

Trastornos causados por dependencia a sustancias: potencial interactivo y neurotóxico

1

Tomás Palomo, Richard J Beninger y Trevor Archer

1.1. Dependencia a sustancias

La portada de la revista *Science* del 3 de octubre de 1997 reproducía la obra de Picasso, *El bebedor de absenta*. El texto describía la absenta como un narcótico compuesto por una mezcla de licores destilados y extractos vegetales. La absenta era una bebida muy popular en los cafés parisinos en el siglo XIX y era la preferida de artistas como Toulouse-Lautrec y Modigliani, entre otros. Su consumo se extendió tanto que llevó a su prohibición en Francia a principios del siglo XX. Este patrón de consumo creciente seguido de leyes restrictivas se ha repetido muchas veces en muchos países a lo largo de los últimos siglos.

La portada de *Science* servía como introducción a un número especial dedicado a distintos aspectos de la adicción a drogas, incluyendo mecanismos biológicos básicos y posibilidades terapéuticas. Una cuestión particularmente importante de este número especial fue una reflexión acerca de cómo los nuevos hallazgos sobre la biología de la adicción deberían influenciar las decisiones políticas en materia del tratamiento de sujetos que consumen drogas. Como Floyd Bloom (1998) apuntaba en la editorial de ese número de *Science*, "... las calamidades y miserias cotidianas asociadas con el consumo recreativo y el abuso y dependencia de drogas legales e ilegales revelan un problema de dimensiones globales y complejísticas ramificaciones legales, morales, económicas y sanitarias, tanto públicas como privadas". Estos comentarios subrayan la importancia de los capítulos de este libro. En su conjunto, los capítulos que siguen acrecientan nuestro entendimiento de los mecanismos básicos de la dependencia de drogas al ampliar esos mecanismos más allá de la dopamina y su decisiva influencia e incorporar sus numerosas interacciones con otros sistemas de neurotransmisores que contribuyen a (1) las bases monoaminérgicas interactivas de la conducta, y (2) el potencial neurotóxico tristemente asociado al consumo de estos compuestos.

Este capítulo introductorio revisará brevemente el papel de la dopamina en la dependencia de sustancias y cómo el aprendizaje operante mediado por dopamina puede provocar el consumo repetido de drogas de abuso. A continuación se presentará un resumen de los siete capítulos siguientes, que abordan la contribución de los sistemas colinérgico, opioide, glutamatérgico y cannabinoide a los mecanismos subyacentes al abuso de drogas. Los nuevos hallazgos continúan ampliando nuestro conocimiento de las complejas interacciones existentes entre distintos sistemas de neurotransmisores en el control de la conducta. Este capítulo abordará asimismo aquellos aspectos del abuso de sustancias, persistentes y ontogénicamente ominosos, que afectan a los individuos de manera aguda y crónica, así como las posibles consecuencias sobre la vulnerabilidad de la exposición a sustancias durante el periodo perinatal del desarrollo.

1.2. Aprendizaje incentivado, dopamina y dependencia a sustancias

Desde el principio del siglo xx, científicos conductistas y neurocientíficos han desarrollado y puesto a prueba distintas hipótesis sobre las circunstancias ambientales y mecanismos biológicos subyacentes a los efectos que, sobre la conducta, provocan aquellos estímulos que actúan como recompensa y refuerzo. Ya en aquel momento estaba claro para Thorndike (1911), por ejemplo, en su clásica descripción de la ley del efecto, que los estímulos que actúan como recompensa (gratificantes) conducen a un aumento de la probabilidad de que las respuestas que los preceden aparezcan de nuevo en el futuro si están presentes los mismos estímulos ambientales. Esta teoría que une de forma rígida estímulo con respuesta para explicar el efecto de la recompensa sobre la conducta ha dado lugar, a lo largo de los años, a la hipótesis del condicionamiento incentivado u operante (Bindra, 1978; Bolles, 1972). Estas teorías sobre la recompensa, más modernas, proporcionan cierta base para entender los mecanismos de la dependencia de sustancias.

El aprendizaje incentivado ocurre cuando un animal encuentra un estímulo que actúa como recompensa y se define como la adquisición mediante estímulos neutros de la capacidad de provocar respuestas de acercamiento y de otro tipo en el futuro (Bindra, 1978; Bolles, 1972). Cuando el animal aprende a mover una palanca para obtener algo (comida, por ejemplo), la palanca por sí misma y los estímulos relacionados con ella (como el lugar que ocupa en la pared, una luz clave situada inmediatamente encima, etc.) adquieren la capacidad de provocar el acercamiento del animal y otras respuestas (en este caso, bajar la palanca) mediante su estrecha contigüidad temporal con la presentación del estímulo-recompensa, la comida. Una vez que ha tenido lugar el aprendizaje operante, cuando al animal se le presenta la palanca o los estímulos relacionados con la palanca, esos estímulos provocan respuestas de acercamiento y de bajada de la palanca. Así pues, estímulos previamente neutros adquieren la capacidad de provocar respuestas cuando se ha producido este tipo de aprendizaje.

En los últimos años, muchos hallazgos experimentales apuntan hacia el decisivo papel de la dopamina en el aprendizaje incentivado (Beninger, 1983). El estu-

dio de Wise y cols. (1978), considerado actualmente un clásico, proporciona un buen ejemplo. Demostró que las respuestas de las ratas recompensadas con comida consistentes en bajar las palancas y correr disminuían gradualmente si se les administraba pimozida, un bloqueante de receptores dopaminérgicos. Este efecto de disminución de la respuesta aparecía a pesar de que los animales siguieran recibiendo comida al bajar la palanca y consumiendo dicha comida. Este patrón recuerda al bien conocido efecto de extinción que se observa cuando se deja de ofrecer comida, de acuerdo con las respuestas del condicionamiento incentivado. Desde el punto de vista del aprendizaje incentivado, la capacidad que los estímulos relacionados con la recompensa poseen para provocar respuestas de acercamiento y otras se perdía gradualmente si los animales eran tratados con pimozida (incluso aunque siguieran recibiendo, y consumiendo, la comida-recompensa). Esta observación y muchas otras relacionadas (Miller y cols., 1990; Wise y Rompre, 1989) sugieren que la dopamina desempeña un papel decisivo en la adquisición y mantenimiento del aprendizaje incentivado (Beninger, 1983).

Al medir la concentración de dopamina en el núcleo accumbens tras presentar la recompensa (comida), se encontró una elevación de la misma; esta observación se ha hecho en estudios de voltaje y de microdiálisis *in vivo* (Kiyatkin, 1995; Mas y cols., 1995; Phillips y cols., 1989; Westerink, 1995). De igual modo, en estudios electrofisiológicos se ha encontrado que las neuronas dopaminérgicas se activan por estímulos naturales que sirven de recompensa, como la comida (Schultz y cols., 1997; Schultz, 1997, 1998). Estos resultados son coherentes con hallazgos obtenidos en estudios conductuales y farmacológicos que implican a la dopamina en los mecanismos neurales de la recompensa.

No es sólo casualidad el descubrimiento de que ciertas drogas de abuso, entre ellas las psicoestimulantes como la anfetamina o la cocaína, produzcan efectos gratificantes mediante la activación de la transmisión dopaminérgica (Koob y Bloom, 1988; Wise y Rompre, 1989). Puesto que estas sustancias activan la transmisión dopaminérgica de forma parecida a como lo hacen las recompensas naturales como la comida, sería de esperar que produjeran aprendizaje incentivado. En estudios de autoadministración, por ejemplo, los animales aprenden a mover una palanca para activar una bomba que inyecta una pequeña cantidad de psicoestimulante directamente en su corriente sanguínea mediante un catéter implantado (Katz, 1989). El consiguiente aumento de las concentraciones sinápticas de dopamina conseguiría producir el aprendizaje incentivado, aumentando la capacidad de los estímulos que señalan la recompensa, como la palanca y los estímulos relacionados con éstas, para provocar acercamiento y otras respuestas en el futuro. Estos estímulos condicionados conseguirían mantener la búsqueda y administración de la droga por parte del animal. Se puede considerar que la droga autoadministrada fuerza el mecanismo natural de aprendizaje incentivado hasta provocar dependencia en el consumidor. En los últimos años se ha aplicado directamente la teoría del aprendizaje incentivado para explicar las ansias o deseo irrefrenable (*craving*, en inglés) y la dependencia (Berridge y Robinson, 1998; Di Chiara, 1995; Robinson y Berridge, 1993).

La observación de que la dopamina desempeña un papel decisivo en el aprendizaje incentivado y que este aprendizaje contribuye a la dependencia de la dro-

ga plantea la pregunta de cuál es el mecanismo mediante el que la dopamina modula los efectos que sobre la conducta provocan los estímulos que actúan como recompensa. Un paso en la identificación de este mecanismo consiste en valorar la contribución de los distintos subtipos de receptores dopaminérgicos al aprendizaje incentivado relacionado con la recompensa. Se ha descubierto que existen al menos cinco subtipos de receptores dopaminérgicos, denominados D_1 , D_2 ... D_5 . Según sus efectos sobre la enzima adenilato-ciclasa (estimulación o inhibición), se han clasificado en dos grupos, el grupo de los D_1 , que incluye D_1 y D_5 , y el grupo de los D_2 , que comprende los D_2 , D_3 y D_4 (Civelli y cols., 1993; Niznik y Van Tol, 1992; Sibley y cols., 1993). Actualmente existe una sólida evidencia de que los receptores del grupo D_1 están implicados en el aprendizaje incentivado (Beninger, 1999). Como este subtipo de receptores dopaminérgicos activa la producción del segundo mensajero, adenosín 3'-5' monofosfato cíclico (AMPC), que a su vez activa la proteína-quinasa dependiente de AMPC, se deduce que esta vía de segundos mensajeros podría participar en el aprendizaje incentivado. Los posibles mecanismos de esta participación se abordan en otras publicaciones (Beninger y Miller, 1998; Nestler y Aghajanian, 1997). Véase también el capítulo 9 de Palomo cols., sobre los receptores D_3 en relación con la adicción.

El capítulo 13 de Oglesby presenta una teoría cuidadosamente argumentada acerca de que el desarrollo de tolerancia a los efectos subjetivos de psicoestimulantes como la anfetamina y la cocaína puede considerarse como la base de la dependencia a las drogas. Los efectos subjetivos de una droga pueden evaluarse de forma experimental en animales mediante los paradigmas de discriminación y autoadministración de la droga. Oglesby revisa aquellos estudios que demuestran que, tras la exposición crónica a anfetamina o cocaína, la curva dosis-efecto para la discriminación y autoadministración de la droga está desplazada a la derecha, lo que indica la aparición de tolerancia. Este autor examina los mecanismos monoaminérgicos de esta tolerancia mediante una prueba de provocación con apomorfina. Este ingenioso enfoque revela que la base de la tolerancia a cocaína es postsináptica. Sin embargo, estudios de microdiálisis también implican mecanismos presinápticos. Finalmente, Oglesby discute la posibilidad de que la tolerancia a cocaína esté regulada por cambios en el sistema de las dinorfinas del estriado. Este capítulo representa un buen ejemplo de la investigación continuada que se está realizando sobre el papel de la dopamina en la dependencia a drogas y de la identificación de sus interacciones con otros sistemas de neurotransmisores y neuromoduladores en este fenómeno.

El capítulo 4 de Casas y cols., ofrece datos experimentales originales que estudian los efectos prodopaminérgicos de las metilxantinas (cafeína, teofilina). Así, por ejemplo, las metilxantinas producen un aumento de la conducta de locomoción y tienen propiedades gratificantes (de hecho la cafeína es probablemente el estimulante más extendido). En estudios experimentales en el laboratorio, Casas y cols. demuestran la similitud entre los efectos de los agonistas dopaminérgicos y las metilxantinas. El efecto prodopaminérgico se conseguiría a través de los receptores postsinápticos. Casas y cols. han utilizado el modelo de lesión nigroestriatal por 6OH dopamina tanto bilateral como unilateral, demostrando la capacidad pro-

dopaminérgica de las metilxantinas sobre la actividad dependiente de los receptores postsinápticos (hipersensibles tras la lesión por 6OH dopamina). Así, por ejemplo, describen como la teofilina revierte la afagia y la adipsia, inducidas en la lesión bilateral, de manera parecida al quinpirole (D2/D3).

Los autores examinan el potencial terapéutico de las metilxantinas en patologías asociadas a disfunción dopaminérgica cerebral. En estudios en pacientes de Parkinson los resultados han sido poco concluyentes, atribuido por Casas y cols., al desarrollo rápido de tolerancia a las metilxantinas que parece estar mediado por el sistema colinérgico según se desprende de las investigaciones descritas. En estos experimentos encuentran que la tolerancia a la cafeína se puede revertir con antagonistas colinérgicos. De esta manera se abriría una posibilidad de aplicación clínica utilizando las metilxantinas combinadas con tratamiento anticolinérgico.

Finalmente, Casas y cols. analizan en profundidad los posibles mecanismos que subyacen a los efectos de las metilxantinas. Además del sistema colinérgico referido, intervendrían mecanismos glutamatérgicos y gabaérgicos, y en especial revisan la acción de la adenosina como neurotransmisor y en interacción con los receptores dopaminérgicos D1 y D2 – las metilxantinas actuarían como antagonistas de los receptores adenosínicos.

1.3. Acetilcolina y dependencia a sustancias: nicotina y etanol

Nicotina y etanol son dos de las sustancias de abuso más consumidas en todo el mundo. En los últimos años se ha descubierto que la dopamina está implicada en las propiedades de recompensa de ambas sustancias. Así, estudios mediante diálisis han demostrado que la dopamina del núcleo accumbens aumenta tras la administración de dopamina (Di Chiara, 1995) y etanol (Di Chiara e Imperato, 1988). Además, se ha descrito que la dopamina produce una preferencia de lugar que es bloqueada por un antagonista de receptores dopaminérgicos (Acquas y cols., 1989) y que lesionando el núcleo accumbens mediante 6-hidroxidopamina se disminuye la ingesta de etanol en ratas (Rassnick y cols., 1993). Estos hallazgos representan una sólida evidencia de que la dopamina está implicada en las propiedades de recompensa de la nicotina y el etanol (Di Chiara, 1995). Los mecanismos subyacentes a las acciones de estas sustancias sobre la neurotransmisión dopaminérgica son distintos (Koob y Le Moal, 1997). Sin embargo, ambos podrían implicar al sistema colinérgico.

El capítulo 5 de Henningfield y Fant nos introduce en la amarga realidad de la adicción a la nicotina y su impacto sobre la salud y economía de todo el mundo, y aborda en profundidad la epidemiología y las bases fisiopatológicas de la dependencia al tabaco. La magnitud de la situación se refleja en la estimación de que 500 millones de personas en todo el mundo, fumadores en la actualidad, morirán a consecuencia del consumo de tabaco. Este capítulo revisa la tolerancia, dependencia y recompensa de la nicotina. En su última parte se centra en el vehículo (el cigarrillo) y en los problemas que plantea para el desarrollo de tratamientos farmacológicos eficaces contra la adicción. En conjunto, este capítulo proporciona

un gran caudal de información sobre las implicaciones políticas y sanitarias de la adicción a la nicotina y la necesidad de que las resoluciones adoptadas se guíen por los hallazgos obtenidos en la investigación básica.

El capítulo 7, de Engel y colaboradores, resulta particularmente interesante y apropiado para este libro, pues se centra en las interacciones entre etanol y nicotina. Los autores comienzan revisando la evidencia (en parte ya mencionada) surgida de estudios con animales y seres humanos que implica a la dopamina en los efectos de recompensa del etanol. A continuación revisan las pruebas obtenidas en distintos estudios que relacionan los efectos del etanol con un aumento de la capacidad de respuesta del receptor colinérgico nicotínico; esta acción del etanol conduce a un aumento de la activación del sistema dopaminérgico mesolímbico, cuyos cuerpos celulares (situados en el área tegmental ventral) poseen receptores colinérgicos nicotínicos. Los hallazgos que apoyan esta teoría incluyen el descubrimiento de que los antagonistas de receptores nicotínicos disminuyen la ingesta de etanol (Blomqvist y cols., 1996). Como se mencionó anteriormente, existe una sólida evidencia (a partir de estudios realizados con microdiálisis) de que el etanol aumenta la liberación de dopamina en el núcleo accumbens; esta acción es asimismo bloqueada por antagonistas de receptores nicotínicos (Blomqvist y cols., 1993). Distintos hallazgos proporcionan pruebas fiables de que el etanol actúa como recompensa activando el sistema dopaminérgico mesolímbico, y que esto se produce a través de la activación de receptores colinérgicos nicotínicos.

En la última parte del capítulo 7, Engel y sus colaboradores presentan los datos que prueban que el lugar donde actúa el etanol para modificar la efectividad del receptor nicotínico, y por tanto la actividad de las neuronas dopaminérgicas, es el área tegmental ventral y no el núcleo accumbens. Así pues, si se inyecta mecamilamina (antagonista nicotínico) en el área tegmental ventral, pero no en el núcleo accumbens, disminuye la ingesta de etanol; en estudios de microdiálisis se observa asimismo un descenso de la liberación de dopamina inducida por etanol en el núcleo accumbens. Otros estudios evalúan la sensibilización cruzada entre nicotina y etanol. El compendio de resultados presentado en este capítulo proporciona un valioso conocimiento de la interacción de etanol y nicotina entre sí y con el sistema dopaminérgico, que es útil para comenzar a entender la excesiva dependencia observada para estas sustancias.

El capítulo 6 de Rubio y colaboradores presenta una actualización y un enfoque novedoso del concepto de "pérdida de control" (Jellinek, 1960). Durante mucho tiempo asociado al tipo de alcoholismo denominado gamma y relacionado con el consumo abusivo del fin de semana. Como oponente se identificaba el tipo delta, con incapacidad para permanecer abstinentemente y asociado al alcoholismo en los países mediterráneos. En el capítulo se revisa la evolución del fenómeno "pérdida de control" y los mecanismos de "sensibilización" que subyacen al "ansia de seguir bebiendo que supone la característica clínica de la pérdida de control" y su relación con los circuitos dopaminérgicos y opioidérgicos implicados en los mecanismos neurobiológicos de la adicción y recompensa; sin olvidar los aspectos motivacionales de la conducta (Toates, 1989; Stewart y cols., 1984). Para ello se analizan las aportaciones que realizan diferentes autores a la conceptualización del concep-

to (Santo-Domingo y Llopis, 1963; Guilligan y cols., 1988; Babor y cols., 1992a; Clo-ninger y cols., 1988) y a su ubicación como una o varias dimensiones (Khaler y cols., 1995; Anton y cols., 1996; Rubio y cols., –en prensa–; Modell y cols., 1990).

Seguidamente, los autores desarrollan la perspectiva neurobiológica de la pérdida de control y su relación con la adaptación neuronal al alcohol (Jellinek, 1960), la disfunción de la vía fronto-estriado-pálido-tálamo-frontal (Modell y cols., 1990) y con los opioides endógenos (Lewis y June, 1990; Ulm, Volpicelli y Volpicelli, 1995). Tal como revisamos anteriormente, existen pruebas de que la activación del sistema dopaminérgico mesolímbico es muy importante para la recompensa producida por el etanol. La alteración del sistema hedónico (Koob y Le Moal, 1997) estaría relacionada con dos mecanismos: sensibilización y contradaptación que mediante una espiral de continuas adaptaciones y contradaptaciones generan dis-trés en el sistema de regulación hedónica.

Para estos autores la pérdida de control no es una característica tipológica y estaría basado en la sensibilización del incentivo. Mantienen la diferenciación de este concepto “ansia de seguir bebiendo” respecto del fenómeno “deseo de beber”. El primero aparece durante el consumo y relacionado con la vía mesotelencefálica dopaminérgica. El segundo fenómeno aparece antes de beber y más relacionado con la abstinencia y vías corticolímbicas noradrenérgicas, glutamatérgicas y serotoninérgicas. Estos planteamientos generan implicaciones terapéuticas diferentes para cada fenómeno: antagonistas opiáceos como la naltrexona y neurolépticos en el caso del “ansia de seguir bebiendo” y acamprosato o ISRS ante el “deseo de beber”. Igualmente, en el ámbito de la prevención podrían suponer la posibilidad de detectar diferentes riesgos ante el consumo alcohólico. La hipótesis es consistente con el fenómeno equivalente observado en dependencias como la de la cocaína, nicotina, ludopatía y bulimia nerviosa, de grandes cantidades de consumo en un breve periodo de tiempo.

1.4. Glutamato y dependencia a sustancias

El sistema glutamatérgico podría estar implicado en la dependencia a sustancias: esta relación se puede entender por la existencia teórica de interacciones entre los neurotransmisores, que subyacen al aprendizaje incentivado. Así pues, se ha propuesto que la dopamina es capaz de producir este tipo de aprendizaje modificando la efectividad de sinapsis glutamatérgicas en el estriado, incluyendo el núcleo accumbens (Wickens, 1990; Kelley, 1999; Wang y McGinty, 1999). La idea fundamental es que, a medida que el animal encuentra distintos estímulos ambientales, se activan diferentes subconjuntos de sinapsis glutamatérgicas corticoestriatales. Cuando encuentra un estímulo-recompensa se produce un pico de actividad en las neuronas dopaminérgicas (Schultz y cols., 1997; Schultz, 1997, 1998). Se ha propuesto que el incremento momentáneo de las concentraciones sinápticas de dopamina provocado por este pico produce modificaciones de la efectividad de las sinapsis glutamatérgicas que se mostraban más activas antes de ese momento (Miller y cols., 1990; Wickens, 1990). El resultado final es que los estímulos presentes justo

antes de que aparezca la recompensa se convierten en incentivos, presentando fuertes conexiones con eferencias estriatales que a su vez conducen a la producción de respuestas de acercamiento, entre otras respuestas motoras (Beninger, 1993). Así pues, el glutamato podría estar implicado en el aprendizaje incentivado; en la medida que el aprendizaje incentivado esté implicado en la dependencia a sustancias, como se argumentó anteriormente, el glutamato también podría estar implicado en la dependencia a sustancias.

Hay que destacar que las proyecciones glutamatérgicas son masivas en el cerebro: se encuentran en numerosos lugares, además de en el estriado (Nieuwenhuys, 1985). Así pues, aunque agentes glutamatérgicos puedan provocar recompensa y dependencia, no sería posible atribuir sus efectos a la acción que ejercen sobre el estriado tras ser administrados sistémicamente. La misión de futuros estudios será determinar con precisión el lugar de acción en el cerebro de las sustancias de abuso glutamatérgicas, mediante el empleo de infusiones locales y experimentos con microdiálisis.

El capítulo 3 de Balster, revisa el papel de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) del glutamato en las acciones de las drogas de abuso. Los receptores NMDA constituyen uno de los subtipos de receptores glutamatérgicos. El capítulo comienza enumerando algunos de los trastornos en los que posiblemente esté implicada una disfunción de los receptores NMDA. Seguidamente, Balster revisa algunas de las pruebas que apuntan hacia la contribución de los receptores NMDA en la plasticidad neuronal y conductual. Por ejemplo, algunos hallazgos demuestran que los receptores NMDA participan en el desarrollo morfológico de neuronas durante la ontogénesis del sistema nervioso (Brewer y Cotman, 1989). Otros estudios involucran a los receptores NMDA en el aprendizaje y la memoria: parece ser que la potenciación a largo plazo (un modelo de neuroplasticidad dependiente de actividad) requiere la integridad funcional de los receptores NMDA, y distintos estudios demuestran que los antagonistas NMDA dificultan el aprendizaje, por ejemplo, en el laberinto acuático (Morris, 1989; Morris y cols., 1986). Así pues, los receptores NMDA parecen jugar un importante papel en la neuroplasticidad.

Balster sugiere que determinados cambios adaptativos, como son la sensibilización, tolerancia y dependencia a los efectos de drogas de abuso (cambios que se han implicado en la aparición de dependencia; véase el capítulo 13, de Oglesby) se pueden considerar como ejemplos de neuroplasticidad en los que estaría implicado el aprendizaje. Todos estos procesos son influenciados por antagonistas NMDA, lo que involucra aún más a los receptores NMDA en el aprendizaje que subyace a la dependencia a sustancias. Así pues, los antagonistas NMDA disminuyen el desarrollo de sensibilización a la cocaína, anfetamina, morfina y nicotina. Estudios adicionales apuntan al estriado como el probable lugar donde se produce la interacción entre el glutamato y la dopamina que regula las mencionadas modificaciones plásticas (véase Kalivas y cols., 1999). Estos hallazgos son consistentes con el modelo de Wickens (1990), quien propone que en ciertos tipos de aprendizaje la dopamina provoca cambios en la efectividad sináptica glutamatérgica en el estriado (cf., Kelley, 1990; Wang y McGinty, 1999).

A continuación, el capítulo 3 describe los distintos lugares del receptor NMDA donde pueden actuar los antagonistas y revisa los efectos conductuales de distin-

tos agentes que, según se sabe, actúan de forma relativamente selectiva en uno de esos lugares o bien afectan a la neurotransmisión glutamatérgica mediante algún otro mecanismo. Para la sección de dependencia de drogas de este libro resulta particularmente relevante la observación de que la fenilciclidina (PCP), un bloqueante de canales NMDA, y otros agentes con mecanismos de actuación parecidos, son drogas de abuso. Así por ejemplo, los monos se autoadministran PCP (Beardsley y cols., 1990). Por otra parte, los antagonistas competitivos del receptor NMDA no suelen tener las mismas propiedades que los bloqueantes de canal. Balster concluye con la sugerencia de que tal vez sea posible desarrollar terapias farmacológicas eficaces para el tratamiento del abuso de sustancias empleando antagonistas NMDA que bloqueen la aparición de sensibilización, tolerancia y dependencia, pero que no posean ningún potencial de abuso por sí mismos. Este capítulo nos proporciona otro ejemplo más de las importantes interacciones entre distintos sistemas de neurotransmisores que subyacen a la dependencia a sustancias.

1.5. Opiáceos y dependencia a sustancias

Distintos estudios neurofarmacológicos han puesto de manifiesto que los opiáceos provocan procesos de recompensa tanto dependientes de dopamina como independientes de este neurotransmisor (Koob y Le Moal, 1997). Wise y Rompre (1989) revisan en detalle los datos que apoyan esta conclusión. El hecho de que la administración de morfina en el área tegmental ventral aumente los efectos de recompensa producidos por la estimulación eléctrica cerebral (Broekkamp y cols., 1976), los animales se autoadministran esta sustancia (Bozarth y Wise, 1981), la morfina produzca preferencia de lugar (Phillips y LePaine, 1980) y aumente la liberación de dopamina en el núcleo accumbens, según estudios de microdiálisis (Wise y Bozarth, 1987), son otros datos que respaldan la implicación dopaminérgica en la recompensa producida por opiáceos. Asimismo, la autoadministración de heroína aumenta compensatoriamente tras la inyección de un antagonista de receptores dopaminérgicos del grupo de D_1 (Wise y Rompre, 1989). Todos estos hallazgos apoyan la implicación del sistema dopaminérgico mesolímbico en la recompensa provocada por opiáceos.

Otros descubrimientos demuestran que los opiáceos también poseen efectos de recompensa cuando se inyectan en otros lugares distintos del área tegmental ventral. Así pues, se ha reportado autoadministración de opiáceos directamente en el núcleo accumbens (Goeders y cols., 1984; Olds, 1982) y que inyecciones de morfina intra-accumbens producen preferencia de lugar condicionada (van der Kooy y cols., 1982). La inyección de un antagonista opiáceo en el núcleo accumbens aumentaba la tasa de autoadministración de heroína, lo que sugiere una atenuación de la recompensa producida por esta sustancia (Vaccarino y cols., 1985). La consiguiente observación de que lesiones selectivas del núcleo accumbens o de las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral apenas modificaban la autoadministración de heroína, aunque sí bloqueaban la de cocaína (Pettit y cols.,

1984) proporciona una sólida evidencia de que los efectos de recompensa que poseen los opiáceos son independientes del sistema dopaminérgico. Estos descubrimientos sugieren que los opiáceos en el *accumbens* actúan en la vías dopaminérgicas de recompensa posteriormente a lo que lo hace la dopamina.

Jiménez Arriero y cols. (1999) señalan que la capacidad que posee el etanol de aumentar los niveles de dopamina en el núcleo *accumbens* requiere la existencia de actividad opioide endógena (Benjamin y cols., 1993; Widdowson y Holman, 1992) y que los antagonistas opioides disminuyen la autoadministración de etanol en ratas y monos (Altshuler y cols., 1980). Por otra parte, se ha demostrado que el etanol estimula la liberación de opioides en el cerebro (Patel y Pocho-rechy, 1989). Por lo tanto, parece que los opioides endógenos regulan los efectos del etanol sobre la dopamina y, a su vez, sobre la recompensa.

Debería ser posible conciliar los efectos reguladores de los opioides sobre la liberación de dopamina y la recompensa producida por el etanol con los efectos reguladores de los receptores colinérgicos nicotínicos sobre la liberación de dopamina y la recompensa producida por el etanol. La función de los receptores nicotínicos se aborda en la anterior sección "Acetilcolina y dependencia a sustancias: nicotina y etanol". Jiménez-Arriero y cols. (1999) proporcionan los medios para conciliar estos diferentes mecanismos. Así, los opioides liberados por el etanol actúan en el área tegmental ventral incrementando la síntesis y liberación de dopamina en las neuronas dopaminérgicas mesolímbicas. Además, los opioides liberados por el etanol en el núcleo *accumbens* actúan de forma sinérgica con la dopamina en las células diana para este neurotransmisor en el *accumbens*. Por consiguiente, parece ser que tanto los receptores nicotínicos como los opioides del área tegmental ventral participan en la liberación de dopamina provocada por el etanol en el *accumbens*. La acción dual de los opioides en el área tegmental ventral y en el *accumbens* resulta asimismo coherente con el doble mecanismo de recompensa de los opiáceos, dependiente e independiente de la dopamina, mencionado anteriormente.

1.6. Cannabinoides y dependencia a sustancias

Uno de los descubrimientos más emocionantes de la neurociencia en los últimos años ha sido la identificación de ligandos endógenos de los receptores cannabinoides. Así se han identificado la anandamida (Devane y cols., 1992) y el 2-araquidonil glicerol (Mechoulam y cols., 1995) en el cerebro y/o intestino, siendo capaces de desplazar la unión de cannabinoides a las membranas sinaptosomales y mimetizar los efectos de psicotropos cannabinoides ya conocidos sobre las contracciones provocadas eléctricamente en preparaciones de músculo de ratón. Estudios recientes han demostrado que la anandamida puede producir alteraciones de la memoria similares a los observados con sustancias cannabinoides exógenas como el Δ -9-tetrahidrocannabinol, el principio activo de la marihuana (Mallet y Beninger, 1995); estas alteraciones de la memoria se revierten con el antagonista cannabinoide SR 141716A (Mallet y Beninger, 1998a). Como el consumo de cannabis

está muy extendido, resultará muy interesante conocer más datos sobre la relación entre los cannabinoides endógenos y otros sistemas de neurotransmisores y neuromoduladores, especialmente el sistema dopaminérgico, implicado en el mecanismo de muchas sustancias de abuso.

El capítulo de 10 de Ramos y cols. analiza estas interacciones desde la perspectiva del policonsumo. El planteamiento parte de la observación frecuente del policonsumo que debe responder a una búsqueda de efectos que no se obtienen con ninguna de las sustancias por separado. Los mecanismos que subyacen a los efectos de los cannabinoides serían el resultado de las interacciones entre las drogas utilizadas. Ramos y cols. estudian las interacciones entre el cannabis y alcohol, cocaína y opiáceos.

Parece ser que los cannabinoides actúan modulando la actividad de neuronas gabérgicas, que, a su vez, afectan a la actividad neuronal dopaminérgica (Navarro y cols., 1999). Así, los cannabinoides sistémicos producen un pequeño aumento de la liberación de dopamina en el estriado, probablemente inhibiendo la liberación del GABA en aferencias de células dopaminérgicas (Ng Cheong Ton y cols., 1988). De forma parecida, los cannabinoides sistémicos aumentaban la liberación de dopamina en el núcleo accumbens. Navarro y cols. (1999) plantean la posibilidad de que el mecanismo de esta acción sea la liberación de glucocorticoides inducida por los cannabinoides y la consiguiente acción de los primeros sobre las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral. Aunque existen algunas pruebas indirectas que apoyan esta hipótesis, es preciso realizar más trabajos en este campo.

En el caso de los opiáceos, éstos comparten acciones farmacológicas con los cannabinoides, por ejemplo en su potencial analgésico, lo cual puede ser de utilidad en la clínica. El delta-9-tetrahidrocannabinol, que atenúa los síntomas de abstinencia a opiáceos, cuando es administrado perinatalmente, provoca en las ratas un síndrome de abstinencia en respuesta a Naloxana (Vela y cols., 1995). En el caso del alcohol existiría una tolerancia cruzada con el cannabis. El consumo crónico del alcohol disminuye primero y luego aumenta la formación de anandamida y por tanto de los receptores cannabinoides. Finalmente, las interacciones con alcohol se producirían a través de sistemas GABA, colinérgicos y glutamatérgicos. Las interacciones con la cocaína se realizarían a través del sistema dopaminérgico. De hecho el cannabis tiene un efecto importante sobre la síntesis y degradación de la dopamina y otras neuroaminas (véase también el capítulo 9 de Palomo y cols.).

Hay que destacar que actualmente no existe ningún modelo animal bueno de recompensa con cannabinoides. En la mayoría de los estudios, los cannabinoides no provocan preferencia de lugar; de hecho provocan aversión (Mallet y Beninger, 1998b). Ningún estudio ha comunicado la autoadministración de cannabinoides en animales (véase Mansbach y cols., 1994) y la evaluación del posible aumento de la respuesta de la recompensa por estimulación cerebral ha arrojado resultados equívocos (véase Mallet y Beninger, 1998). Éstos resultan confusos si se comparan con los hallazgos, anteriormente revisados, de que los cannabinoides (igual que otras sustancias de abuso) aumentan la liberación de dopamina en el núcleo accumbens. La misión de futuras investigaciones debe ser identificar los mecanis-

mos subyacentes a la recompensa de los cannabinoides y validar los distintos hallazgos poniendo de manifiesto bajo qué circunstancias los animales pueden autoadministrarse esta sustancia de abuso tan extendida.

Palomo y cols. (capítulo 9) establecen un puente integrador de la investigación básica y los síntomas clínicos haciendo especial hincapié en la relación cannabis-esquizofrenia. Parten del modelo anfetamínico propuesto para estudiar la hipótesis de la constricción dopaminérgica de la esquizofrenia (Ashcroft y cols., 1981) cuya relevancia clínica fue propuesta experimentalmente por Palomo y cols., 1985. En este modelo observan cómo los efectos que el tratamiento agudo y crónico con delta-9-tetrahidrocannabinol a diferentes dosis concuerdan con el modelo propuesto. Así, el delta-9-tetrahidrocannabinol produciría fenómenos de tolerancia, hiposensibilidad e hipersensibilidad en respuesta a la anfetamina, dando lugar a una constricción de los límites de tolerancia para la dopamina, modificando los umbrales de su estimulación. Utilizando un diseño sencillo, los autores realizan una aproximación experimental a los fenómenos clínicos del desarrollo de tolerancia al cannabis, el riesgo incrementado de psicosis esquizofreniforme, las diferentes respuestas agudas o crónicas y según la dosis empleada, etc.

Al final del capítulo, Palomo y colaboradores ensayan una aproximación integradora que reuniendo los datos conocidos sobre los efectos conductuales y neuroquímicos del cannabis, permitiría entender cómo se pueden derivar los fenómenos clínicos conocidos. Siguiendo en esta línea especulativa, los autores proponen que el síndrome amotivacional podría tener una función protectora frente a la psicosis. Se trataría de un síndrome de síntomas “negativos” para evitar los síntomas “positivos”.

1.7. Tratamientos

El capítulo 15 de San y Arranz es imprescindible en un libro dirigido fundamentalmente a clínicos. San y Arranz nos ofrecen un estudio detallado de los diferentes tratamientos disponibles para los problemas de adicción al alcohol, nicotina y cocaína. San y Arranz examinan de una manera práctica las estrategias utilizadas. Entre éstas existen algunas como los antidepresivos, que coinciden para todas las adicciones contempladas. Así sucede en el caso de los fármacos antidepresivos tricíclicos y en especial de los inhibidores específicos de la recaptación de serotonina. En el caso de la nicotina y del alcohol se utilizan también agonistas 5HT y antagonistas 5HT₂ y 5HT₃ serotoninérgicos. Los IMAO, se utilizan tanto en la adicción nicotínica como en la cocaínica y el bupropion fundamentalmente para la nicotina. Los fármacos eutimizantes son utilizados en el alcoholismo y en la adicción a cocaína. En general se trata de estrategias que actúan sobre los sistemas implicados en los mecanismos de la drogadicción: activación de los sistemas dopaminérgicos de recompensa (agonistas dopaminérgicos, estimulantes o bupropion) o antagonistas en el sistema opioide (agonistas también en el caso de la cocaína). En el caso del alcohol un tratamiento clásico aún vigente es el de los interdictores, que actuarían como aversivos y en el caso

de la nicotina se utiliza la propia nicotina (parches, etc.) pero también los antagonistas nicotínicos.

En el caso de la dependencia de alcohol, San y Arranz (capítulo 15) analizan especialmente los tratamientos con resultados mejor avalados: interdictores, ISRS, antagonistas opioides (naltrexona) y antagonistas glutamatérgicos (acamproxato). En el caso de los interdictores, y a pesar de la antigüedad de su utilización, no existen estudios metodológicamente adecuados. Los ISRS parecen ser eficaces para la dependencia alcohólica pese a algunos estudios contradictorios. Estos son fármacos antidepresivos y útiles en el control de impulsos lo que puede contribuir a su eficacia. También son eficaces en la dependencia a la cocaína. Los antagonistas opioides (naltrexona) son eficaces en el alcoholismo (Jiménez Arriero y cols., 1999) y en la adicción a cocaína, pero no de manera consistente en la adicción al tabaco. Su eficacia se incrementa notablemente combinados con psicoterapia de apoyo mejor que con otras psicoterapias más formales. El acamproxato, antagonista glutamatérgico bien estudiado en el alcoholismo, también ha demostrado eficacia aunque la población de respondedores puede ser parcialmente diferente que la que responde a la naltrexona. La busperidona (agonista 5HT_{1A}) puede ser interesante en la ansiedad asociada. Los antagonistas 5HT₂ y 5HT₃ pese al interés despertado por su interacción con la dopamina, los resultados son confusos en la dependencia al alcohol y cocaína, y sin utilidad en el caso de la nicotina. Los antidepresivos tricíclicos tienen poca utilidad en la dependencia a alcohol o cocaína pero sí en el caso del tabaco, aunque en este caso es mucho más eficaz el bupropión, antidepresivo con un efecto importante dopaminérgico. Los agonistas dopaminérgicos plantean un interés conceptual al poder resolver un presunto déficit dopaminérgico en las drogodependencias, sin embargo los resultados son escasos.

En el caso de la nicotina, además de las menciones anteriores, se hace especial referencia a los tratamientos de sustitución, analizándose los diferentes métodos y su utilidad relativa. Los antagonistas nicotínicos no han demostrado eficacia. Si han demostrado eficacia parcial los antidepresivos, pero el fármaco mejor estudiado y más prometedor por su eficacia es el bupropión, antidepresivo atípico con actividad dopaminérgica importante. Como segunda elección para pacientes que no quieran o no puedan recibir tratamiento sustitutivo o con bupropión, se puede utilizar el agonista adrenérgico α_2 clonidina.

En los problemas por abuso de sustancias, el capítulo de San y Arranz evalúa la combinación de psicoterapia y farmacoterapia y propone, en cualquier caso, un tratamiento personalizado que permita una actuación racional sobre diferentes receptores.

1.8. Efectos neurotóxicos de las sustancias de abuso y el dilema regulador

Ya ha pasado más de una década desde que Deborah Barnes (1989) publicó en *Science* el artículo titulado "La neurotoxicidad provoca un dilema regulador", que contenía dos preguntas fundamentales:

1. ¿Qué significa exactamente la frase “neurotoxicidad de las drogas”?
2. ¿Cuáles son los criterios adecuados? ¿Cómo se obtuvieron? ¿Ofrecerán un *motivo disuasorio* para aquellos individuos (potencialmente) vulnerables?

En ese artículo se evalúan la neurotoxicidad cerebral y las aparentes funciones sociales de distintos compuestos: fenfluramina (cf. Kleven y Seiden, 1989), metilfenidato (Luthman y cols., 1989), 3,4-metilenodioximetanfetamina (éxtasis, MDMA, Green y cols., 1995; Liester y cols., 1992) y 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP, Ballard y cols., 1985; Langston y Ballard, 1984), que en su día fue un contaminante de la droga conocida como “heroína sintética”. Se intentó realizar un análisis riguroso y global de las técnicas cuyas aplicaciones, según se presumía, regían la deducción de conceptos como el de la neurotoxicidad, así como de las estrategias adecuadas para el manejo de multitud de problemas asociados con la neurotoxicidad de las sustancias de abuso. Varios artículos de este número especial ofrecían distintas perspectivas sobre la cuestión, dependiendo del grado y alcance del consumo, así como estrategias para su manejo asociados con el compuesto (o compuestos) investigado. A nivel general, los procesos fisiológicos subyacentes a la influencia del estrés sobre los sistemas de recompensa ofrecen un primer escalón para estudiar la neurotoxicidad (Piazza y Le Moal, 1997, 1998; Piazza y cols., 1996). Como se esboza en los siguientes párrafos, varios capítulos de este libro sugieren respuestas a las importantes preguntas de Barnes.

El concepto de “neurotoxicidad funcional” parece ser especialmente relevante para la petición de Barnes de una definición de neurotoxicidad como requisito para resolver “el dilema regulador”. Weiss y Koob (capítulo 2) ofrecen algunas respuestas a esta cuestión. La “neurotoxicidad funcional” del abuso de sustancias proporciona una estrecha vía descendente de crecientes posibilidades neurodegenerativas, como se demuestra por la vulnerabilidad a la recaída y dependencia persistente; se considera que el abuso crónico de sustancias provoca disfunciones duraderas (quizás permanentes), posiblemente concomitantes con alteraciones neuroquímicas cerebrales, que están asociadas con las vías cerebrales de recompensa. Weiss y Koob (capítulo 2) describen una *macroestructura* situada en el prosencéfalo basal, a la que denominan “amígdala extendida” (Heimer y Alheid, 1991), compuesta por partes del núcleo accumbens y la amígdala y los efectos de distintos sistemas de neurotransmisores que implican a la dopamina, péptidos opioides, serotonina, GABA y glutamato. Éstos son los “elementos clave” que modulan las acciones de refuerzo agudas de las sustancias consumidas. En la reflexión sobre “neurotoxicidad funcional” puede ser útil tener en cuenta el concepto de plasticidad, aquí en sus consecuencias más perjudiciales, en especial para abordar los fenómenos de tolerancia y sensibilización a la sustancia.

El estrés sufrido en la etapa perinatal, provocado por distintas complicaciones obstétricas y/o malestar maternal, exige un papel protagonista entre las distintas alternativas que pueden instigar las perjudiciales cascadas de “plasticidad neurodegenerativa”. Koehl y cols. (en prensa) avanzan por este camino proponiendo que diversos acontecimientos vitales muy tempranos, aparentemente benignos y transitorios, podrían ser elementos causales de alteraciones durade-

ras (una vez más) en el cerebro y de su expresión funcional. Así, por ejemplo, en una mujer embarazada el estrés provoca la liberación del factor liberador de corticotropina (CRH) en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, que se traduce en un aumento de la concentración de los corticosteroides circulantes. El aumento prenatal de corticosteroides afecta adversamente el desarrollo cerebral, especialmente en el hipocampo: en etapas posteriores de la vida se ha encontrado que esta acción perjudicial se pone de manifiesto en déficit conductuales y cognitivos. Factores ambientales como las sustancias de abuso o la exposición a agentes químicos podrían contribuir al marco de referencia etiológico de alteraciones neurodegenerativas y neuropsiquiátricas que aparecen a lo largo de la vida. Le Moal y Simon (1991) demostraron que diversos procedimientos inductores de estrés podrían ser los responsables de alteraciones conductuales y modificaciones de la actividad de sistemas dopaminérgicos, como, por ejemplo, la respuesta a psicoestimulantes. Es tentador asignar un papel a la aparente "neurotoxicidad funcional" en la posterior vulnerabilidad al abuso de sustancias que se engloba en el enfoque propuesto por Koehl y cols., pero aún queda por confirmar si este constructo ejerce su acción en el estadio perinatal, en distintos momentos de la vida posterior, o bien en ambos.

El trabajo de Koehl y cols. (en prensa) proporciona un marco de referencia razonable, y sin duda inevitable, para los siguientes trabajos, que investigan los efectos de la exposición prenatal a la cocaína (Planeta y cols., en prensa y Harvey y cols., capítulo 14). Planeta y cols., han empleado ratones para llevar a cabo el análisis e identificación de factores genéticos, intrauterinos y ambientales postnatales que contribuyen a las alteraciones de la conducta y de las respuestas neuroquímicas a estresantes inducidas por exposición prenatal a la cocaína. Según este modelo, durante la gestación se administraron dosis altas (40 mg/kg) o bajas (20 mg/kg) de cocaína, sufriendo así las crías una exposición intrauterina, mientras que otros factores (como la dieta) se mantuvieron invariables. Los autores desarrollaron un procedimiento (congelamiento tras choque plantar) que habitualmente provoca un alto grado de inmovilidad en ratones, y demostraron que los adultos expuestos intrauterinamente a la cocaína mostraban una inmovilidad menos duradera (congelamiento) después de recibir la descarga eléctrica. Sin embargo, los autores constatan la disociación encontrada entre los resultados de las pruebas conductuales y el análisis neuroquímico, en el que dicha respuesta conductual atenuada no se acompañaba de alteraciones en la respuesta de la corticosterona, cuya concentración permanecía invariable incluso después de un estrés más prolongado (inducido por la inmovilidad) en ratones expuestos a la cocaína.

Harvey y cols. (capítulo 14) describen los resultados de un modelo de exposición intrauterina a la cocaína en conejos, que emplea inyecciones intravenosas (4 mg/kg dos veces al día), diseñado para asemejarse a la farmacocinética del consumo humano de cocaína en forma de *crack*. Esta dosis de cocaína no ejercía ningún efecto sobre la ganancia de peso de las madres gestantes, duración de la gestación, tamaño de la camada, peso corporal ni otras características físicas de las crías. Sin embargo, en la camada expuesta se encontraron varias alteraciones cerebrales:

1. Deficiencia permanente en la transducción de la señal por medio de receptores dopaminérgicos D_1 en el núcleo caudado, corteza frontal y cíngulo, atribuible a desacoplamiento entre el receptor y su proteína G α s asociada.
2. Anomalías morfológicas permanentes en la corteza cingulada anterior, asimismo relacionadas con el desacoplamiento del receptor D_1 y la consiguiente incapacidad de la dopamina para regular el crecimiento de las neuritas durante el desarrollo neuronal.

Las alteraciones en la corteza cingulada de las crías expuestas a cocaína se acompañaban de déficit en el aprendizaje atencional. Los autores creen que la pérdida selectiva de neurotransmisión relacionada con los D_1 en la corteza cingulada anterior impide la adecuada activación de neuronas GABA de las que depende la regulación inhibitoria para asegurar un funcionamiento correcto de los procesos de la atención. Teniendo en cuenta la gravedad de la realidad clínica (por ejemplo, Gingras y cols., 1992) y las ramificaciones para el dilema regulador, la creciente incidencia de trastornos del desarrollo debe servir para subrayar la tragedia de la neurotoxicidad perinatal “autoinfligida”, ilustrada por los estudios descritos.

Eriksson y cols. (capítulo 8) comunican los resultados obtenidos en una larga serie de investigaciones que surgen del concepto de “estirón del crecimiento cerebral”: éste puede definirse como un periodo perinatal crítico caracterizado por un rápido desarrollo del cerebro y del sistema nervioso central en muchas especies de mamíferos. El periodo del brote de crecimiento cerebral se asocia con una cascada multitudinaria (pero ordenada) de cambios neuroquímicos y neuroendocrinos que transforman el cerebro feto-natal en la estructura que posteriormente madurará hasta transformarse en cerebro adulto. Los autores han estudiado el intrincado desarrollo de los sistemas de transmisión colinérgica en roedores durante este crítico periodo neonatal mediante intervenciones con “agentes ambientales” (en términos de Koehl y colaboradores). Se detectó que la exposición a dosis bajas de tóxicos ambientales como la nicotina, los bifenilos policlorados y los difeniléteres polibromados durante el periodo del “estirón” cerebral provocaba cambios irreversibles en el funcionamiento y perfil de receptores nicotínicos del ratón adulto. Otras investigaciones (por ejemplo, Fredriksson y cols., 2000) proporcionan observaciones aún más precisas de estos cambios neonatales en los receptores nicotínicos, en términos de la “neurotoxicidad funcional” de Weiss y Koob. Así, tras la administración neonatal de nicotina a distintas dosis se encontraron importantes alteraciones, tanto en las conductas motoras espontáneas inducidas por etanol (relacionadas con la dosis) como en la preferencia a la ingesta de etanol. Estas alteraciones son paralelas a las provocadas por administración aguda/crónica de nicotina a animales adultos (Blomqvist y cols., 1992, 1993).

Aunque Seiden y cols. (capítulo 12) revisan la influencia de la temperatura sobre la toxicidad inducida por MDMA, y Ricaurte y McCann (capítulo 11) evalúan la relevancia clínica del abuso de MDMA, parecería que estos tratados sobre los mecanismos de acción de las anfetaminas sustituidas recogieran un despliegue de mecanismos de lesión y muerte neuronal frente a la disponibilidad de estrategias neuroprotectoras (Beal y cols., 2000). Ricaurte y McCann (capítulo 11) describen el “potencial neu-

rotóxico” que para el *homo sapiens* posee la amplia categoría de “anfetaminas sustituidas en el anillo”, entre las que se incluyen la MDMA, metanfetamina y fenfluramina. Está confirmado que producen lesión neurotóxica, cuyas consecuencias podrían ser permanentes tanto a nivel funcional como neuroquímico y morfológico, posiblemente con implicaciones neuropatológicas. Para nuestros propósitos, las pruebas fundamentales son las relacionadas con la evaluación metodológica del estado (funcional) de las neuronas serotoninérgicas en el cerebro humano *in vivo*. Estas pruebas proporcionan la batería técnica implícita al llamamiento de Barnes (1989) e incluyen análisis del líquido cefalorraquídeo, estudios con tomografía por emisión de positrones, y pruebas de estimulación farmacológica que evalúan:

1. La regulación de la secreción de prolactina, cortisol y hormona del crecimiento ejercida por el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal.
2. Su interacción con el L-triptófano (el MDMA provoca rápidamente una inhibición de la enzima triptófano hidroxilasa que se prolonga durante más de dos semanas, Schmidt y Taylor, 1987).
3. Los efectos agudos de la *m*-clorofenilpiperazina (*m*-CPP) sobre marcadores biológicos y experiencias subjetivas (por ejemplo, McCann y cols., 1999).
4. Evaluaciones cognitivas con pruebas neuropsiquiátricas estándar en consumidores de MDMA, incluyendo estudios del ciclo vigilia-sueño y mediciones de rasgos de personalidad que se consideran asociados a trastornos afectivos (Van Praag, 1999).

A este respecto, el reciente estudio de Gamma y cols. (2000) resulta muy interesante: estudiaron el EEG de reposo con ojos abiertos y cerrados, así como las consiguientes puntuaciones afectivas en 15 consumidores de MDMA (éxtasis) y 14 controles. La distribución intracerebral de la actividad neuroeléctrica, evaluada mediante tomografía electromagnética cerebral de baja resolución, puso de manifiesto aumentos globales de los ritmos ϕ , α_1 y $\beta_{2/3}$ durante las sesiones realizadas con los ojos abiertos, así como un aumento del ritmo α_2 en la región posterior derecha en consumidores de MDMA, comparados con los controles. Los consumidores de MDMA también mostraban mayores niveles de depresión, excitabilidad emocional y tendencia a la neurosis de angustia.

Por el contrario, Seiden y cols. (capítulo 12) mencionan y argumentan pruebas que apuntan hacia que tanto la metanfetamina como la MDMA resultan neurotóxicas para las terminaciones dopaminérgicas y/o serotoninérgicas del cerebro y sistema nervioso central; el resultado de esta acción se mide por la deplección de las concentraciones de neurotransmisores, pérdida de enzimas implicadas en la síntesis de neurotransmisores, disminución del número de transportadores de monoaminas y presencia de cambios morfológicos que sugieren la existencia de degeneración neuronal, ya sea durante la administración de la sustancia, o bien poco después. Los autores aplican la definición que Cavanagh (1995) asignó a la neurotoxicidad inducida por sustancias, que la describía como un cambio nocivo, estructural o funcional, causado por sustancias químicas o drogas en el sistema nervioso central. En particular, esta definición de neurotoxicidad se aplica a la lesión de axones y terminaciones axónicas cen-

trales que contienen monoaminas causada por la administración de derivados anfetamínicos, y postula que el efecto neurotóxico debería consistir en disminuciones duraderas de la concentración de los marcadores neuroquímicos, etc., como resumían Seiden y cols. (1995). Tanto la MDMA como su derivado N-desmetilado, la metilendioxfetanamina (MDA), al igual que la fenfluramina, ejercen su efecto neurotóxico de forma selectiva sobre neuronas serotoninérgicas, incluso tras una única dosis (Kleven y cols., 1989; Lew y cols., 1996; Schmidt y Taylor, 1987; Zacek y cols., 1990). Al evaluar la neurotoxicidad, es de crucial importancia tener en cuenta la relación entre la temperatura corporal y la neurotoxicidad provocada por sustancias. Generalmente, menor temperatura supone protección frente a la neurotoxicidad, mientras que, por el contrario, un aumento de temperatura exacerba la neurotoxicidad provocada por sustancias como la MDMA. La temperatura se puede bajar con distintos fármacos: antagonistas del receptor 5HT₂ (ritanserina, metiotepina, MDL 11939), inhibidores de la recaptación de 5HT (fluoxetina, citalopram), antagonistas de receptores dopaminérgicos (haloperidol), antagonistas de la liberación de dopamina (γ -butirolactona, alfa-metil-p-tirosina), compuestos que facilitan la acción del GABA (clorometiazol, pentobarbital), antagonistas del receptor del glutamato (dizocilpina [MK-801], dextrometorfano) y antioxidantes, pero también existen excepciones que se discuten en el texto. Tanto la temperatura corporal como la del ambiente están implicadas en la neurotoxicidad inducida por el consumo de sustancias de abuso; actualmente se está investigando la posible implicación de especies oxidantes reactivas.

Es cierto que han surgido numerosos avances técnicos y logros neurocientíficos a la estela del artículo de Barnes (1989), pero si éstos han clarificado o, por el contrario, ensombrecido, el "dilema regulador" entra de lleno en el terreno de la especulación. Los artículos sobre este tema han formulado tres instrumentos conceptuales, neurotoxicidad funcional, plasticidad neurodegenerativa y susceptibilidad neurotóxica, que deberían elucidar estos "dilemas reguladores" (a pesar de la complejidad de las innovaciones y del refinamiento técnicos) volviendo al punto de partida, la integridad del consumidor de sustancias y de aquel que no las consume.

Agradecimientos

RJB agradece la subvención económica del Natural Sciences and Engineering Research Council de Canadá. TA agradece la ayuda prestada por la Universidad de Carlstad, Suecia, durante su estancia de 12 meses (2000) como Profesor Invitado de Neurociencias. Gary Keller se ocupó de las tareas administrativas. Ánge Merchán colaboró en la preparación bibliográfica del manuscrito.

Bibliografía

- Acquas E, Carboni E, Leone P y Di Chiara G (1989) SCH 23390 blocks drug-conditioned place-preference and place-aversion: anhedonia (lack of reward) or apathy (lack of motivation) after dopamine receptor blockade? *Psychopharmacology* 99, 151-155.

- Altshuler HL, Phillips PE y Feinhandler DA (1980) Alteration of ethanol self-administration by naltrexone. *Life Sciences* 26, 679-688.
- Anton RF, Moak DH y Latham PK (1996) The obsessive compulsive drinking scale. A new method of assessing outcome in alcoholism treatment studies. *Archives of General Psychiatry* 53, 225-231.
- Ashcroft GW, Blackwood GW, Besson JAO, Palomo T y Waring HL (1981) Positive and negative schizophrenic symptoms and the role of dopamine. *British Journal of Psychiatry* 138, 268-269.
- Babor TF, Hofmann M, Del Boca F, et al. (1992a) Types of alcoholics I. *Archives of General Psychiatry* 49, 599-608.
- Ballard PA, Tetrad JW y Langston JW (1985) Permanent human parkinsonism due to 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP): seven cases. *Neurology* 35, 949-956.
- Barnes DM (1989) Neurotoxicity creates regulatory dilemma. *Science* 243, 29-30.
- Beal MF, Palomo T, Kostrzewa RM y Archer T (2000) Neuroprotective and neurorestorative strategies for neuronal injury. *Neurotoxicity Research*, in press.
- Beardsley PM, Hayes BA y Balster RL (1990) The self-administration of MK-801 can depend upon drug-reinforcement history and its discriminative stimulus properties are phencyclidine-like in rhesus monkeys. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 252, 953-959.
- Beninger RJ (1983) The role of dopamine in locomotor activity and learning. *Brain Research Reviews* 6, 173-196.
- Beninger RJ (1993) Role of D1 and D2 receptors in learning. En: *D1:D2 Dopamine Receptor Interactions: Neuroscience and Pharmacology* (Ed J Waddington), pp. 115-157. London: Academic Press.
- Beninger RJ (1999) Dopamine-second messenger interactions in reward-related learning. En: *Interactive Monoaminergic Disorders* (Eds T Palomo, RJ Beninger y T Archer), pp. 499-514. Madrid: Editorial Síntesis.
- Beninger RJ y Miller R (1998) Dopamine D1-like receptors and reward-related incentive learning. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 22, 335-345.
- Benjamin D, Grant ER y Phorecky L (1993) Naltrexone reverses ethanol-induced dopamine release in the nucleus accumbens in awake, freely moving rats. *Brain Research* 621, 137-140.
- Berridge KC y Robinson TE (1998) What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Research Reviews* 28, 309-369.
- Bindra D (1978) How adaptive behavior is produced: A perceptual-motivational alternative to response-reinforcement. *Behavioral and Brain Sciences* 1, 41-91.
- Blomqvist O, Engel JA, Nissbrandt H y Söderpalm B (1993) The mesolimbic dopamine-activating properties of ethanol are antagonized by mecamylamine. *European Journal of Pharmacology* 249, 207-213.
- Blomqvist O, Johnson DH, Engal JA y Söderpalm B (1996) Voluntary ethanol intake in the rat: effects of nicotinic acetylcholine receptor blockade or subchronic nicotine treatment. *European Journal of Pharmacology* 314, 257-267.
- Blomqvist O, Söderpalm B y Engel J (1992) Ethanol-induced locomotor activity: Involvement of central nicotinic acetylcholine receptors? *Brain Research Bulletin* 29, 173-178.
- Bloom FE (1998) The science of substance abuse. *Science* 278, 15.
- Bolles RC (1972) Reinforcement, expectancy, and learning. *Psychological Review* 79, 394-407.

- Bozarth MA y Wise RA (1981) Intracranial self-administration of morphine into the ventral tegmental area of rats. *Life Sciences* 28, 551-555.
- Brewer G y Cotman CW (1989) NMDA receptor regulation of neuronal morphology in cultured hippocampal neurons. *Neuroscience Letters* 99, 268-273.
- Broekkamp CLE, Van den Bogaard JH, Heijnen HJ, Rops RH, Cools AR y Van Rossum JM (1976) Separation of inhibiting and stimulating effects of morphine on self-stimulation behavior by intracerebral microinjection. *European Journal of Pharmacology* 36, 443-446.
- Cavanagh JB (1995) *Principles of Neurotoxicity*. New York: Marcel Dekker.
- Civelli O, Bunzow JR y Grandy DK (1993) Molecular diversity of the dopamine receptors. *Annual Reviews of Pharmacology and Toxicology* 32, 281-307.
- Cloninger R, Sigvardsson S, Gilligan S *et al.* (1988) Genetic heterogeneity and the classification of alcoholism. *Advances on Alcohol and Substance Abuse* 7, 1-17.
- Devane WA, Hanus L, Breuer A, Partwee RG, Stevenson LA, Etinger A y Mechoulam R (1992) Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science* 258, 1046-1049.
- Di Chiara G (1995) The role of dopamine in drug abuse viewed from the perspective of its role in motivation. *Drug and Alcohol Dependence* 38, 95-137.
- Di Chiara G e Imperato A (1988) Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proceedings of the National Academy of Science USA* 85, 5274-5279.
- Fredriksson A, Eriksson P, Ankarberg E, Palomo T y Archer T (2000) Neonatal nicotine administration influences ethanol-induced behaviours. *Alcohol* 21, 1-9.
- Gamma A, Frei E, Lehmann D, Pascual-Marqui RD, Hell D y Vollenweider FX (2000) Mood state and brain electric activity in ecstasy users. *Neuroreport* 11, 157-162.
- Gilligan S, Reich T y Cloninger R (1988) Alcohol related symptoms in heterogeneous families of hospitalized alcoholics. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 12, 671-678.
- Gingras JL, Weese-Mayer DE, Hume Jr RE y O'Donnell KJ (1992) Cocaine and development: mechanisms of fetal toxicity and neonatal consequences of prenatal cocaine exposure. *Early Human Development* 31, 1-24.
- Goeders NE, Lane JD y Smith JE (1984) Self-administration of methionine enkephalin into the nucleus accumbens. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 20, 451-455.
- Gorriti MA, Rodríguez de Fonseca FA, Navarro M y Palomo T (1999) Chronic treatment with (-)-delta-9-tetrahydrocannabinol results in sensitization to the psychomotor effects of amphetamine. *European Journal of Pharmacology* 365, 133-142.
- Green AR, Cross AJ y Goodwin GM (1995) Review of the pharmacology and clinical pharmacology of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA or Ecstasy). *Psychopharmacology* 119, 247-260.
- Heimer L y Alheid G (1991) Piecing together the puzzle of basal forebrain anatomy. En: *The Basal Forebrain: Anatomy to Function* (Eds TC Napier, P Kalivas y I Hanin), pp. 1-42. New York: Plenum Press.
- Izquierdo I y Medina JH (1995) Correlation between the pharmacology of long-term potentiation and the pharmacology of memory. *Neurobiology of Learning and Memory*, 63, 19-32.
- Jellinek EM (1960) *The disease concept of alcoholism*. New Haven, CT College and University Press.
- Jiménez Arriero MA, Ponce G, Huidobro A, Robio G, Archer T y Palomo T (1999) Clinical evidence of naltrexone efficacy as an adjunct to the treatment of alcohol depen-

- dence. En: *Strategies for Studying Brain Disorders (vol 4): Interactive Monoaminergic Disorders* (Eds. T Palomo, RJ Beninger, T Archer). Editorial Síntesis, Madrid. pp: 275-290.
- Kahler Ch, Epstein E y McCrady B (1995) Loss of control and inability to abstain: the measurement of and the relationship between two constructs in male alcoholics. *Addiction* 90, 1025-1036.
- Kalivas PW, Pierce RC y Sorg BA (1999) A role for sensitization in psychostimulant-induced paranoia and psychosis. En: *Interactive Monoaminergic Disorders* (Eds T Palomo, RJ Beninger y T Archer), pp. 453-460. Madrid: Editorial Síntesis.
- Katz JL (1989) Drugs as reinforcers: Pharmacological and behavioural factors. En: *The Neuropharmacological Basis of Reward* (Eds JM Lieberman y SJ Cooper), pp. 164-213. Oxford: Clarendon Press.
- Kelley AE (1999) Neural integrative activities of nucleus accumbens subregions in relation to learning and motivation. *Psychobiology* 27, 198-213.
- Kiyatkin EA (1995) Functional significance of mesolimbic dopamine. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 19, 573-598.
- Kleven MS y Seiden LS (1989) D-, L- and DL-fenfluramine cause long-lasting depletions of serotonin in rat brain. *Brain Research* 505, 351-353.
- Kleven MS, Woolverton W y Seiden LS (1989) Evidence that both intragastric and subcutaneous administration of methylenedioxymethylamphetamine (MDMA) produce serotonin neurotoxicity in rhesus monkeys. *Brain Research* 488, 121-125.
- Koehl M, Lemaire V, Vallée M, Abrous N, Piazza PV, Mayo W, Maccari S y Le Moal M (en prensa) Long term neurodevelopmental and behavioral effects of perinatal life events in rats. En: *Neurodegenerative Brain Disorders* (Eds. T Palomo, RJ Beninger, T Archer). Editorial Síntesis, Madrid.
- Koob GF y Bloom FE (1988) Cellular and molecular mechanisms of drug dependence. *Science*, 242, 715-723.
- Koob GF y Le Moal M (1997) Drug abuse: hedonic homeostatic dysregulation. *Science*, 278, 52-58.
- Langston JW y Ballard PA (1984) Parkinsonism induced by 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP): implications for the treatment and the pathogenesis of Parkinson's disease. *Canadian Journal of Neurological Sciences* 11, 160-165.
- Le Moal M y Simon H (1991) Mesocorticolimbic dopaminergic network: functional and regulatory roles. *Physiology Review* 71, 155-234.
- Lew R, Sabol KE, Chou C, Vosmer GL, Richards J y Seiden LS (1996) Methylenedioxymethylamphetamine (MDMA)-induced serotonin deficits are followed by partial recovery over a 52 week period. Part II: Radioligand binding and autoradiographic studies. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 276, 855-865.
- Lewis MJ y June HL (1990) Neurobehavioural studies of ethanol reward and activation. *Alcohol* 7, 213-219.
- Lieberman MB, Grob CS, Bravo GL y Walsh RN (1992) Phenomenology and sequelae of 3,4-methylenedioxymethylamphetamine use. *Journal of Nervous and Mental Disorders* 180, 345-352.
- Luthman J, Fredriksson A, Sundstrom E, Jonsson G y Archer T (1989) Selective lesion of central dopamine or noradrenaline neuron systems in the neonatal rat: motor behaviour and monoamine alterations at adult stage. *Behavioural Brain Research* 33, 267-277.
- Mallet PE y Beninger RJ (1996) The endogenous cannabinoid receptor agonist anandamide impairs memory in rats. *Behavioural Pharmacology*, 7, 276-284.

- Mallet PE y Beninger RJ (1998a) The cannabinoid CB₁ receptor antagonist SR141716A attenuates the memory impairment produced by Δ^9 -tetrahydrocannabinol or anandamide. *Psychopharmacology* 140, 11-19.
- Mallet PE y Beninger RJ (1998b) Δ^9 -tetrahydrocannabinol, but not the endogenous cannabinoid receptor ligand anandamide, produces conditioned place avoidance. *Life Sciences*, 62, 2431-2439.
- Mansbach RS, Nicholson KL, Martin BR y Balster RL (1994) Failure of Δ^9 -tetrahydrocannabinol and CP 55,940 to maintain intravenous self-administration under a fixed-interval schedule in rhesus monkeys. *Behavioural Pharmacology*, 5, 219-225.
- Mas M, Fumero B y González-Mora JL (1995) Voltametric and microdialysis monitoring of brain neurotransmitter release during sociosexual interactions. *Behavioural Brain Research*, 71, 69-80.
- McCann UD, Mertl MM, Eligulashvili V y Ricaurte GA (1999) Cognitive performance in (\pm) 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "ecstasy") users: A controlled study. *Psychopharmacology* 143, 417-425.
- Mechoulam R, Ben-Shabat S, Hanus L, Ligumsky M, Kaminski NE, Schatz AR, Gopher A, Almog S, Martin BR, Compton DR, Pertwee RG, Griffin G, Bayewitch M, Barg J y Vogel Z (1995) Identification of an endogenous 2-monoglyceride present in canine gut that binds to cannabinoid receptors. *Biochemical Pharmacology*, 50, 83-90.
- Miller R, Wickens JR y Beninger RJ (1990) Dopamine D-1 and D-2 receptors in relation to reward and performance: A case for the D-1 receptor as a primary site of therapeutic action of neuroleptic drugs. *Progress in Neurobiology*, 34, 143-183.
- Modell JG, Mountz JM y Beresford TP (1990) Basal ganglia/limbic striatal and thalamocortical involvement in craving and loss of control in alcoholism. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 2, 123-144.
- Morris RGM (1989) Synaptic plasticity and learning: Selective impairment of learning in rats and blockade of long-term potentiation *in vivo* by the N-methyl-D-aspartate receptor antagonist AP5. *Journal of Neuroscience*, 9, 3040-3057.
- Morris RGM, Anderson E, Lynch GS y Baudry M (1986) Selective impairment of learning and blockade of long-term potentiation by an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, AP5. *Nature*, 319, 774-776.
- Navarro M, Martín-Calderón JL, del Arco I, Villanúa MA, Sánchez L, Muñoz RM, Orenego F, Capdevila E, Chowen J y Rodríguez de Fonseca F (1999) Effects of subchronic treatment with dopaminergic agonists and antagonists on the acute sensitivity to cannabinoid exposure: behavioral, neurochemical and hormonal studies. En: *Strategies for Studying Brain Disorders (vol 4): Interactive Monoaminergic Disorders* (Eds T Palomo, RJ Beninger, T Archer). Editorial Sintesis, Madrid, pp: 291-310.
- Nestler EJ y Aghajanian GK (1997) Molecular and cellular basis of addiction. *Science*, 278, 58-62.
- Ng Cheong Ton JM, Gerhart DA, Friedman M, Etgen A, Rose GM, Sharlegg NS y Gardner EL (1988) The effect of delta-9-tetrahydrocannabinol on potassium-evoked release of dopamine in the rat caudate nucleus: an *in vivo* electrochemical and *in vivo* microdialysis study. *Brain Research*, 451, 59-68.
- Nieuwenhuys R (1985) *Chemoarchitecture of the Brain*. Springer-Verlag, Berlin.
- Niznik HB y Van Tol HHM (1992) Dopamine receptor genes: New tools for molecular psychiatry. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 17, 158-180.
- Olds ME (1982) Reinforcing effects of morphine in the nucleus accumbens. *Brain Research*, 237, 429-440.

- Palomo T, Besson JAO y Ashcroft GW (1985) Chronic schizophrenia: a new approach to treatment. *British Journal of Clinical and Social Psychiatry* 3, 6-7.
- Patel VA y Pochorechy LA (1989) Effects of acute and chronic ethanol treatment on beta-endorphin and catecholamine levels. *Alcohol*, 6, 59-63.
- Pettit HO, Ettenberg A, Bloom FE y Koob GF (1984) Destruction of dopamine in the nucleus accumbens selectively attenuates cocaine but not heroin self-administration in rats. *Psychopharmacology*, 84, 167-173.
- Phillips AG y LePaine FG (1980) Reinforcing effects of morphine microinjection into the VTA. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 12, 965-968.
- Phillips AG, Blaha CD y Fibiger HC (1989) Neurochemical correlates of brain-stimulation reward measured by ex vivo and in vivo analyses. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 13, 99-104.
- Piazza PV y Le Moal M (1997) Glucocorticoids as a biological substrate of reward: physiological and pathophysiological implications. *Brain Research Reviews* 25, 359-372.
- Piazza PV y Le Moal M (1998) The role of stress in drug self-administration. *Trends in Pharmacological Science* 19, 67-74.
- Piazza PV, Rouge-Pont F, Deroche V, Maccari S, Le Moal M y Simon H (1996) Glucocorticoids have state-dependent stimulant effects on mesencephalic dopaminergic transmission. *Proceedings of the National Academy of Sciences. U.S.A.* 93, 8716-8720.
- Planeta CS, Berliner J, Russ A y Kosofsky BE (en prensa) The effect of prenatal cocaine exposure on the stress response of adult mice. En: *Neurodegenerative Brain Disorders* (Eds. T Palomo, RJ Beninger, T Archer). Editorial Síntesis, Madrid.
- Rassnick S, Stinus L y Koob GF (1993) The effects of 6-hydroxydopamine lesions of the nucleus accumbens and the mesolimbic dopamine system on oral self-administration of ethanol in the rat. *Brain Research*, 623, 16-24.
- Robinson TE y Berridge KC (1993) The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Research Reviews*, 18, 247-291.
- Rubio G, Ulibarri S y Santo-Domingo J Variables related to loss of control (en prensa).
- Schmidt CJ y Taylor VL (1987) Depression of rat brain tryptophan hydroxylase following acute administration of methylenedioxymethamphetamine. *Biochemical Pharmacology* 36, 4095-4102.
- Schultz W (1997) Dopamine neurons and their role in reward mechanisms. *Current Opinion in Neurobiology*, 7, 191-197.
- Schultz W, Dayan P y Montague PR (1997) A neural substrate of prediction and reward. *Science*, 275, 1593-1599.
- Schultz W, Tremblay L y Hollerman JR (1998) Reward prediction in primate basal ganglia and frontal cortex. *Neuropharmacology* 37, 421-429.
- Seiden LS, Sabol KE y Dyer RS (1995) Neurotoxicity of methamphetamine-related drugs and cocaine. En: *Handbook of Neurotoxicity* (Ed LW Chang), pp. 825-843. New York: Marcel Dekker.
- Sibley DR, Monsma Jr FL y Shen Y (1993) Molecular neurobiology of D₁ and D₂ dopamine receptors. En: *D₁; D₂ Dopamine Receptor Interactions: Neuroscience and Pharmacology* (Ed J Waddington), pp. 1-17. London: Academic Press.
- Santo-Domingo J y Llopis R (1963) Concepts et définitions de l'Alcoolisme. *Revue de Alcoolisme* 9, 197.
- Stewart J, de Wit H y Eikelboom R (1984) Role of unconditioned and conditioned drug effects in the self-administration of opiates and stimulants. *Psychological Review* 91, 251-268.
- Thorndike EL (1911) *Animal Intelligence*. New York: The Macmillan Co.

- Toates F (1989) *Sistemas motivacionales*. Madrid. Editorial Debate.
- Ulm RR, Volpicelli JR y Volpicelli LA (1995) Opiates and Alcohol Self-Administration in Animals. *Journal of Clinical Psychiatry* 56 (7), 5-14.
- Vaccarino FJ, Bloom FE y Koob GF (1985) Blockade of nucleus accumbens opiate receptors attenuates intravenous heroin reward in the rat. *Psychopharmacology* 86, 37-42.
- van der Kooy D, Mucha RF, O'Shaughnessy M y Bucenicks P (1982) Reinforcement effects of brain microinjections of morphine revealed by conditioned place preference. *Brain Research* 243, 107-117.
- Van Praag H (1999) Could some depressions be conditioned by derailment of serotonin/cortisol interaction? En: *Interactive Monoaminergic Disorders* (Eds T Palomo, RJ Beninger y T Archer), pp. 91-105. Madrid: Editorial Síntesis.
- Vela G, Fuentes JA, Bonnin A, Fernández-Ruiz JJ, Ruiz-Gayo M, (1995) Perinatal exposure to delta-9-tetrahydrocannabinol leads to changes in opioid-related behavioral patterns in rats. *Brain Research*, 680, 142-147.
- Wang JQ y McGinty JF (1999) Glutamate-dopamine interactions mediate the effects of psychostimulant drugs. *Addiction Biology* 4, 141-150.
- Westerink BHC (1995) Brain microdialysis and its application for the study of animal behaviour. *Behavioural Brain Research* 70, 103-124.
- Wickens J (1990) Striatal dopamine in motor activation and reward-mediated learning: Steps towards a unifying model. *Journal of Neural Transmission* 80, 9-31.
- Widdowson PS y Holman RB (1992) Ethanol-induced increase in endogenous dopamine release may involve endogenous opiates. *Journal of Neurochemistry* 59, 157-163.
- Wise RA y Bozarth MA (1987) A psychomotor stimulant theory of addiction. *Psychological Review* 94, 469-492.
- Wise RA y Rompre P-P (1989) Brain dopamine and reward. *Annual Review of Psychology* 40, 191-227.
- Wise RA, Spindler J, de Wit H y Gerber GJ (1978) Neuroleptic-induced "anhedonia" in rats: Pimozide blocks reward quality of food. *Science* 201, 262-264.
- Zaczek R, Battaglia G, Culp S, Appel NM, Contrera JF y De Souza EB (1990) Effects of repeated administration of fenfluramine administration on indices of monoamine function in rat brain: pharmacokinetics, dose response, regional specificity and time course data. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 253, 104-112.