

Drogas, cerebro y emoción

Miguel Navarro y Fernando Rodríguez de Fonseca

Arbor CLXII, 640 (Abril 1999), 507-522 pp.

El Sistema Límbico es el responsable del procesamiento y expresión de las emociones producidas por el consumo de drogas de abuso. La vía mesolímbico-cortical participa en las propiedades reforzadoras de los efectos agudos de las drogas, a través de múltiples señales en las que la activación dopaminérgica marca la señalización del estímulo y cambios en su relevancia.

El estado adictivo se inicia por profundos cambios emocionales, en el que persiste un estado aversivo creciente y la pérdida del control en la toma de la droga, consecuencia del consumo crónico y la participación de algunas estructuras cerebrales integradas en la amígdala extendida. En este circuito interactúan varios sistemas neuroquímicos, responsables de los cambios neuroadaptativos y que operan como factores de vulnerabilidad.

Se propone la existencia de mecanismos convergentes entre distintos sistemas de neurotransmisión como elementos adicionales en los cambios neuroadaptativos como estados transitorios en la adicción; y a su vez, como alternativa terapéutica futura.

Introducción

De las más de 40 millones de sustancias distintas que están recogidas en el Chemical Abstract, solamente las drogas de abuso comparten una propiedad, que es la de alterar drásticamente el estado emocional, que en algunos casos, genera la necesidad de autoadministrársela, con notable influencia del entorno (1). Esta propiedad se manifiesta en los animales y en el humano y es la consecuencia de la actuación de las drogas de abuso en diversas estructuras del Sistema Límbico.

Este sistema está formado por un grupo de áreas cerebrales, relacionadas estructural y funcionalmente, e implicado desde los efectos más deseados, como: el placer, la recompensa, la euforia, etc...hasta los efectos más evitados, como: la disforia, irritabilidad, ansiedad, etc.... asociadas al síndrome de retirada.

Además del Sistema Límbico, el eje Hipotálamo-Hipófiso-Adrenal (HHA) contribuye a formar el rompecabezas, en el que ejercen su acción las drogas de abuso.

Estas inducen profundos cambios emocionales, como el deseo compulsivo de consumirla, la pérdida de control del límite de la toma, y el estado emocional crecientemente aversivo...

Este capítulo trata de abordar los mecanismos neurobiológicos que provocan las drogas de abuso y los cambios emocionales que se acompañan, a través de múltiples factores. De su conocimiento, aún enormemente alejado, dependerá el poder actuar amortiguando su efecto, y elaborar estrategias terapéuticas eficientes para su control.

Emoción y refuerzo

En una posición inicial en la investigación de los procesos reforzadores, se ha postulado una conexión entre ciertas experiencias afectivas en sujetos que estaban experimentando conductas reforzadoras. En humanos, esta conexión es relativamente fácil de establecer, desde el momento que en múltiples ensayos a *doble ciego* cuando sienten las propiedades reforzadoras de las drogas, las eligen frente al placebo, estableciéndose una relación muy estrecha entre la escala de elección y refuerzo, demostrándose mayores escalas subjetivas de emoción agradable y placentera (2, 3).

Aunque, los animales no comunican verbalmente su estado emocional, sin embargo, pueden mostrar fenómenos análogos mediante su comportamiento. Estos, suelen demostrarlo a través de muchos signos, p.e. La conducta excitante anticipatoria, con los refuerzos naturales (comida, bebida, actividad sexual, etc...); mostrando hiperactividad, olfateo, bipedestación, exploración e incluso una leve subida de la temperatura corporal. Estos signos suelen interpretarse como indicadores de afecto o refuerzo positivo (4).

En ese mismo sentido pueden interpretarse los signos que los roedores aprenden a asociar como muestra de una inminente administración de drogas bajo múltiples paradigmas (5), que incluso para algunos autores es imprescindible el incremento de la actividad locomotora para demostrar el refuerzo positivo (6, 7); mientras que

para otros, el efecto locomotor puede ser independiente a otras muestras de refuerzo (8), sin embargo, parece claro que la hiperactividad como señal premonitoria de los reforzadores naturales y experiencias reforzadoras, se acompaña al consumo de todas las drogas de abuso (6, 9, 27).

La hiperactividad en los animales puede ser análoga y equivalente a la preferencia de los humanos por un sabor o un lugar (10), si el roedor reconoce un reforzador diferirá claramente en el consumo o en el tiempo que utiliza para reconocer un ambiente asociado como reforzante (11). La interpretación de estos hechos, es que el ambiente se une con el reforzador primario, sirviendo como un reforzador condicional, que induce el mismo afecto agradable que elicó el reforzador mismo.

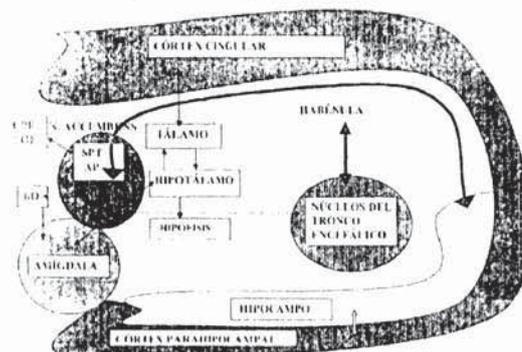
Por otra parte, existen paradigmas que asocian el entorno a una sensación aversiva, uniéndolo a un castigo, en este sentido la naloxona (antagonista del sistema opioide) bloquea radicalmente el condicionamiento de lugar preferencial inducido por la morfina (12) y en una medida similar los antagonistas de la dopamina actúan también como reforzador negativo (13).

El sistema límbico y emoción

Es un grupo de estructuras cerebrales relacionadas funcionalmente entre sí y que están implicadas en la conducta emocional y motivacional.

Los primeros trabajos de James Papez y Paul MacLean determinaron qué componentes corticales y subcorticales eran los responsables del procesamiento de la información emocional (Fig. 1).

FIGURA 1. Esquema simplificado del Sistema Límbico.



Se puede observar dos niveles de organización: un grupo de estructuras corticales formando un anillo periférico a otro concéntrico e interior formado por un conjunto de estructuras diencefálicas y del tronco del encéfalo. CPF, Córtex prefrontal; COF, Córtex orbitofrontal; BO, Bulbo olfatorio; SPT, Área septal; AP, Área preóptica. (Tomado de la ref. 54)

En el *telencefalo*, el sistema límbico está bordeando regiones diencefálicas y del tronco cerebral (*limbus*= que bordea), mediante un anillo funcional formado por: el hipocampo y el córtex adyacente, el córtex cingulado, y un conjunto de núcleos subcorticales de las regiones septales y preópticas —la porción más medial del núcleo accumbens (*shell- corteza o concha*)—, el complejo amigdalino y el núcleo del lecho de la estria terminal.

En el *diencéfalo*, la habénula, el hipotálamo (fundamentalmente el hipotálamo lateral) y la zona *incerta* del subtálamo.

En el *tronco del encéfalo*, están comprendidos algunos núcleos a lo largo del plano medial entre los que se incluyen el área tegmental ventral (ATV), la sustancia gris periacueductal, el núcleo interpeduncular y los núcleos dorsales del rafe (14).

El Sistema Límbico está implicado en el control de las conductas emocionales y motivales; como pueden ser, entre otras conductas: la alimentaria (bebida y comida), agonística y sexual. Asimismo, el sistema límbico participa en el control y en el mantenimiento del medio interno a través de los sistemas nervioso autónomo y endocrino. Todos los organismos, desde las bacterias al humano, han desarrollado mecanismos de adaptación ante cualquier cambio significativo del entorno interno o externo. En los mamíferos, parte de esta función la lleva a cabo, el eje límbico HHA. Este Sistema afronta los desafíos importantes, integrando la expresión de las respuestas, haciéndolas converger en una vía final común, situada en las neuronas parvocelulares mediales hipotalámicas del núcleo paraventricular (NPV). Estas neuronas sintetizan la hormona liberadora de la corticotropina (CRF ó CRH) y la vasopresina, proyectándose la activación hacia la eminencia media (15). La interacción de las citadas hormonas con los correspondientes receptores en la glándula hipofisaria, ponen en marcha una respuesta orquestada, liberando en la circulación la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y péptidos relacionados del precursor proopiomelanocortina (POMC) (15, 16, 17).

Esta respuesta periférica, a través de la liberación adrenal de los glucocorticoides, genera un efecto modulador sobre neuronas monoaminérgicas que proyectan al hipocampo y al NPV, a través de receptores de mayor afinidad por los mineralcorticoides tipo I (MR) y los tipo II de mayor afinidad por los glucocorticoides. Ambos receptores están muy difusamente distribuidos en el encéfalo, pero intensamente presentes ambos en el hipocampo, de gran relevancia para la memoria explícita; mientras que, en el NPV son predominantes los GR (16).

Por último, hay que destacar la importancia de algunas estructuras del sistema límbico como lugares clave para el procesamiento cognitivo, especialmente en aquellos procesos de aprendizaje y memoria explícitos

(p.e. episódica) e implícitos (condicionamiento) (17), o en la atribución afectiva de los estímulos (18).

Por otra parte, es de particular interés la interacción mutua entre el control del estrés y la expresión de varias enfermedades psiquiátricas. Ambos aspectos son de gran importancia en la comprensión y potencial abordaje terapéutico en la conducta adictiva, como veremos más adelante.

Substrato neurobiológico del refuerzo positivo y emocional de las drogas de abuso

El sistema límbico representa un papel muy importante en la adicción, Olds y Milner en 1954 fueron los primeros autores que lograron demostrar, un circuito cerebral implicado en el refuerzo positivo, al ser capaces de que primates y ratas fueran capaces de autoadministrarse pequeñas descargas eléctricas a través de un electrodo implantado en el área septal y en otras regiones cerebrales (19).

A partir de la reconstrucción de la cartografía de las regiones donde se mantenía la autoestimulación intracraneal, se ha podido establecer una estructura diana de las drogas de abuso en el cerebro, el circuito cerebral de la recompensa está implicado en las propiedades reforzadoras positivas de las citadas drogas y representa un hito importante en el origen y desarrollo en el estudio de la drogodependencia.

Estudios recientes (20) sobre el mismo paradigma han relacionado la capacidad de la formación de hábitos de las drogas de abuso, en función a la capacidad de activar los circuitos de la recompensa, modificando el umbral de la recompensa cerebral en función al aumento o disminución de la estimulación de los citados circuitos.

El circuito cerebral de la recompensa incluye la mayor parte de las regiones del sistema límbico, con preferencia de los haces mediales del cerebro anterior y sus proyecciones originales y terminales, entre los que se destaca en una dirección rostrocaudal del n. accumbens, el hipotálamo lateral y principalmente el ATV.

Por último, al comienzo de los años 80 se describió que animales de laboratorio fueron capaces de autoinyectarse drogas de abuso en las áreas límbicas relacionadas con el circuito de la recompensa, pero no en otros núcleos cerebrales (14, 21).

El sistema dopaminérgico mesolímbicocortical

Mediante numerosos estudios neurofarmacológicos, se ha establecido la implicación del sistema dopaminérgico en los efectos reforzadores

positivos de las drogas de abuso (22,23). El circuito cerebral de la recompensa mostró una correspondencia inequívoca con la vía dopaminérgica ascendente mesolímbicocortical, originada en el área tegmental ventral, y que proyecta a estructuras corticales anteriores y subcorticales del sistema límbico (24).

Este hecho, ya puso de manifiesto que los mecanismos responsables de la recompensa dependen de la integridad funcional del citado sistema dopaminérgico y de sus conexiones (25). Éste sistema está compuesto por dos proyecciones principales: la nigroestriatal, que desde la *pars compacta* de la sustancia nigra, proyecta al núcleo caudado de los ganglios basales y la mesolímbicocortical, que desde el área tegmental ventral proyecta al núcleo accumbens, el tubérculo olfatorio, el córtex frontal y amígdala, este último circuito, es el que primariamente está implicado en las acciones reforzadoras positivas de las drogas de abuso (24).

Utilizando electrodos movibles para cartografiar los sustratos neurobiológicos del circuito mesencefálico ventral de la recompensa en ratas, mostró que el umbral de autoestimulación se modificaba estrechamente, en función de la densidad de los elementos dopaminérgicos situados alrededor del electrodo (24), desde entonces existen literalmente cientos de trabajos experimentales que abundan en la necesidad crítica de la integridad funcional de la neurotransmisión dopaminérgica en el sistema mesolímbicocortical (25).

Sin embargo, no parece claro que la dopamina esté simplemente implicada en la sensación placentera de las drogas de abuso. Parece que lo más probable es que esta ruta neuroquímica actúe como un filtro de entrada de las señales nerviosas generadas en el sistema límbico, mediando los aspectos motivacionales que conducirían a que los estímulos asociados a la recompensa cobren un significado emocional especial del que antes carecían, y que forman parte de la capacidad de generar un hábito de consumo (20, 26, 27), en este caso tóxico.

El aumento de activación dopaminérgica de la citada ruta permite asociar ese estímulo con una sensación, que Berridge denomina *incentivación sobresaliente* (20). En este sentido, se puede poner de manifiesto cómo se modifica la capacidad de condicionar al entorno por la morfina en la rata, por el hecho de alterar la funcionalidad del circuito con un agonista dopaminérgico, y cómo la dopamina está implicada en una parte del mismo, que corresponde principalmente a la adquisición del condicionamiento (13).

Esto permite pensar que, desde el punto de vista clínico, el control de estos estímulos puede ayudar a amortiguar el inicio o desarrollo de la adicción, y hasta qué punto pueden participar en las recaídas.

Unido a la señal dopaminérgica, también es importante, notar que otros neurotransmisores y péptidos neuroactivos, participan en la relevancia de los estímulos que representan una atribución especial en la atención y procesamiento perceptivo de las drogas de abuso (Tabla 1).

TABLA 1. Substratos neurobiológicos implicados en los efectos reforzadores de las drogas de abuso (Adaptada de 42).

Droga de abuso	Neurotrasmisor	Núcleo
Psicoestimulantes	Dopamina Serotonina	Accumbens Amígdala
Opiáceos	Dopamina Péptidos Opiodes	Área T. Ventral Accumbens
Nicotina	Dopamina Péptidos Opiodes	Área T. Ventral Accumbens Amígdala?
Cannabinoides	Dopamina Péptidos Opiodes	Área T. Ventral Accumbens Amígdala
Etanol	Dopamina Péptidos Opiodes Serotonina Gaba Glutamato	Área T. Ventral Accumbens Amígdala

Implicación de la amígdala extendida en los efectos agudos de las drogas de abuso

No existe una idea clara sobre qué sistemas neuronales están implicados *per se*, en la magnitud de la codificación de la recompensa y en la atribución de la misma (28). Aunque no hay duda, que el procesamiento de estos estímulos reforzadores positivos, requieren circuitos adicionales al mesolímbicocortical, mediante los cuales puedan asociarse los efectos derivados de la droga con estímulos externos e internos, y memorizarlos, estableciéndose una asociación que pueda predecir emociones futuras o expectativas (29) y permitir detectar también posibles errores en la predicción de las mismas. La participación de un circuito que incluye al núcleo accumbens y estructuras basales del cerebro anterior con el núcleo pálido ventral, principalmente a través de señales mediadas por GABA y péptidos opioides, se proyecta la señal nerviosa hacia áreas del cerebro anterior y medio, mediadas básicamente por el factor liberador de la hormona corticotropina (CRF), la sustancia P y el GABA (30,31).

Mediante registros electrofisiológicos en el referido núcleo accumbens, en roedores que se autoadministraban intravenosamente cocaína, se ha podido observar que un grupo de neuronas se activan anticipadamente a la respuesta que inicia la presión de la palanca liberadora de la cocaína; y que un segundo grupo, cambia su patrón de activación una vez que ha llegado la infusión intravenosa a las neuronas implicadas en el refuerzo de la cocaína. Y por último, otro tercer grupo de neuronas, que se activan antes y después de la infusión, dependiendo de si el tipo de estímulo fue sensorial (luz o sonido) o asociado a la infusión de la droga (32).

Parece que el papel interpretado por éste núcleo podría mediar las respuestas condicionadas por la droga y en la misma medida por los diferentes estímulos sensoriales. De ese modo, los citados estímulos podrían ser inductores potentes del deseo irrefrenable del consumo de la cocaína en el humano (33).

También en el circuito citado, se incluye un grupo de estructuras neuronales interconectadas entre sí, a las que se les conoce como la amígdala extendida, que incluye al núcleo central de la amígdala, la corteza del núcleo accumbens, el núcleo del lecho de la estria terminal y la sustancia innominada sublenticular (34). Entre sus aferencias están comprendidos la mayoría de los componentes límbicos; como: el ATV, el hipotálamo lateral; el septo lateral, los córtex olfatorio, entorrinal y frontal, el hipocampo, la amígdala basolateral y varios núcleos del tálamo. Siendo sus principales eferencias al pálido ventral, al hipotálamo lateral y áreas límbicas del cerebro medio (ATV, sustancia gris periacueductal, núcleos del rafe, etc...).

Todas estas estructuras participan parcial o totalmente en la implicación de la señal provocada por los efectos motivacionales y emocionales de la administración aguda de las drogas de abuso (34).

El circuito de la amígdala extendida es un lugar diana de drogas que actúan a través del sistema opioide, y en particular sobre el receptor μ , identificado como el mayor contribuyente en la participación de estado emocional que caracteriza la dependencia a los opiáceos (35). En estas mismas estructuras coexisten otros receptores también acoplados a las proteínas G y que activan un sistema de transducción similar; es el caso del receptor CB₁, que forma parte del sistema endocannábico, en el que sus ligandos endógenos, anadamida y el 2-araquidonilglicerol, actúan a través de dos subtipos de proteína G.

El receptor CB₁ es el más abundante y más ampliamente distribuidos en el sistema nervioso central y media en las propiedades emocionales y recreacionales de los derivados de la planta *cannabis sativa* (36, 37, 38). Estos hechos pueden hacer pensar, que el sistema endocannábico forma parte de los factores que participan en la neuroa-

daptación responsable de la dependencia por el consumo crónico de las drogas de abuso y en sus consecuencias emocionales.

Substrato neurobiológico del refuerzo negativo

Existe el convencimiento de que la transición entre el consumo ocasional o esporádico y la dependencia, está delimitada por una sensación progresivamente aversiva, haciéndose más marcada a medida que la tolerancia merma los efectos agudos de la droga, y remarca la dependencia (39).

El síndrome de abstinencia sobreviene toda vez que los niveles plasmáticos de la droga caen vertiginosamente o es inducido por un fármaco antagonista del receptor donde actúa primariamente la droga de abuso (40) El s. de a., suele tener un cortejo sintomatológico en el que predomina un estado intensamente aversivo, consecuencia de la neuroadaptación de los sistemas neuronales que afecta(n) la(s) droga(s) (39). En aquellas drogas que son muy lipofílicas; y por lo tanto, tienden a acumularse en el tejido graso, el s. de a. no se hace aparente en todos los consumidores, como en los grandes consumidores de haschish en los que solamente, el 9% de ellos, muestran signos de abstinencia (41).

Al estado aversivo se asocian otros estímulos condicionados, provocando la aparición de un conjunto de señales internas premonitorias, la progresiva aversión va conduciendo a la búsqueda de la droga, como motivación cada vez más angustiada e incontrolada (*craving*), que define el estado adictivo y la pérdida del control en la toma de la droga (42).

Al estado adictivo, también contribuye un estado general disfórico, muy similar al que provoca el estrés, con irritabilidad, ansiedad y anhedonia, estado en el que los refuerzos naturales no son lo suficientemente potentes para conducir la conducta y motivarla, debido a una profunda alteración en la regulación del CRF (43).

En la adicción, la amígdala cerebral representa una estructura íntimamente implicada en la expresión de las consecuencias afectivas citadas, y está directamente implicada en el refuerzo negativo del mantenimiento de consumo para evitar el s. de a. o el estado anhedónico, derivados de los efectos crónicos del consumo de drogas (44).

La amígdala establece un punto de confluencia muy relevante en la respuesta del estrés, como adaptación al desafío que representa esta situación. De hecho, se ha podido demostrar que en el momento del s. de a., la amígdala inicia y orquesta el citado fenómeno, proyectando la secreción de CRF a muchas estructuras (Fig.2).

Ese hecho es un fenómeno que se ha constatado en múltiples drogas de abuso, como el etanol, morfina, psicoestimulantes, y más

Nosotros hemos podido observar que el tratamiento perinatal con cannabinoides, provocan una vez adulto, una respuesta marcadamente alterada por la activación permanente del eje HHA, manifestándose tanto en la secreción neuroendocrina de ACTH, como de glucocorticoides (9), como en aquellas conductas relacionadas con la expresión emocional (46).

Esto puede tener interés, desde el momento en que las drogas de abuso generan un enorme caudal de fenómenos a largo plazo, que están insuficientemente estudiados, y probablemente, expliquen la elevada comorbilidad psiquiátrica que tienen los adictos a las drogas.

Los múltiples estímulos asociados al estado aversivo en la adicción provoca el condicionamiento de distintos órdenes, capaces de poner en marcha el desencadenamiento de las típicas recaídas, que caracterizan esta enfermedad crónica y explican que el adicto tome precauciones para evitarlas (acopio de la droga). Este hecho, puede provocar una sensación de búsqueda permanente en algunos adictos, incapacitándoles para compartirla con otra actividad.

Mecanismos neurofarmacológicos convergentes en la acción emocional de las drogas de abuso

Existen elementos neuronales comunes que participan en los cambios emocionales y motivacionales del estado adictivo, provocados por la neuroadaptación celular y molecular.

Estos cambios se producen por la administración crónica de todas las drogas de abuso, y son la causa de una prolongada neuroadaptación, aunque existen diferencias individuales en el cambio de estos mecanismos y sería una idea muy interesante conectar estas transformaciones comportamentales, con las modificaciones plásticas del tejido neuronal que contribuye a la conducta compulsiva de la toma de drogas (53).

Los cambios comunes provocados por la administración crónica son factores de vulnerabilidad, que contribuyen al incremento de los efectos adictivos de otras drogas de abuso y a la formación de hábito tóxicos (47), y que permiten explicar el fenómeno de la *escalada de drogas*.

Las citadas modificaciones son achacables, en primer lugar, al desequilibrio en la regulación del sistema mesolímbicocortical, que observados por registros electrofisiológicos y neuroquímicos, se ha podido observar cómo el consumo crónico de drogas produce una marcada disminución de la liberación de dopamina en el núcleo accumbens, provocando profundos cambios funcionales en el citado sistema y la

merma de los efectos reforzadores agudos de las drogas (48). En segundo lugar, existen características neurobiológicas comunes entre la formación de hábitos por las drogas y la capacidad de secreción del eje HHA, en ambos casos se elevan los niveles de glucocorticoides por la administración aguda y por el síndrome de abstinencia (9,44,45,47).

Como hemos indicado anteriormente, los glucocorticoides tienen receptores específicos en varios puntos claves del Sistema Límbico, como en el hipocampo y en el ATV, estos receptores, son factores transcripcionales específicos y sirven de puente común entre los desafíos ambientales, los mecanismos genómicos de la plasticidad neuronal, y la neuroadaptación de otros señalizadores celulares (49).

La secreción de glucocorticoides se produce en respuesta a múltiples estímulos, relacionados con el inicio y mantenimiento del estrés (50), el consumo agudo de drogas de abuso (48), el síndrome de abstinencia (45), algunos trastornos neuropsiquiátricos (43), etc...

Como quiera que, la interacción entre los glucocorticoides y la dopamina es esencial para que ésta posea propiedades reforzadoras, y que la supresión de su secreción provoca efectos similares a los fármacos antipsicóticos (51), hace que los cambios inducidos por esos factores y el consumo de drogas de abuso, perfilen un fenotipo de vulnerabilidad a los efectos reforzadores de las drogas de abuso y la coexistencia de patología dual con los trastornos mentales, en cuya etiopatogenia intervenga la alteración de la regulación de la dopamina o del eje HHA.

Por último, la confluencia de los sistemas opioide y cannábico, ambos participantes en los mecanismos responsables de la neuroadaptación, pueden representar un factor clave del estado adictivo. La reciente demostración neurohistoquímica y comportamental, de que el sistema endocannábico está presente en la adicción a opiáceos y que ambos sistemas pueden influenciarse mutuamente, por la colocación de los receptores μ y CB1 en la amígdala central y el complejo habenular (52), podrían indicar mecanismos convergentes en la vulnerabilidad del sistema cerebral implicado en los efectos emocionales de las drogas. Sin embargo, la citada interacción alternativamente, puede abrir caminos interactivos para establecer nuevas vías terapéuticas para el tratamiento y para el estudio de la conducta adictiva (53); y también, para el conocimiento del control de aquellos factores que pueden contribuir a establecer el paso cualitativo entre los mecanismos neurobiológicos responsables de los estados emocionales transitorios, que limitan la frontera entre el consumo ocasional de drogas de abuso y la adicción (54).

Agradecimientos

Los autores desean agradecer el continuo apoyo a la Fundación Jaime del Amo de la UCM y a las entidades que apoyan su investigación: Comisión Interministerial de Ciencia y Tecnología (PM 96/0047) y a la Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas.

Bibliografía

1. KALANT, H. (1989) The nature of addiction: An analysis of the problem. En: *Molecular and cellular aspects of the drug addictions*. Goldstein, A., ed. Springer-Verlag, pág: 1-28.
2. GRIFFITHS, R.R.; BIGELOW, G.E. & LIEBSON, I.A. (1986) Human coffee drinking: Reinforcing and physical dependence producing effects of caffeine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 239: 416-425.
3. WIT, H. de; UHLENHUTH, E.H. & JOHANSON, C.E. (1986). Individual differences in the reinforcing and subjective effects of amphetamine and diazepam. *Drug Alc. Depend.*, 16:341-360.
4. WISE, R.A. (1987). The role of reward pathways in the development of drug dependence. *Pharmacol. Ther.*, 35: 227-263.
5. NAVARRO, M & RODRÍGUEZ DE FONSECA, F. (1997) Bases neurobiológicas de la conducta adictiva. En: «*Intervención en drogodependencias: Un enfoque multidisciplinar*» Ed.J.V Beneit, C.García e I. Mayor. Editorial Síntesis.pág: 53-72.
6. WISE, R.A. & BOZARTH, M.A. (1987). A Psychomotor stimulant theory of addiction. *Psychol. Rev.*, 94: 469-492.
7. SWERDLOW, N.R & KOOB, G.F. (1984) Restrained rats learn amphetamine-conditioned locomotion, but not place preference. *Psychopharmacology*, 84: 163-166.
8. CARR, G.D.; PHILLIPS, A.G. & FIBIGER, H.C. (1988) Independence of amphetamine reward from locomotor stimulation demonstrated by conditioned place preference. *Psychopharmacology*, 94: 221-226.
9. NAVARRO, M.; RUBIO, P. & RODRÍGUEZ DE FONSECA, F. (1994) Sex-dimorphic psychomotor activation after perinatal exposure to (-)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol. An ontogenic study in Wistar rats. *Psychopharmacology*, 116: 414-422.
10. ROSSI, N.A. & REID, L.D. (1976) Affective states associated with morphine injections. *Physiol. Psychol.*, 4: 269-274.
11. RUBIO, P., RODRÍGUEZ DE FONSECA, F., MUÑOZ, R.M., ARIZNAVARRETA, C., MARTÍN-CALDERÓN, J.L. & NAVARRO, M. (1995). Long-term behavioral effects of perinatal exposure to Δ^9 -tetrahydrocannabinol. in rats: Possible role of pituitary-adrenal axis. *Life Sci.* 56(23/24): 2169-2176.
12. STINUS, L; LE MOAL, M. & KOOB, G.F. (1990) Nucleus accumbens and amygdala are possible substrates for the aversive stimulus effects of opiate withdrawal. *Neuroscience*, 37: 767-773.
13. RODRÍGUEZ DE FONSECA, F.; RUBIO, P.; MARTÍN-CALDERÓN, J.L.; BARAK-CAINE, S.; KOOB, G.F. & NAVARRO, M. (1995) The dopamine D-2/D-3 agonist 7-OH-DPAT modulates the acquisition and expression of morphine-induced place preference. *Eur. J. Pharmacol.*, 274: 47-55.

14. WATSON, S.J.; TRUJILLO, K.A.; HERMAN, J.P. & AKIL, H. (1989) Neuroanatomical and Neurochemical Substrates of Drug-Seeking Behavior: Overview and Future Directions. En: *Molecular and cellular aspects of the drug addictions*. Goldstein, A., ed. Springer-Verlag, pág: 29-91.
15. WHITNALL, M.H.; SMYTH, D.; GAINER, H (1987): Vasopressin coexists in half of the corticotropin-releasing factor axons present in the external zone of the median eminence in normal rats. *Neuroendocrinology*, 51: 536-542.
16. HERMAN, J.P.; PATEL, P.D.; AKIL, H. y WATSON, S.J. (1989): Localization and regulation of glucocorticoid and mineralcorticoid receptor messenger RNAs in the hippocampal formation of the rat *Mol. Endocrinol.*, 3: 1886-1894.
17. ISAACSON, R.L. (1982): *The Limbic System*. New York. Plenum Press. 2ª ed.
18. RAINVILLE, P.; DUNCAN, G.H.; PRICE, D.D.; CARRIER, B. & BUSHNELL, C. (1997). Pain Affect encoded in Human Anterior Cingulate But Not Somatosensory Cortex. *Science*, 277: 968-971.
19. OLDS, J. & MILNER, P. (1954): Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *J. Comp. Physiol, Psychol.*, 47: 419-27.
20. GARDNER, E.L. (1997): *Brain reward mechanisms*. En: Lowinson J.H., Ruiz, P., Millman, R.B., Langrod, J.G., eds. Substance Abuse: A Comprehensive Textbook. 3ª ed. Baltimore: Williams and Wilkins; pág.: 51-85.
21. BOZARTH, M.A. & WISE, R.A. (1981): Intracranial self-administration of morphine into the ventral tegmental area of rats. *Life Sci.*, 28: 551-5 .
22. GOEDERS, N.E. & SMITH, J.E. (1983): Cortical involvement in cocaine reinforcement. *Science*, 221: 773-5.
23. GARDNER, E.L.; PAREDES, W.; SMITH, D.; DONNER, A.; et al. (1988) Facilitation of brain stimulation reward by delta-9-tetrahydrocannabinol. *Psychopharmacology*, 96: 142-144.
24. 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 Res*, 185:1
25. FRAY, P.J.; DUNNETT, S.B.; IVERSEN, S.D.; BJÖRKLUND, A. y STENEVI, U. (1983): Nigral transplants reinnervating the dopamine-depleted neostriatum can sustain intracranial self-stimulation. *Science*, 219: 416.
26. WISE, R.A. (1981): Brain dopamine and reward. En: *Theory in Psychopharmacology*, Vol. 1, Cooper, S.J. Ed. Academic Press, New York, pág: 103.
27. ROBBINS, T.W. y EVERITT, B.J. (1999): Drug addiction: bad habits add up. *Nature*, 398: 567-570.
28. KOOB, G.F. y NESTLER, E.J. (1997): The neurobiology of drug addiction. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.*, 9: 482-97.
29. SCHULTZ, W.; DAYAN, P. y MONTAGUE, P.R. (1997): A neural substrate for prediction and reward. *Science*, 275: 1593-9.
30. ROBINSON, T.E. y BERRIDGE, K.C (1993): The neural basis of drug craving: An incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res. Rev.*, 18: 247-91.
31. KOOB, G.F.; ROBLEDO, P.; MARKOU, A. y CAINE, S.B. (1993): The mesocorticolimbic circuit in drug dependence and reward - a role for extended amygdala? En: Kalivas, P.W., Barnes, C.D. eds. *Limbic Motor Circuits and Neuropsychiatry*. Boca Raton. FL: CRC Press, pág.: 289-309.

32. CARELLI, R.M. y DEADWYLER, S.A. (1997): Dual factors controlling activity of nucleus accumbens cell-firing during cocaine self-administration. *Synapse*, 24: 308-311.
33. KOOB, G.F.; CARRERA, M.R.A.; GOLD, L.H.; HEYSER, C.J.; MALDONADO-IRIZARRY, C; Markou, A.; PARSONS, L.H.; ROBERTS, A.J.; SCHULTEIS, G., STINUS, L., et al. (1998). Substance dependence as a compulsive behavior. *J. Psychopharmacol.*, 12: 39-48.
34. HEIMER, I y ALHEID, G. (1991) Piecing together the puzzle of basal forebrain anatomy. En: *The Basal Forebrain: Anatomy to Function*, T.C. Napier., P.W. Kalivas y I. Hanin, ed. (New York: Plenum Press), pág: 1-42.
35. MALDONADO, R; BLENDY, J.A.; TZAVARA, E.; GASS, P; ROQUES, B.P. et al. (1996) Reduction of morphine abstinence in mice with a mutation in the gene encoding CREB. *Science*, 273: 657-659.
36. DEVANE, W.A., DYSARZ, F.A., JOHNSON, M.R., MELVIN, L.S. & HOWLETT, A.C.(1988). Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Mol. Pharmacol.*, 34: 605-613.
37. HERKENHAM, M, LYNN, A.B., LITTLE, M.D., JOHNSON, M.R., MELVIN, L.S., DE COSTA, B.R & RICE, K.C. (1990). Cannabinoid receptor localization in brain. *Proc. Natl-Acad. Sci.*, 87: 1932-1936.
38. MECHOULAM, R & EDERY, H. (1973). Structure activity relationship in the cannabinoid series. En: Mechoulam, R., ed. Marijuana chemistry, pharmacology, metabolism and clinical effects. NY: Academic Press, pág: 101-136.
39. KOOB, G.F. & BLOOM, F.E. (1988) Cellular and molecular mechanisms of drug dependence. *Science*, 278: 715-723.
40. NAVARRO, M.; LEZA, J.C.; LIZASOAIN, I. & LORENZO, P. (1991). Influence of Psychogenetics in Opiate Tolerance and Abstinence in Mice. *General Pharmacology*, 22(4):713-716.
41. RODRÍGUEZ DE FONSECA, F.; NAVARRO, M.; CARRERA, R.; KOOB, G.F. & WEISS, F. (1997) Marijuana Addiction. *Science*, 277: 751-752.
42. KOOB, G.F.; SANNA, P.P. & BLOOM, F.E. (1998) Neuroscience of Addiction. *Neuron*, 467-476
43. SOUZA, E.B. de & GRIGORIADIS, D.E. (1995) Corticotropin-Releasing Factor: Physiology; Pharmacology, and role in Central Nervous System and Immune Disorders. En *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. Ed. Bloom, F. & Kopfer, D. Raven Press, NY, pág: 505-517.
44. MERLO-PICHI, E.; LORANG, M.; YEGANEH, M; RODRÍGUEZ DE FONSECA, F; RABER, J.; Koob, G.F. & WEISS, F. (1995) Increase of extracellular corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity levels in the amygdala of awake rats during restraint stress and ethanol withdrawal as measured by microdialysis. *J. Neurosci.*, 15: 54395-447.
45. RODRÍGUEZ DE FONSECA F, CARRERA MRA, NAVARRO M, KOOB GF & Weiss F. (1997) Activation of corticotropin-releasing factor in the limbic system during cannabinoid withdrawal. *Science*, 276: 2050-2054.
46. NAVARRO, M.; RUBIO, P & RODRÍGUEZ DE FONSECA, F. (1995) Behavioural consequences of maternal exposure to natural cannabinoids in rats. *Psychopharmacology*, 122: 1-14.
47. PIAZZA, P.V.; DEMINIÈRE, J.M.; LE MOAL, M. & SIMON, H. (1989) Factors that predict individual vulnerability to amphetamine self-administration. *Science*, 245: 1511-1513.
48. PIAZZA, P.V. & LE MOAL, M. (1996) Pathophysiological basis of vulnerability to drug abuse: role of an interaction between stress, glucocorticoids and dopaminergic neurons. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 36: 359-78.

49. MCEWEN, B.S.; KLOET, E.R de & ROSTENE, W. (1986) Adrenal steroid receptors and actions in the nervous system. *Physiol. Rev.*, 66: 1121-88.
50. THIERRY, A.M.; TASSIN, J.P.; BLANC, G. & GLOWINSKI, J. (1976) Selective activation of the mesocortical dopamine system by stress. *Nature*, 263: 242-3.
51. PIAZZA, P.V.; BARROT, M.; ROUGÉ-PONT, F. & al. (1996) Suppression of glucocorticoid secretion and antipsychotic drugs have similar effects on the mesolimbic dopaminergic transmission. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 93: 15445-50.
52. NAVARRO, M.; CHOWEN, J.; CARRERA, R.; ARCO, I. del; VILLANÚA, M.A.; MARTÍN, Y.; ROBERTS, A.J.; KOOB, G.F. & RODRÍGUEZ de FONSECA, F. (1998) CB₁ cannabinoid receptor antagonist-induce opiate withdrawal in morphine-dependent rats. *Neuroreport*, 9: 3397-3402.
53. NAVARRO, M. & RODRÍGUEZ de FONSECA, F. (1998) Early Cannabinoid Exposure as a Source of Vulnerability to Opiate Addiction: A Model in Laboratory Rodents. *Span. J. Psychol.*, 1(1): 39-58.
54. RODRÍGUEZ de FONSECA, F & NAVARRO, M.(1998) Role of the limbic system in dependence on drugs. *Ann. Med*, 30: 397-405.