor, 1992; Robertson, 1989; Tzschentke, 2001). La autoestimulación eléctrica intracraneal del córtex prefrontal se caracteriza por tasas de respuesta bajas, intensidades de corrientes estimulante altas y adquisición lenta de respuestas estables (Corbett y col., 1982b; Mora y Cobo, 1990). A nivel anatómico, diferentes trabajos sugirieron que los efectos reforzantes de la estimulación eléctrica de estos dos sistemas no involucraban la activación de los mismos circuitos neurales (Colle y Wise, 1987; Corbett y col., 1982b; Gallistel y col., 1981; Huston y col., 1982; Phillips y Fibiger, 1989; Robertson, 1989; Schenk y col., 1985; Schenk y Shizgal, 1982, 1985; Stellar y col., 1982; Yadin y col., 1983). No obstante, datos más actuales han mostrado que las señales de refuerzo del córtex prefrontal pueden sumarse con las señales provenientes del haz porsencefálico medial, sugiriendo cierto tipo de solapamiento subyacente a la respuesta fisiológica de estos dos circuitos neurales (Arvanitogiannis y col., 1996a; 1997, 2000; Conover y Shizgal, 1992; Flores y col., 1997; Hunt y McGregor, 1998; Trzcinska y Bielajew, 1998). Por otro lado, se ha detectado una clara diferencia entre los sistemas del haz porsencefálico medial y del córtex prefrontal en la manera como el glutamato regula, típicamente, la liberación basal de dopamina en ambos sistemas, a nivel

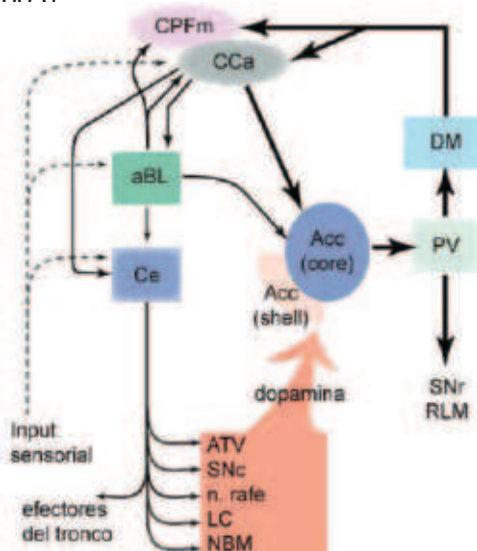
de los cuerpos celulares ubicados en el área tegmental ventral (Schilström y col., 1998; Takahata, y Moghaddam, 1998; Umino y col., 1998; Verma y Moghaddam, 1996). Del mismo modo, evidencias adicionales han mostrado que el valor reforzante de la autoestimulación eléctrica intracraneal del córtex prefrontal sólo es potenciado por cocaína y MK-801 (Corbett, 1989, 1991, 1992; Moody y Frank, 1990; McGregor y col., 1992), y no por otras sustancias que potencian la autoestimulación eléctrica intracraneal del haz prosencefálico medial (para una revisión ver Wise, 1996b).

El tercer sistema que se describir es el circuito cortico-mesolímbico-estriatopalidial. Hemos de tener presente que el sistema mesolímbico dopaminérgico (Blackburn y col., 1987; Joel y Weiner, 2000) junto con diversas regiones mesencefálicas de control motor (Brudzynski y Mogenson 1985; Swanson, 2000) desempeñan un papel importante en la activación de conductas motoras apetitivas como la búsqueda, acumulación y localización de reforzadores primarios. Asimismo, partiendo del hecho que después de lesiones masivas del haz prosencefálico medial se mantiene la conducta de autoestimulación eléctrica intracraneal en diversas localizaciones límbicas, es posible pensar en la existencia de un circuito estructurado de forma relativamente independiente a la actividad del haz prosencefálico medial, relacionado con el refuerzo y que permita la regulación de la expresión de las conductas motoras requeridas para la obtención de una meta determinada (Goodridge y Taube, 1997; Stuphorn, y col., 2000; Swanson, y Kalivas, 2000).

Se ha sugerido un control jerárquico de las conductas motivadas a partir de las proyecciones descendentes sobre el sistema motor, excitatorias de la corteza, inhibitorias del estriado y desinhibitorias del pálido. Este modelo cortico-estriato-palidial de la regulación de las conductas motivadas se organiza principalmente a través del sistema de fibras del haz prosencefálico lateral y de la cápsula interna. No obstante, las proyecciones corticales al estriado ventral y a la parte caudal del hipotálamo lateral, descienden a través del haz prosencefálico medial (Swanson, 2000).

El estriado ventral es una parte de este sistema que recibe aferencias de diferentes estructuras corticolímbicas, como la amígdala basolateral (aBL), la formación hipocámpal y el córtex prefrontal, y proyecta a estructuras como el hipotálamo lateral y el pálido ventral. Las eferencias de esta última estructura incluyen conexiones recíprocas con el área tegmental ventral y con el núcleo accumbens, conexiones con regiones motoras troncoencefálicas (sustancia negra, núcleo subtalámico, y el núcleo pedunculopontino tegmental), conexiones con el septum lateral, la amígdala, el hipotálamo lateral, la hipófisis y los núcleos del rafe, y proyecciones hacia el córtex prefrontal a través del tálamo dorsomedial. (Groenewegen y col., 1993; Klitenick y col., 1993). La información sobre los estímulos que predicen la ocurrencia de reforzadores es codificada por la amígdala basolateral y la amígdala lateral (aL). Los destinatarios de esa información son sistemas que seleccionan respuestas. Las conexiones entre la amígdala y el estriado ventral desempeñan un papel muy importante a la hora

de convertir la emoción (y los efectos motivacionales del estímulo) en conducta y acción (Baxter y Murray, 2002; Everitt y col., 2000; Robbins y Everitt, 1996). En algunas circunstancias, el refuerzo involucra conexiones glutamatergicas desde diversas aferencias limbicas al estriado. Estas conexiones interactúan con el sistema dopaminérgico ascendente para modular las eferencias de las neuronas gabaérgicas del estriado ventral que proyectan al pálido ventral. Desde esta estructura se originan proyecciones a núcleos motores mesencefálicos que, en última instancia, darán como resultado la expresión conductual de la motivación. Otras estructuras modulan los mecanismos de elección conductual, de atención y de arousal, los cuales promueven a nivel cortical el aprendizaje y el almacenamiento de las secuencias de conducta dirigidas a un fin determinado (Robbins y Everitt, 2003).



Representación del circuito corticolímbico-estriatopalidial. Según los trabajos de Robbins y Everitt (2003), el procesamiento de la información motivacional sucede en diferentes regiones limbicas y corticales. Este procesamiento interactúa con las fibras ascendentes dopaminérgicas del mesencéfalo, serotoninérgicas de los núcleos del rafe, noradrenérgicas del locus coeruleus, y colinérgicas del núcleo basal magnocelular para modular la activación de las neuronas en el núcleo accumbens. Las neuronas del núcleo accumbens proyectan sobre el PV, el cual envía eferencias sobre diversas estructuras de control motor del tronco del encéfalo y sobre la corteza a través del tálamo dorsomedial. aBL: amígdala basolateral; Acc: núcleo accumbens, ATV: área tegmental ventral, ST: núcleo de la estría terminal, CCA: corteza cingulada anterior; Ce: núcleo central de la amígdala; CPFM: corteza prefrontal medial, DM: núcleo dorsomedial del tálamo; NBM: núcleo basal magnocelular; PV: pálido ventral; SNc: sustancia negra (pars compacta), SNr: sustancia negra (pars reticulata), RLM: región locomotora mesencefálica.

En resumen, este circuito corticolímbico-estriatopalidial podría ser el mecanismo neural por el cual la motivación se convierte en acción (Kalivas y Nakamura., 1999; Mogenson, y col., 1980; Robbins y Everitt, 2003; Schultz

y col., 1993). En referencia a la autoestimulación eléctrica intracraneal, se ha descrito que la activación eléctrica de casi todas las zonas del plido ventral mantiene la conducta de autoestimulación eléctrica intracraneal (Panagis y col., 1995). Además, parece ser que el plido ventral media la autoestimulación eléctrica intracraneal del hipotálamo (Johnson y Stellar, 1994b; Johnson y col., 1993). Panagis y colaboradores encontraron zonas de periodos refractarios cortos y zonas de periodos refractarios más largos, localizadas de forma dispersa sin una organización topográfica en el plido ventral (Panagis y col., 1995). La recuperación más rápida estimada por Panagis y colaboradores fue similar a la mostrada por las neuronas no monoaminérgicas del haz ponsencefálico medial, mientras que las más lentas mostraban valores semejantes a las encontradas en el córtex prefrontal medial (Trzcinska y Bielajew, 1992) y en las fibras dopaminérgicas del haz ponsencefálico medial (Yeomans y col., 1988). Estos datos sugieren que el plido ventral podría constituir el origen de diferentes sistemas axonales involucrados en la autoestimulación eléctrica intracraneal, o bien la terminación de los mismos. La autoestimulación eléctrica intracraneal del plido ventral genera incrementos en la expresión de la proteína Fos en diversas regiones cerebrales, como el córtex prefrontal medial, el septum lateral, el núcleo accumbens, el hipotálamo lateral y el área tegmental ventral, pero no en estructuras relacionadas con el componente motor, como la sustancia negra *pars reticulata* (SNr) y el estriado dorsolateral (Panagis y col., 1997b). Recientes evidencias sugieren que la dopamina podría desempeñar un papel crítico en los procesos de refuerzo iniciados en el plido ventral dado que la autoestimulación eléctrica intracraneal del plido ventral es muy sensible a las manipulaciones de la neurotransmisión dopaminérgica (Panagis y Spyrali, 1996).

En último lugar, tenemos el circuito gustatorio-trigeminal. Este circuito, localizado en el cerebro posterior, se ha relacionado con la conducta refleja oral gustatoria y con el valor reforzante de los estímulos gustativos, de manera que el sistema trigeminal se encuentra involucrado tanto en el control sensoriomotor de la alimentación como en su control motivacional (Zeigler, 1975). Este circuito neural procesa estímulos reforzantes independientemente de otros sistemas homeostáticos más complejos (Norgren y Grill, 1982; Phillips y Fibiger, 1989).

En conclusión, podemos decir que la alta consistencia de los datos expuestos anteriormente proporciona un fuerte argumento empírico en contra de la existencia de un sistema único mediador de los efectos reforzantes producidos por la estimulación cerebral o por las sustancias de abuso.

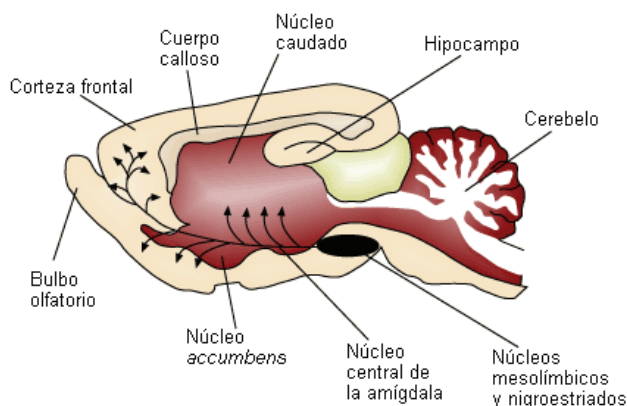
La consideración de que la autoestimulación eléctrica intracraneal puede diferir cualitativamente y la existencia de sustratos independientes de autoestimulación eléctrica intracraneal refleja el hecho que distintas clases de situaciones reforzantes pueden afectar a la conducta a través de la acción de procesos neurales claramente disociables (Robertson, 1989). Por lo tanto, la información referente al refuerzo parece procesarse de formas diferentes por neuronas en di-

ferentes estructuras cerebrales, abarcando desde la detección y la percepción de los refuerzos, la expectativa de refuerzos futuros, hasta el uso de la información acerca de los refuerzos predecibles para el control de la conducta dirigida hacia metas determinadas (Schultz, 2000).

3. Circuitos subyacentes a la adicción.

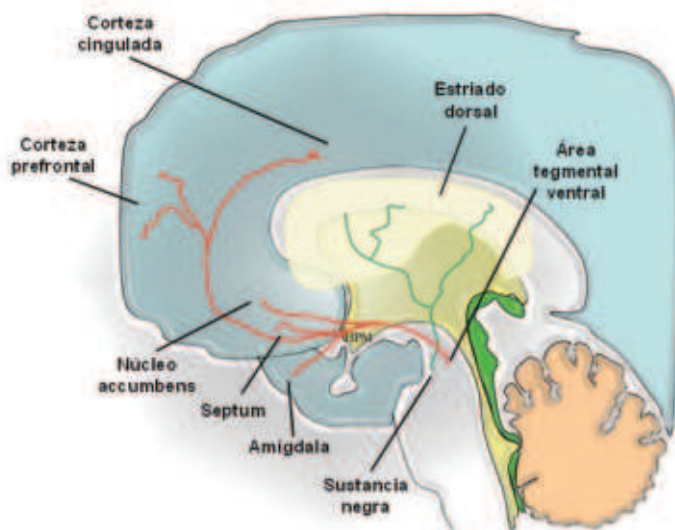
3.1 Sistemas dopaminérgicos.

La dopamina es una catecolamina que participa como neurotransmisor de importantes vías del sistema nervioso central y también posee un efecto periférico, sobre todo en el riñón. Desde un punto de vista neuroanatómico, se pueden distinguir cuatro vías principales de proyecciones dopaminérgicas: (1) Sistema mesolímbico: cuerpos celulares del área tegmental ventral del mesencéfalo proyectan fundamentalmente hacia el núcleo accumbens (estriado ventral), la amígdala, el septum lateral, el lecho de la estría terminal y el hipocampo. (2) Sistema mesocortical: el área tegmental ventral proyecta hacia estructuras corticales, especialmente hacia la corteza frontal, la corteza cingular anterior y la corteza entorrinal y suprarrenal. (3) Sistema nigroestriado: neuronas de la sustancia negra que envían sus axones hacia los ganglios basales (estriado dorsal). (4) Sistema tuberoinfundibular: los axones de neuronas en el arqueado y en el núcleo paraventricular del hipotálamo inervan la glándula hipofisiaria. Además de estos cuatro grandes sistemas, también podemos encontrarnos neuronas dopaminérgicas en el bulbo olfativo y en la retina neural.



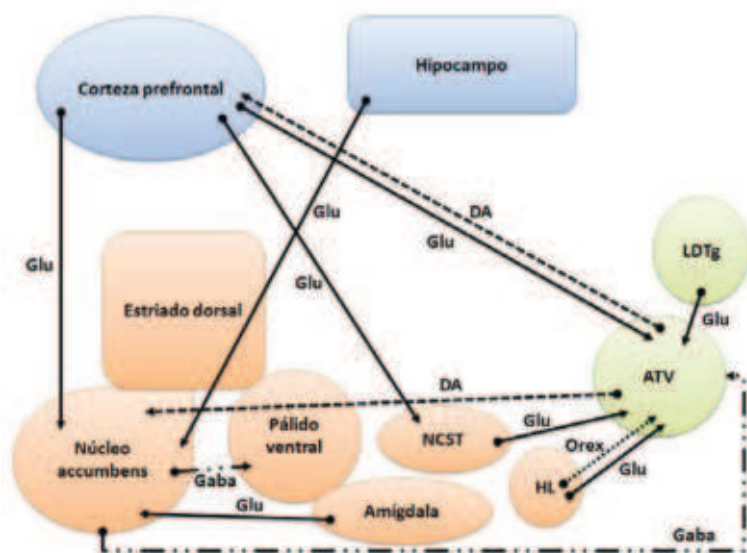
Representación de los principales sistemas dopaminérgicos en el cerebro de la ratas.

De cara a la simplificación de los aspectos neuroanatómicos del sustrato nervioso del refuerzo en relación a la adicción, en los apartados posteriores de libro nos centraremos en el sistema dopaminérgico mesotelencefálico (sistemas mesolímbico y mesocortical), dada su importancia en relación a las diferentes sustancias de abuso. Este sistema está compuesto por un conjunto de neuronas que proyectan desde el mesencéfalo (sustancia negra y área tegmental ventral) a diferentes regiones del telencéfalo. De este modo, la innervación dopaminérgica del cerebro consiste en un conjunto (relativamente pequeño) de cuerpos celulares ubicados en el mesencéfalo que proyectan de forma amplia a través del neuroeje con múltiples dianas (Foote y Morrison, 1987; White, 1996). Desde la sustancia negra se proyecta fundamentalmente al estriado dorsal (caudado y putamen), mientras que desde el área tegmental ventral se generan proyecciones al córtex prefrontal, al estriado ventral (núcleo accumbens), a diferentes regiones de la corteza límbica, al tubérculo olfatorio, a la amígdala, al septum, etc. En definitiva, desde el área tegmental ventral se pueden distinguir dos vías diferenciadas: la mesocortical y la mesolímbica, cuyos destinos principales son la corteza prefrontal y el núcleo accumbens, respectivamente.



Representación de las estructuras mesencefálicas donde se ubican los cuerpos celulares dopaminérgicos y sus proyecciones telencefálicas. Desde la sustancia negra se forma la vía nigroestriada, mientras que desde el área tegmental ventral se forman las vías mesocortical y mesolímbica. Al igual que las sustancias de abuso, se ha podido comprobar que la estimulación del haz prosencefálico medial (HPM) incrementa los niveles de dopamina en el núcleo accumbens.

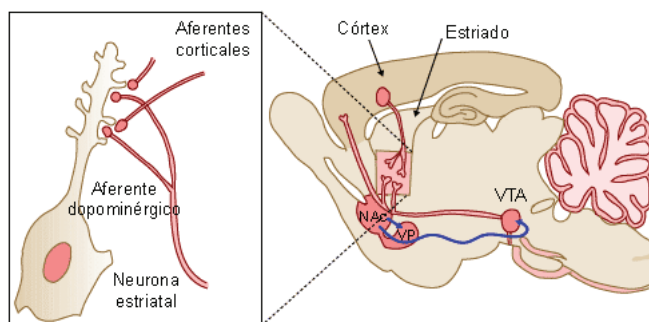
gar a potenciarse. Las drogas de abuso generan una liberación de dopamina en la región m s externa (ventromedial) del núcleo accumbens (región *shell*) mucho más intensa que la provocada por reforzadores naturales. Lesiones selectivas de neuronas dopaminérgicas reducen los efectos reforzantes de las drogas. Diferentes estudios han demostrado que es posible la autoadministración de drogas directamente a estructuras de los sistemas dopaminérgicos mesolímbico y mesocortical. Los efectos agudos sobre la liberación de dopamina en el núcleo accumbens son sólo una condición necesaria pero no suficiente para la génesis de la adicción. Asimismo, los efectos reforzantes de las drogas están mediatizados por múltiples sistemas que inervan estructuras del prosencéfalo basal. En el capítulo 5 se hará una descripción de las principales teorías que analizan el papel de la dopamina en el refuerzo y la adicción. Hemos de tener presente que diferentes trabajos experimentales indican que el sistema dopaminérgico mesolímbico es necesario para la adicción (Hyman y Malenka, 2001; Hyman y col., 2006; Kauer, 2004; Kauer y Malenka, 2007). El tipo celular principal en el área tegmental ventral es el de las neuronas dopaminérgicas, las cuales reciben inervaciones excitatorias de la corteza prefrontal, del núcleo laterodorsal tegmental y del hipotálamo lateral (Omelchenko y Sesack, 2007). Las neuronas dopaminérgicas son inhibidas a través de proyecciones gabaérgicas provenientes del núcleo accumbens y del pálido ventral, así como mediante interneuronas locales, las cuales inducen respuestas mediadas por el receptor de GABA_A, que se encuentra acoplado a un canal de Cl⁻. Las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral proyectan de forma principal al núcleo accumbens y a la corteza prefrontal (tal como hemos señalado anteriormente). No obstante, aproximadamente un 35% de las neuronas del área tegmental ventral son gabaérgicas, y además de tener un papel fundamental en la inhibición local, se ha podido comprobar que también proyectan al núcleo accumbens y a la corteza prefrontal. Recientemente, se ha puesto de manifiesto la existencia de una gran especificidad en las conexiones. Por ejemplo, Carr y Sesack (2000) han mostrado que las proyecciones excitatorias de la corteza prefrontal forman conexiones selectivas con neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral que proyectan a la corteza prefrontal pero no con las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral que proyectan al núcleo accumbens.



Esquema de las conexiones de los sistemas dopaminérgicos mesolímbico y mesocortical. En la figura se muestran las principales proyecciones dopaminérgicas al núcleo accumbens y a la corteza prefrontal. Se representan las sinapsis excitatorias (glutamatérgicas) e inhibitorias (gabaérgicas). Tal como veremos en apartados posteriores, la activación de las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral y la liberación consecuente de dopamina, además de relacionarse con la administración de drogas, parece darse delante de la novedad y durante la codificación de la señal de predicción del valor reforzante de un estímulo en relación a su valor esperado. Glu: Glutamato; DA: dopamina; Orex: orexinas; NCST: núcleo de la cama de la estría terminal; área tegmental ventral: área tegmental ventral; HL: hipotálamo lateral; LDTg: núcleo lateral dorsal tegmental.

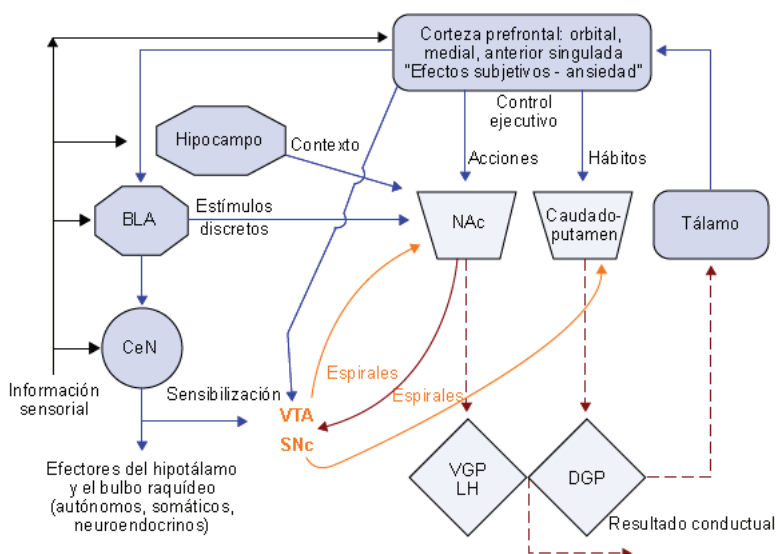
Por lo que se refiere al circuito mesocortical de forma específica y a las proyecciones descendentes de la corteza prefrontal, es necesario tener presente que el uso repetido y compulsivo de una droga, a pesar de todas las consecuencias negativas que ello puede acarrear para el organismo y para los diferentes ámbitos de la vida de una persona, ha de implicar algún tipo de deterioro cognitivo relacionado con el control de la conducta. Se ha podido comprobar que estas alteraciones existen y que tendrán como sustrato neuroanatómico a la corteza prefrontal. Por ejemplo, a pesar de que la administración aguda de una sustancia de abuso correlaciona con un aumento de los niveles de dopamina en la corteza prefrontal, su administración repetida puede inducir una disminución de los niveles de este neurotransmisor. Estudios funcionales en personas adictas han mostrado que cuando se retira una droga como la cocaína (después de un consumo reiterado) se genera una hipoactividad de la región orbitofrontal de la corteza prefrontal. Teniendo presente que el consumo agudo de cocaína produce una hiperactividad en esta región de la corteza, no es de extrañar que la falta de control y la impulsividad

asociada a la adicción pudieran relacionarse con circuitos que abarcan a esta zona de la corteza. La corteza prefrontal envía proyecciones glutamatergicas a las neuronas espinosas (neuronas gabaérgicas con gran número de espinas dendríticas) del núcleo accumbens.



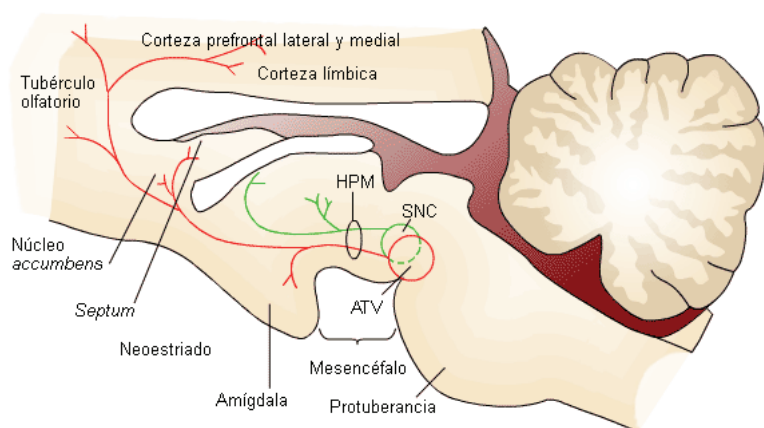
Como si de la formación de la memoria se tratara, la respuesta conjunta de la activación de los receptores NMDA del glutamato y los receptores D_1 de la dopamina en circuitos corticolímbico-coestriatales parece ser crítico para la génesis de la adicción. La administración repetida de una droga genera una hiperactividad de los sistemas glutamatergicos corticales. El glutamato es un neurotransmisor crítico en los mecanismos de plasticidad cerebral que suceden con el consumo persistente de una droga.

En definitiva, los sistemas dopaminérgicos mesolímbico y mesocortical desempeñan un papel capital en las conductas motivadas naturales, como el sexo o la ingesta. Se ha visto que estos sistemas neurales dopaminérgicos participan fundamentalmente en las conductas preparatorias para la recompensa, más que en las conductas propiamente consumatorias. Por consiguiente, algunos autores relacionan los sistemas mesolímbico y mesocortical con la motivación de incentivo.



Diferentes autores han sugerido el papel de regiones corticales y subcorticales en la adicción (Everitt y Robbins, 2003). La corteza prefrontal envía proyecciones glutamatergicas a la amígdala basolateral (BLA), al área tegmental ventral (ATV), al núcleo accumbens (NAc) y al estriado dorsal (caudado y putamen). Otras proyecciones glutamatergicas van de la BLA al NAc y al núcleo central de la amígdala (CeN), de este hasta los efectores del hipotálamo y del hipocampo al NAc. Las interacciones entre el glutamato y la dopamina podrían explicar, según estos autores, la génesis de la sensibilización. La corteza prefrontal pone en marcha las funciones ejecutivas y el control sobre la conducta, de manera que cuando una droga se administra de forma repetida, su uso se convierte en un hábito debido a las proyecciones de esta región de la corteza sobre el estriado dorsal. El hipocampo permite la asociación de estímulos contextuales con la experiencia de la droga. SNc –sustancia negra pars compacta; VGP y DGP –globo pálido ventral y dorsal; LH –hipotálamo lateral.

¿Qué relación puede establecerse entre estos sistemas y el sistema del haz ponsencefálico medial en relación a la adicción? Varias estructuras del mesencéfalo y del prosencéfalo se han relacionado con las conductas motivadas por medio de las conexiones haz ponsencefálico medial. Este último, tal como hemos visto anteriormente, está constituido por un conjunto de fibras que se proyectan a lo largo de un eje rostral-caudal, desde el mesencéfalo hasta el prosencéfalo basal; además, se compone de conexiones ascendentes y descendentes que abarcan los diferentes sistemas monoaminérgicos del cerebro. En concreto: este haz contiene axones dopaminérgicos, noradrenérgicos y serotoninérgicos ascendentes. Las neuronas noradrenérgicas conectan estructuras del hemisferio contralateral, mientras que las dopaminérgicas lo hacen en el mismo hemisferio. Las proyecciones descendentes son, básicamente, de naturaleza dopaminérgica y se encuentran muy relacionadas con la producción del efecto reforzador de los estímulos.



Relación entre el haz prosencefálico medial y los principales sistemas dopaminérgicos en el cerebro de la rata.

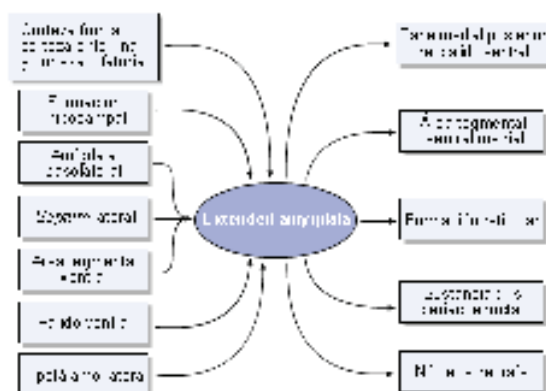
Los mecanismos de aprendizaje que conllevan a la asociación de estímulos con contextos específicos o con conductas y respuestas que implican la búsqueda de un determinado refuerzo, la implementación de una acción para conseguir un refuerzo o su propio consumo, son esenciales para entender muchos aspectos relacionados con la adicción a determinadas sustancias de abuso. Todos los mecanismos de aprendizaje y memoria sobre la importancia de la predictibilidad de un refuerzo en base a estímulos concretos y a las respuestas del repertorio de un individuo que se tienen que llevar a cabo para conseguir el refuerzo, requieren el almacenamiento de patrones específicos de información en el cerebro, tal como se verá en capítulos posteriores. La información almacenada en circuitos neurales críticos debe proporcionar las representaciones internas necesarias para que un individuo dispusiera de la información sobre las secuencias conductuales que pueden conllevar de una forma eficiente a la obtención del refuerzo, para disponer información sobre qué estímulos predicen la presencia y administración de un refuerzo y para tener información sobre la valencia que tiene para el sujeto (tanto los refuerzos como los estímulos que se encuentran asociados). ¿Qué circuitos subyacen a estos procesos? Tal como veremos posteriormente, la liberación de dopamina de una forma física en el estriado dorsal y ventral, en la amígdala y en la corteza prefrontal parece desempeñar un papel crítico en la señalización del valor y significancia motivacional de las experiencias, los estímulos y las respuestas que lleva a cabo el sujeto para obtener la droga. La respuesta dopaminérgica de las neuronas del área tegmental ventral, por su parte, no parece codificar la información específica sobre dichos aspectos. De todas formas, es necesario tener presente que la arquitectura de proyecciones difusas del sistema dopaminérgico no es un sustrato anatómico susceptible de poder procesar y almacenar información detallada y compleja, pero sí para coordinar las

respuestas orientadas hacia los estímulos salientes y los refuerzos a través del córtex prefrontal, el núcleo accumbens, el estriado dorsal, el hipocampo y la amígdala (Hyman y col., 2006). La liberación de dopamina en estos sistemas podría servir para determinar las valoraciones que el sujeto lleva a cabo de las posibles metas y de las conductas relacionadas con el refuerzo, al interactuar con circuitos que codifican la información precisa sobre los estímulos y sobre lo que éstos predicen.

Subyacente a la adicción se dan coexistencia una serie de aprendizajes en relación a las experiencias que se asocian a la droga, los estímulos que la predicen y las acciones que el sujeto realiza para poder acceder a la droga. Este tipo de aprendizajes parecen consolidarse y almacenarse en nuestro cerebro utilizando los mismos mecanismos que otros tipos de memoria en relación a cambios en los patrones y en la fuerza sinéptica de conexiones excitatorias glutamatergicas y conexiones inhibitorias gabaérgicas (Hyman, 2000, 2005; Hyman y Malenka, 2001; Hyman y col., 2006; Kauer y Malenka, 2007; Nestler, 2001; Nestler y Aghajanian, 1997). A pesar de que en apartados posteriores se tratará el procesamiento neural de la información reforzante y los mecanismos plásticos asociados a la adicción de una forma más detallada, es necesario tener presente a priori que las interacciones entre los aferentes dopaminérgicos y los circuitos glutamatergicos en estructuras tan diversas como el núcleo accumbens, el córtex prefrontal, el estriado dorsal o la amígdala podrían asociar la información sobre los diferentes estados motivacionales del organismo con la información sensorial específica y los repertorios conductuales almacenados (Kalivas, 2004). Múltiples evidencias experimentales sugieren que algunos de los rasgos vertebrales de la adicción podrían explicarse en base al uso falible de los mecanismos normales del aprendizaje y la memoria relacionado con el refuerzo (Hyman y col., 2006). Así, por ejemplo, la persistencia de la adicción y el riesgo de recaída a largo plazo (aunque el sujeto no tenga que consumir para evitar el síndrome de abstinencia) que se observan en muchas personas adictas a las sustancias de abuso podrían depender de la persistencia de las asociaciones almacenadas en correspondencia a la información relacionada con la droga en múltiples áreas que reciben inervación dopaminérgica. De este modo, dichas asociaciones son presumiblemente almacenadas mediante modificaciones en la expresión de ciertos genes que implicarían alteraciones en la fuerza sinéptica y remodelaciones físicas de las conexiones sinépticas (Berke y Hyman, 2000; Hyman y Malenka, 2001; Hyman y col., 2006; Kauer y Malenka, 2007).

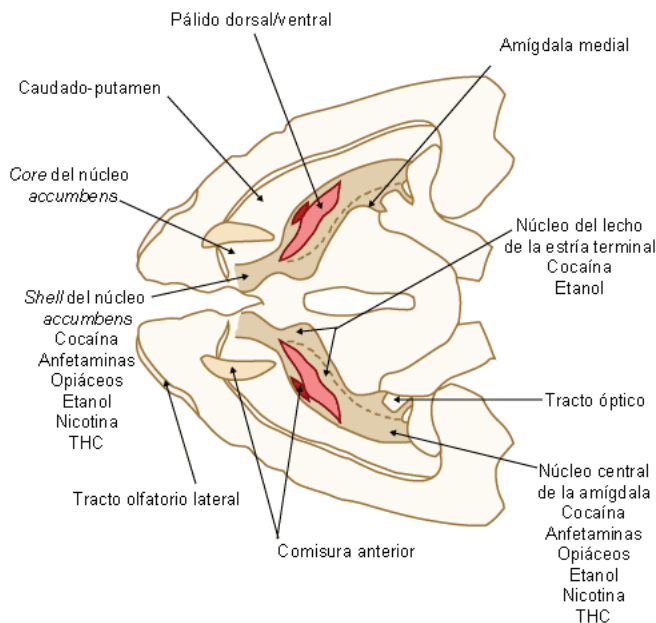
3.2 El concepto de *extended amygdala* como sustrato neural de las drogas.

El término *extended amygdala* describe una macroestructura que incluye varios núcleos, con similitudes funcionales, morfológicas y químicas. Este conjunto de estructuras está compuesto por diferentes núcleos del prosencéfalo, como lo son la parte medial del núcleo accumbens, el lecho de la estría terminal, la sustancia innominata sublenticular y el núcleo central de la amígdala.



Aferencias y eferencias del conjunto de estructuras que podrán agruparse bajo la denominación de *extended amygdala*.

Diferentes estudios neurobiológicos han sugerido que las distintas conexiones entre las estructuras que conforman la *extended amygdala* y las eferencias hacia el hipotálamo podrán proporcionar no sólo el sustrato neuroanatómico de las drogas, sino también de los mecanismos de refuerzo natural.

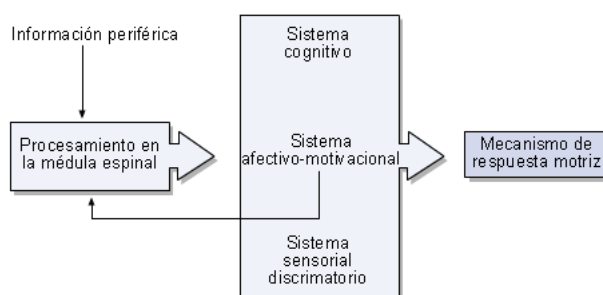


Representación de las estructuras que se agrupan bajo la denominación de *extended amygdala*. Las drogas adictivas (así como los reforzadores naturales) aumentan los niveles de dopamina en la zona más externa en posición ventromedial del núcleo accumbens (región *shell*) pero no en la región más dorsolateral e interna (región *core*).

Diferentes estructuras del prosenc falo con cierta unidad funcional, morfol gica e histoqu mica podr an ser el sustrato nervioso de los reforzadores naturales y de las sustancias de abuso. Parece ser que son varios los sistemas neurofisiol gicos que coordinan las respuestas reguladoras de los mecanismos motivacionales apetitivos, integrando estas respuestas con los procesos de aprendizaje y memoria. La integraci n de la actividad de las estructuras l mbicas, hipotal micas y troncoencef licas implicadas en estos procesos parece que est modulada por sistemas ascendentes monoamin rgicos, sobre todo por las neuronas dopamin rgicas del mesenc falo. Las neuronas dopamin rgicas del mesenc falo activan los procesos de refuerzo, colaborando en el aprendizaje de secuencias conductuales por medio, sobre todo, de las funciones asociativas del sistema l mbico. En definitiva, los sistemas motivacionales apetitivos organizan respuestas con el fin de regular e incentivar la conducta.

3.3 Sistemas cerebrales de la aversi n.

Datos anat micos y conductuales han servido para poder dilucidar el sustrato nervioso que mediatiza la aversi n. Estudios de estimulaci n el ctrica de diferentes regiones del cerebro han mostrado estructuras que, al ser estimuladas, generaban conductas de huida, respuestas defensivas y agresivas. En el procesamiento de la informaci n adversa existen diferentes vas ascendentes y descendentes que est n moduladas por la actividad del n cleo central de la am gdala. El dolor, por su parte, se considera un estado muy complejo, sometido a diferentes componentes que modulan su percepci n. En concreto, el componente afectivo del dolor se encuentra muy vinculado a los sistemas de aversi n cerebrales y est compuesto por proyecciones somatosensoriales que inervan el n cleo gigantocelular de la formaci n reticular, la sustancia gris periacueductal y el sistema neural periventricular del "castigo". Por ejemplo, se ha podido comprobar que la estimulaci n el ctrica del n cleo gigantocelular de la formaci n reticular, por ejemplo, produce conductas asociadas con el miedo, tales como reacciones de evitaci n y de huida. Varios paradigmas experimentales han explorado las propiedades analg sicas de la estimulaci n el ctrica cerebral y han apoyado la hip tesis de que la estimulaci n focal de algunas regiones se encuentra asociada a la inhibici n del dolor. As , existen ciertas estructuras del mesenc falo relacionadas con el refuerzo, como el rea tegmental ventral, el hipot lamo lateral y la hab nula, que han mostrado una capacidad para inducir efectos analg sicos. As , por ejemplo, la estimulaci n del rea tegmental ventral genera una supresi n de la aversi n, la cual se produce estimulando el ctricamente el n cleo gigantocelular de la formaci n reticular.



Diferentes componentes que median la percepción del dolor.

En algunos casos, si se estimula conjuntamente una estructura que produce placer con una estructura cuya estimulación genera respuestas aversivas, se pueden potenciar los efectos reforzantes de la estructura con efectos apetitivos. Por ejemplo, se ha podido comprobar que la combinación de la estimulación del hipotálamo lateral y del núcleo gigantocelular de la formación reticular produce más efectos reforzantes que la estimulación del hipotálamo lateral. En definitiva, existe una interacción funcional entre los sistemas de reforzamiento positivo y los sistemas cerebrales de la aversión. Como contraste a los estímulos apetitivos, los estímulos aversivos no nocivos (tanto primarios como condicionados) no son capaces de activar la respuesta de las neuronas dopaminérgicas mesencefálicas, o, si lo hacen, su respuesta es muy baja. J. Mirenowicz y W. Schultz, en 1996, mostraron que las neuronas dopaminérgicas mesencefálicas pueden discriminar de manera cuantitativa entre estímulos motivacionales opuestos. Las neuronas dopaminérgicas mesencefálicas se activan, preferentemente, ante estímulos con valor motivacional apetitivo, más que ante estímulos con valor aversivo. No obstante, hay indicios suficientes para destacar que ciertos estímulos aversivos también aumentan la liberación de dopamina en el núcleo accumbens. De todas formas, esta liberación de dopamina no tiene una acción específica sobre una región concreta del núcleo accumbens (tal como lo hacen las drogas en la región *shell*).

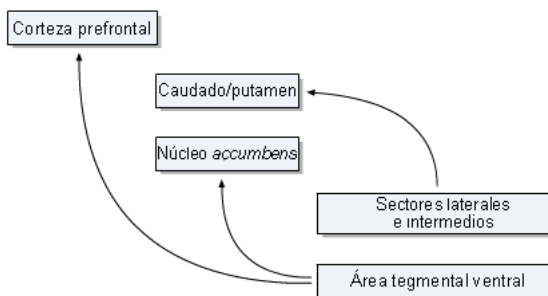
4. Información reforzante y adicción: sustrato neural.

Tal como veremos en el capítulo 5, los estímulos reforzantes constituyen una información de gran importancia biológica para el organismo, dado que tienen un papel relevante dentro de la supervivencia y bienestar del mismo. El cerebro

dispone de diferentes sistemas neurales del refuerzo, cada uno de los cuales puede disponer de un procesamiento y codificación diferencial de la información relativa al refuerzo.

4.1 Detección y percepción del refuerzo.

Se ha visto que en el cerebro existe un número limitado de estructuras implicadas en la detección y percepción de los refuerzos y estímulos que predicen la presencia de los mismos. Por ejemplo, en un paradigma de condicionamiento clásico, después de asociar de manera contingente el sonido de una campana con la presentación de comida, la presentación del estímulo condicionado (la campana) se convierte en un estímulo predictor de la aparición subsecuente de un refuerzo (la comida). Las neuronas dopaminérgicas del mesencéfalo son capaces de detectar la presencia de un refuerzo; para ello, emiten una señal global de información a todas las neuronas del estriado y a muchas de las neuronas de la corteza prefrontal. Diferentes estudios electrofisiológicos han mostrado que las neuronas de la corteza orbitofrontal pueden discriminar entre refuerzos y castigos, y que las neuronas de la amígdala pueden determinar la magnitud de los estímulos reforzantes. Muchas neuronas de la corteza dorsolateral y de la corteza orbitofrontal responden preferentemente a refuerzos que se administran de manera impredecible, fuera del contexto de la tarea conductual en la que se habían entrenado a los sujetos experimentales.



La activación física de las neuronas dopaminérgicas mesencefálicas posee un curso temporal de decenas de milisegundos, y es común en la mayoría de las neuronas (70%-80%) de las regiones del tecto mesencefálico que proyectan al núcleo accumbens y a la corteza prefrontal, así como en algunos de los sectores laterales y mediales que proyectan al caudado y al putamen.

Varios trabajos han intentado relacionar la detección del refuerzo con la adicción a las drogas, comprobando la existencia de neuronas en el núcleo accumbens.

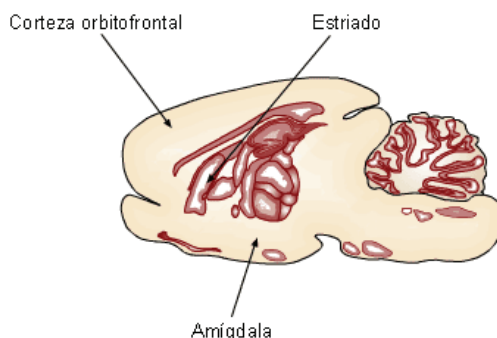
bens que pueden discriminar entre refuerzos naturales y sustancias adictivas, y entre drogas como la cocaína y la heroína. En definitiva, las células que están involucradas en la detección de la presencia de un estímulo reforzante se localizan, fundamentalmente, en el mesencéfalo y son de naturaleza dopaminérgica. Algunas de las neuronas que son capaces de detectar y percibir la administración de un refuerzo son:

1. Células dopaminérgicas del mesencéfalo (A8, A9 y A10).
2. Células del estriado ventral y dorsal.
3. Células del núcleo subtalámico.
4. Células de la sustancia negra (pars reticulata).
5. Células de la corteza cingular anterior, dorsolateral y orbitofrontal.
6. Células de la amígdala.
7. Células del hipotálamo lateral.

4.2 Expectación de futuros refuerzos.

La detección de un estímulo que precede la aparición de un refuerzo determinado puede generar un estado de expectativa en el sujeto que lo ha percibido. Autores como Wolfram Schultz y colaboradores, de la Universidad de Friburg, exponen que la expectativa a un refuerzo se puede deber a la actividad neuronal sostenida que sigue la presentación de un estímulo predictor del refuerzo, y persiste durante varios segundos hasta que el estímulo reforzante es administrado. Varios estudios conductuales han mostrado que, en tareas en las que los animales aprenden a discriminar entre estímulos reforzados y estímulos no reforzados, los sujetos experimentales inicialmente esperan recibir refuerzo en todos los ensayos de la tarea; sin embargo, con posterioridad, por medio de la experiencia, van adaptando sus expectativas de refuerzo. Así, por ejemplo, se ha podido comprobar, mediante estudios electrofisiológicos, que neuronas del estriado y de la corteza orbitofrontal muestran inicialmente una actividad de expectativa al refuerzo durante todos los ensayos con estímulos nuevos para el sujeto; sin embargo, con la experiencia, esta actividad se restringe progresivamente a los ensayos reforzados. Experimentos con monos de Wolfram Schultz y colaboradores han demostrado que cuando se les presentan dos estímulos reforzantes diferentes y se proporciona la posibilidad de elegir uno de los mismos, las neuronas de la corteza orbitofrontal pueden discriminar entre ambos estímulos, según la

preferencia del animal creada por la experiencia previa con dichos est mulos. Por ejemplo, considerada una neurona que tiene un grado de activaci n mayor ante la expectaci n del refuerzo A (preferido por el animal) que ante la expectaci n del refuerzo B (no preferido por el animal), esta neurona responder en un grado mayor al refuerzo B, si este ltimo se presenta con un refuerzo todav a menos preferido (refuerzo C). Desde una perspectiva biol gica, es capital para el individuo la integraci n de la informaci n sobre la expectaci n del refuerzo con procesos que median la conducta de adquisici n del mismo.

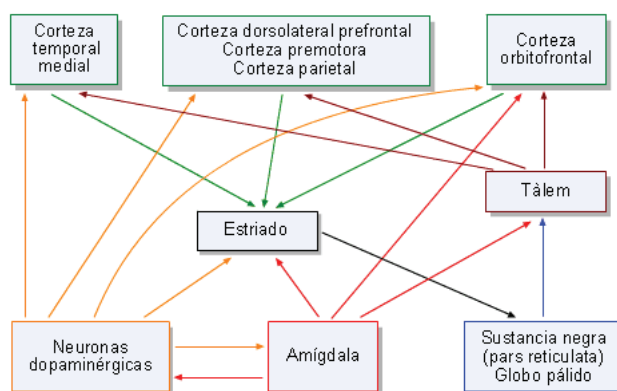


Estructuras donde se han encontrado neuronas que se activan ante la expectaci n del refuerzo.

4.3 Conductas dirigidas a la consecuci n del refuerzo.

El control de la conducta requiere la extracci n de la informaci n reforzante de una larga variedad de est mulos y situaciones. Esta informaci n sobre la presencia y valor de los refuerzos, as como la predictibilidad y accesibilidad de los mismos es esencial para poder establecer pautas conductuales que permitan al organismo la adquisici n de dichos est mulos reforzantes. Diferentes trabajos experimentales sugieren que mientras la corteza orbitofrontal parece estar m s relacionada con la detecc i n, percepci n y expectaci n del refuerzo, el rea dorsolateral podr a utilizar la informaci n relativa al refuerzo para preparar, planificar, secuenciar y ejecutar las conductas dirigidas hacia la consecuci n de los est mulos reforzantes. Como hemos visto desde el principio del apartado, en el cerebro existen m ltiples sistemas, anatómicamente diferenciados, implicados en el procesamiento de la informaci n reforzante, cuyos componentes estructurales podr an interaccionar con el fin de proporcionarle al sujeto las herramientas adecuadas para poder captar la informaci n importante y saliente del ambiente (externo e inter-

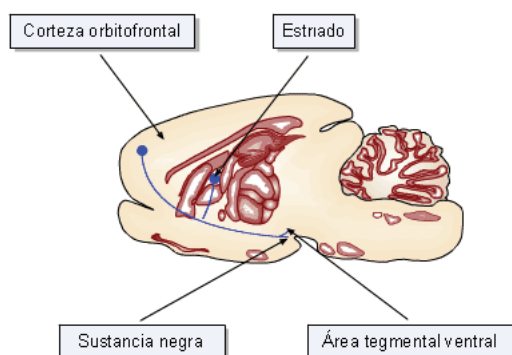
no), procesarla (según las representaciones motivacionales del individuo) y responder de la manera más adecuada posible, de cara a la posible consecución de una meta.



Existen ciertos sistemas neuronales involucrados en diferentes mecanismos subyacentes bajo diferentes formas de conducta adaptativa, dirigidas hacia la consecución de los estímulos reforzantes por el sujeto. El cerebro es capaz de detectar los refuerzos, de predecir su aparición y de utilizar esta información para dirigir la conducta hacia la consecución de los mismos.

4.4 Error en la predicción del refuerzo y señales de aprendizaje.

La mayoría de las neuronas mesencefálicas dopaminérgicas se activan ante estímulos intensos o novedosos para el sujeto, que poseen a su vez propiedades reforzantes y/o atencionales; sin embargo, por el contrario, únicamente un pequeño número de dichas neuronas muestran activación ante estímulos aversivos. Las neuronas dopaminérgicas parecen detectores sensibles y flexibles de errores en la predicción del refuerzo, señalando no sólo la ocurrencia de una consecuencia apetitiva, sino también que dicha consecuencia es diferente a lo esperado en un momento temporal determinado. Schultz y colaboradores hipotetizan que esta respuesta dopaminérgica que codifica el error de la predicción del refuerzo podría constituir una señal ideal de aprendizaje. Autores como Trevor W. Robbins y Barry J. Everitt, de la Universidad de Cambridge, exponen que esta respuesta dopaminérgica podría constituir un mecanismo neural que participaría en el papel de la dopamina sobre la conducta mediada por refuerzos, así como en el aprendizaje asociativo. La activación de las neuronas dopaminérgicas del mesencéfalo puede constituir una señal de aprendizaje, en referencia a la información relativa a los estímulos reforzantes y sus relaciones.



Según la hipótesis de Schultz y colaboradores, las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra y del área tegmental ventral proporcionarían una señal de aprendizaje que modificaría la transmisión sináptica en el estriado y en el córtex frontal.

En el capítulo 5, se profundizará en el procesamiento de la información reforzante en relación con la adicción.

5. Vías neurales de las funciones asociativas y motivacionales en relación al refuerzo y el desarrollo de la adicción.

En base a todo lo presentado hasta el momento, es plausible una implicación de los circuitos corticoestriales fronto-ventral y fronto-dorsal y los aferentes mesolímbicos, mesocorticales y nigroestriales en fases más avanzadas de un proceso adictivo a sustancias de abuso, cuando la persona pierde el control sobre la conducta y muestra un uso compulsivo de la droga. Las proyecciones de este sistema de conexiones se encuentran organizadas topográficamente de acuerdo a un gradiente funcional que implicaría aspectos límbicos, asociativos y sensoriomotores de las conductas dirigidas a una meta, pudiéndose dividir en circuitos funcionales diferentes pero paralelos. En relación a las funciones asociativas, se da un procesamiento cognitivo que va desde regiones corticales a estructuras subcorticales (procesamiento de arriba abajo o *top-down* en la literatura de habla inglesa). Este tipo de procesamiento cognitivo contribuye a la correcta planificación y ejecución de las conductas dirigidas a una meta (por ejemplo, la obtención de una droga). Estos procesos se encuentran mediados por una vía dorsal que incluye las proyecciones al estriado de la corteza prefrontal dorsolateral y ventromedial y se encuentra afectada por los aferentes mesocorticales y nigroestriales. Una segunda vía, ubicada en una posición ventral, se encuentra implicada en los aspectos directamente relacionados con la motivación y el refuerzo. Esta vía ventral incluye la corteza frontomedial y orbitofrontal, siendo modulada por el circuito mesolímbico.



Ilustración esquemática de las vías corticoestriatales.

En el desarrollo de la adicción en relación al sustrato nervioso del refuerzo es necesario partir del hecho de que existen múltiples diferencias en torno al uso de las drogas. Parece ser que intervienen diversos factores que modulan la respuesta inicial a las drogas. Desde un punto de vista genético, existen genes que podrían inducir una susceptibilidad por una adicción concreta, mientras que otros factores genéticos aumentarían el riesgo de sufrir adicción por múltiples sustancias. No solo son los factores genéticos los que podrían explicar el inicio de la adicción, su mantenimiento y su persistencia sino que existen otros factores que podrían influir como, por ejemplo, determinados rasgos de personalidad o el estrés. Una vez emprendido el uso inicial de una droga, de forma continua la administración de la sustancia provoca aumentos en los niveles de dopamina en la región *shell* del núcleo accumbens, incluso llegando a sensibilizar. Todos los estímulos relacionados con la experiencia de la droga empiezan a asociarse de forma contingente, de manera que comienzan a adquirir un valor reforzante determinado. De igual forma, la información comienza a codificarse en función de las predicciones que dichos estímulos pueden hacer por lo que representa a la droga. De este modo, los estímulos asociados a la droga adquieren un valor marcado por un aumento de sus propiedades incentivas. Aparecen cambios homeostáticos que provocan que las propiedades gratificantes de la droga muestren tolerancia. El uso que la persona hace de la droga se convierte en un hábito compulsivo. El funcionamiento de la corteza prefrontal queda modificando alteraciones en el control de la conducta y la impulsividad. Paulatinamente, tiene lugar una serie de modificaciones plásticas en circuitos críticos inervados por las neuronas dopaminérgicas del mesencéfalo. Estos cambios perduran a largo plazo explicando la persistencia de la adicción, incluso años después de la retirada de la sustancia. Los estímulos interoceptivos, sensoriales y contextuales, contingentemente asociados con la experiencia de la droga, junto con el estrés podrían desempeñar un papel cardinal en la inducción de la recaída.

Capítulo 5.

Procesamiento de la información reforzante.

Refuerzo y memoria

1. Introducción.

Diferentes estudios han descrito como la información sobre el refuerzo puede influir sobre la conducta y como el cerebro puede usar dicha información para controlar los procesos de aprendizaje y memoria. La naturaleza del refuerzo parece procesarse de forma diferente por neuronas en diferentes estructuras cerebrales, abarcando desde la detección y percepción de los refuerzos hasta el uso de la información sobre refuerzos predichos para el control de la conducta dirigida a un fin determinado. Se ha podido comprobar que el sustrato neural subyacente a este procesamiento de la información reforzante está claramente implicado en la facilitación de los procesos de aprendizaje y memoria. Diferentes evidencias experimentales indican que este sistema neural puede facilitar la consolidación de la memoria en una amplia variedad de tareas de aprendizaje. Desde una perspectiva molecular, ciertos rasgos cardinales del refuerzo se han descrito como formas de memoria. Estudios en personas adictas y estudios en modelos animales de adicción han mostrado que la exposición crónica a sustancias de abuso produce cambios estables en el cerebro a un nivel celular y molecular que subyacen a los mecanismos de plasticidad conductual asociada a la adicción. Dichas adaptaciones moleculares y celulares implicadas en la adicción también parecen estar implicadas en los procesos de aprendizaje y memoria. La Dopamina parece ser una señal crítica común en ambos procesos para activar diferentes mecanismos genéticos capaces de remodelar la sinapsis y los circuitos neurales. Conclusiones. A pesar de que la memoria es un proceso activo y complejo mediado por diferentes áreas cerebrales, el sustrato nervioso del refuerzo parece ser capaz de facilitar la consolidación de la memoria en diferentes

paradigmas. Por ello, es l gico pensar que existen m ltiples rasgos equivalentes entre el refuerzo cerebral y los procesos de aprendizaje y memoria.

2. Memoria y refuerzo.

La memoria es una propiedad fundamental del cerebro que se manifiesta de diversas formas a trav s de m ltiples sistemas diferenciados anat mica y funcionalmente. Su organizaci n ha sido siempre objeto de controversia y su estudio ha generado un gran n mero de trabajos experimentales en Psiquiatra y Neurociencia (Redolar-Ripoll, 2002). Hoy sabemos que la memoria es un proceso activo y complejo que implica diferentes estadios, a saber, la adquisici n, la consolidaci n y la recuperaci n de la informaci n. El t rmino consolidaci n de la memoria se refiere al per odo de transici n desde un estado fisiol gico inicial l bil hasta el establecimiento de una memoria duradera. Durante este estadio se produce la actividad neural necesaria para fijar las asociaciones establecidas durante el aprendizaje. Hasta que esas asociaciones no son fijadas o consolidadas, la memoria es susceptible de disrupci n. De este modo, se ha podido comprobar que la formaci n de una traza en un sistema de memoria puede ser modulada por la acci n de otros sistemas. Uno de los sistemas neurales que se ha mostrado eficaz en la modulaci n positiva de la memoria ha sido el sustrato nervioso del refuerzo. Los mecanismos moleculares implicados en los procesos fisiol gicos y conductuales subyacentes al refuerzo o a la adicci n a las drogas podr an reflejar la persistencia de patrones espec ficos de conexi n sin ptica modificados de una forma similar a como sucede durante la formaci n de nuevas memorias y podr an estar relacionados con los mecanismos neurobiol gicos del aprendizaje en diferentes regiones cerebrales.

2.1 Estadios de la memoria.

El proceso de formaci n de la memoria resulta complejo y parece incluir al menos dos etapas secu nciales: la memoria a corto plazo y la memoria a largo plazo. La memoria a corto plazo nos permite almacenar una cantidad limitada de informaci n durante un corto per odo de tiempo. Es una memoria relativamente fr gil y transitoria que resulta muy vulnerable a cualquier tipo de interferencia. Por el contrario, la memoria a largo plazo nos permite almacenar una gran cantidad de informaci n durante un tiempo ilimitado, siendo una me-

memoria más estable y duradera, y poco vulnerable a las interferencias. El proceso de formación de una memoria a largo plazo parece ser gradual, presentando grados crecientes de estabilidad a medida que pasa el tiempo y con la repetida evocación de la información almacenada. En cualquier caso, las memorias no son inmutables y suelen cambiar con el tiempo, ya que pueden ser modificadas y moduladas por una gran diversidad de factores. La demostración de la vulnerabilidad de la memoria, cuando ésta se encuentra en un estado activo, refuerza la idea de que las memorias, reorganizadas en función de las nuevas experiencias, experimentan un proceso de estabilización (McGaugh, 1966, 2004; Sara, 2000). De este modo, en la formación de una memoria podemos distinguir tres estadios claramente diferenciados: la adquisición de la información a través de los sentidos constituye el primer estadio, el cual es seguido por el proceso de consolidación, que conlleva a su estabilización de forma gradual, permitiendo que los procesos endógenos activados por una experiencia modulen la persistencia de la traza de memoria. La recuperación (tercer estadio) reactiva las memorias almacenadas para que puedan ser usadas como guía de la propia conducta.

2.1.1 Consolidación de la memoria.

La consolidación de la memoria se refiere al proceso por el que las memorias a corto plazo se convierten en memorias a largo plazo, es decir, el período de transición desde un estado fisiológico inicial lábil hasta el establecimiento de una memoria duradera. La duración de la consolidación está en relación con el curso temporal que siguen los procesos celulares y moleculares subyacentes al aprendizaje, y depende de las interacciones entre los diferentes sistemas de memoria (Abel y Matthew-Lattal, 2001; Eichenbaum, 2000; Kandel, 2001). Durante la consolidación se produce la actividad neural necesaria para estabilizar las asociaciones adquiridas en el aprendizaje. Hasta que éstas no son fijadas, la memoria es susceptible a la disrupción. No obstante, recientemente han surgido nuevos estudios que parecen demostrar que las memorias pueden ser lábiles no sólo después del aprendizaje sino también después de su reactivación o recuperación (Kida y col., 2002; Nadel y Land, 2000; Nader, Schafe y LeDoux, 2000a, b; Sara, 2000). El estadio de consolidación que sigue a la reactivación de una traza de memoria previamente adquirida se conoce como reconsolidación (Sara, 2000). Durante este período, una traza de memoria estable se puede volver nuevamente lábil y modulable (Anokhin, Tiunova y Rose, 2002). A pesar de que diferentes estudios han sugerido que estos dos estadios (consolidación y reconsolidación) podrán compartir procesos celulares y moleculares comunes (Anokhin, Tiunova y Rose, 2002; Kida y col., 2002; Przybylski, Roullet y Sara, 1999; Przybylski y Sara, 1997), recientemente se han descrito diferencias sustanciales (Taubenfeld y col., 2001), sobre todo en relación a diferentes procesos celulares en el hipocampo (Lee, Everitt y Thomas, 2004).



Las situaciones de aprendizaje activan procesos neurales de almacenamiento en varias regiones cerebrales implicadas en los diferentes sistemas de memoria. Sobre estas estructuras podrán ejercer su acción diferentes mecanismos neurales y hormonales moduladores de la formación de la traza de memoria. Autores como McGaugh sugieren que la amígdala, especialmente la amígdala basolateral, desempeña una función crítica para la acción moduladora de la neurotransmisión adrenérgica sobre la consolidación de la memoria. Por otro lado, la corteza de la glándula suprarrenal libera glucocorticoides que activan los receptores intracelulares en diferentes regiones cerebrales, sobre todo a nivel hipocámpal. No obstante, su efecto parece depender de la actividad de la amígdala basolateral.

Por otro lado, se debe tener en cuenta que la memoria se manifiesta de diversas formas a través de múltiples sistemas, anatómicamente y funcionalmente diferenciados (McGaugh, 2000; White y McDonald, 2002). Durante el periodo de consolidación de la información, la formación de una traza de memoria en un sistema cerebral puede ser modulada por la acción de otros sistemas neurales, que pueden tanto facilitarla como dificultarla, en función de las condiciones del aprendizaje. De los diferentes sistemas biológicos y tratamientos que han demostrado ser capaces de modular la formación de la memoria, se ha podido comprobar que su periodo de acción se encuentra limitado a una ventana temporal después de la activación de la traza de memoria. Es durante el tiempo en el que se mantiene activa la memoria cuando es posible reorganizar el material recientemente aprendido. Debido a esto, y debido a la existencia de diversos estadios de formación de la memoria, el efecto sobre la formación de una nue-

va memoria de los procedimientos que alteran la transmisión neural en curso depender del momento en el que se administren o sucedan (Millar y Matzel, 2000; Przybylski, Roulet y Sara, 1999; Sara, Roulet y Przybylski, 1999=.

2.1.2 La perspectiva temporal.

Cuando las memorias se encuentran en un estado activo, tal como sucede en los estadios de consolidación y de reconsolidación, son lables y susceptibles de ser alteradas o facilitadas mediante sistemas endógenos moduladores o incluso mediante la administración de tratamientos experimentales aplicados en la ventana temporal adecuada. Desde el punto de vista celular y molecular, la memoria se ha caracterizado como un conjunto de cambios plásticos en la efectividad de la transmisión sináptica. Diversos trabajos han intentado abordar estos aspectos desde una perspectiva temporal, diferenciando la formación de memorias a corto y a largo plazo (Izquierdo y col., 1998; Kandel, 2001; Lisman, Schulman y Cline, 2002; Malenka y Nicoll, 1999; McGaugh 1966, 2000, 2004).

La traza de memoria a corto plazo empieza a perder intensidad de forma progresiva aproximadamente después de 30 minutos de la adquisición del aprendizaje (Mayford y col., 1995). No parece implicar la puesta en marcha de mecanismos de expresión génica, y puede seguir diferentes rutas bioquímicas en función del área cerebral estudiada. Por su parte, el mecanismo bioquímico de la formación de la memoria a largo plazo parece ser común a las diferentes áreas cerebrales estudiadas, y parece ser el mismo para los diferentes tipos de aprendizajes (Bailey, Bartsch y Kandel, 1996). Además, requiere poner en marcha diferentes mecanismos de expresión génica y síntesis de proteínas, originando determinadas modificaciones estructurales en la neurona y permitiendo, por consiguiente, la estabilización de los cambios en la efectividad sináptica (Bailey, Bartsch y Kandel, 1996; Kandel, 2001). Diversos datos experimentales apoyan la idea que algunos de estos cambios en la transcripción génica no sólo son necesarios para la consolidación de la memoria a largo plazo, sino también para la consolidación de la memoria reactivada (Hall, Thomas y Everitt, 2001; Kida y col., 2002). En definitiva, la memoria a corto plazo para aprendizajes tanto implícitos como explícitos requiere diferentes moléculas señaladoras, mientras que la memoria a largo plazo utiliza como principal ruta señaladora la de la proteína quinasa A, la proteína quinasa activada por mitógenos y el factor de transcripción CREB (cAMP response element binding protein).

A pesar que desde una perspectiva temporal se haya considerado clásicamente la formación de la memoria a corto y a largo plazo como dos procesos seriados, existen recientes evidencias experimentales que inducen a pensar en la posibilidad de que también constituyan dos procesos paralelos (Abel y Matthew-Lattal, 2001; Izquierdo y col., 1998). Considerando esta idea, algunos autores han sugerido que los mecanismos moleculares subyacentes tanto a la

memoria a corto plazo como a la memoria a largo plazo se podr an estar poniendo en marcha incluso desde los momentos iniciales de la propia situaci n de aprendizaje. Estos mecanismos moleculares son discontinuos y presentan cursos temporales claramente definidos. Parece ser que dos de los momentos temporales cr ticos son: inmediatamente despu s del entrenamiento y a las 24 horas despu s del mismo (Routtenberg, 1999). De esta forma, en referencia a los cambios que tienen lugar justo despu s de la situaci n de aprendizaje, se ha podido comprobar que durante el periodo comprendido entre los 5 y 50 minutos posteriores al entrenamiento incrementa de forma significativa la actividad de la proteinquinasa C, actividad que parece ser necesaria para la consolidaci n de la memoria en curso (Colley, Sep y Routtenberg, 1990). Otras evidencias han resaltado el papel cr tico de la actividad glutamat rgica durante los primeros 60 minutos despu s del entrenamiento (Przybyslawski y Sara, 1997). Adem s, se ha podido comprobar que el factor de transcripci n CREB se fosforila durante los primeros minutos de exposici n al contexto de aprendizaje, dependiendo de la capacidad del entorno de inducir un cambio atencional efectivo en los sujetos (Routtenberg, 2001). Por otro lado, en referencia a los cambios que tienen lugar despu s de 24 horas, se sabe que la administraci n de cido Ka nico induce la transcripci n del ARN mensajero para el GAP-43 (sustrato proteico fosforilado por la proteinquinasa C) en las c lulas granulares del hipocampo dorsal aproximadamente 24 horas despu s de su administraci n, pero no antes (Meberg, Jarrard y Routtenberg, 1996). Algunos autores exponen que los cambios que suceden durante esta ventana temporal podr an promover el crecimiento neur tico y la sinaptog nesis (Namgung y Routtenberg, 2000). Independientemente de si la memoria se consolida a trav s de procesos que act an de forma paralela o secuencial, es posible concluir que cada acontecimiento del entorno puede constituir una memoria potencial y, para ello, debe almacenarse en base a las rutas de se alizaci n molecular en curso, rutas que poseen tiempos espec ficos de inicio y finalizaci n. Adicionalmente, dichos eventos pueden estar sujetos a manipulaciones que faciliten o inhiban el proceso en curso, pero s lo s son capaces de actuar en el momento temporal concreto de dicho proceso.

2.2 Sistemas m ltiples de refuerzo y memoria.

Tal como hemos visto en el cap tulo 3, el refuerzo y la motivaci n son dos procesos de gran importancia biol gica, ya que fomentan el bienestar y procuran la supervivencia de los individuos. En algunos casos, la conducta motivada forma parte de los procesos de homeostasis, actuando mediante sistemas de retroalimentaci n negativa para corregir desequilibrios internos. En otros casos, la conducta motivada no est controlada por la satisfacci n de necesidades espec ficas, sino que se encuentra dirigida hacia est mulos externos que poseen propiedades

intrínsecas e incentivas. En este sentido, un refuerzo se convierte en un objetivo implícito o explícito que puede incrementar (refuerzo positivo) o disminuir (refuerzo negativo) la frecuencia de la conducta, elicitando, por lo tanto, respuestas de acercamiento o de evitación (Ikemoto y Panksepp, 1999). Además, los refuerzos son capaces de inducir sentimientos subjetivos de placer y contribuir a la generación de emociones positivas, de tal forma que incluso los estmulos que los preceden quedan marcados, ya sea a través de mecanismos innatos o a través del aprendizaje, con un valor motivacional positivo. Esto sugiere que el procesamiento de la información reforzante puede ayudar a establecer un sistema de valores y de referencia para la toma de decisiones (Schultz, 2000).

El cerebro puede utilizar la información reforzante para modular el aprendizaje y controlar aquellas conductas que están reguladas por el conocimiento de las relaciones de causa-efecto entre una acción determinada y la consecución de una meta. Los estmulos reforzantes pueden mantener conductas aprendidas y prevenir su extinción. El grado del aprendizaje dependerá, entre otras cosas, de la discrepancia entre la ocurrencia del refuerzo y la predicción de ésta (Schultz, 1998). Los individuos deben ser capaces de extraer la información reforzante de una gran variedad de estmulos y situaciones; información relativa a la presencia y al valor de los refuerzos para el sujeto, a su predictibilidad y accesibilidad, y a los costes asociados con su consecución (relación coste/beneficio). De esta forma, se podrá hablar de la detección y percepción de diferentes señales de refuerzo, de la expectación de los refuerzos que parecen ser inminentes, así como del uso de la información sobre los refuerzos predichos para el control de la conducta en curso. Así, las neuronas que detectan la aparición de un refuerzo procesan la información sobre su valor motivacional y su identidad. Esta información podrá ayudar a crear representaciones neurales que permitan a los sujetos esperar refuerzos futuros acordes a la experiencia previa y adaptar su conducta a los cambios en las contingencias del propio refuerzo.

La complejidad de las relaciones existentes entre los procesos de percepción, predicción y valoración de los estmulos con propiedades motivacionales parece requerir la existencia de múltiples estructuras cerebrales (Schultz, 2000). Debido a ello, en los últimos años se ha generado un creciente interés por el estudio del procesamiento neuronal del refuerzo. Diferentes aproximaciones experimentales (ya sean la lesión de determinadas estructuras cerebrales, la administración de fármacos y sustancias adictivas, las técnicas de neuroimagen e incluso la utilización de métodos fisiológicos como la microdiálisis *in vivo*, la voltametría y la estimulación eléctrica del cerebro) han intentado determinar cómo se lleva a cabo este procesamiento y cuáles son las estructuras implicadas (Elliot, Friston y Dolan, 2000; Fiorino, Courty y Phillips, 1997; Robins y Everitt, 1996; Robinson y Berridge, 1993; Wise y Hoffman, 1992; Young, Joseph y Gray, 1992). Clásicamente se han identificado 4 sistemas que podrán considerarse como substratos independientes del refuerzo: el sistema del haz prosencefálico medial, un circuito originado en el córtex prefrontal, el sistema locomotor mesolímbico-estriatopallídico-mesencefálico, y un circuito del cerebro posterior relacionado con la

conducta refleja oral gustativa. La existencia de sustratos independientes refleja el hecho que distintas clases de situaciones reforzantes pueden afectar a la conducta a través de la acción de procesos neurales claramente disociables, a pesar de la existencia de múltiples interacciones funcionales.

2.2.1 Procesamiento de la información.

El medio proporciona a los organismos diferentes señales sobre el valor reforzante de los estímulos del entorno. El sistema nervioso debe ser capaz de detectar, percibir y procesar estas señales para organizar la conducta. Los refuerzos pueden actuar como objetivos en sí mismos elicitando hacia ellos reacciones de acercamiento, consumatorias y anticipatorias. Paralelamente, el medio proporciona otras señales que pueden inducir en los organismos conductas de retirada y evitación. Por lo tanto, será lógico pensar en la existencia de diferentes sistemas cerebrales para el procesamiento diferencial de todo este conjunto de señales informativas del entorno.

En referencia a las estructuras cerebrales implicadas en la detección y percepción de los refuerzos y de los estímulos que predicen los refuerzos, parece ser que las neuronas dopaminérgicas mesencefálicas informan de la ocurrencia de un refuerzo en función de su predicción y emiten una señal global a las neuronas del estriado y del córtex prefrontal (Schultz, 2000; Schultz y Dickinson, 2000). Según algunos autores, esta respuesta podría ser el resultado de la actividad generalizada de procesamiento de la información reforzante en los ganglios basales (Lavoie y Mizumori, 1994; Shidara, Aigner y Richmond, 1998), en la sustancia negra pars reticulata (Schultz, 1986a), en el núcleo de la estría terminal (Matsumura y col., 1992), en el hipotálamo lateral (Diotte y col., 2000), en el córtex cingulado anterior (Shidara y Richmond, 2002), en el córtex dorsolateral y orbitofrontal (Apicella, Legallet y Trouche, 1997; Apicella y col., 1998; Miller, 2000; Schultz, 1998; Tremblay y Schultz, 1999, 2000) y en la amígdala (Baxter y Murray, 2002; Fried y col., 2001; McDonald y White, 1993; Parkinson, Robbins y Everitt, 2000; Pratt y Mizumori, 1998). La información referente a la magnitud y cualidad de un estímulo, basada en sus propiedades reforzantes, converge en la amígdala con la información sensorial que esta estructura recibe de otras áreas del cerebro. El sistema neural que incluye a la amígdala podría mediar la formación de conductas basadas en la asociación de estímulos neutros con eventos biológicamente significativos. Diversos trabajos han intentado relacionar la detección del refuerzo con la adicción a las drogas (Carelli, Iames y Crumling, 2000; Chang y col., 1996; Peoples y col., 1997). Se ha podido comprobar la existencia de neuronas en el núcleo accumbens que son capaces de discriminar entre refuerzos naturales y sustancias adictivas (Carelli, Iames y Crumling, 2000) y entre diferentes drogas como la cocaína y la heroína (Chang y col., 1994).

La detección de un estímulo que predice la aparición de un refuerzo determinado posiblemente evoque un estado de gran expectación en el sujeto que

ha percibido dicho estímulo. Algunos autores proponen que dicha expectativa podrá deberse a la actividad neuronal sostenida que sigue a la presentación de un estímulo predictor de refuerzo y que persiste durante varios segundos hasta que se administra el refuerzo (Schultz, 1998; Shidara, Aigner y Richmond, 1998; Tremblay y Schultz, 2000). Esta actividad de expectativa del refuerzo en estructuras corticales y subcorticales podrá reflejar el acceso a las representaciones neuronales establecidas previamente sobre el refuerzo (Schultz, 1998), y podrá adaptarse durante el aprendizaje en función de las contingencias cambiantes de los reforzadores (Tremblay y Schultz, 1999, 2000). Se han encontrado neuronas que responden a la expectativa del refuerzo en el estriado (Apicella, Legallet y Trouche, 1997; Schultz y col., 1992; Shidara, Aigner y Richmond, 1998), en el tálamo sensorial (Komura y col., 2001), en el córtex orbitofrontal (Hikosaka y Watanabe, 2000; Schoenbaum, Chiba y Gallagher, 1998; Tremblay y Schultz, 1999), en el córtex cingulado anterior (Shidara y Richmond, 2002) y en la amígdala (Baxter y Murray, 2002; Schoenbaum, Chiba y Gallagher, 1998).

A nivel cortical, se ha sugerido que mientras el córtex orbitofrontal parece estar más implicado en la detección, la percepción y la expectativa del refuerzo, el área dorsolateral podrá usar la información relativa al refuerzo para preparar, planificar, secuenciar y ejecutar las conductas dirigidas hacia la consecución de refuerzos determinados (Leon y Shadlen, 1999; Watanabe, 1996). Este mecanismo de guía de la conducta requiere la integración de la información sobre la expectativa del refuerzo con los procesos que median la puesta en marcha de conductas que posibiliten su adquisición (Kawagoe, Takikawa y Hikosaka, 1998; Leon y Shadlen, 1999; Platt y Glimcher, 1999; Shima y Tanji, 1998; Watanabe, 1996). Otro sistema que se ha relacionado con este mecanismo es el del estriado dorsal (Salinas y White, 1998). Algunos autores piensan que la actividad reforzante estriatal y los inputs dopaminérgicos podrán influir en la actividad cortical a través de diferentes bucles entre la corteza y los ganglios basales (Tanaka y col., 2004). Además, se ha mostrado que la vía de conexión entre el córtex prefrontal y el accumbens contribuye a la formación de asociaciones complejas entre estímulos, respuestas y reforzadores, y promueve el desarrollo de interacciones de los componentes motor y cognitivo, incluyendo el ajuste de los recursos para dirigir la atención, el planeamiento de la conducta motora y la memoria de trabajo (Redgrave, Prescott y Gurney, 1999a).

En resumen, parece muy plausible la existencia de múltiples sistemas de refuerzo anatómicamente diferenciados cuyos componentes estructurales podrán interaccionar para proporcionar al sujeto las herramientas adecuadas para captar la información importante y saliente del ambiente (externo e interno), procesarla en el conjunto de representaciones motivacionales del individuo y responder de forma adecuada para la posible consecución de una meta influyendo de manera importante sobre el procesamiento cognitivo del sujeto.

2.2.2 Modulaci n de la consolidaci n de la memoria.

Se ha podido comprobar que la administraci n de tratamientos que son capaces de alterar los procesos fisiol gicos subyacentes a la consolidaci n puede interrumpir parcial o totalmente la formaci n de la memoria. Pero al igual que la traza de memoria es susceptible de ser deteriorada por tratamientos disruptores, tambi n puede ser potenciada por otro tipo de tratamientos. De hecho, existen diferentes sistemas neurales y endocrinos que pueden facilitar la formaci n de las trazas de memoria (Berm dez-Rattoni, Miranda y Guti rrez-Gonz lez, 2001; Liang, 2001; McGaugh, 2000, 2004; Packard, 2001). Uno de los sistemas neurales que se ha mostrado eficaz en la modulaci n positiva de la memoria ha sido el sustrato nervioso del refuerzo. Por ejemplo, se ha podido comprobar que la estimulaci n el ctrica del haz prosencef lico medial a nivel del hipot lamo lateral, autoadministrada por el propio sujeto experimental (autoestimulaci n el ctrica intracraneal, AEIC), es capaz de facilitar la adquisici n y la formaci n de la memoria de una gran variedad de tareas de aprendizaje tanto de memoria impl cita como expl cita (Aldavert-Vera y col., 1996; Coulombe y White, 1980, 1982a, 1982b; Huston y Mueller, 1978; Huston, Mueller y Mondadori, 1977; Huston y Oitzl, 1989; Major y White, 1978; Massan s-Rotger y col., 1998; Redolar-Ripoll y col., 2002; Segura-Torres y col., 1988, 1991; Soriano y col., 2005, 2007; Ruiz y col., 2008a, 2008b), e incluso de revertir los d ficit de memoria en sujetos que muestran deterioros cognitivos asociados al envejecimiento o inducidos experimentalmente mediante lesiones de estructuras cr ticamente implicadas en los procesos de aprendizaje y memoria (Aldavert-Vera y col., 1997; Redolar-Ripoll y col., 2003). Adem s, la AEIC del haz prosencef lico medial tambi n ha mostrado ser una forma consistente de inducci n de cambios morfol gicos a largo plazo en el tejido nervioso. En ratas adultas, se ha podido observar que el tratamiento de AEIC del hipot lamo lateral y del complejo rea tegmental ventral-sustancia negra durante un periodo de 10 d as es capaz de inducir aumentos de la longitud (Shankaranarayana Rao y col., 1994) y de la arborizaci n dendr tica (Bindu y Desiraju, 1990) en neuronas del hipot lamo lateral, de la sustancia negra, de la zona CA3 del hipocampo y de la capa V del c rtex motor, un incremento en la densidad num rica de sinapsis, tanto en la regi n CA3 como en la capa molecular del c rtex motor (Shankaranarayana Rao, Raju y Meti, 1997), as como un incremento del n mero de excrescencias en las dendritas apicales de CA3, posiblemente debido a una facilitaci n de la transmisi n sin ptica en la v a de las fibras musgosas hipocampales (Shankaranarayana Rao, Raju y Meti, 1998a). Estos cambios se deben a la experiencia de autoestimulaci n y no a los efectos de la mera estimulaci n el ctrica (Shankaranarayana Rao, Desiraju y Raju, 1993). Asimismo, parece ser que son duraderos y sostenibles en el tiempo, incluso 60 d as despu s de la finalizaci n del tratamiento de AEIC (Shankaranarayana Rao, Raju y Meti, 1998b). Estos trabajos sugieren que los cambios encontrados en las neuronas piramidales de CA3 podr an estar relacionados con la experiencia de

aprendizaje asociada a la AEIC, pudiendo, de esta manera, aumentar la capacidad cognitiva y atencional de los animales. Así, se ha podido comprobar que un tratamiento de AEIC de estas características facilita la posterior adquisición de tareas de aprendizaje espacial y operante en ratas (Yoganarasimha, y col., 1988). Además, teniendo en cuenta que tanto las espinas dendríticas como las excrescencias de las neuronas piramidales de CA3 se han propuesto como el principal sustrato para la modificación sinéptica asociada con la plasticidad funcional en el hipocampo (Maján y Desiraju, 1988), una hipótesis explicativa de la ocurrencia de los cambios plásticos a largo plazo después del tratamiento de AEIC podría ser que éstos fueran ocasionados a través de la inducción de la potenciación a largo plazo (PLP) consecuente a la estimulación eléctrica reforzante del tejido nervioso. Por otro lado, los cambios encontrados en la corteza motora, probablemente respondan a un incremento en las aferencias a las neuronas piramidales desde vías sensoriomotoras, así como desde otros circuitos implicados en la planificación y ejecución de la actividad motora (Shankaranarayana Rao, Desiraju y Raju, 1993).

Teniendo en cuenta que los fenómenos de plasticidad neural también pueden incluir cambios neuroquímicos (Martín, Grimwood y Morris, 2000), se ha podido comprobar que la AEIC del hipotálamo lateral y del área tegmental ventral-sustancia negra provoca aumentos significativos en los niveles de glutamato, dopamina, noradrenalina y un aumento de la actividad enzimática de la acetilcolinesterasa en el hipocampo y en el córtex motor (Shankaranarayana Rao, Raju y Meti, 1998c). De este modo, las diferentes interacciones neuroquímicas inducidas por la AEIC podrían estar implicadas en los mecanismos de sinaptogénesis y ser las responsables de los cambios estructurales producidos (Shankaranarayana Rao, Raju y Meti, 1998a), e incluso del efecto facilitativo mostrado sobre las capacidades cognitivas de los animales (Maján y Desiraju, 1988; Yoganarasimha y Meti, 1999). Por lo tanto, considerando la capacidad mostrada por la AEIC de inducción de cambios morfológicos y neuroquímicos en diversas estructuras cerebrales, como el hipocampo y la corteza, podría ser que este tratamiento facilitara la consolidación de la memoria potenciando los mecanismos de plasticidad neuronal, actuando como un mecanismo compensatorio, por ejemplo, en el caso de la existencia de déficits producidos por lesiones cerebrales o asociados a condiciones naturales como el propio envejecimiento. Por otro lado, considerando que la dopamina desempeña un papel importante en la producción del efecto reforzante de la AEIC y teniendo en cuenta que se produce una importante liberación de este neurotransmisor ante estímulos sobresalientes que activan a los mecanismos atencionales, ya sean aquellos que son reforzantes por sí mismos, aquellos que predicen refuerzo, o simplemente aquellos que son llamativos por sus características intrínsecas, podría ser que el tratamiento de AEIC fuera capaz de inducir un estado óptimo atencional que posibilitara la movilización de los recursos cognitivos del sujeto para hacer frente a la situación experimental, facilitando, de esta manera, la codificación de la información o bien, incluso, la recuperación de la misma.

En próximos apartados se describirá de una forma más específica el efecto del refuerzo sobre los diferentes sistemas de memoria.

2.2.3 Dopamina, refuerzo y memoria.

Múltiples evidencias experimentales han mostrado el importante papel que desempeña la dopamina en relación al refuerzo, la motivación y los procesos de aprendizaje y memoria. Clásicamente, se ha relacionado la liberación de dopamina en el núcleo accumbens con el efecto reforzante de diferentes estímulos naturales, de sustancias adictivas o incluso, tal como acabamos de ver, de la estimulación eléctrica del hipotálamo lateral. No obstante, la liberación de este neurotransmisor en otras regiones cerebrales también está implicada de forma crítica en diferentes procesos atencionales y mnésicos.

Existe una relación intrínseca entre los procesos de refuerzo cerebral y ciertos tipos de aprendizaje asociativo (Borrel y col., 2001; Ikemoto y Panksepp, 1999; Redgrave, Prescott y Gurney, 1999b; Schultz, Dayan y Montague, 1997). Además, parece ser que son múltiples las señales neurales que podrán cooperar en el aprendizaje relacionado con los sistemas de refuerzo cerebral (Schultz, 2000). Una de las más importantes implica a la dopamina: las neuronas dopaminérgicas proporcionan una señal de refuerzo que podrá actuar modificando la actividad de las sinapsis implicadas en diferentes procesos mnésicos (Ljungberg, Apicella y Schultz, 1991; Redgrave, Prescott y Gurney, 1999a; Schultz, 1998; Schultz, Dayan y Montague, 1997; Sutton y Barto, 1981). Desde un punto de vista evolutivo, la motivación por adquirir los refuerzos que hemos experimentado en un pasado o las claves y estímulos que los señalizan o conducen a ellos, adquiere una importancia biológica que fomenta la supervivencia del organismo y la propia perpetuación de la especie. Es aquí donde la dopamina desempeña un papel crítico al participar en el establecimiento de asociaciones entre refuerzos y estímulos inicialmente neutros. Dichas asociaciones suponen cambios neurales muy estables que perduran en el tiempo, incluso después de administrar antagonistas dopaminérgicos (Dickinson, Smith y Mirenowicz, 2000). Estos estímulos condicionados inducen la liberación física de dopamina en el núcleo accumbens, provocando un aumento del estado motivacional del sujeto (Cornish y Kalivas, 2000). Parece ser que la dopamina es muy importante para el aprendizaje y la memoria en la mayoría de los terminales de los sistemas nigroestriado, mesolímbico y mesocortical (Wise, 2004). Además, existen diversos trabajos que demuestran que la dopamina desempeña un papel importante en la modulación de la actividad neural relacionada con el procesamiento cognitivo general (Fried y col., 2001; Goldman-Rakic, 1998; Rosenkranz y Grace, 2002; Thomas, Malenka y Bonci, 2000; Waelti, Dickinson y Schultz, 2000). Por ejemplo, en el córtex prefrontal la actividad dopaminérgica ha demostrado ser crítica para la memoria de trabajo (Williams y Goldman-Rakic, 1995). Asimismo,

mo, en la amígdala, las proyecciones dopaminérgicas del mesencéfalo modulan procesos de aprendizaje asociativo, especialmente aquellos que incluyen respuestas hacia estímulos novedosos, reforzantes o aversivos e incluso de memoria de trabajo (Baxter y Murray, 2002; Everitt y col., 1999; Fried y col., 2001; Koob, 1999; Nader y LeDoux, 1999; Rosenkranz y Grace, 2002).

A continuación, se exponen diferentes teorías e hipótesis que han intentado dar una explicación a la función de la dopamina en el refuerzo y su relación con diversos mecanismos cognitivos, como los procesos atencionales y el aprendizaje y la memoria.

2.2.3.1 Hipótesis del reforzamiento.

Autores como Wise, sugieren que es necesario distinguir entre la motivación condicionada que precede y guía a un acto instrumental de lo que es el reforzamiento, entendido éste como el fortalecimiento de las asociaciones entre un estímulo y un refuerzo o entre una respuesta y un refuerzo que se desarrollan con la recepción del propio refuerzo (Wise, 2004). Según Wise esta distinción no sólo ayuda a discernir sobre la implicación de la dopamina en la motivación inmediata, sino que también ayuda a vislumbrar el peso que tiene este neurotransmisor en los procesos atencionales y de consolidación de la memoria. Esta hipótesis surge en el marco del condicionamiento instrumental apetitivo en relación a la manipulación de los correlatos neuroquímicos en la situación de aprendizaje. De esta forma, un bloqueo del sistema dopaminérgico impide la adquisición de un condicionamiento instrumental donde el sujeto experimental ha de realizar alguna conducta para conseguir el refuerzo. Si el bloqueo se realiza en un animal que ya ha aprendido la conducta, éste responderá inicialmente pero su ejecución irá disminuyendo de forma progresiva, indicando una posible devaluación del reforzamiento. A pesar de que esta idea está ampliamente aceptada, diferentes autores la han cuestionado seriamente (Ettenberg, Koob y Bloom, 1981; Koob, 1982; Mason y col., 1980; Salamone, Cousins y Snyder, 1997).

2.2.3.2 Hipótesis hedónica.

Esta teoría sugiere que los sistemas dopaminérgicos median directamente el placer producido por diversos incentivos primarios tales como la comida, el sexo o las drogas de abuso, así como también por reforzadores condicionados (Drevets y col., 2001; Wise, 1978, 1982; Wise y col., 1978). No obstante, no hay evidencias directas que den soporte a la implicación directa de la dopamina en los efectos hedónicos del refuerzo. Así, se ha podido comprobar que la depleción de dopamina en el *accumbens* no impide la aparición de conductas consumatorias ante reforzadores, y que sus efectos parecen estar más relacionados con una reducción de las respuestas motivadas por incentivos, como las conductas flexibles de aproximación (Ikemoto y Panksepp, 1999).

2.2.3.3 Hip tesis del error de predicci n del refuerzo como se al de aprendizaje.

En el sistema nervioso existen neuronas que detectan la llegada de un reforzador proporcionando una informaci n sobre el valor motivacional y la identidad del mismo, que podr a ayudar a construir representaciones neurales que permitan a los sujetos esperar recompensas futuras en consonancia con la experiencia previa y adaptar su conducta a los cambios en la contingencia de los refuerzos (Schultz, 2000).

Despu s de la aparici n de un refuerzo, de un est mulo que predice la llegada de un refuerzo, o de est mulos intensos o novedosos, las neuronas dopamin rgicas de los grupos celulares A8, A9 y A10 muestran una activaci n f sica de latencia corta (50-100m seg.) y de corta duraci n (<200 mseg.), que es com n en la mayor a de las neuronas de las regiones del tegmento medial que proyectan al accumbens y al c rtex prefrontal y en algunas de los sectores laterales e intermedios que proyectan al caudado y al putamen (Berns y col., 2001; Horvitz, 2000; Ljungberg, Apicella y Schultz, 1992; Romo y Schultz, 1990; Schultz, 1986b; Schultz y Romo, 1990). El estudio de las propiedades de esta respuesta f sica dopamin rgica ha llevado a postular que podr a codificar la discrepancia entre la ocurrencia del refuerzo y la predicci n de la ocurrencia del mismo (Schultz, 2000; Waelti, Dickinson y Schultz, 2000). Por lo tanto, estas neuronas dopamin rgicas parecen ser detectores sensibles y flexibles de errores en la predicci n del refuerzo, se alando no s lo la ocurrencia de una consecuencia apetitiva sino tambi n que dicha consecuencia es diferente a la esperada en un momento temporal determinado (Hollerman y Schultz, 1998; Schultz y Dickinson, 2000).

Se ha sugerido que esta respuesta f sica de las neuronas dopamin rgicas podr a constituir una se al cr tica durante el aprendizaje (Hollerman y Schultz, 1998; Schultz, 2000; Schultz, Dayan y Montague, 1997; Schultz y Dickinson, 2000). Seg n esta hip tesis, las neuronas dopamin rgicas de la sustancia negra y del rea tegmental ventralproporcionar an una se al que modificar a la transmisi n sin ptica en el estriado y en el cortex frontal (Hollerman y Schultz, 1998), para codificar la desviaci n o error entre el refuerzo actual recibido y las predicciones del tiempo y de la magnitud del refuerzo (Schultz, Dayan y Montague, 1997). Parece ser que las neuronas dopamin rgicas responden siempre a los errores en la predicci n del refuerzo calculados en cada momento, y que la magnitud de dicha respuesta es proporcional a la predicci n del error en ese momento.

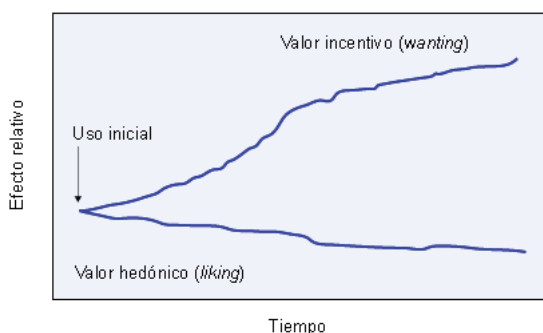
Esta hip tesis no tiene en cuenta la especificidad funcional de los sistemas de proyecci n dopamin rgica ascendente; sin embargo, diversos estudios han mostrado que la liberaci n de dopamina en varias regiones de proyecci n responde diferencialmente en funci n de los par metros de aprendizaje (Graybiel, 1998; White, 1996; Wilkinson y col., 1998). Esta hip tesis de la se alizaci n

del error no justifica el papel de la dopamina en contextos aversivos (Guarraci y Kapp, 1999; Mirenowicz y Schultz, 1996). Tampoco queda explicado el papel de este neurotransmisor en la generación de respuestas motoras espontáneas, por ejemplo aquellas inducidas por la inyección sistémica o intracerebral de agonistas dopaminérgicos. De todas formas, recientemente Bayer y Glimcher (2005) utilizando registros individuales de neuronas dopaminérgicas del mesencéfalo, han encontrado que el rango de tasa de respuesta de las neuronas dopaminérgicas podría codificar un error en la predicción del refuerzo de una forma cuantitativa si el refuerzo obtenido es mejor que el esperado (errores positivos en la predicción del refuerzo). Resulta que cuando el refuerzo obtenido era peor que lo que se esperaba recibir (errores negativos en la predicción del refuerzo), el rango de respuesta siempre era de 0 Hz. De esta forma, estos autores sugieren que debería existir otro sistema diferente para codificar de forma cuantitativa la información sobre los errores negativos en la predicción del refuerzo (Bayer y Glimcher, 2005).

2.2.3.4 Hipótesis de la atribución de saliencia incentiva.

El concepto de motivación incentiva surge en referencia al proceso de adquisición de importancia motivacional en un estímulo inicialmente neutro al asociarse de forma previa con un refuerzo primario. La hipótesis de que la dopamina es necesaria para dicho proceso implica que un estímulo incentivo es efectivo en el momento presente debido a una asociación previa con la liberación de dopamina producida por el refuerzo primario.

Berridge y Robinson han intentado describir cómo la dopamina podría estar implicada en los procesos de refuerzo cerebral en función del concepto de saliencia incentiva, entendido como el proceso que es capaz de transformar la representación neural de un estímulo percibido que ha activado los procesos hedónicos en un incentivo atractivo buscado por el sujeto, capaz de aumentar la atención y de elicitar conductas motoras voluntarias (Berridge y Robinson, 1998, 2003; Ikemoto y Panksepp, 1996). Según estos autores los sistemas dopaminérgicos meso-accumbente y nigroestriatal son necesarios para la atribución de saliencia incentiva a representaciones neurales de estímulos relacionados con el refuerzo, pero no para mediar el placer hedónico de los reforzadores ni para mediar las asociaciones predictivas relacionadas con el aprendizaje del refuerzo. Desde este punto de vista, los sistemas dopaminérgicos inducen la búsqueda de incentivos pero no la codificación del agrado manifestado hacia estos ni para el aprendizaje de nuevos gustos. Por lo que se refiere a la adicción, Robinson y Berridge exponen que lo que resulta crítico es la sensibilización del *craving* para tomar la droga (lo que los autores denominan *wanting*) y no el placer que se obtiene (lo que denominan *liking*).

Sensibilización del *wanting* pero no del *liking* (teoría de Robinson y Berridge)

Autores como Robinson y Berridge sugieren que es la sensibilización del *craving* para administrarse la droga (lo que los autores denominan *wanting*) y no el placer que se consigue (lo que denominan *liking*) lo que explica la mayoría de los rasgos vertebrales de la adicción.

No obstante, existen algunos aspectos de esta teoría que no son consistentes con otros datos existentes (Ikemoto y Panksepp, 1996; McFarland y Ettenberg, 1998). De este modo, estos autores sugieren que la dopamina estriatal no está involucrada en los procesos asociativos de aprendizaje, y sin embargo diversos estudios han puesto de manifiesto que la depleción de dopamina en el accumbens atenúa o impide la adquisición de tareas de condicionamiento clásico (Robbins y Koob, 1980; Wallace y col., 1983).

2.2.3.5 Hipótesis atencional.

Los estímulos inesperados, novedosos, salientes y potencialmente peligrosos son de alta prioridad para el sistema nervioso y son procesados a expensas de la conducta y de la actividad neural en curso (Pfaff, Frohlich y Morgan, 2002). Por lo tanto, estos estímulos tienen que ser capaces de elicitar un aumento del arousal y de la reorganización de los recursos atencionales y cognitivos del sujeto para poner en marcha secuencias de conducta adecuadas a las demandas del entorno (Pfaff, Frohlich y Morgan, 2002). Existen diversos mecanismos cognitivos cuya funcionalidad es potenciar el procesamiento neural de estímulos sensoriales relevantes, para facilitar la discriminación entre señales y estímulos distractores y dirigir al sujeto hacia localizaciones particulares en las cuales podrán aparecer dichas señales (Hopfinger, Buonocore y Mangun, 2000; Miller, 2000).

Según la hipótesis atencional, la activación de las neuronas dopaminérgicas estaría implicada en la redistribución de los mecanismos atencionales y en las selecciones conductuales en favor de estímulos biológicamente importantes (salientes) e inesperados para el organismo (Redgrave, Prescott y Gurney,

1999a). Desde este punto de vista, para que un organismo pueda acercarse a un refuerzo y consumirlo es necesario, primero, interrumpir la conducta puesta en marcha, cambiar el foco de atención y redistribuir los recursos cognitivos y conductuales por los que compiten múltiples subsistemas. Según estos autores el papel de la respuesta dopaminérgica podría ser el proporcionar una señal que facilitara dicha redistribución en favor de algún evento inesperado significativo para el sujeto, como por ejemplo la ocurrencia de un refuerzo (Redgrave, Prescott y Gurney, 1999a). De esta forma, la dopamina podría ayudar a asociar la representación neural de este evento con la selección de una acción particular, siendo esta relación la que se podría ver fortalecida o debilitada a posteriori por las señales de refuerzo. Por tanto, el patrón de activación de las neuronas dopaminérgicas podría representar un componente esencial en los procesos atencionales y ser un requisito previo para el aprendizaje asociativo. De este modo, las neuronas dopaminérgicas podrían desempeñar un papel crítico en la regulación de los mecanismos atencionales que posibilitan la relación del organismo con el medio ambiente externo, para preparar al sujeto a responder ante eventos inesperados, a través de la inducción de la alternancia de los recursos atencionales y conductuales hacia los estímulos que son biológicamente significativos (Redgrave, Prescott y Gurney, 1999a).

2.2.3.6 Hipótesis de los efectos de búsqueda del refuerzo.

Diversas evidencias experimentales dan soporte a la idea que las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral que inervan el núcleo accumbens constituyen un sistema generalizado de búsqueda y acercamiento al refuerzo, diseñado evolutivamente para permitir a los organismos la generación de respuestas eficientes dirigidas a la consecución de metas o fines determinados, en respuesta a un gran número de incentivos tanto positivos como negativos (Ikemoto y Panksepp, 1999). Algunos autores sugieren que la dopamina del accumbens desempeña un papel crítico en las integraciones sensoriomotoras que facilitan las respuestas de acercamiento. De este modo, la dopamina promueve la aparición de conductas flexibles de aproximación a estímulos novedosos o salientes, permitiendo el establecimiento de asociaciones entre los estímulos del contexto y las respuestas consumatorias realizadas, de manera que estos estímulos adquieran propiedades incentivas y controlan la conducta en posteriores ocasiones. Asimismo, la liberación de dopamina en el accumbens también estimula la aparición de respuestas dirigidas a claves de seguridad, como por ejemplo las respuestas de evitación en el condicionamiento de EV2. Esta formación de representaciones incentivas no incluye ni la recuperación de la información relacionada con el estímulo incentivo, ni la expresión de conductas basadas en respuestas incentivas sobreaprendidas (por ejemplo, los hábitos) que dependen de otros sistemas de aprendizaje controlados por otros circuitos dopaminérgicos, como el del estriado dorsal (Ikemoto y Panksepp, 1999).

2.2.3.7 Hipótesis de los efectos ambientales.

En el estudio de las bases neurales del refuerzo cerebral se ha podido comprobar que ciertas condiciones ambientales, como la disponibilidad de reforzadores alternativos (Nader y Woolverton, 1991) o vivir en ambientes enriquecidos (Schenk y col., 1987), altera los efectos reforzantes de determinadas sustancias (LeSage, Stafford y Glosa, 1999). El poder conocer los efectos de diferentes variables ambientales, como por ejemplo las referentes al contexto social, sobre la función dopaminérgica (Grant y col., 1998) y sobre su relación con los sistemas neurales del refuerzo (Hall y col., 1998; Morgan y col., 2002), podrá a proporcionarnos un nuevo modelo para evaluar los efectos reforzantes de diferentes tratamientos (Jones, 2002; Leshner, 2000). Recientemente, se ha mostrado que ciertas condiciones ambientales pueden producir cambios relativamente rápidos en el sistema de neurotransmisión dopaminérgico en sujetos que muestran conductas de dominancia social, asociándose, dichos cambios, a diferencias en la vulnerabilidad a los efectos del refuerzo (Morgan y col., 2002).

2.2.3.8 Hipótesis de la adicción a las drogas.

Autores como Di Chiara atribuyen un papel crítico a las neuronas dopaminérgicas mesolímbicas en los procesos de aprendizaje relacionados con el refuerzo y sugieren que la drogadicción es un trastorno de aprendizaje asociativo dependiente de los mecanismos dopaminérgicos. De acuerdo con esta hipótesis, la activación de la dopamina en la subregión *shell* del *accumbens* por refuerzos naturales subyace a la habituación. En contraste, las drogas de abuso no tienen efectos de habituación, conllevando a una liberación de dopamina no adaptativa e incluso sensibilizada después de un uso repetido de la droga. Según este punto de vista, estas consecuencias neuroquímicas de las drogas de abuso fortalecen las asociaciones entre el refuerzo y los estímulos relacionados con la droga, lo cual constituye las bases de la conducta adictiva (Di Chiara, 1998). Muchos datos y teorías propuestas a finales del siglo pasado se centraban en la adicción en relación al reforzamiento positivo y a las propiedades hedónicas que tienen las sustancias de abuso (Wise y Bozarth, 1981). La adicción llegaba en el momento en que las drogas eran capaces de generar un estado de placer (un estado afectivo positivo de euforia). No obstante, hoy en día contamos con diferentes datos experimentales que sugieren que los efectos hedónicos de las sustancias de abuso pueden desarrollar tolerancia tras una administración continua. Además, se ha podido comprobar que la droga puede usarse en ausencia del estado subjetivo de euforia.

2.2.3.9 Hipótesis de la alternancia conductual.

El concepto de cambio entre conductas alternativas fue introducido para intentar dar una explicación funcional a los sistemas dopaminérgicos ascendentes (Redgrave, Prescott y Gurney, 1999b; Robbins y Everitt, 1996). Desde este punto de vista, el incremento en la actividad dopaminérgica promueve la probabilidad de cambio entre fuentes de información alternativas. Este efecto queda plasmado en el cambio en el patrón temporal de una secuencia conductual o en la iniciación de nuevas respuestas. Bos y colaboradores han definido esta hipótesis para el sistema dopaminérgico mesocorticolímbico, sugiriendo que la dopamina en el *nucleus accumbens* está implicada en el cambio de respuestas dirigidas por claves específicas (Bos y col., 1991).

2.2.4 Bases celulares y moleculares del refuerzo y la formación de la memoria.

Ya a finales de los años 70 diferentes trabajos intentaron relacionar a un nivel celular el refuerzo con la consolidación de la memoria a largo plazo (Huston, Mueller y Mondadori, 1977; Huston y Oitzl, 1989; Major y White, 1978). Estos trabajos sugieren que el refuerzo podría actuar facilitando la formación de una traza de memoria, aumentando la probabilidad de que una memoria a corto plazo se estabilizará a largo plazo. Los mecanismos moleculares implicados en los procesos fisiológicos y conductuales subyacentes al procesamiento de la información reforzante o a la adicción a las drogas podrían reflejar la persistencia de patrones específicos de conexión sináptica modificados de una forma similar a como sucede durante la formación de nuevas memorias (Hyman y Malenka, 2001; Hyman y col., 2006; Kauer y Malenka, 2007; Nestler, 1997, 2001a, 2001b), y podrían estar relacionados con los mecanismos neurobiológicos del aprendizaje en diferentes regiones cerebrales (Berke y Hyman, 2000). Existen numerosos trabajos que han mostrado que los procesos de aprendizaje y memoria y los mecanismos de refuerzo cerebral son modulados por factores neurotróficos similares y pueden asociarse a adaptaciones en la morfología neuronal muy parecidas (Hyman y Malenka, 2001; Malenka y Nicoll, 1999; Nestler, 1997, 2001a, 2001b; Scannevin y Haganir, 2000). Esto explicaría cómo un refuerzo inesperado puede inducir diferentes formas de aprendizaje, cada una de las cuales contribuirá al conjunto de todos los efectos de dicho estímulo. Estas formas de aprendizaje podrían incluir las asociaciones entre el estímulo y la respuesta, la asignación de un significado emocional a las claves y los contextos asociados con la situación reforzante y los mecanismos de memoria explícita relacionados con el episodio en el cual se ha dado el refuerzo (White, 1996).

Tal como hemos visto hasta ahora, las células dopaminérgicas parecen constituir un eslabón final común para las diversas vías neurales que median los

procesos de refuerzo cerebral. Se ha podido comprobar que la liberación de dopamina en el estriado puede potenciar la ejecución de conductas previamente establecidas y asistir en el aprendizaje de nuevos patrones de conducta, permitiendo la modulación, por parte de los sistemas de refuerzo cerebral, de la consolidación de la memoria (Berke y Hyman, 2000; Kauer y Malenka, 2007). Diferentes trabajos experimentales han puesto de manifiesto la existencia de un período crítico durante el cual la traza de memoria puede ser modulada por el refuerzo. A pesar de la existencia de múltiples mecanismos que actúan a diferentes escalas temporales, el mecanismo que parece ser el mejor candidato es el efecto de la dopamina sobre la expresión génica (Berke y Hyman, 2000). Dentro de los efectos de las proyecciones dopaminérgicas del estriado sobre la inducción de la expresión génica y sobre los cambios a largo plazo observados en la eficacia sináptica y en la morfología estructural de la célula, se ha destacado la importancia del receptor D_1 (Beninger y Millar, 1998; Kauer y Malenka, 2007). Este receptor en el estriado estimula el enzima adenilatociclase y activa la proteínaquinasa dependiente de APM cíclico, que por su parte es capaz de fosforilar numerosos sustratos como canales L de calcio, sodio y potasio, receptores NMDA, factores de transcripción y otros componentes de señalización intracelular (Berke y Hyman, 2000; Hyman y Malenka, 2001; Kauer y Malenka, 2007). Estas cascadas moleculares encajan con la idea de que incrementos en dopamina extracelular podrían actuar como señal de aprendizaje en los sistemas de refuerzo cerebral (Calabresi, De Murtas y Bernardi, 1997; Wickens, Begg y Arbuthnott, 1996). En el hipocampo, por su parte, estos receptores han mostrado tener un importante papel en la PLP (Berke y Hyman, 2000; Hyman y Malenka, 2001; Kauer y Malenka, 2007; Li y col., 2003; Nestler, 2001b; Otmakhova y Lisman, 1998; Swanson-Park y col., 1999). Por otro lado, la depresión a largo plazo (DLP) hipocámpal se ha podido comprobar que puede ser potenciada por agonistas D_1 y antagonistas D_2 e inhibida por antagonistas D_1 y agonistas D_2 (Chen y col., 1996). De esta manera, la dopamina a nivel hipocámpal podría actuar como modulador ayudando a determinar si los cambios sinápticos serán a largo plazo o simplemente transitorios (Berke y Hyman, 2000). La PLP y la DLP son dos mecanismos de plasticidad que podrían explicar la reorganización de los circuitos neurales inducidos mediante el refuerzo (Nestler, 2001a; Ungless y col., 2001; Vorel y col., 2001). Tanto la PLP como la DLP en la amígdala (Bissiere, Humeau y Luthi, 2003), en la corteza frontal (Huang y col., 2004; Otani y col., 2003), en el área tegmental ventral (Bonci y Malenka, 1999; Overton y col., 1999; Thomas, Malenka y Bonci, 2000) y en el estriado dorsal (Centonze y col., 2001) dependen de la dopamina. No obstante, este neurotransmisor no parece jugar un papel importante en estos mecanismos de plasticidad en el núcleo accumbens (Kombian y Malenka, 1994; Pennartz, Groenewegen y Lopes da Silva, 1994).

Por otro lado, la dopamina estriatal interactúa con otros sistemas de neurotransmisión excitatoria en las neuronas de proyección provenientes del córtex, hipocampo y amígdala (Berke y Hyman, 2000; Hyman y Malenka, 2001). Muchas zonas del córtex envían proyecciones glutamatergicas al estriado, sobre todo

a la parte dorsal, mientras otras estructuras como el hipocampo y la amígdala proyectan principalmente al estriado ventral. Estas estructuras subcorticales y estas áreas de la corteza están implicadas en varios aspectos relacionados con los mecanismos de refuerzo y de adicción, además de mostrar fenómenos de plasticidad sinéptica dependientes de la dopamina y de estar directamente relacionadas con la modulación de la consolidación de diferentes tipos de memorias (Allegrí y Harris, 2001; Carriles y col., 2003; Hutcheson y Everitt, 2003; McFarland, Lapish y Kalivas, 2003; Pears y col., 2003; Sánchez y col., 2003; Schoenbaum, Setlow y Ramus, 2003). Parece ser que las neuronas GABAérgicas del estriado se mantienen inactivas la mayor parte del tiempo, hasta que se da una actividad simultánea en varios aferentes glutamatergicos, disminuyendo el umbral de estas células y poniéndolas en un estado de máxima susceptibilidad a la despolarización (Berke y Hyman, 2000; Sesack y col., 2003). Las proyecciones dopaminérgicas y glutamatergicas al estriado parecen cooperar en la inducción de la expresión génica. Además, existe un gran cúmulo de evidencias que demuestran que la dopamina interactúa con el glutamato para producir cambios en la conducta (Hu y White, 1997; Wolf, 1998), e incluso para reforzar una asociación entre un conjunto de estímulos y una respuesta conductual determinada, contribuyendo a la facilitación de aprendizajes sobre el significado motivacional de los estímulos (Berke y Hyman, 2000).

Se ha podido comprobar que los receptores metabotrópicos glutamatergicos regulan diferentes efectos conductuales de las sustancias de abuso. El grupo I (mGlu1 y mGlu5) parece desempeñar un papel muy importante en la regulación de los efectos reforzantes de las drogas, mientras que el grupo II (mGlu2 y mGlu3) parece estar implicado en las adaptaciones sinépticas que suceden en respuesta a la exposición repetida a la sustancia (Kenny y Markou, 2004). Además, teniendo en cuenta que la exposición repetida a sustancias de abuso, como los opiáceos, la cocaína o el alcohol, puede causar sensibilización a sus efectos estimulantes y reforzantes. Debido a las neuroadaptaciones subyacentes a la sensibilización se ha postulado que este proceso podría constituir un modelo general de plasticidad neural donde los cambios conductuales inducidos por la droga se podrían relacionar con cambios en los mecanismos moleculares. Recientemente se ha mostrado que el incremento en los niveles de la subunidad GluR1 del receptor AMPA para el glutamato en el área tegmental ventral es crucial para el desarrollo de la sensibilización (Carlezon y Nestler, 2002). Considerando que la combinación de la AEIC con la exposición repetida a una sustancia de abuso no produce sensibilización a los efectos reforzantes de la droga (Carlezon, 2001; Baucó y Wise, 1997), Carlezon y Nestler sugieren que la AEIC podría causar un cambio molecular (decremento de los niveles de GluR1 en el área tegmental ventral) que sería el opuesto al necesario para poder inducir la sensibilización de los efectos reforzantes de la droga (aumento de los niveles de GluR1 en el área tegmental ventral) (Carlezon y Nestler, 2002).

En resumen, parece ser que las proyecciones glutamatergicas al estriado ventral de diferentes zonas corticales y estructuras límbicas además de estar im-

plicadas en la regulación de las consecuencias conductuales del consumo de diferentes sustancias de abuso, son críticas para los efectos del refuerzo sobre la potenciación de una traza de memoria (Wise, 2004). En el siguiente capítulo, se profundizará más específicamente en la relación específica entre plasticidad sináptica y adicción.

3. Drogas y aprendizaje.

Tal como se ha ido describiendo en los apartados anteriores, para poder sobrevivir y adaptarse a las incesantes demandas de un medio continuamente cambiante, diferentes animales (incluido el ser humano) aprenden bajo qué situaciones y estímulos es posible obtener agua, comida, encontrar una pareja para establecer relaciones sexuales, etc. Se trata de todo un conjunto de objetivos y metas que constituyen refuerzos y recompensas para los diferentes organismos.

En los puntos anteriores, se ha analizado el sustrato nervioso del refuerzo y se ha intentado dilucidar cómo el refuerzo podrá estar íntimamente relacionado con los mecanismos de aprendizaje y memoria. Debido a que muchos reforzadores naturales tienen características muy similares a las drogas de abuso, es lógico pensar que los componentes y elementos que relacionan la memoria con los mecanismos de refuerzo cerebral también están relacionados en cierto modo con los cambios producidos por las sustancias de abuso en el sistema nervioso.

Una sustancia de abuso produce respuestas hedónicas de placer. Además, también es capaz de generar un deseo en el individuo por la propia sustancia, poniendo en marcha estrategias e intentos de búsqueda de la droga. En dichos intentos de búsqueda se da lugar a un aprendizaje muy rápido y eficaz sobre las claves y estímulos que predicen la presencia de la droga y sobre las secuencias conductuales que se han de llevar a cabo para obtenerla.

A pesar de que las similitudes entre los reforzadores naturales y las drogas son múltiples, existen diferencias notables que se han de tener presentes para entender la propia idiosincrasia de la adicción. En primer lugar, hemos de tener en cuenta que las personas adictas tienden a sobrevalorar las drogas por encima de cualquier reforzador natural. Tal como veremos posteriormente, un adicto puede perder su interés por el sexo, la comida, etc., preocupándose únicamente por la obtención de la droga. Una segunda diferencia es que el consumo de la sustancia de abuso suele ir ligado a un estado de uso compulsivo de una droga. Un estado, debido a que a pesar de todos los factores genéticos y sociales que pueden predisponer a un sujeto a un contacto inicial con una sustancia, dicho

consumo lo emplaza en una situación en la que se dan una serie de cambios biológicos, psicológicos y sociales que determinan en gran medida las pautas futuras de respuesta de la persona. Un uso compulsivo, debido a que el sujeto carece de un control eficaz para adecuar su conducta a las demandas del medio persistiendo en el consumo de la droga, a pesar de conocer las consecuencias a largo plazo de dicho consumo y a pesar de todos los intentos y tratamientos trazados para controlar su ingesta. En tercer lugar, las sustancias de abuso (al contrario que los reforzadores naturales) no tienen un propósito de regulación homeostática o de perpetuación de la especie. Este tipo de sustancias suelen tener efectos perniciosos para la salud del organismo, en detrimento del funcionamiento general de la persona.

Al comienzo de este capítulo se han analizado algunas de las principales teorías e hipótesis que intentan dilucidar el papel de la dopamina en la interacción entre aprendizaje y memoria. En este apartado, vamos a describir el papel de la dopamina en relación a las drogas y a los mecanismos de aprendizaje y memoria.

3.1 Drogas, dopamina y codificación de la información.

Tal como hemos ido viendo hasta el momento, diferentes trabajos que han utilizado metodologías muy diversas han puesto de manifiesto que las drogas de abuso pueden influir sobre la conducta en relación a su capacidad para aumentar los niveles de dopamina en el núcleo accumbens, el principal componente del estriado ventral (Hyman y col., 2006). Actuando directa o indirectamente (Justinova y col., 2005; Tapper y col., 2004; Waldhoer y col., 2004), todas las drogas con un perfil adictivo incrementan los niveles de dopamina sinéptica en el núcleo accumbens. El área tegmental ventral proyecta principalmente sobre el núcleo accumbens, la amígdala, el hipocampo, y la corteza prefrontal. Tal como hemos visto, el núcleo accumbens se puede diferenciar histológicamente en dos partes claramente diferenciadas: la región *core* y la región *Shell*. Parece ser que es en la región *Shell* (que se encuentra anatómicamente relacionada con áreas cerebrales implicadas en el procesamiento de la información emocional) donde la dopamina tiene una influencia importante sobre los estímulos novedosos y reforzantes para el sujeto, como por ejemplo la cocaína (Ito y col., 2004). Por su parte, la amígdala y la corteza prefrontal desempeñan un papel crítico en la evaluación y estimación de la valencia que supone una droga para el sujeto y en el establecimiento de memorias asociativas formadas en base al refuerzo cerebral (Everitt y col., 2003; Everitt y Robbins, 2005; Kalivas y col., 2005).

En relación al estriado ventral y a las vías mesolímbica y mesocortical, la dopamina parece desempeñar un papel muy importante, pero ¿qué ocurre con el estriado dorsal? ¿Desempeña algún papel en relación a la codificación de la

información en los mecanismos subyacentes a la adicción? Parece ser que la consolidación de los repertorios conductuales efectivos para la obtención de una droga depende del estriado dorsal (Barnes y col., 2005; Vanderschuren y col., 2005). Recordemos que el estriado dorsal (caudado y putamen) recibe proyecciones dopaminérgicas de la sustancia negra (estructura mesencefálica contigua al rea tegmental ventral).

De todas formas, hoy por hoy todavía no queda claro qué clase de información codifica la liberación de dopamina en el núcleo accumbens por parte de las sustancias de abuso (Hyman y col., 2006). Inicialmente, se pensó que la función de la liberación de dopamina que produce a las drogas en el núcleo accumbens era una señal de representación interna de un estado hedónico (placer). Hoy sabemos que sujetos experimentales que se les ha bloqueado farmacológicamente el sistema de neurotransmisión dopaminérgico, que se les ha lesionado las vías mesolimbicas y mesocorticales, o bien que se les ha inactivado genéticamente el enzima limitante de la síntesis de dopamina (la tiroxina hidroxilasa), continúan mostrando preferencias de tipo hedónico cuando se les da a escoger entre diferentes estmulos (Berridge y Robinson, 1998; Cannon y Palmiter, 2003; Robinson y col., 2005).

En relación a las sustancias de tipo opiáceo, la dopamina parece ser crítica tanto para las respuestas hedónicas como para que pueda darse el aprendizaje sobre qué estmulos son predictivos de la administración de la droga (Hnasko y col., 2005). De esta forma, se ha podido comprobar que las lesiones de diferentes circuitos dopaminérgicos o la administración de antagonistas de este sistema de neurotransmisión no impiden la autoadministración de heroína intravenosa (Hyman y col., 2006). Además, existen evidencias experimentales que sugieren que en diferentes modelos animales los sujetos son capaces de autoadministrarse opiáceos directamente en el núcleo accumbens, donde los receptores μ de opiáceos parecen evitar las entradas dopaminérgicas que provienen del rea tegmental ventral (Bardo, 1998). Hemos de tener presente que los receptores μ de opiáceos se encuentran tanto en interneuronas inhibitorias del rea tegmental ventral como en las propias neuronas del núcleo accumbens que reciben las proyecciones dopaminérgicas del rea tegmental ventral. En el caso de las interneuronas gabaérgicas del rea tegmental ventral, los opiáceos las inhiben al unirse al receptor μ , disminuyendo de esta forma la inhibición que reciben las neuronas dopaminérgicas del rea tegmental ventral (en una palabra, inhiben al inhibidor). Mientras que en el núcleo accumbens, los opiáceos al unirse al receptor μ inhiben a la propia neurona que recibe las proyecciones dopaminérgicas del rea tegmental ventral.

En definitiva, bajo ciertas circunstancias experimentales (lesión de las vías dopaminérgicas, administración de antagonistas dopaminérgicos o uso de *Knockouts* para el gen de la tiroxina hidroxilasa) el sistema de neurotransmisión dopaminérgico parece no ser necesario para que se pueda producir un aprendizaje relacionado con el refuerzo. No obstante, en situaciones normales esta sustancia neurotransmisora parece desempeñar un papel fundamental (Schultz, 2006).

3.2 ¿Por qué las personas adictas pierden su interés por otros reforzadores naturales como la comida y el sexo?

En capítulos anteriores se ha analizado el papel de diferentes estructuras cerebrales en el procesamiento de la información reforzante. En este apartado vamos a describir la relación existente entre dicho procesamiento y el consumo de sustancias de abuso. Existen múltiples evidencias experimentales y clínicas que ponen de manifiesto que una persona adicta pierde su interés por otros reforzadores naturales como la comida e incluso la conducta sexual. Para poder analizar estos datos y entroncarlos con el cuerpo teórico que hemos ido presentado hasta el momento, es necesario centrarnos en la teoría que sugiere que un organismo actúa de la mejor manera que le permita maximizar la consecución de posibles refuerzos en un futuro (Montague y col., 2004; Sutton y Barto, 1998). En base a esta teoría, en el sistema nervioso hay ciertas estructuras críticas que tienen la capacidad de estimar y almacenar la valencia positiva de diferentes conductas en relación a la cantidad de refuerzo que cada acción ha posibilitado en todo el historial del sujeto. Todo el conjunto de información que dispone el organismo acerca de estas relaciones sirve para llevar a cabo predicciones continuas para cada posible conducta. De esta forma, cuando un organismo lleve a cabo una conducta, el resultado de ésta (la consecución de un determinado refuerzo) será comparado con lo que se había predicho que se podría conseguir con dicha acción. La diferencia entre lo esperado y lo obtenido es el denominado error en la predicción del refuerzo. En base a todos los trabajos del equipo de Schultz (tal como se ha descrito en apartados anteriores), la dopamina parece ser la sustancia encargada de codificar la información relacionada con el error en la predicción del refuerzo para posibilitar futuras conductas que maximicen la consecución de refuerzos (Schultz y col., 1993, 1997; Hollerman y Schultz, 1998; Schultz, 1998, 2000, 2006). Esta teoría es consistente con el papel de la dopamina en la atribución de saliencia incentiva (Montague y col., 2004) y con su implicación en el aprendizaje relacionado con el refuerzo.

Partiendo de esta teoría, ¿se podrá explicar el porqué las personas adictas a las sustancias de abuso pierden su interés por otros reforzadores naturales?, ¿se modifican las memorias almacenadas en relación con la valencia positiva de diferentes repertorios conductuales, debido a que el refuerzo obtenido por las drogas (o su expectación) es mayor al esperado por la implementación de conductas que llevan a la consecución de reforzadores naturales, como la comida o el sexo? En el marco de esta teoría, una idea plausible sería que en el sistema nervioso de una persona adicta se han dado lugar una serie de cambios plásticos subyacentes a las memorias almacenadas sobre el valor de las posibles acciones que llevan a la consecución de diferentes refuerzos. De esta forma, se potencia que el organismo actúe para maximizar la consecución de refuerzos de gran valor para el sujeto. Si el refuerzo esperado al implementar en el repertorio conductual de una persona para conseguir una droga es mucho mayor que el

refuerzo esperado al comer o al llevar a cabo una conducta sexual, la persona perder ínter s por llevar a cabo las acciones dirigidas a reforzadores que no sean la sustancia de abuso.

Diferentes modelos computacionales basados en las teor ías del aprendizaje por reforzamiento han intentado explicar las ventajas de las drogas con un perfil adictivo sobre los reforzadores naturales (Montague y col., 2004; Redish, 2004). Debido a las acciones farmacol ógicas de las diferentes sustancias de abuso sobre la liberaci ón de dopamina en el n úcleo accumbens, cuando se lleva a cabo una conducta que permite conseguir una droga, se da lugar un error positivo en la predicci ón del refuerzo, ya que el valor del refuerzo esperado es menor que el valor del refuerzo obtenido para el sujeto. Incluso cuando los efectos subjetivos y hed ónicos de la sustancia de abuso comienzan a disminuir, el cerebro continúa interpret ándolo como un error positivo en la predicci ón del refuerzo. Dichas señales podrán generar una marcada ventaja para las drogas de abuso sobre otros reforzadores, potenciando aquellas conductas que incrementan el uso de la droga y devaluando las conductas implementadas para conseguir otros reforzadores naturales. Estos modelos son capaces de explicar el sobre-aprendizaje patol ógico que se da en la adicci ón en relaci ón a las claves y est ímulos que se asociaci ón con la droga o la experiencia que se tiene de la misma. En la adicci ón a una sustancia de abuso se da una liberaci ón de dopamina sea cual sea la experiencia actual del sujeto, de modo que se potencian aquellas conductas que permiten su consecuci ón en detrimento de otros repertorios de acciones dirigidas a otro tipo de reforzadores (Montague y col., 2004). Seg ún esta teor ía, la liberaci ón de dopamina por las drogas modifica a los mecanismos de aprendizaje asociativo normal que configuran y determinan las conductas relacionadas con el refuerzo (Hyman, 2005; Hyman y col., 2006).

Hemos de tener presente que los reforzadores naturales (como la comida y el sexo) y los est ímulos que los predicen, producen breves ráfagas en las tasas de respuesta de las neuronas dopamin érgicas, mientras que las drogas de abuso son capaces de elevar los niveles de dopamina sintética durante horas, modificando y alterando los patrones normales de liberaci ón de dopamina (tanto t ónicos como f ísicos) y aumentando y prolongando la señal dopamin érgica (Knutson y col., 2004).

3.3 Conducta compulsiva de búsqueda de la droga.

Se ha podido comprobar en ratas que los niveles de dopamina en el n úcleo accumbens constituyen una señal importante para el establecimiento inicial de las conductas de búsqueda de una droga (Hyman y col., 2006). De todas formas, a medida que dichas conductas quedan más fijadas en el repertorio conductual del sujeto y a medida que la persistencia y la compulsividad se convierten en

por metros habituales que configuran la conducta, el estriado dorsal va adquiriendo un papel cada vez más importante (Everitt y col., 2001; Everitt y Robbins, 2005; Vanderschuren y col., 2005). Tal como se ha visto en apartados anteriores, el núcleo accumbens presenta dos regiones claramente diferenciadas: la región *shell* y la región *core*. Esta última región muestra una conectividad y una organización anatómica muy parecida a la del estriado dorsal. Recientemente, Ito, Robbins y Everitt (2004) han demostrado que la región *shell* del núcleo accumbens es necesaria para la adquisición inicial de una conducta de autoadministración de cocaína en ratas, mientras que la región *core* del núcleo accumbens es responsable de la adquisición de las conductas de búsqueda de la droga.

Un aspecto vertebral en las conductas compulsivas de búsqueda de una droga (sobre todo de cocaína) es que diferentes estímulos que se han asociado contingentemente con la sustancia de abuso son capaces de mantener las conductas de búsqueda de una forma activa y persistente. Este tipo de efecto parece depender del estriado dorsal. En esta línea de investigación Vanderschuren y colaboradores (2005) demostraron que el bloqueo de los receptores dopaminérgicos o de los receptores AMPA/Kainato del glutamato en el núcleo accumbens no interfiere con la capacidad de los estímulos condicionados para mantener las conductas de búsqueda de la droga en animales adictos, mientras que la administración de antagonistas de dichos receptores en el estriado dorsal bloqueaba la conducta de búsqueda de la droga (cocaína) en respuesta a estímulos asociados con la droga.

En definitiva, parece ser que a medida que la búsqueda de la droga elicitada por estímulos previamente asociados a ésta se va estableciendo como una pauta persistente en el repertorio conductual del sujeto se da un cambio progresivo de los procesos de búsqueda motivada de la droga que dependen del núcleo accumbens a los procesos de hábitos de respuesta que dependen del estriado dorsal. Este cambio progresivo explica a las conductas compulsivas de búsqueda de la droga que presentan las personas adictas como si fueran hábitos permanentes en sus repertorios conductuales que resisten a cualquier tipo de intervención y de terapia (Everitt y Robbins, 2005; Vanderschuren y col., 2005).

3.4 ¿Por qué las personas adictas pierden el control en el uso de la droga?

Uno de los aspectos vertebrales de la adicción a las drogas es la pérdida de control que muestran las personas adictas. Para entender cómo se puede explicar esta pérdida de control desde la neurobiología, en primer lugar hemos de tener presente que el ser humano dispone de la capacidad para mantener la información que obtiene del entorno, integrarla con información ya almacenada, actualizarla y utilizarla para guiar su propia conducta. Cuando llevamos a cabo

una acci n es muy importante la representaci n que tenemos de la meta a conseguir con la implementaci n de dicha acci n en nuestro repertorio conductual, as como el valor que se le asigna a la meta o la finalidad espec fica de la acci n. Del mismo modo, resulta cr tica la habilidad para poder seleccionar las acciones en funci n de las valoraciones resultantes. ¿Qu parte de nuestro cerebro podr a encargarse de llevar a cabo este tipo de procesamiento de la informaci n? Parece ser que una regi n de nuestra neocorteza es fundamental para esta tarea: la corteza prefrontal. La corteza prefrontal desempe a un importante papel en la representaci n que tenemos de cada una de las metas, en la asignaci n del valor que le damos a stas y en la selecci n de las conductas a poner en marcha priorizando el resultado de las valoraciones realizadas (Kringelbach, 2005; Rolls, 2004). Por ello, es lgico pensar que el mantenimiento en la corteza prefrontal de la informaci n sobre las representaciones de las metas a conseguir resulte cr tico para poder llevar a cabo un control cognitivo que permita implementar en el repertorio conductual del sujeto acciones dirigidas a metas espec ficas con un valor determinado (Miller y Cohen, 2001).

La consecuci n satisfactoria de una droga por parte de una persona puede conllevar la puesta en marcha de una secuencia de acciones que puedan obviar las diferentes distracciones y trabas que sobrevengan. Cuando se pretende obtener un refuerzo determinado se ha de suprimir todos los repertorios conductuales y todas las respuestas inadaptadas. La corteza prefrontal no s lo posibilita la capacidad de gu a para la obtenci n del refuerzo sino que tambi n permite la supresi n de todas las respuestas que podr an entorpecer su adquisici n.

Dentro de la corteza prefrontal, la corteza orbitofrontal parece ser un nexo de uni n entre el refuerzo y la experiencia hed nica (Kringelbach, 2005). Esta regi n cortical se encuentra anat mica y funcionalmente relacionada con la corteza prefrontal medial, el estriado dorsal y ventral, la am gdala, el hipot lamo y la nsula, y parece ser cr tica para integrar la informaci n motivacional y emocional con las representaciones que se tienen de los objetos (Gottfried y col., 2003; Kringelbach, 2005; Schoenbaum y Roesch, 2005). Por ejemplo, recientemente se ha podido comprobar que la interacci n entre la corteza orbitofrontal y la am gdala es necesaria para llevar a cabo la representaci n del valor predicho de un objeto potencialmente reforzante para el organismo (Gottfried y col., 2003; Kringelbach, 2005).

Tal como se ha descrito en el apartado del sustrato nervioso del refuerzo, el rea tegmental ventral proyecta a la corteza prefrontal y al ncleo accumbens (sistema mesocorticol mbico), entre otras estructuras y regiones. Parece ser que la liberaci n f sica de dopamina controla la actualizaci n de la informaci n en la corteza prefrontal posibilitando que las nuevas metas se puedan codificar y puedan seleccionarse en relaci n al repertorio conductual

de la persona (Montague y col., 2004). Las diferentes drogas de abuso, por su acción farmacológica directa, generan marcados aumentos de dopamina en el núcleo accumbens. De igual forma, también producen un aumento de dicho neurotransmisor en diferentes regiones de la corteza prefrontal. Algunos autores han sugerido que este aumento de los niveles de dopamina en la corteza prefrontal podría ser la causa del sobreaprendizaje entre la droga y diferentes estímulos que conlleva a la valoración de la droga por encima de cualquier otro refuerzo natural (Montague y col., 2004). En este sentido, por ejemplo, se ha podido comprobar que la activación del receptor D_1 aumenta la potenciación a largo plazo en conexiones sinápticas entre la corteza prefrontal y el hipocampo (Gurden y col., 2000). Por lo tanto, sería otro aspecto clave donde los procesos de aprendizaje y memoria vuelven a estar ligados con el refuerzo y la adicción.

La administración de sustancias de abuso parece estar muy relacionada con los mecanismos de control de procesamiento de la información. En el procesamiento de la información podemos distinguir dos enfoques claramente diferenciados en el control de la conducta y de las representaciones neurales de ésta. Por un lado el enfoque ascendente (mecanismo que iría de abajo-arriba, *bottom-up* en inglés) que implicaría un control de los mecanismos atencionales y del procesamiento de la información desde los niveles inferiores a los superiores y, por otro lado, el enfoque descendente (mecanismo que iría de arriba-abajo, *top-down* en inglés) que implicaría un control de los mecanismos atencionales y del procesamiento de la información desde los niveles superiores a los inferiores. El procesamiento *top-down* se origina en diferentes regiones de asociación de la corteza prefrontal y es transportado a las regiones sensoriales por medio de las fibras corticofugales. Por su parte, el procesamiento *bottom-up* se genera a partir de la activación de niveles inferiores del sistema sensorial y es transportado hacia los niveles superiores²⁴. El procesamiento *top-down* parece explicar algunos aspectos claves que vinculan a la atención con la adicción. Por ejemplo, si una persona quiere adquirir una sustancia de abuso determinada, el procesamiento *top-down* puede hacer que su atención se centre en los estímulos que han sido asociados previamente con la droga (estímulos que la predicen). Por otro lado, algunos autores han sugerido que la toma de drogas podría generar un deterioro del procesamiento *top-down* sobre el control de la conducta, produciendo adaptaciones patológicas en la corteza prefrontal (Kalivas y col., 2005). Diferentes estudios de neuroimagen han puesto de manifiesto alteraciones importantes en la actividad de la corteza prefrontal en sujetos adictos (Goldstein y Volkow, 2002; Kaufman y col., 2003; Paulus y col., 2005; Volkow y col., 1993; Volkow y Fowler, 2003). En definitiva, existen

24. Por ejemplo, un procesamiento *bottom-up* se podría generar cuando un movimiento repentino en la periferia del campo visual hace que la atención se centre de manera refleja sobre esa zona. En este caso, la información de los niveles inferiores del sistema sensorial es conducida hacia los niveles superiores.

suficientes evidencias experimentales y clínicas para concluir que en personas adictas se da un deterioro en las funciones ejecutivas y un marcado incremento en la impulsividad que correlaciona con una alteraci3n funcional en la corteza prefrontal (Hyman y col., 2006).

En resumen, la p3rdida de control que se da en los consumidores de las sustancias de abuso constituye uno de los rasgos característicos de los mecanismos subyacentes a la adicci3n. Tal como se ha visto a lo largo de los últimos apartados, la sobrevaloraci3n que los sujetos adictos llevan a cabo de la droga y de los estímulos asociados a ésta en detrimento de otros reforzadores naturales y el deterioro que muestran estas personas en el procesamiento *top-down* para el control de la conducta podr3an ser las explicaciones potenciales a dicha p3rdida de control que implica la adicci3n.

3.5 La sensibilizaci3n y el aprendizaje asociativo.

La tolerancia a las drogas se basa en un estado de menor sensibilidad a la sustancia de abuso, que se genera como consecuencia de la exposici3n repetida a ésta. Por el contrario, los aumentos de sensibilidad a la sustancia de abuso constituyen lo que conocemos como sensibilizaci3n (Kalivas y Stewart, 1991; Robinson y col., 1991). Con la exposici3n repetida a una droga algunos efectos y algunas respuestas conductuales pueden verse incrementadas, este fenómeno se encuentra muy bien descrito en el caso de las sustancias estimulantes como la anfetamina y la cocaína, aunque tambi3n puede verse en otros tipos de drogas como, por ejemplo, la heroína y la morfina. Debido a las íntimas relaciones entre dependencia, persistencia y sensibilizaci3n, ésta se ha propuesto como un mecanismo neural vertebral subyacente a la adicci3n (Kalivas, 2004; Robinson y Berridge, 1993, 2003; Vezina, 2004). Vamos a analizar, en primer lugar, algunos aspectos que nos ayudarán a entender la sensibilizaci3n para, posteriormente, profundizar en teorías que relacionan este fenómeno con diferentes mecanismos de aprendizaje asociativo.

3.5.1 Sensibilizaci3n.

Cabe destacar que los fenómenos ligados a la tolerancia suelen manifestarse con la administraci3n constante de la sustancia de abuso, mientras que la sensibilizaci3n queda fuertemente elicitada con una administraci3n intermitente. De esta forma, se ha podido comprobar que la administraci3n diaria de psicoestimulantes genera un incremento progresivo en la actividad locomotora en

respuesta a una dosis fija de la droga. Por otro lado, diferentes trabajos han mostrado que la sensibilización puede manifestarse de una forma dependiente del contexto (Anagnostaras y Robinson, 1996; Badiani y col., 1995; Tirelli y Terry, 1998) y que su persistencia es a largo plazo. Se ha podido comprobar que la sensibilización puede mantenerse incluso un año después de la última administración de la droga (Paulson y col., 1991).

En definitiva, podemos concluir que la sensibilización está muy relacionada con una administración intermitente de la droga, depende fuertemente del contexto y persiste a largo plazo.

3.5.2 Mecanismos de aprendizaje asociativo y de aprendizaje relacionado con el refuerzo.

En relación a la sensibilización, autores como Robinson y Berridge (1993, 2003) han sugerido que en la medida que la administración de una droga es capaz de sensibilizar las respuestas locomotoras, también podrá sensibilizar los circuitos neurales que asignan saliencia incentiva a la droga y a los estímulos asociados de manera contingente a ésta, sin modificar su valor hedónico ni la inclinación y preferencia del adicto por ella. Estos autores sugieren que la sensibilización de la saliencia incentiva genera una marcada búsqueda de la droga activada por estímulos asociados con ésta (Robinson y Berridge, 1993, 2003). De este modo, la experiencia de una droga aumenta la saliencia incentiva de las claves que la predicen.

Esta teoría parece ser consistente con los mecanismos de aprendizaje asociativo subyacentes a la adicción, donde se asocian estímulos con la búsqueda y preferencia por la droga. Del mismo modo, también parece ser consistente con los mecanismos de aprendizaje relacionado con el refuerzo, donde la dopamina constituye una señal de error en la predicción del refuerzo (Montague y col., 2004). De todas formas, es necesario tener presente que la sensibilización podrá no estar dirigida de forma específica a la codificación de la información sobre los estímulos asociados con la droga. Tampoco podrá estar ligada de una forma inmediata con la capacidad de los estímulos asociados con la droga para activar los repertorios conductuales de búsqueda de la misma. Tal como hemos analizado en los apartados anteriores, los mecanismos de aprendizaje asociativo pueden explicar la codificación y representación de los estímulos específicos asociados con la droga, su sobrevaloración en la corteza prefrontal y sus conexiones con las conductas de búsqueda de la droga dependientes del estriado dorsal. En el grado en que la sensibilización pudiera provocar un aumento de la liberación de dopamina en respuesta a las drogas y a las claves asociadas a éstas, acelerar a la consolidación de las asociaciones relacionadas con la droga pero no podrá contribuir a su especificidad (Hyman y col., 2006).

4. Sustrato nervioso del refuerzo y los procesos de aprendizaje y memoria.

Recientemente se ha podido comprobar que la estimulación eléctrica del hipotálamo ventral en un paciente tratado por su obesidad mórbida era capaz de evocar memorias autobiográficas del paciente (memoria episódica). En base a este resultado fortuito, los investigadores administraron al paciente tareas de memoria asociativa demostrando que la estimulación eléctrica del hipotálamo facilitaba la memoria y que era capaz de modificar la actividad de estructuras (como el hipocampo) en el lóbulo temporal medial (Hamani y col., 2008).

Los avances en el estudio de los mecanismos moleculares implicados en los procesos cognitivos de aprendizaje y memoria son básicos para desarrollar el conocimiento que permita entender y buscar tratamientos paliativos para las enfermedades neurodegenerativas. La AEIC es una técnica poco invasiva y de fácil administración que, además de facilitar procesos cerebrales cognitivos, puede retardar la neurodegeneración natural (vejez) o paliar el déficit mnésico en enfermedades como el Alzheimer. Esta técnica ha mostrado tener un efecto facilitador muy potente de la consolidación de la memoria implícita y explícita en ratas, incluso pudiendo potenciar la memoria en animales viejos o con amnesias causadas por daño cerebral talámico. El equipo de investigación de *Potenciación y Recuperación de la Memoria en Ratas Normales y con Lesión Cerebral* del Instituto de Neurociencias de la Universidad Autónoma de Barcelona, dirigido por el catedrático de Psicobiología Ignacio Morgado Bernal, ha utilizado durante años la AEIC como un tratamiento muy eficaz para facilitar los procesos de aprendizaje y memoria, incluso en condiciones desfavorables como el envejecimiento o la lesión cerebral. Durante este punto se expondrán algunos de los principales resultados encontrados por este grupo pionero en nuestro país y se comentarán los trabajos de otros grupos (principalmente canadienses y franceses) que iniciaron la aplicación de esta herramienta en los años 80.

4. 1 Principales estudios.

La memoria es una propiedad fundamental del cerebro que se manifiesta de diversas formas a través de múltiples sistemas anatómicos y funcionalmente diferenciados. Su organización ha sido siempre objeto de controversia y su estudio ha generado un gran número de trabajos experimentales en Neurociencia. Hoy sabemos que la memoria es un proceso activo y complejo que implica diferentes estadios, a saber, la adquisición, la consolidación y la recuperación de la informa-

ción. El término consolidación de la memoria se refiere al período de transición desde un estado fisiológico inicial labil hasta el establecimiento de una memoria duradera. Durante este estadio se produce la actividad neural necesaria para fijar las asociaciones establecidas durante el aprendizaje. Hasta que esas asociaciones no son fijadas o consolidadas, la memoria es susceptible de interrupción. La duración del período de consolidación está en relación con el curso temporal que siguen los mecanismos celulares y moleculares subyacentes al mismo y en función de las interacciones entre los diferentes sistemas de memoria. Así, durante este período, la formación de una traza en un sistema de memoria puede ser modulada por la acción de otros sistemas. Se ha podido comprobar que la administración de tratamientos que son capaces de alterar los procesos fisiológicos subyacentes a la consolidación puede interrumpir parcial o totalmente la formación de la memoria. Pero al igual que la traza de memoria es susceptible de ser deteriorada por tratamientos disruptores, también puede ser potenciada por otro tipo de tratamientos. De hecho, existen diferentes sistemas neurales y endocrinos que pueden facilitar la formación de las trazas de memoria. Parece ser que estos sistemas moduladores son capaces de influir sobre la formación de diferentes tipos de memorias, por lo que es posible sugerir que todos ellos pudieran actuar a través de algún mecanismo común críticamente implicado en el proceso de consolidación. En definitiva, los procesos neurales subyacentes al aprendizaje y la memoria, esenciales para la adaptación del individuo al medio, pueden ser modulados por diferentes sistemas endógenos, neurales o endocrinos, aumentando la probabilidad de interacción flexible entre el individuo y su entorno. Uno de los sistemas biológicos moduladores capaz de facilitar los procesos cognitivos de aprendizaje y memoria es el sustrato nervioso del refuerzo. En especial, la estimulación del HPM, a nivel del hipotálamo lateral, autoadministrada por el propio sujeto experimental (AEIC), es uno de los tratamientos que con mayor consistencia ha demostrado facilitar el aprendizaje y la memoria en una gran variedad de paradigmas de memoria implícita y explícita.

Desde que Olds y Milner (para una revisión ver Olds, 1957) descubrieron el fenómeno de AEIC en ratas, este procedimiento experimental ha demostrado ser una herramienta consistente en la facilitación de los procesos de aprendizaje y memoria en diferentes modelos animales. Routtenberg (1974, 1975, 1979) demostró que tanto la estimulación como la lesión de la mayor parte de las localizaciones donde se puede inducir la conducta de AEIC era capaz de modificar los procesos de adquisición y retención del aprendizaje. Posteriores trabajos han mostrado que la interacción funcional entre el sustrato nervioso del refuerzo y los procesos de consolidación de la memoria depende de diferentes variables que pueden modificar el efecto de la AEIC, como el momento de administración de la estimulación, el tipo y los parámetros de estimulación utilizados, el paradigma de aprendizaje evaluado, la contingencia entre estímulos o entre estímulos y respuestas durante el entrenamiento, edad de los sujetos, nivel de aprendizaje inicial, etc. (Aldavert-Vera y col., 1996, 1997; Redolar-Ripoll y col., 2002; Ruiz-Medina y col., 2008a; Segura-Torres y col., 1991).

En general, en base a múltiples evidencias experimentales, es posible destacar que la AEIC del haz prosencefálico medial a nivel del hipotálamo lateral administrada después del entrenamiento facilita los procesos de aprendizaje y memoria en gran variedad de paradigmas de memoria implícita, como el condicionamiento clásico apetitivo y aversivo (Coulombe y White, 1980, 1982a), el precondicionamiento sensorial (Coulombe y White, 1982b), o el condicionamiento operante apetitivo (Major y White, 1978; Soriano-Mas et al., 2007) y aversivo (Segura-Torres y col., 1988, 1991; Aldavert-Vera y col., 1996, 1997; Massanés-Rotger y col., 1998; Redolar-Ripoll y col., 2002, 2003; Ruiz-Medina y col., 2008a). También se ha podido comprobar que esta técnica es capaz de facilitar la expresión flexible de una respuesta aprendida en paradigmas de memoria explícita (Ruiz-Medina y col., 2008b; Soriano-Mas et al., 2005).

Es importante destacar que el componente de autoadministración del tratamiento no parece ser necesario para observar los efectos facilitativos sobre la consolidación de la memoria, dado que tanto la autoadministración (AEIC) como la administración por parte del experimentador (EICr) de la estimulación eléctrica reforzante del haz prosencefálico medial son capaces de inducir dichos efectos. No obstante, el tratamiento autoadministrado parece tener una mayor eficacia (Huston y col., 1977, 1978; White y Major, 1978). En referencia a los efectos sobre la adquisición del aprendizaje, se ha podido comprobar que la AEIC del haz prosencefálico medial administrada después de cada sesión de aprendizaje facilita la adquisición de una tarea de evitación activa de dos sentidos en un paradigma distribuido (Aldavert-Vera y col., 1997; Massanés-Rotger y col., 1998; Segura-Torres y col., 1988; Segura-Torres y col., 1991). En referencia a la retención, la mayor parte de los trabajos han estudiado los efectos de la AEIC a las 24 horas después del entrenamiento. De esta forma, se ha podido comprobar que tanto la EICr como la AEIC facilitan la retención a las 24 horas de diferentes tareas de aprendizaje. A más largo plazo, se ha podido comprobar que la AEIC facilita a los 7 días la retención de la conducta de presión de la palanca dentro de un paradigma de caja de Skinner (Saitoh e Inokuchi, 2000). Además, la AEIC administrada según un paradigma distribuido también ha mostrado efectos facilitativos sobre la retención del condicionamiento de evitación activa de dos sentidos a los 10 días (Massanés-Rotger y col., 1998; Segura-Torres y col., 1988; Segura-Torres y col., 1991) y a los 30 días (Segura-Torres y col., 1991). También se ha demostrado que los efectos de la administración del tratamiento de AEIC son más potentes y efectivos que la repetición de la experiencia (Redolar y col., 2002). Además, también se ha podido comprobar que el efecto de la AEIC se puede sumar al producido por la reactivación de una memoria causando una mayor facilitación a largo plazo de la recuperación de dicha memoria (Soriano y col., 2007). Recientemente (Ruiz-Medina y col., 2008a), se ha mostrado en un paradigma de aprendizaje en el condicionamiento de evitación activa de dos sentidos, que el tratamiento de AEIC ha sido capaz de facilitar consistentemente la consolidación de la memoria incluso en animales con muy poco entrenamiento de adquisición (5 ensayos durante una única sesión de condicionamiento), sugiriendo que dicho tratamiento es más o menos efectivo en función de los niveles de aprendizaje

inicial (Aldavert-Vera y col., 1996; Redolar-Ripoll y col., 2002). Otra población que también se podría ver diferencialmente favorecida por el tratamiento de AEIC es la de los animales viejos, que, por su condición fisiológica, generalmente presentan niveles de aprendizaje inferiores al de los animales jóvenes. Se ha podido comprobar que la AEIC del hipotálamo lateral es capaz de facilitar la adquisición del condicionamiento de evitación activa de dos sentidos, mostrando que la relación entre la activación del sistema nervioso del refuerzo y la facilitación de la memoria puede observarse también durante el envejecimiento (Aldavert-Vera y col., 1997; Redolar-Ripoll y col., 2003). Otros trabajos se han centrado en los efectos de la AEIC sobre la memoria declarativa y relacional. De este modo, se ha podido analizar el efecto de este tratamiento sobre la adquisición y la retención de una tarea de memoria declarativa, concretamente en un aprendizaje de alternancia en laberinto en T con una demora entre carreras de 10 y 30 segundos y con una fase donde se invierte el punto de salida en las carreras de libre elección (Soriano-Mas y col., 2005). Los resultados obtenidos en este trabajo han puesto de manifiesto que la AEIC administrada después del entrenamiento es también capaz de facilitar las memorias de tipo declarativo, concretamente la expresión flexible del aprendizaje de alternancia, sin afectar, al menos de forma explícita, su adquisición ni su retención a largo plazo (Soriano-Mas y col., 2005). Aunque este hallazgo podría considerarse como una prueba de la capacidad de la AEIC para facilitar también la memoria explícita, de forma añadida se ha podido comprobar que la AEIC administrada después del entrenamiento es capaz de facilitar también el aprendizaje y la formación de la memoria en un paradigma de memoria espacial (explícita y dependiente del hipocampo) en el laberinto acuático de Morris, en ratas Wistar (Ruiz-Medina y col., 2008b).

En resumen, podemos destacar que la AEIC del haz prosencefálico medial administrado después del entrenamiento es capaz de facilitar diferentes tareas tanto de memoria implícita como de memoria explícita en diferentes modelos animales. ¿Podría este tratamiento facilitar la memoria en seres humanos? Tal como hemos comentado en un inicio, recientemente se ha podido comprobar que la estimulación eléctrica del hipotálamo en un paciente tratado por su obesidad mórbida era capaz de evocar memorias autobiográficas del paciente (Hamani y col., 2008). Este hecho sugiere que el tratamiento de AEIC podría ser susceptible de ser aplicado en la terapéutica humana.

Además de facilitar los procesos de aprendizaje y memoria, ¿la AEIC podría revertir déficits mnésicos? Para contestar esta pregunta el grupo de investigación de Ignacio Morgado puso en marcha un experimento que pretendía analizar si la AEIC del HL era capaz de revertir el deterioro mnésico producido por la lesión bilateral del núcleo parafascicular del tálamo. En este sentido, sabemos que el núcleo parafascicular del tálamo se relaciona estrechamente con los procesos de aprendizaje y memoria y que las lesiones de este núcleo deterioran de forma severa el aprendizaje y la memoria (Van Der Werf y col., 2000). Asimismo, existen semejanzas importantes entre los efectos conductuales de las lesiones de los núcleos intralaminares en ratas y el deterioro conductual asociado a la amnesia diencefálica humana (Burk y Mair, 1998, 1999; Harrison y Mair, 1996; Koger y Mair, 1994; Mair, 1994; Mair

y col., 1998; Mumby y col., 1995; Zhang y col., 1998). Teniendo en cuenta que el núcleo parafascicular del tálamo constituye un componente importante del sistema de activación tálamo-cortical (Jones, 2002; Krout y Loewy, 2001; Sherman y Guillery, 2001), y que la memoria puede ser potenciada a través de su estimulación eléctrica (Guillazo-Blanch y col., 1995a, 1995b, 1999; Sos-Hinojosa y col., 2000; Valle-Martínez y col., 1998), es razonable suponer que este núcleo podrá actuar sobre algún componente compartido por los diferentes sistemas de memoria, generando un estado apropiado de activación cortical capaz de modular de forma genérica los procesos de aprendizaje y memoria. Además, este núcleo parece ser el objetivo sobre el que actúan algunos péptidos análogos de la corticotropina (hormona adrenocorticotropa, ACTH), como la hormona estimulante de los melanocitos α (α -MSH) (Bohus y De Wied, 1967) y el ACTH 4-10 (van Wimersma Greidanus y col., 1974), para facilitar la consolidación de la memoria. De hecho, algunos experimentos han mostrado que es posible inducir una recuperación funcional del deterioro observado tras la lesión del PF, después de la administración crónica de análogos de la ACTH(4-9) (Nyakas et al., 1985), e incluso después de la administración de Anfetamina (Cardo y Valade, 1965). Esto sugiere que los efectos deteriorantes sobre la adquisición y/o retención de una tarea después de la lesión del núcleo parafascicular del tálamo pueden ser revertidos mediante tratamientos facilitativos de los procesos de aprendizaje y memoria (ver van Rijzinhén y col., 1996). En base a esta idea, y a pesar de que cada sistema neuroquímico de activación cortical parece desempeñar un papel específico en la activación del cerebro y en el procesamiento de la información, numerosos datos indican que la existencia de múltiples estructuras activadoras podrá servir para compensar la pérdida de ciertos componentes. Así, es posible suponer que el deterioro funcional de uno de los sistemas de activación cortical pudiera ser compensado por la activación sinérgica de otros. En definitiva, el grupo de Morgado (2003) demostró que el tratamiento de AEIC no sólo anuló el deterioro sobre el aprendizaje y la memoria implícita (condicionamiento de evitación activa de dos sentidos) causado por la lesión del núcleo del núcleo parafascicular del tálamo, sino que incluso mejoró la ejecución de las ratas lesionadas, permitiendo a los animales alcanzar niveles de aprendizaje y memoria significativamente superiores a los que hubieran conseguido sin tratamiento (Redolar y col., 2003).

Por consiguiente, teniendo presente que la AEIC es capaz de facilitar el aprendizaje en diferentes tareas de memoria implícita y explícita y que ha mostrado su capacidad de revertir amnesias experimentalmente inducidas a nivel del diencefalo en un paradigma de memoria implícita, cabe la posibilidad que este tipo de tratamiento pudiera reducir del mismo modo las amnesias inducidas experimentalmente en tareas de tipo explícito o espacial. Para apoyar esta hipótesis, hay evidencias experimentales que han puesto de manifiesto que la estimulación eléctrica del área tegmental ventral es capaz de reducir el déficit conductual inducido experimentalmente mostrado en la ejecución de tareas de aprendizaje espacial y operante dependientes del hipocampo (Yoganarasimha y Meti, 1999). No obstante, ¿podrá el tratamiento de AEIC del HL no sólo reducir el déficit mnésico producido por la lesión experimental del hipocampo sino

también revertir el deterioro e incluso facilitar el aprendizaje de una tarea de memoria espacial? En la literatura existente en la actualidad no contamos con datos que nos permitan contestar esta pregunta. Para ello, sería necesario evaluar el efecto de la AEIC en un paradigma espacial dependiente del hipocampo en animales con una lesión en esta estructura.

El tratamiento de AEIC también puede tener efectos facilitativos cuando se administra antes del entrenamiento. Los trabajos que han estudiado este tipo de administración han seguido principalmente dos tipos de aproximaciones experimentales: (1) la administración crónica del tratamiento de AEIC, y (2) administrar la AEIC de forma contingente al entrenamiento. Los tratamientos crónicos, distribuidos en varias sesiones, aplicados un tiempo antes del entrenamiento (días o semanas) son capaces de facilitar los procesos de aprendizaje y memoria posteriores. Los primeros estudios sobre este tipo de tratamientos fueron realizados con estimulación eléctrica reforzante aplicada por el propio experimentador (EICr), y se estudió el efecto de este tipo de estimulación en los primeros estadios de desarrollo postnatal sobre diferentes condicionamientos en la edad adulta. Dentro de este conjunto de estudios, se observó que la EICr del hipotálamo lateral a los 10 (Velley y Cardo, 1979) y 15 días de edad (Velley y Cardo, 1979; Velley y col., 1978) aumentaba claramente la capacidad para adquirir una respuesta operante a las 4 semanas de la estimulación. No obstante, este tipo de estimulación demostró efectos deteriorantes sobre el aprendizaje cuando se utilizaban reforzadores negativos en aprendizajes de evitación (Velley y col., 1978). Una posible explicación que dan los autores es que el sustrato neural que controla las conductas de evitación todavía fuera inmaduro y que, por tanto, la EICr del hipotálamo lateral indujera algún tipo de desequilibrio entre los sistemas de aproximación y los de evitación, en detrimento de estos últimos (Velley y col., 1981). En animales adultos, se ha podido comprobar que el tratamiento de AEIC del área tegmental ventral administrado durante 10 días consecutivos es capaz de facilitar la posterior adquisición (a los 10 días) tanto de aprendizajes operantes como espaciales (Yoganarasimha y col., 1998). Estos autores interpretan que dicha facilitación podría deberse a mecanismos de plasticidad neural persistentes en el tiempo. Además, Yoganarasimha y Meti (1999) han demostrado que una exposición al tratamiento de AEIC de las mismas características anteriores revierte los déficits conductuales inducidos por la lesión bilateral del fórnix sobre la adquisición y ejecución de tareas de aprendizaje espacial y operante dependiente del hipocampo. Estos autores proponen que la AEIC es capaz de aminorar los efectos de dicha lesión, induciendo plasticidad neural en el hipocampo, la cual podría actuar como un mecanismo compensatorio a la lesión (Yoganarasimha y Meti, 1999). A diferencia de los tratamientos crónicos, la administración de la AEIC inmediatamente antes del entrenamiento no siempre ha mostrado efectos facilitativos sobre las diferentes tareas de aprendizaje evaluadas. Diversos trabajos han puesto de manifiesto que la AEIC del hipotálamo lateral administrada inmediatamente antes del entrenamiento facilita la adquisición del condicionamiento distribuido de EV2 (Segura-Torres y Capdevila-Ortíz, 1986; Segura-Torres y col., 1988), y que dicha facilitación se mantiene a largo plazo (10

d as) con la misma eficacia que cuando es administrada post-tratamiento (Segura-Torres y col., 1988). Hay que tener en cuenta que, al tratarse de un paradigma distribuido, es metodol gicamente dif cil interpretar si el tratamiento de AEIC ha afectado a la consolidaci n en curso, a la recuperaci n de la informaci n ya consolidada en sesiones anteriores o si se trata de un mecanismo de plasticidad neural. De forma contraria, otro estudio ha mostrado que la administraci n de una nica sesi n de AEIC inmediatamente antes de la adquisici n del aprendizaje no parece facilitar la posterior recuperaci n de la informaci n de un condicionamiento cl sico apetitivo (Coulombe y White, 1980). Asimismo, tambi n se ha podido comprobar que la administraci n del tratamiento de AEIC antes del entrenamiento de una tarea de condicionamiento de evitaci n activa de dos sentidos en un paradigma masivo no es capaz de facilitar la ejecuci n de los sujetos durante la retenci n de la tarea (Redolar-Ripoll y col., 2002).

En definitiva, la estimulaci n cerebral reforzante ha demostrado ser un procedimiento capaz de modular positivamente los procesos de aprendizaje y memoria. El hecho de que la AEIC facilite diversas tareas de aprendizaje cuando es aplicada en condiciones diferentes sugiere que este tratamiento podr a tener varios modos de acci n que pudieran afectar a la conducta tanto a corto como a largo plazo. A corto plazo, la AEIC parecen actuar sobre el proceso de la consolidaci n en curso de la traza de memoria. Esta hip tesis se apoya en diferentes evidencias experimentales que muestran que la eficacia del tratamiento depende de su continuidad temporal con el entrenamiento y de la contingencia entre los est mulos. Autores como Morgado han sugerido que los efectos facilitativos de la AEIC del hipot lamo lateral podr an deberse principalmente a una aceleraci n del proceso de consolidaci n. A favor de esta idea, resultados del grupo de investigaci n de Morgado, que han analizado la retenci n de un aprendizaje de condicionamiento de evitaci n activa de dos sentidos en diferentes tiempos tras su adquisici n, han puesto de manifiesto que los sujetos que despu s de la sesi n de entrenamiento recib an un tratamiento de AEIC mostraban a las 24 horas un nivel de retenci n similar al conseguido por los sujetos control en 7 d as (Aldavert-Vera y col., 1996). Por otro lado, algunos autores proponen que la AEIC post-entrenamiento podr a provocar un fortalecimiento retroactivo de las asociaciones establecidas por el aprendizaje (Coulombe y White, 1980; Major y White, 1978). En este sentido, Coulombe y White (1980) han sugerido que la AEIC podr a actuar de forma similar a la repetici n de la experiencia dado que para alcanzar un nivel similar de aprendizaje en una tarea de condicionamiento aversivo, el n mero de emparejamientos entre los est mulos condicionado e incondicionado que requirieron los sujetos tratados con AEIC del hipot lamo lateral fue un 80% menor que los requeridos por los sujetos controles. Diversos trabajos se han centrado en la importancia que podr a tener el componente reforzante de la AEIC en sus efectos facilitativos a corto plazo. Dentro de esta perspectiva se ha sugerido que un reforzador (ya sea natural o artificial como la AEIC) podr a actuar sobre la traza de memoria recientemente formada fortaleci ndola, manteni ndola en el curso temporal de los procesos subyacentes a la consolidaci n o promoviendo la asociaci n entre las trazas de memorias ya existentes de un est mulo y

de una respuesta operante (Huston y Oitzl, 1989). No obstante, existen evidencias que han demostrado que el efecto facilitador de la AEIC sobre la consolidación de la memoria es independiente de su carácter reforzante (Hamani y col., 2008). De este modo, se ha observado que la estimulación del hipotálamo lateral a intensidades subumbral de refuerzo es capaz también de facilitar la retención de diferentes tareas de condicionamiento (Destrade y Jaffard, 1978). Igualmente, se ha podido demostrar que la administración de anfetamina en el caudado, a pesar de no tener efectos reforzantes, facilita la formación de la memoria de diferentes tareas de aprendizaje, mientras que la administración en el núcleo accumbens, a pesar de sus potentes efectos reforzantes, no muestra estos efectos facilitativos (White y Milner, 1992). Partiendo de la idea que el componente reforzante de la AEIC no parece ser necesario para facilitar el aprendizaje y considerando que el sustrato nervioso del refuerzo se encuentra anatómicamente y funcionalmente relacionado con los sistemas de activación general, otros autores sugieren que el factor crítico para la modulación del aprendizaje a través de este tratamiento podría deberse al incremento artificial de la activación general del sistema nervioso durante el período crítico del procesamiento de la información (Destrade y Jaffard, 1978). A favor de esta idea, se ha podido comprobar que: (1) la AEIC del hipotálamo lateral genera desincronización cortical y subcortical (Newman y Feldman, 1964) además de activación metabólica en la corteza (Harley y col., 1995), (2) existe una relación lineal y positiva entre el número de trenes de AEIC administrados y el grado de facilitación de la memoria producido por dicho tratamiento (Segura-Torres y col., 1988), (3) el incremento de dopamina resultante de la AEIC en el haz prosencefálico medial no sólo se produce en las vías dopaminérgicas ascendentes que proyectan al núcleo accumbens y al córtex prefrontal (Shultz, 2000), sino que también regula la excitabilidad de las neuronas corticopetales colinérgicas del prosencéfalo basal relacionadas con diferentes funciones de arousal (Sarter y Bruno, 2000), y (4) la AEIC del hipotálamo lateral incrementa los niveles de diversos neurotransmisores excitatorios en el hipocampo y otras regiones corticales (Shankaranarayana Rao y col., 1998c), sugiriendo que los efectos activadores de los sistemas de refuerzo cerebral podrían afectar a múltiples mecanismos de arousal.

Los sistemas de arousal central promueven la excitabilidad de las neuronas de la corteza y de otras estructuras telencefálicas, como la amígdala, el hipocampo o el estriado, facilitando, de esta manera, el procesamiento de la información (Marrocco y col., 1994). Si este efecto facilitatorio tiene lugar durante la fase crítica de consolidación de la memoria, ésta se podría modular positivamente, de la misma forma que podemos modular positivamente los procesos atencionales cuando la activación de estos sistemas de arousal central coincide con la fase de recogida de información (Corbetta y Shulman, 2002). Existen numerosas evidencias experimentales que apoyan esta hipótesis, ya que se ha podido comprobar que diversos sistemas cerebrales y hormonales específicos relacionados con el arousal regulan tanto la formación de nuevas memorias (Cahill y McGaugh, 1998; Nielson y col., 1996), como la reactivación de memorias previamente adquiridas (Przybylski y Sara, 1997; Sara y col., 1999). Del mismo modo, se ha podido comprobar que

un estado de arousal determinado puede modular algunos mecanismos de plasticidad cortical a corto plazo (Castro-Alamancos y Connors, 1996).

En definitiva, es plausible la idea propuesta por Morgado y otros autores de que el tratamiento de AEIC facilite la consolidación de la memoria mediante la producción de un incremento de la activación general del sistema nervioso. Esto podría explicar que los efectos facilitativos de la AEIC se den en diferentes tareas de aprendizaje. Pero, ¿a través de qué sistema o sistemas de arousal podría producirse este efecto? Teniendo en cuenta que la AEIC del HL incrementa la actividad dopaminérgica, noradrenérgica, colinérgica y glutamatergica en el hipocampo y la corteza motora (Shankaranarayana Rao y col., 1998c), vamos a analizar detenidamente los sistemas de neurotransmisión que podrían estar regulando la activación cortical y modulando la formación de la memoria. En general, parece ser que estos sistemas son múltiples e interdependientes, originados a nivel hipotalámico y del tronco del encéfalo, y con proyecciones a diferentes estructuras corticales y subcorticales (Marrocco y col., 1994). Actualmente se diferencian anatómica, bioquímica y funcionalmente hasta cinco sistemas de arousal central:

- (1) **los sistemas dopaminérgicos ascendentes del mesencéfalo** que inervan el estriado ventral y dorsal, diversas estructuras del sistema límbico, como el septum, el hipocampo, la amígdala y el tubérculo olfatorio, y el CPF y cíngulo anterior. Estos sistemas, tal como ya hemos estudiado con detenimiento en puntos anteriores, desempeñan un papel muy importante en los efectos reforzantes de la AEIC, así como en los procesos de aprendizaje y memoria.
- (2) **el sistema que se origina en las neuronas noradrenérgicas del LC de la protuberancia dorsal**, dando origen al haz noradrenérgico dorsal, que, juntamente con el haz noradrenérgico ventral, envía axones de profusa ramificación a diversas partes del encéfalo, como el neocórtex, el hipocampo, el tálamo, el córtex cerebelar, la protuberancia y el bulbo. Las neuronas del LC podrían participar en la inducción de un estado general de arousal cerebral durante acontecimientos del entorno que generan interés en el sujeto, dado que las proyecciones noradrenérgicas pueden hacer más responsivas a las neuronas corticales hacia los estímulos sensoriales salientes (Hasselmo y col., 1997; Manunta y Edeline, 1999). Diversos estudios han relacionado de forma importante este sistema de neuromodulación difusa con los procesos de consolidación, reconsolidación y recuperación de la memoria (Cahill y col., 2000; Devaughes y Sara, 1991; Sara, 1985; Sara y Devaughes, 1989a; Sara y col., 1999).
- (3) **las proyecciones mesencefálicas serotoninérgicas**, originadas en los núcleos del rafe que inervan amplias áreas del prosencéfalo, como el neocórtex, el hipocampo, los ganglios basales, el tálamo y el hipotálamo. Se ha

sugerido que las neuronas serotoninérgicas relacionadas con la activación cerebral podrían estar implicadas en la supresión del procesamiento de la información sensorial, evitando reacciones que pudieran interrumpir las conductas o la actividad neural en curso (Robbins, 1997).

- (4) **los sistemas colinérgicos troncoencefálicos y del prosencéfalo basal.** Existen tres sistemas colinérgicos moduladores difusos de la actividad cortical: el primero se localiza en el núcleo pedunculopontino tegmental y en el núcleo laterodorsal tegmental y proyecta sobre el tálamo dorsal (Sherman, 2001), la sustancia negra (Everitt y Robbins, 1997) y sobre diversas estructuras telencefálicas; el segundo se localiza en el prosencéfalo basal [neuronas colinérgicas de la sustancia innominada, de la banda diagonal de Broca y del núcleo basal magnocelular] y proyecta principalmente al neocórtex, a la corteza cingulada y a la amígdala (Semba, 2000); el tercer de los sistemas moduladores colinérgicos, a pesar de localizarse también en el prosencéfalo basal, incluye sólo las células del área septal medial y proporciona la principal aferencia colinérgica del hipocampo. Estos sistemas moduladores colinérgicos, se han implicado en gran variedad de funciones, incluyendo el aprendizaje y la memoria, la atención, el refuerzo, el procesamiento sensorial, la activación límbica y cortical, ciertos fenómenos de plasticidad y el control de los patrones electroencefalográficos del hipocampo y la corteza en relación con el ciclo sueño/vigilia (Díaz, 2000; Dimyan y Weinberger, 1999; Everitt y Robbins, 1997; Hasselmo, 1999; Manns y col., 2000; Rasmusson, 2000; Sarter y Bruno, 2000, 2002; Szymusiak y col., 2000). Las neuronas colinérgicas troncoencefálicas podrían modular la atención o la transmisión de la información sensorial ascendente al córtex y al estriado, a través de estructuras como el núcleo parafascicular del tálamo. Diferentes resultados han observado cómo la lesión del núcleo pedunculopontino tegmental dificulta la adquisición de una tarea de evitación activa de dos sentidos, y cómo este efecto puede ser debido a la alteración de los sistemas de respuesta necesarios para la adquisición de esta tarea y no a aspectos relacionados con la locomoción o la ansiedad (Satorra-Marín y col., 2001). Por otro lado, otros trabajos han mostrado que la estimulación eléctrica post-entrenamiento del núcleo basal magnocelular facilita la retención de esta misma tarea a las 24 horas y a los 11 días después de su adquisición, especialmente en las ratas con un bajo nivel inicial de aprendizaje (Montero-Pastor y col., 2001). Además, parece ser que las conexiones del NBM con la amígdala podrían estar relacionadas con el condicionamiento de respuestas emocionales (Everitt y Robbins, 1997) y con la modulación de la formación de la memoria dependiente de la activación de la amígdala basolateral (Power y col., 2000). Del mismo modo, las proyecciones del área septal al hipocampo se han relacionado con la memoria de trabajo. Por todo ello, los sistemas colinérgicos de modulación podrían regular la activación cortical facilitando determinados procesos asociativos y de plasticidad cortical durante los procesos de consolidación.

- (5) **el sistema histaminérgico que se origina en el núcleo tuberomamilar (Tu) y en zonas adyacentes del hipotálamo posterior.** En el cerebro, el sistema histaminérgico está constituido por un grupo de neuronas filogenéticamente antiguo que proyecta a la mayor parte del sistema nervioso (para una revisión ver Haas y Panula, 2003). Específicamente, las neuronas histaminérgicas del tuberomamilar, además de su afectación directa sobre las neuronas corticales, podrán también controlar el arousal a través de una vía no específica que podrá implicar al sistema de los ganglios basales, a diversos núcleos del tálamo anterior e intralaminares, a las neuronas colinérgicas del núcleo basal magnocelular y del tegmento mesopontino, e incluso a los sistemas dopaminérgicos (DiChiara y col., 1994; Haas y Panula, 2003; Lin y col., 1996; Molina-Hernández y col., 2000; Sittig y Davidowa, 2001). El sistema histaminérgico se encuentra implicado en la regulación de diversos procesos como el sueño, el arousal, la locomoción, el aprendizaje y la memoria y el refuerzo (Ivárez y col., 2001; Haas y Panula, 2003; Huston y col., 1997; Segura-Torres y col., 1996; Zimmermann y col., 1999). En relación a estos dos últimos, se ha comprobado que la histamina facilita la PLP en el hipocampo (Brown y col., 1995), y facilita tareas de aprendizaje social en ratas (Prast y col., 1996). Por otro lado, existen resultados que sugieren que la histamina desempeña una función inhibitoria en el control del refuerzo (Zimmermann y col., 1999). De esta manera se ha podido observar que la lesión del tuberomamilar facilita la ejecución de diversas tareas de aprendizaje, posiblemente aumentando el valor reforzante de estímulos específicos o del sistema del refuerzo en general (Huston y col., 1997). En esta misma línea, diferentes resultados han mostrado que la lesión unilateral pre-entrenamiento del tuberomamilar facilita la retención de una tarea de EV2 (Segura-Torres y col., 1996).

La mayoría de las neuronas que constituyen estos sistemas de arousal proyectan sus axones a la corteza. Excepto en el caso de las neuronas histaminérgicas, cada sistema envía de forma preferencial sus proyecciones a una o más capas corticales (Sitting y Davidowa, 2001). Dichas proyecciones difieren en la amplitud de la arborización de sus terminales, en el tamaño de sus superficies dendríticas, en el área de la corteza donde se dirigen y en su especificidad laminar. Del mismo modo, se ha podido comprobar que las proyecciones corticales de las neuronas noradrenérgicas del locus coeruleus, de las dopaminérgicas del área tegmental ventral y de las colinérgicas del prosencéfalo basal y del tronco, parecen ser bilateralmente asimétricas. En base a estas diferencias, algunos autores han propuesto que estos sistemas de neurotransmisión podrán estar mediando diferentes tipos de arousal. De cualquier modo, se ha sugerido que algunos de estos sistemas podrán trabajar conjuntamente en el procesamiento de la información. Así, por ejemplo, autores como Sarter y Bruno sugieren que en el sistema colinérgico del prosencéfalo basal podrá converger la acción de otros sistemas moduladores para facilitar el procesamiento de la información por parte de las neuronas corticales a través de las proyecciones colinérgicas corticopetales (Sarter y Bruno, 2000).

Existen datos que demuestran que la AEIC también incrementa los niveles de arousal simpático característicos de muchas respuestas emocionales (Burgess y col., 1993). El arousal emocional influye sobre la memoria a través de factores que actúan durante la codificación de la información (atención y elaboración) y a través de factores que modulan la consolidación de la memoria (Cahill, 2000; Cahill y McGaugh, 1998; Jensen, 2001; Kim y Diamond, 2002; Packard, 2001; Power y col., 2000; Setlow y col., 2002). En repetidas ocasiones se ha sugerido que la amígdala, especialmente la amígdala basolateral, desempeña un papel crítico en la acción del arousal emocional sobre los procesos de aprendizaje y memoria. Concretamente, parece ser que las señales generadas ante una situación de arousal emocional convergen en el complejo basolateral para modular la formación de una traza de memoria de diferentes sistemas (Davis, 2000; Everitt y col., 2000; Fuchs y col., 2002; LeDoux, 2000; Schroeder y Packard, 2000; Vazdarjanova, 2000). Así, se ha podido comprobar que la amígdala basolateral es capaz de modular la información procesada y/o almacenada en otras regiones, como el estriado dorsal (Packard y col., 1994), el hipocampo (Packard y col., 1994; Rozendaal y col., 1999) e incluso el córtex entorrinal y la neocorteza (Armony y col., 1998), por ejemplo activando núcleos de proyección difusa como el núcleo basal magnocelular (Power y col., 2002), o el locus coeruleus (Goldstein, 1996). No obstante, otras evidencias experimentales han puesto de manifiesto que la amígdala basolateral es incapaz de modular la formación de memorias que tienen su traza localizada en la propia amígdala (Nader y col., 2000).

Tal como hemos visto hasta de ahora, cada sistema neuroquímico de arousal central podría desempeñar un papel específico en la activación del cerebro y en el procesamiento de la información (Robbins, 1997). El hipotálamo lateral está relacionado directa o indirectamente con la activación cortical, como mínimo a través de 3 vías: (1) a través de proyecciones directas hipotálamo-corticales (Bernadís y Bellinger, 1993), (2) a través del núcleo basal magnocelular del prosencéfalo (Szymusiak, 1995) y, (3) a través de sus relaciones anatómicas con el sistema talamocortical (Simerly y Swanson, 1988). No obstante, teniendo en cuenta: (1) la existencia de extensas conexiones entre los diferentes sistemas de arousal (Marrocco y col., 1994), (2) la existencia de interacciones funcionales sinérgicas entre diferentes estructuras activadoras (Steriade, 2000), y (3) que el tratamiento AEIC puede inducir cambios tanto en los sistemas de arousal central como en los patrones periféricos característicos del arousal emocional, es posible sugerir que este tratamiento podría facilitar la consolidación de la memoria actuando de una forma sinérgica a través de diferentes componentes de los sistemas de arousal. Algunos autores, han sugerido que este efecto podría ser capaz de activar diversos elementos de control motor, atencional, motivacional, emocional y mnésico que forman parte de un sistema neural de acercamiento y búsqueda de los estímulos reforzantes para el organismo (Ikemoto y Panksepp, 1994; Panksepp, 1998).

Además de los efectos a corto plazo sobre el procesamiento de la información, la AEIC del haz prosencefálico medial ha mostrado ser una forma consistente de inducción de cambios morfológicos a largo plazo en el tejido nervioso. En ratas

adultas, se ha podido observar que el tratamiento de AEIC del hipot lamo lateral y del rea tegmental ventral-sustancia negra durante un periodo de 10 das es capaz de inducir aumentos de la longitud (Shankaranarayana Rao y col., 1994) y de la arborizaci n dendr tica (Bindu y Desiraju, 1990; Shankaranarayana Rao y col., 1993) en neuronas del hipot lamo lateral, de la sustancia negra, de la zona CA3 del hipocampo y de la capa V del c rtex motor, un incremento en la densidad num rica de sinapsis, tanto en la regi n CA3 como en la capa molecular del c rtex motor (Shankaranarayana Rao y col., 1997), as como un incremento del n mero de excrescencias en las dendritas apicales de CA3, posiblemente debido a una facilitaci n de la transmisi n sin ptica en la v a de las fibras musgosas hipocampales (Shankaranarayana Rao y col., 1998c). Estos cambios se deben a la experiencia de autoestimulaci n y no a los efectos de la mera estimulaci n el ctrica (Shankaranarayana Rao y col., 1993). Asimismo, parece ser que son duraderos y sostenibles en el tiempo, incluso 60 das despu s de la finalizaci n del tratamiento de AEIC (Shankaranarayana Rao y col., 1998b). Estos autores sugieren que los cambios encontrados en las neuronas piramidales de CA3 podr an estar relacionados con la experiencia de aprendizaje asociada a la AEIC, pudiendo, de esta manera, aumentar la capacidad cognitiva y atencional de los animales. As , se ha podido comprobar que un tratamiento de AEIC de estas caracter sticas facilita la posterior adquisici n de tareas de aprendizaje espacial y operante en ratas (Yoganarasimha y col., 1998). Adem s, teniendo en cuenta que tanto las espinas dendr ticas como las excrescencias de las neuronas piramidales de CA3 se han propuesto como el principal sustrato para la modificaci n sin ptica asociada con la plasticidad funcional en el hipocampo (Mahajan y Desiraju, 1988), una hip tesis explicativa de la ocurrencia de los cambios pl sticos a largo plazo despu s del tratamiento de AEIC podr a ser que stos fueran ocasionados a trav s de la inducci n de la PLP consecuente a la estimulaci n el ctrica reforzante del tejido nervioso. Por otro lado, los cambios encontrados en la corteza motora, probablemente respondan a un incremento en las aferencias a las neuronas piramidales desde v as sensoriomotoras, as como desde otros circuitos implicados en la planificaci n y ejecuci n de la actividad motora (Shankaranarayana Rao y col., 1993).

Teniendo en cuenta que los fen menos de plasticidad neural tambi n pueden incluir cambios neuroqu micos (Martin y col., 2000), se ha podido comprobar que la AEIC del hipot lamo lateral y del rea tegmental ventral-sustancia negra provoca aumentos significativos en los niveles de glutamato, dopamina, nora-drenalina y un aumento de la actividad enzim tica de la acetilcolinesterasa en el hipocampo y en el c rtex motor (Shankaranarayana Rao y col., 1998a). De este modo, las diferentes interacciones neuroqu micas inducidas por la AEIC podr an estar implicadas en los mecanismos de sinaptog nesis y ser las responsables de los cambios estructurales producidos (Shankaranarayana Rao y col., 1998a), e incluso del efecto facilitativo mostrado sobre las capacidades cognitivas de los animales (Yoganarasimha y col., 1998; Yoganarasimha y Meti, 1999).

Tal como hemos visto, la AEIC pre-entrenamiento administrada de forma cr nica, tanto en ratas adultas como en edades tempranas del desarrollo postnatal, faci-

lita la adquisición y la ejecución posterior de diferentes tareas de aprendizaje, tanto de memoria implícita como explícita. Considerando la capacidad mostrada por la AEIC de inducción de cambios morfológicos y neuroquímicos en diversas estructuras cerebrales, como el hipocampo y la corteza, podrá ser que este tratamiento facilitara la consolidación de la memoria potenciando los mecanismos de plasticidad neuronal, actuando como un mecanismo compensatorio, por ejemplo, en el caso de la existencia de déficits mnésicos producidos por lesiones cerebrales.

Por otro lado, considerando que la dopamina desempeña un papel importante en la producción del efecto reforzante de la AEIC y teniendo en cuenta que se produce una importante liberación de este neurotransmisor ante estímulos sobresalientes que activan a los mecanismos atencionales, ya sean aquellos que son reforzantes por sí mismos, aquellos que predicen refuerzo, o simplemente aquellos que son llamativos por sus características intrínsecas, podrá ser que el tratamiento de AEIC fuera capaz de inducir un estado óptimo atencional que posibilitara la movilización de los recursos cognitivos del sujeto para hacer frente a la situación experimental, facilitando, de esta manera, la codificación de la información (en el caso de ser administrada antes de la adquisición de la tarea) o bien, incluso, la recuperación de la misma (en el caso de ser administrada antes de la sesión de retención). En el siguiente capítulo, se describen los diferentes mecanismos moleculares implicados en los procesos fisiológicos y conductuales subyacentes al procesamiento de la información reforzante, haciendo un especial énfasis en el papel de las células dopaminérgicas como eslabón final común para las diversas vías neurales que median los procesos de refuerzo cerebral.

5. Conclusiones.

Existen diferentes sistemas neurales y endocrinos que pueden facilitar la formación de las trazas de memoria. Parece ser que estos sistemas moduladores son capaces de influir sobre la formación de diferentes tipos de memorias, por lo que es posible sugerir que todos ellos pudieran actuar a través de algún mecanismo común críticamente implicado en el proceso de consolidación. Tal como hemos visto, uno de los sistemas neurales que se ha mostrado eficaz en la modulación positiva de la memoria ha sido el sustrato nervioso del refuerzo. Hoy en día, son múltiples las evidencias experimentales que han puesto de manifiesto el efecto facilitador que este sistema neural tiene sobre la consolidación de la memoria.

Considerando los efectos de la activación del sustrato nervioso del refuerzo sobre los cambios morfológicos y funcionales a largo plazo y teniendo en cuenta que la activación de las neuronas mesolímbicas dopaminérgicas parece ser una

condici n ntimamente relacionada con su actividad, un posible mecanismo subyacente al efecto facilitador del sustrato nervioso del refuerzo sobre la formaci n de la memoria podr a ser a trav s de la inducci n de los mecanismos neurobiol gicos compartidos por el procesamiento de la informaci n reforzante y por los procesos de aprendizaje y memoria de diferentes sistemas cerebrales. Los resultados de diversos trabajos experimentales han mostrado que uno de estos mecanismos podr a ser la inducci n de un incremento de la activaci n general del sistema nervioso durante el periodo cr tico del procesamiento de la informaci n. As , por ejemplo, se ha podido comprobar que el aumento de dopamina resultante de la AEIC en el haz prosencef lico medial no s lo se produce en las v as dopamin rgicas ascendentes que proyectan al n cleo accumbens y al c rtex prefrontal, sino que tambi n regula la excitabilidad de las neuronas corticopetales colin rgicas del prosenc falo basal relacionadas con diferentes funciones de arousal (Sarter y Bruno, 2000), adem s la AEIC tambi n incrementa los niveles de diversos neurotransmisores excitatorios en el hipocampo y otras regiones corticales (Shankaranarayana Rao, Raju y Meti, 1998c), sugiriendo que los efectos activadores de los sistemas de refuerzo cerebral podr an afectar a m ltiples mecanismos de arousal.

Los diferentes mecanismos de arousal central promueven la excitabilidad de las neuronas de la corteza y de otras estructuras telencef licas, como la am g-dala, el hipocampo o el estriado, facilitando, de esta manera, el procesamiento de la informaci n. Si este efecto facilitativo tiene lugar durante la fase cr tica de consolidaci n de la memoria, sta se podr a modular positivamente, de la misma forma que podemos modular positivamente los procesos atencionales cuando la activaci n de los sistemas de arousal coincide con la fase de recogida de informaci n (Corbetta y Shulman, 2002). Existen numerosas evidencias experimentales que apoyan esta hip tesis, ya que se ha podido comprobar que diversos sistemas cerebrales y hormonales espec ficos activados por arousal regulan la formaci n de la memoria a largo plazo (Cahill y McGaugh, 1998; McGaugh, 1966, 2000, 2004). Por lo tanto, teniendo en cuenta que el sustrato nervioso del refuerzo activa varios de los sistemas de arousal que favorecen el procesamiento de la informaci n, es posible que facilite la consolidaci n de la memoria actuando a trav s de dichos sistemas.

Una hip tesis alternativa a la activaci n cerebral inespec fica para potenciar la memoria, podr a ser que la AEIC activar de forma espec fica las estructuras cr ticas encargadas de consolidar la informaci n en cada sistema de memoria. Recientemente se ha podido comprobar que la estimulaci n el ctrica del hipot lamo ventral en un paciente facilitaba la ejecuci n del sujeto en tareas de memoria declarativa. Dicha facilitaci n correlacionaba con un aumento de la actividad en las estructuras del l bulo temporal medial que son cr ticas para consolidar este tipo de memorias (Hamani y col., 2008). Estos autores han mostrado que la estimulaci n el ctrica unilateral del hipot lamo es capaz de aumentar la actividad ipsilateral tanto en el hipocampo como en el giro dentado y mejorar la memoria que depende del sistema hipocampal. Por este motivo, es

Es lógico pensar que la estimulación eléctrica pudiera afectar en los circuitos que se encuentran activos durante el proceso de consolidación (en este caso, los circuitos hipocámpales). Recordemos que en los mecanismos de plasticidad, es muy importante activar un circuito que se encuentra activo para inducir los cambios a largo plazo que sustenten el almacenamiento de la información. Si la hipótesis de la activación específica fuera cierta, cuando aplicáramos la AEIC después de la adquisición de una tarea de memoria dependiente del estriado dorsal, por ejemplo, la estimulación eléctrica debería aumentar la actividad estriatal y esto facilitaría la memoria en esta tarea. Todavía falta mucho por descubrir dentro de este ámbito de trabajo experimental. Una vez que ya se ha demostrado la potente capacidad de facilitar la memoria que tiene el sustrato nervioso del refuerzo, será necesario profundizar en los mecanismos moleculares y celulares subyacentes a dicha facilitación.

En definitiva, existen múltiples rasgos equivalente entre los mecanismos de refuerzo cerebral y los procesos de aprendizaje y memoria, tanto desde una perspectiva conductual como desde una perspectiva celular y molecular. La activación general inespecífica del sistema nervioso que se produce en momentos críticos del procesamiento de la información podría ser un punto de interacción funcional y fisiológica entre ambos. En base a estas evidencias, es lógico pensar que se avanza de forma rápida en el conocimiento del refuerzo y la adicción si muchos de los trabajos se complementaran con otras investigaciones centradas en la comprensión de los mecanismos del aprendizaje y la memoria.

Capítulo 6.

Adicción y plasticidad cerebral.

1. Introducción.

En este capítulo se discutirán los mecanismos subyacentes a la adicción teniendo presente todos los fenómenos de plasticidad cerebral relacionados. No obstante, antes de describir estos aspectos es necesario tener presente que no todos los sujetos presentan un riesgo equivalente para ingerir drogas ni para depender de ellas. Muchos sujetos que experimentan con drogas de abuso durante largos periodos de tiempo (de forma esporádica o continuada) y no se vuelven adictos a las mismas. De igual forma, hay múltiples evidencias clínicas que ponen de manifiesto que no todos los adictos tienen la misma respuesta a los tratamientos implementados en el ámbito de la terapéutica de la adicción. Cada una de estas diferencias interindividuales parece ser un reflejo de la interacción entre múltiples factores genéticos y ambientales (Goldman y col., 2005). Teniendo presente que en la adicción existen múltiples factores subyacentes, cobra un papel especial el control epigenético. Pero, ¿qué es exactamente el control epigenético? Para contestar a esta pregunta hemos de tener presente que a excepción de las células sexuales (que tienen sólo un cromosoma de cada par), el resto de células de nuestro cuerpo tiene la misma información genética: genes ubicados en diferentes lugares de los 23 pares de cromosomas. Cada tejido del organismo se encuentra compuesto por diferentes tipos de poblaciones celulares. ¿Cómo puede ser que todas las células tengan la misma información genética y que su función sea tan diferente? Dicho de otra forma, ¿qué es lo que hace que, por ejemplo, una célula pancreática pueda liberar insulina en ciertos momentos del día en relación a los procesos metabólicos, mientras que una célula piramidal de la médula espinal libere acetilcolina a través de su botón terminal para generar la contracción muscular? La respuesta inicialmente puede parecer sencilla y es que cada tipo celular fabrica unas proteínas específicas. ¿Y si nos centramos en las diferencias morfológicas de las células? ¿Qué es lo que hace que un hepatocito tenga una morfología a

determinada mientras que una célula muscular tenga otra significativamente diferente? La respuesta inicial la podremos completar argumentando que en cada tipo de célula, los genes que se expresan son distintos. Hemos de tener presente que aproximadamente en cada tipo de célula se expresan sólo un 5% de sus genes. De este modo, por ejemplo, en una neurona se activarán y expresarán unos genes que permanecerán inactivos en una célula de la piel. Los genes que se expresen en la neurona serán aquellos que le permitan llevar a cabo sus funciones y, por lo tanto, codificar las proteínas que necesite esa neurona. Llegados a este punto, una pregunta clave es la siguiente: ¿qué mecanismo o sistema tiene la capacidad de establecer que en una célula se expresen unos genes mientras que en otras células lo hagan otros genes distintos? Es harto complicado contestar a esta pregunta con los conocimientos que disponemos actualmente. A pesar de que todavía quede mucho camino por andar, es cierto que hay algunos aspectos que sí se conocen. Se ha podido comprobar que existen diferentes moléculas (proteínas, ARNs, hormonas, factores de crecimiento, etc.) que son capaces de regular la actividad de los genes. Aquí es donde desempeña un papel fundamental la epigenesis o control epigenético. El control epigenético hace referencia al mecanismo mediante el cual se puede modificar la acción de un determinado gen sin alterar el ADN de dicho gen.

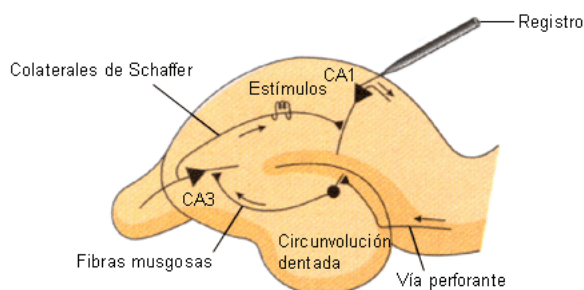
Partiendo de que los factores epigenéticos son los responsables que las neuronas sean neuronas y que los hepatocitos sean hepatocitos, cabe preguntarse si es posible que haya alguna interacción con estímulos ambientales. De hecho, hoy en día son múltiples las evidencias experimentales que sugieren que diferentes factores epigenéticos son los responsables de activar los genes en respuesta a diferentes estímulos ambientales. Imaginemos dos sujetos que son genéticamente idénticos, por ejemplo dos hermanos gemelos homocigóticos. A pesar de que genéticamente estos gemelos comparten el 100% de la carga genética, podemos encontrar diferencias notables entre ellos en relación a múltiples factores más o menos complejos. En definitiva, ¿qué es lo realmente crucial, los genes que tenemos o cuándo y cómo se expresan dichos genes? Un aspecto importante a destacar dentro de los mecanismos implicados en relación a la modificación de la acción de un determinado gen sin la alteración del ADN de dicho gen es la disparidad encontrada entre los genes del ser humano y la cantidad de proteínas que se producen en el organismo. Se estima que la producción proteica ronda entre los 500 y 1000 x 10³ proteínas. ¿Cómo es posible que la cantidad total de proteínas diferentes que produce nuestro organismo supere al total de genes que contiene el genoma humano? Diferentes evidencias experimentales han sugerido algunos mecanismos que podrán explicarlo. Por un lado, los mecanismos de *splicing* alternativo explican la obtención de proteínas diferentes en función de los trozos del gen que se transcriban y traduzcan. Un segundo mecanismo está relacionado con la combinación de genes, de tal forma que los aminoácidos que forman las proteínas podrán combinarse de múltiples formas para producir proteínas diferentes. Por último, un tercer mecanismo que podrá clarificar esta disparidad será la modulación de la expresión de los genes.

En definitiva, el control epigenético desempeña un papel crítico en la diferenciación celular, en la organogénesis y en la morfogénesis. Por un lado, dicho control permite que cada célula se diferencie fisiológica y morfológicamente a pesar de tener el mismo ADN que otras células cuya diferenciación sea totalmente diferente. De forma añadida, los mecanismos implicados en el control epigenético permiten que las células que conforman un organismo asuman configuraciones específicas que supongan la génesis de las diferentes estructuras corporales y de los órganos internos. Además, dichos mecanismos también permiten que las diferentes proteínas que necesita una determinada célula en momentos temporales claramente diferenciados se sintetizen en relación a estos requerimientos y no de manera libre conllevando a una producción ingente o a una producción insuficiente de las mismas.

En genética humana, existen algunos ejemplos que ponen de manifiesto la importancia de la regulación y los cambios fenotípicos ligados a diferentes aspectos, ¿podría ser la adicción uno de esos ejemplos? Es cierto que los genes pueden expresarse de forma diferencial en relación al ambiente. Por ejemplo, hoy en día para algunos tipos de patologías se habla de factores ambientales de riesgo y factores ambientales protectores. Es posible, aumentar la expresión de los genes de riesgo para una determinada enfermedad cuando la persona está expuesta a factores ambientales de riesgo. Del mismo modo, también se puede disminuir la expresión de los genes de riesgo aportando factores ambientales protectores. En psicopatología, por ejemplo, se ha podido comprobar que el estrés (teniendo sobre todo presente los efectos fisiológicos de una respuesta a largo plazo en relación a la activación del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal) constituye uno de los factores ambientales que pueden aumentar de manera notable los efectos de los genes de riesgo de algunas alteraciones. A lo largo del libro se expondrá la estrecha relación existente entre el estrés y la adicción (sobre todo en la última parte del libro). De forma añadida, es necesario tener presente la interacción (control genético de la sensibilidad hacia el medio ambiente) que se da entre los factores genéticos y los factores ambientales. En definitiva, los factores genéticos y los factores ambientales no actúan independientemente los unos de los otros en la génesis y explicación de la manifestación de algunos rasgos fenotípicos vertebrales dentro de lo que es la conducta y la cognición del ser humano. De hecho, sólo los genes mutantes con una alta penetración actúan sin interacción con el medio ambiente. Otro aspecto a tener presente en relación a las interacciones que pueden poner en marcha los genes es de las variaciones en la expresión de los genes. Existe un fenómeno en genética denominado expresividad variable, que se refiere a que un mismo gen puede manifestarse en grados diferentes en sujetos distintos. De esta forma, cuando un gen penetra, éste se puede manifestar de forma diferencial en personas diferentes en relación al grado de expresividad. Por normal general, los genes dominantes manifiestan expresividad variable, mientras que los recesivos carecen de ella.

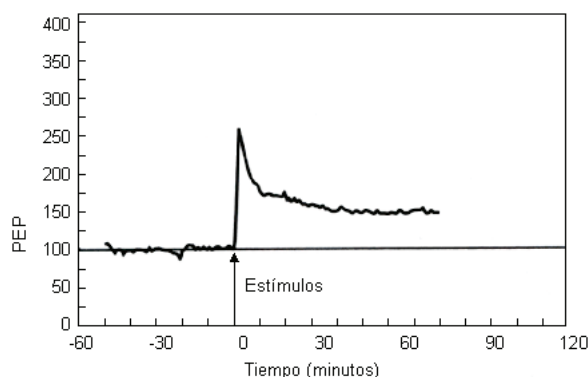
2. ¿Qué es la plasticidad cerebral?

Tal como se ha visto en el capítulo 5, la consolidación de la memoria se refiere al proceso por el que las memorias a corto plazo se convierten en memorias a largo plazo, es decir, el periodo de transición desde un estado fisiológico inicial labil hasta el establecimiento de una memoria duradera. La duración de la consolidación está en relación con el curso temporal que siguen los procesos celulares y moleculares subyacentes al aprendizaje, y depende de las interacciones entre los diferentes sistemas de memoria (Abel y Matthew-Lattal, 2001; Eichenbaum, 2000; Kandel, 2001). Durante la consolidación se produce la actividad neural necesaria para estabilizar las asociaciones adquiridas en el aprendizaje. Ya a principio de los años 70 Terje Lømo y Tim Bliss mostraron que la estimulación eléctrica de alta frecuencia y administrada de forma breve en circuitos excitatorios del hipocampo, produce un aumento en la fuerza de las sinapsis activadas que se mantiene a largo plazo. Este fenómeno experimental se denominó potenciación a largo plazo (PLP). La PLP se constituyó como el fenómeno de plasticidad cerebral más estudiado en el sistema nervioso de los mamíferos.



Cuando se aplica estimulación de alta frecuencia en las colaterales de Schaffer, se observa un aumento en la respuesta de las neuronas postsinápticas; en este caso de la región CA1 del hipocampo.

La facilitación duradera de la activación de una sinapsis por la estimulación de las neuronas presinápticas con un estímulo de alta frecuencia establece un cambio plástico que consiste en un aumento a largo plazo de los potenciales postsinápticos. Dichas modificaciones pueden durar horas, días o incluso semanas. A raíz de los trabajos de Lømo y Bliss, y siguiendo los postulados descritos por D. O. Hebb, se pensó que los cambios fisiológicos persistentes que se producen con la PLP podrían ser los responsables de los procesos de aprendizaje y memoria. Este fenómeno experimental se ha podido demostrar su ocurrencia en diferentes regiones nerviosas como el hipocampo, el estriado dorsal, el cerebelo, la amígdala, la médula espinal y la corteza.



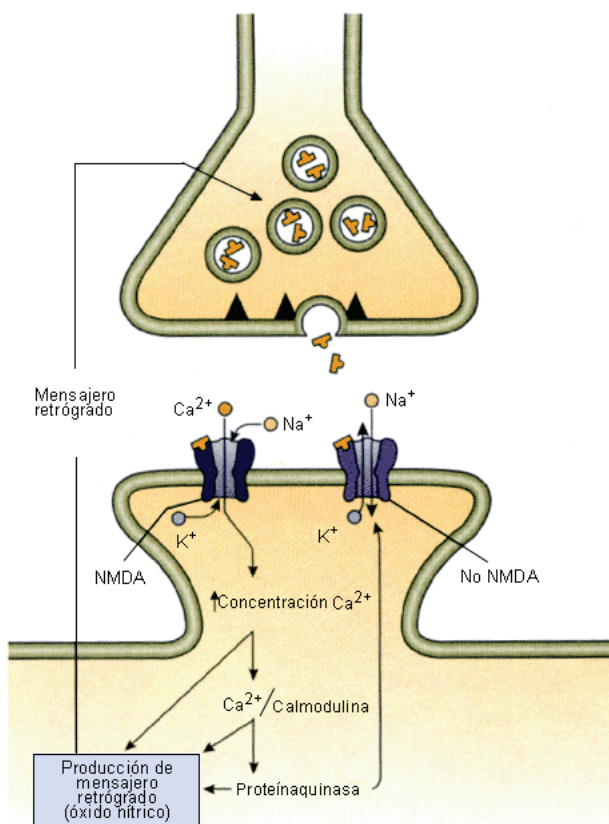
La imagen representa la administración de un tren de estimulación eléctrica de 100 Hz aplicado en la vía perforante registrando los potenciales excitatorios postsinápticos (PEP) en las células granulares del giro dentado. Este tipo de estimulación facilita el fortalecimiento de la conectividad sináptica aumentando la amplitud de los PEP durante más de 70 minutos.

En relación a la PLP es necesario distinguir dos procesos claramente diferenciados. Por un lado la producción de la potenciación y por otro su persistencia y mantenimiento a largo plazo. Por lo que se refiere a su inducción y generación, donde más ampliamente se ha analizado es en las sinapsis glutamatergicas. La entrada de Ca^{2+} en el interior de la neurona postsináptica a través del receptor NMDA parece ser el aspecto crítico para la producción de la PLP. En este caso tiene que producirse un fenómeno de co-ocurrencia: el disparo de la neurona presináptica va seguido por el disparo de la neurona postsináptica. En el caso del receptor NMDA, el canal de calcio se encuentra bloqueado por un ión de Mg^{2+} , si la neurona postsináptica está despolarizada cuando el glutamato se une a sus receptores el Mg^{2+} deja de bloquear el canal permitiendo la entrada de los iones de Ca^{2+} en el interior de la neurona postsináptica. No se conocen a la perfección todos los mecanismos específicos por los que la entrada de Ca^{2+} en el interior de la neurona postsináptica produce la PLP, no obstante existen múltiples evidencias experimentales que sugieren que los efectos de este ión dependen de la activación de las proteinquinasas en el interior de la neurona postsináptica. Estas fosforilan a otras proteínas activándolas o desactivándolas. En relación a la persistencia y manifestación de la PLP, una pregunta inicial a plantearse es si se deben a cambios en un aumento de la efectividad en la liberación del neurotransmisor o bien si los cambios se dan a nivel postsináptico facilitando la recepción. Probablemente, el fortalecimiento de una sinapsis se deba tanto a mecanismos presinápticos como a postsinápticos.

Postsinápticamente, se ha podido comprobar que el calcio entra en el interior de las espinas dendríticas ejerciendo sus efectos localmente, sin difundirse fuera de la espina. La activación de proteinquinasas (fundamentalmente CaMKII) fosforila receptores no NMDA aumentando su conductancia, lo que conlleva una facilitación de la efectividad de los receptores AMPA en respuesta

al glutamato liberado por la neurona presináptica. También se dan cambios en la expresión de los genes responsables de la síntesis de las subunidades proteicas que configuran dichos receptores y de los mecanismos que posibilitan su inserción en la membrana postsináptica. El mantenimiento de la PLP requiere la síntesis de proteínas acompañado de modificaciones estructurales en las espinas dendríticas y en las densidades postsinápticas asociadas (Malenka y Bear, 2004; Matsuzaki y col., 2004).

Presinápticamente, observaciones recientes sugieren la implicación de una señal retrógrada de las espinas dendríticas hacia el botón terminal. La entrada de calcio en el interior de la neurona postsináptica envía una señal a la neurona presináptica. Esta señal podría ser un gas soluble capaz de atravesar las membranas celulares. Diferentes trabajos indican que el óxido nítrico se sintetiza en la neurona postsináptica en respuesta a la entrada de calcio y se difunde retrógradamente hacia la neurona presináptica. Este acontecimiento aumentaría la cantidad de glutamato que se libera en cada potencial de acción.



Inducción de la potenciación a largo plazo mediada por el receptor NMDA.

En el hipocampo, la corteza y el cerebelo se ha descrito una forma distinta de PLP que afecta a nivel presináptico (Nicoll y Schmitz, 2005). En principio, este tipo de potenciación parece únicamente requerir los elementos presinápticos para que se ponga en marcha y pueda mantenerse. Se inicia con una entrada de Ca^{2+} en el interior del botón terminal. Dicho Ca^{2+} activa la adenilato ciclasa para generar AMPc, el cual activa la proteína quinasa K. el fenómeno de potenciación se produce al aumentar la cantidad de glutamato que se libera cada vez que un potencial de acción llega al botón terminal. Parece ser que las proteínas Rab3A y RIM1 α , que actúan para coordinar las interacciones entre las vesículas sinápticas con la zona activa presináptica, tienen un papel crítico en estos incrementos glutamatergicos (Castillo y col., 2002).

Existen diferentes trabajos que apoyan la idea de que la PLP está íntimamente relacionada con los mecanismos neurales subyacentes al aprendizaje y la memoria. De este modo, se ha podido comprobar que el bloqueo de los receptores NMDA imposibilita la adquisición de tareas de memoria espacial en el laberinto acuático de Morris. También se ha demostrado que el aumento de la cantidad de estos receptores en el hipocampo facilita y potencia el aprendizaje de diferentes paradigmas experimentales. Trabajos con ratones *knock-outs* que carecen de receptores NMDA funcionales en la zona CA1 de la formación hipocámpal son incapaces de mostrar PLP, lo cual correlaciona con sus dificultades para adquirir una tarea espacial en el laberinto acuático de Morris.

Un enfoque experimental para estudiar la PLP es midiendo la fuerza sináptica a partir del ratio de los receptores AMPA/NMDA. Hemos de partir de que la expresión postsináptica de la PLP mediada por el receptor NMDA puede implicar la inserción de nuevos receptores AMPA en la membrana postsináptica (tal como acabamos de explicar). Existe una dificultad notable en diferentes poblaciones celulares y preparaciones experimentales a la hora de estudiar la fuerza basal de las sinapsis excitatorias. Un procedimiento que facilita el estudio, ya que resulta independiente de parámetros experimentales como la posición de los electrodos o el número de sinapsis activas, es el cálculo de la ratio entre las corrientes sinápticas mediadas por el receptor AMPA y las corrientes sinápticas mediadas por el receptor NMDA de una población de sinapsis estimuladas. Un procedimiento muy utilizado, y descrito por Kauer y Malenka (2007), es mantener el potencial de membrana a +40mV para poder liberar el bloqueo del canal de Ca^{2+} por el magnesio en el receptor NMDA y medir, de esta forma, las corrientes excitatorias postsinápticas de los receptores AMPA y NMDA. Para llevar a cabo la cuantificación experimental, se puede medir el componente dual de las corrientes excitatorias postsinápticas (es decir, el mediado por ambos tipos de receptores) y seguidamente aplicar un antagonista del receptor NMDA (por ejemplo, el D-APV) para aislar las corrientes postsinápticas debidas al receptor AMPA (la forma de obtener las corrientes postsinápticas mediadas por el receptor NMDA ser a restando del

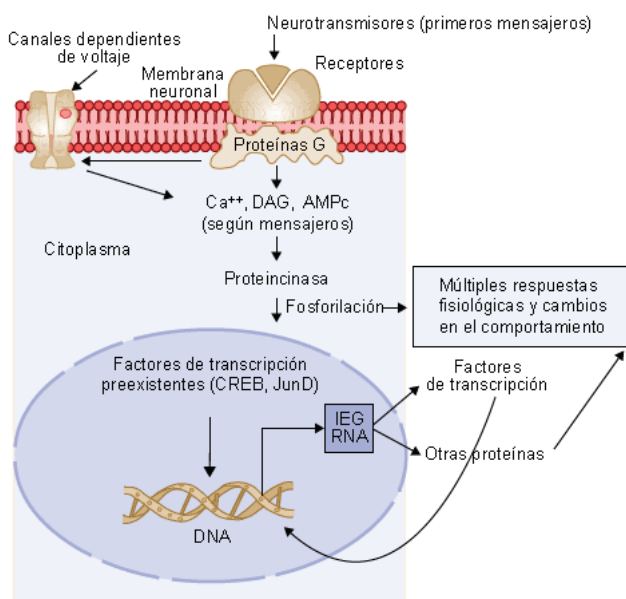
componente dual el obtenido al aislar el del receptor AMPA). Después de la inducción de la PLP, si se han insertado nuevos receptores AMPA en la membrana postsináptica, la ratio AMPA/NMDA ha de aumentar su valor.

Otro fenómeno experimental de plasticidad cerebral es la depresión a largo plazo (DLP). Se ha podido comprobar que si se estimula una neurona en el momento en que su potencial de membrana se encuentra hiperpolarizado o levemente despolarizado, se genera una disminución de su excitabilidad, este fenómeno se conoce como DLP. Dentro de la DLP se ha de distinguir si depende de receptores NMDA o bien de receptores metabotrópicos del glutamato (mGluR). La DLP que depende de receptores NMDA, al igual que la PLP, necesita la entrada de Ca^{2+} en el interior de la neurona postsináptica, no obstante los niveles de este ión en la neurona son moderados pero sostenidos. La menor entrada de Ca^{2+} (en comparación con la PLP) pone en marcha una cascada de señalización intracelular (diferente a la generada en la PLP) que fosforila diferentes elementos sinápticos críticos, por ejemplo los receptores AMPA (Malenka y Bear, 2004). El resultado postsináptico es una disminución de la efectividad de los receptores AMPA en respuesta al glutamato liberado por la neurona presináptica. La depresión de la fuerza sináptica tiene lugar al disminuir el número de receptores AMPA postsinápticos. Este proceso de endocitosis parece estar mediado por la vía dependiente de la clatrina (Carroll y col., 2001; Malenka y Bear, 2004). Asimismo, parece ser que la respuesta sináptica mediada por el receptor NMDA también queda deprimida por mecanismos distintos a los responsables de la depresión de la actividad de los receptores AMPA (Morishita y col., 2005). Autores como Kauer y Malenka (2007) sugieren que después de la inducción de DLP, los mecanismos de plasticidad que dependen del receptor NMDA quedan limitados de forma temporal.

Otro tipo de DLP es aquella que se encuentra mediada por los receptores metabotrópicos del glutamato. Este tipo de DLP se ha encontrado en el cerebelo (sinapsis de las fibras paralelas en las células de Purkinje), en el hipocampo y en la corteza cerebral (Malenka y Bear, 2004). En algunas de las sinapsis estudiadas, la activación postsináptica de los receptores metabotrópicos del glutamato (mGluR del grupo I, mGluR₁ y mGluR₃) parece ser suficiente para generar la DLP. No obstante, en las sinapsis de fibras paralelas, se ha puesto de manifiesto que este mecanismo de plasticidad requiere también el flujo de Ca^{2+} postsináptico a través de los canales dependientes de voltaje. Parece ser que en la mayoría de los casos, esta forma de plasticidad parece estar mediada por la endocitosis mediada por clatrina de los receptores AMPA del glutamato postsinápticos.

Receptores metabotrópicos del Glutamato			
Familia	Receptores	Gen	Mecanismo
Grupo I	mGluR ₁	GRM1	Gq, ↑Na ⁺ , ↑K ⁺ , ↓glutamato
	mGluR ₅	GRM5	Gq, ↑Na ⁺ , ↑K ⁺ , ↓glutamato
Grupo II	mGluR ₂	GRM2	Gi/GO
	mGluR ₃	GRM3	Gi/GO
Grupo III	mGluR ₄	GRM4	Gi/GO
	mGluR ₆	GRM6	Gi/GO
	mGluR ₇	GRM7	Gi/GO
	mGluR ₈	GRM8	Gi/GO

Además de la DLP mediada por los receptores metabotrópicos del glutamato, recientes evidencias sugieren una DLP mediada por endocannabinoides (Wilson y Nicoll, 2002). Se ha podido comprobar en diferentes neuronas gabaérgicas y glutamatergicas que la activación de receptores metabotrópicos del glutamato, la activación de receptores colinérgicos muscarínicos, o la entrada de Ca²⁺ postsináptico a través de los canales dependientes de voltaje, puede inducir la síntesis de endocannabinoides, por ejemplo, a través de la fosfolipasa C. Tal como se analizará en el capítulo 10, los endocannabinoides son moléculas lipofílicas que pueden salir atravesando las membranas dendríticas y unirse a los receptores para cannabinoides (CB₁) ubicados en el terminal presináptico. Esta actuación retrógrada de los cannabinoides y la prolongada activación de los receptores CB₁ terminan a deprimiendo la liberación de la sustancia neurotransmisora, por mecanismos que hoy en día todavía se están estudiando (Chevaléyre y col., 2006). Recientes trabajos han sugerido que los efectos de los endocannabinoides sobre la modificación de la neurotransmisión pueden ser claramente diferenciados: en algunos casos se han encontrado persistentes modificaciones sinápticas, mientras que en otros las modificaciones son solamente transitorias. Chevaléyre y colaboradores (2007) han mostrado que la diferencia estriba en la utilización de cascadas de señalización intracelular que implican a la activación de las vías del AMPc/proteínquinasa A y de la RIM1α.



Mecanismos de modificación de la expresión génica a través de cascadas de segundos mensajeros.

Tanto la PLP como la DLP son propiedades básicas de la mayoría de las sinapsis excitatorias en el sistema nervioso central y parecen estar implicadas en los mecanismos subyacentes al aprendizaje y la memoria (Malenka y Bear, 2004). Además de estos cambios plásticos, la fuerza de una sinapsis puede verse modificada a largo plazo por los niveles de actividad de la misma. Recientemente, Turrigiano y Nelson (2004) publicaron una revisión donde mostraban que aumentos prolongados de la actividad global reducen la fuerza de una sinapsis, mientras que los descensos la fortalecen. Estas modificaciones en la fuerza de una sinapsis parecen tratarse de respuestas homeostáticas implementadas en relación a la actividad celular. Este escalamiento sináptico podría estar producido por cambios presinápticos en la liberación de la sustancia transmisora y por modificaciones de la cantidad de receptores AMPA sinápticos (Wierenga y col., 2005). Recientemente, se ha podido comprobar que esta forma de plasticidad sináptica podría estar relacionada con cambios en la síntesis de proteínas locales, con factores de crecimiento nervioso o con citoquinas, como el factor α de crecimiento tumoral (Stellwagen y Malenka, 2006).

En definitiva, los mecanismos de plasticidad sináptica son complejos, no obstante se pueden dividir en dos grupos claramente diferenciados: por un lado, los mecanismos que modifican la fuerza de conexiones existentes y por otro, aquellos que podrían permitir la formación o eliminación de sinapsis, remodelando la estructura de sinapsis y axones (Chklovskii y col., 2004). Estos

procesos parecen producir cambios a largo plazo en diferentes circuitos neuronales, conllevando a la generación de modificaciones en la conducta del individuo. Múltiples evidencias experimentales han puesto de manifiesto que los mecanismos celulares y moleculares subyacentes a la formación de memorias asociativas podrían estar claramente implicados en la adicción, ya que las neuronas parecen tener un repertorio finito de mecanismos moleculares para codificar la información y las consecuencias conductuales de cualquier alteración generada depende de los circuitos neurales precisos donde tiene lugar (Berke y Hyman, 2000; Hyman y Malenka, 2001; Hyman y col., 2006; Kauer y Malenka, 2007; Nestler, 2002).

3. Adaptaciones y cambios en la excitabilidad neuronal y en la regulación epigenética.

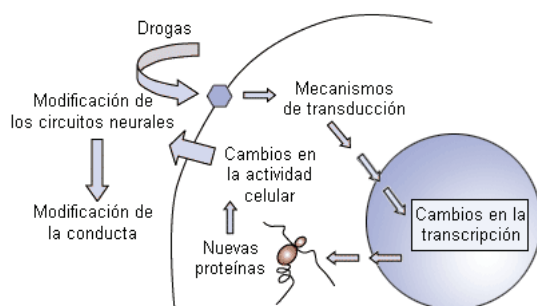
Además de todos los aspectos directamente relacionados con la plasticidad sináptica que comentaremos ampliamente en el punto 4, un aspecto importante a tener presente de forma previa, es que algunas sustancias de abuso podrían ser capaces de generar adaptaciones celulares que no afecten de forma directa a la transmisión sináptica pero que puedan influir de una forma significativa sobre la función de diferentes circuitos neurales.

Dentro de todas estas adaptaciones que no implican cambios sinápticos directos, destacan las modificaciones de la excitabilidad intrínseca que presentan las neuronas del núcleo accumbens. Se ha podido comprobar que la administración crónica de psicoestimulantes genera un descenso de la excitabilidad neuronal en este núcleo, debido a la modulación de la conductancia dependiente de voltaje, siendo estas adaptaciones suficientes para causar una respuesta de sensibilización conductual (Dong y col., 2006).

Un segundo bloque de trabajos que se están llevando a cabo actualmente (además de los comentados sobre las modificaciones de la excitabilidad neuronal) es el análisis de los aspectos epigenéticos relacionados con la adicción. El uso de una droga genera cambios en la transcripción génica y en los mecanismos de regulación epigenética que podrían influir sobre la función de diferentes circuitos cerebrales en el sistema mesolímbico dopaminérgico (Tsankova y col., 2007). Dichas modificaciones serían las responsables de muchos de los efectos conductuales asociados a la adicción, que hemos definido en el primer capítulo.

4. Adaptaciones sinápticas, adicción y aprendizaje.

Numerosas evidencias demuestran que personas que haban estado mucho tiempo sin consumir una sustancia de abuso, cuando se encuentran en situaciones donde el acceso a la misma puede verse facilitado es bastante probable que se de una recaída. El riesgo a las recaídas puede persistir durante muchos años, ¿cómo es posible? Tendría que existir algún mecanismo celular y molecular modificado en el cerebro de un adicto para que pudiera explicar esta persistencia a largo plazo. Otro aspecto muy interesante en relación a la adicción es la liberación de dopamina en los sistemas mesolímbico, mesocortical y nigroestriado. Parece ser que los episodios repetidos de liberación de dopamina pueden consolidar las conductas de autoadministración de la droga y convertirlas en un uso compulsivo a largo plazo. La compulsividad es uno de los rasgos vertebrales que caracterizan la adicción. En tercer lugar, durante la adicción se da lugar una serie de asociaciones entre diferentes estímulos con las sustancias de abuso. Estos estímulos se convierten en claves que predicen la droga y que pueden explicar diferentes estados motivacionales y emocionales del sujeto. Los estímulos asociados a una droga terminan por controlar la conducta de un adicto. Para poder entender la persistencia a largo plazo de las recaídas, la compulsividad en el uso de una droga y cómo los estímulos asociados a ésta pueden llegar a controlar la conducta de un adicto es necesario profundizar en los mecanismos de plasticidad sináptica y neural. Parece ser que diferentes mecanismos de señalización intracelular pueden generar formas de plasticidad sináptica y neuronal capaces de convertir las señales inducidas por la droga (por ejemplo, la liberación de dopamina en diferentes regiones) en alteraciones a largo plazo en la función cerebral (Hyman y col., 2006).



La exposición crónica a las drogas de abuso genera de manera repetida alteraciones en los mecanismos de transducción, con lo que puede producir cambios en la función del núcleo de la célula que alteran los patrones de transcripción de genes particulares. La alteración de la expresión de estos genes comporta cambios en la actividad neuronal que modifican los circuitos neurales y, en último término, podrán modificar la conducta.

Antes de adentrarnos en el análisis de cómo el uso de drogas puede poner en marcha diferentes mecanismos de plasticidad, vamos a analizar si los mecanismos que modifican la fuerza de conexiones existentes y aquellos que podrán permitir la formación o eliminación de sinapsis remodelando la estructura de sinapsis y axones pueden ocurrir en las estructuras críticas del procesamiento de la información reforzante, como el área tegmental ventral, el núcleo accumbens, la amígdala y el núcleo de la cama de la estría terminal. En el área tegmental ventral se ha podido comprobar la existencia de DLP mediada por receptores metabotrópicos del glutamato (Bellone y Luscher, 2005) y por canales dependientes de voltaje de Ca^{2+} (Thomas y col., 2000). Asimismo, en sinapsis excitatorias dopaminérgicas se ha mostrado PLP mediada por el receptor NMDA (Liu y col., 2005). En relación al núcleo accumbens, diferentes trabajos han verificado la hipótesis de la existencia de mecanismos de plasticidad en el núcleo y en los circuitos asociados. Por ejemplo, se ha demostrado tanto la existencia de PLP como de DLP dependiente de los receptores NMDA. También se ha mostrado DLP mediada por la síntesis de endocannabinoides a través de los receptores metabotrópicos del glutamato. Además, tal como sucede en las células piramidales de CA1 del hipocampo, la PLP en el núcleo accumbens se encuentra potenciada en ratones que carecen de la proteína de densidad postsináptica 95 (PSD-95) (Yao y col., 2004), mientras que la DLP dependiente del receptor NMDA parece implicar la endocitosis de los receptores postsinápticos AMPA (Brebner y col., 2005). Por otra parte, la DLP dependiente de endocannabinoides implica la activación de los receptores metabotrópicos del glutamato postsinápticos, los cuales inducen la síntesis de endocannabinoides que activan el receptor presináptico CB_1 al llegar de forma retrógrada al terminal. La activación del receptor CB_1 provoca una reducción persistente y duradera de la liberación de glutamato (Robbe y col., 2004). Recordemos que el núcleo accumbens puede dividirse en dos zonas claramente diferenciadas desde un punto de vista neuroanatómico y funcional: la región *shell* y la región *core*. La región *shell* es una zona de transición entre el estriado y el complejo de la amígdala extendida (*extended amygdala*) y parece estar implicada de forma preferencial en la mediación de los efectos reforzantes de las drogas (Kalivas y col., 2005; Pierce y Kumaresan, 2006). Por su parte, la región *core* parece estar involucrada en el aprendizaje instrumental y en el restablecimiento de las conductas de búsqueda de la droga elicitado por claves específicas. Esto es así debido a que la región *core* se considera una extensión funcional del estriado dorsal (Cardinal y Everitt, 2004). En base a la literatura sobre el tema, está ampliamente aceptado que los mecanismos de plasticidad serían subyacentes a diferentes formas de aprendizaje relacionado con el refuerzo. Del mismo modo, estos mecanismos plásticos podrán explicar cómo los efectos reforzantes de las sustancias de abuso pueden utilizar como sustrato neural al núcleo accumbens (y a los circuitos asociados), para inducir los patrones conductuales patológicos que definen lo que es adicción (Hyman y Malenka, 2001; Hyman y col., 2006; Kalivas y Volkow, 2005; Kauer, 2004; Kauer y Malenka, 2007; Kelley, 2004). Específicamente, las adaptaciones ocurridas en las conexiones sinápticas excitatorias en las neuronas espinosas medianas del núcleo accumbens parecen ser críticas para la aparición de los diferentes patrones conduc-

tuales relacionados con la adicci n (Kauer y Malenka, 2007). Tal como se ha visto en el cap tulo anterior, las neuronas espinosas medianas que utilizan el GABA como neurotransmisor, reciben conexiones excitatorias de estructuras del l bulo temporal medial (fundamentalmente hipocampo y am gdala) y de la corteza prefrontal. Asimismo, estas neuronas establecen conexiones inhibitorias con c lulas ubicadas en el rea tegmental ventral y en el p lido ventral. Otras regiones relacionadas con el refuerzo y con el efecto de las drogas de abuso donde se ha demostrado la existencia de mecanismos de plasticidad son la am gdala y el n cleo de la cama de la estr a terminal (Childress y col., 1999; Delfs y col., 2000; Dumont y col., 2005; Fu y col., 2007; Grueter y col., 2006; Pollandt y col., 2006; Richter y Weiss, 1999; Sigurdsson y col., 2007; Walker y col., 2000; Weitlauf y col., 2004).

Vamos a analizar los principales mecanismos de plasticidad inducidos por diferentes sustancias de abuso en diferentes regiones del sustrato nervioso del refuerzo.

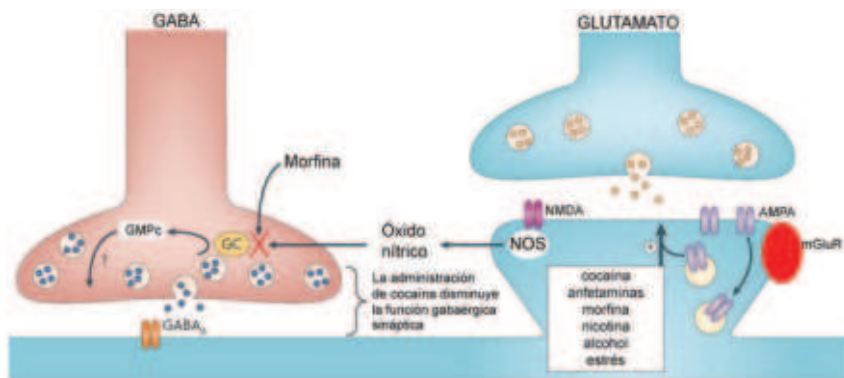
4.1 rea tegmental ventral.

Diferentes sustancias de abuso (coca na, anfetaminas, morfina, nicotina y alcohol) e incluso la exposici n a una situaci n estresante, pueden modular la funci n sin ptica en el rea tegmental ventral. Todos estos elementos son capaces de inducir PLP al aumentar los receptores postsin pticos AMPA en las sinapsis glutamat rgicas. Adem s, se ha demostrado que la DLP generada por la activaci n de los receptores postsin pticos metabotr picos del glutamato es capaz de revertir esta PLP (Bagal y col., 2005; Bellone y Luscher, 2006). La activaci n del receptor NMDA, tambi n activa a la enzima xido n trico sintasa, la cual elicit la producci n de xido n trico. El xido n trico, al ser una mol cula altamente permeable, puede difundir y activar a la guanilato ciclasa en los terminales presin pticos inhibitorios de c lulas vecinas. Un aumento en GMPc aumenta la liberaci n de GABA a largo plazo, el cual act a sobre los receptores GABA_A postsin pticos (PLP gaba rgica). La administraci n de morfina impide la PLP gaba rgica al inhibir la actuaci n del xido n trico sobre la guanilato ciclasa (Nugent y col., 2007). Asimismo, la administraci n de coca na reduce la transmisi n sin ptica inhibitoria a trav s de mecanismos desconocidos hasta el d a de hoy (Liu y col., 2005).

Es necesario tener presente que las sinapsis inhibitorias en el rea tegmental ventral tienen un papel cr tico en el control de la tasa de disparo de las neuronas dopamin rgicas. Desde los a os 80, es sabido que el bloqueo de los receptores GABA_A genera aumentos significativos en la activaci n de las neuronas dopamin rgicas. Numerosas evidencias m s recientes, sugieren la idea de que los mecanismos de plasticidad que tienen lugar en las sinapsis gaba rgicas podr an ejercer una importante influencia sobre la actividad de las neuronas dopamin rgicas del rea tegmental ventral. De este modo, se ha podido comprobar que la administraci n de nicotina produce una depresi n persistente de la liberaci n de GABA (Mansvelder y col., 2002). De igual forma, la administraci n diaria de

cocaína durante una semana, disminuye el tamaño de las corrientes postsinápticas inhibitorias mediadas por el receptor $GABA_A$ sobre las neuronas dopaminérgicas (Liu y col., 2005). Hoy en día se desconoce el mecanismo específico por el cual la cocaína deprime la función gabaérgica. Algunos autores sugieren que el aumento de las corrientes postsinápticas mediadas por el receptor $GABA_A$ podría constituir un mecanismo para contrarrestar algunas de las neuroadaptaciones causadas por la cocaína en el área tegmental ventral (Kauer y Malenka, 2007).

Tal como vemos al principio, recientemente Nugent y colaboradores (2007) han mostrado que la PLP de las sinapsis inhibitorias en las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral se debe a un aumento a largo plazo de la liberación de GABA inducido por la liberación de óxido nítrico dependiente del receptor NMDA desde las neuronas dopaminérgicas. La administración de morfina es capaz de bloquear esta PLP interrumpiendo la señalización del óxido nítrico a la guanilato ciclasa (Nugent y col., 2007). Estos resultados sugieren que la PLP dependiente del receptor NMDA en las sinapsis excitatorias podría seguirse de una PLP dependiente del receptor NMDA en las sinapsis inhibitorias, ayudando a mantener la activación de las células dopaminérgicas en una tasa de disparo constante. Junto con la PLP que tiene lugar en las sinapsis excitatorias, la pérdida de PLP gabaérgica inducida por la morfina incrementa la activación de las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral. Autores como Kauer y Malenka (2007) sugieren que el restablecimiento de la actividad de la guanilato ciclasa podría ser una vía para prevenir o impedir la pérdida de la inhibición gabaérgica que tiene lugar después de la administración de opiáceos.



Diferentes sustancias de abuso (cocaína, anfetaminas, morfina, nicotina y alcohol) e incluso la exposición a una situación estresante, pueden modular la función sináptica en el área tegmental ventral. Todos estos elementos son capaces de inducir PLP al aumentar los receptores postsinápticos AMPA en las sinapsis glutamatérgicas. La activación del receptor NMDA, también activa a la enzima óxido nítrico sintasa (NOS), la cual elicit la producción de óxido nítrico. El óxido nítrico, al ser una molécula altamente permeable, puede difundir y activar a la guanilato ciclasa en los terminales presinápticos inhibitorios de células vecinas. Un aumento en GMPc aumenta la liberación de GABA a largo plazo, el cual actúa sobre los receptores $GABA_A$ postsinápticos (PLP gabaérgica). La administración de morfina impide la PLP gabaérgica al inhibir la actuación del óxido nítrico sobre la guanilato ciclasa.

Además de las sinapsis inhibitorias, una de las localizaciones donde se ha estudiado si la administración de sustancias de abuso puede elicitar cambios a largo plazo, es en las sinapsis excitatorias sobre las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral (Ungless y col., 2001). Evidencias consistentes indican que las drogas de abuso interactúan con los mecanismos de plasticidad en las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral. Existen diferentes trabajos que sugieren que la exposición *in vivo* a cocaína elicitó PLP en las conexiones excitatorias que establecen contacto sináptico con las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral. Así, se ha podido comprobar que la exposición a la cocaína aumenta de forma clara la ratio AMPA/NMDA²⁵ en las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral, un día después de su administración. Esta modificación parece deberse a la regulación a la alza de los receptores postsinápticos AMPA. Del mismo modo, la producción de PLP parece inhibirse al administrar un antagonista del receptor NMDA. Del mismo modo, se ha podido comprobar que la exposición *in vivo* a anfetaminas es capaz de aumentar la ratio AMPA/NMDA a las dos horas después de la administración de la droga (Faleiro y col., 2004). Este efecto también se ha encontrado tras la administración de morfina y alcohol (Ungless y col., 2001). Por su parte, la administración de nicotina induce PLP en las conexiones excitatorias que sinaptan sobre las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral (Mansveider y McGehee, 2000), además de aumentar la ratio AMPA/NMDA (Ungless y col., 2001). También se ha mostrado que la administración de anfetaminas bloquea la DLP en este mismo tipo de sinapsis (Jones y col., 2000). Otras sustancias que no tienen un perfil adictivo son incapaces de inducir estos cambios plásticos en las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral. En definitiva, teniendo presente que diferentes drogas, con diferentes mecanismos de acción y diferentes perfiles farmacológicos son capaces de inducir PLP en las sinapsis excitatorias sobre las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral, es lógico pensar que estas adaptaciones sinápticas podrán estar relacionadas con las propiedades adictivas de las sustancias de abuso (Kauer y Malenka, 2007).

Se ha sugerido que la PLP inducida por las sustancias de abuso en las sinapsis excitatorias sobre las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral podrá ser necesaria para la atribución de significado motivacional a la experiencia de la droga, o para las asociaciones aprendidas entre el contexto y la experiencia de la droga (Kauer y Malenka, 2007). Trabajos recientes han puesto de manifiesto que la inserción de receptores AMPA que contengan la subunidad GluR1 resulta ser un paso inicial necesario para la expresión de la PLP (Malinow y Malenka, 2002). Además, parece ser que la sobreexpresión de esta subunidad en el área tegmental ventral produce una sensibilización de las respuestas conductuales a la morfina (Carlezon y col., 1997). Dong y colaboradores (2004) evaluaron los efectos electrofisiológicos y conductuales de la exposición a la cocaína en ratones *knock-out* que carecían de la subunidad GluR1 del receptor AMPA, demostrando que dicha

25. Las corrientes excitatorias postsinápticas de los receptores AMPA y NMDA.

subunidad tienen un papel crítico en la PLP en el área tegmental ventral. Estos autores mostraron que tanto la administración de cocaína como la exposición a un estrés agudo en estos animales, no generaba un aumento de la ratio AMPA/NMDA un día después de la exposición a la droga o al estrés. Además, los ratones a pesar de desarrollar sensibilización conductual a la cocaína fueron incapaces de mostrar preferencia de lugar condicionada (Dong y col., 2004).

Los factores de crecimiento, como el BDNF, podrían ser las moléculas implicadas en la asociación de los cambios rápidos ocurridos en las sinapsis, causados por la exposición a las sustancias de abuso, con las modificaciones a largo plazo de la actividad de los circuitos neurales. En este sentido, se ha demostrado que las adaptaciones sinápticas relacionadas con la PLP en el área tegmental ventral también ocurren durante la retirada de la droga. Por ejemplo, los niveles de BDNF en el área tegmental ventral parecen aumentar durante la retirada prolongada de la droga. Se ha sugerido que este fenómeno aumenta la capacidad para elicitar PLP bajo condiciones que no se induciría (Pu y col., 2006). La administración directa de BDNF en el área tegmental ventral inmediatamente después de una pauta de autoadministración de cocaína, aumenta la conducta de búsqueda de la droga, incluso semanas después de la retirada de la cocaína (Lu y col., 2004). Se ha podido comprobar que la expresión de cFos también aumenta cuando se expone a un animal a un contexto asociado con la retirada de la droga (Neisewander y col., 2000).

En esta línea, es necesario destacar que existen mecanismos moleculares y celulares subyacentes, producidos por la exposición repetida a las drogas, que inducen las alteraciones en la estructura neural y en la neurogénesis. Diferentes estudios en la *vena del área tegmental ventral-núcleo accumbens* ponen de manifiesto que los factores neurotróficos podrían estar implicados. Por ejemplo, la infusión del factor neurotrófico BDNF en el área tegmental ventral promueve las acciones conductuales de las drogas de abuso, mientras que la infusión del factor neurotrófico GDNF (Glial-cell-derived neurotrophic factor) tiene los efectos opuestos. La administración crónica de cocaína y de opiáceos causa alteraciones en las cascadas intracelulares de BDNF, GDNF y otros sistemas de factores neurotróficos.

A pesar de que la potenciación de las sinapsis excitatorias sobre las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral podría contribuir de forma inicial al valor incentivo atribuido a una droga o, incluso, a una experiencia estresante, adaptaciones en los circuitos más basales podrían ser importantes para la génesis de cambios conductuales a largo plazo asociados a la adicción. En esta línea, algunos trabajos han intentado evaluar los efectos de la administración repetida de la droga sobre la plasticidad en el área tegmental ventral. En este sentido, la administración diaria de cocaína durante 7 días genera los mismos incrementos de la ratio AMPA/NMDA en las sinapsis excitatorias sobre las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral que los producidos a las 24 horas de la administración de una única dosis de cocaína (Borgland y col., 2004). Parece ser que inmediatamente después de una única administración de cocaína, el

aumento de la ratio AMPA/NMDA correlaciona con el aumento locomotor de la conducta inducido por la droga, pero después de este punto esta ratio deja de correlacionar con los cambios conductuales.

Es necesario tener presente que dentro de los receptores AMPA existen múltiples diferencias funcionales para los mecanismos de plasticidad cerebral en base a las subunidades que constituyen el receptor. De este modo, los receptores AMPA que carecen de la subunidad GluR2 (por ejemplo, los receptores homoméricos GluR1) presentan una permeabilidad al Ca^{2+} que les confiere la posibilidad de poder iniciar cascadas de señalización molecular dependientes de este ión en el interior de la neurona. Carlezon y Nestler (2002) han sugerido que los niveles elevados de receptores AMPA con la subunidad GluR1 en el área tegmental ventral podrían estar relacionados con la sensibilización producida por las sustancias de abuso. Evidencias recientes sugieren la inserción de receptores AMPA carentes de la subunidad GluR2 en los contactos sinápticos sobre las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral después de la administración *in vivo* de cocaína. Además, este proceso de inserción se puede revertir mediante la inducción de DLP dependiente de los receptores metabotrópicos del glutamato, ya que este mecanismo de plasticidad reemplaza los receptores AMPA carentes de la subunidad GluR2 por receptores AMPA con dicha subunidad (Bellone y Luscher, 2006; Mameli y col., 2007). Dentro de la terapéutica en el campo de la adicción, autores como Kauer y Malenka (2007) sugieren que esta estrategia podría aplicarse para revertir o prevenir la inducción de PLP que produce el uso de las drogas en las sinapsis de las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral. No obstante, partiendo de las características biofísicas de los receptores AMPA carentes de la subunidad GluR2 (Liu y col., 2007), es necesario tener presente que después de la administración de cocaína si la mayoría de los receptores AMPA estuvieran carentes de la subunidad GluR2, los incrementos de la ratio AMPA/NMDA serían mínimos o nulos.

Por otro lado, en el hipotálamo lateral se localizan neuronas que sintetizan unos neuropéptidos denominados orexinas o hipocretinas. De un mismo precursor surgen dos péptidos (orexina-A y B, o hipocretina-1 y -2) que comparten una secuencia de aminoácidos similar en su composición. La orexina-A / hipocretina-1 es un péptido compuesto por 33 aminoácidos, mientras que la orexina-B / hipocretina-2 está compuesto por 28. Las orexinas se unen al receptor de orexinas. Este receptor metabotrópico tiene dos variantes codificadas por genes diferentes (*HCRTR1*, *HCRTR2*) (Spinazzi y col., 2006). Inicialmente, se mostró que este sistema tenía un efecto conductual sobre la ingesta y sobre la regulación del sueño. Evidencias recientes sugieren la implicación de estos péptidos tanto en los sistemas de arousal como en el sustrato nervioso del refuerzo (Harris y Aston-Jones, 2006). Las orexinas son producidas por pequeñas poblaciones del hipotálamo lateral. Anatómicamente, se ha mostrado que las neuronas orexinérgicas del hipotálamo lateral proyectan sobre el área tegmental ventral (Fadel y Deutch, 2002) y sobre células del núcleo

accumbens (Baldo y col., 2003). Esta vía parece desempeñar un papel crítico en el aprendizaje relacionado con el refuerzo (Kauer y Malenka, 2007). Se ha podido comprobar que las neuronas orexínicas se activan en respuesta a estmulos como las drogas, o incluso delante de reforzadores naturales como la comida (Harris y Aston-Jones, 2006). De esta forma, la administración de cocaína promueve la liberación de orexina-A desde las neuronas hipotálamicas. No obstante, todavía no queda suficientemente claro si otras sustancias de abuso también pueden actuar a través de este sistema. De forma añadida, la administración en el área tegmental ventral de antagonistas del receptor de orexinas 1 (OXR1), bloquea la adquisición del condicionamiento de preferencia de lugar (Harris y col., 2005; Narita y col., 2006), mientras que la administración directa de orexina-A restablece las conductas de búsqueda de cocaína en ratas (Boutrel, 2006). Recientemente, Borgland y colaboradores (2006) han demostrado que la orexina-A aumenta las corrientes sinápticas mediadas por el receptor NMDA en las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral. Concretamente, los aferentes orexínicos que provienen del hipotálamo lateral inervan las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral actuando sobre el receptor OXR1. Este receptor se encuentra acoplado a una proteína G y activa a la proteinquinasa C. Después de unos minutos de la activación inicial del receptor OXR1 por la orexina-A, se aumentan las corrientes postsinápticas excitatorias mediadas por el receptor NMDA del glutamato, debido a la inserción (mediada por la proteinquinasa C) de receptores NMDA. Este efecto se puede bloquear mediante la administración de antagonistas del receptor OXR1 (por ejemplo, SB 334867). Después de 3 o 4 horas, se da un incremento de las corrientes postsinápticas excitatorias mediadas por el receptor AMPA, debido a la inserción de receptores AMPA en la membrana postsináptica. Este efecto no ocurre si se ha administrado con la orexina-A un antagonista del receptor NMDA, sugiriendo que las respuestas mediadas por los receptores NMDA promueven la inducción de la PLP en dicha sinapsis a las pocas horas de la activación inicial del receptor OXR1 (Borgland y col., 2006). En este trabajo, los autores han mostrado que la administración de SB 334867 (tanto sistémica como directamente en el área tegmental ventral) bloquea la sensibilización conductual producida por la administración de cocaína, sugiriendo que la acción de la orexina-A en el área tegmental ventral es necesaria para la inducción de este tipo de sensibilización (Borgland y col., 2006).

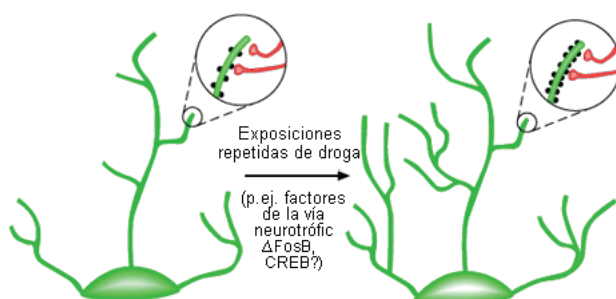
De forma añadida, se ha podido comprobar que la exposición repetida a los opiáceos disminuye la longitud y el diámetro de las dendritas y del soma de las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral. Las consecuencias funcionales de estos cambios celulares son, hasta el momento, desconocidas; sin embargo, podrán reflejar una regulación a la baja de la actividad dopaminérgica y contribuir, de este modo, a la disforia de los estados de retirada de la droga. Además, la administración crónica de opiáceos reduce el nacimiento de nuevas neuronas en el hipocampo adulto. Estos efectos sobre la neurogénesis en el

cerebro adulto se podrán relacionar con los cambios cognitivos a largo plazo que tienen lugar con la adicción. En definitiva, la administración repetida de opiáceos tiene efectos sobre la estructura somatodendrítica neuronal y sobre los mecanismos de neurogénesis en el hipocampo adulto.

4.2 Núcleo accumbens.

Diferentes sustancias de abuso son capaces de modular la función sinéptica y los mecanismos de plasticidad en el núcleo accumbens. Se conoce muy poco acerca de los mecanismos de plasticidad sinéptica en las sinapsis excitatorias en el núcleo accumbens, no obstante se ha sugerido que la depresión inducida por el uso de sustancias de abuso de la función sinéptica excitatoria en el núcleo accumbens podría contribuir a las respuestas conductuales sensibilizadas a largo plazo debidas a la exposición previa a la droga.

Tal como hemos visto al principio del tema, en condiciones normales, en el núcleo accumbens se puede llevar a cabo la inducción de DLP a través de los receptores postsinápticos metabotrópicos del glutamato. La activación de estos receptores inicia la síntesis de endocannabinoides que viajan retrógradamente y se unen al receptor de cannabinoides CB₁. La activación prolongada del receptor CB₁ deprime la liberación de la sustancia transmisora a través de mecanismos todavía desconocidos. Cuando se administra cocaína se produce una pérdida de los receptores postsinápticos AMPA debido a su internalización, y un bloqueo concomitante de la DLP producida por los endocannabinoides (Fourgeaud y col., 2004). En esta línea, se ha podido comprobar que los animales previamente expuestos a la cocaína para elicitar sensibilización, una dosis única sucesiva de esta misma droga elicitaba DLP en las sinapsis excitatorias del núcleo accumbens. Además, bloqueando esta DLP se puede prevenir la aparición de la expresión de la sensibilización conductual producida por la droga (Brebner y col., 2005; Thomas y col., 2001). Durante la retirada de la cocaína, después de una administración crónica de esta sustancia, se produce un incremento de los receptores postsinápticos AMPA y de la densidad de las espinas dendríticas (Boudreau y Wolf, 2005; Kourrich y col., 2007; Robinson y Kolb, 2004), debido, probablemente, a un escalamiento sinéptico homeostático en respuesta al decremento en la fuerza sinéptica y en la excitabilidad elicitado por la cocaína. Estos efectos sinépticos de la retirada de cocaína podrán diferir en las dos subregiones del núcleo accumbens: las subregiones *core* y *shell*. Se ha mostrado que en la región *core*, la DLP podrá no elicitar en los animales que se autoadministran cocaína incluso después de 21 días de abstinencia (Martin y col., 2006). En definitiva, la administración de cocaína promueve la depresión de la transmisión sinéptica excitatoria en el núcleo accumbens.



En la figura de la derecha se puede ver un incremento de las ramificaciones dendríticas después de la exposición repetida de la droga. En las áreas ampliadas, puede observarse un incremento del número de espinas dendríticas. La exposición continuada a drogas como la cocaína o la anfetamina incrementa el número de puntos de ramificación dendrítica y de espinas en las neuronas gabaérgicas del núcleo accumbens y en las neuronas piramidales de la corteza prefrontal medial (ambos grupos neuronales reciben proyecciones dopaminérgicas). Estos cambios persisten como mínimo un mes después de la última exposición a la droga y parece que representan el sustrato neural del aumento de sensibilización del grado de reacción, observado en ciertos modelos animales de adicción. A pesar de los mecanismos moleculares subyacentes a los cambios inducidos por la cocaína en la estructura dendrítica de las neuronas del núcleo accumbens y de la corteza prefrontal todavía son desconocidos. Investigaciones recientes con administración crónica de cocaína han demostrado incrementos en los niveles de una quinasa dependiente de ciclina (la Cdk5) en el núcleo accumbens y en regiones estriales relacionadas.

Al contrario que lo que sucede en el área tegmental ventral, en el núcleo accumbens una dosis única de cocaína no induce cambios en la ratio AMPA/NMDA. No obstante, la administración crónica de esta droga seguida de su retirada causa un decremento de esta ratio en las neuronas espinosas medianas de la región *shell* (Thomas y col., 2001). Esta reducción podría implicar una regulación a la baja de los receptores AMPA y podría involucrar a diferentes mecanismos compartidos con la DLP dependiente del receptor NMDA, en tanto que esta forma de plasticidad queda reducida por la administración de cocaína. Se ha podido comprobar que la autoadministración crónica de cocaína produce que las respuestas sinérgicas excitatorias evocadas queden reducidas cuando se registran extracelularmente en la región *shell* del núcleo accumbens (Schramm-Sapota y col., 2006) y que la DLP, tanto en la región *core* como en la *shell*, se muestra ausente (Martin y col., 2006).

Por otro lado, una dosis única de cocaína o de Δ^9 -tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC), agonista parcial del receptor CB₁, o bien, la administración crónica de impide la DLP mediada por endocannabinoides en el núcleo accumbens (Fourgeaud y col., 2004). El efecto de la administración crónica de Δ^9 -THC parece generar una regulación a la baja funcional del receptor presináptico CB₁ y una regulación homeostática al alza de una forma diferente de DLP que es inducida por la activación de los receptores metabotrópicos del grupo II del glutamato (Mato y col., 2005). Por su parte, el efecto de la cocaína sobre la plasticidad

sin ptica en el n cleo accumbens podr a deberse a la p rdida de la expresi n del receptor postsin ptico mGluR₅ (receptor metabotr pico del glutamato del grupo I), ya que este receptor es necesario para la producci n de cannabinoides end genos.

En relaci n a las anfetaminas, se ha mostrado que la administraci n de un p ptido que bloquea la DLP en el n cleo accumbens es capaz de prevenir la expresi n aguda de la sensibilizaci n conductual producida por las anfetaminas (Brebner y col., 2005). La administraci n de esta sustancia en el rea tegmental ventral no parece afectar a la sensibilizaci n. En definitiva, parece ser que la administraci n aguda de anfetaminas es capaz de elicitar DLP en el n cleo accumbens.

¿Qu sucede con la PLP en el n cleo accumbens? Estudios *in vitro* han mostrado que la administraci n cr nica de coca na genera un aumento de la PLP en el n cleo accumbens a los 2 o 3 d as despu s de la ltima administraci n. Este efecto es consistente con el hecho de que la PLP en esta estructura se encuentre potenciada en ratones que carecen de la PSD-95 (Yao y col., 2004), tal como ve amos al principio. No obstante, estudios *in vivo* han puesto de manifiesto el bloqueo de la PLP en el n cleo accumbens (elicitada por tetanizaci n de los aferentes hipocampales), entre 18 y 25 d as despu s del consumo cr nico de coca na (Goto y Grace, 2005).

Es necesario tener presente que diferentes sustancias de abuso aumentan la dopamina en el n cleo accumbens y generan una regulaci n a la alza de la v a de se alizaci n intracelular del AMP c clico, con la consecuente activaci n de CREB y la formaci n de dinorfina. sta parece actuar como un mecanismo de retroalimentaci n negativa para disminuir la liberaci n de dopamina por las neuronas del rea tegmental ventral que proyectan sobre el n cleo accumbens. Por lo tanto, la CREB se encuentra implicada en la adicci n, puesto que su activaci n es una consecuencia que hay que prever de la disregulaci n del AMP c clico. Como hemos visto con anterioridad, la disregulaci n de la enzima APM c clico constituye una de las adaptaciones neuroqu micas que generan las sustancias de abuso, sobre todo los opi ceos. Se ha podido comprobar que la prote na CREB tiene un papel primordial en los mecanismos intracelulares responsables del s ndrome de abstinencia por opi ceos. En 1996, Maldonado y colaboradores generaron ratones con una mutaci n en el gen encargado de la producci n de la prote na CREB. Estos animales mostraban un desarrollo minimizado de la dependencia a los opi ceos y una respuesta muy reducida del s ndrome de abstinencia despu s de la administraci n de antagonistas de los receptores para los opi ceos. Diferentes trabajos han mostrado que la administraci n cr nica de opi ceos incrementa la expresi n de CREB en el locus coeruleus. As , los niveles neuronales de CREB en este n cleo se encuentran incrementados, mientras la actividad de la v a del AMP c clico permanece inhibida por la continua activaci n de los receptores de los opi ceos. La administraci n cr nica de morfina y coca na aumenta la funci n de la CREB en el estriado. La sobreexpresi n de CREB al n cleo accumbens disminuye los efectos reforzantes de los opi ceos y de la coca na.

1999) e incrementa los umbrales de la estimulaci n el ctrica cerebral reforzante del haz prosencef lico medial (Todtenkopf y col., 2006).

4.3 Extended amygdala y plasticidad.

En diferentes apartados de este libro se comenta la gran importancia que tiene la am gdala en la formaci n de memorias de contenido emocional. Asimismo, tambi n hemos descrito en el cap tulo anterior el papel que desempe a en el sustrato nervioso del refuerzo y en el procesamiento de la informaci n reforzante. No obstante, ¿hay evidencias experimentales de la inducci n de mecanismos de plasticidad sin ptica en esta estructura tras el consumo de sustancias de abuso?

Desde finales de los a os 90, se sabe que los est mulos asociados de forma contingente a la coca na, que son capaces de inducir *craving*, modifican la actividad neuronal de la am gdala (Childress y col., 1999). ¿Podr a relacionarse este efecto de alguna forma con la presencia de cambios persistentes en la plasticidad sin ptica? Recientemente, se ha podido comprobar que la PLP en las sinapsis excitatorias en el n cleo central de la am gdala puede verse aumentada de forma significativa dos semanas despu s de la retirada de coca na tras un consumo cr nico (Fu y col., 2007). Este efecto parece depender del tiempo que ha pasado desde la retirada de la droga, ya que no se ha encontrado 24 horas despu s de la ltima administraci n de coca na. Estos autores han mostrado que este tipo de PLP en el n cleo central de la am gdala requiere de los receptores CRF1. Evidencias previas, ya hab an mostrado que la administraci n de CRF potenciaba las corrientes sin pticas excitatorias, siendo dicho efecto aumentado despu s de dos semanas de la retirada de coca na (Pollandt y col., 2006).

Algunos autores sugieren que los aumentos de la plasticidad sin ptica en el n cleo central de la am gdala podr an ser una de las adaptaciones celulares que contribuyen a la se alizaci n dependiente de CRF que parece inducir ansiedad y estr s durante la retirada de la coca na. En base a esta idea, si la habilidad para elicitar PLP en la am gdala correlaciona con la aversividad de los s ntomas asociados a la retirada de la droga (s ndrome de abstinencia), podr a ser interesante analizar si la PLP vuelve a los niveles de control despu s de una exposici n adicional a la droga que reduzca los s ntomas de retirada (Kauer y Malenka, 2007). Dada la importancia que tiene la ansiedad y el estr s, en la ltima parte del libro dedicaremos diferentes apartados para dar una descripci n amplia de los diferentes trastornos de ansiedad y su posible relaci n con la adicci n.

Adem s de la am gdala, el n cleo de la cama de la estra terminal parece estar relacionado con los mecanismos pl sticos inducidos por el uso de las drogas. Este n cleo se considera como un componente de la *extended amygdala* que proyecta tanto al n cleo accumbens como al rea tegmental ventral. Desem-

pe a un papel muy importante en diferentes aspectos relacionados con el estrés y con el refuerzo cerebral. En relación a las sustancias de abuso, este núcleo podría contribuir a las recaídas inducidas por estrés y a las conductas de búsqueda de la droga. Se ha podido comprobar que la administración aguda de alcohol deteriora la PLP inducida en este núcleo, posiblemente al mermar las corrientes sinápticas mediadas por el receptor NMDA (Weitlauf y col., 2004). La administración intravenosa de cocaína, por el contrario, potencia la transmisión sináptica excitatoria en el núcleo de la cama de la estría terminal, al aumentar la ratio AMPA/NMDA en las sinapsis excitatorias de la zona lateral ventral (Dumont y col., 2005). Por lo que se refiere a la DLP en el núcleo de la cama de la estría terminal, ésta parece necesitar la activación del grupo I de receptores metabotrópicos del glutamato. Estos receptores elicitán la DLP a través de la ERK1. Además, esta forma de DLP puede ser bloqueada por la administración crónica de cocaína (Grueter y col., 2006).

5. Respuesta de estrés y plasticidad.

La respuesta de estrés es el intento del organismo de restablecer el equilibrio homeostático y de adaptarse a unas situaciones biológicas y/o psicológicas y/o sociales, consistente en un conjunto de cambios en el ámbito fisiológico (alteraciones de diferentes sistemas del organismo) y psicológico (alteraciones en las percepciones y cogniciones), donde interactúan los sistemas nervioso, endocrino e inmunitario.

Esta respuesta de estrés puede ponerse en marcha no sólo ante una lesión física o psicológica, sino también ante su expectativa y, asimismo, puede repercutir sobre el rendimiento de la persona y su estado general de salud.

La respuesta de estrés puede modularse por todo un conjunto de variables cognitivas y personales del sujeto, así como por una serie de factores de ámbito social.

Desde un punto de vista adaptativo, el estrés permite la movilización inmediata de las reservas energéticas del organismo; asimismo, a más largo plazo, posibilita un ahorro de energía, inhibiendo los sistemas fisiológicos que no poseen la finalidad inmediata de la supervivencia del sujeto. En definitiva, la respuesta de estrés posee un alto valor adaptativo, puesto que genera cambios en el organismo con el propósito de facilitar el enfrentamiento de una situación de amenaza, pero también puede tener consecuencias negativas en casi la totalidad de los sistemas fisiológicos.

Ante un estímulo estresante se genera todo un conjunto de cambios orgánicos con un patrón muy general de respuesta. Dependiendo del tipo de estrés, de

la duraci n y frecuencia del est mulo, as como de su naturaleza, se producir n unas respuestas del cuerpo a corto o a largo plazo, con el fin de adecuar el medio interno del individuo a las demandas del medio externo.

Los cambios r pidos en respuesta al estr s se producen como consecuencia de la activaci n del sistema simp tico adrenomedular, provocando un aumento del riego sangu neo en los rganos que necesitan responder con rapidez ante la situaci n estresante (como el coraz n, los m sculos o el cerebro) y generando una serie de cambios fisiol gicos generales. Ante un est mulo estresante, la rama simp tica del sistema nervioso aut nomo aumenta la secreci n de noradrenalina y estimula la m dula de la gl ndula suprarrenal a fin de que segregue adrenalina, generando diferentes procesos metab licos que proporcionan la energ a. Si el estr s se mantiene durante un tiempo prolongado, el sistema simp tico mantiene una actividad elevada, y puede desencadenar varias patolog as metab licas y fisiol gicas.

Algunos par metros fisiol gicos que caracterizan la respuesta inmediata de estr s.
Aumento de la frecuencia y fuerza del latido card aco.
Contracci n del bazo.
Vasoconstricci n espl nica.
Aumento del n mero de eritrocitos circulantes.
Liberaci n hep tica de az car almacenada hacia la musculatura.
Aumento de glucemia.
Redistribuci n de la sangre que circula por la piel y v sceras.
Incremento de la capacidad respiratoria y dilataci n bronquial.
Dilataci n de la pupila.
Aumento de la coagulabilidad de la sangre.
Aumento de los linfocitos circulantes.
Inhibici n de la segregaci n de insulina y estimulaci n de la secreci n de glucag n en el p ncreas.

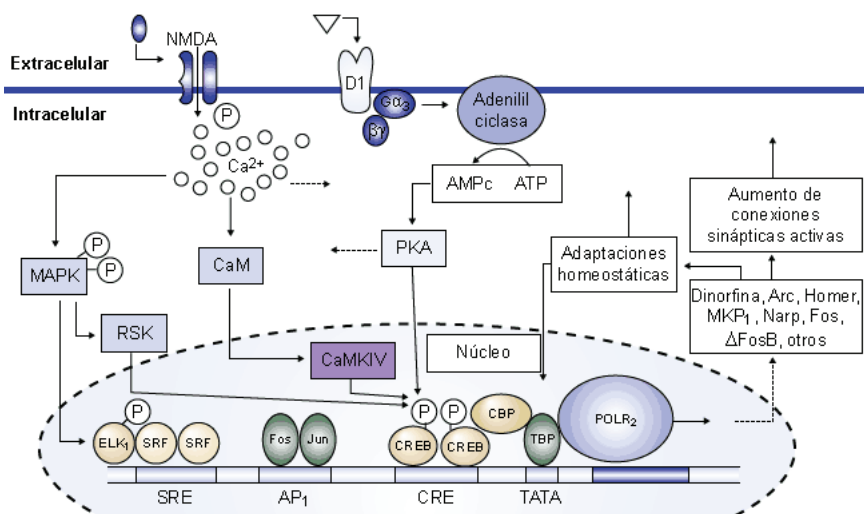
La respuesta de estr s a largo plazo implica la activaci n del haz hipot lamo-hipofisario-adrenal. En respuesta al estr s, las neuronas parvocelulares del n cleo paraventricular del hipot lamo sintetizan el factor liberador de corticotropina (CRF). Este ltimo ser liberado en el sistema portal hipot lamo-hipof tico, produciendo la secreci n de un p ptido, la hormona adrenocorticotropa (ACTH), en la circulaci n sangu nea. La ACTH activa la captaci n de glucosa en los m sculos y estimula la secreci n de glucocorticoides en la corteza de la gl ndula

suprarrenal. Los glucocorticoides son hormonas esteroidales que se sintetizan en la capa fascicular de la corteza de la glándula adrenal. En respuesta al estrés, los glucocorticoides refuerzan las acciones del sistema nervioso simpático sobre el sistema circulatorio y contribuyen a mantener los niveles de glucosa en la sangre. Asimismo, facilitan la disponibilidad de grasas como fuente de energía. Los glucocorticoides, por ejemplo, generan una inhibición del almacenamiento de glucosa en los tejidos periféricos (por medio de la inhibición de la secreción de insulina e incrementando la secreción de glucagón –hormona proteica formada en las células α de los islotes de Langerhans en el páncreas), estimulan la gluconeogénesis hepática y provocan un aumento de aminoácidos en la sangre, para generar nueva glucosa y reparar los tejidos dañados. Así pues, el glucagón, contrariamente a la acción de la insulina, hace aumentar la glucemia, actuando por medio del aumento de la actividad fosforilática del hígado con el fin de movilizar las reservas de glucógeno hepático y aumentando la utilización periférica de glucosa. En definitiva, en la respuesta a largo plazo del estrés los glucocorticoides generan una amplia variedad de efectos, tanto en los tejidos periféricos como en el sistema nervioso central. Estas hormonas estimulan la capacidad de respuesta conductual, llevando probablemente sus efectos al cerebro. Entre otras acciones, una secreción prolongada de estas hormonas esteroidales: inhibe los procesos inflamatorios que ayudan al organismo a reducir el daño en los tejidos en caso de lesiones, reduce la respuesta del sistema inmunitario y, por consiguiente, disminuye la resistencia a la infección, retrasa el crecimiento de nuevo tejido en torno a una herida, suprime la secreción de hormonas sexuales y altera el crecimiento corporal, etc.

El hipotálamo es la estructura encargada de coordinar la activación del sistema nervioso autónomo y del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal ante el estrés.

¿Qué relación puede tener el estrés con la adicción? Tal como vemos en el capítulo 1 y en el capítulo 5, la respuesta de estrés puede constituir un mecanismo capaz de inducir las recaídas en la adicción a las drogas (Marinelli y Piazza, 2002; Piazza y Le Moal, 1998; Stewart, 2003). La administración de estrés agudo puede aumentar la ratio AMPA/NMDA en las sinapsis excitatorias sobre las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral. Además dicho incremento parece inhibirse después de la administración de un antagonista del receptor NMDA (Saal y col., 2003). En base a estos resultados, algunos autores han sugerido la posibilidad de que la administración de sustancias de abuso podría elicitar una respuesta de estrés que fuera la responsable de la inducción de PLP. No obstante, se ha podido comprobar que la administración de antagonistas de los receptores de glucocorticoides bloquean la potenciación causada por estrés pero no la inducida por cocaína (Saal y col., 2003). De forma contraria, los antagonistas de los receptores dopaminérgicos D_1 , bloquean el incremento de la ratio AMPA/NMDA producida por la administración de cocaína pero no la generada por el estrés. En base a estos datos es posible destacar que aunque el estrés y las drogas puedan inducir las mismas adaptaciones sinérgicas en las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral, lo hacen a través de mecanismos diferentes (Kauer y Malenka, 2007).

Tal como hemos visto en el capítulo anterior, dentro de los efectos de las proyecciones dopaminérgicas del estriado sobre la inducción de la expresión génica y sobre los cambios a largo plazo observados en la eficacia sináptica y en la morfología estructural de la célula, se ha destacado la importancia del receptor D_1 (Beninger y Millar, 1998; Kauer y Malenka, 2007). Este receptor en el estriado estimula el enzima adenilato ciclasa y activa la proteína quinasa dependiente de AMP cíclico, que por su parte es capaz de fosforilar numerosos substratos como canales L de calcio, sodio y potasio, receptores NMDA, factores de transcripción y otros componentes de señalización intracelular (Berke y Hyman, 2000; Hyman y Malenka, 2001, Kauer y Malenka, 2007).



Cascadas intracelulares inducidas por medio de la estimulación de receptores por la dopamina y por el glutamato en el estriado. La estimulación del receptor D_1 activa la adenilato ciclasa que, a su vez, activa la cascada del AMP cíclico; el receptor NMDA permite la entrada de calcio. Estos segundos mensajeros (AMPc y Ca^{2+}) activan varias quinasas, como la proteína quinasa que depende de AMPc (PKA), la proteína quinasa que depende de calcio/calmodulina tipo VI (CaMKIV), así como la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK). Estas quinasas convergen en la transcripción del factor CREB, el cual parece regular los genes implicados en las neuroadaptaciones homeostáticas y los genes que podrán poseer un papel crítico en los procesos de remodelación sináptica. (adaptada de Hyman y col., 2006).

Tanto las drogas como el estrés generan una potenciación de las sinapsis excitatorias en las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral. Esta adaptación sináptica no predice por sí misma la adicción que sobrevendrá. La adicción raras veces ocurre después de una sola exposición al alcohol o a la nicotina, y estas drogas potencian las sinapsis de las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral. Además una exposición a un episodio de estrés agudo tampoco lleva a la adicción a una sustancia, a pesar de que dicha experiencia

también potencia las sinapsis en el área tegmental ventral. En lugar de esto, numerosas evidencias sugieren que la PLP en las sinapsis excitatorias sobre las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral inducida por un uso puntual de una droga o por un episodio específico de estrés contribuye a las adaptaciones neurales tempranas que se requieren para el desarrollo posterior de la adicción. Actualmente, algunos autores y equipos de investigación se encuentran trabajando en intentar dilucidar si dicha potenciación de las sinapsis en el área tegmental ventral pudiera contribuir también de manera importante a las recaídas que se observan durante el proceso de adicción. Autores como Kauer y Malenka sugieren que esto podría ocurrir debido a que el fortalecimiento de las sinapsis excitatorias sobre las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral podría modificar los niveles o los patrones de liberación de dopamina en las estructuras dianas (como el núcleo accumbens) y esto modular las conductas y asociaciones aprendidas que dependen de la dopamina. De esta forma, podría haber una importante relación entre los cambios sinápticos iniciales en el área tegmental ventral, inducidos rápidamente por el uso de una droga, con las adaptaciones neurales en los circuitos que subyacen, en último término, a las conductas persistentes que definen la adicción a una sustancia de abuso (Kauer y Malenka, 2007).

Capítulo 7.

Introducción a las principales sustancias de abuso.

Sustancias de abuso

1. Sistema dopaminérgico.

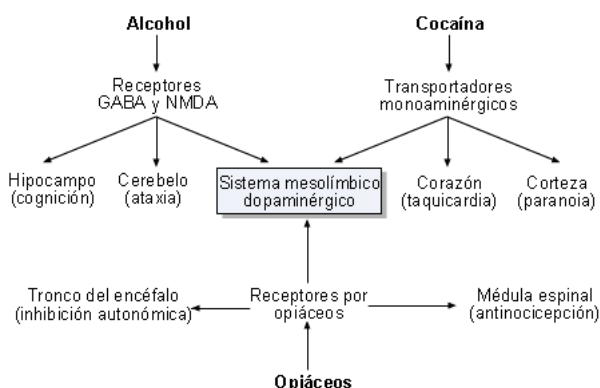
Como hemos ido viendo en capítulos previos, las neuronas del sistema mesolímbico dopaminérgico se han descrito como una vía neural final común, implicada en de los procesos reforzantes de diferentes drogas.

Cada droga tiene diferentes acciones en el cerebro; no obstante, convergen al producir acciones comunes, como la activación del sistema mesolímbico dopaminérgico. Esta activación implica el incremento de la respuesta de las neuronas dopaminérgicas en el área tegmental ventral, y produce la liberación de dopamina en el núcleo accumbens y en otras regiones, como la corteza prefrontal.

Droga	Acción
Opiáceos 	Agonistas de los receptores por opiáceos μ -, δ - y κ -. La actividad en el receptor μ -, y posiblemente en el δ -, mediatiza los efectos reforzantes de los opiáceos. Los receptores κ - mediatizan acciones aversivas.
Cocaína 	Agonistas indirectos de los receptores dopaminérgicos, inhibiendo el transportador de la dopamina.
Anfetamina 	Agonistas indirectos de los receptores dopaminérgicos, inhibiendo el transportador de la dopamina, y estimulando la liberación de este neurotransmisor.
Alcohol (etanol) 	Facilita la función del receptor GABA _A e inhibe la función de la NMDA. Asimismo, esta sustancia influye sobre otros sistemas de neurotransmisión, incluyendo el dopaminérgico, serotoninérgico y el sistema de opiáceos endógenos.
Nicotina 	Agonista de los receptores nicotínicos de la acetilcolina.
Cannabinoides 	Agonista de los receptores por los cannabinoides CB1 y CB2. La actividad de los receptores CB1 median los efectos reforzantes de los cannabinoides. Los receptores CB2 se localizan en la periferia.

Principales aspectos farmacodinámicos de seis sustancias de abuso.

Asimismo, hemos visto cómo las neuronas dopaminérgicas tienen una importante función en la adquisición de las conductas reforzadas por estímulos naturales o por diferentes drogas. De todas formas, está claro que múltiples sistemas de neurotransmisión juegan un papel primordial en el desarrollo y expresión de la adicción a las drogas. Las drogas de abuso activan las vías dopaminérgicas mesencefálicas, incrementando los niveles de dopamina en el núcleo accumbens.



Drogas como la cocaína, el alcohol o los opiáceos afectan de manera común al sistema mesolímbico dopaminérgico.

La activación de las neuronas dopaminérgicas se realiza estímulos importantes para el sujeto, y funciona como una señal de aprendizaje. También se ha podido observar una activación dopaminérgica durante la expectación de la droga. Los cambios neuroadaptativos en la transmisión mesolímbica dopaminérgica, que se desarrollan durante el uso crónico de las drogas, podrán contribuir a las conductas compulsivas de búsqueda de droga.

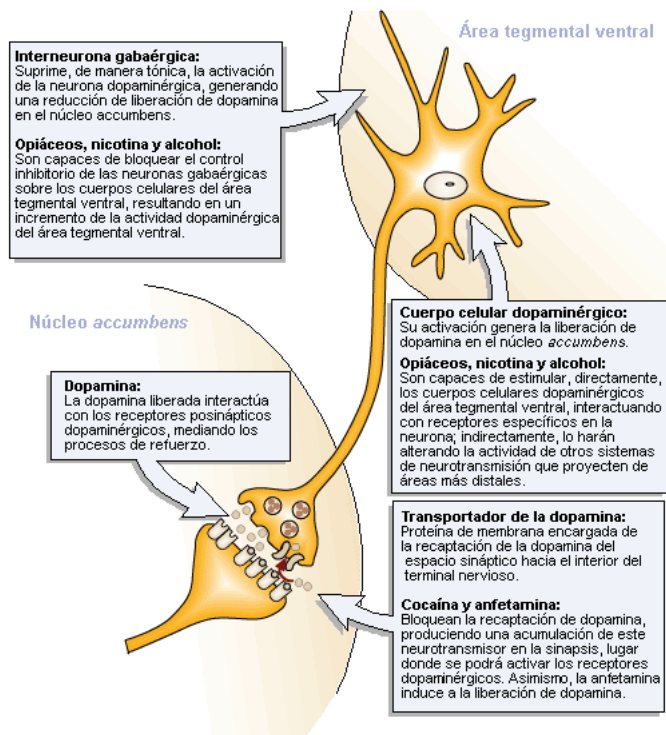


Diagrama en el que quedan reflejadas las proyecciones dopaminérgicas del área tegmental ventral en el núcleo accumbens, y cómo determinadas sustancias de abuso pueden alterar la actividad de esta vía y producir sus efectos reforzantes.

2. Cambios neurales estables durante la adicción.

Diferentes estudios realizados en modelos animales de adicción y en humanos adictos han postulado anomalías conductuales asociadas a la adicción. Desde el punto de vista molecular y celular, la exposición crónica a las drogas causa cambios estables en el cerebro, subyacentes a estos trastornos de conducta. Se han descrito diferentes mecanismos que contribuyen a la plasticidad neural y conductual relacionada con la adicción. Los cambios inducidos por las drogas incluyen cambios en los sistemas de neurotransmisión, en la transcripción génica, en el ARN, en el procesamiento de proteínas y en la estructura sináptica.

La adicci n a las drogas genera cambios neuroqu micos en diferentes estructuras del cerebro, como el rea tegmental ventral, el n cleo accumbens, la am g-dala, el hipocampo o la corteza. Como hemos visto hasta ahora, la dopamina ha estado muy relacionada con los efectos reforzantes de diferentes sustancias de abuso. Tras un uso cr nico de drogas como la coca na, los opi ceos o el alcohol, su retirada (parada aguda del consumo de la droga) provoca decrementos de los niveles de dopamina extracelular en el n cleo accumbens; tambi n se han encontrado decrementos en los niveles de serotonina extracelular durante la retirada de la coca na. En definitiva, con la adicci n, los sistemas monoamin rgicos muestran cambios neuroadaptativos. Otros cambios neuroqu micos que se han encontrado son los siguientes: (1) Se han encontrado cambios en los mecanismos posin pticos de transducci n, como resultado de cambios en la funci n del receptor. As , por ejemplo, la administraci n aguda de opi ceos genera cambios en el sistema mesol mbico dopamin rgico, como pueda serlo la alteraci n de la actividad de la enzima adenilciclasa. La disregulaci n de la v a del AMP c clico constituye una respuesta compensatoria a los efectos persistentes de los opi ceos. Esta disregulaci n se ha relacionado con diferentes aspectos de la adicci n a estos tipos de sustancias, dependiendo de la regi n cerebral implicada. (2) Diferentes estudios animales y humanos han relacionado el estr s con los s ntomas generados por la abstinencia que sigue al consumo cr nico de una droga. Ratas con un consumo continuado de sustancias de abuso, como los opi ceos, el alcohol o la coca na muestran respuestas conductuales de estr s cuando se produce la retirada de la droga. Respuestas que son revertidas con la administraci n intracerebral de antagonistas del CRH (o factor liberador de la corticotropina). (3) El sistema noradren rgico del locus coeruleus muestra cambios neuroadaptativos con la adicci n: en concreto, las neuronas del locus coeruleus tienen un importante papel en los s ntomas que aparecen ante la retirada de los opi ceos, puesto que la ausencia de la droga produce un incremento en las respuestas de estas neuronas noradren rgicas.

En general, la exposici n cr nica a una droga puede producir cambios adaptativos a diferentes sistemas de neurotransmisi n, as como generar alteraciones en la respuesta hormonal.

Capítulo 8.

Opioides.

1. Introducción.

El opio, o el látido de la amapola real (*Papaver somniferum*, planta herbácea anual de la familia de las Papaveráceas), es una sustancia cuyo uso está documentado desde hace más de cuatro mil años. Las sustancias de naturaleza opiácea, como la morfina o la codeína, por lo común se utilizan en la práctica clínica para el control del dolor.

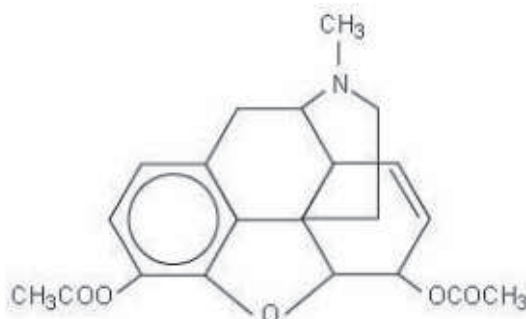


Amapola del opio.

Las incisiones superficiales oblicuas realizadas en el fruto de la adormidera son las que generan la obtención de un látex que, una vez seco, constituye el opio. Dicho látex contiene un número ingente de sustancias psicoactivas, sobre todo alcaloides.

La heroína (diétilmorfina) se sintetizó en 1870 a partir de la morfina. Esta sustancia atraviesa rápidamente la barrera hematoencefálica y llega en forma de morfina al cerebro. En 1898 fue comercializada por los laboratorios Bayer, vendida sin receta médica como un analgésico con más eficacia que la morfina y sin los problemas de adicción que esta última había mostrado. En concreto, el prospecto de la heroína comercializada por Bayer exponía: “1) Al contrario que la morfina, esta nueva sustancia produce un aumento de la actividad. 2) Adormece todo sentimiento de

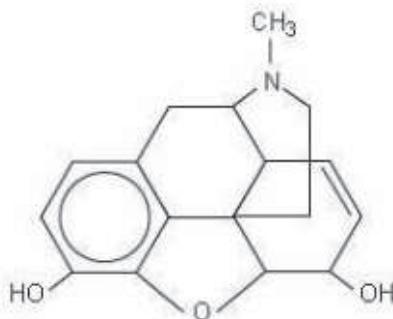
temor. 3) Dosis mínimas hacen desaparecer todo tipo de tos, incluso de enfermos de tuberculosis. 4) Los morfímanos tratados con esta sustancia perdieron de inmediato cualquier interés por la morfina". Con posterioridad, se vio que la heroína podía tener un potencial adictivo mucho más alto que su predecesora, la morfina.



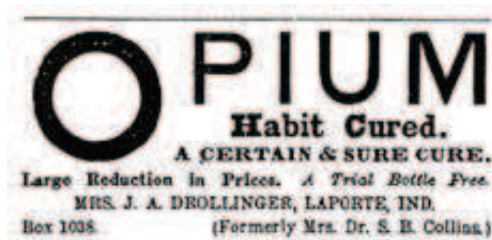
Formulación química de la heroína.

En argot, la heroína suele conocerse como caballo, azúcar moreno, nieve, dama blanca, azúcar negra, manteca, tecata, H, polvo blanco, smack, skag, junk, etc.

Durante la respuesta de estrés el organismo produce la secreción de unos péptidos denominados opiáceos endógenos, que estimulan sus receptores para producir analgesia y facilitar la posibilidad de respuesta en situaciones aversivas para el sujeto. Imaginemos que un antílope ha sido atacado por un león en la sabana africana. Es preciso que el antílope pueda desarrollar unas estrategias conductuales que le permitan huir del león y, de este modo, poder salvar la vida. Si las heridas causadas por el depredador le causaran mucho dolor, esta percepción dolorosa podría interferir sobre la capacidad de huida del animal. Por tanto, la analgesia producida por los opiáceos endógenos dentro de la respuesta de estrés constituye una herramienta muy adaptativa. Los opiáceos también son capaces de elicitar efectos intensos de euforia seguidos de sentimientos de bienestar cuando se administran en altas dosis, lo que ha llevado a su abuso indiscriminado.



Formulación química de la heroína.



Anuncio publicitario de finales del siglo XIX que ofrece una cura para la adicción al opio. En la imagen inferior se puede ver un cartel donde se publicita a la heroína como un medicamento para el tratamiento de la tos.

Por lo tanto, algunas de estas sustancias derivan del opio (opiáceos), mientras que otras no. En general, podemos decir que los opioides (sean derivados o no del opio) son sustancias que son capaces de unirse a los receptores para opioides.



Grabado que muestra una escena típica de Londres de finales del siglo XIX en un fumadero de opio.

Los opioides se caracterizan por inducir fuertes sensaciones placenteras en el sujeto que los consume así como diferentes grados de analgesia, sedación e hipotermia. Asimismo, estas sustancias también son capaces de inhibir a los centros neurales que provocan la tos y reducir la actividad de motilidad intestinal, por ello su consumo puede generar constipación. Los efectos agudos de los opioides se encuentran relacionados con una sensación de euforia muy intensa con ciertas sensaciones de placer. No obstante, dichos efectos positivos pueden verse acompañados de náuseas y vómitos, así como de picazones, pesadez corporal y sequedad de boca. Asimismo, estas sustancias también pueden provocar sedación durante horas y analgesia. Diferentes modelos animales de autoadministración han puesto de manifiesto las fuertes propiedades reforzantes de los opioides como la morfina y la heroína. Las consecuencias crónicas de la administración de los opioides se relacionan tanto con la tolerancia a múltiples de sus efectos como con la sensibilización de alguno. Asimismo, se da un intenso síndrome de abstinencia que implica diferente tipología de síntomas.

Por lo que se refiere a la farmacocinética, las sustancias de naturaleza opioides pueden administrarse de diferentes formas a través de múltiples vías: oral, intramuscular, subcutánea, a través de las membranas nasales y de los capilares pulmonares, etc. No obstante, la vía más común y habitual es la intravenosa. Cuando se administra de esta forma, su vida media en sangre es de unas dos

horas. Se metaboliza hepáticamente dando lugar a diferentes metabolitos activos e inactivos. Existen múltiples diferencias entre las sustancias de naturaleza opioide. Hay sustancias, como la heroína, que al ser más liposolubles que otras pueden atravesar la BHE sin mucha dificultad y irrumpir con facilidad en el sistema nervioso.

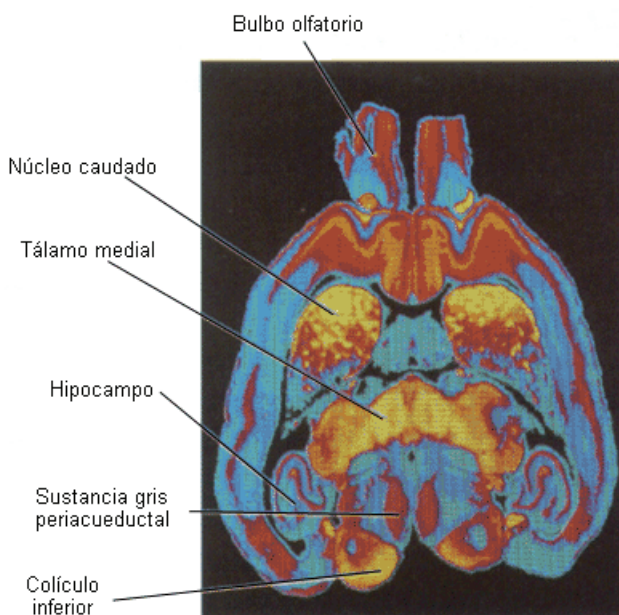
2. Receptores de opioides y familias de péptidos opioides endógenos.

Las sustancias derivadas del opio han mostrado una alta afinidad por receptores específicos cerebrales. Si estos receptores se encuentran en nuestro cerebro no es por que adaptativamente se ha previsto una actuación de estas sustancias exógenas para modificar el funcionamiento del sistema nervioso, sino porque hay sustancias endógenas que pueden interactuar con estos receptores específicos, los péptidos opioides endógenos. Se han caracterizado cuatro tipos de receptores de opioides: receptor μ , receptor δ , receptor κ y receptor ORL-1 (orphan receptor like-1). Los péptidos opioides endógenos se pueden dividir en cinco familias claramente diferenciadas al provenir de diferentes precursores proteicos: proopiomelanocortina, proencefalina, prodinorfina, pronociceptina / orfanina-FQ y prodormorfina / prodeltorfina.

	Endorfinas	Enkefalinas	Dinorfinas	Orfanina FQ	Endomorfinas
Precursor	Proopiomelanocortina	Proencefalina	Prodinorfina	Pronociceptina / Orfanina-FQ	Prodormorfina / Prodeltorfina
Receptor	μ y δ	μ y δ	μ , δ y κ	ORL-1	μ
Transmisor	β -endorfina	[Met]-encefalina. [Leu]-encefalina. Metorfamida. Péptido E. Péptido F. BAM 22P.	Leumorfina. Dinorfina A. Dinorfina B. α -Neoendorfina. β -Neoendorfina.	Nociceptina / Orfanina FQ	Endomorfina 1. Endomorfina 2. Deltorfina 1. Deltorfina 2. Dormorfina.

En general, los receptores para opioides, son receptores metabotrópicos que regulan la actividad de la adenilato ciclasa. Una administración aguda de opioides, como la morfina, inhibe a las neuronas aumentando la conductancia al K^+ , actuando a través de una proteína G (vía activación del receptor metabotrópico). Los opioides inhiben la adenilato ciclasa, reduciendo los niveles intracelulares de AMPc, disminuyendo la actividad de la proteinquinasa A, lo cual disminuye la excitabilidad eléctrica, al disminuir la fosforilación del canal de Na^+ . De igual forma, la inhibición de la vía del AMPc también disminuye la fosforilación de otras proteínas, lo cual afecta a diferentes procesos de regulación celular (reducción de la fosforilación de CREB, etc.).

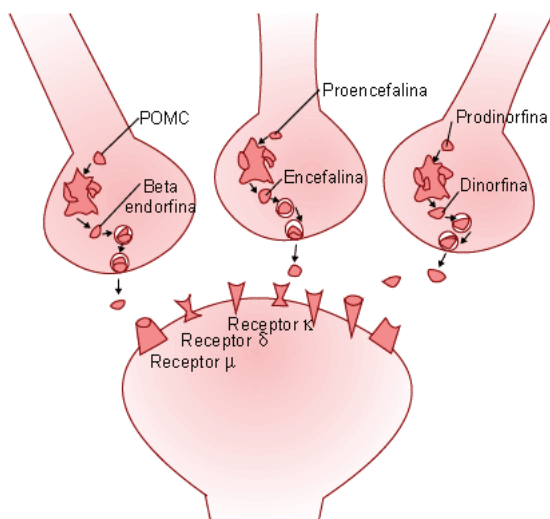
Los opiáceos como la morfina, la codeína, la tebaína o la heroína estimulan los receptores para opiáceos en diferentes localizaciones cerebrales, y generan una serie de efectos fisiológicos como analgesia, sedación, hipotermia o la producción de efectos reforzantes..



Receptores de opioides en el cerebro de rata: los receptores para opioides se localizan fundamentalmente en la sustancia gris periacueductal, en el área preptica, en la formación reticular mesencefálica, en el tálamo medial, en los núcleos del rafe, en el locus coeruleus, en el bulbo olfatorio, en el colículo inferior, en el área tegmental ventral y en el núcleo accumbens, entre otros. Los colores cálidos representan una concentración mayor de los receptores.

Por ejemplo, se ha podido comprobar que la estimulación de los receptores de la sustancia gris periacueductal genera efectos analgésicos (μ , δ , k), mientras que del área preptica depende la hipotermia subyacente bajo la

administración de opiáceos. En relación a los efectos sobre la función respiratoria parecen estar mediados por los receptores μ , mientras que los efectos de los opiáceos sobre la motilidad del tracto gastrointestinal parecen implicar tanto a los μ como a los δ . Por su parte, los efectos de sedación están mediados por los receptores de la formación reticular mesencefálica (μ y κ) y el sustrato anatómico para los efectos reforzantes de los opiáceos parece incluir los receptores localizados en el área tegmental ventral y en el núcleo accumbens (μ y δ). Diferentes estudios han mostrado que antagonistas del receptor μ producen una reducción (dosis-dependiente) del efecto reforzante de la heroína. La administración de agonistas de los receptores κ en el área tegmental ventral o en el núcleo accumbens produce efectos aversivos. En definitiva, los efectos reforzantes de la heroína y la morfina parecen que están mediados por el receptor μ y el receptor δ . Hemos de tener presente que los receptores μ de opiáceos se encuentran tanto en interneuronas inhibitorias del área tegmental ventral como en las propias neuronas del núcleo accumbens que reciben las proyecciones dopaminérgicas del área tegmental ventral. En el caso de las interneuronas gabaérgicas del área tegmental ventral, los opiáceos las inhiben al unirse al receptor μ , disminuyendo de esta forma la inhibición que reciben las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral (en una palabra, inhiben al inhibidor). Mientras que en el núcleo accumbens, los opiáceos al unirse al receptor μ inhiben a la propia neurona que recibe las proyecciones dopaminérgicas del área tegmental ventral.



Esquema de los receptores para opiáceos.

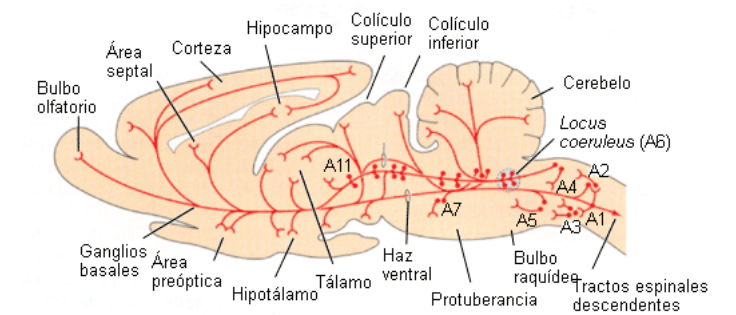
3. Tolerancia y s ndrome de abstinencia a los opioides.

Los adictos a la hero na desarrollan tolerancia a los efectos placenteros de la droga, conllevando a un aumento paulatino de la dosis para obtener los efectos similares a los obtenidos con el consumo inicial. No obstante, por ejemplo, los adictos a la hero na no desarrollan tolerancia a la constricci n pupilar. El s ndrome de abstinencia a opi ceos empieza unas ocho horas despu s de la ltima dosis y se caracteriza fundamentalmente por la aparici n de diferentes s ntomas, como nerviosismo, sudoraciones, n useas, v mientos, diarreas, calambres, temblores, dilataci n pupilar, espasmos, “piel de gallina”, deseo intenso por la droga, ansiedad, aumento de la sensibilidad al dolor, calor, taquicardia, etc. En general, es posible destacar que los opioides generan una sintomatolog a relacionada con la retirada de la droga que implica tanto diferentes s ntomas som ticos (hipercatividad simp tica), como emocionales y motivacionales. La mayor parte de los s ntomas de hiperactivaci n del sistema nervioso aut nomo (rama simp tica) desaparecen en torno a la semana despu s de iniciarse. No obstante, la persistencia de la adicci n a los opioides puede durar a os despu s de la retirada de la droga, lo cual sugiere cambios pl sticos a largo plazo en estructuras cr ticas del sustrato neural del refuerzo.

Se han establecido relaciones entre diferentes estructuras cerebrales y el s ndrome de abstinencia a opi ceos. En el plano intracelular, parece que el s ndrome de abstinencia a opi ceos depende de la expresi n de ciertos genes en el n cleo de la neurona. La activaci n de los receptores μ genera modificaciones en la v a del AMP c clico en el interior de la neurona. Este AMPc se une al n cleo de la c lula con una prote na, denominada CREB, que regula la expresi n de diferentes genes, desencadenando los cambios bioqu micos que podr an explicar las modificaciones celulares. Desde un punto de vista anat mico, se han relacionado con el s ndrome de abstinencia a opi ceos estructuras como la sustancia gris periacueductal, el locus coeruleus o la am gdala. Se ha podido comprobar que el s ndrome de abstinencia se puede inducir experimentalmente a trav s de la administraci n de antagonistas de los receptores de opioides (por ejemplo, administando naltrexona). Diferentes evidencias sugieren que estar an implicados tanto los receptores μ como los receptores δ .

A mediados de los a os 70 un grupo de investigadores demostr que la exposici n de cultivos celulares a morfina disminu a los niveles celulares de AMPc (Sharma y col., 1975). No obstante, lo curioso de la cuesti n fue que con la administraci n continua de este opioide, los niveles normales de AMPc se iban recuperando. Estos datos iniciales se interpretaron en relaci n a la tolerancia a los opioides por lo que se refiere a la regulaci n de la v a del AMPc. A os despu s se pudo comprobar la existencia de una regulaci n crebral a la alza de la v a del AMPc en neuronas del locus coeruleus (Nestler y Aghajanian, 1997). Se hab a demostrado que las neuronas del locus coeruleus pueden desarrollar tolerancia a nivel celular, ya que la administraci n de opioides reduc an de forma aguda la tasa de respuesta de las neuronas del locus coeruleus, recuper ndose de forma paulatina con la continua

exposición a los opioides e incrementándose por encima de los valores habituales al administrar antagonistas de los receptores para opioides. Por lo tanto, desde un punto de vista electrofisiológico se ha demostrado las acciones agudas de los opioides sobre las neuronas del locus coeruleus.



Las noradrenérgicas del cerebro de ratona: el locus coeruleus es la fuente principal de innervación noradrenérgica del cerebro.

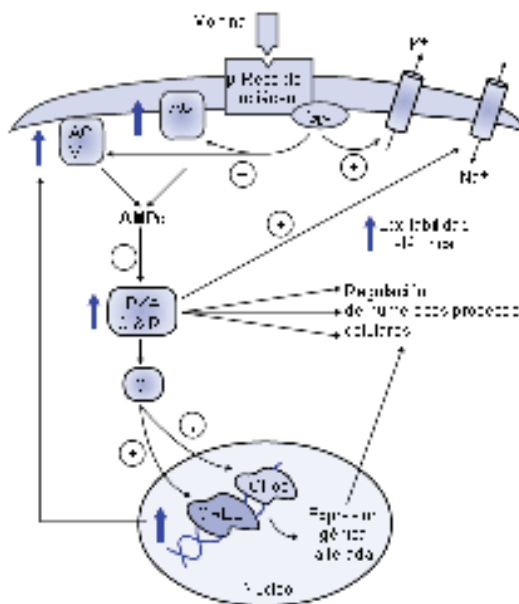
¿Qué sucede a nivel neuroquímico? Se encontró que los opioides inhibían el enzima adenilato ciclasa y la fosforilación del AMPc en el locus coeruleus. Dicha inhibición se recuperaba gradualmente con la administración crónica de sustancias de naturaleza opioide (tolerancia), aumentándose por encima de los niveles normales en respuesta a la administración de antagonistas de receptores para opioides (dependencia y síndrome de abstinencia).

Localización de la disregulación	Consecuencia funcional
Locus coeruleus	Dependencia física y síntomas de la retirada de la droga
Área tegmental ventral	Disforia durante los periodos de retirada de la droga
Sustancia gris periacueductal	Disforia durante los periodos de retirada de la droga y dependencia física
Núcleo accumbens	Disforia durante los periodos de retirada de la droga
Amígdala	Aspectos condicionados de la adicción
Asta dorsal de la médula espinal	Tolerancia a la analgesia inducida por opiáceos
Plexo mientérico del intestino	Tolerancia a las reducciones de la movilidad intestinal inducidas por opiáceos e incrementos en la movilidad durante la retirada de la droga

Disregulación de la vía del AMPc cíclico en la adicción a los opiáceos.

¿Qué acciones tienen los opioides, como la morfina, en relación a las regulaciones celulares que podrían inducir tolerancia y síndrome de abstinencia? Parece ser

que la administración intragada de opioides inhibe a las neuronas del locus coeruleus aumentando la conductancia al K^+ , actuando a través de una proteína $G_{i/o}$ (vía activación del receptor μ metabotrópico). Además, los opioides también inhiben la adenilato ciclasa, reduciendo los niveles intracelulares de AMPc y disminuyendo la actividad de la proteinquinasa A, lo cual disminuye la excitabilidad eléctrica, al disminuir la fosforilación del canal de Na^+ . De igual forma, la inhibición de la vía del AMPc también disminuye la fosforilación de otras proteínas, lo cual afecta a diferentes procesos de regulación celular. Se ha podido comprobar que la reducción de la actividad de la proteinquinasa A contribuye a una reducción de la fosforilación de CREB, lo cual podría iniciar cambios a largo plazo en el locus coeruleus al tener un papel esencial en la regulación génica. ¿Qué sucede si los opioides se administran de forma crónica? La administración crónica de morfina genera adaptaciones homeostáticas en el locus coeruleus que provocan modificaciones importantes en la fisiología de la neurona. De este modo, la morfina aumenta los niveles de la adenilato ciclasa (I y VIII), aumenta la actividad catalítica de la proteinquinasa A y de las subunidades reguladoras de tipo II. Se ha podido comprobar que la administración crónica de morfina también aumenta los niveles de CREB del enzima limitante de la síntesis de noradrenalina, la tiroxina hidroxilasa (TH). De este modo, la excitabilidad intrínseca de las neuronas del locus coeruleus se ve aumentada a través de la vía del AMPc al facilitar la conductancia del Na^+ . Dichas adaptaciones parecen contribuir a la tolerancia y al síndrome de abstinencia a los opioides.

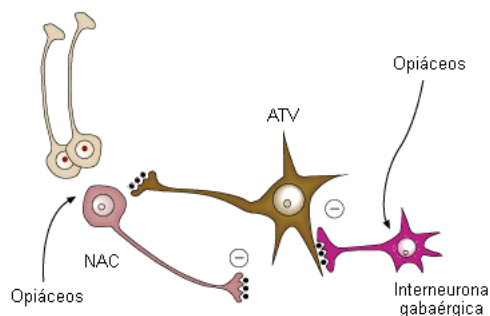


Inhibición de las neuronas del locus coeruleus mediante opioides. Estas sustancias disminuyen la conductancia al Na^+ y aumentan la conductancia al K^+ . La disminución de los niveles de AMPc reduce la fosforilación de la proteína CREB. Con el consumo crónico de opioides se producen cambios compensatorios en el circuito que comportan un incremento en la actividad de varios de sus elementos (marcados con una flecha ascendente). AC: adenilciclasa.

La retirada de la droga induce un estadio aversivo que puede condicionarse a ambientes y contextos específicos. Diferentes autores han sugerido que la reactivación de esas memorias está implicada en la recaída a la búsqueda de la droga durante la abstinencia a los opioides. Entre las áreas limbicas que parecen mediar esta característica de la dependencia a los opioides, diferentes núcleos de la amígdala podrían desempeñar un papel crítico como un sustrato neural posible. El grupo de investigación de la unidad de neuropsicofarmacología de la adicción de la *Université de Bordeaux* ha mostrado, usando un paradigma de aversión condicionada de lugar (CPA), patrones opuestos de reactividad en la amígdala basolateral y central, al comparar la experiencia de la retirada aguda de opioides con la re-exposición de la retirada asociada al contexto. Estos datos sugieren que la amígdala está íntimamente relacionada con las memorias que se asocian a la retirada de esta droga. Asimismo, recientemente han evaluado la reactividad celular y la plasticidad en la amígdala durante el proceso de retirada condicionada de la droga usando el CPA (Lucas et al., 2008). En este trabajo, los autores mostraron un aumento en la expresión del gen *arc* (un gen implicado en mecanismos de plasticidad cerebral) durante el condicionamiento en las neuronas de la amígdala basolateral, respuesta que se vio también aumentada con la re-exposición a la retirada de la droga asociada al contexto. De forma adicional, las neuronas de la amígdala central mostraron el patrón opuesto de respuesta. Por su parte, las masas celulares intercaladas (un interfaz inhibitorio entre la amígdala basolateral y la amígdala central) mostraron una activación persistente de la transcripción de los genes *c-fos* y *arc*. Según estos autores, los procesos de plasticidad en las neuronas de la amígdala basolateral durante el condicionamiento podrían participar en el incremento de la reactividad de la amígdala al estímulo condicionado, lo cual podría fortalecer y dirigir las propiedades motivacionales de la retirada de los opioides hacia el consumo de la droga.

4. Sustrato neuroanatómico.

Los opioides aumentan la liberación de dopamina en el núcleo accumbens, incrementando la actividad de las neuronas del área tegmental ventral. Parece que los opioides activan los receptores μ de las neuronas gabaérgicas localizadas en el área tegmental ventral, las cuales juegan un papel capital en la regulación de la actividad de las neuronas dopaminérgicas de esta estructura. Los opioides también tienen efectos independientes de la liberación de dopamina en el núcleo accumbens, que explica el importante papel en los efectos reforzantes de dichas sustancias.



Los opiáceos parecen incrementar los niveles extracelulares de dopamina en el núcleo accumbens, por medio de la inhibición de las interneuronas gabaérgicas en el área tegmental ventral. La activación del receptor μ de dichas interneuronas hiperpolariza la neurona gabaérgica, desinhibiendo de este modo la actividad dopaminérgica. Los opiáceos también pueden actuar directamente sobre el núcleo accumbens con un mecanismo independiente de la liberación de dopamina, presumiblemente por medio de los receptores para opiáceos.

Diferentes estudios han mostrado que la autoadministración de heroína y morfina puede estar modificada mediante el bloqueo de los receptores μ en el núcleo accumbens y de las acciones del GABA en el área tegmental ventral. Diferentes estudios con adictos han podido describir cambios farmacológicos en la actividad de los sistemas dopaminérgicos cerebrales por el uso a largo plazo de los opiáceos; cambios que parecen estar relacionados con los procesos neurales que generan la persistencia y diferentes cambios homeostáticos.

5. AEIC y opiáceos.

La administración tanto de morfina como de metenkefalina directamente en algunas de las localizaciones a lo largo del HPM donde se puede obtener la conducta de AEIC, es altamente reforzante por sí misma (Phillips y LePiane, 1980, 1982). Recientemente, Easterling y colaboradores (2000) han mostrado que la AEIC del HPM proporciona una línea base conductual estable, óptima para evaluar la dependencia aguda a la morfina y a sustancias opiáceas relacionadas. Diversas evidencias experimentales han puesto de manifiesto que la administración de agonistas de los receptores opiáceos facilita la conducta de AEIC (Broekkamp y col., 1975; Johnson y col., 1994a; Singh y colaboradores, 1994). De forma paralela, se ha visto que el efecto facilitador de la AEIC del HL producido por la administración de agonistas dopaminérgicos puede ser potenciado por la

coadministración de morfina (Izenwasser y Kornersky, 1989). El efecto facilitador de la AEIC mostrado por la administración de opioides puede ser revertido mediante la administración de antagonistas (Rolls, 1999; Rompre y Wise, 1989). Parece existir una determinación genética en la relación de la conducta de AEIC con el sistema de opioides endógenos. De este modo, se ha podido comprobar diferencias en la densidad de receptores μ en dos cepas de ratas que difieren además en su respuesta a la AEIC, las LC2-Hi (altas tasas de AEIC) y las LC2-Lo (bajas tasas de AEIC). Concretamente, se ha encontrado una mayor densidad de este tipo de receptor en el núcleo accumbens para las ratas LC2-Lo, y en el hipocampo ventral para las LC2-Hi (Groos-Isseroff y col., 1992).

6. Nocicepción.

Los fármacos de naturaleza opioide, se han utilizado de forma muy eficiente para el control del dolor crónico y agudo. No obstante, la administración de dichas sustancias puede conllevar a la aparición de un cuadro adverso caracterizado por náuseas, constipación, sedación, depresión respiratoria, etc. Asimismo, un uso continuo puede generar tolerancia a los efectos analgésicos. Además, es necesario destacar que el uso crónico y agudo de estas sustancias también ha demostrado la capacidad de inducción de diferentes formas de sensibilización nociceptiva. Por ejemplo, se ha podido comprobar que el uso de opioides puede inducir tanto alodinia (dolor ante un estímulo neutro) como hiperalgesia (reacción exacerbada ante un estímulo aversivo). Estos efectos pro-nociceptivos se conoce como hiperalgesia inducida por opioides.

En relación con el control de la transmisión del dolor (vías inhibitorias descendentes) sabemos que se produce en el asta dorsal de la médula espinal donde terminan las proyecciones de los nociceptores, a través de los contactos sinápticos que establecen los axones procedentes de los núcleos magno del rafe y paragigantocelular del bulbo raquídeo. Recordemos (tal como se ha visto en el capítulo 2) que en el bulbo raquídeo las fibras de la sustancia gris periacueductal sinaptan sobre las neuronas de los núcleos magno del rafe y paragigantocelular. De igual forma, existe un sistema facilitador descendente que tiene su origen a nivel bulbar y que utiliza la colecistoquinina. La activación de este sistema induce la expresión de opioides endógenos en la médula espinal, sobre todo dinorfina. La dinorfina a concentraciones fisiológicas tiene efectos anti-nociceptivos, no obstante el aumento provocado por la activación de este sistema facilitador descendente genera un efecto pro-nociceptivo que induce un aumento de la liberación de sustancias excitatorias en las fibras aferentes primarias en la médula

espinal. Se ha podido comprobar que un aumento de dinorfina en la médula espinal puede inducir la internalización e inactivación de los receptores κ disminuyendo el efecto anti-nociceptivo. De igual forma, un aumento de los niveles de dinorfina en la médula espinal también puede estimular la actividad de canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje en las fibras aferentes primarias, generando aumentos de Ca^{2+} intracelular y la consecuente liberación de neurotransmisores excitatorios, lo cual genera la síntesis de óxido nítrico y un aumento de la actividad enzimática de diferentes proteinquinasas. Recientemente, se ha podido comprobar que aumentos de dinorfina en la médula espinal podrán activar los receptores de bradiquinina (R-B1/R-B2) contribuyendo al mantenimiento de dolor (Altier y Zamponi, 2006). De este modo, en condiciones fisiológicas los receptores de bradiquinina no se encuentran activados, ya que los niveles de dinorfina son relativamente bajos y los de bradiquinina nulos. De este modo, la dinorfina puede unirse a receptores de opioides que disminuir las concentraciones de Ca^{2+} intracelular al inhibir canales de tipo N, produciendo analgesia. En estados de dolor crónico, aumentan drásticamente los niveles de dinorfina en la médula espinal activándose también los receptores de bradiquinina. La unión de la dinorfina a los receptores de bradiquinina activa a la proteína $G_{\alpha s}$, aumentando la actividad de la proteinquinasa A que podrá activar diferentes canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje (P/Q/L), aumentando consecuentemente las concentraciones de Ca^{2+} en el interior de la célula y mediando la pronocicepción.

Se ha podido comprobar que el sistema opioide endógeno modulador de dolor se activa no sólo por estímulos nociceptivos, sino también por las hormonas liberadas en situaciones de estrés y por diferentes fármacos de naturaleza opioide. La acción analgésica de los opioides queda inducida por diferentes mecanismos efectores a nivel intracelular que inhiben la adenilato ciclasa, produce una disminución de la conductancia del Ca^{2+} y una disminución de la conductancia del K^+ , lo que se deriva en una hiperpolarización de la membrana y una disminución en la liberación de neurotransmisores excitatorios.

Capítulo 9.

Psicoestimulantes: cocaína, anfetamina, MDMA, metilxantinas y nicotina.

1. Introducción.

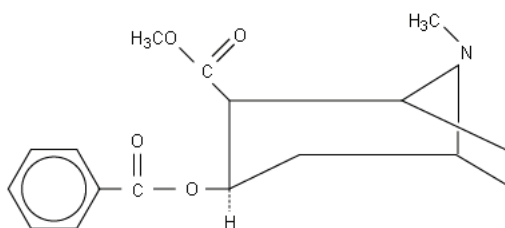
Son las 7 de la tarde, estamos en frente del ordenador intentando acabar un proyecto que debemos entregar al día siguiente. Llevamos más de 5 horas delante de la pantalla y la fatiga está haciendo efecto en nuestro rendimiento. No nos sentimos activados y nos cuesta mantener la atención. Nos levantamos de la silla y nos dirigimos a la cocina para prepararnos una taza de café. Esperamos que nos active y nos disminuya la fatiga para poder acabar a tiempo nuestro proyecto. Hemos ingerido una metilxantina, una droga englobada dentro de los psicoestimulantes. Los psicoestimulantes son sustancias que tienen en común su efecto en la reducción de la sensación de fatiga. Se trata de drogas que aumentan nuestra activación y nuestro estado de alerta. Dentro de los psicoestimulantes podemos encontrar las metilxantinas como la cafeína, la teofilina y la teobromina, y también otras sustancias con un perfil y un mecanismo de acción muy diferente como la nicotina, la cocaína y las anfetaminas. Cada una de estas sustancias tiene una farmacocinética y farmacodinámica propias. El mecanismo de acción es específico y la inducción de adicción varía notablemente. Por seguir con nuestro ejemplo de la taza de café, ésta contiene aproximadamente unos 100 mg de cafeína, que es un alcaloide (concretamente una metilxantina) que procede de la planta del café y que actúa como un antagonista de los receptores de adenosina sin tener una clara tendencia de generar adicción en la mayoría de consumidores y usuarios de esta sustancia.

A lo largo de este capítulo se describirán las principales sustancias con efectos psicoestimulantes.

2. Cocaína.

“La coca —droga que actúa como un narcótico de las sensaciones vitales, pues suprime el hambre, la fatiga de los organismos debilitados, la sed, el frío y las más elementales aspiraciones humanas— fue en estas circunstancias un factor indispensable para adaptar al organismo a tan deficientes y anímicas malas condiciones de vida. Esta droga ha actuado como un extraordinario auxiliar del pueblo andino durante cuatro siglos, para sobrellevar la miseria más extremada” Cita del médico peruano Carlos Gutiérrez-Noriega (1906-1950) en su libro titulado “Estudios sobre la coca y cocaína en el Perú” (1947).

La cocaína es una droga estimulante psicomotora con diferentes efectos conductuales y fisiológicos. Esta sustancia incrementa el estado de arousal y la actividad motora, disminuye la ingesta, provoca sensaciones de euforia, reduce la fatiga corporal, etc. En argot se suele conocer como coca, perico, pasta, blanca, nieve, polvo blanco, nieve, farlopa, farla, blanca, dama blanca, etc. La cocaína (o, en su forma habitual como clorhidrato de cocaína) es un alcaloide que proviene de la planta *Erythoxylon coca* (o arbusto de coca). Es una sustancia estructuralmente muy parecida a los alcaloides de las solanáceas alucinógenas, pero con diferente perfil fisiológico y con un alto potencial adictivo.



La cocaína químicamente es $C_{17}H_{21}NO_4$.

Tradicionalmente, los pueblos andinos de Sudamérica han mascado durante años las hojas del arbusto de la coca para paliar los efectos del cansancio y del hambre. En 1859, Albert Niemann, uno de los pioneros de la química orgánica, logró aislar a partir de las hojas de coca un alcaloide cristalino, incoloro y de sabor amargo al que llamó cocaína. Poco después, la sustancia sería recomendada por los médicos como “un buen alimento para los nervios”, en un intento de combatir adicciones al alcohol, al opio o a la morfina. Compañías farmacéuticas como Merck o Parke Davis, entre otras, comercializaron la cocaína con diferentes esloganes, como “no pierda el tiempo, sea feliz; si se siente deprimido, pesimista, abatido, solicite cocaína”. Varios escritos de Freud contribuyeron también a la popularidad del fármaco. También se utilizó como anestésico local, pero fue sustituida por otras sustancias, como la lidocaína.



Anuncio de la Coca-Cola. En un inicio, cuando la inventó el farmacéutico John Pemberton (1885) en la ciudad de Atlanta (Georgia), fue un fármaco utilizado a nivel local. A base de una composición de semillas de cola y hojas de coca, la indicación inicial del medicamento era como tratamiento del dolor de cabeza y para controlar las náuseas. Posteriormente, se vendió como un tónico que calmaba la sed a 5 centavos la dosis. Frank Robinson le puso el nombre de Coca-Cola y al hacerse famoso este brebaje, en 1886 se le brindó una oferta a su creador de 2300 dólares por vender su fórmula. Pemberton aceptó la oferta y se crearon diversas envasadoras en el país. Posteriormente un grupo de abogados adquirieron la firma, formando una compañía multimillonaria (*The Coca-Cola company*).

2.1 Farmacocinética y formas de cocaína.

La cocaína se ha administrado a lo largo de la historia en diferentes formas, sola o combinada con otras sustancias. Esta droga se ha combinado con alcohol. Por ejemplo, durante el siglo XIX era frecuente encontrar vinos que contenían extractos de coca. La interacción metabólica del etanol y la cocaína da lugar a un metabolito denominado cocaetileno, el cual juega un papel importante en el aumento considerable de la euforia y duración de la misma,

as como una disminución de la disforia por abstinencia a la cocaína, unido a consumos más compulsivos. Todo esto influye en mayor pérdida del control del consumo, más problemas sociales y conductas violentas y de riesgo. Gran parte de las diferencias observadas en la acción de ambas sustancias en su administración conjunta, pueden ser explicadas por las modificaciones en la farmacocinética de dichas drogas y por la potencial acción tóxica del cocaetileno, la cual se suma a las respectivas acciones del etanol y la cocaína, pasando a ser la base de los cuadros clínicos de mayor gravedad observados en este tipo de adicción (Pérez-Prior y col., 2006).

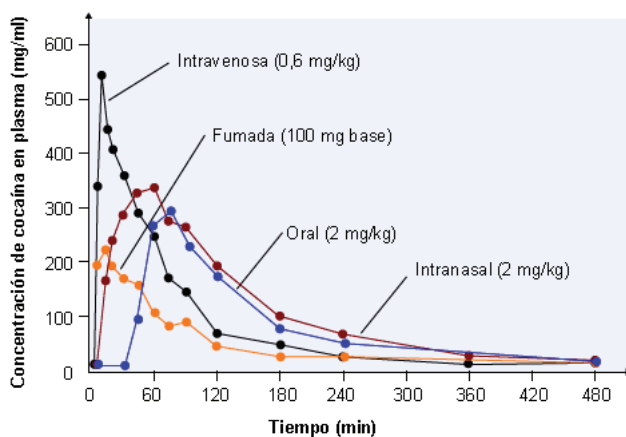


Anuncio de uno de los productos comerciales (vino) que contienen extractos de coca en su preparación. Cuando se mezcla la cocaína con el etanol se genera un metabolito psicoactivo que resulta muy peligroso, el cocaetileno. Este metabolito es el éster de la benzoilecgonina.

También se ha consumido la cocaína con heroína (*speed ball*), con tabaco (*basuco*), o con marihuana (*nevado*), etc.

Básicamente hay dos formas químicas de la cocaína: una forma hidrosoluble y termolátil (clorhidrato de cocaína) que se obtiene al disolver el alcaloide en ácido clorhídrico, la cual es de alta pureza (89 %) (Cregler y Mark, 1986). La otra forma es termoresistente e insoluble en agua (pero soluble en alcohol y éter) y suele ser mezclada con sustancias tales como talco, anfetaminas, quinina, estricnina, detergentes, formol, etc. de ahí que su pureza fluctúe entre un 5% y un 50%, esta forma constituye una droga muy adictiva de coste relativamente bajo y muy popular en los Estados Unidos de América, la cocaína en forma de base libre o *crack*, nombre que proviene del sonido

que hace la mezcla al calentarse (González-Cogollo, 2002). La forma de administración de la cocaína varía y está relacionada con el tipo de producto que se consume. Por ejemplo, si se consumen las hojas del arbusto, estas se mastican solas o con sustancias que facilitan la extracción del principio activo (por ejemplo, con zumo de limón). La pasta de coca (sulfato de cocaína) y la cocaína (clorhidrato de cocaína) se suelen esnifar. Esta última, en forma de base libre (en argot, *crack*) se fuma o se inhalan sus vapores. Dependiendo de cómo se administre llegar antes o después al sistema nervioso central y sus efectos serán más agudos o más sostenidos. Si se fuma, de los pulmones se dirige al corazón y de ahí rápidamente al sistema nervioso central. El poder adictivo de cada producto de la cocaína está muy relacionado con la farmacocinética de la sustancia. En general, parece ser que cuanto más rápido llega al cerebro más perfil adictivo tiene la sustancia.



Niveles en sangre de cocaína en relación a diferentes formas de administración.

La cocaína es degradada por colinesterasas plasmáticas y hepáticas en metabolitos hidrosolubles, los cuales se eliminan por la orina. Se ha podido comprobar que una baja actividad de la colinesterasa plasmática hace a los pacientes altamente sensibles a pequeñas dosis de la droga (Cregler y Mark, 1986). En plasma solo tiene una vida media de unos 50 minutos. Aunque es rápidamente eliminada de la sangre, la cocaína suele eliminarse de una manera más lenta en el tejido cerebral (puede detectarse incluso 8 horas después de su uso inicial). La cocaína es una droga que atraviesa con facilidad la BHE, pudiendo afectar tanto a la madre como al feto en casos de ingesta durante la gestación. Esta droga penetra con gran rapidez en el cerebro. Las concentraciones iniciales de cocaína cerebral exceden de lejos las concentraciones plasmáticas. Después de penetrar en el cerebro, la cocaína es rápidamente distribuida por otros tejidos. El principal metabolito inactivo de la cocaína es la

benzoilecgonina, que puede detectarse en orina incluso dos semanas después del uso inicial en usuarios crónicos.

2.2 Efectos farmacológicos.

La cocaína es una droga que tiene diferentes efectos que dependen de la dosis y del uso a corto o a largo plazo. Dosis bajas de unos 50 miligramos de cocaína provocan euforia inmediata y un fuerte aumento de la sensación de autoconsciencia. Asimismo, este tipo de dosis también suelen generar patrones de conductas específicas donde el usuario hace alarde de lo que no es, y en particular de valiente. Del mismo modo, dosis bajas de esta sustancia generan un conjunto de respuestas fisiológicas que concuerdan con una activación simpática: taquicardia, hipertensión, broncodilatación, aumento de la temperatura corporal, aumento de la alerta, hiperactividad motora, incremento de la disponibilidad de glucosa, dilatación pupilar, modificaciones en el flujo sanguíneo de las vísceras hacia los músculos, etc. Los efectos iniciales suelen durar menos de una hora. Después de dicho intervalo suele aparecer una sensación de euforia moderada mezclada con ansiedad. A las dos horas el estado de ansiedad se hace más notable y se mantiene durante unas cuantas horas.

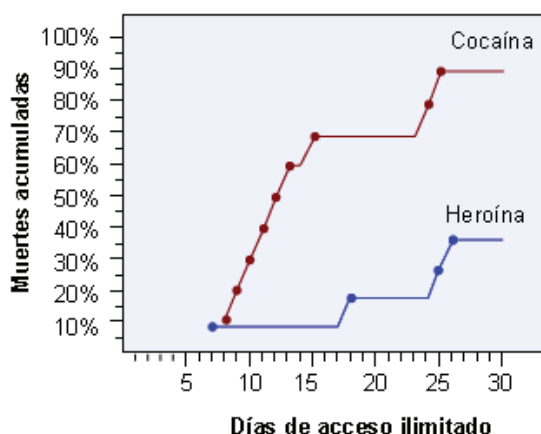
Durante una intoxicación aguda de cocaína, el habla suele ser rápida, casi rozando la verborrea. Los pensamientos suelen acelerarse, volviéndose en algunas ocasiones incoherentes y tangenciales. No obstante, hay una gran agudeza mental y un incremento de la sensación de consciencia de los estímulos y situaciones que rodean a la persona. Este tipo de procesamiento consciente de la información es seguido de depresión. La ingesta se suele suprimir y el sueño se suele aplazar. La actividad motora se ve incrementada, con agitación y una sensación consciente de movimiento constante. La cocaína promueve el deseo a tomar más cocaína, por encima de cualquier reforzador natural como la comida o el sexo. Los efectos agudos de las dosis bajas son difíciles de mantener ya que se desarrolla tolerancia y el sujeto necesita tomar dosis crecientes para mantenerlos y evitar la sintomatología negativa que aparece con la retirada de la droga. Al mismo tiempo, los efectos percibidos promueven un incremento del propio uso de la sustancia lo cual suele desembocar en un uso de la droga a dosis más altas aumentando en riesgo y su toxicidad. El uso de cocaína puede estar seguido por un aumento del *craving*, lo cual podría aumentar el uso adicional de la droga.

En estudios animales se ha podido comprobar que esta droga tiene efectos reforzantes muy potentes. Asimismo, la cocaína ha mostrado una gran capacidad para actuar como un estímulo discriminativo cardinal en diferentes especies, lo cual desempeña un papel fundamental en los mecanismos de control de la conducta. Hemos de tener presente que uno de los rasgos de la

adictivo es la falta de control que el sujeto tiene del uso de la droga. Se ha sugerido que la administración de tareas que facilitan el control cognitivo de la conducta, pudiera ser un tratamiento efectivo para la dependencia a la cocaína al inducir incrementos en la regulación cognitiva de los circuitos estriatales implicados en la formación de hábitos, fortaleciendo la regulación cognitiva de las pautas de conducta del sujeto (Kalivas y col., 2006). En esta línea, algunos trabajos han mostrado que el entrenamiento en extinción puede reducir la tendencia hacia la recaída (Sutton y col., 2003). Estos autores han mostrado que el entrenamiento en extinción durante la retirada de la droga induce incrementos de las subunidades de los receptores AMPA del glutamato en el núcleo accumbens. Por ello, la plasticidad inducida por este tipo de entrenamiento en los receptores del glutamato podría facilitar el control sobre la búsqueda de la droga al restaurar el tono glutamatergico en el núcleo accumbens y podría reducir la propensión de los usuarios a las recaídas bajo situaciones estresantes en periodos de abstinencia prolongada (Sutton y col., 2003).

Los efectos de la cocaína a más largo plazo pueden inducir una intensificación de los efectos a corto plazo aumentando la depresión que sobreviene cuando estos se han disipado. La activación central suele estar seguida de una sensación de disforia, somnolencia, ansiedad, privación de sueño, hipervigilancia, depresión y *craving*. Con un consumo más duradero, el sujeto aumenta paulatinamente la dosis de la droga. Suelen aparecer diferentes problemas relacionados con la coordinación motora. En algunas ocasiones aparecen crisis epileptiformes y temblores, diferentes disfunciones sexuales, alteraciones del juicio, aumento desadaptativo del sentimiento de poder, déficits visuales, etc. Dosis altas y un consumo crónico pueden producir suspicacia excesiva, paranoias, miedos de persecución, hiperreactividad, impulsividad, patrones de conducta compulsivos, alteraciones perceptuales de la realidad, agresividad, alucinaciones visuales, auditivas y táctiles, irritabilidad extrema, etc.

En relación a la neurotoxicidad, ésta resulta difícil de evaluar. Algunos estudios han mostrado deterioros neuropsicológicos importantes en adictos a la cocaína (Julien y col., 2008). No obstante, se ha podido comprobar que sujetos adictos que habían estado abstinentes durante más de un año mostraban una mejora en tareas atencionales, sugiriendo los efectos positivos de los estimulantes sobre las medidas atencionales (Toomey y col., 2003). Otros trabajos han encontrado que los usuarios de cocaína (en estado abstinentes) podrían mostrar cambios cerebrales persistentes que inducirían deterioros en las funciones mnésicas (Bartzokis y col., 1999). Otros estudios han demostrado que los adictos a la cocaína pierden una protección específica en sus cerebros que podría reflejar un daño en las neuronas dopaminérgicas (Little y col., 2003). Estos autores sugieren que esa alteración podría explicar los deterioros motivacionales y del estado de ánimo que muestran los adictos a la cocaína.

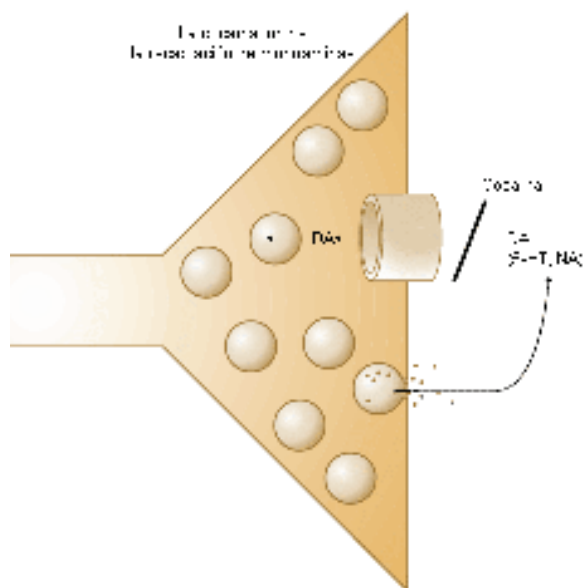


Gráfica comparativa del grado de muertes (acumuladas) en ratas inducidas por un acceso ilimitado a dos tipos de droga: la heroína y la cocaína. Obsérvese en la comparación que el número de animales que muere es mucho más elevado con el uso ilimitado de la cocaína. Se alcanza casi un 90% de mortalidad.

En relación al síndrome de abstinencia es fundamentalmente de carácter motivacional y emocional, lo cual sugiere que las adaptaciones homeostáticas en la respuesta del sistema nervioso simpático son mínimas.

2.3 Mecanismo de acción.

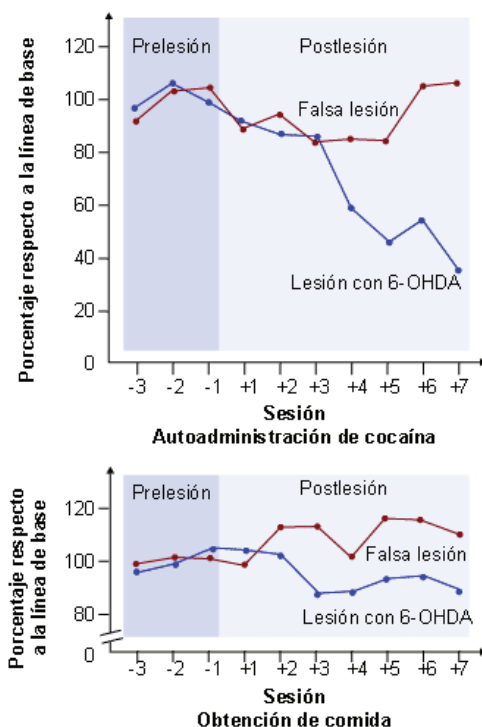
El principal mecanismo de acción de la cocaína es la inhibición de la recaptación de monoaminas (dopamina, noradrenalina y serotonina), produciendo un incremento de estos neurotransmisores en la sinapsis. El uso agudo de cocaína produce una serie de modificaciones moleculares que trasladan al sujeto de una condición de uso específico, a un estado de dependencia. Se han sugerido diferentes suposiciones aclaratorias de este fenómeno como la alostasis neuroquímica, la sensibilización del incentivo, las disregulaciones de la homeostasis y teorías basadas en el condicionamiento clásico y operante. Además, se ha podido comprobar la implicación de diferentes moléculas y vías de señalización intracelular, que generan, en última instancia, una serie de modificaciones plásticas a largo plazo, factiblemente indelebles, que se podrán relacionar con la vulnerabilidad a las recaídas, y la persistencia de la adicción a la cocaína, incluso años después de dejar el consumo (Rodríguez-Jiménez y cols., 2006).



Las drogas psicoestimulantes como la cocaína aumentan los niveles de dopamina sinéptica. La cocaína bloquea la recaptación de la dopamina, bloqueando el transportador de la dopamina (DAT), localizado en la membrana presináptica. Esto incrementa de forma aguda los niveles sinépticos de dopamina. VMAT: transportador vesicular de monoaminas.

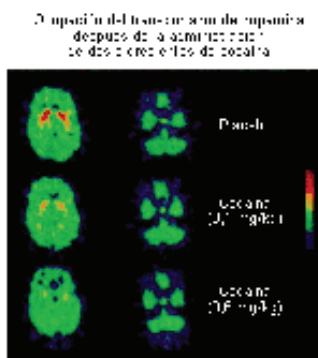
Vamos a estudiar, en primer lugar, el papel de esta droga en los sistemas dopaminérgicos. La cocaína produce un aumento de las concentraciones extracelulares de dopamina en el núcleo accumbens. De igual forma también aumenta la actividad dopaminérgica en otras estructuras del sistema límbico y la corteza relacionadas con el reforzamiento conductual, el abuso compulsivo, la dependencia y el deseo por la droga inducido por claves. A través del aumento de dopamina, tanto la cocaína como las anfetaminas, activan un complicado circuito que incluye a la corteza prefrontal y su modulación por el área tegmental ventral y el núcleo accumbens. Las proyecciones frontales al área tegmental ventral y el núcleo accumbens implican mecanismos celulares que subyacen al aprendizaje y los mecanismos de la consolidación de la memoria. Se ha sugerido que la exposición repetida a esta droga podrá inducir modificaciones en diferentes mecanismos de plasticidad sinéptica, que podrán ser las causas de la aparición de conductas inducidas por claves que eliciten la recaída al uso de la droga después de un tiempo sin consumir la sustancia (Kalivas y col., 2006; Kalivas y Volkow, 2005). Se ha podido comprobar que las recaídas pueden incluso involucrar alteraciones en proteínas neuromoduladoras específicas, como las seríales relacionadas con las proteinquinasa o con el CART (transcrito regulado por la cocaína y la anfe-

tamina). En relación a este último, se ha podido comprobar que la administración del neuropéptido (producto del gen) que se genera en respuesta a la administración de cocaína y anfetamina en el mesencéfalo (área tegmental ventral) tiene efectos psicoestimulantes. Se trata de un gen que se expresa fundamentalmente en el núcleo accumbens y que además de participar en la conducta puede tener propiedades reforzantes.



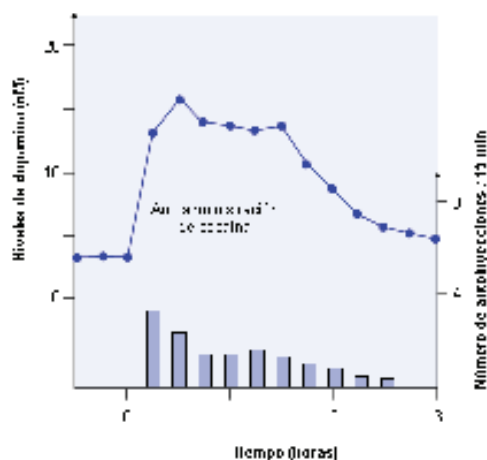
En la gráfica superior se representa la autoadministración de cocaína antes y después de la lesión de las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral mediante la 6-OHDA. En la figura inferior se representa la autoadministración de comida después del mismo tipo de lesión. Obsérvese la comparación entre los sujetos controles (falsa lesión) y los sujetos lesionados con la 6-OHDA.

En definitiva, la cocaína induce incrementos de dopamina en los sistemas dopaminérgicos, bloqueando el transportador presináptico de la dopamina (DAT) e impidiendo, de este modo, la recaptación de la dopamina liberada por los terminales nerviosos. No obstante, estudios recientes demuestran que esta sustancia también es capaz de aumentar los niveles dopaminérgicos, actuando por medio del bloqueo del transportador de la adrenalina en la corteza prefrontal. Se ha visto, que ratones *knock-outs* que carecen de DAT son incapaces de responder a los efectos estimulantes de la administración de cocaína.



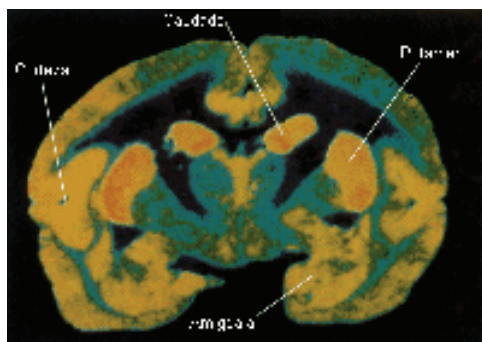
En la figura se muestra el uso de tomografía de emisión de positrones para evaluar la ocupación del transportador de la dopamina en seres humanos. Al aumentar la dosis en la administración de cocaína disminuye la ocupación de la dopamina con su transportador, ya que la droga bloquea la proteína transportadora impidiendo que el neurotransmisor sea recaptado. Diferentes evidencias experimentales han puesto de manifiesto que el placer que siente la persona al administrarse la droga correlaciona con el grado de bloqueo del transportador.

Diferentes estudios han mostrado que las lesiones selectivas de las vías dopaminérgicas mesolímbicas o el bloqueo de los receptores de dopamina reducen la autoadministración de estas sustancias estimulantes por parte de los animales experimentales. Estudios de neuroimagen realizados en humanos muestran que regiones subcorticales en el complejo *extended amygdala* y otras regiones corticales del sistema límbico se activan después de la infusión de cocaína o en respuesta a los estímulos asociados a la droga y inductores de *craving*. Por ejemplo, se ha podido comprobar que los estímulos condicionados asociados a la experiencia de la droga, activan las mismas estructuras que la misma cocaína (el núcleo accumbens, la *amygdala* y la corteza cingulada anterior).



Estudio de los niveles de dopamina en el núcleo accumbens con la técnica de microdiálisis. La autoadministración de la droga aumenta las concentraciones de dopamina.

Por medio de la tomografía de emisión de positrones se ha podido comprobar que los efectos reforzantes de la cocaína correlacionan con incrementos en las concentraciones de dopamina en regiones limbicas, a causa del bloqueo del DAT y en la activación del subtipo de receptor D_2 para la dopamina.



Distribución de los lugares de unión de la cocaína en el cerebro del mono: la cocaína se distribuye en concentraciones mayores en los ganglios basales, en la corteza y en la amígdala. Los colores cálidos representan una mayor concentración de los receptores.

Tanto la destrucción de los terminales dopaminérgicos del núcleo accumbens como su lesión interfieren con los efectos reforzantes de la cocaína. El uso crónico de cocaína produce cambios a largo plazo en el funcionamiento del DAT y en los niveles del receptor D_2 . Con el consumo prolongado, no se suele producir tolerancia; sin embargo, es probable que pueda aparecer sensibilización a los efectos de la droga. Diferentes estudios sobre el uso crónico de los efectos de la cocaína han descrito alteraciones psicopatológicas como, por ejemplo, la aparición de conductas psicóticas, alteraciones afectivas y conductas reiterativas. La retirada de la cocaína genera un rápido decremento de los niveles de dopamina en el accumbens que parece provocado por un aumento de la secreción de un opiáceo endógeno, la dinorfina, que actúa sobre los receptores κ presinápticos.



En el núcleo accumbens se localizan neuronas capaces de liberar dinorfina. Este opiáceo endógeno activa los receptores κ presinápticos de los axones dopaminérgicos, disminuyendo la liberación de dopamina.

A pesar de las extensas evidencias del importante papel del sistema dopaminérgico sobre las propiedades reforzantes de la cocaína, algunos estudios clínicos han encontrado mecanismos de acción alternativos.

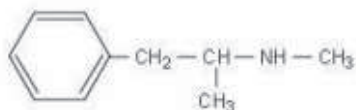
En relación a la serotonina, inicialmente se relacionó el mecanismo de acción con los efectos anorexígenos que tenía la droga. Hoy en día, existen evidencias experimentales suficientes para apoyar la idea que el sistema serotoninérgico podría proporcionar un componente adicional de refuerzo en el caso de la cocaína. De este modo, se ha podido comprobar que en ratones sin el transportador de la dopamina podría ser un mecanismo suficiente para iniciar la autoadministración de la droga (Rocha y col., 1998). En ratones que carecen del receptor 5-HT_{1B} , los efectos de la cocaína son mayores que en los sujetos normales. Estos ratones modificados genéticamente se encuentran más motivados para la autoadministración de la droga. Por ello, los receptores 5-HT_{1B} podrían poner un freno o incluso antagonizar los efectos reforzantes de la cocaína. Algunos autores han sugerido que podría ser que las personas con alteraciones funcionales en los receptores de la serotonina podrían tener una mayor susceptibilidad a la dependencia a la cocaína (Filip y col., 2005; Julien y col., 2008; Sora y col., 2001). Se ha podido observar estudiando animales sin el transportador de la dopamina y la serotonina que la cocaína podría inducir su poder reforzante actuando a través de los dos transportadores. Asimismo, tanto el transportador de la dopamina como el transportador de la serotonina podrían modular el componente reforzante de la cocaína en ausencia del otro transportador (Sora y col., 2001).

Por lo que se refiere al efecto de la cocaína sobre el sistema de neurotransmisión noradrenérgico, ésta ha demostrado tener unos efectos simpaticomiméticos indirectos muy marcados. La administración de cocaína induce la activación de la rama simpática del sistema nervioso autónomo, ya que al inhibir la recaptación de noradrenalina, ésta aumenta a nivel sináptico. El uso de cocaína, por tanto, genera patentes aumentos en la tasa cardiorespiratoria provocando vasoconstricción con aumento de la presión arterial. Asimismo, esta droga puede inducir modificaciones de la temperatura corporal, sudoración, temblores y convulsiones, dilatación de las pupilas, etc.

De forma adicional, también se ha demostrado que la cocaína es capaz de bloquear los canales de Na^+ dependientes de voltaje, alterando la conducción del potencial de acción. De esta forma, la cocaína puede inhibir la transmisión neuronal lo cual derivaría en propiedades anestésicas de ámbito local. No obstante debido a la alta peligrosidad de la adicción y la marcada toxicidad de la cocaína no se utiliza como anestésico local. Otros anestésicos con un perfil parecido pero con diferentes propiedades farmacocinéticas que facilitan su uso en la terapéutica son: la lidocaína, la procaína, la benzocaína, la escandicaína, etc.

3. Anfetaminas.

Las anfetaminas son un grupo de sustancias que estructuralmente tienen propiedades comunes y funcionalmente producen una variedad de efectos claramente diferenciables tanto en el sistema nervioso central como en el sistema nervioso autónomo. En argot se suelen conocer como *speed*, *dexedrina*, *píldoras de adelgazamiento*, *anfetás*, *bennies*, *dexies*, etc.



Estructura química de la anfetamina, la metanfetamina y el metilfenidato (derivado piperidínico de la anfetamina utilizado en la terapéutica del trastorno de déficit de atención con hiperactividad).

Los efectos de la anfetamina o de su isómero dextroanfetamina son muy comparables a los de la cocaína. Otros derivados como la metanfetamina (N-metil-anfetamina) o la 3,4-metilenedioximetanfetamina (MDMA o éxtasis) tienen efectos más potentes y más tóxicos, tal como se verá en el próximo apartado.

La efedrina es una sustancia que se ha utilizado con diferentes indicaciones terapéuticas. Por ejemplo, en anestesia se ha utilizado como fármaco para incrementar la presión sanguínea. Esta sustancia, ha sido ampliamente utilizada en medicina natural como energizante y sustancia para promover pérdidas de peso. No obstante, debido principalmente a que puede tener graves efectos tóxicos (incluso letales) si se combina con metilxantinas, como la cafeína, su uso fue decayendo de forma paulatina. La efedrina actúa potenciando transitoriamente la liberación de adrenalina corporal, lo cual induce aumentos de la presión sanguínea y del ritmo cardíaco.

Los derivados sintéticos de la efedrina (anfetaminas) aparecieron en la sociedad norteamericana hacia 1930, recetados para contrarrestar los efectos de los sedantes. Con posterioridad, se usaron para tratar las congestiones nasales, el mareo, la obesidad, la hipotensión, la adicción a la morfina, el tabaquismo, la dependencia a la cafeína, la esquizofrenia y la depresión. Durante la segunda guerra mundial, las anfetaminas se utilizaron para aumentar el rendimiento de los soldados y para contrarrestar la fatiga del combate. En los años 40, estas drogas fueron objeto de abuso por personas que querían mantener su rendimiento y su estado de alerta de forma continuada. De esta forma, estudiantes universitarios, taxistas, conductores de camiones, etc.,

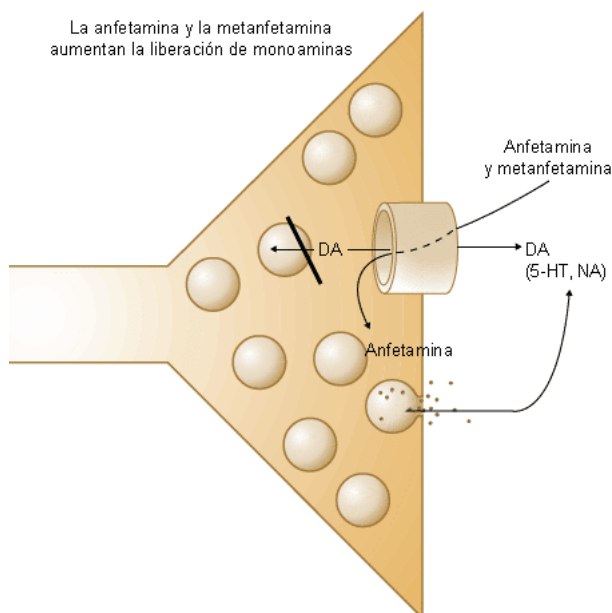
abusaron de una forma drástica de estas sustancias. En los años 60, las anfetaminas se utilizaron junto con diferentes programas de adelgazamiento, debido a sus efectos anorexígenos. A finales de esa década, el patrón de abuso de las anfetaminas cambió con la aparición de formas inyectables. Actualmente, se utilizan para tratar el trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH) y la narcolepsia.

En definitiva, la anfetamina, la dextroanfetamina y la metanfetamina son sustancias que se han utilizado en diferentes contextos y situaciones que van desde un ámbito clínico hasta un uso puramente recreacional. Se trata de sustancias que son proclives a un uso compulsivo de las mismas. La tolerancia a las anfetaminas se desarrolla de forma rápida, de modo que los usuarios necesitan dosis más altas para mantener los efectos positivos y euforizantes de la droga. Algunos autores sugieren que la rápida tolerancia que experimentan estas sustancias a los efectos positivos podría estar relacionada con las consecuencias sobre las alteraciones del estado de ánimo y de la aparición de patrones psicológicos en el sujeto tras un consumo a largo plazo (Poulton, 2006). Cuando se interrumpe el consumo, la persona suele experimentar un síndrome de abstinencia caracterizado por un aumento de la tendencia a dormirse y un incremento del apetito. Algunas evidencias sugieren que adictos que siguen un patrón discontinuo de consumo podrán desarrollar un cuadro de sintomatología depresiva severa e incluso presentar conductas de ideación suicida. También se ha podido comprobar que la sintomatología paranoide podría persistir durante la retirada de la droga, no obstante no se desarrolla como consecuencia directa.

3.1 Efectos farmacológicos.

En general, podemos decir que las anfetaminas previenen la fatiga, aumentan el estado de alerta, provocan privación de sueño y suprimen el apetito. Tanto la anfetamina como la metanfetamina son drogas estimulantes psicomotoras con un perfil simpaticomimético indirecto.

Aunque también actúan sobre otras monoaminas (serotonina), las anfetaminas ejercen sus principales efectos farmacológicos centrales y periféricos al inducir la liberación de noradrenalina y dopamina de los terminales presinápticos (tal como veremos en el próximo apartado).

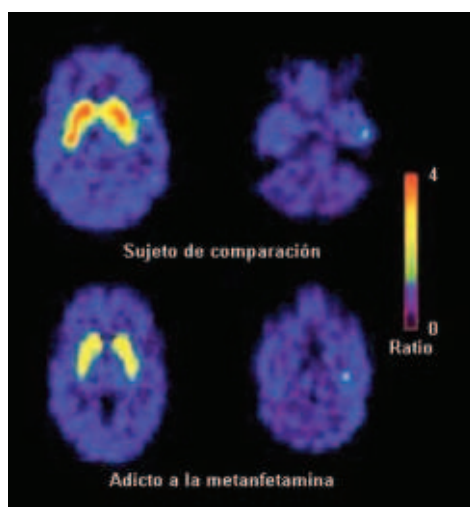


Las drogas psicoestimulantes como las anfetaminas aumentan los niveles de dopamina sinéptica. Las anfetaminas entran en las neuronas dopaminérgicas a través del transportador de la dopamina (DAT) e interactúan intracelularmente con el transportador vesicular de monoaminas (VMAT) para liberar la dopamina en el terminal presináptico. La dopamina es, entonces, transportada de forma inversa fuera de la neurona al espacio sináptico a través del DAT.

Un aspecto muy importante a tener presente es que las respuestas farmacológicas a las anfetaminas varían en función de la vía de administración, la dosis utilizada y la sustancia específica. Por ejemplo, la dextroanfetamina es unas cuatro veces más potente que la anfetamina, mientras que la metanfetamina es la más potente de las tres. Farmacocinéticamente, existen múltiples diferencias en relación al tipo de droga. Por ejemplo, la forma fumable de la metanfetamina (comúnmente denominada *ice*), se absorbe rápidamente a través de los pulmones y las membranas mucosas llegando a ser tan rápida su absorción como cuando se administra de forma intravenosa. Además esta sustancia tiene una acción persistente e intensa con una vida media extremadamente larga en comparación a otras anfetaminas.

En relación al uso en función de la dosis, las dosis altas suelen administrarse de forma intravenosa y las dosis bajas de forma oral. A dosis bajas, los metabolitos son excretados en la orina y detectados hasta 48 después de su consumo. A bajas dosis, estas sustancias inducen un patrón general de respuesta que predispone posteriormente al cuerpo a un estado de alerta. Periféricamente, este patrón inicial se caracteriza por una modificación de la tasa cardíaca, una relajación de la musculatura bronquial y un aumento de la presión sanguínea. Centralmente, los efectos de las bajas dosis se relacionan con la inducción de una sensación de euforia y de

elevación del estado del ánimo acompañada de una estimulación psicomotora, un aumento del habla, un incremento de la alerta, un estado de claridad mental, una reducción de la fatiga y una pérdida de apetito. A veces este cuadro se corea por un intenso sentimiento de poder. Tanto cognitivamente como físicamente se potencia la ejecución de diferentes tareas, perdiendo precisión y exactitud en algunos aspectos. A dosis moderadas, las anfetaminas además de producir los efectos anteriormente comentados, estos pueden ir acompañados de temblores, efectos sobre la respiración, agitación, insomnio, gran incremento de la actividad motora del sujeto, etc. Por su parte, un uso crónico (que suele implicar dosis altas), genera la aparición de conductas estereotípicas como actos repetitivos, explosiones repentinas de agresividad, episodios de violencia, desilusiones paranoides, anorexia severa, etc. A largo plazo, las anfetaminas producen la aparición de condiciones mentales anormales, pérdida severa de peso, problemas de piel, psicosis, etc., deteriorando la mayoría de los aspectos significativos de la vida del sujeto.

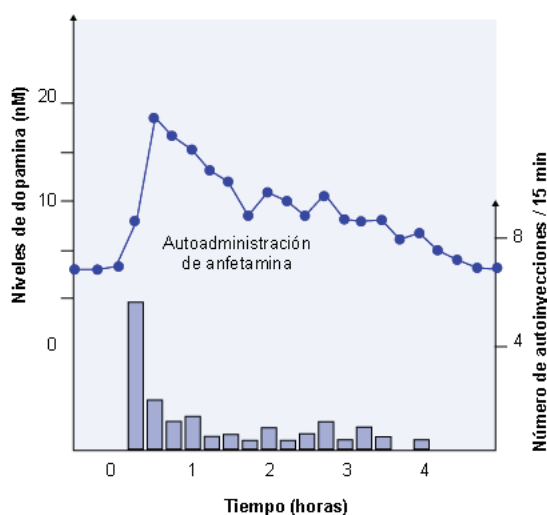


Uso de la tomografía de emisión de positrones para evaluar el porcentaje de receptores dopaminérgicos de un sujeto adicto a las anfetaminas en comparación con un sujeto control. El adicto a la metanfetamina muestra una menor cantidad de algunos subtipos de receptores de la dopamina en diferentes regiones cerebrales.

3.2 Mecanismo de acción.

La administración de anfetamina produce un aumento de las concentraciones extracelulares de dopamina en el núcleo accumbens. Se ha podido comprobar que la liberación de dopamina producida por las anfetaminas aumenta

la cantidad de este neurotransmisor disponible en el espacio sináptico (para poderse unir con los receptores postsinápticos) en mayor grado que la propia cocaína. Las anfetaminas entran en las neuronas dopaminérgicas a través del transportador de la dopamina (DAT) e interactúan intracelularmente con el transportador vesicular de monoaminas (VMAT) para liberar la dopamina en el terminal presináptico. La dopamina es, entonces, transportada de forma inversa fuera de la neurona al espacio sináptico a través del DAT. Se ha podido comprobar que ratones *knock-outs* que carecen de DAT son incapaces de responder a los efectos estimulantes de la administración de anfetamina. Diferentes estudios han mostrado que las lesiones selectivas de las vías dopaminérgicas mesolímbicas o el bloqueo de los receptores de dopamina reducen la autoadministración de estas sustancias estimulantes por parte de los animales experimentales. Mediante el uso de tomografía de emisión de positrones se ha podido comprobar que los efectos reforzantes de la anfetamina correlacionan con incrementos en las concentraciones de dopamina en regiones límbicas y en la activación del subtipo de receptor D_2 para la dopamina. Tanto la destrucción de los terminales dopaminérgicos del núcleo accumbens como su lesión interfieren con los efectos reforzantes de la anfetamina. El uso crónico de anfetamina produce cambios a largo plazo en el funcionamiento del DAT y en los niveles del receptor D_2 .



Estudio mediante microdiálisis de los niveles de dopamina en el núcleo accumbens de la rata. A medida que se aumenta la autoadministración de la droga (anfetamina) se incrementan los niveles de la sustancia transmisora.

El aumento de la actividad psicomotora y la estimulación conductual que producen, parecen estar producidas por la activación de los receptores dopaminérgicos en el sistema mesolímbico (incluyendo, fundamentalmente, al núcleo

accumbens). Los patrones de conducta estereotipada que producen altas dosis de anfetaminas parecen implicar a las neuronas dopaminérgicas del estriado dorsal. Recientemente, algunos autores han sugerido que los neuropéptidos CART estarían implicados en las acciones reforzantes de las anfetaminas (Jaworski y Jones, 2006). Hemos de tener presente que aunque su acción preferencial es sobre la dopamina también se unen a los transportadores de otras monoaminas (serotonina y noradrenalina). Además, parece ser que a dosis muy elevadas, las anfetaminas podrían inhibir a la Monoaminoxidasa A (MAO_A). La MAO_A es un enzima que degrada monoaminas (serotonina y noradrenalina, predominantemente).

3.3 Neurotoxicidad y efectos cognitivos.

Desde un punto de vista cognitivo, dosis bajas y continuadas (como las dosis y patrones de administración que se utilizan en el tratamiento del TDAH con metilfenidato), pueden facilitar el procesamiento de la información cognitiva, el lenguaje, la atención, la concentración y la ejecución psicomotora. No obstante, dosis altas de sustancias como la metanfetamina se asocian a déficits neuropsicológicos y a deterioros cognitivos severos (Nordahl y col., 2003). Hay adictos que pueden llegar a ingerir dosis muy altas de anfetaminas, debido a la tolerancia producida. En estos casos el desgaste físico y el deterioro mental suele ser muy acusado.

En el caso de la metanfetamina, numerosas evidencias experimentales ponen de manifiesto que su uso a largo plazo genera deterioros funcionales y estructurales en los sistemas dopaminérgicos en el estriado dorsal y ventral y en la corteza prefrontal. Estas alteraciones parecen estar relacionadas con la persistencia de la sintomatología psicológica asociada al consumo a largo plazo de metanfetamina. Nos encontramos delante de un cuadro que aglutina un estado crónico psicológico con alteraciones estructurales y funcionales en el sistema nervioso. Además, diferentes trabajos han mostrado que el uso continuado de metanfetaminas puede generar problemas motores persistentes, disfunciones frontales (disfunciones ejecutivas, atencionales, etc), disfunciones sexuales y alteraciones muy importantes del estado de ánimo (depresión). Algunos trabajos han asociado determinados mecanismos moleculares (estrés oxidativo, inducción de cascadas apoptóticas, alteraciones mitocondriales, etc.) subyacentes a la persistencia de los trastornos que producen estas sustancias (Yamamoto y Bankson, 2006). Larsen y colaboradores (2002) han sugerido que el uso de metanfetamina induce una redistribución de la dopamina desde las vesículas de almacenamiento presináptico hasta el citoplasma de la neurona, donde la dopamina puede ser oxidada produciendo una cascada molecular que induce a los mecanismos de neurotoxicidad.

Estos autores han encontrado que la metanfetamina promueve la síntesis de dopamina a través de la regulación a la alza de la actividad del enzima tiroxina hidroxilasa. Esta activación genera aumentos importantes de los niveles de dopamina en el citoplasma y promueve la formación de gránulos autotóxicos en los terminales y somas de las neuronas dopaminérgicas. Según estos autores la neurotoxicidad causada por el consumo de metanfetamina sobreviene de la inducción de una vía celular específica que es activada cuando la dopamina no puede ser almacenada de forma efectiva en las vesículas sinápticas, de manera que se produce un estrés neuronal, con la consecuente neurodegeneración.

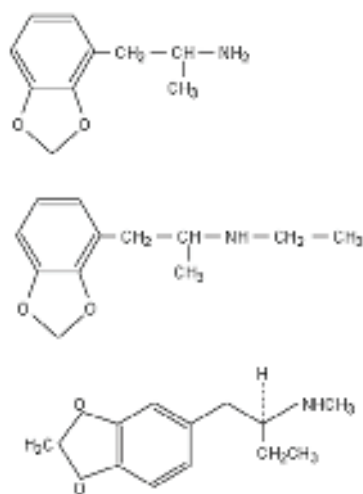
Estudios	Neurotoxicidad por metanfetamina
Sato y col., 1992	Muerte neuronal (neuronas serotoninérgicas y dopaminérgicas).
Ernst y col., 2000	Alteraciones metabólicas en la corteza frontal y en los ganglios basales.
Volkow y col., 2001	Alteraciones en la función del transportador de la dopamina en los ganglios basales. Reducción del metabolismo de la glucosa en los ganglios basales. Reducción en el número de receptores D ₂ . Reducción del metabolismo cerebral en regiones inervadas por fibras dopaminérgicas.
Iyo y col., 2004	Alteraciones en el transportador de la dopamina.
Wang y col., 2004	Disminución del metabolismo de la glucosa en el estriado dorsal y ventral y cambios a largo plazo en la actividad de las neuronas dopaminérgicas.
Barr y col., 2006	Toxicidad anatómica en varias regiones del sistema límbico (reducción del tamaño del hipocampo), alteraciones en la sustancia gris y blanca, cambios en las fibras comisurales (cuerpo calloso), cambios en el flujo sanguíneo metabólico, reducciones en los niveles de transportadores presinápticos de dopamina y serotonina
Sekine y col., 2006	Reducción en la densidad y funcionamiento del transportador de la dopamina en los ganglios basales, el núcleo accumbens y la corteza frontal.
Bowyer y col., 2007	Cambios persistentes en la expresión de genes relacionados con mecanismos de plasticidad sináptica en la corteza parietal.
Salo y col., 2007	Reducción de la viabilidad funcional de las neuronas dopaminérgicas.

Principales estudios que han encontrado efectos neurotóxicos después del consumo de metanfetaminas.

4. Alucinógenos con perfil catecolaminérgico.

Dentro de las sustancias alucinógenas (psicodélicas)²⁶ nos podemos encontrar cinco grupos claramente diferenciados: (1) sustancias anticolinérgicas, (2) sustancias con perfil catecolaminérgico, (3) sustancias con perfil serotoninérgico, (4) sustancias antagonistas del receptor NMDA del glutamato y (5) sustancias agonistas del receptor de opiáceos κ . En capítulos posteriores se hará una descripción detallada de estas familias. No obstante, debido a que la estructura química de las sustancias de la segunda familia es muy parecida a la estructura de las anfetaminas se describirán en este punto.

Se trata de un grupo de drogas que estructuralmente son similares tanto a las anfetaminas como a las catecolaminas y su mecanismo de acción, por lo tanto, implicará a los sistemas noradrenérgico y dopaminérgico (en algunos casos, también a otras monaminas como la serotonina). Se trata de drogas de diseño en tanto que químicamente se pueden variar sus efectos modificando ligeramente su estructura. Por ejemplo, la adición de grupos $-\text{OCH}_3$ parece conferir las propiedades psicodélicas de estas sustancias. Existen diferentes sustancias con este perfil que son objeto de uso: MDMA (éxtasis), MDA, MDE, MMDA, DMA, DOM, AMT, 5-MeO-DIPT, TMA etc.



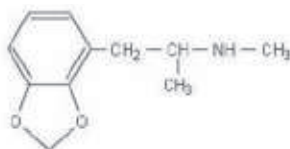
Estructura química de la MDA (3,4-metilendioxi-metanfetamina), la MDEA (N-etil-3,4-metilendioxi-anfetamina) y la MBDB (N-metil-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-2-butanamina).

26. Algunos autores (por ejemplo, Julien y col., 2008) prefieren usar el término psicodélico para englobar a estas sustancias, en lugar de alucinógeno, ya que proporciona una mayor flexibilidad de clasificación en relación a las alucinaciones, las alteraciones en la percepción sensorial, la inducción de estados psicóticos y de estados entactógenos, etc.

Estas sustancias tienen efectos psicoestimulantes parecidos a los de las anfetaminas (Kalant, 2001). Por ello, este tipo de drogas psicodélicas pueden aumentar el estado de arousal sexual, generar agitación psicomotora, aumentar la energía y el estado de alerta, etc. También provocan un aumento en la actividad de la rama simpática del sistema nervioso autónomo, provocando sudoración, aumento de la temperatura corporal, etc. Del mismo modo, se ha podido comprobar que también incrementan la sociabilidad y la empatía, por ello en algunas clasificaciones las podemos encontrar como drogas entactógenas. Existen evidencias que sugieren que dichos efectos podrían estar mediados por su actuación sobre las neuronas dopaminérgicas. No obstante, sus acciones psicodélicas (efectos parecidos a los producidos por el LSD) parecen estar mediadas por un aumento de la neurotransmisión serotoninérgica. Algunos autores sugieren que este efecto probablemente se produzca por su actuación como agonistas de los receptores postsinápticos 5-HT_{2A} (Julien y col., 2008). En definitiva, la combinación de sus acciones sobre los sistemas de neurotransmisión serotoninérgico y catecolaminérgico (una compleja interacción entre la dopamina y la serotonina) posiciona a estas sustancias en una situación intermedia entre los estimulantes y los alucinógenos.

4.1 MDMA (3,4-metilenedioximetanfetamina).

El MDMA (3,4-metilenedioximetanfetamina) o xtasis es un potente liberador de serotonina y su uso crónico de esta sustancia puede causar la depleción de monoaminas. Es una droga de diseño que en argot suele conocerse como speed, meth, met, tiza, chalk, hielo (ice), cristal (crystal), arranque (crank), vidrio (glass), etc.

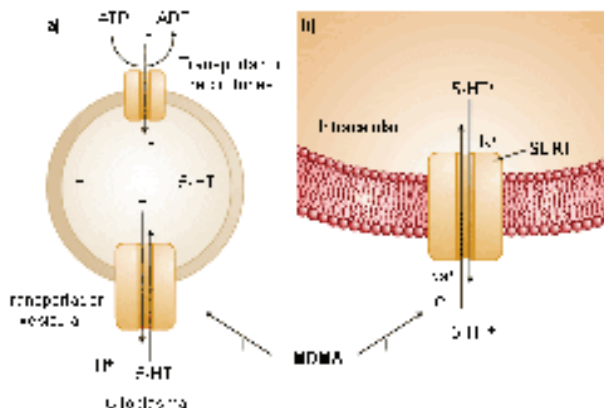


Estructura química del MDMA (3,4-metilenedioximetanfetamina) o xtasis y la presentación habitual en forma de “pastillas”.

Continuamente en el mercado ilegal van surgiendo diferentes sustancias de diseño con una estructura química parecida al MDMA, sobre todo para burlar los vacíos legales que no reconocen las nuevas sustancias sintetizadas en el listado de estupefacientes ilegales. Algunas de estas sustancias son: el Blue Mystic (2,5-dimetoxi-4-propiltiofenetilamina), el 2C-T-7, el T7, el 2C-B (4-bromo-2,5-dimetoxifenetilamina), el 2s, el Nexus, el Bromo, el Venus, el Spectrum, etc.

El MDMA es una droga sintética (sintetizada por los laboratorios *Merck*) muy relacionada desde un punto de vista estructural con la metanfetamina y la mescalina. Atraviesa con facilidad la BHE, teniendo una vida media de unas 8 horas. En dosis

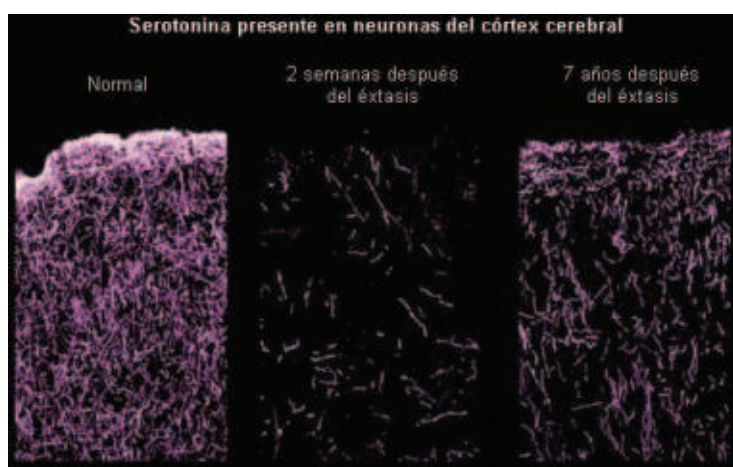
altas, se acumula con gran rapidez en el tejido nervioso. Su metabolización es hepática, principalmente a través del sistema del citocromo P450 (CYP2D6). Se trata de una sustancia que a dosis bajas predominan los efectos psicoestimulantes, mientras que a medida que se incrementa la dosis subyugan los efectos psicodélicos. Se trata de una sustancia con alto poder reforzante, ya que en diferentes modelos animales se ha encontrado un alto patrón de autoadministración. Su perfil de efectos farmacológicos incluiría 4 bloques claramente diferenciados: (1) activación psicomotora, (2) aumento de la actividad del sistema nervioso simpático, (3) efectos psicodélicos relacionados con alteraciones de la percepción y sentimientos de despersonalización, (4) sociabilidad y empatía. Un consumo agudo de esta sustancia puede producir severos aumentos de la temperatura corporal, desorientación, taquicardia, rigidez, disminución de la sensación de hambre, náuseas, dolor de cabeza, tensión y dolor muscular, movimientos incontrolados y convulsiones, dilatación pupilar, afectaciones musculoesqueléticas, fallo hepático, arritmias e incluso la muerte (Duffy y Ferguson, 2007; Hall y Henry, 2006). En relación a los aumentos de temperatura, el MDMA se encuentra asociado al síndrome denominado hipertermia maligna. Se trata de una afección que induce un hipermetabolismo desatado por la alteración aguda del equilibrio del calcio en el sarcoplasma de la célula muscular como resultado de la administración del MDMA. Una forma de bloquear el efecto es administrando dantroleno (Duffy y Ferguson, 2007).



En general, el MDMA se une a las proteínas transportadoras de la serotonina y la dopamina, inactivándolas y haciendo que funcionen en sentido contrario. No obstante, el mecanismo de acción específico y los efectos sobre la toxicidad neuronal parecen implicar procesos más complejos. Lo primero que se tiene que tener presente es que el MDMA induce una liberación aguda de serotonina y dopamina (existen evidencias que sugieren una afectación también sobre la noradrenalina). Esta liberación es seguida de una depleción de los almacenes intracelulares de serotonina (en el terminal presináptico, al bloquear el transportador vesicular se afecta al gradiente de protones a través de la membrana vesicular, de forma que el aumento en los niveles intracelulares del neurotransmisor favorece que el recaptador actúe en sentido contrario). La serotonina liberada activa los receptores serotoninérgicos postsinápticos localizados en interneuronas gabaérgicas, provocando una reducción de la neurotransmisión gabaérgica y un incremento de la liberación y síntesis dopaminérgica. Las cantidades excesivas de dopamina son transportadas en los terminales nerviosos serotoninérgicos. La dopamina, por tanto, es degradada por la MAO localizada en los terminales. La degradación de la dopamina genera radicales libres y una degeneración selectiva de los axones serotoninérgicos y de las proteínas transportadoras. *SERT*: transportador de la serotonina (5-HT).

Asimismo, los efectos agudos tambi n pueden incluir alteraciones perceptivas, sensaci n de despersonalizaci n, ansiedad, ataques de p nico, *flashbacks*, etc.

Diferentes estudios animales han mostrado que la administraci n tanto de metanfetamina como de MDMA pueden destruir las c lulas serotonin rgicas.

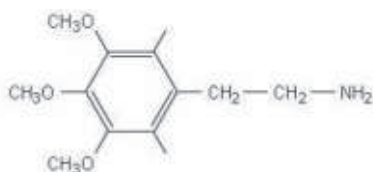


Un tratamiento con dos dosis de MDMA a lo largo de cuatro d as induce una degeneraci n de las neuronas serotonin rgicas de la corteza cerebral. Este efecto se mantiene siete a os despu s del consumo de la droga.

Existen evidencias experimentales muy recientes que sugieren un alto riesgo de da o cerebral adulto debido a la exposici n temprana a MDMA. As , se ha demostrado que la exposici n durante el desarrollo al MDMA provoca una regulaci n a la baja de los procesos de neurog nesis en el hipocampo de ratones adultos (Cho y col., 2008). Concretamente, han demostrado estos autores que la exposici n durante el desarrollo al MDMA puede inducir una reducci n dr stica de la proliferaci n y la supervivencia de neuronas reci n nacidas en el giro dentado de un cerebro adulto. Reneman y colaboradores (2001) han verificado los efectos neurot xicos de esta droga sobre las neuronas serotonin rgicas, advirtiendo la mayor susceptibilidad de las mujeres. Desde un punto de vista cognitivo, se ha podido comprobar que los efectos del MDMA sobre diferentes funciones (deterioros en la memoria, alteraciones de la toma de decisiones, dificultades de atenci n, etc.) perduran a muy largo plazo (Reneman y col., 2001; Thomasius y col., 2005). Hay autores que han sugerido que algunos de los metabolitos del MDMA podr an ser los responsables de los efectos neurot xicos de esta sustancia. Uno de los candidatos estudiados ha sido la metilendioxi-anfetamina (MDA).

4.2 Mescalina.

La trimetoxifeniletamina o mescalina es un alcaloide de origen vegetal obtenido del Peyote (*Lophophora williamsii*)²⁷ y de algunas cactáceas como el San Pedro (*Trichocereus pachanoi*).



Formula química de la mescalina ($C_{11}H_{17}NO_3$).

La mescalina tiene una estructura química muy parecida a la noradrenalina y la anfetamina, con lo cual su uso produce una fuerte activación de la rama simpática del sistema nervioso autónomo. En los últimos años se han sintetizado variedades químicas de la mescalina en función de la adición de grupos metoxi ($-OCH_3$) en sus anillos de benceno. La metoxilación del anillo de benceno parece proporcionar las propiedades psicodélicas de estas sustancias. Algunos autores sugieren que la metoxilación aumenta su afinidad como agonista completo del subtipo de receptor de la serotonina 5-HT_{2A} (Julien y col., 2008).

La mescalina se suele ingerir por vía oral alcanzando importantes concentraciones en el tejido nervioso a la hora después de su administración. Se trata de un alcaloide que no parece formar metabolitos antes de su excreción. Unas 4 horas después de su ingesta produce un estado agudo psicotomimético con efectos prominentes sobre el sistema visual (Julien y col., 2008). Una sola dosis puede tener efectos que persistan 10 horas después de su uso inicial. Sus efectos se caracterizan por la aparición de dos bloques claramente diferenciados: (1) por un lado aparece una amalgama de efectos relacionados con la activación simpática y psicomotora, que incluyen la inducción de ansiedad, hiperreflexia de las extremidades, temblores y diferentes efectos simpaticomiméticos, y (2) por otro lado, aparecen distorsiones en la percepción del espacio, del tiempo y de los colores y alucinaciones visuales relacionadas con la aparición de animales, formas geométricas, luces brillantes de colores, personas, etc, además de surgir determinados efectos psíquicos de naturaleza indeterminada.

Se ha podido comprobar mediante la implementación de técnicas de neuroimagen funcional, que la mescalina genera un patrón de hipofrontalidad con predominancia del hemisferio derecho (Fickensenscher y col., 2006).

27. Fue aislada del peyote por primera vez en 1896.

5. Metilxantinas.

Las metilxantinas son alcaloides de tipo vegetal. Se pueden encontrar principalmente en la planta del café (*Coffea arabica*), en el rbol del cacao (*Theobroma cacao* L.) y en la planta del t  (*Camellia sinensis*)²⁸. Las principales metilxantinas son la cafeína (1,3,7-trimetilxantina), la teobromina (3,7-dimetilxantina) y la teofilina (1,3-dimetilxantina). Las metilxantinas tienen en común diferentes indicaciones de interés clínico, tales como la estimulación del sistema nervioso central, la relajación del músculo liso, sobre todo a nivel bronquial, y la diéresis. Entre las metilxantinas, la teofilina parece ser la que genera unos efectos psicoestimulantes más potentes, le sigue la cafeína y por ltimo la teobromina. Dado que la mayoría de estudios en relación a la adicción se han centrado en la cafeína, se presentarán a continuación sus principales características.



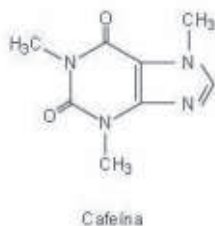
Planta del café (*Coffea arabica*)

5.1 Cafeína.

La cafeína es una de las metilxantinas más consumidas, ya que puede encontrarse en el café, en el t , en una taza de chocolate, en la hierba mate, etc. En general, la cafeína se encuentra en las semillas, hojas, y frutos de más de 50 especies vegetales, en las que suele actuar como un repelente natural de insectos ya que los paraliza y mata cuando intentan alimentarse de stas. El contenido medio de una taza de café ronda los 100 miligramos de cafeína, mientras que

28. Estas sustancias se pueden encontrar en las semillas, hojas, y frutos de centenares de plantas.

una taza de té puede tener la mitad. Todos somos conscientes de las propiedades organolépticas del café.



Fórmula química de la cafeína ($C_8H_{10}N_4O_2$). Nombre sistemático: 1,3,7-trimetilxantina o 3,7-dihidro-1,3,7-trimetil-1H-purina-2,6-diona.

En relación a la farmacología de las metilxantinas, estas ejercen diferentes efectos sobre diversos sistemas de nuestro organismo. Se ha podido comprobar que la cafeína es un psicoestimulante que aumenta el estado de alerta, generando una sensación de competencia intelectual y física. En general, la administración de cafeína a bajas dosis afecta sobre el pensamiento tornándolo claro y fluido, reduce la fatiga y retrasa el sueño. El consumo de dosis moderadas de cafeína durante el trabajo intelectual hace que éste se pueda llevar a cabo de una forma sostenida durante periodos prolongados de tiempo. No obstante, a dosis elevadas esta metilxantina puede convertirse en una sustancia ansiogénica y provocar insomnio, agitación, temblores, alteraciones respiratorias, etc²⁹. Además de los efectos sobre el sistema nervioso también actúa sobre los sistemas respiratorio, gastrointestinal, renal y cardíaco. La cafeína genera una relajación de los bronquios, lo cual le proporciona un efecto antiasmático. A nivel del sistema gastrointestinal, la cafeína aumenta la secreción de ácido gástrico. Dosis muy altas de esta metilxantina pueden generar diarrea. En relación al sistema renal y de excreción de orina, han quedado ampliamente mostrado sus efectos diuréticos. Por lo que se refiere al sistema cardíaco y a la vasculatura, la cafeína tiene diferentes efectos. Se ha mostrado que la cafeína estimula ligeramente la acción cardíaca y dilata las arterias coronarias, lo cual proporciona más oxígeno al tejido cardíaco. A nivel de la vasculatura cerebral, los efectos de la cafeína son opuestos. La cafeína constricción la vasculatura reduciendo el flujo sanguíneo y la presión en el interior del cerebro. En la clínica se ha utilizado la cafeína para el tratamiento de diferentes afecciones: tratamiento de la migraña, paliación de dolores de cabeza, como analgésico con otros principios activos (como la aspirina), tratamiento del asma y la narcolepsia, etc. Dosis bajas de café parecen tener efectos beneficiosos para la salud, debido supuestamente a los antioxidantes encontrados en esta bebida. No obstante, se ha de tener pre-

29. Se ha estimado que la administración de 10 gramos de cafeína resulta letal para el ser humano. No obstante, para poder alcanzar dicha concentración deberíamos beber unas 100 tazas de café.

sente que en personas con problemas de ansiedad, la cafeína puede ser altamente perjudicial ya que sus propiedades farmacológicas pueden intensificarse en estas personas. Existe un síndrome clínico denominado *cafeinismo* producido por la sobredosis de cafeína y que se caracteriza por la presencia de un conjunto de síntomas periféricos que incluyen alteraciones gastrointestinales (diarrea, etc.), arritmias cardíacas, hipertensión, taquicardia, y de síntomas centrales relacionados con los efectos ansiogénicos de la cafeína, la inducción de insomnio, producción de cambios en el estado de ánimo y la aparición de agitación psicomotora, etc. La cafeína puede contribuir a la génesis de problemas de hipertensión al aumentar la presión sanguínea en personas propensas a la tensión alta. Asimismo, existen estudios que han mostrado que el café sin filtrar puede asociarse con aumentos del colesterol sanguíneo y con un incremento del riesgo de trastornos arteriales (Cornelis y El-Sohemy, 2007). No obstante, recientemente se ha mostrado que un café al día puede reducir el riesgo de Alzheimer (Chen y col., 2008). Estos autores han mostrado que una dosis diaria de cafeína bloquea los efectos disruptivos de los niveles altos de colesterol relacionados con la enfermedad de Alzheimer. Unos 100 miligramos diarios de cafeína (equivalente de una taza de café) podría proteger la barrera hematoencefálica del daño que produce una dieta alta en grasas. Según los autores, la cafeína protege a la barrera hematoencefálica dado que mantiene la expresión de ciertas proteínas de unión. Estas proteínas unen estrechamente las células de la barrera hematoencefálica evitando que ciertas moléculas la atraviesen y lleguen al sistema nervioso central.

El uso crónico de cafeína puede generar habituación y tolerancia. Un cese de su administración podría inducir un ligero síndrome de abstinencia caracterizado por cambios en el estado de ánimo, dolor de cabeza, fatiga, dificultad para concentrarse, ciertos déficits en tareas intelectuales y motoras, incluso *craving* por la droga, etc.

5.1.1 Farmacocinética.

En relación a las propiedades farmacocinéticas de la cafeína, cuando esta es ingerida de forma oral se absorbe rápida y completamente. A los 45 minutos de su ingesta es posible encontrar niveles significativos de cafeína en sangre. No obstante, el pico en plasma suele encontrarse a los 120 minutos aproximadamente. Se trata de una sustancia que se metaboliza hepáticamente antes de excretarse. Existen múltiples diferencias en relación a la vida media de esta sustancia. Hay casos en que esta puede encontrarse en torno a los 150 minutos mientras que en algunos casos puede extenderse hasta 10 horas (Magkos y Kavouras, 2005). Todos somos conscientes que a medida que envejecemos el café puede afectarnos durante más tiempo. Se ha podido comprobar que los efectos de la cafeína pueden alargarse en el tiempo en personas mayores, niños y embarazadas. En relación a los efectos de la cafeína durante el embarazo, hay

resultados parcialmente contradictorios. Algunos autores sugieren que resulta prudente limitar el consumo de café en mujeres embarazadas por debajo de los 300 miligramos por día (Hidgon y Frei, 2006).

La cafeína se metaboliza a nivel hepático mediante el CYP1A2, dando lugar a tres sustancias: la teofilina, la paraxantina y la teobromina. Los dos primeros metabolitos se comportan de forma similar a la cafeína mientras que el tercero difiere notablemente. Hemos de tener presente que el citocromo P450 1A2 (CYP1A2) es un miembro del sistema oxidasa de función mixta citocromo P450³⁰. La expresión de CYP1A2 parece inducirse por varios componentes de la dieta (Fontana y col., 1999). Se ha podido comprobar que es inhibida de forma potente por la fluoxetina, la fluvoxamina, la ciprofloxacina e inducida por el tabaco (Smith y col., 1999). En base a estos datos, no es de extrañar que personas que siguen un tratamiento con antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina como la fluoxetina, puedan presentar intolerancia a la cafeína al no poder metabolizarla de forma correcta, permitiendo que los niveles en plasma de esta sustancia persistan en el tiempo, pudiendo producir diferentes cuadros ansiosos. Dada la gran importancia que tiene el estrés y la ansiedad en la adicción y en los efectos farmacológicos de muchas sustancias de abuso, se profundizará en esta temática en los últimos capítulos del libro. Por otro lado, en relación con el metabolismo de la cafeína, un equipo de investigación encontró diferencias genéticas en este proceso que correlacionaban con los niveles basales de CYP1A2 (Cornelius y col., 2006). Parece ser que hay bebedores de café que lo metabolizan de forma rápida, mientras que otros lo hacen de forma mucho más lenta.

5.1.2 Mecanismo de acción.

Dentro de los psicoestimulantes, la cafeína y la nicotina son drogas estimulantes clasificadas como no simpaticomiméticas. La cafeína y las otras metilxantinas actúan sobre el sistema de neurotransmisión purinérgico. Hemos de tener presente que la mayor parte de las acciones de los sistemas purinérgicos son mediadas por la adenosina (sustancia que no se almacena en vesículas sinápticas) y el ATP (bifosfato de adenosina, que se almacena en vesículas sinápticas, desde donde es liberado; resulta frecuente su coliberación con acetilcolina o noradrenalina), unas sustancias que se distribuyen abundantemente por todo el sistema nervioso central. La adenosina produce sus efectos por medio de la interacción con el receptor purinérgico P_1 (receptor metabotrópico que en la mayor parte de los casos es presináptico). Existen varios subtipos del receptor P_1 : A_1 , A_{2A} , A_{2B} y A_3 . El efecto de la adenosina es inhibitorio, y lo consigue cerrando los canales de Ca^{2+} o estimulando la apertura de los de K^+ . En ambos casos, el resultado es una

30. Representa entre un 10 y 15% de la actividad citocromo P450 hepático.

hiperpolarización de la membrana, que, con motivo de la localización presináptica de los receptores P_1 , inhibir la liberación del neurotransmisor. La activación de estos receptores produce sedación, analgesia, actividad anticonvulsiva y protege las neuronas ante situaciones de excesiva activación. El ATP, por su parte, actúa sobre los receptores purinérgicos P_2 (P_{2X} y P_{2Y}). Su efecto es excitador. El receptor P_{2X} , es un receptor ionotrópico, por lo que el ATP producir una respuesta rápida. Su efecto es excitador, y parece que puede facilitar la liberación de glutamato. El receptor P_{2Y} , es metabotrópico, con lo cual su efecto es más lento. De igual forma, se trata de un efecto excitador, ya que aumenta los efectos postsinápticos del glutamato. Puede tener un papel importante en la modulación del aprendizaje y la memoria.

En definitiva, las metilxantinas actúan como antagonistas de los receptores de adenosina, concretamente su efecto parece dirigirse al subtipo A_1 . Hemos de tener presente que para que la cafeína pueda actuar al bloquear el sistema purinérgico de la adenosina, esto sólo debe ser posible en tanto que la adenosina tenga efectos tónicos (Magnos y Kavouras, 2005). Hoy sabemos, que la adenosina actúa como un neuromodulador, modificando la acción de diferentes sustancias neurotransmisoras en el sistema nervioso central. En tanto que en el sistema nervioso central no se han encontrado vías claramente diferenciadas para la adenosina, es de esperar que su acción sea más inespecífica sobre todo el sistema para inducir sus efectos anticonvulsivantes, sedativos y depresores. Se ha podido comprobar que la adenosina puede modificar la actividad de neuronas colinérgicas, dopaminérgicas, glutamatergicas y gabaérgicas. De este modo, el bloqueo de sus receptores puede provocar aumentos en el estado de alerta mental, aumentos del estado de arousal (ya que la adenosina limita la liberación de acetilcolina), etc. Diferentes trabajos han mostrado que el bloqueo de los receptores de adenosina que estimulan la actividad de las neuronas gabaérgicas que proyectan sobre el estriado ventral, aumentar a la actividad dopaminérgica. No obstante, la cafeína no aumenta la liberación de dopamina en el núcleo accumbens pero sí en la corteza prefrontal, por este motivo es lógico pensar que las propiedades reforzantes de la cafeína sean diferentes de otras sustancias psicoestimulantes que inducen la liberación de dopamina en el núcleo accumbens, como la cocaína o las anfetaminas.

6. Nicotina.

La nicotina es una amina orgánica encontrada en alta concentración en las hojas de la planta del tabaco (*Nicotiana tabacum*). Su nombre se debe, probablemente, al introductor del tabaco en Francia en 1560, Jean Nicot.

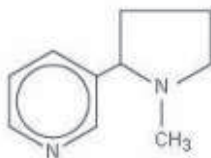


Planta del tabaco (*Nicotiana tabacum*).

La nicotina es sintetizada en las regiones de mayor actividad de las raíces de la planta, transportándose a través de la savia hasta alcanzar las hojas de la planta. Desde un punto de vista social la nicotina es una de las drogas más consumidas, junto con el alcohol y las metilxantinas. En general, es posible destacar que la nicotina es, posiblemente, una de las sustancias más adictivas.

6.1 Efectos farmacológicos.

La nicotina es el principal constituyente psicoactivo del tabaco, responsable de los efectos farmacológicos agudos del mismo y de la adicción que puede generar. No obstante, es necesario tener presente que al fumar un cigarro se liberan unos 4000 compuestos químicos que podrán explicar los diferentes efectos carcinogénicos del tabaco y los efectos perniciosos sobre los sistemas respiratorio y cardiovascular.



Formula química de la nicotina ($C_{10}H_{14}N_2$). Nombre químico: (S)-3-(1-metilpirrolidin-2-il) piridina.

Sus efectos farmacológicos son variados. Periféricamente, la nicotina puede aumentar la contractibilidad y ritmo cardíaco y subir la presión sanguínea.

nea. A nivel central, se ha podido comprobar que la administración de nicotina facilita los procesos de consolidación de la memoria, mejora la atención, aumenta la activación psicomotora, induce mejoras en la ejecución de tareas sensoriomotoras y potencia la ejecución del sujeto en diferentes tareas cognitivas (tareas de vigilancia y atención sostenida, tareas de procesamiento rápido de la información, etc.). Rose y colaboradores (2003). Han mostrado que la nicotina tiene efectos beneficiosos sobre la ejecución de tareas de memoria de trabajo. La administración de nicotina activa diferentes regiones cerebrales como la corteza frontal y cingulada y el locus coeruleus. Estas estructuras se encuentran implicadas en diferentes aspectos cognitivos como la memoria de trabajo y la atención, en diferentes aspectos motivacionales y emocionales, y en distintos aspectos relacionados con el alerta mental, la vigilancia y la activación conductual. Se ha podido comprobar que la administración de nicotina aumenta el flujo sanguíneo en estructuras críticas del procesamiento de la información reforzante y de los sistemas de arousal cerebral (Rose y col., 2003). De hecho, muchos fumadores antes de llevar a cabo tareas con alta carga atencional y de arousal suelen fumar un cigarro. Otros estudios han puesto de manifiesto que la exposición a estmulos asociados con el consumo de tabaco aumenta la actividad cerebral de regiones asociadas con la integración sensorial, las conductas compulsivas, la activación cortical inespecífica y la memoria declarativa (Brody y col., 2002). La nicotina parece actuar sobre las vías glutamatergicas que van de la corteza hacia el área tegmental ventral. Diferentes estudios han mostrado que la administración de esta amina puede inducir LTP en esta vía glutamatergica, sugiriéndose como un posible mecanismo subyacente a los efectos cognitivos de esta sustancia (Julien y col., 2008).

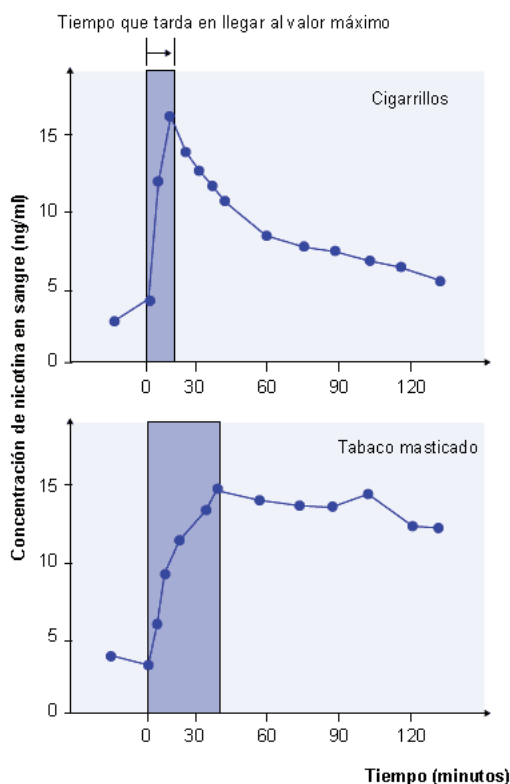
Numerosas evidencias experimentales han relacionado la activación de la ínsula y de la corteza prefrontal y orbitofrontal con el refuerzo y el aprendizaje relacionado con el refuerzo en el caso de la nicotina. Recientemente se ha puesto de manifiesto que pacientes que tienen la ínsula lesionada muestran una mayor facilidad para dejar de fumar y una menor persistencia del impulso a consumir tabaco. Además, a largo plazo presentan un bajo riesgo de recaídas (Naqvi y col., 2007). En definitiva, la nicotina genera una disminución de la ansiedad induciendo un leve estado de relajación. A este efecto se le ha de añadir su aumento de la atención y la concentración mental. Por ello, tenemos una combinación de efectos ansiolíticos y estimulantes.

Se ha encontrado una relación entre el uso de la nicotina y la depresión. Las propiedades antidepresivas de ésta se han asociado a su efecto sobre la serotonina y la dopamina (Glassman y col., 2001; Tosh y col., 2000). Autores como Fergusson y colaboradores (1996), han sugerido la existencia de una clara comorbilidad entre los trastornos depresivos y la dependencia a la nicotina.

Tal como veremos en el punto del mecanismo de acción de la nicotina, ésta produce una activación indirecta de las neuronas dopaminérgicas del mesencéfalo. Esta activación está relacionada con la potente acción reforzante de la nicotina, sobre todo en las fases iniciales del uso de la sustancia. Con un consumo continuado, las propiedades reforzantes de la nicotina van desapareciendo y su uso queda más vinculado a la evitación de los síntomas asociados a la retirada de la droga. Por otro lado, hay evidencias experimentales que han encontrado interacciones fisiológicas entre el sistema de la nicotina y otros sistemas endógenos relacionados con el refuerzo y la analgesia. De este modo, se ha encontrado una asociación entre el sistema de opioides y la adicción a la nicotina (McGehee, 2006). Asimismo, se ha podido comprobar que algunos de los efectos agudos y las respuestas motivacionales de la nicotina puede ser modulada por el sistema cannabinoide endógeno, lo cual sugiere una interacción fisiológica entre la nicotina y los sistemas cannabinoides (Gonzalez y col., 2002).

6.2 Farmacocinética.

La nicotina se metaboliza a nivel hepático mediante el CYP-2A6, dando lugar a su principal metabolito, la cotidina, para eliminarse por la orina. Ésta es uno de los metabolitos de la nicotina que más se ha estudiado, debido sobre todo a su vida media larga. Recientemente, se han estudiado otros metabolitos de la nicotina que podrían tener acciones sobre el sistema nervioso central. Hemos de tener presente que el citocromo P450 2A6 (CYP2A6) es un miembro del sistema oxidasa de función mixta citocromo P450. Se han identificado tres isoformas de la enzima. Algunos estudios sugieren que personas que presentan una variante del gen cuya expresión da lugar a la enzima parecen ser menos vulnerables a la adicción a la nicotina. La nicotina puede absorberse a través de diferentes localizaciones: a través de los pulmones, de la boca, de la piel, de la mucosa nasal, del tracto gastrointestinal, etc. Cuando una persona fuma un cigarrillo, la nicotina se absorbe principalmente a través de inhalación, lo que implica una rápida absorción y un rápido acceso al sistema nervioso del fumador. La nicotina desde el plasma no sólo llega al cerebro sino que también se distribuye por diferentes tejidos: bazo, riñón, hígado, etc.



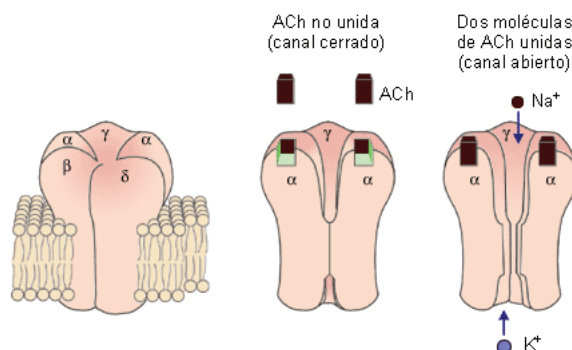
Análisis de la concentración de nicotina en sangre y representación del tiempo que tarda en llegar al pico máximo en función de si el tabaco es fumado o masticado..

Desde una perspectiva farmacocinética, se ha podido comprobar en fumadores que la vida media de la cafeína se acorta. No obstante, cuando cesa la administración de tabaco la vida media de la cafeína se alarga. Un metabolismo reducido de la cafeína puede resultar en un incremento de los niveles en plasma de la cafeína. Hemos de tener presente que en bebedores de grandes cantidades de café, si aumentamos los niveles en sangre de cafeína, ésta podría contribuir a los síntomas del síndrome de abstinencia a la nicotina, ya que la cafeína puede inducir o intensificar los trastornos de ansiedad, como el trastorno de pánico (Lambert y col., 2006).

6.3 Mecanismo de acción.

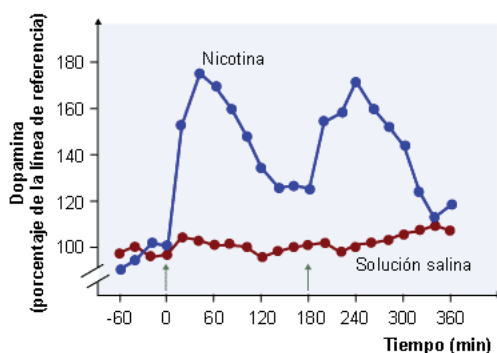
La nicotina actúa como un agonista de alta afinidad de los receptores nicotínicos de la acetilcolina. El receptor nicotínico es un receptor ionotrópico

formado por cinco subunidades que configuran un canal de Na^+/K^+ . Cuando se activa por la acetilcolina se produce un potencial postsináptico excitatorio. Se han caracterizado dos tipos de receptor nicotínico: el N_1 y el N_2 . El receptor nicotínico, además de poseer alta afinidad por la nicotina, es el receptor de la unión neuromuscular. También podemos encontrarlo en varias áreas del sistema nervioso central y en las sinapsis ganglionares del sistema nervioso autónomo. Recordemos que la acetilcolina es la principal sustancia transmisora del sistema nervioso periférico. Cuando se libera en la unión neuromuscular, estimula la contracción de los músculos y permite la realización de movimientos. En el sistema nervioso autónomo, la encontramos en las sinapsis ganglionares y postganglionares de la rama parasimpática. Los botones terminales colinérgicos se hallan por todo el cerebro. El origen de estos botones terminales (el soma de las neuronas) se encuentra, en general, en una de estas tres localizaciones: protuberancia, prosencéfalo basal, y área septal medial. El efecto de la ACh suele ser excitador. Las neuronas colinérgicas de la protuberancia son las responsables de la fase REM del sueño. Las del prosencéfalo basal, por su parte, participan en la activación de la corteza y facilitan el aprendizaje. Las neuronas colinérgicas del área septal medial modulan la activación de las neuronas del hipocampo, que es una estructura muy implicada en la formación de ciertos tipos de memoria.



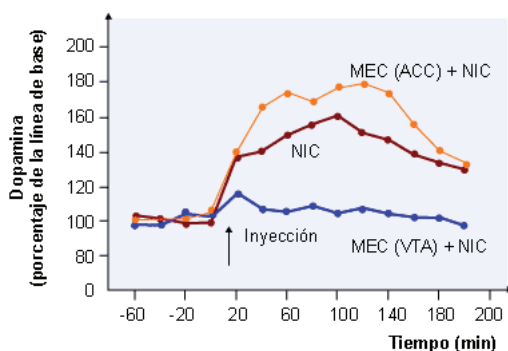
Receptor nicotínico de la acetilcolina. Este receptor ionotrópico está conformado por diferentes subunidades. Las subunidades α están relacionadas con el reconocimiento de la sustancia agonista, mientras que las β con la regulación. Algunas evidencias experimentales sugieren que la subunidad β_2 podría estar involucrada en el refuerzo. La ausencia de esta subunidad correlaciona con una menor liberación de dopamina en el núcleo accumbens.

En definitiva, la nicotina puede actuar a nivel periférico y a nivel central. En el sistema nervioso periférico, la nicotina puede inducir la liberación de adrenalina por medio de la estimulación de la médula de la glándula suprarrenal, también produce un aumento de la presión sanguínea y del ritmo cardíaco y tiene efectos sobre la secreción glandular y el tracto gastrointestinal. A nivel central, muchos receptores nicotínicos pueden localizarse presinápticamente en terminales dopaminérgicos, colinérgicos y de aminoácidos transmisores, facilitando la liberación de dichas sustancias.



En la gráfica se puede observar la comparativa de los niveles de dopamina en el núcleo accumbens en relación a la administración de nicotina o de suero fisiológico.

La nicotina actuando sobre los receptores colinérgicos de las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral puede producir liberación de dopamina en el núcleo accumbens y en el prosencéfalo. La nicotina también parece actuar sobre los terminales glutamatergicos que provienen de diferentes estructuras (por ejemplo, de la amígdala). De igual forma, esta sustancia también parece actuar sobre las neuronas que liberan péptidos de tipo opiáceo tanto sobre las interneuronas gárgicas del área tegmental ventral como sobre las propias neuronas del núcleo accumbens que reciben las proyecciones dopaminérgicas del área tegmental ventral. Estos efectos de la nicotina sobre el sistema de neurotransmisión dopaminérgico podrían explicar sus efectos altamente reforzantes. Se ha podido comprobar que las neuronas colinérgicas que proyectan sobre el área tegmental ventral tienen sus somas ubicados en el núcleo laterodorsal tegmental y en el núcleo pedunculopontino tegmental.



La mecamilamina (MEC) es un antagonista del receptor nicotínico de la acetilcolina. En la gráfica podemos observar la comparativa de los efectos de la inyección de MEC y nicotina (NIC) sobre la liberación de dopamina en el núcleo accumbens (ACC). Cuando se administra MEC más nicotina en el ACC, la MEC no es capaz de bloquear los efectos de la NIC sobre la liberación de dopamina. No obstante, cuando la MEC se administra en el área tegmental ventral (VTA) sí que bloquea los efectos de la nicotina sobre los niveles de dopamina en el ACC. A pesar de que tanto en el ACC como en el VTA se encuentren receptores nicotínicos, los críticos para producir el aumento de dopamina parecen ser los del VTA.

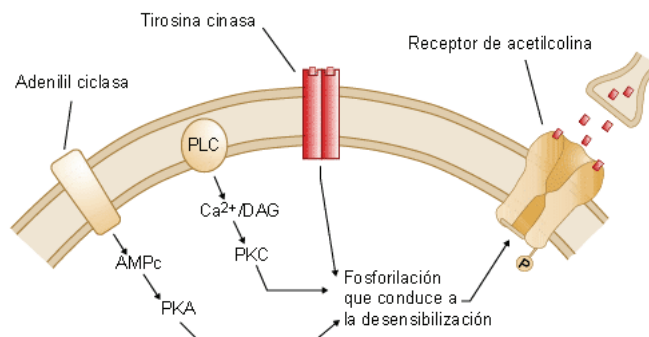
En definitiva, la nicotina incrementa los niveles de dopamina en el sistema mesolímbico. En concreto, su mecanismo de acción para aumentar la liberación de dopamina se basa en la activación de los receptores nicotínicos de la acetilcolina. En los cuerpos celulares del área tegmental ventral se encuentran localizados receptores nicotínicos y, tal como hemos visto hasta ahora, la activación de dichas neuronas permite la liberación de dopamina en el núcleo accumbens. La nicotina también puede actuar sobre las neuronas del área tegmental ventral de manera indirecta, alterando la actividad de otros neurotransmisores provenientes de proyecciones desde otras áreas más distales. El papel del sistema mesolímbico dopaminérgico sobre los efectos reforzantes de la nicotina se ha podido comprobar en diferentes estudios animales. Así, por ejemplo, el antagonismo o la destrucción del sistema dopaminérgico mesolímbico es capaz de bloquear la autoadministración de nicotina en diferentes modelos animales. De manera similar, la investigación en humanos sugiere una importante función de los mecanismos dopaminérgicos en la regulación de los efectos reforzantes de la nicotina. No obstante, evidencias recientes sugieren que la nicotina también parece producir su efecto reforzante actuando parcialmente a través de mecanismos no dopaminérgicos (Hyman y col., 2006). Por ejemplo, se ha visto en varios estudios que la administración de opiáceos reduce la conducta de fumar. Además, la administración de antagonistas para los receptores de opiáceos, como la naloxona, pueden precipitar los síntomas de retirada de la nicotina.

Recientemente se ha podido comprobar que las lesiones neonatales con 6-hidroxidopamina (6-OHDA) de la corteza frontal en ratas tienen efectos persistentes en la actividad motora, en el aprendizaje y en la autoadministración de nicotina (Rezvanian y col., 2008). Tal como hemos visto en diferentes capítulos, la innervación dopaminérgica de la corteza frontal es importante para una gran variedad de funciones cognitivas y para el control de la conducta. Las lesiones de las neuronas dopaminérgicas (mediante 6-OHDA) en ratas neonatas provocan una reducción significativa de la dopamina frontal sin tener efectos sobre los niveles de serotonina y noradrenalina en la corteza frontal. Se ha podido comprobar que la depleción dopaminérgica frontal aumenta los niveles de serotonina y noradrenalina en el núcleo accumbens. Rezvanian y colaboradores (2008) han mostrado con su estudio que las diferencias sexuales en la administración de nicotina (las hembras se autoadministran más nicotina que los machos) quedaban revertidas por la lesión de las neuronas dopaminérgicas frontales. Este estudio ha puesto de manifiesto que la dopamina cortical y los niveles de DOPAC frontales correlacionan con la autoadministración de nicotina en los animales lesionados pero no en los controles. Los niveles de serotonina y de 5HIAA frontales mostraron una correlación inversa con la autoadministración de nicotina en los animales lesionados pero no en los controles.

La nicotina también puede provocar un aumento de la liberación de acetilcolina, dicho incremento genera una activación inespecífica de la corteza (arousal). Esta liberación de acetilcolina junto con la facilitación de la neurotransmisión glutamatergica que produce la nicotina, serían las responsables

de la facilitación sobre los procesos de aprendizaje y memoria que produce esta sustancia.

Por otro lado, se ha podido comprobar que la administración de nicotina induce una activación rápida del receptor nicotínico seguida de un estado de desensibilización del mismo. Dicha desensibilización genera una pérdida de la posibilidad de respuesta de los receptores después de la estimulación continua de un agonista. Algunos teóricos sugieren que la desensibilización es un mecanismo molecular adaptativo para evitar la toxicidad de muchas sustancias que son administradas de forma repetitiva y prolongada (Julien y col., 2008). Se ha sugerido que la fosforilación es la que provoca la desensibilización del receptor. Algunos estudios han apuntado la posibilidad de que la desensibilización de los receptores nicotínicos genere, como mecanismo de compensación, una regulación a la alza de los receptores colinérgicos. Según esta idea, el fumar aumentaría el número de receptores nicotínicos (dato corroborado por algunos estudios *post mortem*)



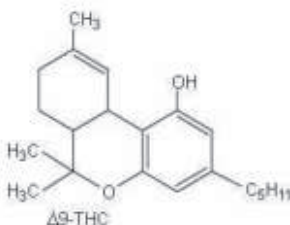
La activación de diferentes cascadas intracelulares podría inducir la fosforilación del receptor nicotínico, lo cual implicaría su pérdida de capacidad de respuesta (desensibilización).

Capítulo 10.

Agonistas cannabinoides.

1. Introducción.

De las flores y hojas secas de la planta *Cannabis sativa*³¹ puede extraerse la marihuana, sustancia que presenta diferentes principios activos. En las hojas y flores de la planta y en la resina que las rodea (que, una vez procesada, se denomina hash), pueden encontrarse en torno a unos ochenta cannabinoides, donde el Δ -9-tetrahidrocannabinol (THC) constituye uno de los principales agentes psicoactivos.



Formula del Δ -9-tetrahidrocannabinol ($C_{21}H_{30}O_2$). [Tetrahydro-6,6,9-trimetil-3-pentil-6H-dibenzeno[b,d]piran-1-ol]. En estado puro, se vuelve pegajoso al aumentar la temperatura, mientras que tiene una apariencia en forma de cristales a temperaturas bajas. Se trata de una sustancia poco soluble en el agua, que se disuelve fácilmente en la mayoría de disolventes orgánicos como el hexano y el etanol.

Desde los años 90, se pudo comprobar que los derivados del Cannabis actúan sobre un sistema endógeno: el sistema de endocannabinoides. Concretamente, el THC se une de forma específica a los receptores de cannabinoides, tanto en el sistema nervioso central (receptores CB1), como en el sistema nervioso peri-

31. Se trata de una planta originaria de Asia, específicamente de las cordilleras del Himalaya.

f rico (CB2). End genamente, una sustancia que se une a estos receptores es un cido graso denominado anandamida.



Formula qu mica de la anandamida

Actualmente, se han identificado m s ligandos end genos dentro del sistema de los endocannabinoides. Otras sustancias encontradas son el 2-araquidonilglicerol y el 2-araquidonil-gliceril- ter.



Formula qu mica del 2-araquidonilglicerol

La anandamida se ha encontrado a grandes concentraciones en la m dula espinal, en el tronco del enc falo (fundamentalmente en la protuberancia y el bulbo), en el hipocampo y en el estriado dorsal. A concentraciones un poco m s bajas se ha localizado en el mesenc falo, el cerebelo, el dienc falo, diferentes regiones del sistema l mbico y de la corteza cerebral. El 2-araquidonilglicerol, por su parte, se ha localizado en altas concentraciones en la m dula espinal, en la protuberancia, en el bulbo raqu deo, en el hipocampo, en el estriado dorsal y en diferentes regiones l mbicas. A concentraciones inferiores, se ha localizado esta sustancia en el mesenmc falo, en el cerebelo, en el dienc falo y en la corteza cerebral.

Los efectos de los endocannabinoides son parecidos a los derivados del cannabis, no obstante no son exactamente iguales. Los efectos farmacol gicos de los derivados del cannabis pueden ser tanto estimulantes como depresores, predominando estos ltimos. De este modo, se ha podido comprobar que la marihuana act a como un agente hipn tico con leves propiedades sedativas. Sus efectos son similares a bajas dosis de alcohol. Al contrario que otros agentes de naturaleza sedativa, altas dosis de THC no deprimen la respiraci n y no son letales. Un consumo agudo genera relajaci n acompa ada de una sensaci n de euforia, adem s de alteraciones perceptuales en relaci n al tiempo, el sonido, el color y el gusto, alterando la capacidad para mantener la concentraci n y poniendo al sujeto en un estado de enso aci n. De este modo, el THC provoca euforia y altera los mecanismos atencionales, los sistemas sensoriales de conciencia, la memoria a corto plazo, el control postural y el control del movimiento. Tambi n modifica el funcionamiento de los sistemas de analgesia. Por ejemplo, se ha podido comprobar que el THC

potencia los efectos analgésicos de la morfina. Existen evidencias que sugieren que el THC podría ejercer sus efectos analgésicos modulando la información sensorial nociceptiva de entrada y reduciendo la liberación de transmisores implicados en el procesamiento nociceptivo en el asta dorsal de la médula espinal. El THC también reduce la temperatura corporal y potencia el efecto de diferentes sustancias con un perfil sedativo (por ejemplo, barbitúricos). Esta sustancia también parece aumentar las conductas sociales en primates e inducir la ingesta. Del mismo modo, se ha comprobado que dependiendo de la dosis puede inducir una disminución de la liberación endocrina en el eje hipotálamo-hipofisario-gonadal.

En definitiva, los efectos farmacológicos del THC se podrían dividir en cinco bloques claramente diferenciados: (1) efectos reforzantes y euforizantes, (2) alteraciones cognitivas, (3) efectos analgésicos y sedativos, (4) alteraciones motoras y de control postural y (5) alteraciones en diferentes sistemas homeostáticos (temperatura, ingesta, etc) y de liberación endocrina.

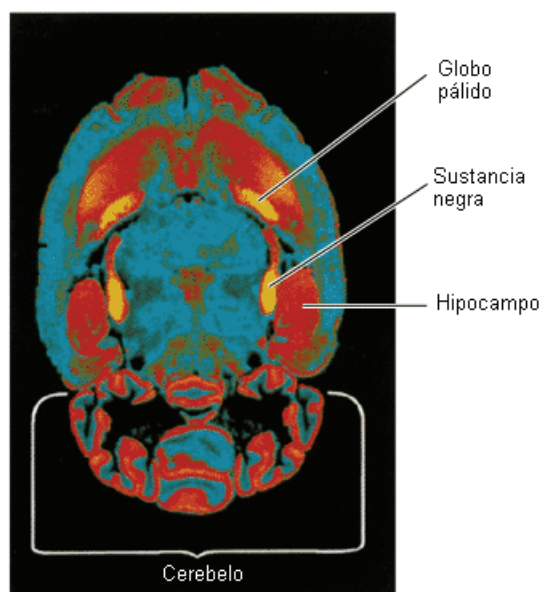
2. Farmacocinética.

Al fumar marihuana, la absorción del THC es bastante rápida (similar a la intravenosa) y completa. No obstante, la marihuana también puede consumirse oralmente. Los efectos más potentes aparecen a la media hora de su consumo inicial, aunque a los diez minutos se observa un pico en sangre que va de los 50 a los 100 nanogramos por mililitro. Al tratarse de sustancias liposolubles, los derivados del cannabis llegan rápidamente al tejido nervioso. Una vez absorbido el THC se distribuye en diferentes tejidos, mostrando una predisposición por el tejido graso. El THC se metaboliza hepáticamente mediante el sistema enzimático del citocromo P450. El principal metabolito del THC (Δ -9-tetrahidrocannabinol) es un metabolito activo denominado 11-OH-THC (11-hidroxio- Δ -9-tetrahidrocannabinol). Este da lugar a un metabolito inactivo denominado THCCOOH (carboxi-THC) que es excretado por la orina.

3. Mecanismo de acción.

Desde un punto de vista farmacodinámico, se han encontrado receptores cerebrales para los cannabinoides (receptores CB) que son activados de manera

natural por sustancias endógenas: la anandamida, el 2-araquidonilglicerol y el 2-araquidonil-gliceril-ter.

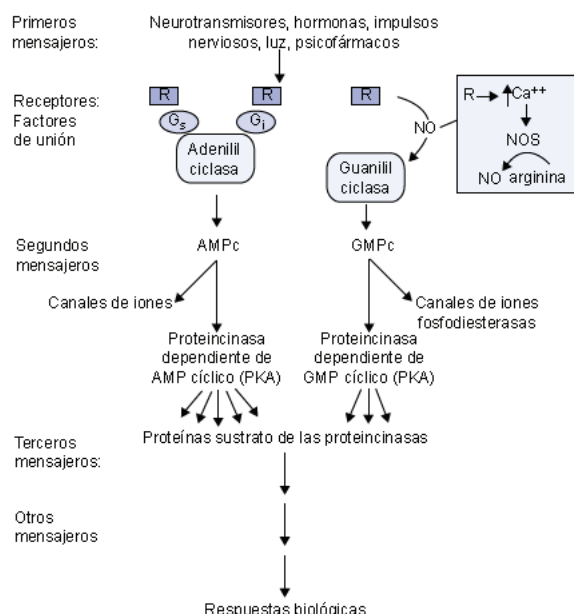


Receptores para los cannabinoides en el cerebro de rata: se ha podido comprobar que el hipocampo tiene altas concentraciones de receptores para el THC. Otras estructuras como el globo pálido, la sustancia negra y el cerebelo son muy ricas en receptores para los cannabinoides. Los colores cálidos representan una mayor concentración de los receptores.

Se ha podido comprobar que los receptores de cannabinoides se localizan en el cerebro en cantidades que superan a otros receptores metabotrópicos (Felder y col., 2006).

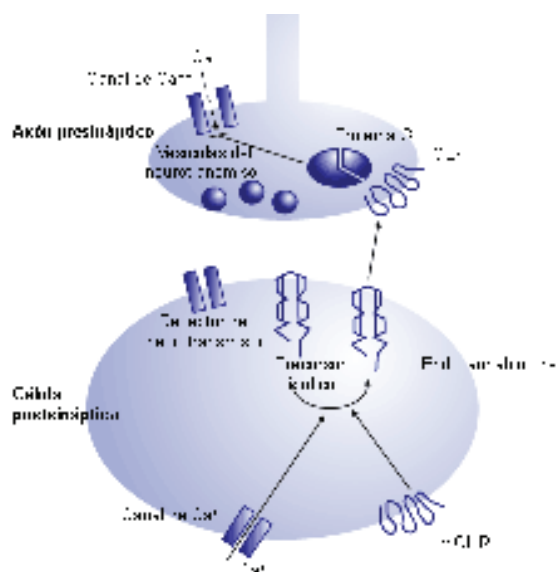
Los derivados del cannabis son agonistas de los receptores de cannabinoides, CB1 y CB2. También se han descrito en la literatura antagonistas de los receptores de cannabinoides: el MK-0364, CP-945.598, Ave-1625, Surinaban, SLV-319 y el Rimonabant. Los antagonistas de los receptores de cannabinoides se han estudiado en relación a posibles implicaciones terapéuticas como la reducción del peso, para el tratamiento de la adicción al alcohol y al tabaco, etc.

Los receptores CB1 se pueden localizar fundamentalmente en el sistema nervioso central, mientras que los receptores CB2 se localizan en el periférico, además del sistema inmunitario. El receptor de los cannabinoides es metabotrópico, con lo que se encuentra unido a una proteína G inhibiendo la adenilciclase.



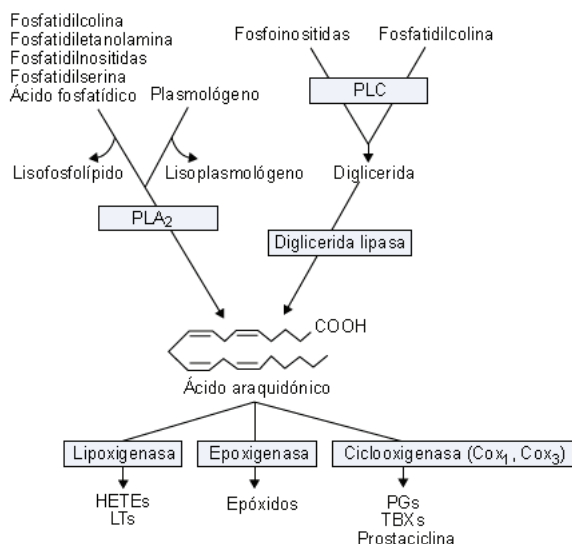
Sistema del AMPc y del GMPc.

Los receptores CB1 se ubican fundamentalmente en los terminales presinápticos y parecen actuar inhibiendo el flujo de Ca^{2+} y facilitando la actividad del canal de K^+ , con lo que la activación del receptor CB1 inhibe la liberación de otras sustancias trasnisoras por el terminal presináptico (GABA, glutamato, dopamina y opioides). En relación a los opioides, se ha podido comprobar que el THC es capaz de aumentar la liberación de diferentes sustancias opioides como la dinorfina y las encefalinas. Diferentes evidencias experimentales han puesto de manifiesto la existencia de un solapamiento entre los receptores μ y los receptores CB1. En ambos casos, se da un aumento de la actividad de la MAPK, una inhibición del flujo de Ca^{2+} y un aumento de la actividad del K^+ . En el caso de la anandamida (el endocannabinoide más estudiado) parece ser que se sintetiza en función de las necesidades fisiológicas de esta sustancia. La entrada de Ca^{2+} en una célula postsináptica, o la activación de los receptores metabotrópicos del glutamato, por ejemplo, podría iniciar su síntesis a través de su precursor lipídico para que una vez sintetizada la anandamida actuaría como un mensajero retrógrado saliendo de la neurona postsináptica para unirse a los receptores CB1 de la neurona presináptica, inhibido de esta forma la liberación del neurotransmisor (que generalmente es el GABA) por parte de la neurona presináptica, por ejemplo cerrando los canales de calcio.



Sistema de modulación de la acción neurotransmisora a través de los endocannabinoides.

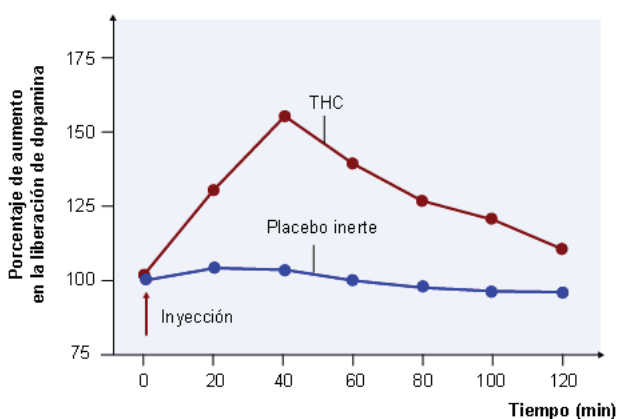
Además del cierre de los canales de Ca^{2+} en el terminal presináptico (con la consecuente disminución de liberación de la sustancia transmisora), se ha podido comprobar que la activación del receptor CB1 también provoca la liberación de ácido araquidónico al actuar sobre el sistema de la PLA2 (fosfolipasa A2), la activación de la MAPK y la inhibición del AMPc.



Sistema del ácido araquidónico.

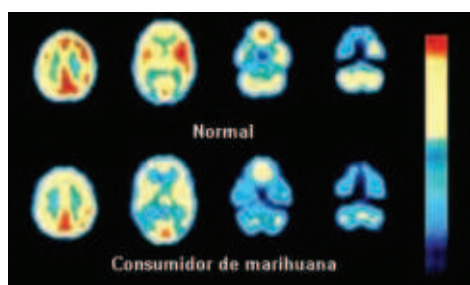
En definitiva, tanto el THC como la anandamida al unirse al receptor CB1, activan proteínas G, las cuales actúan sobre varios sistemas intracelulares: la adenilato ciclasa, el Ca^{2+} y la MAPK. La inhibición de la adenilato ciclasa y el consecuente descenso del AMPc, disminuye la activación de la PKA (proteína quinasa A), lo que modifica la permeabilidad de los canales de K^+ .

Por lo que se refiere a la localización de los receptores CB1 en el sistema nervioso central, se han encontrado fundamentalmente en la corteza, el hipocampo, en el estriado ventral, en el estriado dorsal, en el cerebelo y en la médula espinal. Su distribución correlaciona con sus efectos sobre la cognición, la memoria, el refuerzo, el movimiento y la nocicepción. En relación al movimiento, los receptores encontrados en los ganglios basales y el cerebelo podrían explicar los efectos de los derivados del cannabis sobre el movimiento y el control de la postura. Los receptores de la corteza frontal probablemente expliquen los efectos psicoactivos de los cannabinoides en relación a las distorsiones en la percepción del tiempo, el sonido, el color y el gusto, así como su capacidad para alterar la concentración poniendo al sujeto en un estado de ensueño. Los receptores localizados en el hipocampo probablemente expliquen los efectos que tienen los derivados del cannabis sobre la interrupción de la memoria y sobre los deterioros encontrados en la consolidación y en la adquisición de la información. Ya que no se han encontrado receptores en el tronco del encéfalo, no quedan afectadas las funciones vitales, como la respiración (Julien y col., 2008). Los receptores CB2 se han localizado en el sistema nervioso periférico, en el tejido linfático, en el corazón y en otros tejidos implicados en las respuestas inflamatorias y de nocicepción. Los efectos reforzantes de los cannabinoides están mediados por los receptores CB1. Se ha podido comprobar que el THC induce la liberación de dopamina en el núcleo accumbens, actuando por medio de heterorreceptores presinápticos en los terminales dopaminérgicos.



Representación del aumento de la liberación de dopamina tras la administración de THC en ratas.

En 1993, Chen y colaboradores encontraron que la administración intracerebral de THC en el área tegmental ventral era incapaz de inducir la liberación de dopamina en el núcleo accumbens; sin embargo, cuando la administración se llevaba a cabo en este último, se podía activar el sistema dopaminérgico. Los cannabinoides actuando a través de receptores CB1 en el área tegmental ventral pueden producir la liberación de dopamina. Del mismo modo, los cannabinoides pueden inhibir a las neuronas del núcleo accumbens que reciben las proyecciones dopaminérgicas del área tegmental ventral. Los cannabinoides también parecen producir su efecto reforzante actuando parcialmente a través de mecanismos no dopaminérgicos (Hyman y col., 2006).



Estudio de neuroimagen donde se representa la comparativa de voluntarios no usuarios de la marihuana y consumidores crónicos de la misma. Tal como puede observarse en la imagen de la tomografía de emisión de positrones, estos últimos presentan un decremento en el consumo de glucosa en diferentes regiones del sistema nervioso.

El sistema cannabinoide se ha implicado en la regulación de una amplia variedad de aspectos conductuales y endocrinos, como, por ejemplo, en el control de las respuestas emocionales (Maldonado y col., 2002; Martin y col., 2002). Existen controversias en referencia al papel de este sistema en los procesos de refuerzo cerebral ya que, dependiendo de la dosis usada y de las condiciones experimentales utilizadas, los agonistas cannabinoides han mostrado tener tanto un valor apetitivo (Valjent y Maldonado, 2000) como un valor aversivo (Sanudo-Pena y col., 1997). De forma similar, existen dudas sobre los efectos concretos de las sustancias cannabinoides sobre las neuronas dopaminérgicas del HPM (Tanda y col., 1997). Deroche-Gamonet y colaboradores han estudiado los efectos del SR141716 (un potente antagonista del receptor CB1) sobre la AEIC del HPM. Estos autores han podido observar que este antagonista reduce el valor reforzante de la AEIC, siendo dicho decremento similar al producido por la disminución de 100 μ A en la intensidad de la corriente estimulante y opuesto al producido por la administración de cocaína (Deroche-Gamonet y col., 2001). Estos resultados concuerdan con observaciones previas que han demostrado que la administración de agonistas cannabinoides incrementaban la sensibilidad a la estimulación cerebral reforzante (Lepore y col., 1996). Debido a

que los receptores CB1 se pueden localizar en las neuronas mesencefálicas (Tsou y col., 1998) y dado que la liberación de DA puede ser modulada por la administración de cannabinoides (Tanda y col., 1997), se ha sugerido que el sistema cannabinoide endógeno podría facilitar los efectos reforzantes de la AEIC del HPM, modulando el sistema dopaminérgico mesencefálico (Deroche-Gamonet y col., 2001).

Por lo que se refiere a la tolerancia a los cannabinoides, parece ser que se encuentra relacionada con una reducción de la cantidad de receptores CB1 y con cambios intracelulares que producirían su desensibilización. Recientemente, existen datos que sugieren un papel de la dinorfina en la génesis de la tolerancia a los derivados del cannabis. Por otro lado, el consumo crónico de derivados del cannabis genera cambios homeostáticos en el sistema del AMPc que lo potencian, sobre todo a nivel cerebelar.

Capítulo 11.

Alucinógenos (drogas psicodélicas) y otras sustancias.

1. Introducción.

Dentro de las sustancias alucinógenas (psicodélicas) nos podemos encontrar cinco grupos claramente diferenciados: (1) sustancias anticolinérgicas, (2) sustancias con perfil catecolaminérgico, (3) sustancias con perfil serotoninérgico, (4) sustancias antagonistas del receptor NMDA del glutamato y (5) sustancias agonistas del receptor de opioides κ . En este capítulo se hará una descripción detallada de estas familias. No obstante, debido a que la estructura química de las sustancias de la segunda familia es muy parecida a la estructura de las anfetaminas, esta familia se ha descrito dentro del capítulo 9. Por lo tanto, en este capítulo se describirán las sustancias anticolinérgicas, las sustancias con perfil serotoninérgico, las sustancias antagonistas del receptor NMDA y las agonistas de los receptores de opioides κ .

Algunos autores prefieren usar el término psicodélico para englobar a estas sustancias, en lugar de alucinógeno, ya que proporciona una mayor flexibilidad de clasificación en relación a las alucinaciones, las alteraciones en la percepción sensorial, la inducción de estados psicóticos y de estados entatógenos, etc.

2. Sustancias anticolinérgicas.

Dentro de las sustancias de naturaleza anticolinérgica resalta por sus efectos farmacológicos la escopolamina. Se trata de un antagonista del receptor colinérgico que presenta propiedades psicodélicas. Por su estructura química es una sustancia que atraviesa la BHE, por lo tanto tiene efectos tanto sobre el sistema nervioso central como sobre el sistema nervioso periférico.

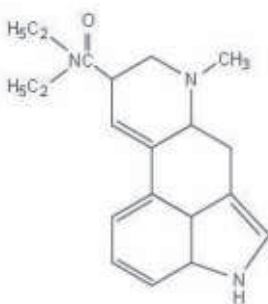
La escopolamina a dosis moderadas produce sensaci n leve de euforia, sedaci n, p rdida de atenci n, amnesia profunda, obnubilaci n de la conciencia, desorientaci n, fatiga, sequedad de boca, reducci n de la sudoraci n, visi n borrosa, retenci n de orina, aumentos del ritmo cardiaco, hipertensi n, incremento de la temperatura, dilataci n pupilar, etc. (DeFrates y col., 2005). A dosis altas genera delirios, estupor, confusi n mental, depresi n respiratoria y coma. La escopolamina a dosis elevadas genera un estado conductual, cognitivo y emocional que parece una psicosis de g nesis t xico.

3. Sustancias con perfil serotonin rgico.

Dentro de las sustancias psicod licas con un perfil serotonin rgico destacan 4: el cido lis rgico dietilamida (LSD), la psilocibina, la dimetiltriptamina (DMT) y la bufotenina. Qu micamente tienen una estructura muy similar a la serotonina. La mayor a de estas sustancias tienen una especial afinidad por unirse a los receptores 5-HT_{2A}.

3.1 LSD.

En argot suele conocerse como *secantes*, *tripi*, *cido*, *bicho*, *micropunto*, *Smiley*, *Batman*, *Conan*, etc. El cido lis rgico dietilamida, LSD o LSD-25 fue sintetizado en 1938 por Albert Hofmann, un investigador suizo. Se trata de un compuesto creado a partir del ergot o cornezuelo del centeno, un producto derivado de un hongo (*Claviceps purpurea*). El LSD es una indolalquilamina.



F rmula qu mica del LSD (Dietilamida del cido lis rgico o: (6aR,9R)-N, N-dietil-7-metil-4,6,6a,7,8,9-hexahidroindolo [4,3-fg]quinolina-9-carboxamida); (C₂₀H₂₅N₃O).

Cuenta la historia que Albert Hofmann se encontraba trabajando en un programa organizado de investigación para investigar los usos terapéuticos potenciales de los productos obtenidos del ergot. Cuando creó el LSD, una pequeña gota le tocó la piel, de manera que cuando salió del laboratorio empezó a advertir los efectos alucinógenos de esta sustancia. Posteriormente, experimentó consigo mismo las consecuencias de este prototipo de fármaco.

Esta sustancia normalmente se ingiere de forma oral. Su acción (dependiendo de la dosis y de otros factores) suele durar unas 5 horas. El LSD tarda una hora en absorberse y unas tres horas en alcanzar los picos máximos en sangre. El LSD es metabolizado a nivel hepático convirtiéndose en 2-oxo-3-hidroxi-LSD. Una dosis habitual ronda entre los 30 y 250 microgramos, con lo cual acostumbra a administrarse mediante papeles secantes para facilitar su manejo.

Parece ser que esta droga actúa como agonista parcial de los receptores 5-HT₂, especialmente de los receptores 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C}. Aunque diferentes trabajos han puesto de manifiesto que también puede actuar sobre los receptores 5-HT_{1A}, 5-HT_{1D}, 5-HT₅, 5-HT₆ y 5-HT₇. No obstante, parece haber un acuerdo en la literatura en relación a su afinidad sobre los receptores 5-HT₂ y su potencia como drogas psicodélicas.

Diferentes autores han caracterizado los efectos farmacológicos del LSD en relación a tres fases claramente diferenciadas: (1) Fase somática: fase caracterizada por un conjunto de efectos simpaticomiméticos (midriasis, temblores, taquicardia, aumento de la tensión muscular, vómitos, etc.). Esta fase tiene lugar después de la absorción del LSD; (2) Fase perceptual: fase caracterizada por la presencia de pseudoalucinaciones y distorsiones en la percepción sensorial y (3) Fase psicótica: fase caracterizada por modificaciones del estado de ánimo, alteraciones en la percepción del tiempo, despersonalización, episodios psicóticos, disrupción del pensamiento, alucinaciones, etc. Esta tercera fase coincide con el máximo efecto de la droga. Los usuarios normalmente buscan la fase perceptual al administrarse la droga pero no la fase psicótica, ya que esta es considerada como 'un mal viaje'. En algunos casos pueden darse diferentes asociaciones emocionales que pueden desencadenar la presencia de trastornos perceptuales sin estar bajo los efectos del LSD, son los denominados *flashbacks*. Algunos trabajos han relacionado la presencia de los *flashbacks* con modificaciones funcionales de los receptores 5-HT_{2A}. Se trata de una droga que los animales de laboratorio no se autoadministran.

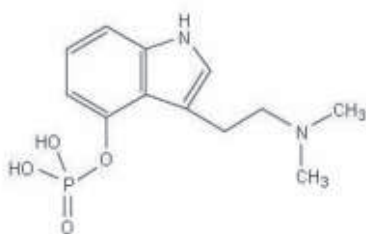
El LSD genera una tolerancia muy rápida. Parece ser que dicha tolerancia es causada por una desensibilización de los receptores 5-HT_{2A}. Se ha advertido una tolerancia cruzada con otras sustancias alucinógenas. Asimismo su consumo continuado no genera un síndrome de abstinencia fisiológico cuando se retira la droga.

Muy relacionado estructuralmente con el LSD, otro alucinógeno con potentes efectos es el *ololiuqui*. Se trata de una droga con una potencia considerable. Proviene de las semillas de las plantas del género *Ipomea*, como por ejemplo las semillas de la *Ipomea violacea*. Albert Hofmann, analizó estas semillas y descubrió también los alcaloides del ololiuqui. Uno de los ingredientes encontrados fue el ácido lisérgico amida. Los efectos del ololiuqui incluyen alucinaciones, alteraciones perceptuales, confusión, náuseas, dolor de cabeza, vómitos, aumen-

tos de la presi n sangu nea, dilataci n pupilar y, en algunos casos, aparici n de *flashbacks*.

3.2 Psilocibina.

La psilocibina (4-fosforil-dimetiltriptamina) es una indolalquilamina. Se trata de un alcaloide que provoca alucinaciones visuales y alteraciones perceptivas variadas. Junto con la psilocina (4-hidroxi-dimetiltriptamina) son dos drogas alucin genas que pueden encontrarse en diferentes especies de setas que pertenecen a los g neros *Psilocibe*, *Copelandia*, *Conocibe* y *Panaeolus* (com nmente conocidas como *setas alucin genas*).



Formula qu mica de la psilocibina (4-Fosforiloxi-N,N-dimetil-triptamina); (C₁₂H₁₇N₂O₄P).

La psilocibina (al igual que la psilocina) se absorbe de forma efectiva cuando se ingieren oralmente. Los picos m ximos en sangre suelen darse a las dos horas y sus efectos pueden llegar a durar diez horas.

Parece ser que esta droga act a como agonista de los receptores 5-HT₂, especialmente de los receptores 5-HT_{2A}, y de los receptores 5-HT_{1A}.

Se trata de un potente alucin geno que produce modificaciones del estado del nimo, ilusiones, alucinaciones visuales, despersonalizaci n, alteraciones en la percepci n del espacio, el tiempo y el esquema corporal, obnubilaci n de la conciencia, sensaciones de p nico, etc.

3.3 Dimetiltriptamina (DMT): Ayahuasca.

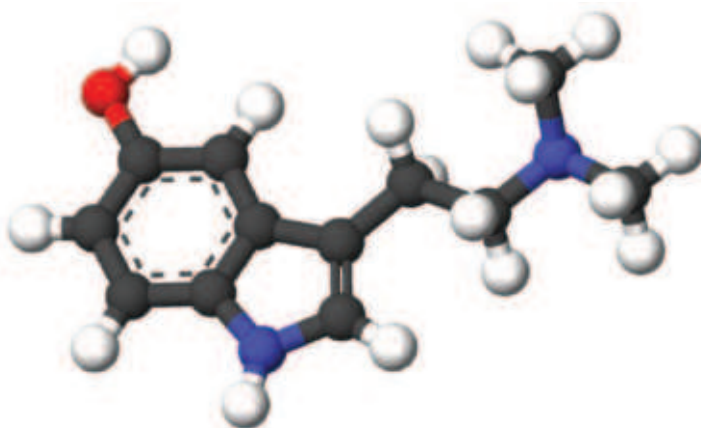
Se trata de una sustancia qu micamente muy parecida a la serotonina. Parece ser que esta droga act a como agonista parcial de los receptores 5-HT₂ y sus efectos farmacol gicos son parecidos a los del LSD. La DMT se encuentra en algunas plantas y drogas utilizadas con fines rituales, religiosos e inici ticos. Por ejem-

plo, la DMT se encuentra en la *Ayahuasca*. Este bebedizo, contiene tanto DMT como harmina. Se trata de una bebida farmacológicamente compleja utilizada en diferentes rituales religiosos y espirituales preparada a partir de diferentes especies vegetales, como *Psychotria viridis*, *Mimosa hostilis* y *Colaoriopsis caapi*. Administrada la DMT con inhibidores de la monoaminooxidasa (como en el caso de la harmina en la *ayahuasca*) puede absorberse oralmente, con una acción muy duradera. En el caso de la *Ayahuasca*, la harmina no actúa como agonista de los receptores serotoninérgicos, sino que parece actuar a través de mecanismos dopaminérgicos y como un inhibidor de la monoaminooxidasa (IMAO)³². La harmina es un agente psicodélico por sí mismo que puede obtenerse de la *Banisteriopsis caapi* y de la *Peganum harmala*.

En definitiva, la DMT es una sustancia que genera potentes alucinaciones visuales y una alteración de la conciencia por los estmulos que rodean a la persona que la ingiere.

3.4 Bufotenina.

La bufotenina (5-hidroxi DMT, o dimetilserotonina), o bufotenona en algunos países como Bolivia y Perú, es un alcaloide con fuertes efectos alucinógenos. Se trata de un agonista serotoninérgico que presenta una afinidad especial para los receptores 5-HT₂.



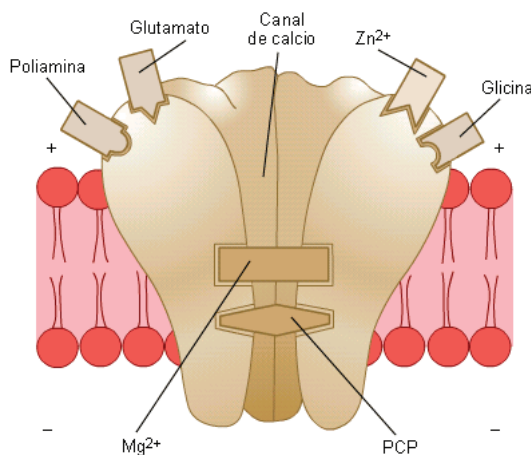
Formulación química de la bufotenina (5-hidroxi DMT, o dimetilserotonina); (C₁₂H₁₆N₂O).

32. Los IMAO inhiben la acción de la monoaminooxidasa, lo que incrementa la disponibilidad de los neurotransmisores monoaminérgicos.

Su nombre proviene del nombre del género de sapos donde se puede encontrar este compuesto. La bufotenina se puede localizar en la piel de sapos del género *Bufo*, por ejemplo en *Bufo marinus* y en *Bufo alvarius*. No obstante, algunas evidencias sugieren que puede encontrarse en especies vegetales del género de la *Anadenanthera*, como en la *A. colubrina* y en la *A. peregrina*. La bufotenina al tratarse de dimetilserotonina puede formarse de la metabolización de la serotonina por una vía inusitada y alternativa.

4. Sustancias antagonistas del receptor NMDA del glutamato.

Dos de las sustancias representativas de esta familia son la fenciclidina (PCP) o *polvo de ángel* y la ketamina. El mecanismo de acción de estas dos sustancias se encuentra relacionado con su antagonismo no competitivo de los receptores NMDA del glutamato. En relación al complejo-receptor NMDA estas dos sustancias actúan mediante dos mecanismos: (1) bloquean la apertura del canal, ocupando un sitio dentro del canal en la proteína receptora y (2) reducen la frecuencia de la apertura del canal NMDA al unirse en un sitio exterior de la proteína receptora.



Representación tridimensional del complejo-receptor NMDA de los aminoácidos excitadores. Cada sustancia tiene un lugar de unión. La fenciclidina y la ketamina actúan como antagonistas no competitivos del receptor, ya que se unen a un lugar diferente del lugar donde se une el glutamato o la glicina. Diferentes evidencias han sugerido que el etanol también modulara negativamente este receptor. No obstante, hoy en día se desconoce el sitio de unión para el etanol.

Se ha podido comprobar que estas dos sustancias antagonistas del receptor NMDA pueden facilitar la transmisión dopaminérgica actuando a través de la inhibición glutamatergica. No obstante, las interacciones de la fenciclidina y la ketamina con la dopamina parecen muy complejas (Balla y col., 2003). Se ha podido comprobar que la administración tanto de fenciclidina como de ketamina induce la liberación de dopamina en el núcleo accumbens (Julien y col., 2008).

Estas dos sustancias parecen tener un perfil bifásico, ya que a muy dosis bajas suelen generar un estado de euforia, desinhibición, agitación leve, excitación conductual, etc. No obstante, a dosis moderadas y altas alteran diferentes funciones cognitivas, emocionales, motivacionales y fisiológicas llegando incluso a producir psicosis, anestesia y coma. Los estados psicóticos parecen inducirse mediante la afectación de las neuronas glutamatergicas de la corteza cerebral. Se ha comprobado que pueden generar tolerancia cruzada con el etanol.

4.1 Fenciclidina (PCP).

Se trata de una sustancia con perfil disociativo utilizada como un agente anestésico en uso veterinario (en la clínica humana no se utiliza por sus efectos adversos). La fenciclidina tiene potentes propiedades alucinógenas y parece presentar efectos neurotóxicos (Maisto y col., 2004). Fue patentada en 1952 por los laboratorios *Parke-Davis* y comercializada en Estados Unidos como *Sernyl®*.

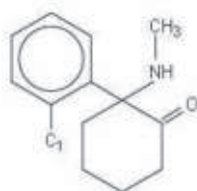


Fórmula química de la fenciclidina (PCP). 1-(1-fenilciclohexil)piperidina; $C_{17}H_{25}N$.

Esta sustancia induce alucinaciones, desorientación, alteraciones en la percepción, pensamiento desorganizado, sentimientos de sospecha, delirios, agitación y excitación, reacciones psíquicas, etc. Es una sustancia que puede exacerbar las psicosis en la esquizofrenia. La fenciclidina se ha utilizado como modelo animal de psicosis. Su administración aguda puede generar un estado psicótico caracterizado por dificultades atencionales y cognitivas, negativismos, respuestas bizarras, alteración de las funciones emocionales y de la capacidad de juicio, etc.

4.2 Ketamina.

Farmacol gicamente, la ketamina puede clasificarse como un antagonista no competitivo del receptor NMDA, no obstante a altas dosis puede unirse a los receptores de opioides μ y a los receptores σ ³³.



Formula qu mica de la Ketamina. 2-(2-chlorophenyl)-2-methylamino-cyclohexano-1-uno; $C_{13}H_{16}ClNO$.

Presenta una estructura qu mica muy parecida a la fenciclidina. Se trata de un agente anest sico que produce amnesia y analgesia. A dosis bajas genera un estado de alucinaciones (generalmente visuales) y euforia. A dosis altas provoca alteraciones en el ritmo cardiaco y en la conducta motora. Al igual que la fenciclidina, la ketamina tambi n puede exacerbar las psicosis en la esquizofrenia. En algunos casos se han descrito *flashbacks* despu s de su administraci n, cuando los efectos agudos se hab an disipado. Se ha documentado la aparici n de estados de despersonalizaci n con dosis altas de esta sustancia.

5. Sustancias agonistas del receptor de opioides k.

La *Salvia divinorum* es una especie vegetal de la familia *Lamiaceae*. Ha sido denominada como 'menta m gica' o como 'hierba de los Dioses'. Esta planta presenta un principio activo denominado salvorina A³⁴.

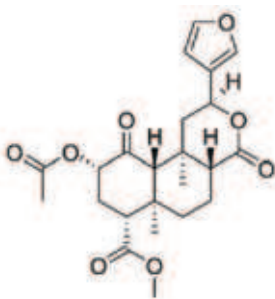
Tradicionalmente, se ha utilizado esta planta con fines visionarios y de adivinaci n en diferentes pueblos mejicanos. Por ejemplo, existen numerosos datos

33. Los receptores sigma (σ_1 y σ_2) son aquellos a los que se unen ligandos como 4-PPBP, SA 4503 y siramesina.

34. Investigaciones posteriores han evidenciado que esta planta tambi n presenta otros compuestos: la salvorina B (no psicod lica) y la divinorina C (que parece potenciar los efectos de la salvorina A).

antropológicos de su uso entre los chamanes del pueblo de Oaxaca. Parece que esta planta empezó a utilizarse con fines recreativos en Europa a partir de los años 60. Posteriores investigaciones dieron a conocer su función terapéutica (Hanes, 2001; Roth y col., 2002; Vortherms y Roth, 2006).

La salvorina A puede clasificarse como un agonista de los receptores de opioides κ . Se trata de una sustancia con potentes efectos alucinógenos y de despersonalización que pueden durar entre unos minutos a una hora. Se ha podido comprobar que esta sustancia no tiene afinidad por el receptor 5-HT_{2A} (Roth y col., 2002). Algunos autores han sugerido que los receptores de opioides κ podrían desempeñar un papel importante en la percepción (ya que la salvorina A altera en gran medida dichos mecanismos). De esta forma, los antagonistas de estos receptores podrían tener un papel importante en la terapéutica de pacientes que presentan problemas perceptivos (Roth y col., 2002; Vortherms y Roth, 2006).



Formulación química de la salvorina A.

Capítulo 12.

Sustancias que deprimen la función cerebral: etanol, inhalantes, benzodiacepinas, sedantes, agentes hipnóticos, anticonvulsivantes y otras sustancias de naturaleza ansiolítica.

Para entender los procesos adictivos relacionados con los fármacos de naturaleza ansiolítica, primero es necesario conocer las bases anatómicas y neuroquímicas de los diferentes trastornos de ansiedad así como el mecanismo de acción de estos fármacos. Por ello, se describirá brevemente los diferentes aspectos neurobiológicos de los principales trastornos para, posteriormente, tratar de forma específica las propiedades farmacológicas y el mecanismo de acción de sustancias con diferente perfil farmacológico utilizadas para el tratamiento de la ansiedad.

1. Sistemas cerebrales implicados en el procesamiento emocional durante las respuestas de ansiedad.

En condiciones adaptativas, la respuesta de ansiedad abarca un conjunto de manifestaciones motoras, endocrinas y de activación autonómica que pueden ser desencadenadas por una gran diversidad de estímulos (tanto de naturaleza exteroceptiva como interoceptiva), así como por los procesos cognitivos que median la anticipación, interpretación, valoración y percepción de las situaciones estresantes y de las amenazas potenciales para el organismo (físicas o psicológicas). En definitiva, en la ansiedad tiene lugar un procesamiento emocional de la saliencia de los estímulos implicados y de la valencia que tienen para el sujeto. La amígdala desempeña un papel esencial en las reacciones fisiológicas y conductuales de la ansiedad. Específicamente, se ha comprobado que el núcleo central de la amígdala constituye un nexo

de unión entre el complejo amigdalino y los sistemas motor, neuroendocrino y autonómico implicados en la expresión de la respuesta de ansiedad. El núcleo central recibe la información convergente de múltiples regiones de la amígdala y proyecta hacia diferentes regiones del hipotálamo y del tronco del encéfalo. Durante los estados de ansiedad, la amígdala: 1) activa la rama simpática del SNA mediante el hipotálamo lateral; 2) controla la presión sanguínea mediante el núcleo motor dorsal del nervio vago, el núcleo del tracto solitario y el bulbo ventrolateral; 3) regula la respiración y los cambios cardiovasculares mediante el núcleo parabraquial; 4) interviene en las respuestas neuroendocrinas mediante las proyecciones indirectas al núcleo paraventricular a través del núcleo del lecho de la estría terminal y del área preptica; 5) induce incrementos de la dopamina cortical mediante sus proyecciones al área tegmental ventral; 6) incrementa la activación sensorial talámica mediante las proyecciones a los núcleos pedunculopontico tegmental y laterodorsal tegmental; 7) aumenta la vigilancia y la detección de estmulos mediante las proyecciones al locus coeruleus; 8) genera un efecto indirecto e inespecífico sobre la activación de la corteza por medio de las proyecciones que establece con las neuronas colinérgicas del prosencéfalo basal; 9) aumenta la respuesta motriz mediante la liberación de noradrenalina a las motoneuronas (vía locus coeruleus) y mediante la activación del sistema serotoninérgico (vía núcleos del rafe); 10) induce algunos patrones característicos de las respuestas de miedo y ansiedad, como la inmovilización mediante sus conexiones con la sustancia gris periacueductal.

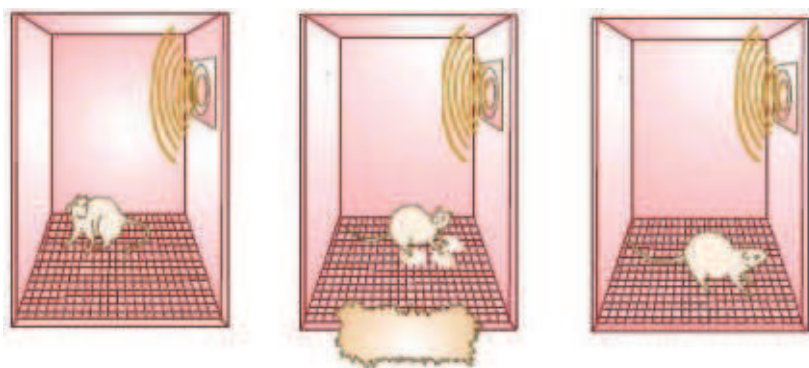
Estudios de neuroimagen funcional han mostrado que la amígdala se activa ante situaciones que son percibidas como amenazadoras por el sujeto. En humanos, la estimulación eléctrica de la amígdala elicitó sentimientos de miedo y ansiedad, así como reacciones autonómicas que indican la aparición de estas dos respuestas. Además, causa un incremento plasmático de los niveles de cortisol. Por ejemplo, se ha comprobado que la estimulación tanto eléctrica como química (mediante agonistas colinérgicos y glutamatergicos) del núcleo central produce los efectos cardiovasculares característicos de la respuesta de ansiedad.

La lesión de la amígdala se ha relacionado con déficit en el reconocimiento de emociones en el rostro de otras personas. Por ejemplo, se ha mostrado que una paciente con calcificación bilateral de la amígdala (una afección conocida como trastorno de Urbach-Wiethe) era incapaz de identificar las emociones de miedo en fotografías de caras. Los pacientes con lesiones tanto unilaterales como bilaterales de la amígdala presentan déficit en el condicionamiento clásico de la respuesta del miedo, y utilizan la respuesta galvánica de la piel como medida de miedo y ansiedad.

La activación de la amígdala durante situaciones de contenido emocional aumenta la fuerza con la que se almacena la memoria a largo plazo. Esto podría explicar la persistencia de la traza de memoria que se ve en algunos trastornos de ansiedad. Se ha podido comprobar que la actividad de la amígdala está mo-

dulada por varios sistemas neuroendocrinos, como el que implica la activación de los glucocorticoides y de catecolaminas como la adrenalina y la noradrenalina. De este modo, la amígdala, fundamentalmente la amígdala basolateral, proyecta sobre diferentes regiones de la corteza: sobre el hipocampo, sobre el estriado ventral y dorsal y sobre los sistemas colinérgicos del prosencéfalo basal, modulando de esta manera la formación de la memoria en diferentes sistemas funcionales.

Distintos trabajos han relacionado las respuestas de miedo y ansiedad como dos procesos que comparten mecanismos neurales comunes. Se ha demostrado que la amígdala desempeña un papel muy importante en el aprendizaje del condicionamiento del miedo. En el condicionamiento del miedo se intenta que una persona o un animal asocie la presencia de un estímulo inicialmente neutro (como una luz o un tono) con un breve estímulo aversivo (como una descarga eléctrica), de tal manera que el estímulo neutro sea capaz de provocar las mismas respuestas fisiológicas características del miedo y la ansiedad que provocaba la administración del estímulo incondicionado aversivo. El circuito neural implicado incluye al tálamo y la corteza sensorial (dependiente de la modalidad sensorial del estímulo condicionado), el hipocampo (si hay algún tipo de relación con el contexto), la amígdala y las eferencias de ésta sobre varias estructuras hipotálamicas y troncoencefálicas.



Condicionamiento de la respuesta de miedo

En el condicionamiento del miedo se intenta que una persona o un animal asocie la presencia de un estímulo inicialmente neutro (como una luz o un tono) con un breve estímulo aversivo (como una descarga eléctrica), de tal manera que el estímulo neutro sea capaz de provocar las mismas respuestas fisiológicas características del miedo y la ansiedad que provocaba la administración del estímulo incondicionado aversivo. El circuito neural implicado incluye al tálamo y la corteza sensorial (dependiente de la modalidad sensorial del estímulo condicionado), el hipocampo (si hay algún tipo de relación con el contexto),

la amgdala y las eferencias de ésta sobre varias estructuras hipotálamicas y troncoencefálicas.

Estudios de neuroimagen han demostrado que cuando se les muestra a los sujetos un estímulo previamente asociado con una descarga eléctrica, aumenta el flujo sanguíneo en la amgdala. La Bar y colaboradores (1998) han mostrado que, en un condicionamiento clásico, los sujetos que reciben una descarga contingente a la presentación de un estímulo mostraban una activación de la corteza cingular (procesamiento de la información dolorosa). Sin embargo, a medida que se adquiere la respuesta condicionada, la presentación del estímulo condicionado sin la descarga produce la activación de la amgdala derecha. Tras varios ensayos de extinción (presentar el estímulo condicionado sin el incondicionado), esta actividad de la amgdala iba desapareciendo.

La amgdala también se ha relacionado con otra medida conductual del miedo y la ansiedad: la respuesta de sobresalto. En este tipo de respuesta se entrena a los animales de laboratorio en un condicionamiento clásico en el que se asocia un estímulo inicialmente neutro (luz) con una pequeña descarga eléctrica. Se mide posteriormente la respuesta de sobresalto del animal ante un estímulo sonoro en condiciones de oscuridad. Después, en la fase de prueba, se administra el mismo estímulo sonoro pero en presencia del estímulo asociado a la descarga eléctrica (luz), y se observa un aumento de la respuesta de sobresalto. Davis y colaboradores han mostrado que el aumento de la respuesta de sobresalto se debe a las conexiones entre el núcleo central de la amgdala y el núcleo reticularis pontis caudalis.

Las respuestas de ansiedad elicítadas por la exposición a estmulos amenazadores para el sujeto o por la administración intravenosa de la hormona liberadora de corticotropina (CRF) parecen estar mediadas por el núcleo del lecho de la estría terminal. El núcleo del lecho de la estría terminal está implicado en la generación de la respuesta de ansiedad que ocurre durante la exposición a claves sensoriales o contextuales de larga duración. Por su parte, en numerosos estudios se ha mostrado que la estimulación eléctrica de la sustancia gris periacueductal dorsal en humanos produce una miríada de efectos similares a los ocurridos durante un ataque de pánico. Por ejemplo, los sujetos informaban de sensaciones de miedo, ansiedad y un deseo imperioso de cesar la estimulación. Las neuronas de esta región reciben una amplia innervación del neuropéptido anxiogénico colecistoquinina (CCK). Por lo tanto, la sustancia gris periacueductal dorsal parece estar críticamente relacionada con los ataques de pánico, probablemente debido a una desregulación de varios sistemas de neurotransmisión en esta estructura.

El polo temporal se ha relacionado con la modulación del componente autonómico de las respuestas emocionales y con el procesamiento de estímulos visuales emocionalmente salientes. En pacientes fóbicos o en pacientes con trastorno por estrés posttraumático se ha demostrado un aumento de la actividad de las neuronas del polo temporal durante la inducción experimental de ansiedad mediante la exposición visual a estímulos fóbicos o a narraciones que describen sucesos traumáticos. Distintas áreas del córtex prefrontal medial y orbital y de la ínsula anterior participan en la modulación de las respuestas periféricas que se dan en los estados de ansiedad. La actividad de estas neuronas es modulada por varios sistemas de neurotransmisión que se activan ante estímulos considerados amenazantes para el sujeto.

Las áreas del córtex prefrontal medial relacionadas con las respuestas de miedo y ansiedad son las siguientes:

1. La corteza cingulada anterior localizada ventralmente a la rodilla del cuerpo calloso (subgenual).
2. La corteza cingulada anterior localizada anteriormente a la rodilla del cuerpo calloso (pregenual).
3. Una región más dorsal del córtex prefrontal medial que se extiende desde la corteza cingulada anterior rostral hasta el polo frontal.

La corteza cingulada anterior subgenual se ha relacionado con el trastorno de estrés posttraumático. Se ha podido comprobar que las neuronas de la corteza cingulada anterior pregenual muestran una elevada actividad durante una amplia variedad de estados de ansiedad. La estimulación eléctrica de esta región elicitó pánico y distintos síntomas de ansiedad. La corteza cingulada anterior (tanto la región subgenual como la pregenual) presenta conexiones recíprocas con estructuras implicadas en el procesamiento de la información emocional, como el área tegmental ventral, el núcleo accumbens, los núcleos del rafe, el núcleo del tracto solitario, el locus coeruleus (LC), la corteza orbital posterior, la amígdala y el hipotálamo. Se ha comprobado que los pacientes que tienen lesionadas estas regiones de la corteza cingulada anterior muestran respuestas autonómicas anormales ante estímulos emocionalmente salientes.

Diferentes estudios han mostrado que el córtex prefrontal dorsomedial y anterolateral dorsal contribuye al desarrollo de los síntomas de ansiedad en pacientes con trastornos afectivos, como el trastorno bipolar o la depresión mayor. La corteza orbital lateral y posterior, la ínsula anterior (agranular) y la corteza prefrontal ventrolateral están implicadas en el procesamiento emocional durante los estados de ansiedad. Por ejemplo, se ha podido compro-

bar que la actividad fisiológica de estas regiones aumenta considerablemente en pacientes obsesivo-compulsivos, en pacientes fóbicos, en pacientes con trastorno de pánico y en sujetos controles a los que se les ha inducido experimentalmente estados de ansiedad. Se ha mostrado que la corteza orbital lateral y posterior envían proyecciones a diferentes regiones del estriado, al hipotálamo y a la sustancia gris periacueductal. Según autores como Dennis Charney y Wayne Drevets (2002), la activación de estas regiones corticales durante los estados de ansiedad podría reflejar un intento endógeno de atenuar la expresión emocional o para interrumpir la aparición de emociones o pensamientos aversivos. Al contrario, una disfunción de la corteza orbital podría contribuir a la aparición de estados patológicos obsesivos y de ansiedad, puesto que deteriora la habilidad para inhibir las emociones, las cogniciones y respuestas conductuales desadaptativas que se dan en situaciones de interacción social o frente a estímulos específicos sensoriales y viscerales. Por su parte, la rama simpática del sistema nervioso autónomo induce la liberación de catecolaminas en situaciones emocionalmente impactantes para el sujeto. La activación del nervio vago mediante las proyecciones que recibe del hipotálamo lateral, del núcleo paraventricular del hipotálamo, del LC, de la amígdala y de la corteza cingulada anterior induce los síntomas viscerales asociados a la ansiedad.

En muchas ocasiones, los pacientes que sufren trastornos de ansiedad tienen una dificultad especial para suprimir las preocupaciones irracionales o aquellas memorias que les inducen ansiedad. Se ha podido comprobar la existencia de diferentes alteraciones funcionales en la corteza prefrontal ventromedial y en el hipocampo, que podrían relacionarse con la incapacidad para extinguir conductas relacionadas con el miedo y la ansiedad. Del mismo modo, se han implicado los sistemas de neurotransmisión glutamatergico y gabaérgico en este proceso de extinción.

En definitiva, existen sistemas anatómicos y neuroquímicos implicados en la inhibición de la ansiedad.

2. Trastornos de ansiedad.

La ansiedad es una respuesta normal ante situaciones que amenazan nuestra propia integridad e incluso nuestra supervivencia. No obstante, deja de ser una respuesta adaptativa cuando la intensidad de la misma es excesiva, o bien cuando es desencadenada por estímulos que no presentan un dato o potencial para el sujeto. El rasgo común de los trastornos de ansiedad

es la aparición de una sensación de angustia acompañada de manifestaciones tanto subjetivas como objetivas. Estas manifestaciones se caracterizan por una elevada reactividad de la rama simpática del SNA y por la aparición de una intensa sensación de miedo con un deseo de escapar o evitar la situación.

2.1 Ansiedad generalizada.

El trastorno de ansiedad generalizado se caracteriza por la presencia de preocupaciones excesivas o que no se corresponden con la realidad del sujeto, durante un largo periodo de tiempo (superior a los seis meses). La sintomatología principal incluye la hiperactivación del SNA, un aumento de la tensión muscular y motora y un aumento del estado de vigilancia acompañado de una creciente dificultad de concentración. Esta patología responde terapéuticamente a la administración de benzodiacepinas (sustancias que ejercen su efecto modulando alostéricamente la actividad del complejo receptor GABA_A). Algunos autores sugieren que podrán existir agonistas inversos endógenos del receptor para las benzodiacepinas. Estas sustancias podrán ser las responsables de inducir estados de ansiedad generalizada. Otros fármacos que poseen propiedades ansiolíticas como el etanol y los barbitúricos también facilitan la funcionalidad del GABA_A. No obstante, podrán haber otros sistemas de neurotransmisión implicados en esta afectación, dado que muchos pacientes también responden a la administración de antidepresivos tricíclicos y a la administración de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. En definitiva, el trastorno de ansiedad generalizada parece asociado a una alteración del sistema de neurotransmisión gabaérgico.

2.2 Crisis de pánico.

Las crisis de pánico se caracterizan por una sensación de muerte inminente, acompañada por una intensa actividad simpática. Son ataques con una duración variable de entre quince y treinta minutos, que ocurren de manera inesperada ante situaciones que no eliciten respuestas de miedo. Los ataques de pánico son episodios de terror inesperado, breves y de naturaleza recurrente, sin una causa claramente identificable. Se ha podido comprobar que existen determinadas sustancias que pueden generar ataques de pánico. Se ha podido comprobar que la activación de las neuronas noradrenérgicas del LC

induce crisis de angustia. La administración de yohimbina (una sustancia que activa las neuronas noradrenérgicas bloqueando los autorreceptores α_2) reproduce los síntomas en pacientes con ataques espontáneos, pero es inefectiva en controles sanos, a menos que reciban una dosis muy alta. Por su parte, la clonidina (agonista α_2 que inhibe la liberación de noradrenalina) disminuye los niveles de ansiedad en pacientes con ataques de pánico. La estimulación de los receptores β -adrenérgicos periféricos mediante la administración de isoproterenol (agonista β no selectivo) puede dar lugar a ataques de pánico. Parece que sustancias de naturaleza serotoninérgica, como la metilclorofenilpiperacina (agonista parcial 5-HT) o la ritanserina (antagonista selectivo 5-HT_{2A}/5-HT_{2C}), producen efectos ansiógenos en pacientes con ataques de pánico, aunque existen datos contradictorios. Además, hay evidencias que demuestran que los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) son efectivos en el tratamiento de las crisis de pánico.

En los años cincuenta del siglo XX, se pudo comprobar que pacientes que habían hecho un ejercicio físico intenso podían experimentar ataques de ansiedad. A partir de este hecho, Pitts y McClure (1967) administraron lactato de sodio a pacientes y comprobaron que podía inducir ataques de pánico. La administración de lactato de sodio induce ataques de pánico. Recientes estudios han sugerido que el pánico generado por la infusión de lactato podría deberse a la estimulación de los receptores noradrenérgicos del LC. Los cambios en los niveles de CO₂ pueden generar crisis de pánico en pacientes, pero no en sujetos sanos. Este efecto se puede minimizar con la administración de ISRS. Los fármacos agonistas inversos y antagonistas del receptor para las benzodiazepinas pueden inducir crisis de pánico. Se ha sugerido que los pacientes con ataques de pánico podrían tener una hiposensibilidad de estos receptores. La CCK, por su parte, es un péptido capaz de producir crisis de pánico. Específicamente, el receptor implicado es el CCKB, dado que los pacientes con trastorno de pánico son más sensibles que los controles a los efectos de los agonistas de este receptor (por ejemplo, el CCK-4 o la pentagastrina). Además, los pacientes con trastorno de pánico tienen mayores niveles en sangre de neuropéptido Y.

Algunos estudios han mostrado un patrón de herencia autosómica dominante en el ataque de pánico, en función de un gen ubicado en el cromosoma 16. Por ejemplo, se ha visto que la heredabilidad en pacientes de primer grado es de un 17%, mientras que en gemelos monocigóticos concordantes es de un 31%.

Algunos estudios con técnicas de neuroimagen indican que las cortezas prefrontal y temporal anterior están relacionadas con los ataques de pánico. Fischer y colaboradores han observado una disminución de la actividad cerebral en las cortezas orbitofrontal derecha, cingulada anterior y temporal anterior. Johanson y colaboradores (1998) observaron un descenso del flujo sanguíneo en la corteza frontal de personas a las que se les había inducido experimentalmente una crisis de pánico. Ontiveros y colaboradores (1989)

mostraron alteraciones en el lóbulo temporal (lesiones en la sustancia blanca y dilatación de los ventrículos laterales) en el 40% de los pacientes con ataques de pánico. La estimulación eléctrica de la formación parahipocámpal derecha en pacientes conscientes provoca sensaciones de miedo y aprensión. Reiman y colaboradores (1986) comprobaron que los pacientes a los que se les podía inducir ataques de pánico mediante la administración de lactato de sodio presentaban un aumento anormal del flujo sanguíneo en el área parahipocámpal derecha. Bisaga y colaboradores (1998) han observado un incremento del metabolismo de la glucosa en el hipocampo izquierdo y en el área parahipocámpal en sujetos con ataques de pánico. Otros estudios han relacionado los trastornos de pánico con estructuras subcorticales como la amígdala y el locus coeruleus. En definitiva, los trastornos de pánico se han relacionado con anomalías en la corteza prefrontal y temporal, y en estructuras como la amígdala, el hipocampo y el locus coeruleus.

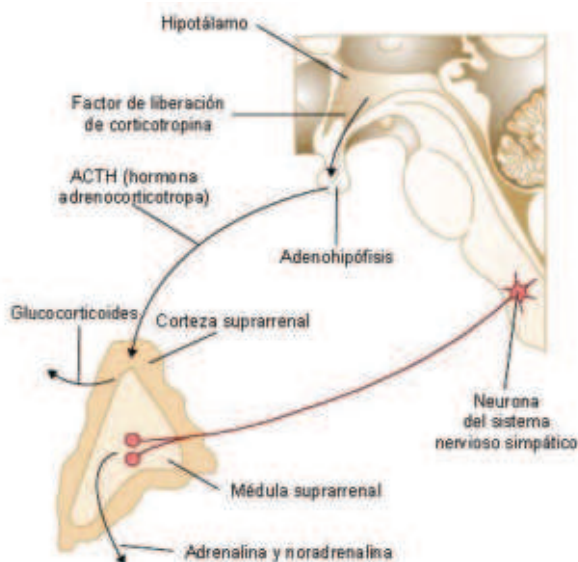
2.3 Trastorno de estrés posttraumático.

Se puede definir el trastorno de estrés posttraumático (PTSD) como aquellas secuelas psicológicas y neurobiológicas que pueden aparecer después de un acontecimiento extremadamente estresante (por ejemplo, en combatientes de una guerra, en prisioneros de los campos de concentración, en víctimas de agresiones sexuales y físicas, o en víctimas de desastres naturales). La manifestación del trastorno son episodios de miedo y temor recurrentes que a menudo son desencadenados por estímulos asociados al trauma inicial. De este modo, uno de los rasgos característicos de este trastorno es que la memoria de la experiencia traumática es muy persistente y puede ser reactivada por diferentes estímulos y situaciones estresantes. No obstante, las personas que sufren esta afectación tienden a evitar los estímulos asociados al trauma, y se produce de este modo un tipo de paralización de su propia respuesta emocional. Un ejemplo cinematográfico de este trastorno lo constituye la película *Apocalypse Now* de Francis Ford Coppola, estrenada en 1979. Este filme sigue las huellas del capitán Willard, un oficial de inteligencia del ejército norteamericano enviado a una arriesgada misión, que remonta un río de Camboya para acabar con un coronel norteamericano renegado que no respeta la línea de mando y parece haberse vuelto loco.

La sintomatología característica incluye evocaciones recurrentes del acontecimiento traumático, episodios de *flashback*, intenso malestar psicológico y diferentes reacciones fisiológicas. En distintos estudios en personas con este trastorno se han observado incrementos en los niveles plasmáticos de noradrenalina y de adrenalina. También se ha mostrado una importante reducción de los receptores α -adrenérgicos periféricos en pacientes con PTSD, probablemente debida a la acción de un mecanismo compensatorio por la elevación crónica en

los niveles de catecolaminas. La administraci n de yohimbina en ex combatientes de guerra con PTSD induce ataques de p nico. Adem s, la infusi n tanto de clonidina como de propanolol (que act an disminuyendo la transmisi n noradren rgica) disminuye la sintomatolog a del PTSD. La memoria asociada a las experiencias traum ticas se ha asociado con una hiperactivaci n noradren rgica de las neuronas del locus coeruleus, con una reactividad auton mica muy intensa y con el sistema de memoria que implica a la am gdala, sobre todo al complejo basolateral. Las manifestaciones asociadas al PTSD producen un incremento sustancial de la actividad adren rgica cerebral y perif rica.

El estr s es una respuesta adaptativa que induce la activaci n del eje hipotalamohipofisoadrenal que produce la liberaci n de catecolaminas y de glucocorticoides. Su funci n es la movilizaci n r pida de recursos por parte del sujeto, para hacer frente de manera satisfactoria a una situaci n que puede amenazar su integridad.



Se representa el eje hipot lamo-hipofisario-adrenal y su relaci n con la liberaci n de glucocorticoides. Tambi n puede observarse en la figura la innervaci n de la m dula suprarrenal por parte del sistema nervioso aut nomo (rama simp tica) y la subsecuente liberaci n de catecolaminas.

Los pacientes con PTSD muestran las caracter sticas siguientes:

1. Disminuci n de la secreci n de glucocorticoides por la corteza suprarrenal.
2. Un aumento de los niveles del CRF, provocado por el d ficit de cortisol en sangre.

3. Aumento del número de receptores para glucocorticoides, probablemente como respuesta compensatoria al déficit de cortisol.
4. Aumento de la respuesta ante la administración de corticoides sintéticos como la dexametasona. La dexametasona debe producir una retroalimentación negativa del eje HPA, y en este caso el efecto está potenciado.

Diferentes estudios de neuroimagen en pacientes con PTSD han mostrado un aumento del flujo sanguíneo en la amígdala, en la corteza cingular anterior, en el polo anterior del lóbulo temporal, en la corteza orbitofrontal y en la corteza insular, así como una disminución de la actividad de la corteza frontal inferior izquierda. Distintos estudios de resonancia magnética han puesto de manifiesto un menor volumen del hipocampo en los pacientes con PTSD. Los pacientes con PTSD presentan alteraciones del eje hipotálamohipofisoadrenal y de distintas estructuras límbicas, paralímbicas y del córtex asociativo. Algunos autores han sugerido un modelo psicobiológico basado en la activación de dos sistemas neurales: el sistema de la amígdala (como principal estructura moduladora de la memoria emocional), que es responsable de las asociaciones establecidas en la respuesta de miedo condicionada que sufren los pacientes con PTSD, y el sistema que implica a diferentes componentes neuroquímicos y endocrinos del tronco y del hipotálamo.

2.4 Trastorno obsesivo compulsivo.

Se trata de un trastorno multidimensional, ya que puede incluir tanto obsesiones como compulsiones. Las obsesiones se caracterizan por la aparición de pensamientos, ideas o impulsos persistentes, repetitivos e intrusivos sobre dudas y miedos del sujeto. Las compulsiones son los actos repetitivos que realiza el sujeto para aliviar el malestar psicológico causado por los pensamientos obsesivos. Algunas formas del trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) se encuentran íntimamente relacionadas con el síndrome de Gilles de la Tourette. La administración de agonistas serotoninérgicos aumenta la gravedad de la sintomatología del TOC. Por el contrario, los fármacos ISRS muestran una gran eficacia para el tratamiento del TOC. La intervención serotoninérgica de la cabeza del caudado es muy amplia. Después del tratamiento con ISRS, la hiperactividad del caudado y del córtex orbitofrontal disminuye de manera significativa. Por lo tanto, la serotonina parece desempeñar un papel crítico en la patogénesis del TOC. Otros estudios han mostrado que la oxitocina está implicada en la génesis de algunas formas de TOC. En pacientes con TOC, distintos estudios han mostrado una hiperactividad de la cabeza del caudado y de la vía que conecta el caudado con la corteza

cingulada y orbitofrontal. El caudado env a proyecciones inhibitorias (GABA) al globo p lido, el cual env a proyecciones inhibitorias al t lamo y ste a la corteza orbitofrontal. Algunos autores han sugerido que en las personas afectadas por esta patolog a se genera una desinhibici n producida por la hiperactividad de las neuronas del caudado. Los pacientes con TOC muestran tasas metab licas altas en la corteza cingulada, en la corteza orbitofrontal y en el n cleo caudado. En algunas ocasiones, el TOC se encuentra asociado a la corea de Sydenham (una enfermedad autoinmune que afecta a los ganglios basales). Diferentes estudios han puesto de manifiesto algunas alteraciones inmunitarias en pacientes con TOC. Brambilla y colaboradores (1997) han encontrado concentraciones inferiores de la interleucina 1- β y del factor α de necrosis tumoral en pacientes con TOC en comparaci n con sujetos controles. Roy y colaboradores (1994) han puesto de manifiesto la existencia de anticuerpos contra la somatostatina y la prodinorfina en personas con TOC. Diferentes investigaciones han puesto de manifiesto un componente familiar importante en la etiolog a del trastorno. No obstante, en algunos casos la afectaci n sobreviene a una lesi n cerebral producida por un trauma o por encefalitis.

Este trastorno parece responder a tres tipos de tratamientos: la administraci n de inhibidores espec ficos de la recaptaci n de serotonina, la terapia cognitivoconductual, la cingulotom a. En el caso de la administraci n de inhibidores espec ficos de la recaptaci n de serotonina y de la terapia cognitivoconductual, existen estudios que demuestran que las dos podr an producir cambios biol gicos similares, reduciendo la actividad del caudado y de la corteza orbitofrontal. Por otro lado, en pacientes con TOC gravemente incapacitados que no responden a la terapia psicol gica ni a la medicaci n, la secci n de las conexiones de la corteza cingulada parece una terap utica con resultados prometedores.

En relaci n al s ndrome de Gilles de la Tourette, es posible destacar que se trata de un s ndrome caracterizado por la aparici n de tics motores m ltiples de naturaleza e implicaci n anat mica variable, y de uno o m s tics vocales. Otros s ntomas que suelen completar el cuadro cl nico son la copropraxia (acciones compulsivas de actos obscenos), la ecopraxia (imitaci n de lo que hace otra persona), la coprolalia (decir "tacos") y la palilalia (repetici n de una misma palabra o s laba). El s ndrome de Gilles de la Tourette se inicia en fases tempranas del desarrollo, y es com n que se diagnostique hacia los seis a os. El trastorno perdura durante toda la vida, a pesar de que suele haber periodos de remisi n temporal. Este trastorno fue descrito en 1825 por Jean Marie Itard, el m dico que describi el caso de V ctor, el "ni o salvaje" de La Chapelle. La vulnerabilidad al s ndrome de Gilles de la Tourette parece seguir un patr n de herencia auton mica dominante con penetrancia variable espec fica del sexo, y es m s alta en portadores masculinos. Se ha podido comprobar la existencia de una tasa de concordancia en gemelos monocig ticos del 50 al 70%, mucho mayor que la mostrada en gemelos dicig ticos (del 5 al 20%). No obstante, debido a que todav a no se ha encontrado el *locus* gen tico concreto, se cree que podr an ser varios

los genes implicados en la etiopatogenia de esta afección. En condiciones normales, hay asimetría en el volumen del núcleo caudado (el izquierdo más largo que el derecho). Los pacientes con síndrome de Gilles de la Tourette no presentan esta asimetría. En algunos casos se da, además, una pérdida de volumen en el globo pálido izquierdo. Otros estudios han mostrado que las personas con síndrome de Gilles de la Tourette pueden presentar asimetrías en los pedúnculos cerebrales (contienen las vías motoras corticoespinales descendentes), así como alteraciones anatómicas en los ganglios basales. Desde el punto de vista de los estudios de neuroimagen funcional, se ha podido comprobar que esta afección se asocia con anomalías metabólicas en áreas frontotemporales, en el tálamo y en los ganglios basales. Por lo tanto, podemos concluir que anatómicamente los pacientes con síndrome de Gilles de la Tourette presentan diferencias en los patrones de simetría de los ganglios basales, así como una marcada alteración de la actividad metabólica en esta zona y en otras de la corteza frontotemporal y del tálamo.

Existen diferentes datos neuroquímicos en el estudio del síndrome de Gilles de la Tourette que han encontrado una disminución de la serotonina y del glutamato en el subtálamo y una disminución de la inmunorreactividad a la dinorfina en el globo pálido. De todas maneras, el correlato neuroquímico de mayor importancia parece el de un incremento de la densidad de receptores dopaminérgicos en el estriado. Estudios con tomografía de emisión de positrones en gemelos monocigóticos han mostrado que el gemelo que presentaba los síntomas más graves mostraba un ligamiento de la dopamina al receptor D_2 significativamente superior en el caudado (lo cual indica un mayor número de receptores). De esta manera, se ha mostrado que la administración de antagonistas dopaminérgicos (como el haloperidol) reduce la frecuencia de los tics.

2.5 Tratamiento y adicción.

Entre los años sesenta y setenta del siglo XX, la psicología y la medicina utilizaron la farmacología para diferenciar entre categorías de psicopatologías. Por ejemplo, el hecho de que los trastornos de ansiedad (pero no los episodios depresivos) respondieran a las benzodiacepinas, y los estados depresivos (y no los trastornos de ansiedad) respondieran a las sustancias antidepresivas utilizadas en el momento. Actualmente se ha podido comprobar que el límite no está claramente definido, y que existen muchos agentes antidepresivos que son considerados como la elección terapéutica más adecuada para diferentes trastornos de ansiedad. Uno de los puntos importantes a tener presente en la terapéutica es la adicción que se puede generar a este tipo de sustancias y todos los aspectos relacionados con la abstinencia y con diferentes formas de tolerancia. Vamos a

ir repasando algunos de los trastornos, el tratamiento farmacológico utilizado y su relación con los aspectos ligados a la adicción.

En primer lugar, en el tratamiento de los ataques de pánico, los antidepresivos tricíclicos (ATC) mostraron sus efectos terapéuticos en los años sesenta del siglo XX. En los años posteriores, se introdujeron los IMAO y las benzodiacepinas. En los noventa, los ISRS mostraron su efectividad terapéutica y su alto margen de seguridad.

Los IMAO se han mostrado efectivos en el tratamiento de los ataques de pánico. El agente más estudiado ha sido la fenelzina, la cual ha mostrado gran potencia terapéutica, sobre todo en el tratamiento agudo. Estos compuestos comportan restricciones importantes en la dieta (por ejemplo, alimentos con contenido en tiramina), interaccionan con otros fármacos y la sobredosis puede ser letal. Dentro de este grupo de fármacos, existen algunos que son reversibles (inhibidores reversibles de la MAO_A –IRMA–) y que, por tanto, comportan menos efectos secundarios. Dentro de los IRMA se ha estudiado el efecto de la moclobemida y la brofaromina. En los dos casos, se ha demostrado una eficacia terapéutica comparable a la clomipramina, la fluoxetina y la fluvoxamina.

Diferentes estudios han confirmado la eficacia de los ATC en el tratamiento tanto a corto como a largo plazo de los ataques de pánico. La imipramina y la clomipramina han sido los agentes más estudiados, aunque también se han usado otros como la doxepina, la amitriptilina, la desipramina y la nortriptilina. Por sus efectos anticolinérgicos y antihistamínicos (sobre todo en el caso de la clomipramina), y por sus amplios efectos secundarios, se ha limitado su uso en la clínica. También están contraindicados en los pacientes que presentan condiciones médicas como ruidas como el glaucoma y distintas afecciones cardíacas. Otro de los fármacos que ha mostrado gran potencia en el tratamiento del pánico han sido las benzodiacepinas, como el alprazolam y el clonazepam. Su principal ventaja es que su efecto es casi inmediato. No obstante, debido a la aparición de tolerancia, adicción y abstinencia con el uso crónico de estos fármacos, en el tratamiento a largo plazo pueden comportar más problemas que otros fármacos de naturaleza antidepresiva.

De todos los fármacos antidepresivos utilizados actualmente en el tratamiento de los ataques de pánico, los ISRS están en el primer puesto. Compuestos como la sertralina, la paroxetina, el citalopram y la fluvoxamina han demostrado gran eficacia en el tratamiento del pánico. De todas formas, su principal problema es que se da un retraso importante en el inicio de los efectos terapéuticos. Este hecho hace que haya una baja tolerancia de los pacientes hacia el tratamiento, sobre todo al inicio del mismo. Además, su uso crónico puede comportar un aumento de peso, la aparición de disfunciones sexuales e incluso la aparición de abstinencia.

Agentes como el valproato y la carbamacepina se han utilizado en el tratamiento del pánico. El valproato ha mostrado ser particularmente efectivo cuando se dan problemas afectivos asociados. La carbamacepina tiene amplios efectos antiepiléptico en pacientes que presentan registros electroencefalográficos anorma-

les. Otras sustancias anticonvulsivas que se están evaluando para el tratamiento del pánico son la lamotrigina, la pregabalina y la vigabatrina.

La nefazodona es un antagonista serotoninérgico (5-HT_{2C}) que también inhibe la recaptación de serotonina y noradrenalina. Este agente reduce la ansiedad en pacientes deprimidos con ataques de pánico comórbidos. La mirtazapina es un antidepresivo noradrenérgico y serotoninérgico específico que bloquea los receptores adrenérgicos α_2 , histaminérgicos H_1 y serotoninérgicos 5-HT_3 , 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C} . Algunos estudios sugieren que podrá ser un tratamiento efectivo para los ataques de pánico. La venlafaxina es un inhibidor de la recaptación de la serotonina y la noradrenalina que ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de estos trastornos en pequeños estudios clínicos controlados. Otras sustancias que han mostrado una limitada eficacia en el tratamiento del pánico han sido las siguientes: los antagonistas de la CCK, la buspirona y el bupropión, los agonistas parciales de las benzodiacepinas, los agonistas del neuropéptido Y y antagonistas P.

En relación a la fobia asocial, diferentes agentes entactógenos han mostrado tener la capacidad de facilitar el establecimiento de contactos sociales. De esta manera, desde la antigüedad hasta nuestros días se han utilizado para tales efectos sustancias como el alcohol e incluso la MDMA (3,4-metilenodioximetanfetamina). La fenelzina (un IMAO) ha mostrado gran eficacia en el tratamiento de la fobia social pero, debido a los problemas que comporta, su uso clínico se encuentra limitado. No obstante, la moclobemida (un IRMA) ha mostrado una gran eficacia sin presentar los problemas asociados a otros agentes de hipertensión. Sustancias como la paroxetina han mostrado ser uno de los tratamientos de elección para la fobia social. Su eficacia terapéutica ha sido ampliamente demostrada en múltiples estudios. También se ha evaluado la eficacia de otros agentes como la fluvoxamina, la fluoxetina, la sertralina y el citalopram. Otras sustancias estudiadas han sido la venlafaxina y la nefazodona. Los dos fármacos han mostrado eficacia en el tratamiento de la fobia social que presenta comorbilidad con el trastorno de personalidad de evitación. La gabapentina, por su parte, ha demostrado ser capaz de inducir la reducción de los síntomas de fobia social en comparación con pacientes placebo. No obstante, otros agentes de nueva generación como la pregabalina se encuentran todavía en fase de estudio.

En relación al trastorno de estrés posttraumático, los ISRS, como la sertralina o la fluoxetina, han demostrado ser capaces de disminuir los síntomas del trastorno de estrés posttraumático moderado y severo. Los IMAO han mostrado también efectos beneficiosos sobre este tipo de pacientes. En lo que respecta a los IRMA, la moclobemida ha resultado altamente efectiva, mientras que los efectos de la brofaromina no se diferencian del placebo. Los anticonvulsivantes como el divalproex y la lamotrigina han mostrado resultados muy favorables. No obstante, en excombatientes de guerra, en los que este trastorno tiende a cronificarse, los resultados han sido un tanto decepcionantes. Algunos de los agentes probados en excombatientes han sido la nefazodona, el bupropión, la mirtazapina, los ISRS y antagonistas α_1 . La mayoría de estas sustancias han obte-

nido efectos parciales o moderados sobre la sintomatología del trastorno. En la actualidad se está evaluando la eficacia terapéutica de numerosos agentes, entre los que podemos destacar los antagonistas del factor liberador de corticotropina, potenciadores del neuropéptido Y, sustancias antiadrenérgicas, antagonistas de la sustancia P, antagonistas glutamatergicos, agentes capaces de normalizar el sistema de opiáceos endógenos, etc.

Por lo que se refiere al trastorno de ansiedad generalizada, antes del desarrollo de las benzodiacepinas, se utilizaban diferentes agentes farmacológicos para el tratamiento de la ansiedad generalizada. Entre otros, destacaban ATC como el doxepin, la imipramina y la amitriptilina; antihistamínicos como la hidroxizina y la difenhidramina; barbitúricos como el mefobarbital; agentes sedantes como el meprobamato, etc. En los años cincuenta del siglo XX, surgieron las benzodiacepinas y se convirtieron en el tratamiento de elección durante décadas. Sin embargo, debido a los problemas de abstinencia y tolerancia que presentaban estos agentes, y a causa de la introducción de nuevas sustancias en los años ochenta y noventa del siglo XX como la buspirona, la venlafaxina y los ISRS, el tratamiento de la ansiedad generalizada se amplió hacia otros derroteros. Las benzodiacepinas han mostrado una alta eficacia para el tratamiento de la ansiedad generalizada. Actualmente, los agentes más utilizados con esta indicación son el alprazolam, el clordiazepóxido, el clorazepato dipotásico, el diazepam y el lorazepam. De todas maneras, su uso a largo plazo puede comportar problemas de abstinencia e, incluso, la aparición del efecto rebote. A pesar de que los ATC se han utilizado durante años para el tratamiento de la ansiedad generalizada, sólo la imipramina ha mostrado efectos terapéuticos comparables a los de las benzodiacepinas. La buspirona, por su parte, es un agonista parcial del receptor 5-HT_{1A} con propiedades ansiolíticas. En varios estudios, este agente farmacológico ha mostrado una eficacia terapéutica muy similar a la de las benzodiacepinas. De igual forma, diferentes estudios han mostrado que sustancias como la paroxetina han demostrado tener capacidad de reducir los síntomas del trastorno de ansiedad generalizada. La venlafaxina, un inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina, se ha mostrado efectivo en el tratamiento de los síntomas de ansiedad asociados con la depresión mayor. Igualmente, este mismo agente, pero con una liberación sostenida (XR), es efectivo para el tratamiento de la ansiedad generalizada. Otros agentes que se han evaluado en relación con el tratamiento farmacológico de la ansiedad generalizada han sido la trazodona, la nefazodona, algunos anticonvulsivantes (carbamacepina y valproato) y los agonistas parciales del receptor GABA_A.

En relación al trastorno obsesivo compulsivo (TOC), se han utilizado diferentes sustancias para su tratamiento en monoterapia o combinadas: litio, buspi-

rona, trazodona, benzodiacepinas, antipsicóticos atípicos, zaleplon, zolpidem, clomipramina, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina. La clomipramina es un ATC que reduce la sintomatología del TOC, además de tener efectos antidepresivos (independientes) en pacientes que presentan asociados problemas del estado de ánimo. Al igual que la clomipramina, los ISRS resultan eficaces para el tratamiento del TOC y para los síntomas depresivos asociados. Se ha podido comprobar que algunos pacientes no responden a los ISRS. En estos casos, se han utilizado diferentes estrategias para aumentar el efecto de estos agentes. Se han combinado con otras sustancias como la buspirona, la trazodona, el litio, diferentes benzodiacepinas, sustancias hipnóticas como el zaleplon y el zolpidem, antipsicóticos atípicos y convencionales, etc.

En relación al insomnio³⁵, se han utilizado diferentes sustancias para su tratamiento, estas se dividen en nueve grupos farmacológicos:

1. Ciclopirrolonas: zopiclona.
2. Imidazopiridinas: zolpidem.
3. Pirazolopirimidina: zaleplon.
4. Benzodiacepinas: brotizolam, midazolam, triazolam, temazepam, flunitrazepam, flurazepam, quazepam, estazolam.
5. Antidepresivos sedantes: tricliclos, trazodona, mirtazapina, nefazodona.
6. Antihistamínicos sedantes: difenhidramina, doxilamina, hidroxicina.
7. Anticolinérgicos sedantes: escopolamina.
8. Sedantes hipnóticos más antiguos: hidrato de cloral.
9. Productos naturales: melatonina, valeriana.

De manera más específica, y según su vida media de eliminación, podemos distinguir entre los siguientes:

1. Vida media muy breve: zaleplon.

35. El insomnio puede ser una afección primaria con una fisiopatología específica, o bien una afección secundaria a diferentes factores. Según su duración, podemos hablar de los tipos siguientes: insomnio transitorio (que no suele requerir tratamiento, ya que revierte por sí mismo), insomnio a corto plazo (en el que se puede aplicar un tratamiento puntual en un ámbito sintomático) e insomnio a largo plazo (que resulta incapacitante y persistente).

La zopiclona es un agente sedante hipnótico no benzodiazepínico de la familia de las ciclopirrolonas que actúa de manera selectiva sobre el receptor benzodiazepínico omega 1. Tiene una vida media de eliminación de entre 3,5 a 6,5 horas. Al igual que el zolpidem, esta sustancia disminuye la latencia del sueño, el número de despertares y el tiempo total de sueños. Además, incrementa la cantidad de sueño del estadio 2 y evita los descensos del sueño de ondas lentas, que se encuentra disminuido en las personas que sufren insomnio.

Las benzodiazepinas, por su parte, constituyen uno de los tratamientos más comúnmente utilizados para el insomnio, sobre todo el de las benzodiazepinas sedantes e hipnóticas. Se ha podido comprobar que las benzodiazepinas provocan una disminución del estadio 1, una supresión del sueño de ondas lentas y un aumento del estadio 2. Además, aumentan de manera significativa la latencia de aparición del primer periodo de sueño REM. Los fármacos benzodiazepínicos difieren en alto grado en su vida media de eliminación y en su potencia terapéutica. Por ejemplo, el midazolam presenta una vida media de eliminación de entre 1,5 a 2,5 horas, el triazolam de 2,1 a 5 horas, el brotizolam de 5 horas, el temazepam de 10 a 20 horas, el flunitrazepam de 9 a 31 horas y el flurazepam de 40 a 150 horas. Además de los agentes que presentan, por ejemplo, una vida media de eliminación intermedia, unos tienen una potencia terapéutica reducida (como en el caso del temazepam) mientras que otros presentan una potencia terapéutica elevada (como el flunitrazepam).

Conjugando los factores tiempo necesario para el inicio de los efectos y duración de los efectos, es posible planificar el abordaje terapéutico para cada problema específico. Supongamos que tenemos un paciente que tiene problemas para conciliar el sueño y para mantenerlo durante toda la noche. En este caso, la terapia más adecuada sería a un agente de inicio rápido y de duración intermedia. Los efectos secundarios agudos están relacionados con el estado físico y mental del paciente durante la mañana siguiente a la administración del fármaco: sensación de cansancio, somnolencia, falta de concentración, deterioro de los procesos de consolidación de la memoria, etc. A más largo plazo, los agentes benzodiazepínicos pueden producir problemas de adicción, tolerancia, síntomas de abstinencia e, incluso, de insomnio de rebote.

Otras sustancias utilizadas en la terapia del insomnio son los antidepresivos tricíclicos, éstos bloquean los receptores H_1 de la histamina y M_1 de la acetilcolina, provocando somnolencia. La trazodona, además de bloquear los receptores H_1 de la histamina, es un antagonista del receptor $5-HT_{2A}$ de la serotonina y produce efectos sedantes. Este agente puede inducir y restaurar el sueño de los estadios 3 y 4. Al igual que esta sustancia, la nefazodona y la mirtazapina también podrán inducir efectos sedantes al bloquear los receptores $5-HT_{2A}$. La utilización de agentes anticolinérgicos como la escopolamina o antihistamínicos como la difenhidramina, la doxilamina y la hidroxicina puede ser útil para la

inducción del sueño, pero su uso acarrea múltiples efectos secundarios como confusión, problemas mnésicos, visión borrosa, sequedad de boca y constipación. Su ventaja es que no presentan los problemas de adicción y abstinencia mostrados por las benzodiacepinas. Otros productos utilizados ampliamente han sido la melatonina (sobre todo para evitar la aparición de una desregulación de los ritmos circadianos por el fenómeno del jet lag) y la valeriana (*valeriana officinalis*) sin problemas de adicción demostrados hasta el momento.

3. Bases químicas de la ansiedad: ¿hay alguna relación con el sustrato nervioso del refuerzo?

Los circuitos anatómicos subyacentes a la respuesta de ansiedad se encuentran modulados por diferentes sistemas de neurotransmisión:

1. Sustancias de naturaleza peptídica: CRF, neuropéptido Y, CCK, opioides, hipocretinas y sustancia P.
2. Monoaminas: serotonina, dopamina y noradrenalina.
3. Aminoácidos: glutamato y GABA.

Estos sistemas desempeñan una función adaptativa al proporcionar al organismo las herramientas para responder a una posible amenaza o situación que ponga en peligro su integridad, ya que incrementan la activación y la vigilancia, movilizan los recursos energéticos, elevan la función cardiovascular e incluso modulan la consolidación de las memorias en curso. En algunas situaciones, estos sistemas neuroquímicos se activan de manera inapropiada o bien su activación perdura durante un periodo de tiempo demasiado largo. En estos casos, tienen una especial relevancia para poder explicar la fisiopatología de los trastornos de ansiedad.

En relación al sistema noradrenérgico, se ha podido comprobar que la exposición a estímulos que generan ansiedad o provocan estrés incrementa la actividad central noradrenérgica en el locus coeruleus, en el hipocampo, en la amígdala, en el hipotálamo y en la corteza cerebral. Se ha demostrado en repetidas ocasiones que los pacientes fibrosos, los pacientes con ataques de pánico y los pacientes con PTSD muestran claras evidencias de un elevado arousal periférico simpático. Esta hiperactivación simpática es disminuida por sustancias que reducen la actividad de las neuronas noradrenérgicas del locus coeruleus (como el

alcohol y las benzodiacepinas), y es exacerbada por las sustancias que aumentan su actividad (como la cocaína). El trastorno de pánico y el trastorno por estrés posttraumático se han relacionado con aumentos de la sensibilidad de los receptores adrenérgicos α_2 y con una excreción nocturna de noradrenalina por la orina. Diferentes trabajos han puesto de manifiesto que en pacientes con fobias específicas la exposición al estímulo fóbico induce incrementos de los niveles plasmáticos de adrenalina y noradrenalina, aumentos de la tasa cardíaca y de la presión sanguínea, así como la aparición de signos subjetivos de ansiedad. Los síntomas recurrentes de diferentes trastornos de ansiedad, como los ataques de pánico, el insomnio, la activación crónica simpática y la elevada respuesta de sobresalto, podrán estar asociados a una disfunción noradrenérgica. La respuesta de las neuronas del locus coeruleus ante estímulos ansiógenos puede aumentarse si el sujeto ha sido expuesto de manera crónica a diferentes experiencias estresantes. Este efecto parece deberse a una alteración de la sensibilidad de los receptores adrenérgicos α_2 presinápticos (que inhiben la síntesis y liberación de noradrenalina). Este fenómeno de sensibilización conductual podrá ayudarnos a entender por qué pacientes con trastornos de ansiedad muestran una sensibilidad exagerada a la presencia de diferentes tipos de estresores psicosociales. Es interesante destacar, tal y como se ha estudiado en artículos anteriores, que el estrés es también un factor de riesgo en la vulnerabilidad a la adicción y a los trastornos del estado de ánimo.

En condiciones de estrés agudo, la activación del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal produce un aumento de glucocorticoides en sangre. Estas sustancias suprimen la actividad del eje y reducen la expresión del CRF en el núcleo paraventricular del hipotálamo. Se ha demostrado que la retroalimentación positiva provocada por los glucocorticoides en la actividad extrahipotalámica del CRF en la amígdala y en el núcleo del lecho de la estría terminal contribuye a la producción de los síntomas de ansiedad que aparecen en diferentes trastornos. Hay diferencias en la respuesta de ansiedad en función de los receptores del CRF (receptores CRH1 y CRH2). De este modo, diferentes estudios con ratones manipulados genéticamente han puesto de manifiesto que la estimulación del receptor CRH1 facilita la aparición de respuestas de ansiedad. Por ejemplo, parece que el receptor CRH1 se localiza fundamentalmente en la mayor parte de los núcleos de la amígdala, en el córtex prefrontal, en la corteza cingulada, en el córtex parietal e insular, en el giro dentado, en la corteza entorrinal y en el locus coeruleus.

Hay interacciones dobles entre el eje HPA y el sistema de neurotransmisión noradrenérgico:

1. La secreción de CRF aumenta la actividad neuronal en el locus coeruleus, lo cual provoca un aumento de la liberación de noradrenalina en distintas regiones corticales y subcorticales.

2. La liberación de noradrenalina estimula la secreción del CRF en una parte del núcleo paraventricular del hipotálamo.

La persistencia de las memorias originadas por una experiencia traumática, o por un episodio determinado de pánico, parece estar mediada por los efectos sobre la consolidación o reconsolidación de la traza de dicha memoria mediante los sistemas del cortisol y de la noradrenalina.

En relación al sistema de neurotransmisión gabaérgico, se ha de partir de que el receptor $GABA_A$ es una compleja macromolécula acoplada a un canal de Cl^- con cinco dominios principales de unión a diferentes sustancias. Distintos estudios han sugerido que este receptor podría estar funcionalmente alterado en los trastornos de ansiedad. Uno de estos dominios es el receptor en el que se unen las benzodiacepinas. La administración de agonistas de este receptor en regiones del sistema límbico y del tronco del encéfalo (como la amígdala y la sustancia gris periacueductal) reduce los síntomas de ansiedad en modelos animales. Por el contrario, la administración de agonistas inversos incrementa la presión sanguínea, la tasa cardíaca y los niveles de cortisol y de catecolaminas en sangre. Este efecto ansiolítico parece estar mediado por la subunidad α_2 del receptor $GABA_A$ y no por las subunidades α_1 o α_3 . Por ejemplo, en pacientes con trastorno de pánico, los antagonistas del receptor para las benzodiacepinas producen ataques de pánico e incrementan la ansiedad anticipatoria. Del mismo modo, diferentes estudios de neuroimagen han mostrado una captación reducida de radioligandos selectivos para este receptor en áreas de la corteza occipital, frontal y temporal de estos pacientes. Otros agentes con perfil ansiolítico son los neuroesteroides como la allopregnenolona, que podría ejercer sus efectos ansiolíticos estimulando el canal de Cl^- en los receptores $GABA_A$, al interactuar con el sitio de unión para la picrotoxina. Parece que algunos de los efectos ansiolíticos de los antidepresivos que inhiben la recaptación de monoaminas también podrían estar parcialmente mediados por el sistema de neurotransmisión gabaérgico. Sin embargo, se desconoce el mecanismo de acción específico. Diferentes estudios han demostrado que la exposición a estrés crónico o a estrés agudo inescapable altera los dominios de unión para las benzodiacepinas en el complejo-receptor $GABA_A$, en diferentes regiones cerebrales como el córtex frontal, el hipocampo y el hipotálamo. Parece que estos efectos se encuentran mediados por la presencia de glucocorticoides en sangre, ya que estos esteroides alteran los niveles de ARN mensajero para diferentes subunidades del receptor $GABA_A$. Asimismo, el estrés durante el desarrollo temprano provoca reducciones significativas de lo siguiente: (1) De las concentraciones del complejo-receptor $GABA_A$ en el locus coeruleus y en el núcleo del lecho de la estría terminal. (2) De los sitios específicos de unión para las benzodiacepinas en el locus coeruleus, en el núcleo del lecho de la estría terminal, en el córtex frontal y en la amígdala. (3) De los niveles del ARN mensajero para las subunidades γ_2 del complejo-receptor $GABA_A$ en el LC, en el núcleo del lecho de la estría terminal y en la amígdala.

Por lo que se refiere a la dopamina, se ha visto que el estrés agudo incrementa la liberación de este neurotransmisor en múltiples regiones cerebrales. Las proyecciones dopaminérgicas al córtex prefrontal medial son más sensibles a este efecto en comparación con las proyecciones mesoaccumbentes o las nigroesriatales. En pacientes con altos niveles de ansiedad generalizada y con frecuentes ataques de pánico se han encontrado altas concentraciones plasmáticas de HVA (metabolito de la dopamina).

En relación a la serotonina, diferentes evidencias experimentales han sugerido que podría existir una relación funcional entre el sistema de neurotransmisión serotoninérgico y la ansiedad. La exposición a estmulos que son capaces de inducir estrés agudo altera los niveles de serotonina en la corteza prefrontal medial, en el núcleo accumbens, en la amígdala lateral y en el hipotálamo lateral. Además, la expresión del gen del receptor postsináptico 5-HT_{1A} parece estar regulada de manera inhibitoria por los glucocorticoides. De esta manera, por ejemplo, se ha podido comprobar que los niveles de ARNm para este receptor disminuyen en respuesta al estrés a largo plazo. Por su parte, la expresión del gen del receptor 5-HT_{2A} se “regula al alza” con el estrés crónico o con la administración de glucocorticoides. La activación de este receptor (acoplado a una proteína Gq) desencadena una cascada de respuestas celulares al actuar sobre el Ca²⁺ y el sistema del DAG y el IP3. Autores como Graeff sugieren que la inervación serotoninérgica de la amígdala y del hipocampo media los efectos ansiogénicos de la estimulación del receptor 5-HT_{2A}, mientras que la expresión de los receptores 5-HT_{1A} en el hipocampo y la corteza podría tener un efecto ansiolítico. El receptor 5-HT_{1A} se expresa en dos poblaciones diferentes de neuronas: como autorreceptor en las neuronas serotoninérgicas de los núcleos del rafe y como heterorreceptor en neuronas del prosencéfalo (principalmente en el hipocampo, en el septum y la corteza). En los dos casos, su activación produce hiperpolarización de la membrana y disminución de la excitabilidad neuronal. Por ejemplo, se ha comprobado que ratones genocanulados (*knockout*) a los que les falta el receptor 5-HT_{1A} muestran conductas caracterizadas por un aumento de ansiedad. Además, diferentes estudios han mostrado que los agonistas parciales del receptor 5-HT_{1A}, como la buspirona, son muy útiles para el tratamiento farmacológico de los trastornos de ansiedad. La subpoblación del receptor 5-HT_{1A} expresada en el hipocampo y la corteza parece crítica para modular la ansiedad. Gross y colaboradores (2002) han mostrado que la expresión de este receptor durante el desarrollo es necesaria para el establecimiento de un patrón normal de reacciones de ansiedad durante la vida adulta.

En relación a los neuropéptidos, se ha mostrado que la CCK es un neuropéptido ansiógeno localizado fundamentalmente en la corteza, el hipocampo, la sustancia negra, los núcleos del rafe, la amígdala y la sustancia gris periacueductal. Se ha podido comprobar en diferentes modelos animales que los antagonistas de los receptores CCK tienen efectos ansiolíticos, mientras que los agonistas inducen ansiedad. Los pacientes con trastorno por estrés postraumático y los

pacientes con trastorno de p nico son m s sensibles a los efectos ansi genos del agonista de la CCK, el CCK-4, que los sujetos controles. Del mismo modo, el estr s puede inducir la secreci n de opioides, y provocar a la larga una disminuci n de la densidad del receptor opioide μ . La funci n de esta secreci n es la de producir analgesia que nos permita dar una respuesta adaptativa a una posible situaci n perniciosa para nuestro bienestar o supervivencia. Se ha podido comprobar que los pacientes con PTSD muestran una sensibilidad al dolor reducida. En diferentes modelos animales se ha puesto de manifiesto que la administraci n intracerebroventricular de neurop ptido Y aten a los s ntomas de ansiedad. Se ha podido comprobar en sujetos controles que, durante las situaciones de estr s, los niveles plasm ticos de neurop ptido Y correlacionan positivamente con la concentraci n de glucocorticoides. Por otra parte, pacientes con trastorno de p nico presentan concentraciones elevadas de este neurop ptido. Esto podr a deberse a que se trata de un sistema neuromodulador que se opone funcionalmente al eje HPA, y constituye una manera de compensaci n de una respuesta de ansiedad elevada.

4. Benzodiacepinas.

4.1 Introducci n.

Sternbach, un investigador de la Universidad de Cracovia (Polonia), trabajaba en diferentes agentes tric clicos, las heptoxidiacinas. Durante la Segunda Guerra Mundial emigr a Estados Unidos y continu su investigaci n en la farmacia Hoffmam-LaRoche. Sternbach desarroll un grupo de sustancias que denomin quinazolinas, bas ndose en un haluro de alquino combinado con una serie de aminas secundarias. Estas sustancias no se relacionaban con los f rmacos ansiol ticos conocidos hasta el momento. Las quinazolinas no mostraron tener efectos ansiol ticos en estudios precl nicos, con lo cual Sternbach ya no se molest en evaluar la ltima de las quinazolinas que hab a sintetizado (un compuesto denominado Ro 5-0690). En 1957, un investigador llamado Earl Reeder solicit el Ro 5-0690 para un estudio piloto, y obtuvo resultados sorprendentes. Esta sustancia sintetizada por Sternbach demostr tener un potencial ansiol tico muy superior al del meprobamato. Este nuevo agente (una 1,4-benzodiacepina) fue patentado por Sternbach con el nombre de clordiazep xido (que posteriormente se comercializar a como Librium®).



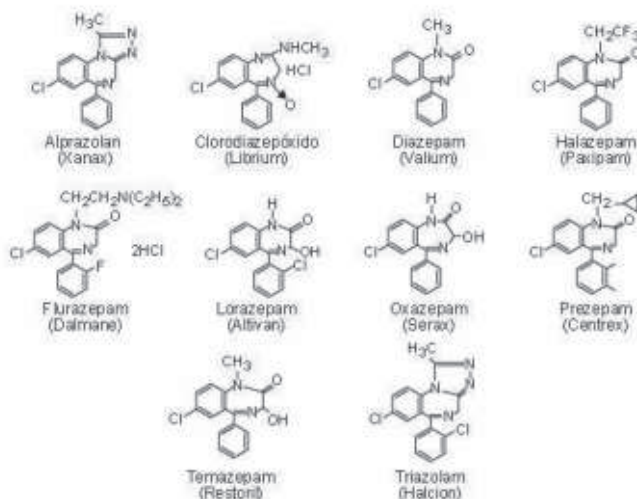
La diferencia del Ro 5-0690 con las otras quinazolininas sintetizadas por Sternbach era que había utilizado metilamina (una amina primaria) en el último estadio de la síntesis, lo cual hacía que la reacción utilizase otra vía distinta.

Citando las palabras del propio Lowell O. Randall nos podemos hacer una idea de su efecto: *“La sustancia posee efectos hipnóticos y ansiolíticos en ratones, similares a los del meprobamato. En los gatos es dos veces más potente en lo relativo a la relajación muscular y diez veces más potente en el bloqueo del reflejo muscular”* (Randall, 1957). Llegados a este punto, se comenzó a modificar la estructura química del clordiazepóxido con el fin de obtener otros agentes de potencia superior. El propio Sternbach sintetizó otro compuesto cinco veces más potente, el diazepam (comercializado con el nombre de Valium®). Se sintetizaron cientos de benzodiazepinas y se comercializaron con indicaciones ansiolíticas, hipnóticas e incluso anticonvulsivantes. Durante más de diez años, las benzodiazepinas alcanzaron unos niveles de gran popularidad en el tratamiento del insomnio y la ansiedad. Por ejemplo, distintas fuentes apuntan que el diazepam fue el primer agente prescrito en el ámbito médico. Además de tratarse de los agentes con mayor efecto ansiolítico e hipnótico hasta el momento, las benzodiazepinas presentaban una ventaja notable respecto a otros agentes hipnóticos y sedantes, y era que la dosis terapéutica resultaba muy segura. En 1970 se publicaron los datos de un estudio dirigido por Meter Hesbacher que comparaba la eficacia y la seguridad del diazepam y del fenobarbital. Este estudio (y otros posteriores) pusieron de manifiesto no sólo la superioridad terapéutica del diazepam, sino el hecho de que la incidencia y la intensidad de los efectos secundarios eran muy superiores en el caso del barbitúrico. Cuando se comercializaron las benzodiazepinas, algunas personas consumieron envases enteros con la intención de suicidarse. Aun así, estas personas podían dormir dos o tres días enteros sin mostrar efectos adversos al despertar. De todos modos, debemos tener en cuenta que las benzodiazepinas potencian los efectos depresivos del alcohol y de los barbitúricos y, por lo tanto, su combinación con alguna de estas sustancias puede ser letal. Posteriormente,

surgieron diferentes estudios que describían que las benzodiazepinas producían adicción. Con su uso continuado se generaba tolerancia, de tal manera que cuando se cesaba la administración se daba un efecto rebote, lo cual provocaba graves síntomas de ansiedad. De todas maneras, la tolerancia y abstinencia mostradas por las benzodiazepinas eran mucho menores que las observadas con los barbitúricos o con el meprobamato. En 1984, la Comisión para las Drogas Narcóticas de las Naciones Unidas declaró que las benzodiazepinas eran unos agentes cuya prescripción debía estar sujeta a un control más firme. *“Las benzodiazepinas tienen la capacidad para producir un estado de dependencia y depresión del sistema nervioso central que conducen a distorsiones en la fuerza motriz, en el comportamiento y en el carácter”* Organización Mundial de la Salud (1984). En Estados Unidos se llevó a cabo un férreo control de la prescripción de estos agentes, y se redujo a la mitad en 1989 con respecto a 1988. No obstante, las prescripciones se decantaron hacia otros productos con menos utilidad terapéutica, e incluso con más efectos secundarios, como los barbitúricos y el meprobamato. A partir de 1985, disminuyó de manera progresiva la utilización de benzodiazepinas de carácter ansiolítico y aumentó el uso de las benzodiazepinas hipnóticas. En 1977, dos grupos de investigadores (uno de la compañía Hoffmann-La Roche dirigido por Hans Mohler, y el otro de la compañía Ferrosan dirigido por Claus Braestrup y Richard Squires) descubrieron la existencia en el cerebro de receptores específicos donde se unían las benzodiazepinas. Este hecho abrió una puerta al conocimiento del mecanismo de acción del clordiazepóxido y del diazepam. En 1978, un investigador del Instituto Nacional de la Salud Mental de Bethesda, John Tallman, observó que el GABA no competía con las benzodiazepinas por su sitio de unión. Otros investigadores observaron que las benzodiazepinas potenciaban la unión del GABA con su receptor en el complejo proteico acoplado a un canal de cloro. Hasta la fecha no se ha podido encontrar la sustancia endógena que se une al receptor de las benzodiazepinas. Sin embargo, el descubrimiento del receptor para las benzodiazepinas en el cerebro de la rata abrió nuevas miras en el estudio de las bases biológicas de la ansiedad, lo cual permitió la síntesis de nuevas benzodiazepinas. Hay que tener en cuenta que el principal inconveniente de las benzodiazepinas era su prolongada vida media en el organismo, lo que, por un lado, era muy beneficioso para el tratamiento de trastornos crónicos de ansiedad, pero que vetaba su uso en el tratamiento de otras afecciones como el insomnio. Además, las benzodiazepinas se solían metabolizar y daban lugar a la aparición de sustancias activas que eran proclives a acumularse en el organismo después de una administración prolongada. Todo esto impulsó la síntesis de nuevas benzodiazepinas de una vida media de eliminación más corta y sin metabolitos activos. El bromazepam (1982) fue la primera benzodiazepina de esta nueva generación. Por otro lado, se intentó ampliar las potenciales indicaciones de estos agentes. De este modo, a principios de los ochenta del siglo XX la compañía Upjohn introdujo en el mercado el alprazolam (una triazolo-benzodiazepina) para el tratamiento de los ataques de pánico. En los años ochenta del siglo XX, se comenzaron a sintetizar benzodiazepinas de una vida media de eliminación más corta y sin metabolitos activos.

4.2 Estructura, perfil farmacológico y farmacocinética.

El término benzodiacepina hace referencia a una estructura química determinada. Sin embargo, no todas las benzodiacepinas actúan como agonistas del receptor de benzodiacepinas y, además, algunos agonistas de este receptor no presentan la estructura química característica de las benzodiacepinas.



Estructura química de algunas de las benzodiacepinas introducidas en el mercado. Mediante la adición de anillos se han obtenido series derivadas como las triazolobenzodiacepinas (por ejemplo, el alprazolam). En la posición 1, algunas benzodiacepinas pueden presentar un radical metilo (por ejemplo, el diazepam). En algunos casos se da un grupo carboxilo en la posición 2. Otras benzodiacepinas (como el oxazepam) están hidroxiladas en la posición 3. Químicamente, las benzodiacepinas tienen un factor común que es un anillo benzodiacepínico.

Casi todas las benzodiacepinas presentan un perfil farmacológico similar: ansiolítico, sedante, hipnótico, relajante muscular y anticonvulsivante.

1. Efectos ansiolíticos y sedantes. Las benzodiacepinas reducen la ansiedad de diferentes estados patológicos (como, por ejemplo, la ansiedad generalizada), posiblemente actuando directamente sobre diferentes regiones del sistema nervioso central como la corteza, el sistema límbico o, indirectamente, sobre los núcleos del rafe. De manera secundaria, la mayoría de los agentes benzodiacepínicos tienen efectos sedativos. Algunas veces resulta difícil separar estos efectos de los efectos ansiolíticos.
2. Acción hipnótica. La acción hipnótica de las benzodiacepinas posibilita su uso para el tratamiento del insomnio. Este efecto parece que se produce a

causa de la acción benzodiazepínica sobre la formación reticular. Las benzodiazepinas parecen modular distintos patrones del sueño:

- a) Reducción de la latencia del sueño.
 - b) Descenso del número de despertares durante la noche.
 - c) Decremento del tiempo total de sueño o REM.
 - d) Aumento del número de ciclos de sueño o REM.
3. Relajación muscular. Las benzodiazepinas también producen relajación de la musculatura esquelética. Este efecto parece estar mediado por su actuación sobre la médula espinal (lo cual facilita la inhibición presináptica), sobre el sistema de activación reticular ascendente, sobre el estriado dorsal e incluso sobre el cerebelo. Las benzodiazepinas también pueden producir ataxia como efecto secundario de su acción sobre el cerebelo.
4. Actividad anticonvulsivante. La actividad anticonvulsivante generalizada que producen las benzodiazepinas parece ocurrir por medio de la inhibición de la actividad epiléptica mediante la potenciación de circuitos neuronales GABAérgicos en distintos módulos del SNC.
5. Amnesia. En algunos casos, se han descrito problemas de memoria tras la administración de benzodiazepinas. Parece que estos efectos podrían deberse a la acción de las benzodiazepinas sobre estructuras relacionadas con alguno de los sistemas de memoria cerebrales como, por ejemplo, el hipocampo, la amígdala basolateral y el estriado dorsal.
6. Sistema cardiovascular y respiratorio. Las benzodiazepinas tienen efectos muy leves sobre el sistema cardiovascular y respiratorio. Esto explica su amplio margen de seguridad.

En relación a la farmacocinética de las benzodiazepinas es necesario destacar que la administración oral de las benzodiazepinas hace que se absorban correctamente por el tracto gastrointestinal, y que alcancen sus niveles máximos entre treinta minutos y ocho horas después de su administración, dependiendo del grado de liposolubilidad. El clorazepato, antes de ser absorbido, se metaboliza en el estómago y da origen a su metabolito activo (N-desmetildiazepam). Sólo el lorazepam y el midazolam se absorben de manera correcta al administrarse por vía intramuscular. Los fármacos benzodiazepínicos presentan una alta solubilidad, lo cual posibilita que pasen fácilmente la BHE. La duración de la acción benzodiazepínica depende de su solubilidad. Su actividad puede ser más prolongada en personas obesas, ya que las benzodiazepinas presentan una distribución desde el compartimiento central hacia compartimientos periféricos, como el tejido adiposo. En algunos casos, la duración depende en mayor medida de la vida media de los metabolitos activos de los compuestos. Por ejemplo, en el caso del flurazepam su vida media es de entre dos y tres horas, mientras que su principal metabolito (N-desalkilflurazepam) tiene una vida media de unas cincuenta horas.

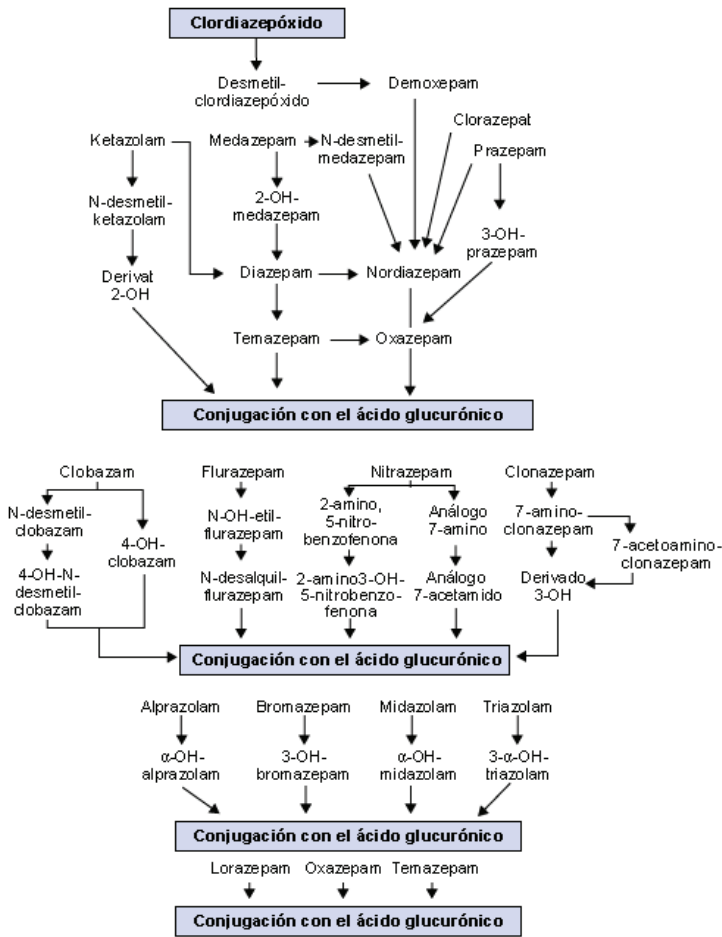
Benzodiacepinas (marca registrada)	Media de vida (horas) [metabolito activo]	Efecto
Alprazolam (Xanax)	6-12	ansiolítico
Bromazepam (Lexotan, Lexomil)	10-20	ansiolítico
Chlordiazepóxido (Librium)	5-30 [36-200]	ansiolítico
Clobazam (Frisium)	12-60	ansiolítico, anticonvulsivante
Clonazepam (Klonopin, Rivotril)	18-50	ansiolítico, anticonvulsivante
Clorazepato (Tranxene)	[36-200]	ansiolítico
Diazepam (Valium)	20-100 [36-200]	ansiolítico
Estazolam (ProSom)	10-24	hipnótico
Flunitrazepam (Rohypnol)	18-26 [36-200]	hipnótico
Flurazepam (Dalmane)	2-3 [40-250]	hipnótico
Halazepam (Paxipam)	[30-100]	ansiolítico
Ketazolam (Anxon)	2	ansiolítico
Loprazolam (Dormonox)	6-12	hipnótico
Lorazepam (Ativan)	10-20	ansiolítico
Lormetazepam (Noctamid)	10-12	hipnótico
Medazepam (Nobrium)	36-200	ansiolítico
Nitrazepam (Mogadon)	15-38	hipnótico
Oxazepam (Serax, Serenid, Serepax)	4-15	ansiolítico
Triazepam (Centrax)	[36-200]	ansiolítico
Quazepam (Doral)	25-100	hipnótico
Temazepam (Restoril, Normison, Euhypnos)	8-22	hipnótico
Triazolam (Halcion)	2	hipnótico

Otras sustancias no benzodiacepinas con efectos similares

Zaleplon (Sonata)	2	hipnótico
Zolpidem (Ambien, Stilnox)	2	hipnótico
Zopiclona (Zimovane, Imovane)	5-6	hipnótico

La vida media de las benzodiacepinas, computada como el tiempo que permanecen en la sangre hasta alcanzar la mitad de su valor máximo después de una dosis. La vida media del metabolito se muestra entre corchetes. Aunque las benzodiacepinas tienen acciones similares, en el mercado son catalogadas como sustancias que tienen un efecto ansiolítico, hipnótico o anticonvulsivante, dependiendo principalmente de sus características farmacocinéticas. Datos orientativos del Departamento de Neurología y Psiquiatría de la Universidad de Newcastle.

Las benzodiacepinas se metabolizan principalmente en el h gado. Su metabolismo sigue unas rutas bastante complejas. En algunos casos, existen factores (el hecho de fumar, la edad, la presencia de enfermedades hep ticas como la cirrosis o el alcoholismo) que pueden alterar el metabolismo de las benzodiacepinas que utilizan la v a de la oxidaci n (fase I). Por este motivo, en estos casos es preferible el uso de agentes que utilicen la v a de la conjugaci n (fase II). Por ejemplo, teniendo en cuenta los aspectos farmacocin ticos y farmacodin micos, se ha podido comprobar que las benzodiacepinas presentan una tolerancia cruzada parcial con el etanol.



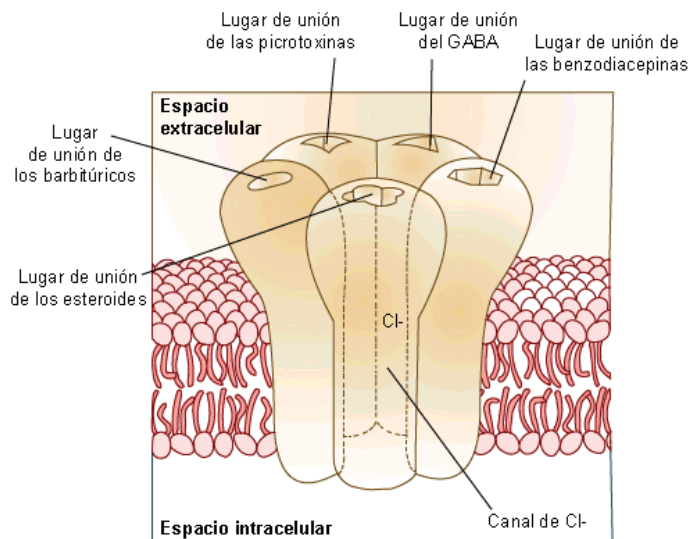
Vas metabólicas de las principales benzodiacepinas. La mayoría son biotransformadas por oxidación mediante oxidasas mixtas microscópicas hepáticas (fase metabólica I). Algunas benzodiacepinas (como el lorazepam, el temazepam y el lormetazepam) se metabolizan en conjugación con ácidos glucurónicos, con sulfatos y con sustancias acetiladas (fase metabólica II). Otras (como el diazepam, el clordiazepóxido y el flurazepam) se metabolizan mediante la fase I y la fase II.

Benzodiacepinas	$t_{m \times}$ (h)	$t_{1/28}$ (h)	V_d l/kg	Unión a proteínas (%)	Liposolubilidad relativa
De acción corta					
Brotizolam	1	5			0,67
Midazolam	0,3	1,3-3,1	50,2	96	1,54
Triazolam	1,2	2,2		77	0,64
De acción intermedia					
Alprazolam		6-20		70	0,54
Bromazepam	1	10-20		70	0,24
Flunitrazepam	1	15-30		78	0,31
Ketazolam		6-25		96	—
Lorazepam	1-2	9-22	0,7-1	85	0,48
Lormetazepam	1-2	8-10			0,22
Nitrazepam	1	18-31	1,5-2,7	86	0,29
Oxazepam	2-4	4-13	0,6	90	0,45
Temazepam	0,8-2,5	8-12		97	0,54
De acción larga					
Clobazam	1-4	9-30		87-90	0,40
Clorazepat ^a	0,9	24-60		82	—
Clordiazepóxido	1-4	6-28	0,2-0,6	94-97	—
		14-95			
Diazepam		20-100 ^b	0,9-2	96-98	1,00
Flurazepam	1		3-4		—
Medazepam	1-2	1-2 ^c		98-99	—
Nordiazepam		40-100	0,9-1,2	97,6	0,79

Diferentes aspectos de la farmacocinética de algunos de los agentes benzodiazepínicos según su duración.

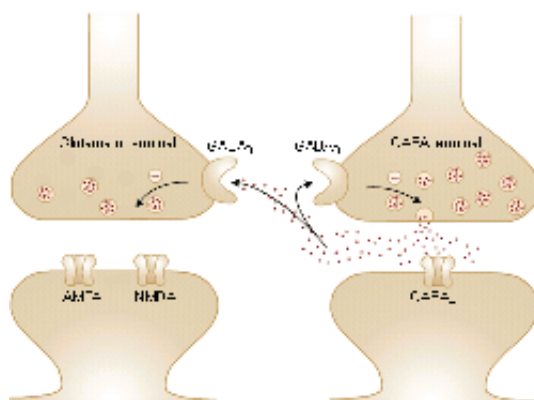
4.3 Mecanismo de acción.

Un amplio cuerpo de trabajos experimentales confirma la crítica relación existente entre las benzodiacepinas y el sistema de neurotransmisión gabaérgico. Podemos decir que las benzodiacepinas facilitan la transmisión gabaérgica mediante una acción sinérgica postsináptica.



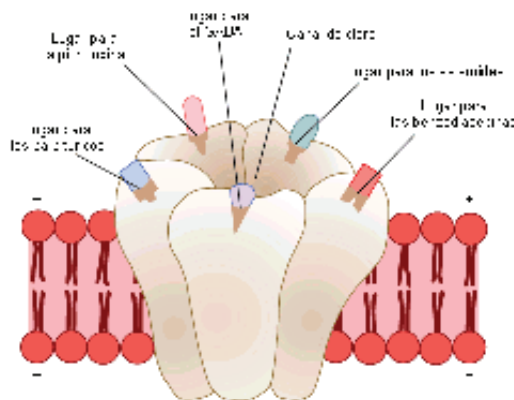
El complejo receptor GABA_A pertenece a la superfamilia de receptores acoplados a canales iónicos. El GABA abre el canal y aumenta de esta manera la permeabilidad al Cl⁻.

El GABA es el principal neurotransmisor inhibitorio en el SNC, con receptores ampliamente localizados en aproximadamente el 30% de las neuronas corticales y talámicas. La acción del GABA se encuentra mediada por dos receptores: el GABA_A y el GABA_B. El receptor GABA_A pertenece a la superfamilia de receptores acoplados a un canal iónico. La principal acción del GABA es abrir el canal (que en este caso se trata de un canal de cloro). El receptor GABA_B pertenece a la superfamilia de receptores acoplados a proteínas G. Parece que este receptor desempeña un papel fundamental como mediador de los potenciales postsinápticos inhibitorios lentos en múltiples regiones cerebrales. Además, también participa en la inhibición de la liberación de las aminas biogénicas, de la acetilcolina, de aminoácidos excitatorios, de neuropéptidos, de hormonas e incluso del propio GABA cuando actúa como autorreceptor.



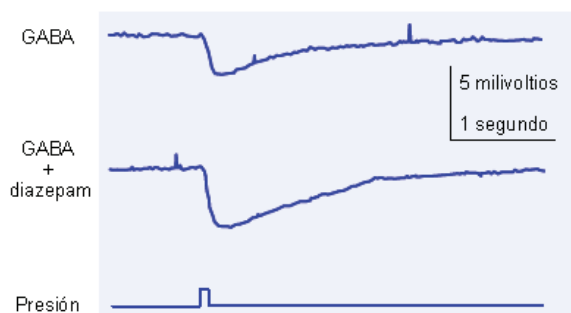
El complejo receptor GABA_B.

En definitiva, el receptor GABA_A es ionotrópico, mientras que el receptor GABA_B es un receptor metabotrópico. Puesto que las benzodiacepinas tienen su mecanismo de acción sobre el receptor GABA_A, se pasará a describir con más detalle las características moleculares de este receptor. El complejo-receptor GABA_A posee diferentes localizaciones en las que se fijan moléculas que pueden interactuar alostéricamente entre sí, modificando la afinidad de las otras sustancias por sus respectivos sitios de unión y facilitando o inhibiendo la apertura del canal de Cl⁻ en respuesta al GABA.



En este complejo molecular podemos encontrar un lugar sobre el cual se unen las benzodiacepinas. Al unirse estos agentes sobre su receptor, se aumenta la apertura del canal de Cl⁻ en presencia del GABA_A. Los barbitúricos, por su lado, también tienen otro lugar de unión. Cuando los barbitúricos se administran en dosis bajas, actúan aumentando el tiempo que el canal permanece abierto, mientras que en dosis altas son capaces de abrir directamente el canal de Cl⁻ e, incluso, de interferir en la actividad de otros canales, como los de Ca²⁺. Otras sustancias, como la picrotoxina y algunos insecticidas, bloquean la apertura del canal producida por el GABA_A, y pueden inducir crisis convulsivas. Por otro lado, se ha podido comprobar que algunos esteroides (como la alfaxolona, y algunos metabolitos de la progesterona y de la desoxicorticosterona) actúan como moduladores alostéricos positivos de este complejo molecular. En dosis bajas, aumentan la afinidad del GABA_A por su receptor y aumentan el tiempo de apertura del canal. Además, estos esteroides, en dosis elevadas, son capaces de abrir directamente el canal iónico.

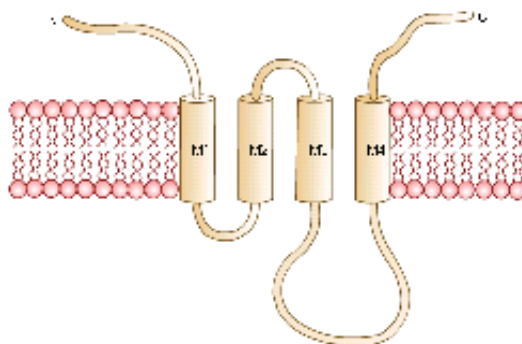
El GABA incrementa la tendencia de las benzodiacepinas a unirse sobre su receptor espec fico, y stas aumentan tambi n la tendencia del GABA a unirse a su receptor. A pesar de que las benzodiacepinas no parecen actuar directamente sobre la apertura del canal de cloro, en presencia del GABA incrementan los efectos de ste sobre la permeabilidad del ion.



En la figura se muestran dos registros el ctricos en los que se mide la respuesta neuronal en presencia del GABA y en presencia de ste con diazepam. Tal y como se puede observar, la benzodiacepina aumenta la acci n del GABA e incrementa, de esta manera, los potenciales postsin pticos inhibidores.

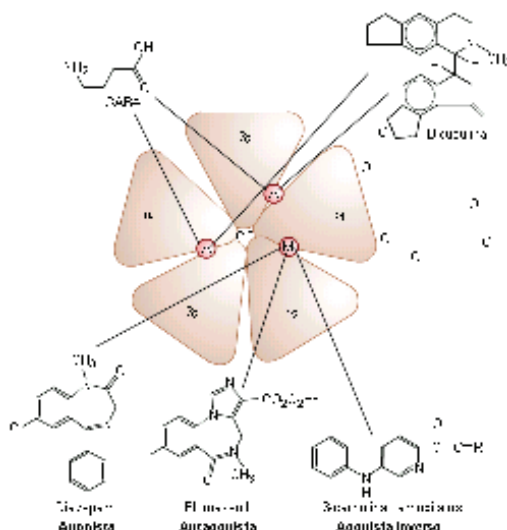
El GABA, al actuar solo, aumenta la permeabilidad del ion de cloro hasta cierto grado. Las benzodiacepinas (al igual que los barbit ricos) por s mismas no pueden actuar abriendo el canal, pero s pueden incrementar la conductancia del cloro cuando el GABA est unido y, por tanto, potenciar en gran medida el efecto de ste. El etanol tambi n modula el complejo-receptor GABA_A por mecanismos que hoy en d a no est n totalmente clarificados.

El receptor GABA_A es una glucoprote na heteropentam rica compuesta de la combinaci n de hasta dieciocho subunidades polipept dicas diferentes (α 1-6, β 1-4, γ 1-3, δ , ϵ , θ , ρ 1-2). La uni n de cinco de estas subunidades forma el complejo-receptor que se encuentra acoplado al canal de Cl⁻.



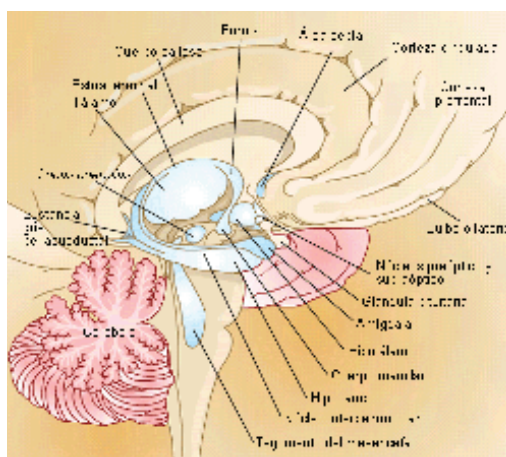
Cada una de estas subunidades est compuesta por una cadena de amino cidos (veinte-treinta) que atraviesa la membrana neuronal cuatro veces (cuatro segmentos transmembrana). Tal y como hemos visto, sobre estas subunidades pueden interactuar diferentes sustancias uni ndose a receptores espec ficos para cada una de las mismas y modulando la permeabilidad al Cl⁻.

Parece que el sitio de unión de las benzodiazepinas se localiza en la subunidad α , mientras que el sitio de unión para el GABA parece ubicarse en la β . La subunidad γ es necesaria para la potenciación de la acción del GABA por las benzodiazepinas.



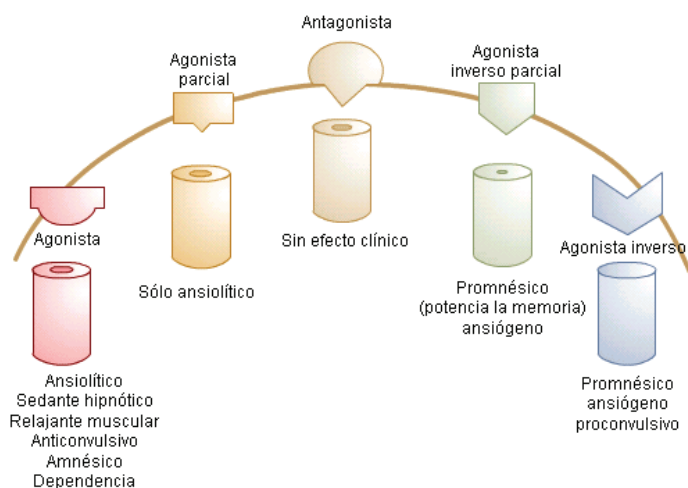
Lugares de unión para el GABA, para las benzodiazepinas y para otras sustancias antagonistas o agonistas inversas. En el complejo-receptor podemos encontrar dos uniones para el GABA y un lugar de unión para las benzodiazepinas.

Los receptores para las benzodiazepinas se han caracterizado en función de su afinidad por diferentes compuestos. El receptor tipo I (BZ1) presenta una alta afinidad por las triazolopiridazinas y por las β -carbólinas. Por el contrario, el receptor tipo II (BZ2) presenta baja afinidad por estos compuestos.



Distribución de los receptores benzodiazepínicos en el cerebro.

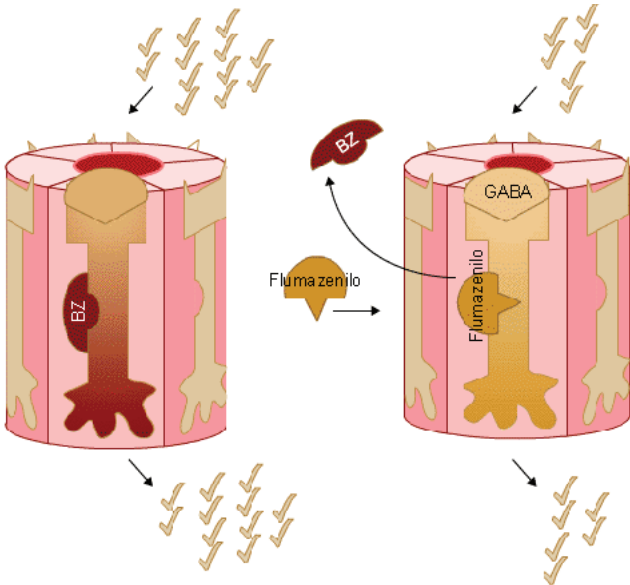
La acci n ansiol tica y sedante de las benzodiazepinas parece mediada fundamentalmente por el receptor tipo I, mientras que la relajaci n muscular parece mediada por el receptor tipo II, entre otras funciones. Los receptores de tipo I se localizan en altas concentraciones en el cerebelo (capa molecular), en la sustancia negra y en la l mina IV de la corteza. Por su parte, los receptores de tipo II se localizan fundamentalmente en el hipocampo, en el tub rculo cuadrig mino superior, en las l minas I-III de la corteza, en el estriado y en la m dula espinal. El receptor tipo I estar a compuesto por las subunidades $\alpha 1$, βx , $\gamma 2$, mientras que los receptores II son m s heterog neos, ya que podr an estar compuestos por las subunidades $\alpha 2$, βx , $\gamma 2$; $\alpha 3$, βx , $\gamma 2$ y $\alpha 5$, βx , $\gamma 2$. Los receptores que contienen las unidades $\alpha 4$, βx , $\gamma 2$ y $\alpha 6$, βx , $\gamma 2$ formar an parte de una tercera categor a separada con una afinidad muy baja por las benzodiazepinas. Podemos concluir en relaci n a los receptores que las benzodiazepinas se unen a receptores espec ficos del complejo-receptor GABA_A, con una afinidad que es proporcional a su potencia ansiol tica.



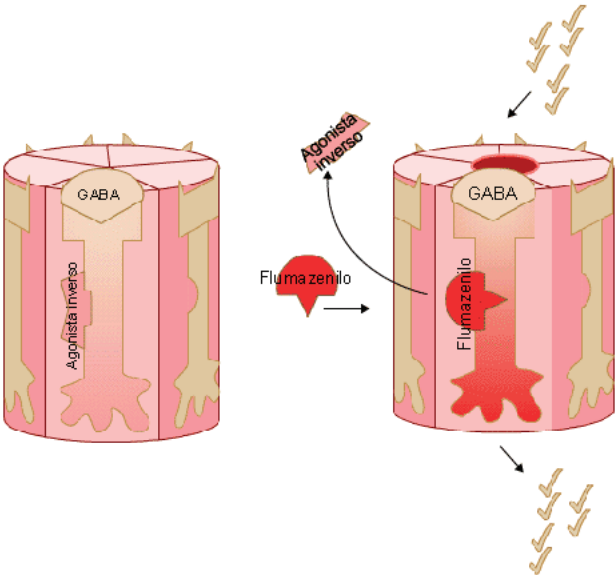
Hay diferentes sustancias que pueden unirse al receptor benzodiazepínico. Los agonistas completos (por ejemplo, ciertas benzodiazepinas) modulan de manera positiva la apertura del canal cuando est presente el GABA, y provocan de esta manera los efectos ansiol ticos, sedantes e hipn ticos, relajantes de la musculatura esquel tica y anticonvulsivantes. Incluso, pueden inducir ciertos efectos secundarios como la adicci n y la aparici n de problemas de memoria. Los agonistas parciales tienen un menor efecto modulador positivo. En el centro de la distribuci n tenemos las sustancias antagonistas, que simplemente se unen al receptor sin tener ning n efecto alost rico, pero impidiendo que otras sustancias (por ejemplo, las propias benzodiazepinas) se unan al receptor. En la derecha del espectro tenemos a los agonistas inversos, que pueden ser completos o parciales. stos tienen la acci n contraria de los agonistas, es decir, modulan de manera negativa la permeabilidad del cloro en presencia del GABA, de manera que provocan efectos contrarios como la inducci n de ansiedad.

Es lógico pensar que, si existe un receptor específico de unión a las benzodiazepinas, deberá también existir un ligando endógeno. Hasta el día de hoy, no hay pruebas concluyentes de la existencia de esta sustancia. En los años cuarenta del siglo XX (antes de la síntesis de la primera benzodiazepina), se encontraron en el cerebro humano diferentes metabolitos benzodiazepínicos. En 1986, DeBlas y Sangameswaran aislaron el N-desmetildiazepam (un metabolito de diferentes benzodiazepinas) en el cerebro de ratas que nunca habían sido expuestas a las benzodiazepinas. Algunos investigadores han sugerido que la fuente de las benzodiazepinas encontradas en un ámbito cerebral podría ser la dieta, ya que se ha demostrado la biosíntesis de benzodiazepinas en algunos hongos, y se ha encontrado diazepam y lorazepam en ciertos alimentos. Un posible candidato a ser el ligando endógeno ha sido una proteína que se encuentra asociada a los receptores GABAérgicos y que, además, es capaz de modular su actividad, la denominada GABA-modulina. De todas maneras, el compuesto más estudiado ha sido el péptido inhibidor de la unión del diazepam. Esta sustancia tiene propiedades ansiógenas, ya que actúa como un modulador alostérico negativo del complejo-receptor y reduce la apertura del canal iónico en presencia del GABA. Esta sustancia podría minimizar la acción sobre el sistema nervioso de las benzodiazepinas obtenidas por medio de la dieta.

Además de las benzodiazepinas, algunas sustancias como la zopiclona, las triazolopiridazinas, los derivados de las pirazoloquinolinonas, el zolpidem y algunos derivados de las β -carbólinas tienen un efecto agonista al actuar sobre el receptor de las benzodiazepinas. Estas sustancias disminuyen la ansiedad e incluso tienen efectos sedantes de una manera similar a las benzodiazepinas, pero no idéntica. Teniendo en cuenta que los agonistas parciales modulan positivamente el complejo-receptor pero de una manera más moderada, es posible pensar que podrían sintetizarse una benzodiazepina más específica que sólo tuviera efectos ansiolíticos, sin presentar sedación ni ningún tipo de efecto secundario. El imidazenilo es una benzodiazepina que actúa como agonista parcial. Presenta una alta afinidad por el receptor benzodiazepínico y su actividad alostérica positiva es menor que la presentada por otras benzodiazepinas. Sus efectos son ansiolíticos y antiepilépticos, sin presentar relajación muscular, sedación, ataxia, tolerancia, interacciones farmacocinéticas con el alcohol y los barbitúricos ni amnesia. El flumazenilo es una sustancia que se une al receptor para las benzodiazepinas e impide que estas se unan revirtiendo su efecto tras una sobredosis de benzodiazepinas o después de la anestesia.

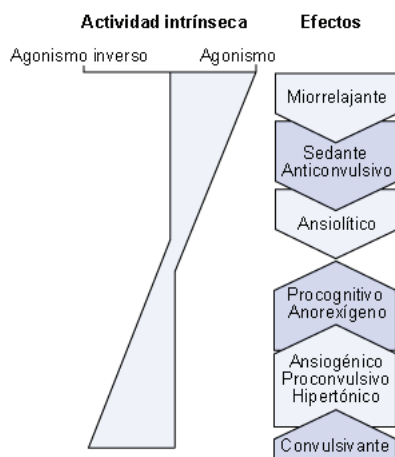


El flumazenilo es un antagonista del receptor para las benzodiacepinas. Esta sustancia puede competir con una benzodiacepina (BZ) por su lugar de uni n y, de esta manera, revertir sus efectos ansiol ticos o sedantes.



El flumazenilo puede competir con los agonistas inversos del receptor benzodiacep nico, y evitar su efecto y permitir una conductibilidad al cloro normal en presencia del GABA.

El flumazenilo también puede competir con los agonistas inversos del receptor para las benzodiazepinas. Esta sustancia se ha utilizado para tratar la encefalopatía hepática. En esta afección parece producirse un aumento de los niveles del supuesto ligando endógeno para el receptor benzodiazéptico, lo cual induce una depresión neuronal generalizada. El flumazenilo bloquea el receptor y produce una notable mejoría clínica. El Ro 15-4513, por su parte, fue estudiado hace unos años debido a que revertía la mayor parte de los efectos conductuales del etanol. No obstante, no pudo ser aplicada en el ámbito terapéutico debido a su alta toxicidad. Las sustancias derivadas de las β -carbolinas pueden presentar una afinidad por el receptor para las benzodiazepinas. Estas sustancias modulan de manera negativa la acción del GABA sobre el canal iónico, y provocan los efectos opuestos a las benzodiazepinas (ansiedad, convulsiones, etc.). Existen, además, otros agonistas inversos que no son β -carbolinas.



Esquema de los efectos producidos en el espectro agonismo-agonismo inverso sobre el receptor de las benzodiazepinas.

4.4 Efectos secundarios, tolerancia y abstinencia.

El hecho de no ajustar la dosis de manera correcta al efecto que se pretende conseguir puede dar lugar a la aparición de diferentes efectos secundarios. Algunos de los principales efectos secundarios son los siguientes:

1. Sedación y somnolencia.
2. Entorpecimiento psicomotor.

3. Amnesia anterógrada tras la administración intravenosa (por ejemplo, en la inducción de la anestesia), o tras la administración oral de sustancias como el triazolam, lo cual puede generar un deterioro de los procesos de consolidación de la información.
4. Ataxia y confusión en personas ancianas.
5. Conducta agresiva por desinhibición.
6. Posibles efectos teratogénicos del diazepam durante el primer trimestre de embarazo.

Algunos de estos efectos secundarios, dependiendo de la indicación terapéutica, pueden ser clínicamente deseables, como por ejemplo, la sedación en momentos específicos. De todas formas, uno de los principales problemas que presentan estas sustancias son aquellos relacionados con la tolerancia y el síndrome de abstinencia que producen.

1. Tolerancia a los efectos sedantes y anticonvulsivantes.
2. Tolerancia cruzada con el alcohol y los barbitúricos.
3. Tolerancia a los efectos ansiolíticos e hipnóticos de un tratamiento a largo plazo.
4. Síndrome de abstinencia tras la supresión de la sustancia.
5. Efecto rebote (después de la retirada del fármaco, que aparezcan síntomas de ansiedad más intensos que antes de iniciar el tratamiento).

4.5 Interacciones farmacológicas e indicaciones.

Partiendo del hecho de que las benzodiacepinas se utilizan con frecuencia en tratamientos a largo plazo, es muy importante conocer las posibles interacciones farmacológicas que puedan tener otros agentes con los fármacos de naturaleza benzodiazepínica. Hay agentes que pueden alterar diferentes aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos de las benzodiacepinas.

1. Cimetidina y disulfiram. Estas sustancias retrasan el metabolismo de las benzodiacepinas (inhiben el metabolismo oxidativo), sobre todo de aquellas que tienen un perfil de actuación largo como el clordiazepóxido y el diazepam. El disulfiram se utiliza para el tratamiento del alcoholismo.

2. Gallamina y succinilcolina. Pueden interactuar con agentes benzodiazepínicos y producir, en algunos casos, parálisis.
3. Isoniazida, fluvoxamina y estrógenos. Mediante la inhibición enzimática, estas sustancias pueden exacerbar los efectos de las benzodiazepinas.
4. Anticídicos, tabaco y rifampina. Los anticídicos afectan al metabolismo de las benzodiazepinas y reducen su absorción gastrointestinal. El tabaco y la rifampina interfieren con la inducción enzimática.
5. Digoxina. Aumenta la vida media de las benzodiazepinas.
6. Alcohol y otras sustancias sedantes. El alcohol y otros agentes, como los barbitúricos, pueden interactuar con las benzodiazepinas y provocar una acusada sedación e, incluso, depresión respiratoria.

En relación a las indicaciones de estas sustancias, en problemas de ansiedad a corto plazo, las benzodiazepinas pueden ser la herramienta terapéutica adecuada para producir un efecto rápido. Por ejemplo, para tratar la ansiedad reactiva al estrés han mostrado ser una elección con una alta potencia terapéutica. No obstante, en otras afecciones a más largo plazo en las que se requiera un tratamiento de larga duración, los problemas de adicción, tolerancia y abstinencia de las benzodiazepinas limitan su uso. Debido a sus efectos sedativos y de relajación muscular, son muy útiles para el tratamiento de distonías y discinesias, y para el tratamiento de los espasmos musculares secundarios a traumatismos, inflamaciones o procesos patológicos similares. Otra indicación importante es para el tratamiento de los síndromos agudos de la abstinencia alcohólica, ya que presentan tolerancia cruzada. Por sus efectos anticonvulsivantes, se han utilizado para el tratamiento del tétanos y de la epilepsia. Asimismo, para el tratamiento del insomnio, por sus efectos hipnóticos.

5. Barbitúricos y meprobamato

5.1 Introducción.

El origen de la terapia farmacológica para la ansiedad comienza con el aislamiento de la morfina a partir del opio en Alemania por Sertürner, en

1806; la separaci n de bromuros de las cenizas de algas marinas en Francia por Balard, en 1826; y la s ntesis del hidrato de cloral en Alemania por Justus von Liebig, en 1832. A partir de diferentes especies de plantas solan ceas, se aislaron alcaloides como el hiosciamus, que ten a propiedades sedativas e hipn ticas. En 1939 se aisl otro alcaloide, la hiosciamina, que se aplic en gran medida dentro del mbito psiqui trico. El aislamiento de la hioscina (escopolamina) desde la hiosciamina y la preparaci n del paraldeh do en la d cada de 1880 constituyeron tratamientos alternativos. La administraci n subcut nea de la combinaci n de morfina (apomorfina) y escopolamina (hioscina) fue el tratamiento prevalente en la modalidad de excitaci n y agitaci n en psiquiatra a principios del siglo XX.



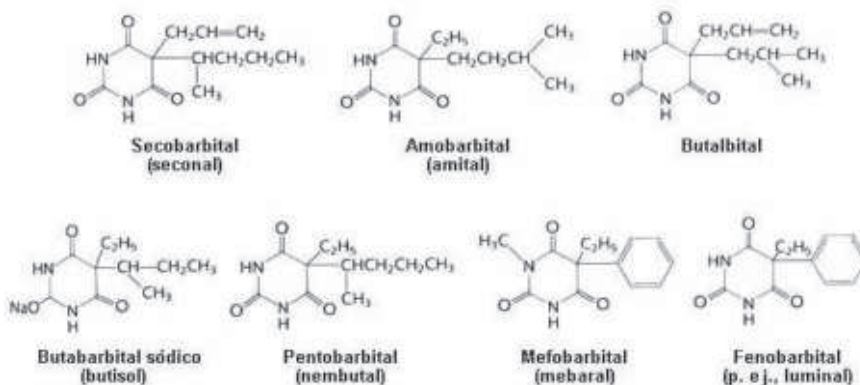
El hidrato de cloral puede considerarse como el primer f rmaco con caracter sticas propiamente hipn ticas. Este compuesto tiene propiedades hipn ticas, ya que en el organismo se reduce a tri-cloroetanol, y no a cloroformo, tal y como se cre a en un principio.

Para evitar los efectos secundarios del hidrato de cloral, se sintetizaron algunos derivados como el clorhexodal o el petricloral. Posteriormente, comenzaron a utilizarse los bromuros como f rmacos con propiedades sedativas. De esta manera, se emple el bromuro pot sico en diferentes afecciones nerviosas, incluso en la epilepsia. Posteriormente, en 1900, los bromuros (bromuros de sue o) fueron utilizados en Shangai por Neil Mcleod como terapia de inducci n del sue o (sue o inducido de alrededor de veinte horas diarias). La terapia de sue o prolongado tambi n fue usada por Wolf con el empleo del metilsulfonal (Trionalkur®). La s ntesis de malonilurea (cido barbit rico), por Adolph Von Baeyer en 1863, abri la v a para del desarrollo del barbit al (cido dietil-barbit rico), el primer hipn tico barbit rico introducido en 1903 (comercializado por la comp a Bayer como Veronal ®).



Las acciones y usos de los barbitúricos han sido muy variados. De los 2.500 agentes que se sintetizaron, unos cincuenta fueron introducidos en el mercado, como el secobarbital, el amobarbital, el pentobarbital, el fenobarbital, el amital sódico, el pentotal sódico, etc.

Se sintetizaron cientos de estas sustancias, y algunas llegaron al mercado. De esta manera, los barbitúricos de acción ultracorta se utilizaron para la anestesia intravenosa, los de acción corta e intermedia se emplearon inicialmente como hipnóticos y para inducir la sedación preoperatoria, y los de acción prolongada fueron utilizados para la sedación continua, como ansiolíticos y como anticonvulsivantes. La terapia de sueño fue reintroducida como sueño prolongado con los barbitúricos de acción larga por Epifanio en 1915 en la Universidad de Turín. Fue adoptado por Klaesi para el tratamiento de la esquizofrenia en 1922, en la Clínica Psiquiátrica Burgholzi en Zurich.



Estructura química de algunas de las sustancias de naturaleza barbitúrica sintetizadas.

Sustancias como el amital sódico o el pentotal sódico se utilizaron como agentes coadyuvantes en el наркоanálisis. El uso de los barbitúricos presentaba inconvenientes tan graves como la adicción y la muerte por sobredosis.



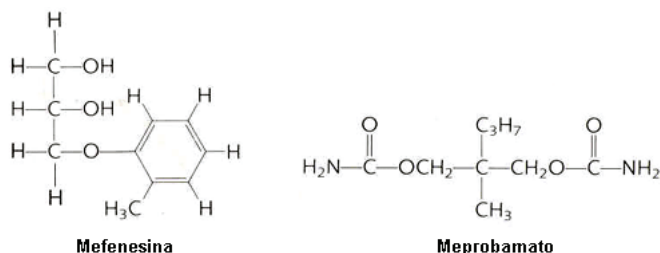
El 5 de agosto de 1962, a los treinta y seis años de edad, Marilyn Monroe fue encontrada muerta por una sobredosis de barbitúricos en su casa de California. Font: Manitou2121

El desarrollo del meprobamato (un propanodiol) en el tratamiento de la ansiedad fue consecutivo a las investigaciones de Frank Berger, que se enfocaban al desarrollo de antibióticos para actuar sobre bacterias gramnegativas. De los diferentes compuestos analizados por Berger, sólo uno parecía ser útil desde el punto de vista terapéutico. Esta sustancia era la mefenesina, y actuaba directamente sobre la unión neuromuscular. Berger describió que la mefenesina parecía ejercer un efecto “tranquilizador” sobre la conducta de los animales. No obstante, tenía una vida media muy corta, ya que era rápidamente metabolizada en el organismo.



Al inyectar Berger un grupo de compuestos a ratones, comprobó que provocaba una relajación muscular generalizada en los animales, los cuales permanecían despiertos y atentos al entorno. Cuando las dosis eran muy pequeñas sólo se observaba un efecto de relajación generalizado, sin que se observaran síntomas de parálisis muscular flácida.

Berger emigró a Estados Unidos y, junto con el investigador B.J. Ludwig, intentó mejorar la farmacocinética de la mefenesina. Como continuidad a estas investigaciones, a principios de los cincuenta Ludwig sintetizó el meprobamato (que se comercializó en 1954 con el nombre de Miltown®).



Estructura química de la mefenesina y del meprobamato. El meprobamato tenía una vida media de acción casi ocho veces superior a la mefenesina. Según Berger, el meprobamato tenía un efecto ansiolítico debido al hecho de que actuaba sobre diferentes regiones del sistema límbico, como la amígdala, y regulaba de esta manera la expresión de las reacciones emocionales.

La comercialización del meprobamato (Miltown®) tuvo un gran éxito y reportó muchos millones de beneficio. A causa de esto, tras la retirada del fármaco del mercado, las industrias farmacéuticas se lanzaron en busca de otros agentes que produjeran específicamente efectos ansiolíticos sin producir sedación. Había muchas dudas sobre el mecanismo de acción del meprobamato para producir sus efectos ansiolíticos, lo cual hizo que muchas industrias llevaran a cabo la estrategia de sintetizar sustancias químicas, casi al azar, y evaluar sus efectos en diferentes modelos animales. El meprobamato se caracterizó por ser un eficaz ansiolítico, por ser capaz de producir relajación muscular, tener una acción anticonvulsiva y producir cierto grado de somnolencia. A partir de 1955, el meprobamato se hizo enormemente popular de la opinión científica y popular del momento. No obstante, a mediados de los sesenta del siglo XX se retiró del mercado debido a sus problemas de tolerancia, abstinencia, adicción y sobredosis. A raíz de esto, surgieron nuevos compuestos que se utilizaron como relajantes musculares de acción central, como el carisoprodol (derivado del meprobamato y comercializado como Soma®) y el metacarbamol (derivado de la mefenesina monocarbonato). Otros agentes ansiolíticos, sedantes e hipnóticos que surgieron entre las décadas de los años cincuenta y sesenta fueron la glutetimida, la meticualona, la dormezanona, el dantroleno, la metiprilon y el etclorvinol.

5.2 Mecanismo de acción, toxicidad y adicción a los barbitúricos.

Los efectos principales de los barbitúricos son la sedación, la inducción del sueño y la anestesia. Sin embargo, algunos barbitúricos (como el fenobarbital) tienen también propiedades anticonvulsivantes selectivas. A concentraciones

bajas prolongan el tiempo que el canal de cloro del complejo-receptor GABA_A permanece abierto, cuando el neurotransmisor se encuentra presente (modulaci n alost rica positiva). A altas concentraciones son capaces de abrir directamente el canal i nico, y a esto se debe principalmente su elevada toxicidad. Parece que los efectos sedativos de estos agentes est n mediados por su actuaci n sobre el sistema de activaci n reticular ascendente.

Los barbit ricos aumentan la uni n de las benzodiazepinas y del GABA con sus respectivos receptores en el complejo-receptor GABA_A. A pesar de que las picrotoxinas se unen a un sitio diferente en el complejo-receptor GABA_A, bloquean los efectos de los barbit ricos. Los barbit ricos potencian la inhibici n sin ptica, que se produce tanto postsin pticamente como presin pticamente. La presin ptica se focaliza en la m dula espinal, mientras que la postsin ptica se da fundamentalmente en los sitios siguientes:

1. En las c lulas piramidales de la corteza y del cerebelo.
2. En los n cleos tal micos de relevo.
3. En la sustancia negra.
4. En el n cleo cuneado.

Los barbit ricos se metabolizan fundamentalmente a nivel hep tico, y producen metabolitos polares inactivos que secretan por la orina. Su administraci n cr nica puede producir tolerancia farmacocin tica debida a la inducci n enzim tica desencadenada. Se ha podido comprobar que los barbit ricos muestran tolerancia cruzada con el etanol.

El grado de penetraci n en el sistema nervioso depende de su liposolubilidad. Sin embargo, en general suelen ser bastante liposolubles. En relaci n a los patrones de sue o, se ha podido comprobar que los barbit ricos:

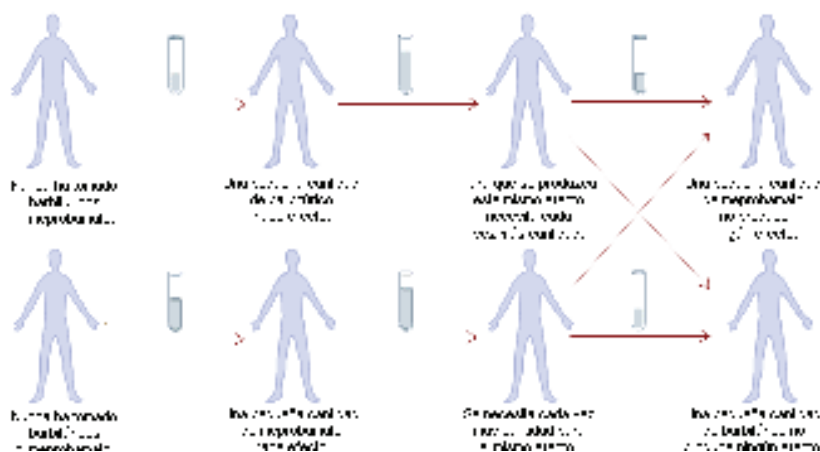
1. Reducen la latencia del sue o y los movimientos corporales durante el mismo.
2. Aumentan el estadio 2 del sue o y reducen el sue o de ondas lentas (3 y 4).
3. Prolongan la latencia de sue o REM.
4. Disminuyen el tiempo total y el n mero de ciclos de sue o REM.

Los barbit ricos provocan graves problemas de adicci n y de abstinencia. Interaccionan con otras sustancia depresoras y aumentan los riesgos de sobredosis. Son agentes que suprimen la respiraci n y, por tanto, debe evitarse su uso en pacientes con apnea. Tambi n son contraindicados en sujetos que presenten

porfiria, ya que los barbitricos aumentan la síntesis de porfirina. Existe un estrecho margen de seguridad entre la dosis terapéutica y la DL50, lo que limita notablemente su uso en un ámbito clínico.

5.3 Tolerancia del meprobamato.

El meprobamato (y otras sustancias como el tibamato) pertenece a la familia de los propanodiolos. En la clínica, está a un nivel intermedio entre las benzodiacepinas y los barbitricos. Su margen de seguridad es menor que el de las benzodiacepinas, pero mayor que el de los barbitricos. Se utiliza como agente sedante e hipnótico en personas que muestran intolerancia a las benzodiacepinas y, en algunos casos, en personas ancianas. En un ámbito farmacocinético, se produce una tolerancia cruzada entre los barbitricos y el meprobamato.



Tolerancia cruzada entre los barbitricos y el meprobamato

6. Los β -bloqueantes, la bupiriona y los nuevos ansiolíticos.

6.1 Introducción.

Paralelamente al desarrollo de los agentes de naturaleza benzodiacepínica, fueron surgiendo otras sustancias con propiedades ansiolíticas. Por ejemplo, sustancias

como el antihistamínico hidroxizina (un derivado piperacínico) o la benzotetamina. En los años cincuenta del siglo XX, el estudio de la fisiología y neuroquímica cardíaca permitió la descripción de dos tipos de receptores adrenérgicos que producen efectos contrarios sobre la musculatura lisa: los receptores α y los β . Se pudo comprobar que la estimulación de los receptores β_1 induce a un aumento de la contractibilidad y la tasa cardíaca. Esto abre una posible vía terapéutica para pacientes con problemas hipertensivos ya que, si se podría bloquear estos receptores con alguna sustancia, el corazón sería menos receptivo a la estimulación adrenérgica. En 1958, Powell y Slater descubrieron una sustancia β -bloqueante, el dicloroisoproterenol. Desafortunadamente, este agente demostró tener una alta toxicidad. En 1964 se pudo desarrollar el propranolol, una sustancia que actuaba como un antagonista del receptor β -adrenérgico. Hoy en día sabemos que el propranolol actúa preferentemente sobre los receptores β_1 , aunque también tiene afinidad para los receptores β_2 . Se absorbe por vía oral en un 90%, su unión a proteínas plasmáticas es muy alta (93%), se metaboliza en el hígado y menos del 1% se excreta por el riñón en forma inalterada. Su vida media es de tres a cinco horas y el tiempo hasta alcanzar su efecto máximo es de una hora a una hora y media. Partiendo del hecho de que la respuesta de ansiedad puede implicar la hiperreactividad del SNA, Turner y colaboradores pusieron en marcha un estudio clínico en 1965 para evaluar el efecto del propranolol en pacientes con trastornos de ansiedad. Este estudio demostró la gran eficacia de este agente sobre el componente simpático de la ansiedad. Un año más tarde, estos autores, basándose en las teorías sobre la emoción de William James y Carl Lange, sugirieron que el propranolol no sólo disminuye la reactividad autonómica per se, sino que también impide al circuito de retroalimentación de la percepción de la sintomatología fisiológica que induce a un estado de ansiedad emocional en el paciente. 1884 fue el año en el que el psicólogo americano William James hipotetizó que la sensación consciente de la emoción era secundaria a la respuesta fisiológica. Con posterioridad, concretamente en el año 1887, el también psicólogo danés Carl Lange propuso de manera independiente una teoría de las emociones del mismo modo que W. James; esta teoría en la actualidad es conocida como la teoría de James-Lange. Básicamente, la teoría de James-Lange sobre la emoción propugna que frente a un estímulo emocional hay un procesamiento sensorial de éste en la corteza sensorial. A su vez, ésta envía la información sobre la naturaleza del estímulo a la corteza motriz, encargada de desencadenar la respuesta física de la emoción (la expresión). La sensación consciente de la emoción (sentimiento) tiene lugar con posterioridad, concretamente cuando el córtex recibe las señales sobre los cambios acontecidos en nuestro estado fisiológico. Hay dos evidencias experimentales que apoyan la teoría de James-Lange. En primer lugar, se ha podido comprobar que diferentes emociones correlacionan con patrones específicos de actividad autonómica, endocrina y motriz. En segundo lugar, pacientes con lesiones de la médula espinal (y que, por lo tanto, no pueden recibir la señal de retroalimentación periférica) parece que tienen reducciones en la intensidad de algunas de sus emociones. Pese a esto, esta teoría no puede explicar el hecho de que muchas veces el sentimiento consciente emocional permanezca aunque haya desaparecido la respuesta fisiológica.

ca periférica. En 1968, Kakiuchi y Rall pusieron de manifiesto que en el SNC también se podían encontrar receptores β -adrenérgicos, y que el propranolol era capaz de atravesar la BHE. Posteriormente, surgieron otros fármacos β -bloqueantes que, pese a no atravesar la BHE, eran capaces de mostrar un efecto ansiolítico notable (por ejemplo, el practolol). En 1972, en un intento por encontrar un neuroléptico de perfil fundamentalmente serotoninérgico y no dopaminérgico, Wu y colaboradores (investigadores de la compañía farmacéutica Bristol-Myers) sintetizaron la buspirona (una azaspirodecanodiona). Rápidamente se describió que este agente era capaz de inducir incrementos significativos de la hormona de crecimiento y de prolactina, y se sugirió que podía actuar como antagonista de la dopamina en un ámbito hipofisario.

La buspirona pertenece a un nuevo grupo químico (azaspirodecanodionas) con un perfil farmacológico distinto del de las benzodiacepinas, puesto que no tiene acciones hipnóticas, anticonvulsivantes y miorelajantes, no altera la memoria y más que sedación produce insomnio. Su mecanismo de acción se debe al efecto agonista parcial sobre los receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A} . Las azaspirodecanodionas no interactúan con el alcohol ni con otros neurodepresores. La buspirona es absorbida rápidamente y sufre un extenso metabolismo de primer paso; el 95% de la droga que circula se encuentra unida a proteínas plasmáticas. La influencia de la insuficiencia hepática o renal en su metabolismo y biodisponibilidad no se ha establecido. Se genera un metabolito activo N-desmetilbuspirona. Su vida media es de tres a cuatro horas. A pesar de esto, el rasgo más importante de esta sustancia es que se trata de un agonista parcial del receptor de la serotonina 5-HT_{1A} , y actúa en el estriado, en los núcleos del rafe dorsal y en el hipocampo. En 1985 se introdujo la buspirona en el ámbito clínico en Alemania, y se evaluó su eficacia terapéutica en unos tres mil pacientes. La buspirona demostró que su efecto ansiolítico resultaba tan eficaz como el del diazepam, pero que era mucho más potente para tratar la sintomatología depresiva asociada. No obstante, su efecto terapéutico se observaba a largo plazo. Otros trabajos pusieron de manifiesto que esta sustancia no interactuaba con otras drogas depresoras (como los barbitúricos y el alcohol), y que no producía adicción ni abstinencia. Durante los años posteriores al surgimiento de las benzodiacepinas, la industria farmacéutica se ha esforzado intensamente por desarrollar nuevos agentes que puedan tener una potencial indicación para los trastornos de ansiedad, pero sin los problemas asociados a la utilización de las benzodiacepinas.

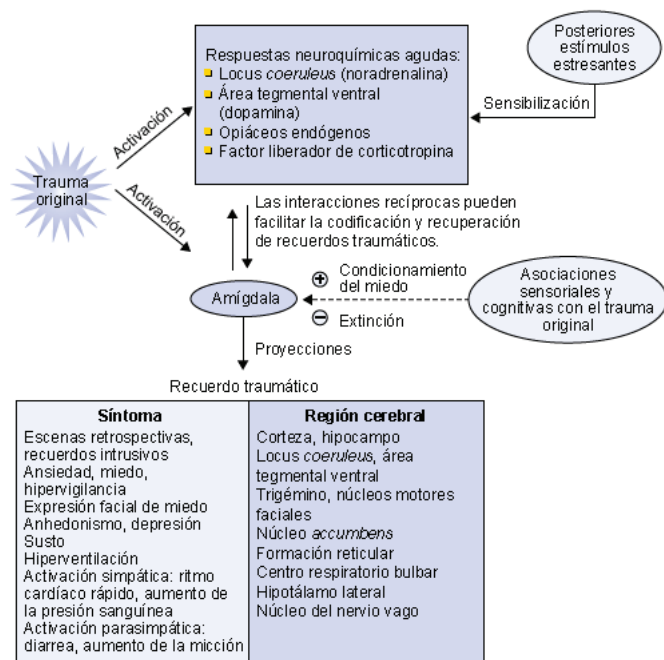
Algunas de las sustancias desarrolladas han sido las siguientes:

1. La ipsapirona, una azaspirona de gran selectividad por el receptor 5-HT_{1A} y sin afectación del sistema de neurotransmisión dopaminérgico.
2. La gepirona, un agonista parcial del receptor 5-HT_{1A} postsináptico.
3. Las ciclopirrolonas, capaces de actuar también sobre el sistema de neurotransmisión gabaérgico.

4. Las imidazopiridinas, que actúan sobre algunas subunidades de los receptores para las benzodiazepinas.
5. El ondansetrón, un antagonista 5-HT₃.
6. El abecarnil, un agonista parcial del receptor para las benzodiazepinas.

6.2 Los β -bloqueantes.

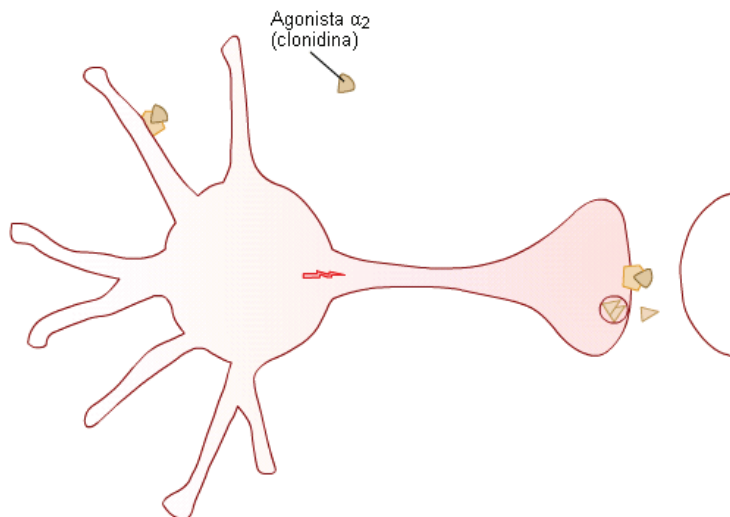
Tal como se ha descrito inicialmente, algunos de los síntomas característicos de la respuesta de ansiedad se deben a la hiperactividad de las neuronas noradrenérgicas.



Sistema de neurotransmisión noradrenérgica en relación a la respuesta de ansiedad.

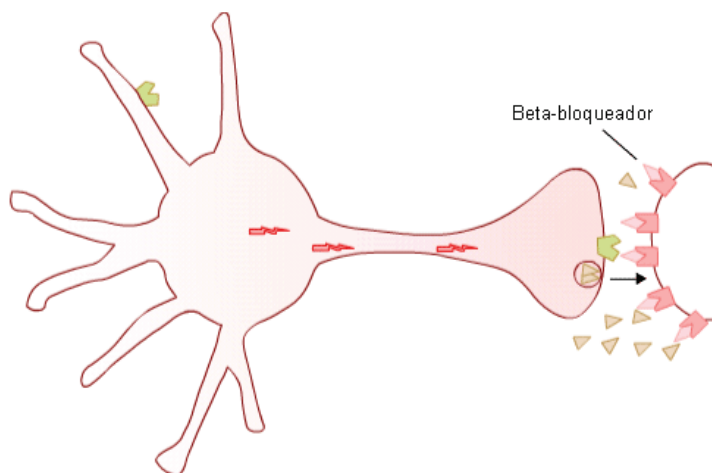
En la neurotransmisión noradrenérgica, los receptores presinápticos α_2 constituyen un freno de la activación neuronal. Se ha podido comprobar que la administración de agonistas α_2 puede aliviar la sintomatología de la ansiedad. Un fármaco que ha mostrado eficacia clínica ha sido la clonidina. Este fármaco

también se utiliza para combatir la hiperactividad adrenérgica presente durante la abstinencia de ciertas drogas adictivas como los opiáceos y el alcohol.



La clonidina es una agonista que, al unirse al receptor, disminuye la actividad de la neurona noradrenérgica.

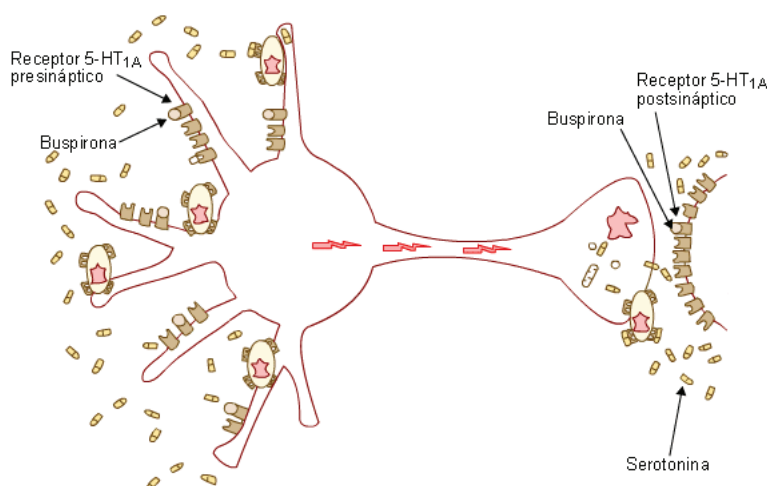
Cuando la sintomatología clínica de la ansiedad tiene un carácter adrenérgico, se puede utilizar una sustancia β -bloqueante (por ejemplo, el propranolol), sola o en combinación con benzodiacepinas.



Las sustancias que bloquean los receptores postsinápticos β -adrenérgicos evitan el efecto del exceso de neurotransmisión noradrenérgica y, de esta manera, reducen el componente autonómico de la respuesta de ansiedad.

6.3 Azaspirodecanodionas: bupirona.

Las azaspirodecanodionas son una familia de agentes ansiolíticos. Entre estas sustancias se incluye la bupirona, la gepirona y la tandospirona. Otros fármacos que se han evaluado han sido la ipsapirona, el flesinoxina, el sunepitrina y el adantserina. Las azaspirodecanodionas son sustancias con un perfil ansiolítico muy potente (parecido al mostrado por las benzodiacepinas). No obstante, tienen la desventaja de la lentitud del inicio de la acción (parecido al mostrado por algunos antidepresivos). Son sustancias que no provocan relajación de la musculatura esquelética ni tienen efectos hipnóticos o sedantes. Tampoco han mostrado afectación sobre el componente motor o sobre la memoria. La bupirona y los agentes análogos son agonistas parciales del receptor serotoninérgico 5-HT_{1A}. Diferentes estudios de autorradiografía han mostrado que estas sustancias muestran una alta fijación en estructuras relacionadas con la neurotransmisión serotoninérgica, como los núcleos del rafe, el septum lateral, el córtex frontal, el hipocampo, la corteza entorrinal y el núcleo interpeduncular. El hecho de que la aparición de su acción terapéutica sufra un cierto retraso después de la administración del fármaco sugiere que su mecanismo de acción podrá implicar cambios adaptativos que se dan en la regulación de los receptores 5-HT_{1A}.



Todo parece indicar que la bupirona provoca una “regulación al alza” de los autorreceptores somatodendríticos 5-HT_{1A}, que enlentece la activación de la neurona y que hace que se libere menos serotonina. El efecto de la bupirona como agonista parcial sobre los receptores 5-HT_{1A} postsinápticos podrá estar relacionado con los efectos secundarios del fármaco (mareos y náuseas). El efecto de la bupirona dependerá de las concentraciones del agonista completo (serotonina): si la serotonina se encuentra en concentraciones altas, la bupirona tiene un efecto antagonista, ya que compite con la serotonina para unirse a los receptores 5-HT_{1A} y, al tener menos potencia que ésta (dado que la bupirona es agonista parcial), tiene menos efecto neto. A pesar de esto, si hay muy poca serotonina, la bupirona tiene un efecto agonista, ya que el efecto neto resultante acaba siendo mayor.

La buspirona es capaz de disminuir la actividad serotoninérgica de las neuronas de los núcleos del rafe, de la amígdala, del septum lateral y del hipocampo. De todas maneras, algunos estudios han mostrado que la buspirona bloquea los receptores para dopamina tipo 2 (D_2). Del mismo modo, esta sustancia aumenta la excitabilidad de las neuronas noradrenérgicas del LC, lo cual explica a por qué no produce sedación ni somnolencia. La buspirona se absorbe con rapidez a través del aparato digestivo. No obstante, el metabolismo de este fármaco hace que aproximadamente solo un 4% del mismo llegue a la circulación sistémica. El metabolismo de la buspirona es fundamentalmente hepático y sigue la vía oxidativa. Sin embargo, su metabolito principal (N-desmetilbuspirona) es conjugado. Tanto el agente como los metabolitos pueden ser excretados en la leche, aunque la mayor parte es eliminada por vía renal y, en menor grado, por vía biliar. Los efectos secundarios de estos fármacos son menores que los mostrados por otros fármacos ansiolíticos. De todas maneras, pueden aparecer mareos y náuseas tras su administración. En estudios animales no se han encontrado alteraciones en la fertilidad ni daños fetales. De todos modos, faltan estudios clínicos controlados en el ser humano. La buspirona no presenta interacciones farmacocinéticas con las benzodiazepinas y con otros fármacos ansiolíticos. Tampoco bloquea el síndrome de abstinencia que se observa a menudo cuando se interrumpe el tratamiento con benzodiazepinas. Diferentes estudios clínicos no han encontrado interacciones entre el alcohol y la buspirona. Puesto que se trata de un fármaco muy bien tolerado y con muy pocos efectos secundarios, la buspirona se utiliza en pacientes que muestran síntomas de ansiedad generalizada de manera crónica. También se puede utilizar cuando se da un uso combinado de otras sustancias que puedan interferir en diferentes aspectos farmacológicos de otros ansiolíticos (como el alcohol y las benzodiazepinas). Asimismo, es útil en ancianos y para el tratamiento de los trastornos mixtos, en los que la ansiedad se acompaña de sintomatología depresiva. Podemos concluir que las interacciones farmacocinéticas y los efectos secundarios de estos fármacos son menores que los mostrados por otros agentes ansiolíticos. Además, hasta el momento, parece ser que las azaspirodecanodionas no inducen adicción ni síndrome de abstinencia claro.

6.4 Los nuevos ansiolíticos y anticonvulsivantes.

Diferentes receptores para neurotransmisores han demostrado la capacidad de modular la respuesta de ansiedad y de poseer efectos ansiolíticos. Esto no es sorprendente, debido a que los sistemas neurales que controlan la respuesta de ansiedad son variados y presentan múltiples interacciones funcionales. Actualmente están surgiendo ansiolíticos de nueva generación que intentan abordar mecanismos de acción diferentes en distintos sistemas neuroquímicos, evitando

los fenómenos de adicción, tolerancia y síndrome de abstinencia ligados a otros fármacos ansiolíticos (tal como hemos ido viendo en los puntos anteriores).

Después de la puesta al mercado de las benzodiacepinas, diferentes estudios describieron que la administración de antidepresivos tricíclicos en pacientes obsesivocompulsivos podía tener un efecto eficaz. Del mismo modo, se pudo comprobar que la administración de IMAOs en pacientes con ataques de pánico también resultaba clínicamente beneficiosa. Actualmente, la imipramina (un antidepresivo tricíclico) se utiliza en el tratamiento de los ataques de pánico, aunque algunos estudios sugieren que también es eficaz en los trastornos fóbicos. Su efecto terapéutico se puede vislumbrar a largo plazo, ya que tarda semanas en reducir la ansiedad. Se está comprobando el efecto de algunos ISRS como la fluoxetina, la sertralina y la paroxetina, sobre diferentes trastornos de ansiedad como las crisis de pánico, la fobia social, el trastorno obsesivocompulsivo, el trastorno por estrés postraumático e, incluso, sobre el trastorno de ansiedad generalizada. Sus principales desventajas son, por un lado, el retraso del efecto terapéutico y, por otro, que en los momentos iniciales del tratamiento pueden agravar el cuadro de ansiedad. Del mismo modo, se ha podido comprobar que algunas sustancias de naturaleza antihistamínica (hidroxicina) pueden también tener un perfil ansiolítico. El uso clínico de estos agentes está muy limitado a determinadas condiciones o a determinados tipos de pacientes. Las taquiquininas son unos péptidos de pequeño tamaño que incluyen la sustancia P, la neuroquinina A y la neuroquinina B. Los receptores de las taquiquininas (NK_1 , NK_2 y NK_3) son metabotrópicos: el NK_1 y el NK_3 se encuentran en áreas cerebrales relacionadas con las respuestas de ansiedad, como la amígdala, el hipotálamo y el locus coeruleus, mientras que el NK_2 se puede localizar fundamentalmente en la periferia (músculatura lisa). Diferentes sustancias antagonistas de los receptores NK_1 han demostrado tener efectos ansiolíticos en modelos animales. También se ha podido comprobar en estudios preclínicos que los agonistas del receptor NK_3 tienen cierto perfil ansiolítico. De todas maneras, se necesitan más trabajos que puedan determinar la posible relevancia de este receptor en el tratamiento de la ansiedad. Por su parte, la colecistoquinina es un péptido que se localiza en el sistema nervioso con diferentes sistemas de neurotransmisión (por ejemplo, el GABA, la serotonina, la dopamina, etc.). Se puede encontrar actividad de este péptido en el hipocampo, la amígdala, el hipotálamo, la corteza, el estriado y la médula espinal. De los dos subtipos de receptores para la CCK (CCKA y CCKB) que podemos encontrar en el cerebro, el CCKB parece más relacionado con la respuesta de ansiedad. Se ha podido comprobar que algunos agentes antagonistas selectivos del receptor CCKB (como el LY288513, el PD135158; el L-365,260 y el CI-988) podrán tener efectos ansiolíticos. De todas maneras, hay resultados contradictorios. Las sustancias antiepilépticas y anticonvulsivantes producen gran variedad de efectos directos, indirectos, moduladores y compensatorios y actúan mediante distintos mecanismos de acción: inhiben los canales de sodio y calcio, modulan el sistema de neurotransmisión gabaérgica, inhiben la excitabilidad glutamatérgica, etc.

La carbamacepina es un iminoestilbeno relacionado químicamente con la imipramina (un antidepresivo tricíclico). Después de la administración oral, la absorción de la carbamacepina es lenta e impredecible, dado que presenta un grado de disolución muy lento en el fluido gastrointestinal. La carbamacepina se metaboliza en el hígado (mediante el sistema del citocromo P450) y da lugar a diferentes metabolitos, muchos de los cuales tienen actividad antiepiléptica. Su vida media de eliminación oscila entre dieciocho y cincuenta y cinco horas. Se ha podido comprobar que la carbamacepina inhibe la entrada de Na^+ (canales dependientes de voltaje), y bloquea selectivamente las descargas neuronales de alta frecuencia. El tratamiento con carbamacepina es clínicamente útil para las crisis parciales y para las convulsiones tónico-clónicas generalizadas, aunque no presenta efectividad para las crisis de ausencia y para las mioclonías. Otras indicaciones de la carbamacepina son las siguientes: episodios agudos de manía, episodios agudos de depresión mayor y el tratamiento profiláctico del trastorno bipolar. La carbamacepina es un agente que se suele tolerar bastante bien. De todas maneras, puede producir algunos efectos secundarios. Por su parte, el dipropilacético es una sustancia que está relacionada químicamente con el GABA. Se puede utilizar tanto como sal sódica (valproato sódico) o como ácido (ácido valproico). El valproato se metaboliza en las mitocondrias mediante oxidación (β -oxidación) y fuera de las mitocondrias por medio de la vía del citocromo P450. Algunas evidencias experimentales sugieren que el valproato produce sus efectos antiepilépticos modificando el metabolismo del GABA. Se ha comprobado que este agente es capaz de inhibir el catabolismo del GABA, de incrementar su síntesis, de incrementar su liberación, de incrementar la densidad de receptores GABA_B y de aumentar la respuesta neuronal a este neurotransmisor. Otros trabajos han postulado que el valproato podría ejercer sus efectos antiepilépticos reduciendo el influjo neuronal de sodio y aumentando la salida de potasio, modificando la conductancia al calcio e incluso inhibiendo la neurotransmisión glutamatergica. El valproato ha mostrado eficacia en el tratamiento de las crisis de ausencia simples y complejas, y en el co-tratamiento de diferentes afecciones epilépticas. Además, esta sustancia también se ha utilizado para controlar los episodios agudos de manía y para episodios mixtos. Algunos de los efectos secundarios que puede producir son los siguientes: mareos, náuseas, vómitos, somnolencia, fatiga, dificultad para caminar, aumento de peso, temblores, pérdida del cabello, etc. La carbamacepina y el valproato son dos de los fármacos comúnmente utilizados para el tratamiento antiepiléptico y anticonvulsivante. De todas maneras, se han estudiado y evaluado clínicamente otras sustancias con perfiles farmacológicos muy distintos. Por ejemplo, la oxcarbacepina tiene una estructura química similar a la de la carbamacepina y se ha utilizado en el tratamiento de epilepsias tónico-clónicas generalizadas y en crisis parciales. Por su parte, la fenitoína es un agente que ha mostrado gran eficacia en el tratamiento de las convulsiones tónico-clónicas generalizadas y en el tratamiento de las crisis parciales. Algunos estudios han mostrado que la lamotrigina es un anti-convulsivante con una eficacia notable en el tratamiento de las crisis parciales.

Parece actuar inhibiendo la liberación glutamatergica. También se ha podido comprobar que la gabapentina, aminoácido químicamente parecido al GABA, es un anticonvulsivante que ha mostrado gran eficacia en el tratamiento de las crisis parciales con y sin generalización secundaria. Además de esta sustancia, el topiramato ha mostrado tener efectos clínicos demostrados sobre la estabilización del estado de ánimo.

Otras sustancias de tipo barbitúrico han mostrado tener un perfil antiepiléptico. De este modo, diferentes barbitúricos, como el fenobarbital, han puesto de manifiesto su capacidad antiepiléptica. Se ha mostrado que estos agentes podrán tener un efecto clínico beneficioso frente a convulsiones tónico-clónicas generalizadas y frente a crisis parciales. No obstante, hay que tener presente los problemas de adicción que pueden presentar estas sustancias.

7. Alcohol etílico (etanol).

El alcohol etílico o etanol (comúnmente denominado alcohol) es una sustancia psicoactiva que afecta al cerebro y a la conducta y la cognición. Presenta propiedades parecidas a otros compuestos hipnóticos y sedantes. La diferencial fundamental entre el alcohol y las otras sustancias depresoras es que éste se usa principalmente con propósitos recreacionales y no médicos. El alcohol se ingiere habitualmente de forma oral en bebidas que presentan diferentes propiedades organolépticas. Las bebidas que contienen alcohol difieren en el gusto, olor, color, etc. Nos sucede lo mismo que con el café, no todos los cafés son iguales. No es lo mismo un café expreso corto, cremoso y con cuerpo, hecho en una máquina de cafetería con determinados bares de presión, que un café de tipo *Americano* llevado a cabo en una máquina eléctrica con filtro y agua del grifo. Junto con la cafeína, estamos ante el agente psicoactivo más usado en nuestro planeta.

Se trata de un agente sedativo cuya intoxicación presenta graves problemas desde un punto de vista social.

El alcohol es una droga que presenta una amplia amalgama de efectos farmacológicos. A dosis bajas induce una activación conductual, euforia y desinhibición y a medida que se aumenta la dosis se incrementan los efectos sedativos de esta sustancia. El consumo a largo plazo de alcohol genera tolerancia y dependencia, con un síndrome de abstinencia muy aparatoso y peligroso. Del mismo modo, presenta una serie de efectos adversos y tóxicos. De este modo, se ha podido comprobar que tanto el alcohol etílico como su metabolito pueden generar

una serie de reacciones y modificaciones bioquímicas que desencadenen efectos tóxicos sobre diferentes sistemas del organismo.

El alcohol es una sustancia que puede ser soluble tanto en grasas como en agua, con lo cual esto le confiere la capacidad de poder difundir de manera extremadamente fácil a través de las membranas de las células. Es capaz de atravesar, por lo tanto, la BHE y de distribuirse a través de todos los fluidos y tejidos corporales. La estructura química del etanol, le permite ejercer un efecto de fluidificación de las membranas lipídicas de las células. No obstante, este mecanismo de fluidificación de las membranas no parece ser crítico para explicar los efectos farmacológicos del alcohol sobre la conducta, la cognición, etc., en condiciones fisiológicas.

En definitiva, el alcohol es una sustancia depresora con perfil reforzante que induce una sensación de euforia y desinhibición conductual. Esta droga se caracteriza por provocar efectos tóxicos, anticonvulsivantes y ansiolíticos. También actúa como relajante de la musculatura y disminuye la temperatura corporal. Puede tener efectos amnésicos y deteriorar las capacidades cognitivas.

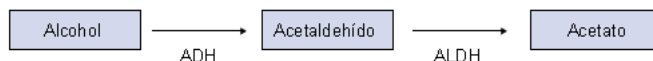
7.1 Farmacocinética.

El alcohol etílico o etanol se suele administrar oralmente. Cuando se administra a través de esta vía, se absorbe a lo largo del tracto gastrointestinal (fundamentalmente a partir del intestino delgado). Al consumir el alcohol, las concentraciones plasmáticas máximas se dan entre los 30 y los 90 minutos. No obstante, hemos de tener presente que existen diferentes factores importantes que limitan y modifican la absorción y el metabolismo del alcohol. Un factor muy importante de cara a la absorción de esta sustancia es si el estómago está vacío o no. Del mismo modo, se ha podido comprobar que las mujeres absorben más el etanol que los hombres (Agartz y col., 2003; Hommer y col., 2001). Algunos autores han sugerido que esto es debido a una menor cantidad del enzima que lo metaboliza en las paredes del estómago de las mujeres (Julien y col., 2008). El consumo de tabaco se ha mostrado ser uno de los factores que reducen el tránsito del alcohol del estómago al intestino.

Aproximadamente un 85% del metabolismo del alcohol se lleva a cabo a nivel hepático. De esta forma, el alcohol (alcohol etílico o etanol, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$) es oxidado por la enzima alcohol deshidrogenasa (ADH) utilizando la coenzima NAD^+ (dinucleótido de nicotinamida adenina³⁶) como cofactor para for-

36. Coenzima con vitamina B_3 que participa en el intercambio de electrones e hidrogeniones en el proceso de generación energética celular.

mar acetaldeh do (CH_3CHO). La disponibilidad de NAD^+ es el paso limitante de esta reacci n. El siguiente paso oxidativo convierte el acetaldeh do en cido ac tico, el cual es metabolizado a di xido de carbono y agua, lo cual proporciona energ a (calor as sin aporte nutricional, son las denominadas *calor as vac as*). La enzima implicada es la aldeh do deshidrogenasa (ALDH). El disulfiram (Antabuse ®) bloquea el segundo paso al bloquear la actividad de la ALDH.

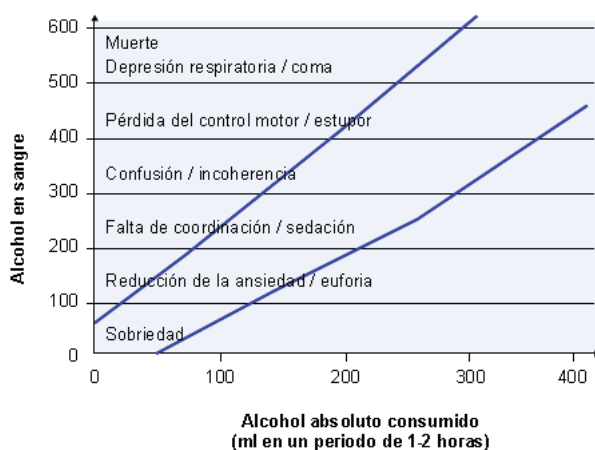


Metabolizaci n del etanol.

A concentraciones muy elevadas de alcohol parece tambi n ponerse en marcha un sistema enzim tico denominado citocromo P450 2E1 (abreviado CYP2E1). Se trata de un miembro del sistema del citocromo P450 implicado en el metabolismo de xenobi ticos en el cuerpo. Parece ser que este sistema se encuentra implicado s lo en el metabolismo oxidativo de peque os sustratos que suelen ser mol culas polares. Se ha podido comprobar que en el sistema nervioso central, el alcohol tambi n puede metabolizarse. Concretamente, ste puede transformarse en acetaldeh do a trav s del sistema enzim tico de la catalasa. La catalasa es una enzima que cataliza la descomposici n del per xido de hidr geno (H_2O_2) en ox geno y agua. Algunos autores sugieren que la toxicidad y los efectos en el sistema nervioso central de las bebidas alcoh licas tanto podr an deberse al etanol como al acetaldeh do. Estudios gen ticos y metab licos sugieren que una alta actividad del sistema enzim tico de la Catalasa correlaciona con una mayor predisposici n al alcoholismo, de forma que la inhibici n de este sistema reducir a la autoadministraci n de alcohol (Julien y col., 2008). Diferentes estudios animales han puesto de manifiesto que el acetaldeh do se encuentra muy relacionado con el refuerzo cerebral, ya que los sujetos experimentales son capaces de autoadministrarse esta sustancia y, adem s, genera un condicionamiento de preferencia de lugar. Adem s del metabolismo del alcohol a nivel hep tico y cerebral, tambi n puede metabolizarse en el est mago. Aproximadamente un 15% del alcohol que sigue la ruta oxidativa del alcohol deshidrogenasa se metaboliza en el est mago.

Con un consumo continuo y persistente, el alcohol puede generar un aumento de la tasa de metabolizaci n hep tica (tolerancia metab lica), as como de la tasa de metabolizaci n de otros compuestos similares al alcohol (tolerancia metab lica cruzada). Existen trabajos que sugieren que el sistema enzim tico CYP2E1 contribuir a a la aparici n de la tolerancia metab lica al alcohol, as como a la tolerancia cruzada que presenta con otras sustancias (tal como hemos se alado en puntos anteriores). Del mismo modo, este sistema enzim tico parece ser el responsable de muchas de las interacciones farmacol gicas del alcohol con otras sustancias utilizadas en la cl nica. No obstante, buena parte de la tole-

rancia al alcohol se debe a modificaciones en los sistemas de neurotransmisión cerebral (regulación de los receptores, segundos mensajeros, etc.). Este tipo de tolerancia se denomina funcional o farmacodinámica. En general, podemos decir que la tolerancia metabólica explica a sólo un 25% de la tolerancia total al alcohol, mientras que el resto quedará explicado por la tolerancia funcional y por los cambios homeostáticos.



Representación esquemática de valores promediados en relación a la correspondencia entre la cantidad de alcohol ingerida, los efectos generados y los niveles plasmáticos de la sustancia.

En relación a la sintomatología que aparece al retirar la droga después de un consumo crónico, ésta resulta ser muy aparatosa y peligrosa. Uno de los síntomas del síndrome de abstinencia son las crisis epilépticas. Parece ser que la genesis de estas crisis se debe a que un uso crónico de alcohol puede generar una regulación a la alza de los receptores NMDA del glutamato como mecanismo compensatorio. Al retirar el alcohol se da un exceso de la transmisión excitatoria glutamatérgica generando las crisis epilépticas. Se ha sugerido recientemente que este exceso de actividad glutamatérgica podría ser el responsable de la neurotoxicidad asociada al síndrome de abstinencia (Heinz, 2006). Durante el síndrome de abstinencia también pueden aparecer diferentes cuadros de sintomatología ansiosa y convulsiones. Estos síntomas podrían explicarse por la regulación a la baja que provoca el consumo crónico de alcohol sobre los receptores GABA_A. El consumo crónico de alcohol induce una regulación a la baja de los receptores de endocannabinoides. Al retirar el alcohol se genera una hiperactivación de los receptores de cannabinoides lo cual parece ser un factor crónico para el *craving* por la droga y la tendencia a las recaídas. También se ha podido comprobar que durante el síndrome de abstinencia al alcohol se da un aumento de la liberación de CRF (hormona liberadora de corticotropina, también CRH) en el núcleo de la cama de la estría terminal y en la amígdala.

Incremento en la liberación de CRF en el núcleo central de la amígdala durante la abstinencia alcohólica en ratas. [Fin comentario imagen]. Por su parte, diferentes estudios han demostrado que la administración de neuropéptido Y parece reducir los síntomas de la retirada del alcohol. Además de las crisis epilépticas, la ansiedad, las convulsiones y el *craving* también puede aparecer un cuadro denominado *delirium tremens*. Este se caracteriza por la aparición de alucinaciones (con predominancia de zoonosis), agitación psicomotora, taquicardias, hipertermia, confusión, desorientación, trastornos del sueño, etc.

7.2 Mecanismo de acción.

Inicialmente, una de las hipótesis sobre el mecanismo de acción del alcohol surgió a partir de su estructura química y de las propiedades farmacológicas que esta le proporcionaba. Al ser soluble en agua y en grasas se sugirió que el alcohol podría actuar a través de la fluidificación de las membranas lipídicas de las células nerviosas, provocando una depresión neuronal similar a la producida por otros agentes depresores (anestésicos). Esta hipótesis no explicaría cómo el alcohol es capaz de modificar la actividad de diferentes sistemas de neurotransmisión. A continuación vamos a analizar algunos de estos sistemas que quedan alterados mediante el uso del alcohol.

7.2.1 GABA.

El etanol aumenta la acción inhibitoria del receptor GABA_A, lo cual deriva en una inhibición neuronal. La potenciación del sistema gabaérgico explica los efectos del alcohol sobre la relajación muscular, la inducción de sedación, alteración de las capacidades motoras y cognitivas, etc. Se ha podido comprobar que el etanol se une en una subunidad del complejo-receptor diferente a la que se unen otros agonistas gabaérgicos. La activación persistente del etanol del sistema gabaérgico parece inducir modificaciones en la expresión génica, alterando la actividad de otros sistemas de neurotransmisión por la acción modificada del GABA. De forma añadida, diferentes evidencias experimentales han evidenciado que la acción agonista del etanol sobre el sistema del GABA sería la responsable de los efectos reforzantes del alcohol al actuar sobre el sistema dopaminérgico (Matsuzawa y Suzuki, 2002), tal como se especificará en el apartado 7.2.3.

7.2.2 Glutamato.

Se ha podido comprobar que el etanol es un inhibidor del funcionamiento del receptor NMDA del glutamato y aspartato (actúa como un antagonista no competitivo). Esta depresión de la respuesta del receptor NMDA se puede ver acrecentada por la facilitación gabaérgica que acabamos de comentar. Un uso crónico de alcohol puede generar una supresión persistente de los receptores NMDA, provocando una regulación a la alza de éstos como mecanismo compensatorio. El antagonismo del receptor NMDA se relaciona con el efecto del alcohol sobre el deterioro de la memoria, e incluso también explicar a parte del efecto ansiolítico y del perfil reforzante de esta droga.

7.2.3 Dopamina.

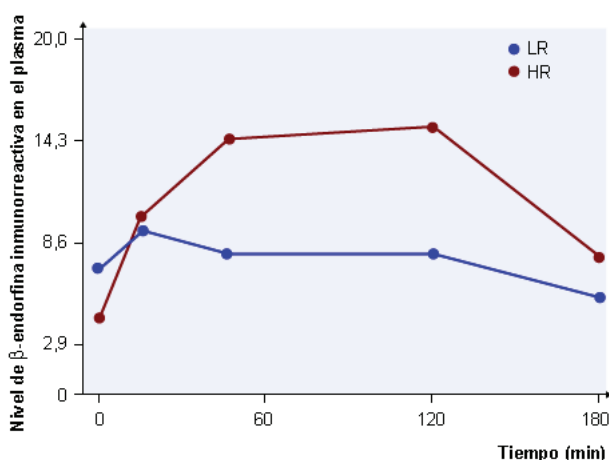
El etanol actúa sobre receptores de GABA_A en el área tegmental ventral produciendo la liberación de dopamina en el núcleo accumbens. De igual forma, esta sustancia también parece actuar sobre las neuronas que liberan péptidos de tipo opiáceo tanto sobre las interneuronas gabaérgicas del área tegmental ventral como sobre las propias neuronas del núcleo accumbens que reciben las proyecciones dopaminérgicas del área tegmental ventral. El etanol también parece actuar sobre los terminales glutamatergicos (que provienen de diferentes regiones corticales) a las neuronas del núcleo accumbens.

La administración de etanol provoca un incremento de dopamina en el núcleo accumbens. No obstante, no está clara la contribución de las dos subregiones del núcleo accumbens (la región *shell* y la región *core*) a dicha respuesta. No obstante, recientemente Howard y colaboradores (2008) han mostrado que la región *shell* presenta una respuesta más fuerte al etanol que la región *core*. Los niveles de dopamina en la región *shell* aumentan de una forma dosis-dependiente, no obstante la respuesta a dosis alta de etanol alcanza un efecto techo (Howard y col., 2008).

De todas formas, existen evidencias de que el etanol también podrá producir su efecto reforzante actuando parcialmente a través de mecanismos no dopaminérgicos (Hyman y col., 2006).

7.2.3 Opioides.

Algunos autores han sugerido que la dependencia al alcohol podrá estar ligada a una disfunción en los sistemas de opioides cerebrales (Wand y col., 1998).



Incremento en la liberaci n de endorfinas plasm ticas despu s de una inyecci n de 0,75 mg/kg de etanol en un grupo de personas con un elevado riesgo de desarrollar alcoholismo (por historia familiar), HR, frente a un grupo de personas con un riesgo bajo, LR.

Se ha podido comprobar que el alcohol puede generar una liberaci n de opioides que pongan en marcha una respuesta dopamin rgica en los circuitos del refuerzo cerebral.

7.2.4 Cannabinoides.

Parece ser que el consumo cr nico de etanol induce la formaci n de anandamida. Con un uso continuado de la droga se puede generar una regulaci n a la baja de los receptores de cannabinoides (CB1). Esta regulaci n parece desinhibir a las neuronas del n cleo accumbens.

7.2.5 Serotonina.

El uso cr nico de alcohol genera aumentos en la actividad del sistema serotonin rgico. Lo mismo que suced a con el sistema de opioides, se ha sugerido que las disfunciones del sistema serotonin rgico tambi n podr an explicar la predisposici n de algunas personas al consumo del alcohol. Los inhibidores de la recaptaci n de serotonina (como la sertralina) han mostrado ser capaces de reducir la ingesta de alcohol en personas con riesgo moderado o bajo (Dundon y col., 2004; Pettinati y col., 2004).

Se ha podido comprobar que el núcleo accumbens hay neuronas dopaminérgicas que presentan receptores serotoninérgicos 5-HT_2 y 5-HT_3 .

8. Inhalantes.

Los inhalantes son sustancias de naturaleza volátil que generan vapores químicos que al ser inhalados produciendo efectos psicoactivos y depresores del sistema nervioso. Muchas de estas sustancias han demostrado tener efectos altamente tóxicos. Algunos autores clasifican estas sustancias en torno a cuatro grupos diferenciados: (1) aerosoles (butano, propano, tolueno, etc.), (2) disolventes volátiles (isopropano, metanol, acetona, etc.), (3) gases (éter, cloroformo, halotano, óxido nitroso, etc.), y (4) nitritos (nitrito ciclohexílico, nitrito isoamílico y nitrito isobutílico). También suelen clasificarse en relación al tipo de producto inhalante o en relación a su utilización.

Los nitritos son un tipo especial de inhalantes. Tienen afectaciones directas sobre el sistema nervioso central. Se ha podido comprobar que tienen un claro efecto vasodilatador, además de relajar la musculatura lisa y de incrementar la tasa cardíaca. Son sustancias que producen euforia, risa incontrolable, sensación de calor corporal y excitación sexual (arousal y deseo sexual). Su uso se ha relacionado con la intensificación del placer sexual y la prolongación del orgasmo. El término '*Poppers*' se ha utilizado para referirse a los nitritos que se usan mediante inhalación con uso recreacional. Su utilización data de los años 70. Son sustancias que gozan de gran popularidad en la cultura *rave* y en la comunidad homosexual.

Los inhalantes son sustancias muy liposolubles. Por sus características químicas podrán modificar la fluidificación de las membranas celulares. Algunas de estas sustancias parecen actuar a nivel de los receptores GABA_A . Se ha podido comprobar que los inhalantes presentan tolerancia cruzada con otras sustancias depresoras del sistema nervioso central.

Bibliografia

Abel, T. y Matthew-Lattal, K. (2001). *Molecular mechanisms of memory acquisition, consolidation and retrieval*. *Current Opinion in Neurobiology*. 11:180-187.

Ackermann, R. F., Kemp, G. E. y Baxter, L. R. (2001). *Extralimbic participation in rat brain stimulation reward: a deoxyglucose and c-Fos mRNA study*. *Society For Neuroscience Abstracts*. 27:423-427.

Aldavert, L. (1993). *Efectes de l'autoestimulació elàctrica intracranial sobre la formació de la memòria del condicionament d'evitació activa de dos sentits, en rates*. Tesis Doctoral inédita. Facultat de Psicologia, Universitat Autònoma de Barcelona.

Aldavert-Vera, L., Costa-Miserachs, D., Massamés-Rotger, S., Soriano-Mas, C., Segura-Torres, P. y Morgado-Bernal, I. (1997). *Facilitation of a distributed shuttle-box conditioning with posttraining intracranial self-stimulation in old rats*. *Neurobiology of Learning and Memory*. 67:254-258.

Aldavert-Vera, L., Segura-Torres, P., Costa-Miserachs, D. i Morgado-Bernal, I. (1996). *Shuttle-box memory facilitation by posttraining intracranial self-stimulation: differential effects in rats with high and low basic conditioning levels*. *Behavioral Neuroscience*. 110:346-352.

Alheid, G. F., De Olmos, J. S. y Beltramino, C. A. (1995). *Amygdala and extended amygdala*. En: G. Paxinos (Ed.). *The Rat Nervous System*. San Diego: Academic Press, 495-578.

Ivarez, E. O., Ruarte, M. B. y Banzan, A. M. (2001). *Histaminergic systems of the limbic complex on learning and motivation*. *Behavioural Brain Research*. 124:195-202.

Ambrosini, M. V., Bruschelli, G., Mariucci, G., Mandile, P. y Giuditta, A. (1997). *Post-trial sleep in old rats trained for a two-way active avoidance task*. *Physiology and Behavior*. 62:773-778.

Anagnostaras, S. G. y Robinson, T.E. (1996). *Sensitization to the psychomotor stimulant effects of amphetamine: modulation by associative learning*. *Behavioral Neuroscience*. 110:1397-414.

Anokhin, K. V., Tiunova, A. A. y Rose, S. P. (2002). *Reminder effects - reconsolidation or retrieval deficit? Pharmacological dissection with protein synthesis inhibitors following reminder for a passive-avoidance task in young chicks*. *European Journal of Neuroscience*. 15(11):1759-1765.

Aosaki, T., Kimura, M. y Graybiel, A. M. (1995). *Temporal and spatial characteristics of tonically active neurons of the primate's striatum*. *Journal of Neurophysiology*. 73:1234-1252.

Apicella, P., Legallet, E. y Trouche, E. (1996). *Responses of tonically discharging neurons in monkey striatum to visual stimuli presented under passive conditions and during task performance.* Neuroscience Letters. 203:147-150.

Apicella, P., Legallet, E. y Trouche, E. (1997). *Responses of tonically discharging neurons in the monkey striatum to primary rewards delivered during different behavioural states.* Experimental Brain Research. 116:456-466.

Apicella, P., Ravel, S., Sardo, P. y Legallet, E. (1998). *Influence of predictive information on responses of tonically active neurons in the monkey striatum.* Journal of Neurophysiology. 80:3341-3344.

Apicella, P., Scarnati, E., Ljungberg, T. y Schultz, W. (1992). *Neuronal activity in monkey striatum related to the expectation of predictable environmental events.* Journal of Neurophysiology. 68:945-960.

Apicella, P., Scarnati, E. y Schultz, W. (1991). *Tonically discharging neurons of monkey striatum respond to preparatory and rewarding stimuli.* Experimental Brain Research. 84:672-675.

Assad, W. R., Rainer, G. y Miller, E. K. (1998). *Neural activity in the primate prefrontal cortex during associative learning.* Neuron. 21:1399-1407.

Armony, J.L., Quirk, G.J. y LeDoux, J.E. (1998). *Differential effects of amygdala lesions on early and late plastic components of auditory cortex spike trains during fear conditioning.* The Journal of Neuroscience. 18:2592-2601.

Arvanitogiannis, A., Flores, C., Pfaus, J. G. y Shizgal, P. (1996a). *Increased ipsilateral expression of Fos following lateral hypothalamic self-stimulation.* Brain Research. 720(1-2):148-154.

Arvanitogiannis, A., Waraczynski, M. y Shizgal, P. (1996b). *Effects of excitotoxic lesions of the basal forebrain on MFB self-stimulation.* Physiology and Behavior. 59 (4-5):795-806.

Arvanitogiannis, A., Flores, C. y Shizgal, P. (1997). *Fos-like immunoreactivity in the caudal diencephalon and brainstem following lateral hypothalamic self-stimulation.* Behavioural Brain Research. 88(2):275-279.

Arvanitogiannis, A., Tzschentke, T. M., Riscaldino, L., Wise, R. A. y Shizgal, P. (2000). *Fos expression following self-stimulation of the medial prefrontal cortex.* Behavioural Brain Research. 107(1-2):123-132.

Bacon, S. J., Headlam, J. N., Gabbott, P. L. A. y Smith, A. D. (1996). *Amygdala input to medial prefrontal cortex (mPFC) in the rat. A light and electron microscope study.* Brain Research. 720:211-219.

Badiani, A., Browman, K.E. y Robinson, T.E. (1995). *Influence of novel versus home environments on sensitization to the psychomotor stimulant effects of cocaine and amphetamine.* Brain Research. 674(2):291-98.

Bagal, A. A., Kao, J. P., Tang, C. M. y Thompson, S. M. (2005). *Long-term potentiation of exogenous glutamate responses at single dendritic spines.* The Proceedings of the National Academy of Sciences. 102: 14434-14439.

Bailey, C. H., Bartsch, D. y Kandel, E. R. (1996). *Toward a molecular definition of long-term memory storage*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 93(24):13445-13452.

Balazs, M., Schwarzsberg, H., Penke, B. y Telegdy, G. (1988). *Effects of cholecystokinin-related peptides on self-stimulation behaviour in rats*. Neuropeptides. 11:143-145.

Baldo, B. A., Daniel, R. A., Berridge, C. W. y Kelley, A. E. (2003). *Overlapping distributions of orexin/ hypocretin- and dopamine- β -hydroxylase immunoreactive fibers in rat brain regions mediating arousal, motivation, and stress*. The Journal of Comparative Neurology. 464: 220-237.

Baler, R. D. y Volkow, N. D. (2006). *Drug addiction: the neurobiology of disrupted self-control*. Trends in Molecular Medicine. 12: 559-566.

Bao, S., Chand, V. T. y Merzenich, M. M. (2001). *Cortical remodeling induced by activity of ventral tegmental dopamine neurons*. Nature. 412:79-83.

Barnes, T.D., Kubota, Y., Hu, D., Jon, D.Z., y Graybiel, A.M. (2005). *Activity of striatal neurons reflects dynamic encoding and recoding of procedural memories*. Nature 437:1158-61.

Basso, A M., Spina, M., Rivier, J. E., Vale, W. y Koob, G. F. (1999). *Corticotropin-releasing factor antagonist attenuates the "anxiogenic-like" effect in the defensive burying paradigm but not in the elevated plus-maze following chronic cocaine in rats*. Psychopharmacology. 145:21-30.

Bauco, P. y Wise, R. A. (1994). *Potentiation of lateral hypothalamic and midline mesencephalic brain stimulation reinforcement by nicotine: examination of repeated treatment*. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 271:294-299.

Bauco, P. y Wise, R. A. (1997). *Synergistic effects of cocaine with lateral hypothalamic brain stimulation reward: lack of tolerance or sensitization*. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 283(3):1160-1167.

Baunez, C. y Robbins, T. W. (1999). *Effects of dopamine depletion of the dorsal striatum and further interaction with subthalamic nucleus lesions in an attentional task in the rat*. Neuroscience. 92:1343-1356.

Baxter, M. G. y Murray, E. A. (2000). *Reinterpreting the behavioural effects of amygdala lesions in non-human primates*. En: J.P. Aggleton (Ed.). *The Amygdala. A Functional Analysis*. New York: Oxford University Press, 545-568.

Baxter, M. G. y Murray, E. A. (2002). *The amygdala and reward*. Nature Reviews Neuroscience. 3(7):563-73.

Bayer, H.M. y Glimcher, P.W. (2005). *Midbrain dopamine neurons encode a quantitative reward prediction error signal*. Neuron. 47(1):129-41.

Baylis, L. L. y Gaffan, D. (1991). *Amygdectomy and ventromedial prefrontal ablation produce similar deficits in food choice and in simple object discrimination learning for an unseen reward*. Experimental Brain Research. 86:617-622.

Bellone, C. y Luscher, C. (2005). *mGluRs induce a long-term depression in the ventral tegmental area that involves a switch of the subunit composition of AMPA receptors*. European Journal of Neuroscience. 21: 1280-1288.

Bellone, C. y Luscher, C. (2006). *Cocaine triggered AMPA receptor redistribution is reversed in vivo by mGluR-dependent long-term depression*. *Nature Neuroscience*. 9: 636–641.

Beninger, R. J. y Miller, R. (1998). *Dopamine D1-like receptors and reward-related incentive learning*. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 22(2):335-345.

Berk, M. L. y Finkelstein, J. A. (1982). *Efferent connections of the lateral hypothalamic area of the rat: an autoradiographic investigation*. *Brain Research Bulletin*. 8:511-526.

Berke, J. D. y Hyman, S. E. (2000). *Addiction, dopamine, and the molecular mechanisms of memory*. *Neuron*. 25(3):515-532.

Berm dez-Rattoni, F., Miranda, M. I. y Guti rrez-Gonz lez, H. (2001). *Cortical cholinergic modulation in memory formation*. En: P. E. Gold y W. T. Greenough (Eds.). *Memory Consolidation*. Washington: American Psychological Association, 185-199.

Bernardis, L. L. y Bellinger, L. L. (1993). *The lateral hypothalamic area revisited: neuroanatomy, body weight regulation, neuroendocrinology and metabolism*. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 17:141-193.

Berns, G. S., McClure, S. M., Pagnoni, G. y Montague, P. R. (2001). *Predictability modulates human brain response to reward*. *The Journal of Neuroscience*. 21(8):2793-2798.

Berntson, G. G., Sarter, M. y Cacioppo, J. T. (1998). *Anxiety and cardiovascular reactivity: the basal forebrain cholinergic link*. *Behavioural Brain Research*. 94:225-248.

Berridge, K. C. y Robinson, T. E. (1998). *What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning or incentive salience?* *Brain Research Reviews*. 28:309-369.

Bespalov, A., Lebedev, A., Panchenko, G. y Zvartau, E. (1999). *Effects of abused drugs on thresholds and breaking points of intracranial self-stimulation in rats*. *European Neuropsychopharmacology*. 9(5):377-83.

Bespalov, A. y Zvartau, E. (1997). *NMDA receptors antagonists prevent conditioned activation of intracranial self-stimulation in rats*. *European Journal of Pharmacology*. 326:109-112.

Bielajew, C. (1991). *Distribution of cytochrome oxidase in response to rewarding brain stimulation: effect of different pulse durations*. *Brain Research Bulletin*. 26:379-384.

Bielajew, C. y Bushnik, T. (1994). *Diazepam facilitates stimulation-induced feeding in rats*. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*. 48:557-561.

Bielajew, C. H. y Harris, T. (1991). *Self-stimulation: a rewarding decade*. *Journal of Psychiatry Neuroscience*. 16(3):109-114.

Bielajew, C. y Shizgal, P. (1982a). *Behaviorally derived measures of conduction velocity in the substrate for rewarding medial forebrain bundle stimulation*. *Brain Research*. 237:107-119.

Bielajew, C. y Shizgal, P. (1982b). *Evidence implicating descending fibers in self-stimulation of the medial forebrain bundle*. *The Journal of Neuroscience*. 6(4):919-929.

Bielajew, C. y Shizgal, P. (1986). *Evidence implicating descending fibers in self-stimulation of the medial forebrain bundle*. *The Journal of Neuroscience*. 6(4):919-929.

Bielajew, C., Thrasher, A. y Fouriez, G. (1987). *Self-stimulation sites in the lateral hypothalamic and lateral preoptic areas are functionally connected*. *Canadian Psychology*. 28:36.

Bindu, P. N. y Desiraju, T. (1990). *Increase of dendritic branching of CA3 neurons of hippocampus and self-stimulation areas in subjects experiencing self-stimulation of lateral hypothalamus and substantia nigra-ventral tegmental area.* Brain Research. 527:171-175.

Blackburn, J. R., Phillips, A. G. y Fibiger, H. C. (1987). *Dopamine and preparatory behavior. I. Effects of pimozide.* Behavioral Neuroscience. 101:352-360.

Blaha, C. D. y Phillips, A. G. (1990). *Application of in vivo electrochemistry to the measurement of changes in dopamine release during intracranial self-stimulation.* Journal of Neuroscience Methods. 34:125-133.

Bonson, K.R., Grant, S.J., Contoreggi, C.S., Links, J.M., Metcalfe, J., y col. (2002). *Neural systems and cue-induced cocaine craving.* Neuropsychopharmacology. 26:376-86.

Borgland, S. L., Malenka, R. C. y Bonci, A. (2004). *Acute and chronic cocaine-induced potentiation of synaptic strength in the ventral tegmental area: electrophysiological and behavioral correlates in individual rats.* The Journal of Neuroscience. 24: 7482-7490.

Borgland, S. L., Taha, S. A., Sarti, F., Fields, H. L. y Bonci, A. (2006). *Orexin A in the VTA is critical for the induction of synaptic plasticity and behavioral sensitization to cocaine.* Neuron. 49: 589-601.

Borszcz, G. S. y Streltsov, N. G. (2000). *Amygdaloid-thalamic interactions mediate the antinociceptive action of morphine microinjected into the periaqueductal gray.* Behavioral Neuroscience. 114(3):574-584.

Bos, R. V. D., Charria Ortiz, G. A., Bergmans, A. C. y Cools, A. R. (1991). *Evidence that dopamine in the nucleus accumbens is involved in the ability of rats to switch to cue-directed behaviors.* Behavioural Brain Research. 42:107-114.

Bos, R. V. D. y Cools, A. R. (1989). *The involvement of the nucleus accumbens in the ability of rats to switch to cue-directed behaviors.* Life Sciences. 44:1697-1704.

Boudreau, A. C. y Wolf, M. E. (2005). *Behavioral sensitization to cocaine is associated with increased AMPA receptor surface expression in the nucleus accumbens.* The Journal of Neuroscience. 25: 9144-9151.

Boutelle, M. G., Svensson, L. y Fillenz, M. (1989). *Rapid changes in striatal ascorbate in response to tail-pinch monitored by constant potential voltammetry.* Neuroscience. 30:11-17.

Boutrel, B. (2006). *Hypocretins: between desire and needs. toward the understanding of a new hypothalamic brain pathway involved in motivation and addiction.* Medicine Science. (Paris) 22: 573-575.

Boye, S. M. y Rompr , P. P. (1996). *Mesencephalic substrate of reward: axonal connections.* The Journal of Neuroscience. 16:3511-3520.

Brebner, K. y col. (2005). *Nucleus accumbens long-term depression and the expression of behavioral sensitization.* Science. 310: 1340-1343.

Broekkamp, C. L. E., Pijnenburg, A. J. J., Cools, A. R. y Van Rossum, J. M. (1975). *The effect of microinjections of amphetamine into the neostriado and the nucleus accumbens on self-stimulation behavior.* Psychopharmacologia. 42: 179-183.

Brown, E. E., Robertson, G. S. y Fibiger, H. C. (1992). *Evidence for conditional neuronal activation following exposure to a cocaine-paired environment: role for forebrain limbic structures*. The Journal of Neuroscience. 12:4112-4121.

Brown, R. E., Fedorov, N. B., Haas, H. L. y Reymann, K. G. (1995). *Histaminergic modulation of synaptic plasticity in area CA1 of rat hippocampal slices*. Neuropharmacology. 34:181-190.

Brudzynski, S. y Mogenson, G. J. (1985). *Association of the mesencephalic locomotor region in locomotor activity induced by injections of amphetamine into the nucleus accumbens*. Brain Research. 234:77-84.

Brunzell, D. H. y Kim, J. J. (2001). *Fear conditioning to tone, but not context, is attenuated by lesions of the insular cortex and posterior extension of the intralaminar complex in rats*. Behavioral Neuroscience. 115(2):365-375.

Burgess, M. L., Davis, J. M., Wilson, S. P., Borg, T. K., Burgess, W. A. y Buggy, J. (1993). *Effects of intracranial self-stimulation on selected physiological variables in rats*. American Journal of Physiology. 37(3-4):162-164.

Cador, M., Robbins, T. W. y Everitt, B. J. (1989). *Involvement of the amygdala in stimulus-reward associations: Interaction with the ventral striatum*. Neuroscience. 30:77-86.

Cador, M., Taylor, J. R. y Robbins, T. W. (1991). *Potentiation of the effects of reward-related stimuli by dopaminergic-dependent mechanisms in the nucleus accumbens*. Psychopharmacology (Berlin). 104:377-385.

Cahill, L. (2000). *Modulation of long-term memory in humans by emotional arousal: adrenergic activation and the amygdala*. En: J. P. Aggleton (Ed.). *The Amygdala. A Functional Analysis*. New York: Oxford University Press, 425-445.

Cahill, L. y McGaugh, J. L. (1996). *Modulation of memory storage*. Current Opinion in Neurobiology. 6:237-242.

Cahill, L. y McGaugh, J. L. (1998). *Mechanisms of emotional arousal and lasting declarative memory*. Trends in Neurosciences. 21:294-299.

Cahill, L., Pham, C. A. y Setlow, B. (2000). *Impaired memory consolidation in rats produced with α -adrenergic blockade*. Neurobiology of Learning and Memory. 74:259-266.

Cameron, A. A., Khan, I. A., Westlund, K. N., Cliffer, K. D. y Willis, W.D. (1995). *The efferent projections of the periaqueductal gray in the rat: A Phaseolus vulgaris-leucoagglutinin study*. I. Ascending projections. The Journal of Comparative Neurology. 351:568-584.

Cannon, C.M. y Palmiter, R.D. (2003). *Reward without dopamine*. The Journal of Neuroscience. 23:10827-31.

Carboni, E., Imperato, A., Perezzani, L., Di Chiara, G. (1989). *Amphetamine, cocaine, phencyclidine and nomifensine increases extracellular dopamine concentrations preferentially in the nucleus accumbens of freely moving rats*. Neuroscience. 28:653-661.

Cardinal, R. N. y Everitt, B. J. (2004). *Neural and psychological mechanisms underlying appetitive learning: links to drug addiction*. Current Opinion in Neurobiology. 14: 156-162.

Carelli, R. M. y Deadwyler, S. A. (1994). *A comparison of nucleus accumbens neuronal firing patterns during cocaine self-administration and water reinforcement in rats*. The Journal of Neuroscience. 14:7735-7746.

Carelli, R. M., Ijames, S. G. y Crumling, A. J. (2000). *Evidence that separate neural circuits in the nucleus accumbens encode cocaine versus "natural" (water and food) reward*. The Journal of Neuroscience. 20:4255-4266.

Carlezon Jr, W. A. y col. (1997). *Sensitization to morphine induced by viral-mediated gene transfer*. Science. 277: 812-814.

Carlezon, W. A. y Wise, R. A. (1993). *Morphine-induced potentiation of brain stimulation reward is enhanced by MK-801*. Brain Research. 620:339-342.

Carlezon, W. A. Jr., Todtenkopf, M. S., McPhie, D. L., Pimentel, P., Pliakas, A. M., Stellar, J. R. y Trzcinska, M. (2001). *Repeated exposure to rewarding brain stimulation downregulates GluR1 expression in the ventral tegmental area*. Neuropsychopharmacology. 25(2):234-241.

Carlezon, W. A. Jr. y Nestler, E. J. (2002). *Elevated levels of GluR1 in the midbrain: a trigger for sensitization to drugs of abuse?* Trends in Neurosciences. 25(6):610-615.

Carr, D. B. y Sesack, S. R. (2000). *Dopamine terminals synapse on callosal projection neurons in the rat prefrontal cortex*. The Journal of Comparative Neurology. 425:275-283.

Carr, G. D. y White, N. M. (1986). *Anatomical disassociation of amphetamines rewarding and aversive effects: an intracranial microinjection study*. Psychopharmacology (Berlin). 89:340-346.

Carroll, R. C., Beattie, E. C., von Zastrow, M. y Malenka, R. C. (2001). *Role of AMPA receptor endocytosis in synaptic plasticity*. Nature Review Neuroscience. 2: 315-324.

Carstens, E., Leah, J., Lechner, J. y Zimmermann, M. (1990). *Demonstration of extensive brainstem projections to medial and lateral thalamus and hypothalamus in the rat*. Neuroscience. 35:609-626.

Castillo, P. E., Schoch, S., Schmitz, F., Sudhof, T. C. y Malenka, R. C. (2002). *RIM1 α is required for presynaptic longterm potentiation*. Nature. 415: 327-330.

Cervo, L. y Samanin, R. (1995). *Effects of dopaminergic and glutamatergic receptor antagonists on the acquisition and expression of cocaine conditioning place preference*. Brain Research. 673:242-250.

Chang, J. Y., Paris, J. M., Sawyer, S. F., Kirillov, A. B. y Woodward, D. J. (1996). *Neuronal spike activity in rat nucleus accumbens during cocaine self-administration under different fixed-ratio schedules*. The Journal of Neuroscience. 16:483-497.

Chang, J. Y., Sawyer, S. F., Lee, R. S. y Woodward, D. J. (1994). *Electrophysiological and pharmacological evidence for the role of the nucleus accumbens in cocaine self-administration in freely moving rats*. The Journal of Neuroscience. 14:1224-1244.

Cheer, J. F., Cadogan, A. K., Marsden, C. A., Fone, K. C. y Kendall, D. A. (1999). *Modification of 5-HT₂ receptor mediated behaviour in the rat by oleamide and the role of cannabinoid receptors*. Neuropharmacology. 38(4):533-541.

Chen, B.T., Bowers, M.S., Martin, M. Hopf, F.W., Guillory, A.M., Carelli, R.M., Chou, J.K. y Bonci, A. (2008). *Cocaine but Not Natural Reward Self-Administration nor Passive Cocaine Infusion Produces Persistent LTP in the VTA*. *Neuron*. 59: 288-297.

Chevalere, V., Takahashi, K. A. yCastillo, P. E. (2006). *Endocannabinoid-mediated synaptic plasticity in the CNS*. *Annual Reviews of Neuroscience*. 29: 37-76.

Chevalere, V. y col. (2007). *Endocannabinoid-mediated longterm plasticity requires cAMP/PKA signaling and RIM1 α* . *Neuron*. 54: 801-812.

Childress, A. R. y col. (1999). *Limbic activation during cueinduced cocaine craving*. *The American Journal of Psychiatry*. 156: 11-18.

Chklovskii, D.B., Mel, B.W. y Svoboda, K. (2004). *Cortical rewiring and information storage*. *Nature*. 431:782-88.

Clavier, R. M. y Gerfen, C. (1981). *Intracranial self-stimulation from the sulcal pre-frontal cortex in the rat: the effect of 6-hidroxydopamine or kainic acid lesions at the site of stimulation*. *Brain Research*. 224:291-304.

Clavier, R. M., Gerfen, C. (1982). *Intracranial self-stimulation in the thalamus of the rat*. *Brain Research Bulletin*. 8:353-358.

Colle, L. M. y Wise, R. A. (1987). *Opposite effects of unilateral forebrain ablations on ipsilateral and contralateral hypothalamic self-stimulation*. *Brain Research*. 407(2):285-293.

Colle, L. M. y Wise, R. A. (1988). *Effects of nucleus accumbens amphetamine on lateral hypothalamic brain stimulation reward*. *Brain Research*. 459:361-368.

Colley, P. A., Sheu, F. S. y Routtenberg, A. (1990). *Inhibition of protein kinase C blocks two components of LTP persistence, leaving initial potentiation intact*. *The Journal of Neuroscience*. 10(10):3353-60.

Conover, K. L. y Shizgal, P. (1992). *Coactivation of the lateral hypothalamus and ventral tegmental area yields greater reward summation than coactivation of the lateral hypothalamus and medial pre-frontal cortex*. *Society For Neuroscience Abstract*. 18:709.

Conover, K. L. y Shizgal, P. (1994a). *Competition and summation between rewarding effects of sucrose and lateral hypothalamic stimulation in the rat*. *Behavioral Neuroscience*. 108(3):537-548.

Conover, K. L. y Shizgal, P. (1994b). *Differential effects of postingestive feedback on the reward value of sucrose and lateral hypothalamic stimulation in the rat*. *Behavioral Neuroscience*. 108(3):559-572.

Conover, K. L., Woodside, B. y Shizgal, P. (1994). *Effects of sodium depletion on competition and summation between rewarding effects of salt and lateral hypothalamic stimulation in the rat*. *Behavioral Neuroscience*. 108(3):549-558.

Cooper, B. R., Cott, J. M. y Breese, G. R. (1974). *Effects of catecholamine-depleting drugs and amphetamine on self-stimulation of brain following various 6-hydroxydopamine treatments*. *Psychopharmacologia*. 37(3):235-248.

Corbett, D. (1989). *Possible abuse potential of the NMDA antagonist MK-801*. *Behavioural Brain Research*. 34(3):239-246.

Corbett, D. (1990). *Differences in sensitivity to neuroleptic blockade: medial forebrain bundle versus frontal cortex self-stimulation*. Behavioural Brain Research. 36(1-2):91-96.

Corbett, D. (1991). *Cocaine enhances the reward value of medial prefrontal cortex self-stimulation*. Neuroreport. 2(12):805-808.

Corbett, D. (1992). *Chronic morphine fails to enhance the reward value of prefrontal cortex self-stimulation*. Pharmacology, Biochemistry and Behavior. 42(3):451-455.

Corbett, D. y Stellar, J. R. (1983). *Neurological reactivity during medial prefrontal cortex stimulation: effects of self-stimulation experience*. Physiology and Behavior. 31(6):771-776.

Corbett, D., LaFerriere, A. y Milner, P. M. (1982a). *Elimination of medial prefrontal cortex self-stimulation following transection of efferents to the sulcal cortex in the rat*. Physiology and Behavior. 29(3):425-431.

Corbett, D., LaFerriere, A. y Milner, P. M. (1982b). *Plasticity of the medial prefrontal cortex: facilitated acquisition of intracranial self-stimulation by pretraining stimulation*. Physiology and Behavior. 28(3):531-534.

Corbett, D., Silva, L. R. y Stellar, J. R. (1985). *An investigation of the factors affecting development of frontal cortex self-stimulation*. Physiology and Behavior. 34:89-95.

Corbett, D. y Wise, R. A. (1979). *Intracranial self-stimulation in relation to the ascending noradrenergic fiber systems of the pontine tegmentum and caudal midbrain: a moveable electrode mapping study*. Brain Research. 177(3):423-436.

Corbett, D. y Wise, R. A. (1980). *Intracranial self-stimulation in relation to the ascending dopaminergic systems of the midbrain: a moveable electrode mapping study*. Brain Research. 185(1):1-15.

Corbetta, M. y Shulman, G. L. (2002). *Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain*. Nature Reviews Neuroscience. 3:201-215.

Coulombe, D. y White, N. M. (1980). *The effect of post-training lateral hypothalamic self-stimulation on aversive and appetitive classical conditioning*. Physiology and Behavior. 25:267-272.

Coulombe, D. y White, N. M. (1982a). *Posttraining self-stimulation and memory: a study of some parameters*. Physiological Psychology. 10:343-349.

Coulombe, D. y White, N. M. (1982b). *The effect of post-training hypothalamic self-stimulation on sensory preconditioning in rats*. Canadian Journal of Psychology. 36:57-66.

Crow, T. J. (1972). *Catecholamine-containing neurones and electrical self-stimulation. 1. A review of some data*. Psychological Medicine. 2(4):414-421.

Dani, J. A., Ji, D. y Zhou, F. M. (2001). *Synaptic plasticity and nicotine addiction*. Neuron. 31(3):349-352.

Davis, M. (2000). *The role of the amygdala in conditioned and unconditioned fear and anxiety*. En: J. P. Aggleton (Ed.). *The Amygdala: a Functional Analysis*. New York: Oxford University Press, 213-287.

Delfs, J. M., Zhu, Y., Druhan, J. P. y Aston-Jones, G. (2000). *Noradrenaline in the ventral forebrain is critical for opiate withdrawal-induced aversion*. Nature. 403: 430-434.

Deniau, J. M. y Chevalier, G. (1992). *The lamellar organization of the rat substantia nigra pars reticulata: distribution of projection neurons*. Neuroscience. 46:361-377.

Deroche-Gamonet, V., Le Moal, M., Piazza, P. V. y Soubrie, P. (2001). SR141716, a CB1 receptor antagonist, decreases the sensitivity to the reinforcing effects of electrical brain stimulation in rats. Psychopharmacology. 157:254-259.

Destrade, C. y Cazala, P. (1979). *Aversive and appetitive properties of lateral hypothalamic stimulation in mice*. Possible differential effects on long-term memory. Behavioral and Neural Biology. 27:398-412.

Destrade, C. y Jaffard, R. (1978). *Post-trial hippocampal and lateral hypothalamic electrical stimulation*. Facilitation on long-term memory of appetitive avoidance learning tasks. Behavioral Biology. 22:345-374.

Destrade, C.; Jaffard, R. y Cardo, B. (1979). *Post-trial hippocampal and lateral hypothalamic electrical stimulation: effects on long-term memory and on hippocampal cholinergic mechanisms*. En: A. H. Matthius, M. Krug y N. Popov (Eds.). *Biological Aspects of Learning, Memory Formation and Ontogeny of the Central Nervous System*. Berlin: Akademik Verlag, 189-201.

Dturi, L. (2000). *Tonic and phasic influence of basal forebrain unit activity on the cortical EEG*. Behavioural Brain Research. 115:159-170.

Devauges, V. y Sara, S. (1991). *Memory retrieval enhancement by locus coeruleus stimulation: evidence for mediation by beta receptors*. Behavioural Brain Research. 43:93-97.

Di Chiara, G. (1998). *A motivational learning hypothesis of the role of mesolimbic dopamine in compulsive drug use*. Journal of Psychopharmacology. 12(1):54-67.

Di Chiara, G. (2000). *Role of dopamine in the behavioural actions of nicotine related to addiction*. European Journal of Pharmacology. 393:295-314.

Di Chiara, G., Morelli, M. y Consolo, R. (1994). *Modulatory functions of neurotransmitters in the striatum: Ach/dopamine/NMDA interactions*. Trends in Neurosciences. 17:228-233.

Di Chiara, G., Tanda, G., Frau, R. y Carboni, E. (1995). *On the preferential release of dopamine in the nucleus accumbens by amphetamine: further evidence obtained by vertically implanted concentric dialysis probes*. Psychopharmacology. 112(2-3):398-402.

Dickinson, A. y Balleine, B. (1994). *Motivational control of goal-directed action*. Animal Learning and Behavior. 22:1-18.

Di Matteo, V., Di Giovanni, G., Di Mascio, M. y Esposito, E. (1998). *Selective blockade of serotonin 2C/2B receptors enhances dopamine release in the rat nucleus accumbens*. Neuropharmacology. 37(2):265-272.

Dimyan, M. A. y Weinberger, N. M. (1999). *Basal forebrain stimulation induces discriminative receptive field plasticity in the auditory cortex*. Behavioral Neuroscience. 113:691-702.

Diotte, M., Miguez, M., Miliaressis, E. y Bielajew, C. (2000). *Interactions between rewarding lateral hypothalamic and aversive nucleus reticularis gigantocellularis stimulation*. Behavioural Brain Research. 116:149-156.

Dong, Y. y col. (2004). *Cocaine-induced potentiation of synaptic strength in dopamine neurons: behavioral correlates in GluRA(-/-) mice*. The Proceedings of the National Academy of Sciences. 101: 14282–14287.

Dong, Y. y col. (2006). *CREB modulates excitability of nucleus accumbens neurons*. Nature Neuroscience. 9: 475–477.

Dumont, E. C., Mark, G. P., Mader, S. y Williams, J. T. (2005). *Self-administration enhances excitatory synaptic transmission in the bed nucleus of the stria terminalis*. Nature Neuroscience. 8: 413–414.

Easterling, K. W., Plovnick, R. M. y Holtzman, S. G. (2000). *Acute opioid but not benzodiazepine dependence in rats responding for intracranial self-stimulation*. Psychopharmacology (Berlin). 148(3):263-71.

Easton, A. y Gaffan, D. (2000). *Amygdala and the memory of reward: the importance of fibres of passage from the basal forebrain*. En: J. P. Aggleton (Ed.). *The Amygdala. A Functional Analysis*. New York: Oxford University Press, 569-586.

Eichenbaum, H. (2000). *A cortical-hippocampal system for declarative memory*. Nature Neuroscience Reviews. 1:41-50.

Elliot, R., Friston, K. J. y Dolan, R. J. (2000). *Dissociable neural response in human reward systems*. The Journal of Neuroscience. 20:6159-6165.

Esposito, R. U., Porrino, L. J., Seeger, T. F., Crane, A. M., Everitt, H. D. y Pert, A. (1984). *Changes in local cerebral glucose utilization during rewarding brain stimulation*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 81:635-639.

Est vez-González, A., García-Sánchez, C. y Barraquer-Bordas, L. (2000). *Los lóbulos frontales: el cerebro ejecutivo*. Revista de Neurología. 31(6):566-577.

Ettenberg, A. y Koob, G. F. (1984). *Different effects of cholecystokinin and satiety on lateral hypothalamic self-stimulation*. Physiology and Behavior. 32:127-130.

Everitt, B. J., Cardinal, R. N., Hall, J., Parkinson, J. A. y Robbins, T. W. (2000). *Differential involvement of amygdala subsystems in appetitive conditioning and drug addiction*. En: J. P. Aggleton (ed.). *The Amygdala. A Functional Analysis*. New York: Oxford University Press, 353-390.

Everitt, B.J., Cardinal, R.N., Parkinson, J.A. y Robbins, T.W. (2003). *Appetitive behavior: impact of amygdala-dependent mechanisms of emotional learning*. Annals of New York Academy of Sciences. 985:233–50.

Everitt, B.J., Dickinson, A. y Robbins, T.W. (2001). *The neuropsychological basis of addictive behaviour*. Brain Research Review. 36(2–3):129–38.

Everitt, B. J., Morris, K., O'Brien, A. y Robbins, T. W. (1991). *The basolateral amygdala-ventral striatal system and conditioned place preference: Further evidence of limbic-striatal interactions underlying reward-related processes*. Neuroscience. 42:1-18.

Everitt, B. J., Parkinson, J. A., Olmstead, M. C., Arroyo, M., Robledo, P. y Robbins T. W. (1999). *Associative processes in addiction and reward. The role of amygdala-ventral striatal subsystems*. Annals of the New York Academy of Sciences. 877:412-438.

Everitt, B. J. y Robbins, T. W. (1997). *Central cholinergic systems and cognition*. Annual Review of Psychology. 48:649-684.

Everitt, B.J. y Robbins, T.W. (2005). *Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion*. Nature Neuroscience. 8:1481-89.

Fadel, J. y Deutch, A. Y. (2002). *Anatomical substrates of orexin-dopamine interactions: lateral hypothalamic projections to the ventral tegmental area*. Neuroscience. 111: 379-387.

Faleiro, L. J., Jones, S. y Kauer, J. A. (2004). *Rapid synaptic plasticity of glutamatergic synapses on dopamine neurons in the ventral tegmental area in response to acute amphetamine injection*. Neuropsychopharmacology 29: 2115-2125.

Feenstra, M. G. P. y Botterblom, M. H. A. (1996). *Rapid sampling of extracellular dopamine in the rat prefrontal cortex during food consumption, handling and exposure to novelty*. Brain Research. 742:17-24.

Feenstra, M. G. P., Teske, G., Botterblom, M. H. A. y De Bruin, J. P. C. (1999). *Dopamine and noradrenaline release in the prefrontal cortex of rats during classical aversive conditioning to a contextual stimulus: interference by novelty effects*. Neuroscience Letters. 272:179-182.

Fibiger, H. C., LePiane, F. G., Jakubovic, A. y Phillips, A. G. (1987). *The role of dopamine in intracranial self-stimulation of the ventral tegmental area*. The Journal of Neuroscience. 7(12):3888-3896.

Fibiger, H. C. y Phillips, A. G. (1988). *Mesocorticolimbic dopamine systems and reward*. Annals of the New York Academy of Sciences. 537:206-215.

Fiorino, D. F., Coury, A., Fibiger, H. C. y Phillips, A. G. (1993). *Electrical stimulation of reward sites in the ventral tegmental area increases dopamine transmission in the nucleus accumbens of the rat*. Behavioural Brain Research. 55(2):131-141.

Fiorino, D. F., Coury, A. y Phillips, A. G. (1997). *Dynamic changes in nucleus accumbens dopamine efflux during the Coolidge effect in male rats*. The Journal of Neuroscience. 17:4849-4855.

Fletcher, P. J., Korth, K. M. y Chambers, J. W. (1999). *Selective destruction of brain serotonin neurons by 5,7-dihydroxytryptamine increases responding for a conditioned reward*. Psychopharmacology (Berlin). 147(3):291-299.

Flores, C., Arvanitogiannis, A. y Shizgal, P. (1997). *Fos-like immunoreactivity in forebrain regions following self-stimulation of the lateral hypothalamus and the ventral tegmental area*. Behavioural Brain Research. 87(2):239-251.

Forster, G. L. y Blaha, C. D. (2000). *Laterodorsal tegmental stimulation elicits dopamine efflux in the rat nucleus accumbens by activation of acetylcholine and glutamate receptors in the ventral tegmental area*. European Journal of Neuroscience. 12(10):3596-3604.

Fourgeaud, L. y col. (2004). *A single in vivo exposure to cocaine abolishes endocannabinoid-mediated longterm depression in the nucleus accumbens*. The Journal of Neuroscience. 24: 6939-6945.

Fouriez, G. y Wise, R. (1976). *Pimozide-induced extinction of intracranial self-stimulation: response patterns rule out motor or performance deficits*. Brain Research. 103:377-380.

Frank, R. A., Martz, S. y Pommering, T. (1988). *The effect of chronic cocaine on self-stimulation train-duration thresholds*. Pharmacology, Biochemistry and Behavior. 29(4):755-758.

Franklin, K. B. J. (1978). *Catecholamines and self-stimulation: reward and performance effects dissociated*. Pharmacology, Biochemistry and Behavior. 9:813-820.

Fried, I., Wilson, C. L., Morrow, J. W., Cameron, K. A., Behnke, E. D., Ackerson, L. C. y Maidment, N. T. (2001). *Increased dopamine release in the human amygdala during performance of cognitive tasks*. Nature Neuroscience. 4(2):201-206.

Fu, Y. y col. (2007). *Long-term potentiation (LTP) in the central amygdala (CeA) is enhanced after prolonged withdrawal from chronic cocaine and requires CRF1 receptors*. Journal of Neurophysiology. 97: 937-941.

Fuchs, R. A., Weber, S. M., Rice, H. J. y Neisewander, J. L. (2002). *Effects of excitotoxic lesions of the basolateral amygdala on cocaine-seeking behavior and cocaine conditioned placed preference in rat*. Brain Research. 929:15-25.

Fuster, J. M. (1991). *The prefrontal cortex and its relation to behavior*. Progress in Brain Research. 87:201- 211.

Fuster, J. M. (1995). *Memory in the Cerebral Cortex*. Massachusetts: MIT Press (Cambridge).

Fuster, J. M., Bodner, M. y Kroger, J. K. (2000). *Cross-modal and cross-temporal association in neurons of frontal cortex*. Nature. 405:347-351.

Fuxe, K., Kalia, L. F., Golstein, M., Andersson, K. y H rfstrand. A. (1985). *Dopaminergic systems in the brain and pituitary*. En: E. Fl ckiger, E. E. M ller y M. O. Thorner (Eds.). *The dopaminergic system*. Berlin: Springer-Verlag, 11-25.

Gallistel, C. R. y Freyd, G. (1987). *Quantitative determination of the effects of catecholaminergic agonists and antagonists on the rewarding efficacy of brain stimulation*. Pharmacology, Biochemistry and Behavior. 26:731-741.

Gallistel, C. R., Glimcher, P. W. y Miselis, R. R. (1989). *Nuclei whose fibers co-localize with the substrate for medial forebrain bundle (MFB) self-stimulation*. Society for Neuroscience Abstracts. 15:33.

Gallistel, C. R., Gomita, Y., Yadin, E. y Campbell, K. A. (1985). *Forebrain origins and terminations of the medial forebrain bundle metabolically activated by rewarding stimulation or by reward-blocking doses of pimozide*. The Journal of Neuroscience. 5:1246-1261.

Gallistel, C. R., Leon, M., Lim, B. T., Sim, J. C. y Waraczynski, M. (1996). *Destruction of the medial forebrain bundle caudal to the site of stimulation reduces rewarding efficacy but destruction rostrally does not*. Behavioral Neuroscience. 110:766-790.

Gallistel, C. R., Shizgal, P. y Yeomans, J. S. (1981). *A portrait of the substrate for self-stimulation*. Psychological Review. 88(3):228-273.

Garbott, P. L. A., Dickie, B. G. M., Vaid, R. R., Headlam, A. J. N. y Bacon, S. J. (1997). *Local-circuit neurones in the medial prefrontal cortex (areas 25, 32 and 24b) in the rat: morphology and quantitative distribution*. The Journal of Comparative Neurology. 377:465-499.

Garris, P. A., Christensen, J. R. C., Rebec, G. V. y Wightman, R. M. (1997). *Real-time measurement of electrically evoked extracellular dopamine in the striatum of freely moving rats*. *Journal of Neurochemistry*. 68:152-161.

Garris, P. A., Collins, L. B., Jones, S. R. y Wightman, R. M. (1993). *Evoked extracellular dopamine in vivo in the medial prefrontal cortex*. *Journal of Neurochemistry*. 61:637-647.

Garris, P. A., Kilpatrick, M., Bunin, M. A., Michael, D., Walker, Q. D. y Wightman, R. M. (1999). *Dissociation of dopamine in the nucleus accumbens from intracranial self-stimulation*. *Nature*. 398:67-69.

Gehring, W. J. y Willoughby, A. R. (2002). *The medial frontal cortex and the rapid processing of monetary gains and losses*. *Science*. 295:2279-2282.

Gerfen, C. R. y Clavier, R. M. (1981). *Intracranial self-stimulation from the sulcal prefrontal cortex in the rat: the effect of 6-hydroxydopamine or kainic acid lesions at the site of stimulation*. *Brain Research*. 224(2):291-304.

Gerfen, C. R., Staines, W. A., Arbuthnott, G. W. y Fibiger, H. C. (1982). *Crossed connections of the substantia nigra in the rat*. *Journal of Comparative Neurology*. 207:283-303.

German, D. C. y Mayane, K. F. (1993). *Midbrain dopaminergic neurons (nuclei A8, A9, A10): three-dimensional reconstruction in the rat*. *Journal of Comparative Neurology*. 331:297-309.

Gioanni, Y., Rougeot, C., Clarke, P. B. S., Lepous, C., Thierry, A. M. y Vidal, C. (1999). *Nicotinic receptors in the rat prefrontal cortex: increase in glutamate release and facilitation of mediodorsal thalamo-cortical transmission*. *European Journal of Neuroscience*. 11:18-30.

Gisselmann, G., Pusch, H., Hovemann, B. T. y Hatt, H. (2002). *Two cDNAs coding for histamine-gated ion channels in D Melanogaster*. *Nature Neuroscience*. 5:11-12.

Glimcher, P. W. y Gallistel, C. R. (1989). *Dorsomedial hypothalamic neurons give rise to most or all of the substrate for medial forebrain bundle (MFB) self-stimulation*. *Society for Neuroscience Abstracts*. 15:33.

Gold, P. E., McIntyre, C., McNay, E., Stefani, M. y Korol, D. L. (2001). *It's about time*. En: P. E. Gold y W. T. Greenough (Eds.). *Memory Consolidation*. Washington: American Psychological Association, 219-248.

Goldman, D., Oroszi, G. y Ducci, F. (2005). *The genetics of addictions: uncovering the genes*. *Nature Reviews Genetics*. 6:521-32.

Goldman-Rakic, P. S. (1998). *The cortical dopamine system: role in memory and cognition*. *Advances in Pharmacology*. 42:707-711.

Goldstein, L. E., Rasmusson, A. M., Bunney, B. S. y Roth, R. H. (1996). *Role of the amygdala in the coordination of behavioral, neuroendocrine, and prefrontal cortical monoamine responses to psychological stress in the rat*. *The Journal of Neuroscience*. 16(15):4787-4798.

Goodridge, J. P. y Taube, J. S. (1997). *Interaction between the postsubiculum and anterior thalamus in the generation of head direction cell activity*. *Journal of Neuroscience*. 17(23):9315-9330.

Goto, Y. y Grace, A. A. (2005). *Dopamine-dependent interactions between limbic and prefrontal cortical plasticity in the nucleus accumbens: disruption by cocaine sensitization*. *Neuron*. 47: 255–266.

Gottfried, J.A., O'Doherty, J. y Dolan, R.J. (2003). *Encoding predictive reward value in human amygdale and orbitofrontal cortex*. *Science*. 301:1104–7.

Gower, A. J. y Broekkamp, C. L. E. (1985). *Central versus peripheral cholecystokinin octapeptide on self-stimulation and locomotor activity in the rat*. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 448:604-606.

Granger, R., Deadwyler, S., Davis, M., Moskovitz, B., Kessler, M., Rogers, G. y Lynch, G. (1996). *Facilitation of glutamate receptors reverses an age-associated memory impairment in rats*. *Synapse*. 22:332-337.

Grant, K. A., Shively, C. A., Nader, M. A., Ehrenkauser, R. L., Line, S. W., Morton, T. E., Gage, H. D. y Mach, R. H. (1998). *Effect of social status on striatal dopamine D2 receptor binding characteristics in cynomolgus monkeys assessed with positron emission tomography*. *Synapse*. 29:80-83.

Gratton, A., Hoffer, B. J. y Gerhardt, G. A. (1988). *Effects of electrical stimulation of brain reward sites on release of dopamine in rat: an in vivo electrochemical study*. *Brain Research Bulletin*. 21:319-324.

Gross-Isseroff, R., Cohen, E. y Shavit, Y. (1992). *Comparison of mu opioid receptors in brains of rats bred for high or low rate of self-stimulation*. *Physiology and Behavior*. 51(5):1093-1096.

Grueter, B. A. y col. (2006). *Extracellular-signal regulated kinase 1-dependent metabotropic glutamate receptor 5-induced long-term depression in the bed nucleus of the stria terminalis is disrupted by cocaine administration*. *The Journal of Neuroscience*. 26: 3210–3219.

Guarraci, F. A. y Kapp, B. S. (1999). *An electrophysiological characterization of ventral tegmental area dopaminergic neurons during differential Pavlovian fear conditioning in the awake rabbit*. *Behavioural Brain Research*. 99:169-179.

Hass, H. y Panula, P. (2003). *The role of histamine and the tuberomamillary nucleus in the nervous system*. *Nature Reviews Neuroscience*. 4:121-130.

Hall, F. S., Wilkinson, L. S., Humby, T., Inglis, W., Kendall, D. A., Marsden, C. A. y Robbins T. W. (1998). *Isolation rearing in rats: pre- and postsynaptic changes in striatal dopaminergic system*. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*. 59:859-872.

Hall, J., Thomas, K. L. y Everit, B. J. (2001). *Fear memory retrieval induces CREB phosphorylation and Fos expression within the amygdala*. *European Journal of Neuroscience*. 13:1453-1458.

Hara, M., Sasa, M. y Takaori, S. (1989). *Ventral area-mediated inhibition of neurons of the nucleus accumbens receiving input from the parafascicular nucleus of the thalamus is mediated by dopamine D₁ receptor*. *Neuropharmacology*. 28:1203-1209.

Harley, C.W., Milway, J. S. y Fara-On, M. (1995). *Medial forebrain bundle stimulation in rats activates glycogen phosphorylase in layers 4, 5b and 6 of ipsilateral granular neocortex*. *Brain Research*. 685:217-223.

Harris, G. C. y Aston-Jones, G. (2003). *Critical role for ventral tegmental glutamate in preference for a cocaineconditioned environment*. *Neuropsychopharmacology* 28: 73–76.

Harris, G. C. y Aston-Jones, G. (2006). *Arousal and reward: a dichotomy in orexin function*. *Trends in Neuroscience*. 29: 571–577.

Harris, G. C., Wimmer, M. y Aston-Jones, G. (2005). *A role for alateral hypothalamic orexin neurons in reward seeking*. *Nature*. 437: 556–559.

Harris, G. C., Wimmer, M., Byrne, R. y Aston-Jones, G. (2004). *Glutamate-associated plasticity in the ventral tegmental area is necessary for conditioning environmental stimuli with morphine*. *Neuroscience* 129: 841–847.

Harrison, L. M. y Mair, R. G. (1996). *A comparison of the effects of frontal cortical and thalamic lesions on measures of spatial learning and memory in the rat*. *Behavioural Brain Research*. 75:195-206.

Hasselmo, M. E. (1999). *Neuromodulation: acetylcholine and memory consolidation*. *Trends in Cognitive Sciences*. 3(9):351-359.

Hasselmo, M.E., Linster, C., Patil, M., Ma, D. y Cekic, M. (1997). *Noradrenergic suppression of synaptic transmission may influence cortical signal-to-noise ratio*. *Journal of Neurophysiology*. 77:3326-3339.

Hasselmo, M. E. y McClelland, J. L. (1999). *Neural models of memory*. *Current Opinion in Neurobiology*. 9:184-188.

Hasselmo, M. E., Wyble, B. P. y Wallenstein, G. V. (1996). *Encoding and retrieval of episodic memories: role of cholinergic and GABAergic modulation in the hippocampus*. *Hippocampus*. 6:693-708.

Heath, R. G. (1963). *Intracranial self-stimulation in man*. *Science*. 140:394-396.

Hedou, G., Feldon, J. y Heidbreder, C. A. (1999). *Effects of cocaine on dopamine in subregions of the rat prefrontal cortex and their efferents to subterritories of the nucleus accumbens*. *European Journal of Pharmacology*. 372:143-155.

Heidbreder, C., Gewiss, M., De Mot, B., Mertens, I. y De Witte, P. (1992). *Balance of glutamate and dopamine in the nucleus accumbens modulates self-stimulation behavior after injection of cholecystokinin and neurotensin in the rat brain*. *Peptides*. 13(3):441-449.

Heimer, L., Zahm, D. S., Churchill, L., Kalivas, P. W. y Wohltmann, C. (1991). *Specificity in the projection patterns of accumbal core and shell in the rat*. *Neuroscience*. 41:89-125.

Hemby, S. E., Jones, G. H., Neill, D. B. y Justice, J. B. (1992). *6-Hydroxydopamine lesions of the medial prefrontal cortex fail to influence cocaine-induced place conditioning*. *Behavioural Brain Research*. 49(2):225-230.

Herberg, L. J. y Rose, I. C. (1989). *The effect of MK-801 and other antagonists on NM-DA-type glutamate receptors on brain-stimulation reward*. *Psychopharmacology*. 99:87-90.

Hernandez, L. y Hoebel, B. G. (1988). *Feeding and hypothalamic stimulation increase dopamine turnover in the accumbens*. *Physiology and Behavior*. 44:599-606.

Hikosaka, K. y Watanabe, M. (2000). *Delayed activity of orbital and lateral prefrontal neurons of the monkey varying with different rewards*. *Cerebral Cortex*. 10:263-271.

Hnasko, T.S., Sotak, B.N. y Palmiter, R.D. (2005). *Morphine reward in dopamine-deficient mice*. *Nature*. 438:854-857.

Hobson, J. A. y Steriade, M. (1986). *Neuronal basis of behavioral state control*. En: V. B. Mountcastle, F. E. Bloom y S. R. Geiger (Eds.). *Handbook of physiology* (vol. IV). Bethesda: American Physiology Society, 701-823.

Hollerman, J. R. y Schultz, W. (1998). *Dopamine neurons report an error in the temporal prediction of reward during learning*. *Nature Neuroscience*. 1:304-309.

Hope, B., Kosofsky, B., Hyman, S. E. y Nestler, E. J. (1992). *Regulation of immediate early gene expression and AP-1 binding in the rat nucleus accumbens by chronic cocaine*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 89:5764-5768.

Hopfinger, J. B., Buonocore, M. H. y Mangun, G. R. (2000). *The neural mechanisms of top-down attentional control*. *Nature Neuroscience*. 3(3):384-291.

Horvitz, J. C. (2000). *Mesolimbocortical and nigrostriatal dopamine responses to salient non-reward events*. *Neuroscience*. 96:651-656.

Hosoya, Y. y Matsushita, M. (1983). *Descending projections from the lateral hypothalamic area to the brainstem and spinal cord in the rat: A study by HRP and autoradiographic methods*. En: Y. Sano, Y. Iбата y E. A. Zimmerman (Eds.). *Structure and Function of Peptidergic and Aminergic Neurons*. Tokyo: Japan Scientific Societies, 13-32.

Hu, X. T. y White, F. J. (1997). *Dopamine enhances glutamate-induced excitation of rat striatal neurons by cooperative activation of D1 and D2 class receptors*. *Neuroscience Letters*. 224:61-65.

Hughes, P. y Dragunow, M. (1995). *Induction of immediate-early genes and the control of neurotransmitter-regulated gene expression within the nervous system*. *Pharmacological Reviews*. 47:133-178.

Hunt, G. E., Atrens, D. M. y Jackson, D. M. (1994). *Reward summation and the effects of dopamine D1 and D2 agonists and antagonists on fixed-interval responding for brain stimulation*. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*. 48:853-862.

Hunt, G. E. y McGregor, I. S. (1998). *Rewarding brain stimulation induces only sparse Fos-like immunoreactivity in dopaminergic neurons*. *Neuroscience*. 83(2):501-515.

Huston, J.P. y Mueller, C. C. (1978). *Enhanced passive avoidance learning and appetitive T-maze learning with post-trial rewarding hypothalamic stimulation*. *Brain Research Bulletin*. 3:265-270.

Huston, J.P., Mueller, C. C. y Mondadori, C. (1977). *Memory facilitation by post-trial hypothalamic stimulation and other reinforcers: a central theory of reinforcement*. *Biobehavioral Reviews*. 1:143-150.

Huston, J.P. y Oitzl, M.S. (1989). *The relationship between reinforcement and memory: parallels in the rewarding and mnemonic effects of the neuropeptide substance P*. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 13:171-180.

Huston, J. P., Ornstein, K. y Lehner, R. (1982). *The diencephalic peninsula: self-stimulation after unilateral precollicular transection and removal of the telencephalon*. *Brain Research*. 245:187-191.

Huston, J.P., Kiefer, S., Buscher, W. y Muñoz, G. (1987). *Lateralized functional relationship between the preoptic area and lateral hypothalamic reinforcement*. Brain Research. 436:1-8.

Huston, J. P., Wagner, U. y Hasenbühl, R. U. (1997). *The tuberomammillary nucleus projections in the control of learning, memory and reinforcement process: evidence for an inhibitory role*. Behavioural Brain Research. 83:97-105.

Huston-Lyons, D. y Kornetsky, C. (1992). *Effects of nicotine on the threshold for rewarding brain stimulation in rats*. Pharmacology, Biochemistry and Behavior. 41:755-759.

Huston-Lyons, D., Sarkar, M., Kornetsky, C. (1993). *Nicotine and brain stimulation reward: interactions with morphine, amphetamine and pimozide*. Pharmacology, Biochemistry and Behavior. 46:453-457.

Hyman, S.E. (2005). *Addiction: a disease of learning and memory*. The American Journal of Psychiatry. 162(8):1414-22.

Hyman, S. E. y Malenka, R. C. (2001). *Addiction and the brain: the neurobiology of compulsion and its persistence*. Nature Reviews Neuroscience. 2:695-703.

Hyman, S. E., Malenka, R. C. y Nestler, E. J. (2006). *Neural mechanisms of addiction: the role of reward-related learning and memory*. Annual Review of Neuroscience. 29: 565-598.

Ichinohe, N. y Shoumura, K. (1998). *A di-synaptic projection from the superior colliculus to the head of the caudate nucleus via the centromedian-parafascicular complex in the cat: an anterograde and retrograde labeling study*. Neuroscience Research. 32:295-303.

Ikeda, K., Moss, S. J., Fowler, S. C. y Niki, H. (2001). *Comparison of two intracranial self-stimulation (ICSS) paradigms in C57BL/6 mice: head-dipping and place-learning*. Behavioural Brain Research. 126(1-2):49-56.

Ikemoto, S. y Panksepp, J. (1994). *The relationship between self-stimulation and sniffing in rats: does a common brain system mediate these behaviors?* Behavioural Brain Research. 61(2):143-162.

Ikemoto, S. y Panksepp, J. (1996). *Dissociations between appetitive and consummatory responses by pharmacological manipulations of reward-relevant brain regions*. Behavioral Neuroscience. 110:331-345.

Ikemoto, S., Panksepp, J. (1999). *The role of nucleus accumbens dopamine in motivated behavior: a unifying interpretation with special reference to reward-seeking*. Brain Research Reviews. 31:6-41.

Ishida, Y., Todaka, K., Hashiguchi, H., Nakamura, M., Hoshino, K., Nishimori, Y., Mitsuyama, Y. y Nakahara, D. (2001). *Fos expression in monoaminergic neurons following intracranial self-stimulation of the medial forebrain bundle in rat*. European Journal of Neuroscience. 13:1600-1608.

Ito, R., Robbins, T.W. y Everitt, B.J. (2004). *Differential control over cocaine-seeking behavior by nucleus accumbens core and shell*. Nature Neuroscience. 7(4):389-97.

Ivanova, S. y Greenshaw, A. J. (1997). *Nicotine-induced decreases in VTA electrical self-stimulation thresholds: blockade by haloperidol and mecamylamine but not scopolamine or ondansetron*. Psychopharmacology. 134:187-192.

Izenwasser, S. y Kornetsky, C. (1989). *The effect of amfonelic acid or nisoxtetine in combination with morphine on brain-stimulation reward*. Pharmacology, Biochemistry and Behavior. 32(4):983-986.

Izquierdo, I., Ardenghi, P. G., Barros, D. M., Bevilaqua, L., Izquierdo, L. A., Medina, J. H., Mello e Souza, T. y Pereira, P. (2001). *Consolidation of short- and long-term memory*. En: P. E. Gold y W. T. Greenough (Eds). *Memory Consolidation*. Washington: American Psychological Association, 79-112.

Izquierdo, I., Barros, D. M., Mello e Souza, T., de Souza, M. M., Izquierdo, L. A. y Medina, J. H. (1998). *Mechanisms for memory types differ*. Nature. 393(6686):635-636.

Jensen, R. A. (2001). *Neural pathways mediating the modulation of learning and memory by arousal*. En: P. E. Gold y W. T. Greenough (Eds). *Memory Consolidation*. Washington: American Psychological Association, 129-140.

Joel, D. y Weiner, I. (2000). *The connections of the dopaminergic system with the striatum in rats and primates: an analysis with respect to the functional and compartmental organization of the striatum*. Neuroscience. 96:451-474.

Johnson, J. H., Zhao, C., James, J. R. y Rosecrans, J. A. (2000). *Individual variability of dopamine release from nucleus accumbens induced by nicotine*. Brain Research Bulletin. 51(3):249-253.

Johnson, P. I. y Stellar, J. R. (1994a). *Comparison of delta opiate receptor agonist induced reward and motor effects between the ventral pallidum and dorsal striatum*. Neuropharmacology. 33:1171-1182.

Johnson, P. I. y Stellar, J. R. (1994b). *NMDA-induced lesions of the nucleus accumbens and/or the ventral pallidum fail to attenuate lateral hypothalamic self-stimulation reward*. Brain Research. 646:73-84.

Johnson, P. I., Stellar, J. R. y Paul, A. D. (1993). *Regional reward differences within the ventral pallidum are revealed by microinjections of a μ -opiate receptor agonist*. Neuropharmacology. 32:1305-1314.

Jolkkonen, E. y Pitk nen, A. (1998). *Intrinsic connections of the rat amygdaloid complex: projections originating in the central nucleus*. The Journal of Comparative Neurology. 395:53-72.

Jones, R. (2002). *Neurobiology of addiction*. Nature Reviews Neuroscience. 3(3):172.

Jones, S., Kornblum, J. L. y Kauer, J. A. (2000). *Amphetamine blocks long-term synaptic depression in the ventral tegmental area*. The Journal of Neuroscience. 20: 5575-5580.

Julien, R. M., Advokat, C. D. y Comaty, J. E. (2008). *A primer of drug action. A comprehensive guide to the actions, uses, and side effects of psychoactive drugs*. Worth Publishers: New York.

Justinova, Z., Solinas, M., Tanda, G., Redhi, G.H. y Goldberg, S.R. (2005). *The endogenous cannabinoid anandamide and its synthetic analog R⁺-methanandamide are intravenously selfadministered by squirrel monkeys*. The Journal of Neuroscience. 25(23):5645-50.

Kalivas, P.W. (2004). *Glutamate systems in cocaine addiction*. *Current Opinion in Pharmacology*. 4:23–29.

Kalivas, P. W. y Alesdatter, J. E. (1993). *Involvement of NMDA receptor stimulation in the ventral tegmental area and amygdala in behavioral sensitization to cocaine*. *Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 267: 486–495.

Kalivas, P. W. y Nakamura, M. (1999). *Neural systems for behavioral activation and reward*. *Current Opinion in Neurobiology*. 9(2):223–227.

Kalivas, P.W. y Stewart, J. (1991). *Dopamine transmission in the initiation and expression of drug and stress-induced sensitization of motor activity*. *Brain Research Reviews*. 16:223–44.

Kalivas, P. W. y Volkow, N. D. (2005). *The neural basis of addiction: a pathology of motivation and choice*. *The American Journal of Psychiatry*. 162: 1403–1413.

Kalivas, P.W., Volkow, N. y Seamans, J. (2005). *Unmanageable motivation in addiction: a pathology in prefrontal-accumbens glutamate transmission*. *Neuron*. 45:647–50.

Kandel, E. R. (2001). *The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses*. *Science*. 294:1030–1038.

Karler, R., Calder, L. D., Chaudhry, I. A. y Turkanis, S. A. (1989). *Blockade of "reverse tolerance" to cocaine and amphetamine by MK-801*. *Life Sciences* 45: 599–606.

Karreman, M. y Moghaddam, B. (1996). *The prefrontal cortex regulates the basal release of dopamine in the limbic striatum: an effect mediated by ventral tegmental area*. *Journal of Neurochemistry*. 66(2):589–98.

Kauer, J. A. (2004). *Learning mechanisms in addiction: synaptic plasticity in the ventral tegmental area as a result of exposure to drugs of abuse*. *Annual Reviews of Physiology*. 66: 447–475.

Kauer, J. A. y Malenka, R. C. (2007). *Synaptic plasticity and addiction*. *Nature Reviews Neuroscience*. 8: 844–858.

Kawagoe, R., Takikawa, Y. y Hikosaka, O. (1998). *Expectation of reward modulates cognitive signals in the basal ganglia*. *Nature Neuroscience*. 1:411–416.

Kelley, A. E. (2004). *Memory and addiction: shared neural circuitry and molecular mechanisms*. *Neuron*. 44: 161–179.

Kelley, A. E., Smith-Roe, S. L. y Holahan, M. R. (1997). *Response-reinforcement learning is dependent on N-methyl-D-aspartate receptor activation in the nucleus accumbens core*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 94:12174–12179.

Kelz, M. B. y col. (1999) *Expression of the transcription factor δ FosB in the brain controls sensitivity to cocaine*. *Nature*. 401: 272–276.

Kendler, K.S., Karkowski, L.M., Neale, M.C. y Prescott, C.A. (2000). *Illicit psychoactive substance use, heavy use, abuse, and dependence in a US population-based sample of male twins*. *Archives of General Psychiatry*. 57:261–69.

Kendler, K.S., Prescott, C.A., Myers, J. y Neale, M.C. (2003). *The structure of genetic and environmental risk factors for common psychiatric and substance use disorders in men and women*. *Archives of General Psychiatry*. 60:929–37.

Kida, S., Josselyn, S. A., Peña de Ortiz, S., Kogan, J. H., Chevere, I., Masushige, S. y Silva, A. J. (2002). *CREB required for the stability of new and reactivated fear memories*. *Nature Neuroscience*. 5(4):348-355.

Kim, J. J. y Baxter, M. G. (2001). *Multiple brain-memory systems: the whole does not equal the sum of its parts*. *Trends in Neurosciences*. 24(6):324-330.

Kim, J. J. y Diamond, D. M. (2002). *The stressed hippocampus, synaptic plasticity and lost memories*. *Nature Reviews Neuroscience*. 3:453-462.

Kitai, S. T., Shepard, P. D., Callaway, J. C. y Scroggs, R. (1999). *Afferent modulation of dopamine neuron firing patterns*. *Current Opinion in Neurobiology*. 9(6):690-7.

Kiyatkin, E. A. y Rebec, G. V. (2001). *Impulse activity of ventral tegmental area neurons during heroin self-administration in rats*. *Neuroscience*. 102:565-580.

Klitenick, M. A., Deutch, A. Y., Churchill, L. y Kalivas, P. W. (1993). *Topography and functional role of dopaminergic projections from the ventral mesencephalic tegmentum to the ventral pallidum*. *Neuroscience*. 50:371-386.

Knutson, B., Bjork, J.M., Fong, G.W., Hommer, D., Mattay, V.S. y Weinberger, D.R. (2004). *Amphetamine modulates human incentive processing*. *Neuron*. 43:261-69.

Koob, G. F. y Le Moal, M. (2006). *Neurobiology of addiction*. Academic Press: San Diego.

Konkle, A. T., Kubelka, S. L. y Bielajew, C. (2000). *The effects of cholecystokinin on stimulation-induced feeding and self-stimulation*. *Behavioural Brain Research*. 107:145-152.

Konkle, A. T., Wilson, P. Y Bielajew, C. (1999). *Histochemical mapping of the substrate for brain-stimulation reward with glycogen phosphorylase*. *Journal of Neuroscience Methods*. 93(2):111-119.

Koob, G. F. (1999). *The role of the striatopallidal and extended amygdala systems in drug addiction*. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 877:445-460.

Koob, G. F. y Bloom, F. E. (1988). *Cellular and molecular mechanisms of drug dependence*. *Science*. 242:715-723.

Koob, G. F., Fray, P. J. y Iversen, S. D. (1978). *Self-stimulation at the lateral hypothalamus and locus coeruleus after specific unilateral lesions of the dopamine system*. *Brain Research*. 146:123-140.

Koob, G. F. y Le Moal, M. (1997). *Drug abuse: hedonic homeostatic dysregulation*. *Science*. 278(5335):52-58.

Koob, G. F. y Nestler, E. J. (1997). *The neurobiology of drug addiction*. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. 9(3):482-497.

Kourrich, S., Rothwell, P., Klug, J. y Thomas, M. (2007). *Cocaine experience controls bidirectional synaptic plasticity in the nucleus accumbens*. *The Journal of Neuroscience*. 27: 7921-7928.

Kringelbach, M.L. (2005). *The human orbitofrontal cortex: linking reward to hedonic experience*. *Nature Reviews Neuroscience*. 6(9):691-702.

Kruk, Z. L., Cheeta, S., Milla J., Muscat, R., Williams, J. E. y Willner, P. (1998). *Real time measurement of stimulated dopamine release in the conscious rat using fast cyclic voltammetry: dopamine release is not observed during intracranial self stimulation.* Journal of Neuroscience Methods. 79:9-19.

Kumar, A., Choi, K-H., Renthall, W., Tsankova, N.M., Theobald, D.E.H., y col. (2005). *Chromatin remodeling is a key mechanism underlying cocaine-induced plasticity in striatum.* Neuron. 48:303-14.

Lada, M. W., Vickroy, T. W. y Kennedy, R. T. (1998). *Evidence for neuronal origin and metabotropic receptor-mediated regulation of extracellular glutamate and aspartate in rat striatum in vivo following electrical stimulation of the prefrontal cortex.* Journal of Neurochemistry. 70(2):617-25.

Langlais, P. J., Connor, D. J. y Thal, L. (1993). *Comparison of the effects of single and combined neurotoxic lesions of the nucleus basalis magnocellularis and dorsal noradrenergic bundle on learning and memory in the rat.* Behavioural Brain Research. 54:81-90.

Lavoie, A. M. y Mizumori, S. J. Y. (1994). *Spatial movement and reward-sensitive discharge by medial ventral striatum neurons of rats.* Brain Research. 638:157-168.

LeDoux, J. E., Farb, C. R. y Romanski, L. M. (1991). *Overlapping projections to the amygdala and striatum from auditory processing areas of the thalamus and cortex.* Neuroscience Letters. 134(1):139-144.

LeDoux, J. E. (2000). *The amygdala and emotion: a view through fear.* En: J. P. Aggleton (Ed.). *The Amygdala: a Functional Analysis.* New York: Oxford University Press, 289-310.

Lee, J., Duan, W., Long, J. M., Ingram, D. K. y Mattson, M.P. (2000). *Dietary restriction increases the number of newly generated neural cells, and induces BDNF expression, in the dentate gyrus of rats.* Journal of Molecular Neuroscience. 15:99-108.

Lee, R. S., Griffin, P. S., Steffensen, S. C., Lintz, R. E., Koob, G. F. y Henriksen, S. J. (2000). *Responses of VTA GABA neurons to heroin self-administration.* Society For Neuroscience Abstracts. 26:475.

Lee, R. S., Steffensen, S. C. y Henriksen, S. J. (1997). *Ventral tegmental area non-dopamine neuronal activity during cortical arousal.* Society For Neuroscience Abstracts. 23:793.

Lee, R. S., Steffensen, S. C. y Henriksen, S. J. (2001). *Discharge profiles of ventral tegmental area GABA neurons during movement, anesthesia, and the sleep-wake cycle.* The Journal of Neuroscience. 21:1757-1766.

Leon, M. I. y Shadlen, M. N. (1999). *Effect of expected reward magnitude on the responses of neurons in the dorsolateral prefrontal cortex of the macaque.* Neuron. 24:415-425.

Lepore, M. y Franklin, K. B. J. (1996). *N-methyl-D-aspartate lesions of the pedunculo-pontine nucleus block acquisition and impair maintenance of responding reinforced with brain stimulation.* Neuroscience. 71:147-155.

Lepore, M., Liu, X., Savage, V., Matalon, D. y Gardner, E. L. (1996). *Genetic differences in delta 9-tetrahydrocannabinol-induced facilitation of brain stimulation reward as measured by a rate-frequency curve-shift electrical brain stimulation paradigm in three different rat strains.* Life Science. 58(25):PL 365-372.

LeSage, M. G., Stafford, D. y Glowa, J. R. (1999). *Preclinical research on cocaine self-administration: environmental determinants and their interaction with pharmacological treatment*. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 23:717-741.

Leshner, A. I. (2000). *Vulnerability to addiction: new research opportunities*. *American Journal of Medical Genetics*. 96:590-591.

Liang, K. C. (2001). *Epinephrine modulation of memory: amygdala activation and regulation of long-term memory storage*. En: P. E. Gold y W. T. Greenough (Eds.). *Memory Consolidation*. Washington: American Psychological Association, 165-183.

Lin, J. S., Hou, Y., Sakai, K. y Jouvett, M. (1996). *Histaminergic descending inputs to the mesopontine tegmentum and their role in the control of cortical activation and wakefulness in the cat*. *The Journal of Neuroscience*. 16:1523-1537.

Lisman, J., Schulman, H. y Cline, H. (2002). *The molecular basis of CaMKII function in synaptic and behavioural memory*. *Nature Review Neuroscience*. 3(3):175-190.

Liu, Q. S., Pu, L. y Poo, M. M. (2005). *Repeated cocaine exposure in vivo facilitates LTP induction in midbrain dopamine neurons*. *Nature*. 437: 1027-1031.

Liu, S. J. y Zukin, R. S. (2007). *Ca²⁺-permeable AMPA receptors in synaptic plasticity and neuronal death*. *Trends in Neurosciences*. 30: 126-134.

Liu, Z., Murray, E. A. y Richmond, B. J. (2000). *Learning motivational significance of visual cues for reward schedules requires rhinal cortex*. *Nature Neuroscience*. 3(12):1307-1315.

Ljungberg, T., Apicella, P. y Schultz, W. (1991). *Responses of monkey midbrain dopamine neurons during delayed alternation performance*. *Brain Research*. 567:337-341.

Ljungberg, T., Apicella, R. y Schultz, W. (1992). *Responses of monkey dopamine neurons during learning of behavioural reactions*. *Journal of Neurophysiology*. 67:145-163.

Lpez, J. C. (2002). *Histamine's comeback?* *Nature Reviews Neuroscience*. 3:84.

Lu, L., Dempsey, J., Liu, S. Y., Bossert, J. M. y Shaham, Y. (2004). *A single infusion of brain-derived neurotrophic factor into the ventral tegmental area induces long-lasting potentiation of cocaine seeking after withdrawal*. *The Journal of Neuroscience*. 24: 1604-1611.

Macey, D. J., Froestl, W., Koob, G. F. y Markou, A. (2001). *Both GABA(B) receptor agonist and antagonists decreased brain stimulation reward in the rat*. *Neuropharmacology*. 40(5):676-685.

Macey, D. J., Koob, G. F. y Markou, A. (2000). *CRF and urocortin decreased brain stimulation reward in the rat: reversal by a CRF receptor antagonist*. *Brain Research*. 866:82-91.

Madras, B. K., Colvis, C. M., Pollock, J. D., Rutter, J. L., Shurtleff, D. y Von Zastrow, M. (2006). *Cell biology of addiction*. CSHL press: New York.

Mahajan, D. S. y Desiraju, T. (1988). *Alterations of dendritic branching and spine densities of hippocampal CA3 pyramidal neurons induced by operant conditioning in the phase of brain growth spurt*. *Experimental Neurology*. 100:1-15.

Major, R. y White, N. (1978). *Memory facilitation by self-stimulation reinforcement mediated by the nigro-neostriatal bundle*. *Physiology and Behavior*. 20:723-733.

Maldonado, R. (Ed.). (2003). *Molecular Biology of Drug Addiction*. Totowa: Humana Press Inc.

Maldonado, R., Blendy, J.A., Tzavara, E., Gass, P., Roques, B.P. y col. (1996). *Reduction of morphine abstinence in mice with a mutation in the gene encoding CREB*. *Science*. 273:657-59.

Malenka, R. C. y Bear, M. F. (2004). *LTP and LTD: an embarrassment of riches*. *Neuron*. 44: 5-21.

Malenka, R. C. y Nicoll, R. A. (1999). *Long-term potentiation--a decade of progress?* *Science*. 285(5435):1870-1874.

Malette, J. y Miliareassis, E. (1995). *Interhemispheric links in brain stimulation reward*. *Behavioural Brain Research*. 68: 117-137.

Malinow, R. y Malenka, R. C. (2002). *AMPA receptor trafficking and synaptic plasticity*. *Annual Reviews of Neuroscience*. 25: 103-126.

Mameli, M., Baland, B., Lujan, R. y Luscher, C. (2007). *Rapid synthesis and synaptic insertion of GluR2 for mGluR-LTD in the ventral tegmental area*. *Science*. 317: 530-533.

Mansvelder, H. D., Keath, J. R. y McGehee, D. S. (2002). *Synaptic mechanisms underlie nicotine-induced excitability of brain reward areas*. *Neuron*. 33: 905-919.

Mansvelder, H. D. y McGehee, D. S. (2000). *Long-term potentiation of excitatory inputs to brain reward areas by nicotine*. *Neuron*. 27: 349-357.

Manunta, Y. y Edeline, J.M. (1999). *Effects of noradrenaline on frequency tuning of auditory cortex neurons during wakefulness and slow-wave sleep*. *European Journal of Neuroscience*. 11:2134-2150.

Marinelli, M. y Piazza, P.V. (2002). *Interaction between glucocorticoid hormones, stress and psychostimulant drugs*. *European Journal of Neuroscience*. 16:387-94.

Marrocco, R. T., Witte, E. A. y Davidson, M. C. (1994). *Arousal systems*. *Current Opinion in Neurobiology*. 4:166-170.

Martin, M., Chen, B. T., Hopf, F. W., Bowers, M. S. y Bonci, A. (2006). *Cocaine self-administration selectively abolishes LTD in the core of the nucleus accumbens*. *Nature Neuroscience*. 9: 868-869.

Martin, M., Ledent, C., Parmentier, M., Maldonado, R. y Valverde, O. (2002). *Involvement of CB1 cannabinoid receptors in emotional behaviour*. *Psychopharmacology (Berlin)*. 159(4):379-387.

Martin, S. J., Grimwood, P. D. y Morris, R. G. M. (2000). *Synaptic plasticity and memory: an evaluation of the hypothesis*. *Annual Review of Neuroscience*. 23:649-711.

Mato, S., Robbe, D., Puente, N., Grandes, P. y Manzoni, O. J. (2005). *Presynaptic homeostatic plasticity rescues long-term depression after chronic 89-tetrahydrocannabinol exposure*. *The Journal of Neuroscience*. 25: 11619-11627.

Matsuzaki, M., Honkura, N., Ellis-Davies, G. C. y Kasai, H. (2004). *Structural basis of long-term potentiation in single dendritic spines*. *Nature*. 429: 761-766.

Mayford, M., Wang, J., Kandel, E. R. y O' Dell, T. J. (1995). *CaMKII regulates the frequency-response function of hippocampal synapses for the production of both LTD and LTP*.

Cell. 81(6):891-904.

McDonald, R. J. y White, N. M. (1993). *A triple dissociation of memory systems: Hippocampus, amygdala, and dorsal striatum*. Behavioral Neuroscience. 107:3-22.

McFarland, K. y Ettenberg, A. (1998). *Haloperidol does not affect motivational processes in an operant runway model of food-seeking behavior*. Behavioral Neuroscience. 112:630-635.

McGaugh, J. L. (1966). *Time-dependent processes in memory storage*. Science. 153(742):1351-1358.

McGaugh, J. L. (2000). *Memory--a century of consolidation*. Science. 287(5451):248-251.

McGaugh, J. L. (2002). *Orchestration of consolidation: overture and coda*. En: P. E. Gold y W. T. Greenough (Eds.). *Memory Consolidation*. Washington: American Psychological Association, 7-15.

McGaugh, J. L., Ferry, B., Vazdarjanova, A. y Roozendaal, B. (2000). *Amygdala: role in modulation of memory storage*. En: J. P. Aggleton (Ed.). *The Amygdala. A Functional Analysis*. New York: Oxford University Press, 391-423.

McGaugh, J. L. y Herz, M. J. (1972). *Memory consolidation*. San Francisco: Albion.

McGregor, I. S. (1992). *Determinants of the slow acquisition of medial and sulcal prefrontal cortex self-stimulation: an individual differences approach*. Physiology and Behavior. 51(6):1219-1225.

McGregor, I. S., Atrens, D. M. y Jackson, D. M. (1992). *Cocaine facilitation of prefrontal cortex self-stimulation: a microstructural and pharmacological analysis*. Psychopharmacology. 106(2):239-47.

Meberg, P. J., Jarrard, L. E. y Routtenberg, A. (1996). *Is the lack of protein F1/GAP-43 mRNA in granule cells target-dependent?* Brain Research. 706(2):217-226.

Miller, E. K. (2000). *The prefrontal cortex and cognitive control*. Nature Reviews Neuroscience. 1:59-65.

Miller, E. K. y Cohen, J. D. (2001). *An integrative theory of prefrontal cortex function*. Annual Reviews of Neuroscience. 24:167-202.

Miller, R. R. y Matzel, L. D. (2000). *Memory involves far more than "consolidation"*. Nature Reviews Neuroscience. 1:214-216.

Millhose, O. E. (1979). *A golgi anatomy of the rodent hypothalamus*. En: P. J. Morgane y J. Panksepp (Eds.). *Handbook of the hypothalamus*. Nueva York: Dekker, 221-265.

Miliaressis, E., Emond, C. y Merali, Z. (1991). *Re-evaluation of the role of dopamine in intracranial self-stimulation using in vivo microdialysis*. Behavioural Brain Research. 46(1):43-48.

Milner, P. M. (1991). *Brain-stimulation reward: a review*. Canadian Journal of Psychology. 45:1-36.

Mirenowicz, J. y Schultz, W. (1994). *Importance of unpredictability for reward responses in primate dopamine neurons*. Journal of Neurophysiology. 72:1024-1027.

Mirenowicz, J. y Schultz, W. (1996). *Preferential activation of midbrain dopamine neurons by appetitive rather than aversive stimuli*. Nature. 379:449-451.

Mogenson, G. J., Jones, D. L. y Yim, C. Y. (1980). *From motivation to action: Functional interface between the limbic system and the motor system*. *Progress in Neurobiology*. 14:69-97.

Mogenson, G. J., Takigawa, M., Robertson, A. y Wu, M. (1979). *Self-stimulation of the nucleus accumbens and ventral tegmented area of Tsai attenuated by microinjections of spiroperidol into the nucleus accumbens*. *Brain Research*. 171(2):247-59.

Molina-Hernández, A., Nájera, A. y Arias-Montano, J. A. (2000). *Histamine H3-receptor activation inhibits dopamine synthesis in rat striatum*. *Neuroreport*. 17:163-166.

Montague, P.R., Hyman, S.E. y Cohen, J.D. (2004). *Computational roles for dopamine in behavioural control*. *Nature*. 431:760-67.

Montero-Pastor, A., Vale-Martínez, A., Guillazo-Blanch, G., Nadal-Alemán, R., Martínez-Nicolovius, M. y Morgado-Bernal, I. (2001). *Nucleus basalis magnocellularis electrical stimulation facilitates two-way active avoidance retention, in rats*. *Brain Research*. 900:337-341.

Monti, J. M. (1993). *Involvement of histamine in the control of the waking state*. *Life Sciences*. 53:1331-1338.

Moody, C. A. y Frank, R. A. (1990). *Cocaine facilitates prefrontal cortex self-stimulation*. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*. 35(3):743-746.

Moore, R. Y. y Bloom, F. E. (1978). *Central catecholamine neuron systems: anatomy and physiology of the dopamine system*. *Annual Review of Neuroscience*. 1:129-169.

Mora, F. (1978). *The neurochemical substrates of prefrontal cortex self-stimulation: a review and an interpretation of some recent data*. *Life Sciences*. 22(11):919-929.

Mora, F., Avrith, D. B. y Rolls, E. T. (1980). *An electrophysiological and behavioural study of self-stimulation in the orbitofrontal cortex of the rhesus monkey*. *Brain Research Bulletin*. 5:111-115.

Mora, F. y Cobo, M. (1990). *The neurobiological basis of prefrontal cortex self-stimulation: a review and an integrative hypothesis*. *Progress in Brain Research*. 85:419-431.

Morgan, D., Grant, K. A., Gage, H. D., Mach, R. H., Kaplan, J. R., Prioleau, O., Nader, S. H., Buchheimer, N., Ehrenkaufer, R. L. y Nader, M. A. (2002). *Social dominance in monkeys: dopamine D2 receptors and cocaine self-administration*. *Nature Neuroscience*. 5(2):169-174.

Morishita, W., Marie, H. y Malenka, R. C. (2005). *Distinct triggering and expression mechanisms underlie LTD of AMPA and NMDA synaptic responses*. *Nature Neuroscience*. 8: 1043-1050.

Morris, R. G. (2006). *Elements of a neurobiological theory of hippocampal function: the role of synaptic plasticity, synaptic tagging and schemas*. *European Journal of Neuroscience*. 23: 2829-2846.

Murray, B. y Shizgal, P. (1991). *Anterolateral lesions of the medial forebrain bundle increase the frequency threshold for self-stimulation of the lateral hypothalamus and ventral tegmental area in the rat*. *Psychobiology*. 19:135-146.

Murray, B. y Shizgal, P. (1994). *Evidence implicating both slow- and fast-conducting fibers in the rewarding effect of medial forebrain bundle stimulation*. Behavioural Brain Research. 63:47-60.

Murray, B. y Shizgal, P. (1996a). *Attenuation of medial forebrain bundle reward by anterior lateral hypothalamic lesions*. Behavioral Brain Research. 75 (1-2):33-47.

Murray, B. y Shizgal, P. (1996b). *Physiological measures of conduction velocity and refractory period for putative reward-relevant MFB axons arising in the rostral MFB*. Physiology and Behavior. 59(3):427-437.

Murray, B. y Shizgal, P. (1996c). *Behavioral measures of conduction velocity and refractory period for reward-relevant axons in the anterior LH and VTA*. Physiology and Behavior. 59(4-5):643-652.

Nadel, L. y Land, C. (2000). *Memory traces revisited*. Nature Reviews Neuroscience. 1:209-212.

Nader, K., Bechara, A. y Van Der Kooy, D. (1997). *Neurobiological constraints on behavioral models of motivation*. Annual Review of Psychology. 48:85-114.

Nader, K. y Le Doux, J. E. (1999). *Inhibition of the mesoamygdala dopaminergic pathway impairs the retrieval of conditioned fear associations*. Behavioral Neuroscience. 113:891-901.

Nader, K., Schafe, G. E. y LeDoux, J. E. (2000a). *The labile nature of consolidation theory*. Nature Reviews Neuroscience. 1:216-219.

Nader, K., Schafe, G. E. y LeDoux, J. E. (2000b). *Fear memories require protein synthesis in the amygdala for reconsolidation after retrieval*. Nature. 406(6797):722-726.

Nader, M. A. y Woolverton, W. L. (1991). *Effects of increasing the magnitude of an alternative reinforcer on drug choice in a discrete-trials choice procedure*. Psychopharmacology. 105:169-174.

Nakahara, D., Fuchikami, K., Ozaki, N., Iwasaki, T. y Nagatsu, T. (1992). *Differential effect of self-stimulation on dopamine release and metabolism in the rat medial frontal cortex, nucleus accumbens and striatum studied by in vivo microdialysis*. Brain Research. 574:164-170.

Nakahara, D., Ishida, Y., Nakamura, M., Furuno, N. y Nishimori, T. (2001). *Intracranial self-stimulation induces Fos expression in GABAergic neurons in the rat mesopontine tegmentum*. Neuroscience. 106(3):633-641.

Nakahara, D. y Nakamura, M. (1999). *Differential effect of immobilization stress on in vivo synthesis rate of monoamines in medial prefrontal cortex and nucleus accumbens of conscious rats*. Synapse. 32:238-242.

Nakahara, D., Nakamura, M., Furukawa, H. y Furuno, N. (2000). *Intracranial self-stimulation increases differentially in vivo hydroxylation of tyrosine but similarly in vivo hydroxylation of tryptophan in rat medial prefrontal cortex, nucleus accumbens and striatum*. Brain Research. 864:124-129.

Nakajima, S. y Patterson, R. L. (1997). *The involvement of dopamine D2 receptors, but not D3 or D4 receptors, in the rewarding effect of brain stimulation in the rat*. Brain Research. 760(1-2):74-79.

Namgung, U. y Routtenberg, A. (2000). *Transcriptional and post-transcriptional regulation of a brain growth protein: regional differentiation and regeneration induction of GAP-43*. *European Journal of Neuroscience*. 12(9):3124-3136.

Narita, M. y col. (2006). *Direct involvement of orexinergic systems in the activation of the mesolimbic dopamine pathway and related behaviors induced by morphine*. *The Journal of Neuroscience*. 26: 398-405.

Nassif, S., Cardo, B., Libersat, F. y Velley, L. (1985). *Comparison of deficits in electrical self-stimulation after ibotenic acid lesion of the lateral hypothalamus and the medial prefrontal cortex*. *Brain Research*. 332(2):247-257.

Neisewander, J. L. y col. (2000). *Fos protein expression and cocaine-seeking behavior in rats after exposure to a cocaine self-administration environment*. *The Journal of Neuroscience*. 20: 798-805.

Nelson, K. A., Radtke, R. C. y Jensen, R. A. (1996). *Arousal-induced modulation of memory storage processes in humans*. *Neurobiology of Learning and Memory*. 56:221-239.

Nestler, E. J. (2001a). *Molecular basis of long-term plasticity underlying addiction*. *Nature Reviews Neuroscience*. 2:119-128.

Nestler, E. J. (2001b). *Total recall - the memory of addiction*. *Science*. 2266-2267.

Nestler, E. J. y Aghajanian G. K. (1997). *Molecular and cellular basis of addiction*. *Science*. 278:58-63.

Newman, B.L. y Feldman, S.M. (1964). *Electrophysiological activity accompanying intracranial self-stimulation*. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*. 57:244-247.

Nicoll, R. A. y Schmitz, D. (2005). *Synaptic plasticity at hippocampal mossy fibre synapses*. *Nature Review of Neuroscience*. 6: 863-876.

Nielsen, C. K., Arnt, J. y Sanchez, C. (2000). *Intracranial self-stimulation and sucrose intake differ as hedonic measures following chronic mild stress: interstrain and interindividual differences*. *Behavioural Brain Research*. 107:21-33.

Nielson, K. A., Radtke, R. y Jensen, R. A. (1996). *Arousal-induced modulation of memory storage processes in humans*. *Neurobiology of Learning and Memory*. 66:133-142.

Nieuwenhuys, R., Geeradets, L. M. G. y Veening, J. G. (1982). *The medial forebrain bundle of the rat. I. General introduction*. *The Journal of Comparative Neurology*. 206: 49-81.

Norgren, R. y Grill, H. (1982). *Brainstem control of ingestive behavior*. En: D. W. Pfaff (Ed.). *The physiological mechanism of motivation*. New York: Springer-Verlag, 99-131.

Norman, A. B., Lu, S. Y., Klug, J. M. y Norgren, R. B. (1993). *Sensitization of c-fos expression in rat striatum following multiple challenges with D-amphetamine*. *Brain Research*. 603:125-128.

Nugent, F. S., Penick, E. C. y Kauer, J. A. (2007). *Opioids block long-term potentiation of inhibitory synapses*. *Nature*. 446: 1086-1090.

Oades, R. D. (1985). *The role of noradrenaline in tuning and dopamine in switching between signals in the CNS*. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 9:261-282.

Oades, R. D. y Halliday, G. M. (1987). *Ventral tegmental (A10) system: neurobiology: 1. Anatomy and connectivity*. *Brain Research Reviews*. 12:117-165.

O'Brien, C.P., Childress, A.R., Ehrman, R., y Robbins, S.J. (1998). *Conditioning factors in drug abuse: Can they explain compulsion?* Journal of Psychopharmacology. 12:15–22.

Oda, K., Arvatinogiannis, A. y Shizgal, P. (1999). *The majority of NADPH-dia-phorase positive neurons of the mesopontine tegmentum do not express Fos after self-stimulation of the medial forebrain bundle.* Society For Neuroscience Abstracts. 25:1374.

Olds, J. (1958). *Self-stimulation of the brain.* Science. 127:315-324.

Olds, J., Allan, W. S. y Briesse, E. (1971). *Differentiation of hypothalamic drive and reward centers.* American Journal of Physiology. 221:368-375.

Omelchenko, N. y Sesack, S. R. (2007). *Glutamate synaptic inputs to ventral tegmental area neurons in the rat derive primarily from subcortical sources.* Neuroscience. 146: 1259–1274.

Packard, M. G. (2001). *Amygdala modulation of multiple memory systems.* En: P. E. Gold y W. T. Greenough (Eds.). *Memory Consolidation.* Washington: American Psychological Association, 201-218.

Panagis, G., Kastellakis, A., Spyraiki, C. y Nomikos, G. (2000). *Effects of methyl-lycaconitine (MLA), an alpha 7 nicotinic receptor antagonist, on nicotine- and cocaine-induced potentiation of brain stimulation reward.* Psychopharmacology (Berlin). 49(4):388-396.

Panagis, G., Miliaressis, E., Anagnostakis, Y. y Spyraiki, C. (1995). *Ventral pallidum self-stimulation: a moveable electrode mapping study.* Behavioural Brain Research. 68:165-172.

Panagis, G., Nisell, M., Nomikos, G. G., Chergui, K. y Svensson, T. H. (1997a). *Nicotine injections into the ventral tegmental area increase locomotion and Fos-like immunoreactivity in the nucleus accumbens of the rat.* Brain Research. 730(1-2):133-42.

Panagis, G., Nomikos, G. G., Miliaressis, E., Chergui, K., Kastellakis, A., Svensson, T. H. y Spyraiki, C. (1997b).

Paulson, P.E., Camp, D.M. y Robinson, T.E. (1991). *Time course of transient behavioral depression and persistent behavioral sensitization in relation to regional brain monoamine concentrations during amphetamine withdrawal in rats.* Psychopharmacology. 103:480–92.

Paulus, M.P., Tapert, S.F. y Schuckit, M.A. (2005). *Neural activation patterns of methamphetaminedependent subjects during decision making predict relapse.* Archives of General Psychiatry. 62(7):761–68.

Panagis, G. y Spyraiki, C. (1996). *Neuropharmacological evidence for the role of dopamine in ventral pallidum self-stimulation.* Psychopharmacology. 123:280-288.

Panksepp, J. (1981). *Hypothalamic integration of behavior: rewards, punishments, and related psychological processes.* En: P. J. Morgane y J.Panksepp (Eds.). *Handbook of hypothalamus: 2. Behavioral studies of the hypothalamus.* New York: Marcel-Dekker, 286-431.

Panksepp, J. (1998). *Affective Neuroscience: The Foundations of Human and Animal Emotions.* New York: Oxford University Press, 466.

Parker, A. y Gaffan, D. (1998). *Memory after frontal/temporal disconnection in monkeys: conditional and non-conditional tasks, unilateral and bilateral frontal lesions.* Neuropsychologia. 36:259-271.

Parkinson, J. A., Robbins, T. W. y Everitt, B. J. (2000). *Dissociable roles of the central and basolateral amygdala in appetitive emotional learning*. *European Journal of Neuroscience*. 12:405-413.

Peoples, L. L., Uzwiak, A. J., Gee, F. y West, M. O. (1997). *Operant behavior during sessions of intravenous cocaine infusion is necessary and sufficient for phasic firing of single nucleus accumbens neurons*. *Brain Research*. 757:280-284.

Persico, A. M., Schindler, C. W., O' Hara, B. F., Brannock, M. T. y Uhl, G. R. (1993). *Brain transcription factor expression: effects of acute and chronic amphetamine and injection stress*. *Molecular Brain Research*. 20:91-100.

Pfaff, D., Frohlich, J. y Morgan, M. (2002). *Hormonal and genetic influences on arousal-sexual and otherwise*. *Trends in Neurosciences*. 25(1):45-50.

Phillips, A. G. (1984). *Brain reward circuitry: a case for separate systems*. *Brain Research Bulletin*. 12:195-201.

Phillips, A. G., Coury, A., Fiorino, D., LePiane, F. G., Brown, E. y Fibiger, H. C. (1992). *Self-stimulation of the ventral tegmental area enhances dopamine release in the nucleus accumbens: a microdialysis study*. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 654:199-206.

Phillips, A. G. y Fibiger, H. C. (1989). *Neuroanatomical bases of intracranial self-stimulation: untangling the Gordian Knot*. En: J. M. Liebman y S. J. Cooper (Eds.). *The Neuropharmacological Basis of Reward*. New York: Oxford University Press, 66-105.

Phillips, A. G. y LePiane, F. G. (1980). *Reinforcing effects of morphine microinjection into the ventral tegmental area*. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*. 12(6):965-968.

Phillips, A. G. y LePiane, F. G. (1980). *Reward produced by microinjection of (D-Ala²),Met⁵-enkephalinamide into the ventral tegmental area*. *Behavioural Brain Research*. 5(2):225-229.

Phillips, A. G., Mora, F. y Rolls, E. T. (1981). *Intra-cerebral self-administration of amphetamine by rhesus monkeys*. *Neuroscience Letters*. 24:81-86.

Phillipson, O. T. (1979). *Afferent projections to the ventral tegmental area of Tsai and interfascicular nucleus: a horseradish peroxidase study in the rat*. *The Journal of Comparative Neurology*. 187:117-144.

Piazza, P. V. y Le Moal, M. (1998). *The role of stress in drug self-administration*. *Trends in Pharmacological Sciences*. 19: 67-74.

Pierce, R. C. y Kumaresan, V. (2006). *The mesolimbic dopamine system: the final common pathway for the reinforcing effect of drugs of abuse?* *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 30: 215-238.

Pierce, R. C. y Rebec, G. V. (1990). *Stimulation of both D1 and D2 dopamine receptors release in the neostriatum of freely moving rats*. *European Journal of Pharmacology*. 191:295-302.

Pitk nen, A. (2000). *Connectivity of the rat amygdaloid complex*. En: J. P. Aggleton (Ed.). *The Amygdala. A Functional Analysis*. New York: Oxford University Press, 31-115.

Pitk nen, A., Savander, V. y LeDoux, J. E. (1997). *Organization of intra-amygdaloid circuitries in the rat: an emerging framework for understanding functions of the amygdala*. *Trends in Neurosciences*. 20:517-523.

Platt, M. L. y Glimcher, P. W. (1999). *Neural correlates of decision variables in parietal cortex*. *Nature*. 400:233-238.

Pollandt, S. y col. (2006). *Cocaine withdrawal enhances longterm potentiation induced by corticotropin-releasing factor at central amygdala glutamatergic synapses via CRF, NMDA receptors and PKA*. *European Journal of Neuroscience*. 24: 1733-1743.

Porrino, L., Esposito, R., Seeger, T., Crane, A., Pert, A. y Sokoloff, L. (1984). *Metabolic mapping of the brain during rewarding self-stimulation*. *Science*. 224:306-309.

Porrino, L. J., Huston-Lyons, D., Bain, G., Sokoloff, L. y Kornetsky, C. (1990). *The distribution of changes in local cerebral energy metabolism associated with brain stimulation reward to the medial forebrain bundle of the rat*. *Brain Research*. 511:1-6.

Porter, M. C., Koch, J. y Mair, R. G. (2001). *Effects of reversible inactivation of thalamo-striatal circuitry on delayed matching trained with retractable levers*. *Behavioural Brain Research*. 119:61-69.

Power, A. E., Roozendaal, B. y McGaugh, J. L. (2000). *Glucocorticoid enhancement of memory consolidation in the rat is blocked by muscarinic receptor antagonism in the basolateral amygdala*. *European Journal of Neuroscience*. 12(10):3481-3487.

Power, A. E., Thal, L. J. y McGaugh, J. L. (2002). *Lesions of the nucleus basalis magnocellularis induced by 192 IgG-saporin block memory enhancement with posttraining norpinephrine in the basolateral amygdala*. *PNAS*. 99(4):2315-2319.

Power, B. D., Kolmac, C. I. y Mitrofanis, J. (1999). *Evidence for a large projection from the zona incerta to the dorsal thalamus*. *The Journal of Comparative Neurology*. 404:554-565.

Prast, H., Argyriou, A. y Philippu, A. (1996). *Histaminergic neurons facilitate social memory in rats*. *Brain Research*. 734:316-318.

Pratt, W. E. y Mizumori, S. J. Y. (1998). *Characteristics of basolateral amygdala neuronal firing on a spatial memory task involving differential reward*. *Behavioral Neuroscience*. 112:554-570.

Pratt, W. E. y Mizumori, S. J. Y. (2001). *Neurons in rat medial prefrontal cortex show anticipatory rate changes to predictable differential rewards in a spatial memory task*. *Behavioural Brain Research*. 123:165-183.

Preuss, T. M. (1995). *Do rats have prefrontal cortex? The Rose-Woolsey-Arkert program reconsidered*. *Journal of Cognitive Neuroscience*. 7:1-15.

Przybylski, J., Roulet, P. y Sara, S. J. (1999). *Attenuation of emotional and nonemotional memories after their reactivation: role of beta adrenergic receptors*. *The Journal of Neuroscience*. 19(15):6623-6628.

Przybylski, J. y Sara, S. J. (1997). *Reconsolidation of memory after its reactivation*. *Behavioural Brain Research*. 84(1-2):241-246.

Pu, L., Liu, Q. S. yPoo, M. M. (2006). *BDNF-dependent synaptic sensitization in midbrain dopamine neurons after cocaine withdrawal*. *Nature Neuroscience*. 9: 605-607.

Quirion, R., Wilson, A., Rowe, W., Aubert, I., Richard, J., Doods, H., Parent, A., White, N. y Meaney, M. J. (1995). *Facilitation of acetylcholine release and cognitive performance by an M(2)-muscarinic receptor antagonist in aged memory-impaired*. The Journal of Neuroscience. 15:1455-1462.

Rada, P. V., Mark, G. P. y Hoebel, B. G. (1998). *Dopamine release in the nucleus accumbens by hypothalamic stimulation-escape behavior*. Brain Research. 782:228-234.

Rada, P. V., Mark, G. P., Yeomans, J. S. y Hoebel, B. G. (2000). *Acetylcholine release in ventral tegmental area by hypothalamic self-stimulation, eating and drinking*. Pharmacology, Biochemistry and Behavior. 65:375-379.

Ragozzino, M. E. (2002). *The effects of dopamine D1 receptors blockade in the prelimbic-infralimbic areas on behavioral flexibility*. Learning and Memory. 9(1):18-28.

Rainer, G., Asaad, W. F. y Miller, E. K. (1998a). *Memory fields of neurons in the primate prefrontal cortex*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 95:15008-15013.

Rainer, G., Asaad, W. F. y Miller, E. K. (1998b). *Selective representation of relevant information by neurons in the primate prefrontal cortex*. Nature. 393:577-579.

Rapp, P. R., Kansky, M. T. y Eichenbaum, H. (1996). *Learning and memory for hierarchical relationships in the monkey: effects of aging*. Behavioral Neuroscience. 110:887-897.

Rasmusson, D. D. (2000). *The role of acetylcholine in cortical synaptic plasticity*. Behavioural Brain Research. 115:205-218.

Rassnick, S. y Kornetsky, C. (1991). *L-histidine attenuates the effects of pentazocine on rewarding brain-stimulation*. Life Science. 48(18):1729-1736.

Rebec, G. V., Grabner, C. P., Johnson, M., Pierce, R. C. y Bardo, M. T. (1997). *Transient increases in catecholaminergic activity in medial prefrontal cortex and nucleus accumbens shell during novelty*. Neuroscience. 76(3):707-14.

Redgrave, P., Prescott, T. J. y Gurney, K. (1999a). *The basal ganglia: a vertebrate solution to the selection problem?* Neuroscience. 89(4):1009-1023.

Redgrave, P., Prescott, T. J. y Gurney, K. (1999b). *Is the short-latency dopamine response too short to signal reward error?* Trends in Neurosciences. 22(4):146-151.

Redish, A.D. (2004). *Addiction as a computational process gone awry*. Science. 306:1944-47.

Redolar-Ripoll D, Aldavert-Vera L, Soriano-Mas C, Segura-Torres P, Morgado-Bernal I. *Intracranial self-stimulation facilitates memory consolidation, but not retrieval: its effects are more effective than increased training*. Behav Brain Res. 2002 Feb 1;129(1-2):65-75.

Redolar-Ripoll D, Soriano-Mas C, Guillazo-Blanch G, Aldavert-Vera L, Segura-Torres P, Morgado-Bernal I. *Posttraining intracranial self-stimulation ameliorates the detrimental effects of parafascicular thalamic lesions on active avoidance in young and aged rats*. Behav Neurosci. 2003 Apr;117(2):246-56.

Reiner, P. B. y Kamondi, A. (1994). *Mechanisms of antihistamine-induced sedation in the human brain: H1 receptor activation reduces a background leakage potassium current*. Neuroscience. 59:579-588.

Richardson, N. R. y Gratton, A. (1998). *Changes in medial prefrontal cortical dopamine levels associated with response-contingent food reward: an electrochemical study in rat.* The Journal of Neuroscience. 18(21):9130-9138.

Richter, R. M. y Weiss, F. (1999). *In vivo CRF release in rat amygdala is increased during cocaine withdrawal in self-administering rats.* Synapse. 32: 254-261.

Rilke, O., May, T., Oehler, J. y Wolffgramm, J. (1995). *Influences of housing conditions and ethanol intake on binding characteristics of D2, 5-HT1A, and benzodiazepine receptors of rats.* Pharmacology, Biochemistry and Behavior. 52:23-28.

Ritter, S. y Stein, L. (1973). *Self-stimulation of noradrenergic cell group (A6) in locus coeruleus of rats.* Journal of Comparative and Physiological Psychology. 85(3):443-445.

Robbe, D., Kopf, M., Remaury, A., Bockaert, J. y Manzoni, O. J. (2002). *Endogenous cannabinoids mediate long-term synaptic depression in the nucleus accumbens.* The Proceedings of the National Academy of Sciences. 99: 8384-8388

Robbins, T. W. (1997). *Arousal systems and attentional processes.* Biological Psychology. 45:57-71.

Robbins, T. W. y Everitt, B. J. (1982). *Functional studies of the central catecholamines.* International Review of Neurobiology. 23:303-365.

Robbins, T. W. y Everitt, B. J. (1996). *Arousal systems and attention.* En: M. S. Gazzaniga (Ed.). *Handbook of Cognitive Neuroscience.* Cambridge: MIT Press, 703-720.

Robbins, T. W. y Everitt, B. J. (1996). *Neurobehavioural mechanisms of reward and motivation.* Current Opinion in Neurobiology. 6:228-236.

Robbins, T. W. y Everitt, B. J. (2003). *Motivation and Reward.* En: L. R. Squire, F. E. Bloom, S. K. McConnell, J. L. Roberts, N. C. Spitzer y M. J. Zigmond (Eds.). *Fundamental Neuroscience.* San Diego: Academic Press, 1109-1126.

Robbins, T. W. y Koob, G. F. (1980). *Selective disruption of displacement behavior by lesions of the mesolimbic dopamine system.* Nature. 285:409-412.

Robertson, A. (1989). *Multiple reward systems and the prefrontal cortex.* Neuroscience and Biobehavioral Reviews. 13:163-170.

Robertson, A. y Mogenson, G. J. (1978). *Evidence for a role for dopamine in self-stimulation of the nucleus accumbens of the rat.* Canadian Journal of Psychology. 32(2):67-76.

Robinson, T. E. y Berridge, K. C. (1993). *The neural basis for drug craving: and incentive-sensitization theory of addiction.* Brain Research Reviews. 18:247-291.

Robinson, T.E. y Berridge, K. C. (2003). *Addiction.* Annual Reviews of Psychology. 54:25-53.

Robinson, T. E. y Kolb, B. (2004). *Structural plasticity associated with exposure to drugs of abuse.* Neuropharmacology. 47: S33-S46.

Rolls, E. T. (1975). *The Brain and Reward.* Oxford: Pergamon.

Rolls, E. T. (1999). *The Brain and Emotions.* Oxford: Oxford University Press, 148-204.

Rolls, E. T. (2000). *Neurophysiology and functions of the primate amygdala, and the neural basis of emotion.* En: J. P. Aggleton (Ed.). *The Amygdala. A Functional Analysis.* New York: Oxford University Press, 447-478.

- Rolls, E. T.** (2004). *The functions of the orbitofrontal cortex*. Brain and cognition. 55:11-29.
- Romo, R., Brody, C. D., Hernández, A. y Lemus, L.** (1999). *Neuronal correlates of parametric working memory in the prefrontal cortex*. Nature. 399:470-473.
- Romo, R. y Schultz, W.** (1990). *Dopamine neurons of the monkey midbrain: contingencies of responses to active touch during self-initiated arm movements*. Journal of Neurophysiology. 63:592-606.
- Rompr , P. P. y Boye, S. M.** (1993). *Opposite effects of mesencephalic microinjections of cholecystokinin and neurotensin-(1-13) on brain stimulation reward*. European Journal of Pharmacology. 232:299-303.
- Rompr . P.P. y Miliareisis, E.** (1985). *Pontine and mesencephalic substrates of self-stimulation*. Brain Research. 359: 246-259.
- Rompr , P. P. y Shizgal, P.** (1986). *Electrophysiological characteristics of neurons in forebrain regions implicated in self-stimulation of the medial forebrain bundle in the rat*. Brain Research. 364:338-349.
- Rompr , P. P. y Wise, R. A.** (1989). *Opioid-neuroleptic interaction in brainstem self-stimulation*. Brain Research. 477(1-2):144-151.
- Roosendaal, B., Nguyen, B.T., Power, A. E. y McGaugh, J.L.** (1999). *Basolateral amygdala noradrenergic influence enables enhancement of memory consolidation induced by hippocampal glucocorticoid receptor activation*. Proceedings of the National Academy of Sciences USA. 96:11642-11647.
- Roosendaal, B., Phillips, R. G., Power, A. E., Brooke, S. M., Sapolsky, R. M. y McGaugh, J. L.** (2001). *Memory retrieval impairment induced by hippocampal CA3 lesions is blocked by adrenocortical suppression*. Nature Neuroscience. 4(12):1169-1171.
- Rosenkranz, J. A. y Grace, A. A.** (1999). *Modulation of basolateral amygdala neuronal firing and afferent drive by dopamine receptor activation in vivo*. The Journal of Neuroscience. 19:11027-11039.
- Rosenkranz, J. A. y Grace, A. A.** (2002). *Dopamine-mediated modulation of odour-evoked amygdala potentials during pavlovian conditioning*. Nature. 417:282-287.
- Rosenzweig, M. R.** (2001). *Learning and neural plasticity over the life span*. En: P. E. Gold y W. T. Greenough (Eds.). *Memory Consolidation*. Washington: American Psychological Association, 275-294.
- Rossetti, Z. L., Marcangione, C. y Wise, R. A.** (1998). *Increase of extracellular glutamate and expression of Fos-like immunoreactivity in the ventral tegmental area in response to electrical stimulation of the prefrontal cortex*. Journal of Neurochemistry. 70(4):1503-1512.
- Routtenberg, A.** (1974). *Significance of intracranial self-stimulation pathways for memory consolidation*. En: P. B. Bradley (Ed.). *Methods in Brain Research*. New York: John Wiley & Sons, 453-474.
- Routtenberg, A.** (1975). *Intracranial self-stimulation pathways as substrate for memory consolidation*. En: J. K. Cole y T. B. Sonderegger (Eds.) *Nebraska Symposium on Motivation*. Lincoln: University of Nebraska Press, 161-182.

Routtenberg, A. (1979). *Participation of brain stimulation reward substrates in memory: anatomical and biochemical evidence*. Pharmacology of Central Motivational Systems, Federation Proceedings.38: 2446-2453.

Routtenberg, A. (1999). *Tagging the Hebb synapse*. Trends in Neuroscience. 22:255-256.

Routtenberg, A. y Sloan, M. (1972) *Self-stimulation in the frontal cortex of Rattus norvegicus*. Behavioral Biology. 7(4):567-72.

Ruiz-Medina J, Morgado-Bernal I, Redolar-Ripoll D, Aldavert-Vera L, Segura-Torres P. *Intracranial self-stimulation facilitates a spatial learning and memory task in the Morris water maze*. Neuroscience. 2008;154(2):424-30.

Ruiz-Medina J, Redolar-Ripoll D, Morgado-Bernal I, Aldavert-Vera L, Segura-Torres P. *Intracranial self-stimulation improves memory consolidation in rats with little training*. Neurobiol Learn Mem. 2008;89(4):574-81

Sabater, R., Saez, J. A. y Ferrer, J. M.(1993). *SCH 23390 decreases self-stimulation of the medial prefrontal cortex in the rat*. European Journal of Pharmacology. 242(2):205-208.

Saal, D., Dong, Y., Bonci, A. y Malenka, R. C. (2003). *Drugs of abuse and stress trigger a common synaptic adaptation in dopamine neurons*. Neuron. 37: 577-582.

Sagar, S. M., Sharp, F. R. y Curran, T. (1988). *Expression of c-fos protein in brain: metabolic mapping at the cellular level*. Science. 240(4857):1328-1331.

Saitoh, Y. y Inokuchi, K. (2000). *A triphasic curve characterizes the retention of lever-pressing behavior rewarded by lateral hypothalamic stimulation during the immediate-post-trial period in rats: implications for a transient-intermediate stage between short- and long-term memory*. Neuroscience Research. 37(3):211-219.

Salinas, J. A. y White, N. M. (1998). *Contributions of the hippocampus, amygdala, and dorsal striatum to the response elicited by reward reduction*. Behavioral Neuroscience. 112(4):812-826.

Saper, C. B., Swanson, L. W. y Cowan, W. M. (1979). *An autoradiographic study of the efferent connections of the lateral hypothalamic area in the rat*. The Journal of Comparative Neurology. 183:689-706.

Sara, S. (1985). *Noradrenergic modulation of selective attention: its role in memory retrieval*. Annals of the New York Academy of Sciences. 444:178-193.

Sara, S. (2000a). *Retrieval and reconsolidation: toward a neurobiology of remembering*. Learning and Memory. 7:73-84.

Sara, S. (2000b). *Strengthening the shaky trace through retrieval*. Nature Reviews Neuroscience. 1:212-213.

Sara, S. y Devauges, V. (1989). *Priming stimulation of locus coeruleus facilitates memory retrieval in the rat*. Brain Research. 438:401-411.

Sara, S., Rouillet, P. y Przybylski, J. (1999). *Consolidation of memory for odor-reward association: β -adrenergic receptor involvement in the late phase*. Learning and Memory. 6:88-96.

Sarter, M. y Bruno, J. P. (2000). *Cortical cholinergic inputs mediating arousal, attentional processing and dreaming: differential afferent regulation of the basal forebrain by telencephalic and brainstem afferents*. *Neuroscience*. 95:933-952.

Sarter, M., Givens, B. y Bruno, J. P. (2001). *The cognitive neuroscience of sustained attention: where top-down meets bottom-up*. *Brain Research Reviews*. 35:146-160.

Scannevin, R. H. y Huganir, R. L. (2000). *Postsynaptic organization and regulation of excitatory synapses*. *Nature Review Neuroscience*. 1(2):133-134.

Schenk, S., Lacelle, G., Gorman, K. y Amit, Z. (1987). *Cocaine self-administration in rats influenced by environmental conditions: implications for the etiology of drug abuse*. *Neuroscience Letters*. 81:227-231.

Schenk, S., Prince, C. y Shizgal, P. (1985). *Spatio-temporal integration in the substrate for self-stimulation of the prefrontal cortex*. *Physiology and Behavior*. 35(2):303-306.

Schenk, S. y Shizgal, P. (1982). *The substrates for lateral hypothalamic and medial pre-frontal cortex self-stimulation have different refractory periods and show poor spatial summation*. *Physiology and Behavior*. 28(1):133-138.

Schenk, S. y Shizgal, P. (1985). *The substrates for self-stimulation of the lateral hypothalamus and medial prefrontal cortex: a comparison of strength-duration characteristics*. *Physiology and Behavior*. 34(6):943-949.

Schenk, S., Valadez, A., Worley, C. M. y McNamara, C. (1993). *Blockade of the acquisition of cocaine self-administration by the NMDA antagonist MK-801 (dizocilpine)*. *Behavioural Pharmacology*. 4: 652-659.

Schilström, B., Nomikos, G. G., Nisell, M., Hertel, P. y Svensson, T. H. (1998). *N-methyl-D-aspartate receptor antagonism in the ventral tegmental area diminishes the systemic nicotine-induced dopamine release in the nucleus accumbens*. *Neuroscience*. 82(3):781-789.

Schoenbaum, G., Chiba, A. A. y Gallagher, M. (1998). *Orbitofrontal cortex and basolateral amygdala encode expected outcomes during learning*. *Nature Neuroscience*. 1:155-159.

Schoenbaum, G. y Roesch, M. (2005). *Orbitofrontal cortex, associative learning, and expectancies*. *Neuron*. 47(5):633-36.

Schramm-Sapota, N. L., Olsen, C. M. y Winder, D. G. (2006). *Cocaine self-administration reduces excitatory responses in the mouse nucleus accumbens shell*. *Neuropsychopharmacology*. 31: 1444-1451.

Schroeder, J. P. y Packard, M. G. (2000). *Differential effects of intra-amygdala lidocaine infusion on memory consolidation and expression of a food conditioned place preference*. *Psychobiology*. 28:486-491.

Schultz, W. (1986a). *Activity of pars reticulata neurons of monkey substantia nigra in relation to motor, sensory and complex events*. *Journal of Neurophysiology*. 55:660-677.

Schultz, W. (1986b). *Responses of midbrain dopamine neurons to behavioural trigger stimuli in the monkey*. *Journal of Neurophysiology*. 56:1439-1462.

Schultz, W. (1998). *Predictive reward signal of dopamine neurons*. *Journal of Neurophysiology*. 80:1-27.

Schultz, W. (2000). *Multiple reward signals in the brain*. *Nature Reviews Neuroscience*. 1:199-207.

Schultz, W. (2006). *Behavioral theories and the neurophysiology of reward*. *Annual Reviews of Psychology*. 57:87-111.

Schultz, W., Apicella, P. y Ljungberg, T. (1993). *Responses of monkey dopamine neurons to reward and conditioned stimuli during successive steps of learning a delayed response task*. *The Journal of Neuroscience*. 13:900-913.

Schultz, W., Apicella, P., Scarnati, E. y Ljungberg, T. (1992). *Neuronal activity in monkey ventral striatum related to the expectation of reward*. *The Journal of Neuroscience*. 12:4595-4610.

Schultz, W., Dayan, P. y Montague, R. R. (1997). *A neural substrate of prediction and reward*. *Science*. 275:1593-1599.

Schultz, W. y Dickinson, A. (2000). *Neuronal coding of prediction errors*. *Annual Review of Neuroscience*. 23:473-500.

Schultz, W. y Romo, R. (1990). *Dopamine neurons of the monkey midbrain: contingencies of responses to stimuli eliciting immediate behavioural reactions*. *Journal of Neurophysiology*. 63:607-624.

Schultz, W., Tremblay, L. y Hollerman, J. R. (2000). *Reward processing in primate orbitofrontal cortex and basal ganglia*. *Cerebral Cortex*. 10:272-284.

Segal, D. S., Kuczenski, R. y Florin, S. M. (1995). *Does dizocilpine (MK-801) selectively block the enhanced responsiveness to repeated amphetamine administration?* *Behavioral Neuroscience*. 109:532-546.

Segura-Torres, P., Capdevila-Ortiz, L., Mart-Nicolovius, M. y Morgado-Bernal, I. (1988). *Improvement of shuttle-box learning with pre- and post-trial intracranial self-stimulation in rats*. *Behavioural Brain Research*. 29:111-117.

Segura-Torres, P., Portell-Cortés, I. y Morgado-Bernal, I. (1991). *Improvement of shuttle-box avoidance with post-training intracranial self-stimulation, in rats: a parametric study*. *Behavioural Brain Research*. 42:161-167.

Segura-Torres, P., Wagner, U., Massas-Rotger, E., Aldavert-Vera, L., Mart-Nicolovius, M. y Morgado-Bernal, I. (1996). *Tuberomammillary nucleus lesion facilitates two-way active avoidance retention in rats*. *Behavioural Brain Research*. 82:113-117.

Semba, K. (2000). *Multiple output pathways of the basal forebrain: organization, chemical heterogeneity, and roles in vigilance*. *Behavioural Brain Research*. 115:117-141.

Setlow, B. (1997). *The nucleus accumbens and learning and memory*. *The Journal of Neuroscience Research*. 49:515-521.

Setlow, B., Gallagher, M. y Holland, P. C. (2002). *The basolateral complex of the amygdala is necessary for acquisition but not expression of CS motivational value in appetitive Pavlovian second-order conditioning*. *European Journal of Neuroscience*. 15:1841-1853.

Shaham, Y., Erb, S. y Stewart, J. (2000). *Stress-induced relapse to heroin and cocaine seeking in rats: a review*. *Brain Research Reviews*. 33:13-33.

Shankaranarayana Rao, B. S., Desiraju, T., Meti, B. L. y Raju, T. R. (1994). *Plasticity of hippocampal and motor cortical pyramidal neurons induced by self-stimulation experience*. Indian Journal of Physiology and Pharmacology. 38:23-28.

Shankaranarayana Rao, B. S., Desiraju, T. y Raju, T. R. (1993). *Neuronal plasticity induced by self-stimulation rewarding experience in rats - a study on alteration in dendritic branching in pyramidal neurons of hippocampus and motor cortex*. Brain Research. 627:216-224.

Shankaranarayana Rao, B. S., Raju, T. R. y Meti, B. L. (1997). *Synaptic plasticity in hippocampus and motor cortex induced by self-stimulation rewarding experience*. Proc Annu Conf Indian Soc Aerospace Med. 37:47-48.

Shankaranarayana Rao, B. S., Raju, T. R. y Meti, B. L. (1998a). *Alterations in the density of excrescences in CA3 neurons of hippocampus in rats subjected to self-stimulation experience*. Brain Research. 804:320-324.

Shankaranarayana Rao, B. S., Raju, T. R. y Meti, B. L. (1998b). *Long-lasting structural changes in CA3 hippocampal and layer V motor cortical pyramidal neurons associated with self-stimulation rewarding experience: a quantitative Golgi study*. Brain Research Bulletin. 47(1):95-101.

Shankaranarayana Rao, B. S., Raju, T. R. y Meti, B. L. (1998c). *Self-stimulation of lateral hypothalamus and ventral tegmentum increase the levels of noradrenaline, dopamine, glutamate and AChE activity but not 5-hydroxytryptamine and GABA levels in hippocampus and motor cortex*. Neurochemical Research. 23:1055-1061.

Sharma, S.K., Klee, W.A. y Nirenberg, M. (1975). *Dual regulation of adenylate cyclase accounts for narcotic dependence and tolerance*. The Proceedings of the National Academy of Science. USA 72:3092-96.

Shi, C. y Davis, M. (1999). *Pain pathways involved in fear conditioning measured with fear-potentiated startle: lesion studies*. The Journal of Neuroscience. 19(1):420-430.

Shidara, M., Aigner, T. G. y Richmond, B. J. (1998). *Neuronal signals in the monkey ventral striatum related to progress through a predictable series of trials*. The Journal of Neuroscience. 18:2613-2625.

Shidara, M. y Richmond, B. J. (2002). *Anterior cingulate: single neuronal signal related to degree of reward expectancy*. Science. 296:1709-1711.

Shima, K. y Tanji, J. (1998). *Role for cingulate motor area cells in voluntary movement selection based on reward*. Science. 282:1335-1338.

Shizgal, P. (1989). *Toward a cellular analysis of intracranial self-stimulation: contributions of collision studies*. Neuroscience and Biobehavioral Reviews. 13:81-90.

Shizgal, P., Bielajew, C., Corbett, D., Skelton, R. y Yeomans, J. (1980). *Behavioral methods for inferring anatomical linkage between rewarding brain stimulation sites*. Journal of Comparative and Physiological Psychology. 94(2):227-237.

Shizgal, P. y Murray, B. (1989). *Neuronal basis of intracranial self-stimulation*. En: J. M. Liebman y S. J. Cooper (Eds.). *The Neuropharmacological Basis of Reward*. New York: Oxford University Press, 106-163.

Sigurdsson, T., Doyere, V., Cain, C. K. y LeDoux, J. E. (2007). *Long-term potentiation in the amygdala: a cellular mechanism of fear learning and memory*. *Neuropharmacology*. 52: 215–227.

Sim, L. J. y Joseph, S. A. (1993). *Dorsal raphe nucleus efferents: Termination in peptidergic fields*. *Peptides*. 14:75-83.

Singh, J., Desiraju, T., Nagaraja, T. N. y Raju, T. R. (1994). *Facilitation of self-stimulation of ventral tegmentum by microinjection of opioid receptor subtype agonists*. *Physiology and Behavior*. 55(4):627-631.

Singh, J., Desiraju, T. y Raju, T. R. (1996). *Comparison of intracranial self-stimulation evoked from lateral hypothalamus and ventral tegmentum: analysis based on stimulation parameters and behavioural response characteristics*. *Brain Research Bulletin*. 41(6):399-408.

Singh, J., Desiraju, T. y Raju, T. R. (1997a). *Cholinergic and GABAergic modulation of self-stimulation of lateral hypothalamus and ventral tegmentum: effects of carbachol, atropine, bicuculline, and picrotoxin*. *Physiology and Behavior*. 61(3):411-418.

Singh, J., Desiraju, T. y Raju, T. R. (1997b). *Dopamine receptor sub-types involvement in nucleus accumbens and ventral tegmentum but not medial prefrontal cortex: on self-stimulation of lateral hypothalamus and ventral mesencephalon*. *Behavioural Brain Research*. 86:171-179.

Singh, J., Desiraju, T. y Raju, T. R. (1997c). *Effects of microinjections of cholecystokinin and neurotensin into lateral hypothalamus and ventral mesencephalon on intracranial self-stimulation*. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*. 58:893-898.

Soriano-Mas C, Redolar-Ripoll D, Aldavert-Vera L, Morgado-Bernal I, Segura-Torres P. *Post-training intracranial self-stimulation facilitates a hippocampus-dependent task*. *Behav Brain Res*. 2005 May 7;160(1):141-7.

Soriano-Mas C, Redolar-Ripoll D, Guillazo-Blanch G, Morgado-Bernal I, Segura-Torres P. *Intracranial self-stimulation after memory reactivation: immediate and late effects*. *Brain Res Bull*. 2007 Sep 14;74(1-3):51-7.

Spanagel, R. y Weiss, F. (1999). *The dopamine hypothesis of reward: past and current status*. *Trends in Neurosciences*. 22(11):521-527.

Spinazzi, R., Andreis, P.G., Rossi, G.P., Nussdorfer, G.G. (2006). *"Orexins in the regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis"*. *Pharmacology Review*. 58 (1): 46–57.

Steffensen, C. S., Rong-Sheng, L., Stobbs, S. H. y Henriksen, S. J. (2001). *Responses of ventral tegmental area GABA neurons to brain stimulation reward*. *Brain Research*. 906:190-197.

Steffensen, S. C., Svingos, A. L., Pickel, V. M. y Henriksen, S. J. (1998). *Electrophysiological characterization of GABAergic neurons in the ventral tegmental area*. *The Journal of Neuroscience*. 18:8003-8015.

Stein, L. y Seifter, J. (1961). *Possible mode of antidepressant action of imipramine*. *Science*. 134: 286-287.

Stellar, J. R. (1990). *Investigating the neural circuitry of brain stimulation reward*. *Progress in Psychobiology and Physiological Psychology*. 14:235-294.

Stellar, J. R. y Corbett, D. (1989). *Regional neuroleptic microinjections indicate a role for nucleus accumbens in lateral hypothalamic self-stimulation reward*. Brain Research. 477:126-143.

Stellar, J. R., Illes, J. y Mills, L. E. (1982). *Role of ipsilateral forebrain in lateral hypothalamic stimulation reward in rats*. Physiology and Behavior. 29:1089-1097.

Stellar, J. R., Kelley, A. E. y Corbett, D. (1983). *Effects of peripheral and central dopamine blockade on lateral hypothalamic self-stimulation: evidence for both reward and motor deficits*. Pharmacology, Biochemistry and Behavior. 18:433-442.

Stellar, J. R. y Stellar, E. (1985). *The neurobiology of motivation and reward*. New York: Springer-Verlag.

Stellwagen, D. y Malenka, R. C. (2006). *Synaptic scaling mediated by glial TNF- α* . Nature. 440: 1054-1059.

Steriade, M. (1996). *Arousal: revisiting the reticular activating system*. Science. 272:225-226.

Steriade, M. (2000). *Corticothalamic resonance, states of vigilance and mentation*. Neuroscience. 101(2):243-276.

Stewart, J. (2003). *Stress and relapse to drug seeking: studies in laboratory animals shed light on mechanisms and sources of long-term vulnerability*. American Journal On Addictions. 12: 1-17.

Sutton, R.S y Barto, A. G. (1981). *Toward a modern theory of adaptive networks: expectation and prediction*. Psychological Review. 88:135-170.

Sutton, R.S. y Barto, A.G. (1998). *Reinforcement Learning*. Cambridge, MA: MIT Press.

Sutton, M. A. y col. (2003). *Extinction-induced upregulation in AMPA receptors reduces cocaine-seeking behaviour*. Nature. 421: 70-75.

Swanson, L. W. (1987). *The hypothalamus*. En: T. H. Kfelt, A. Bjorklund y L. W. Swanson (Eds.). *Handbook of Chemical Neuroanatomy, Integrated Systems of the CNS, Part I* (vol. 5). Amsterdam: Elsevier, 1-124.

Swanson, L. W. (2000). *Cerebral hemisphere regulation of motivated behavior*. Brain Research. 886:113-164.

Swanson, C. J. y Kalivas, P. W. (2000). *Regulation of locomotor activity by metabotropic glutamate receptors in the nucleus accumbens and ventral tegmental area*. J Pharmacol Exp Ther. 292(1):406-414.

Swanson, L. W. y Kohler, C. (1986). *Anatomical evidence for direct projections from the entorhinal area to the entire cortical mantle in the rat*. The Journal of Neuroscience. 6:3010-3023.

Taber, M. T., Das, S. y Fibiger, H. C. (1995). *Cortical regulation of subcortical dopamine release: mediation via the ventral tegmental area*. Journal of Neurochemistry. 65(3):1407-1410.

Taber, M. T. y Fibiger, H. C. (1995). *Electrical stimulation of the prefrontal cortex increases dopamine release in the nucleus accumbens of the rat: modulation by metabotropic glutamate receptors*. The Journal of Neuroscience. 15(5 Pt 2):3896-3904.

Takahata, R. y Moghaddam, B. (1998). *Glutamatergic regulation of basal and*

stimulus-activated dopamine release in the prefrontal cortex. Journal of Neurochemistry. 71(4):1443-1449.

Tanda, G., Pontieri, F. E. y Di Chiara, G. (1997). *Cannabinoid and heroin activation of mesolimbic dopamine transmission by a common mu1 opioid receptor mechanism.* Science. 276(5321):2048-2050.

Tapper, A.R., McKinney, S.L., Nashmi, R., Schwarz, J., Deshpande, P. y col. (2004). *Nicotine activation of alpha4* receptors: sufficient for reward, tolerance, and sensitization.* Science. 306:1029-32.

Taubenfeld, S. M., Milekic, M. H., Monti, B. y Alberini, C. M. (2001). *The consolidation of new but not reactivated memory requires hippocampal C/EBP β .* Nature Neuroscience. 4:813-818.

M. J., Beurrier, C., Bonci, A. y Malenka, R. C. (2001). *Long-term depression in the nucleus accumbens: a neural correlate of behavioral sensitization to cocaine.* Nature Neuroscience. 4: 1217-1223.

Thomas, M. J., Malenka, R. C. y Bonci, A. (2000). *Modulation of long-term depression by dopamine in the mesolimbic system.* The Journal of Neuroscience. 20:5581-5586.

Tiffany, S.T. (1990). *A cognitive model of drug urges and drug-use behavior: role of automatic and nonautomatic processes.* Psychological Review. 97:147-68.

Tirelli, E. y Terry, P. (1998). *Amphetamine-induced conditioned activity and sensitization: the role of habituation to the test context and the involvement of Pavlovian processes.* Behavioural Pharmacology. 9(5-6):409-19.

Todtenkopf, M. S. y col. (2006). *Brain reward regulated by AMPA receptor subunits in nucleus accumbens shell.* The Journal of Neuroscience. 26: 11665-11669.

Tremblay, L., Hollerman, J. R. y Schultz, W. (1998). *Modifications of reward expectation-related neuronal activity during learning in primate striatum.* Journal of Neurophysiology. 80:964-977.

Tremblay, L. y Schultz, W. (1999). *Relative reward preference in primate orbitofrontal cortex.* Nature. 398:704-708.

Tremblay, L. y Schultz, W. (2000a). *Modifications of reward expectation-related neuronal activity during learning in primate orbitofrontal cortex.* Journal of Neurophysiology. 83:1877-1885.

Tremblay, L. y Schultz, W. (2000b). *Reward-related neuronal activity during go-no go task performance in primate orbitofrontal cortex.* Journal of Neurophysiology. 83:1864-1876.

Trzcinska, M. y Bielajew, C. (1992). *Behaviourally derived estimates of excitability in striatal and medial prefrontal cortical self-stimulation sites.* Behavioural Brain Research. 48:1-8.

Trzcinska, M. y Bielajew, C. (1998). *Functional connections between medial prefrontal cortex and caudate-putamen in brain-stimulation reward of rats.* Behavioral Neuroscience. 112(5):1177-1186.

Tsankova, N., Renthal, W., Kumar, A. y Nestler, E. J. (2007). *Epigenetic regulation in psychiatric disorders.* Nature Reviews Neuroscience. 8: 355-367.

Tsou, K, Brown, S, Sanudo-Pena, M. C., Mackie, K. y Walker, J. M. (1998). *Immunohistochemical distribution of cannabinoid CB1 receptors in the rat central nervous system*. *Neuroscience*. 83(2):393-411.

Turrigiano, G. Gy Nelson, S. B. (2004). *Homeostatic plasticity in the developing nervous system*. *Nature Review Neuroscience*. 5: 97-107.

Tzschentke, T. M. (1998). *Measuring reward with the conditioned place preference paradigm: a comprehensive review of drug effects, recent progress and new issues*. *Progress in Neurobiology*. 56(6):613-672.

Tzschentke, T. M. (2000). *The medial prefrontal cortex as a part of the brain reward system*. *Amino Acids*. 19(1):211-219.

Tzschentke, T. M. (2001). *Pharmacology and behavioral pharmacology of the mesocortical dopamine system*. *Progress in Neurobiology*. 63(3):241-320.

Tzschentke, T. M. y Schmidt, W. J. (1995). *N-methyl-D-aspartic acid-receptor antagonists block morphine-induced conditioned place preference in rats*. *Neuroscience Letters*. 193:37-40.

Tzschentke, T. M., You, Z. B. y Wise, R. A. (1997). *Electrical stimulation of the medial prefrontal cortex elicits release of dopamine and glutamate in nucleus accumbens and ventral tegmental area in rats: effects of different frequencies and currents*. *Society For Neuroscience Abstracts*. 23: 1753.

Umino, A., Takahashi, K. y Nishikawa, T. (1998). *Characterization of the phencyclidine-induced increase in prefrontal cortical dopamine metabolism in the rat*. *British Journal of Pharmacology*. 124(2):377-385.

Ungless, M. A., Whisler, J. L., Malenka, R. C. y Bonci, A. (2001). *Single cocaine exposure in vivo induces long-term potentiation in dopamine neurons*. *Nature*. 411:583-587.

Unterwald, E. M., Kucharski, L. T., Williams, J. E. y Kornetsky, C. (1984). *Tripeleennamine: enhancement of brain-stimulation reward*. *Life Science*. 34(2):149-153.

Vaccarino, F. J. y Koob, G. F. (1984). *Microinjections of nanogram amounts of sulfated cholecystokinin octapeptide into the rat nucleus accumbens attenuates brain stimulation reward*. *Neuroscience Letters*. 52:61-66.

Vaccarino, F. J. y Vaccarino, A. L. (1989). *Antagonism of cholecystokinin function in the rostral and caudal accumbens: differential effects on brain stimulation reward*. *Neuroscience Letters*. 97:151-156.

Valenstein, E. S., Cox, V. G. y Kakolewski, J. W. (1970). *Reexamination of the role of the hypothalamus in motivation*. *Psychological Review*. 77(1):16-31.

Valjent, E. y Maldonado, R. (2000). *A behavioural model to reveal place preference to delta 9-tetrahydrocannabinol in mice*. *Psychopharmacology (Berlin)*. 147(4):436-438.

Vanderschuren, L.J., Di Ciano, P. y Everitt, B.J. (2005). *Involvement of the dorsal striatum in cuecontrolled cocaine seeking*. *The Journal of Neuroscience*. 25(38):8665-70.

Vazdarjanova, A. (2000). *Does the basolateral amygdala store memories for emotional events?* *Trends in Neurosciences*. 23(8):345.

Velley, L. y Cardo, B. (1979). *Long-term improvement of learning after early electrical stimulation of some central nervous structures: is the effect structure and age-dependent?* Brain Research Bulletin. 4:459-466.

Velley, L., Chassaing, J. M. y Cardo, B. (1981). *Learning improvement of appetitively or aversively reinforced light-dark discrimination and reversal four weeks after electrical stimulation of the lateral hypothalamus of the rat.* Brain Research Bulletin. 6(5):377-383.

Velley, L., Manciet, G. y Cardo, B. (1978). *Effects of early electrical stimulation of the lateral hypothalamus on the delayed acquisition of approach and avoidance learning tasks in the rat.* Behavioural Processes. 3:317-324.

Velley, L., Nassif, S., Kempf, E. y Cardo, B. (1983). *Enhancement of learning four weeks after stimulation of the nucleus locus coeruleus in the rat: differential effects of dorsal noradrenergic bundle lesion and lesion of the locus coeruleus proper.* Brain Research. 265:273-282.

Verma, A. y Moghaddam, B. (1996). *NMDA receptor antagonists impair prefrontal cortex function as assessed via spatial delayed alternation performance in rats: modulation by dopamine.* The Journal of Neuroscience. 16(1):373-379.

Vezina, P. (2004). *Sensitization of midbrain dopamine neuron reactivity and the self-administration of psychomotor stimulant drugs.* Neuroscience and Biobehavioral Reviews. 27(8):827-39.

Vorel, S. R., Liu, X., Hayes, R. J., Spector, J. A. y Gardner, E. L. (2001). *Relapse to cocaine-seeking after hippocampal theta burst stimulation.* Science. 292:1175-1178.

Waelti, P., Dickinson, A. y Schultz, W. (2001). *Dopamine responses comply with basic assumptions of formal learning theory.* Nature. 412:43-48.

Wagner, U., Segura-Torres, P., Weiler, T. y Huston, J. P. (1993a). *The tuberomammillary nucleus region as a reinforcement inhibiting substrate: facilitation of ipsihypothalamic self-stimulation by unilateral ibotenic acid lesions.* Brain Research. 613(2):269-274.

Wagner, U., Weiler, H. T. y Huston, J. P. (1993b). *Amplification of rewarding hypothalamic stimulation following a unilateral lesion in the region of the tuberomammillary nucleus.* Neuroscience. 52(4):927-932.

Waldhoer, M., Bartlett, S.E. y Whistler, J.L. (2004). *Opioid receptors.* Annual review of biochemistry. 73:953-90.

Walker, J. R., Ahmed, S. H., Gracy, K. N. y Koob, G. F. (2000). *Microinjections of an opiate receptor antagonist into the bed nucleus of the stria terminalis suppress heroin self-administration in dependent rats.* Brain Research. 854: 85-92.

Wallace, M., Singer, G., Finlay, J. y Gibson, S. (1983). *The effect of 6-OHDA lesions of the nucleus accumbens septum on schedule-induced drinking, wheelrunning and corticosterone levels in the rat.* Pharmacology, Biochemistry and Behavior. 18:129-136.

Waraczynski, M. (1988). *Basal forebrain knife cuts and medial forebrain bundle self-stimulation.* Brain Research. 438:8-22.

Waraczynski, M., Ng Cheong-Ton, M. y Shizgal, P. (1990). *Failure of amygdaloid lesions to increase the threshold for self-stimulation of the lateral hypothalamus and ventral tegmental area.* Behavioural Brain Research. 40:159-168.

Waraczynski, M. y Shizgal, P. (1995). *Self-stimulation of the MFB following parabrahmal lesions*. *Physiology and Behavior*. 58(3):559-566.

Watanabe, M. (1990). *Prefrontal unit activity during associative learning in the monkey*. *Experimental Brain Research*. 80:296-309.

Watanabe, M. (1992). *Frontal units of the monkey coding the associative significance of visual and auditory stimuli*. *Experimental Brain Research*. 89:233-247.

Watanabe, M. (1996). *Reward expectancy in primate prefrontal neurons*. *Nature*. 382:629-632.

Wauquier, A. y Niemegeers, C. J. (1981). *Effects of chlorpheniramine, pyrilamine and astemizole on intracranial self-stimulation in rats*. *European Journal of Pharmacology*. 72(2-3):245-248.

Weitlauf, C., Egli, R. E., Grueter, B. A. y Winder, D. G. (2004). *High-frequency stimulation induces ethanol-sensitive long-term potentiation at glutamatergic synapses in the dorsolateral bed nucleus of the stria terminalis*. *The Journal of Neuroscience*. 24: 5741-5747.

White, N. M. (1989). *Reward or reinforcement: what's the difference?* *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 13:181-186.

White, N. M. (1996). *Addictive drugs as reinforcers: multiple partial actions on memory system*. *Addiction*. 91:921-949.

White, N. M. y Major, R. (1978). *Facilitation of retention by self-stimulation and by experimenter-administered stimulation*. *Canadian Journal of Psychology*. 32:116-123.

White, N. M. y McDonald, R. J. (2002). *Multiple parallel memory systems in the brain of the rat*. *Neurobiology of Learning and Memory*. 77:125-184.

White, N.M. y Milner, P.M. (1992). *The psychobiology of reinforcers*. *Annual Review of Psychology*. 43:443-471.

Wickelgren, I. (1997). *Getting the brain's attention*. *Science*. 278:35-37.

Wickens, J. R., Begg, A. J. y Arbuthnott, G. W. (1996). *Dopamine reverses the depression of the rat corticostriatal synapses which normally follows high-frequency stimulation of cortex in vitro*. *Neuroscience*. 70:1-5.

Wierenga, C. J., Ibata, K. y Turrigiano, G. G. (2005). *Postsynaptic expression of homeostatic plasticity at neocortical synapses*. *The Journal of Neuroscience*. 25: 2895-2905.

Wilkinson, L. S., Humby, T., Killcross, A. S., Torres, E. M., Everitt, B. J. y Robbins T. W. (1998). *Dissociations in dopamine release in medial prefrontal cortex and ventral striatum during the acquisition and extinction of classical aversive conditioning in the rat*. *European Journal of Neuroscience*. 10(3):1019-1026.

Williams, G. V. y Goldman-Rakic, P. S. (1995). *Modulation of memory fields by dopamine D1 receptors in prefrontal cortex*. *Nature*. 376:572-575.

Willick, M. L. y Kokkinidis, L. (1995). *The effects of ventral tegmental administration of GABA_A, GABA_B and NMDA receptor agonists on medial forebrain bundle self-stimulation*. *Behavioural Brain Research*. 70:31-36.

Wise, R. A. (1978). *Neuroleptic attenuation of intracranial self-stimulation: reward or performance deficits?* *Life Sciences*. 22:535-542.

Wilson, R. I. y Nicoll, R. A. (2002). *Endocannabinoid signaling in the brain*. *Science*. 296: 678-682.

Wise, R. A. (1980). *Action of drugs of abuse on brain reward systems*. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*. 13: 213-223.

Wise, R. A. (1982). *Neuroleptics and operant behavior: the anhedonia hypothesis*. *The Behavioral and Brain Sciences*. 5:39-87.

Wise, R. A. (1996a). *Addictive drugs and brain stimulation reward*. *Annual Review of Neuroscience*. 19:319-340.

Wise, R. A. (1996b). *Neurobiology of addiction*. *Current Opinion in Neurobiology*. 6(2):243-251.

Wise, R. A. y Bozarth, M. A. (1984). *Brain reward circuitry: four circuit elements "wired" in apparent series*. *Brain Research Bulletin*. 12:203-208.

Wise, R. A. y Hoffman, D. C. (1992). *Localization of drug reward mechanisms by intracranial injections*. *Synapse*. 10:247-263.

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

Wise, R. A., Spindler, J., De Wit, H. y Gerber, G. J. (1978). *Neuroleptic-induced 'anhedonia' in rats: pimozide blocks reward quality of food*. *Science*. 201:262-264.

Wolf, M. E. (1998). *The role of excitatory amino acids in behavioral sensitization to psychomotor stimulants*. *Progress in Neurobiology*. 54:679-720.

Yadin, E., Guarini, V. y Gallistel, C. R. (1983). *Unilaterally activated systems in rats self-stimulating at sites in the medial forebrain bundle, medial prefrontal cortex, or locus coeruleus*. *Brain Research*. 266:39-50.

Yao, W. D. y col. (2004). *Identification of PSD-95 as a regulator of dopamine-mediated synaptic and behavioral plasticity*. *Neuron*. 41: 625-638.

Yavich, L. y Tiitonen, J. (2000). *Patterns of dopamine overflow in mouse nucleus accumbens during intracranial self-stimulation*. *Neuroscience Letters*. 293:41-44.

Yee, B. K. (2000). *Cytotoxic lesion of the medial prefrontal cortex abolishes the partial reinforcement extinction effect, attenuates prepulse inhibition of the acoustic startle reflex and induces transient hyperlocomotion, while sparing spontaneous object recognition memory in the rat*. *Neuroscience*. 95(3):675-89.

Yeomans, J. S. (1975). *Quantitative measurement of neural post-stimulation excitability with behavioral methods*. *Physiology and Behavior*. 15:593-602.

Yeomans, J. S. (1979). *The absolute refractory periods of self-stimulation neurons*. *Physiology and Behavior*. 22:911-919.

Yeomans, J. S. (1982). *The cells and axons mediating medial forebrain bundle reward*. En: B. G. Hoebel y D. Novin (Eds.). *The neural basis of feeding and reward*. Brunswick: Haer Institute for Electrophysiological Research of Brunswick, 405-417.

Yeomans, J. S. (1988). *Mechanisms of brain-stimulation reward*. *Progress in Psychobiology and Physiology Psychology*. 13:227-266.

Yeomans, J. S. (1989). *Two substrates for medial forebrain bundle self-stimulation: myelinated axons and dopamine axons*. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 13:91-98.

Yeomans, J. S. (1990). *Principles of brain stimulation*. New York: Oxford University Press, 55-137.

Yeomans, J. S. (1995). *Electrically evoked behaviors: axons and synapses mapped with collision tests*. *Behavioural Brain Research*. 67(2):121-123.

Yeomans, J. S. y Baptista, M. (1997). *Both nicotinic and muscarinic receptors in ventral tegmental area contribute to brain-stimulation reward*. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*. 57(4):915-21.

Yeomans, J. S., Mathur, A. y Tampakeras, M. (1993). *Rewarding brain stimulation: role of tegmental cholinergic neurons that activate dopamine neurons*. *Behavioral Neuroscience*. 107:1077-1087.

Yoganarasimha, D. y Meti, B. L. (1999). *Amelioration of fornix lesion induced learning deficits by self-stimulation rewarding experience*. *Brain Research*. 845:246-251.

Yoganarasimha, D., Shankaranarayana Rao, B. S., Raju, T. R. y Meti, B. L. (1998). *Facilitation of acquisition and performance of operant and spatial learning tasks in self-stimulation experienced rats*. *Behavioral Neuroscience*. 112(3):725-729.

You, Z. B., Tzschentke, T. M., Brodin, E. y Wise, R. A. (1998). *Electrical stimulation of the prefrontal cortex increases cholecystokinin, glutamate, and dopamine release in the nucleus accumbens: an in vivo microdialysis study in freely moving rats*. *The Journal of Neuroscience*. 18(16):6492-6500.

Young, A. M., Joseph, M. H. y Gray, J. A. (1992). *Increased dopamine release in vivo in nucleus accumbens and caudate nucleus of the rat during drinking: a microdialysis study*. *Neuroscience*. 48:871-876.

Zacharko, R. M., Kasian, M., Irwin, J., Zalcman, S., LaLonde, G., MacNeil, G. y Anisman, H. (1990). *Behavioral characterization of intracranial self-stimulation from mesolimbic, mesocortical, nigrostriatal, hypothalamic and extra-hypothalamic sites in the non-inbred CD-1 mouse strain*. *Behavioural Brain Research*. 36:251-281.

Zackheim, J. A. y Abercrombie, E. D. (2001). *Decreased striatal dopamine efflux after intrastratial application of benzazepine-class D1 agonists is not mediated via dopamine receptors*. *Brain Research Bulletin*. 54(6):603-607.

Zahm, D. S. Heimer, L. (1993). *Specificity in the efferent projections of the nucleus accumbens in the rat: comparison of the rostral pole projection patterns with those of the core and shell*. *The Journal of Comparative Neurology*. 327: 220-232.

Zhou, F. M., Liang, Y. y Dani, J. A. (2001). *Endogenous nicotinic cholinergic activity regulates dopamine release in the striatum*. *Nature Neuroscience*. 4(12):1224-1229.

Zimmermann, P., Privou, C. y Huston, J. P. (1999). *Differential sensitivity of the caudal and rostral nucleus accumbens to the rewarding effects of a H1-histaminergic receptor blocker as measured with place-preference and self-stimulation behavior*. *Neuroscience*. 94:93-103.