

Bases neuroquímicas del proceso adictivo

Neurochemical bases of the addictive process

b- Pedrón, Valeria Teresa

c- Neurochemistry and addiction

d- Facultad de Psicología y Psicopedagogía. Universidad del Salvador

e-VRID: 1810

f- Facultad de Psicología y Psicopedagogía. Universidad del Salvador

g- Rawson 17 7B, CP1182, tel. +541135230118, valeria.pedron@usal.edu.ar

h- Ciudad Autónoma de Buenos Aires, 24 de agosto de 2020

i- 24 de agosto 2020

Bases neuroquímicas del proceso adictivo

Neurochemical bases of the addictive process

Resumen

Uno de los principales objetivos de la investigación neurobiológica es comprender los cambios que se producen en los niveles molecular, celular y de los circuitos neuronales que median el pasaje del consumo ocasional y controlado de la sustancia a la pérdida de control y a la adicción crónica. Las investigaciones clínicas y preclínicas nos han provisto de un extenso conocimiento de las bases neuroquímicas del proceso adictivo. El objetivo de este trabajo es dar cuenta del estado actual del conocimiento acerca de las alteraciones neuroquímicas que se observan en diferentes fases del proceso adictivo. Este conocimiento es de fundamental importancia no solo a nivel teórico, sino también para comprender los mecanismos que subyacen a los cambios comportamentales observados en las adicciones.

Palabras claves: Fases de la adicción, Mecanismos neuroquímicos, Neurobiología de las adicciones, Proceso adictivo.

Abstract

One of the main goals of neurobiological research is to understand the changes that occur at the molecular, cellular and neural levels and mediate the transition from occasional and controlled substance use to loss of control and addiction. Clinical and pre-clinical investigations have provided us with an extensive knowledge of the neurochemical bases of the addictive process. Our aim is to provide an account of the current state of knowledge about the neurochemical alterations observed in different phases of the addictive process.

This knowledge is of fundamental importance not only at a theoretical level but also to understand the mechanisms that underlie the behavioral changes observed in addictions.

Key words: *Stages of addiction, Neurochemical mechanisms, Neurobiology of addiction, Addictive process.*

Introducción

Uno de los principales objetivos de la investigación neurobiológica es comprender los cambios que se producen en los niveles molecular, celular y de los circuitos neuronales que median el pasaje del consumo ocasional y controlado de la sustancia a la pérdida de control y a la adicción crónica (G. F. Koob & Le Moal, 2008). A partir de aquí se han establecido varios principios: En primer lugar, la exposición sostenida a las drogas de abuso podría ser un prerrequisito para la adicción, pero su emergencia depende en última instancia de la interacción entre los efectos de las drogas y factores biológicos y ambientales, que a su vez están influenciados por el estadio del desarrollo en que se encuentra el individuo. En segundo lugar, la adicción se produce cuando el individuo vulnerable busca replicar una y otra vez la experiencia primaria de placer que le produjo la droga. Mientras tanto, durante la transición gradual del uso recreacional a la adicción, se produce un cambio motivacional fundamental donde la droga pasa de ser consumida por sus efectos placenteros a ser consumida para saciar un deseo intenso y para aliviar el estrés producido por el impedimento de acceder a la droga. En tercer lugar, tanto las investigaciones clínicas como las preclínicas nos han provisto de evidencias sobre las serias consecuencias que la administración aguda y crónica de las drogas puede tener sobre el cerebro en los niveles molecular, celular y de los circuitos cerebrales.

Teniendo esto en cuenta, el objetivo del presente trabajo es mostrar el estado actual de conocimiento de los circuitos neuroquímicos implicados en el proceso adictivo.

Fases de la adicción

La adicción puede ser conceptualizada como un ciclo recurrente de varias etapas que empeora con el tiempo e involucra cambios plásticos en los sistemas de refuerzo, del estrés y en las funciones ejecutivas (Goldstein & Volkow, 2002; Heatherton & Tice, 1994; G. F. Koob & Le Moal, 1997). Puede ser encuadrada dentro de los diferentes estadios por los que va progresando el consumidor: consumo agudo, consumo crónico, abstinencia aguda y la abstinencia a largo plazo, que puede desencadenar en una recaída en el consumo (Figura 1).

Consumo agudo: efectos reforzantes

Este estadio involucra la facilitación de la saliencia de incentivo y está mediado, en gran parte, por los ganglios basales con el foco en la activación de los neurotransmisores “reforzantes” de dopamina (DA) y los péptidos opioides que se unen a los receptores μ -opioides. El refuerzo puede definirse como un evento que aumenta la probabilidad de ocurrencia de una respuesta, ya que posee un componente hedónico positivo. Todas las drogas de abuso son capaces de activar el sistema de recompensa del cerebro. Hoy en día, la investigación de la neurobiología de la adicción ha definido en gran parte el circuito de la recompensa. Esta línea de investigación es fundamental dado que los cambios inducidos por las drogas en el sistema de recompensa son claves para entender el desarrollo de la adicción.

La investigación en la neurobiología de los efectos reforzantes de las drogas de abuso se ha focalizado en las áreas involucradas en el sistema dopaminérgico mesocorticolímbico. Los estudios neurofarmacológicos han establecido que la DA tiene un rol fundamental en los efectos reforzantes agudos de diversas drogas psicoestimulantes como la cocaína, la anfetamina y la nicotina. Se ha reportado que bajas dosis de antagonistas de los receptores dopaminérgicos, administrados por vía sistémica, bloquean la conducta de autoadministración de estas drogas en las ratas. El efecto reforzante que inducen las drogas de abuso se han atribuido a un aumento en la señalización de DA dentro de los centros de recompensa mesolímbicos del cerebro, particularmente el núcleo accumbens (NAc) y la corteza prefrontal (PFC). Hoy en día, se sabe que la liberación de DA inducida por las drogas en el NAc y PFC, así como en la amígdala y el hipocampo, sería un mediador crítico de los efectos reforzantes de las drogas de abuso. Esto constituye un primer paso necesario en el desarrollo de trastornos adictivos.

El sistema dopaminérgico mesocorticolímbico que proyecta desde el área tegmental ventral (VTA) al NAc, al tubérculo olfatorio, a la PFC y a la amígdala ha sido implicado de forma primordial en los efectos reforzantes de las drogas de abuso. La destrucción selectiva del sistema mesocorticolímbico con la neurotoxina 6-hidroxi-dopamina induce la extinción en la autoadministración de cocaína, anfetamina y nicotina, que se refleja en la disminución significativa y duradera de la respuesta de autoadministración a lo largo de los días. En los seres humanos, estudios realizados con tomografía de emisión de positrones (PET, del inglés *positron emission tomography* [tomografía por emisión de positrones]) demostraron que las dosis de alcohol y otras drogas capaces de producir intoxicación inducen la liberación de DA y péptidos opioides en el estriado ventral (Mitchell *et al.*, 2012; Nora D. Volkow *et al.*, 2007). Esta liberación rápida y precipitada de DA estaría asociada con la

sensación subjetiva de “subida” (del inglés *high*) producida por la droga. Esto se debe a que el aumento rápido y precipitado de la cantidad de DA disponible activa los receptores D₁ de baja afinidad a DA, los cuales son necesarios para que se produzca el efecto reforzante de las drogas y para desencadenar respuestas condicionadas (Zweifel *et al.*, 2009). Las drogas emularían el aumento de DA desencadenado por el disparo fásico de DA, aumentando la frecuencia de disparo de las neuronas dopaminérgicas asociadas a los estímulos reforzantes (Covey, Roitman, & Garris, 2014).

El circuito específico asociado a la recompensa ha sido ampliado a fin de incluir varias aferencias y eferencias neurales que interactúan con el cerebro basal anterior. A medida que la comprensión de los circuitos relevantes ha evolucionado, también lo ha hecho el entendimiento sobre los neurotransmisores y neuromoduladores relevantes, que incluyen no solo la DA y los péptidos opioides, sino también al ácido γ -aminobutírico (GABA), glutamato (GLU), serotonina (5-HT), acetilcolina (ACh), y sistemas endocannabinoides que actúan en los niveles del VTA y NAc. El balance de los circuitos resulta en un adecuado control inhibitorio, en la toma de decisiones y en un funcionamiento normal de los circuitos de recompensa, motivación, estrés y memoria. Estos circuitos también interactúan con aquellos involucrados en la regulación del estado del ánimo, incluyendo la reactividad al estrés (que involucra la amígdala, el hipotálamo, y la habénula) y la interocepción (que involucra la ínsula y la corteza cingulata anterior, y contribuye a la percepción de los estados emocionales negativos).

Las drogas opioides, al igual que los psicoestimulantes, inducen la conducta de autoadministración en modelos animales. El subtipo de receptor opioide que parece tener un rol fundamental en las acciones reforzantes de los opioides es el receptor μ -opioide,

dado que los antagonistas de estos receptores disminuyen el efecto reforzante de los opioides de manera dosis dependiente. Existen evidencias significativas de que los opioides podrían ejercer sus efectos reforzantes en el NAc independientemente de la liberación de DA, sugiriendo que los efectos reforzantes de los opioides podrían involucrar tanto mecanismos dependientes de la DA (VTA), como mecanismos independientes de la DA (NAc).

Consumo crónico

Con el consumo repetido de drogas, se producen adaptaciones homeostáticas dentro de las células y los circuitos que esta estimula, dando como resultado un efecto de tolerancia y dependencia (Nestler & Aghajanian, 1997). La probabilidad de desarrollar tolerancia y dependencia y su forma particular de manifestación difiere significativamente entre las diferentes drogas, y depende del patrón de expresión de los receptores de cada droga y de los mecanismos de señalización involucrados. La especificidad de las células y los circuitos puede ser ilustrada por la tolerancia a opioides (que requiere un aumento en el dosaje de la droga para mantener un efecto estable). La dependencia se define como las alteraciones inducidas por la droga en la fisiología de las células y en los circuitos similares que se revelan luego de la cesación del consumo de la droga, con la expresión de síntomas de abstinencia.

Mientras algunas respuestas inducidas por las drogas de abuso inducen tolerancia, otras se sensibilizan, es decir que las respuestas aumentan con la repetición de las dosis (Peter W. Kalivas & Stewart, 1991). Este fenómeno ha sido mejor caracterizado para los psicoestimulantes como la cocaína y las anfetaminas (Dougherty & Ellinwood, 1981), pero también ha sido observado con los opioides (Vezina, Kalivas, & Stewart, 1987) y otras

drogas. Además, la sensibilización se induce con más fuerza si la droga es administrada de forma intermitente (por ejemplo, una vez al día), mientras que la tolerancia predomina cuando la administración es constante (Dougherty & Ellinwood, 1981).

La administración aguda de drogas aumenta los niveles de DA en los centros de las vías que nacen en el VTA. Sin embargo, cuando la administración se convierte en crónica, aparecen fenómenos de plasticidad sináptica en las neuronas dopaminérgicas tanto del estriado dorsal como ventral (G. F. Koob & Le Moal, 2006). Estos procesos de plasticidad sináptica son considerados como un paso inicial fundamental en la adicción (Everitt & Wolf, 2002), ya que contribuyen al deseo, el consumo y la búsqueda de la droga (Hyman & Malenka, 2001). Además de los fenómenos de plasticidad sináptica, las drogas producen una señal dopaminérgica excesiva y distorsionada en la corteza prefrontal, más concretamente en la región orbitofrontal, zona donde se integra la información emocional y motivacional. Se ha observado en animales de experimentación que la destrucción de la corteza prefrontal facilita la búsqueda compulsiva de la droga (Weissenborn, Robbins, & Everitt, 1997). Asimismo, se ha demostrado que en adictos existe una hipoactividad en la CPF (Volkow, 2000). Por lo tanto, la CPF juega un papel decisivo tanto en la formación de hábitos patológicos en el adicto, debido a una interacción con el estriado dorsal que generaría hábitos de consumo anómalos, como en su mantenimiento (Hyman, Malenka, & Nestler, 2006; P.W. Kalivas, Volkow, & Seamans, 2005).

Abstinencia aguda

El estadio de abstinencia aguda implica no solo un componente físico o somático específico de cada droga, sino también un componente motivacional caracterizado por la disforia,

malestar emocional, irritabilidad, alteraciones del sueño e hipersensibilidad al dolor, mediado en gran parte por la activación de los sistemas del estrés en la amígdala extendida, incluyendo a los sistemas del factor liberador de corticotrofina (CRF) y las dinorfinas (Carlezon *et al.*, 2000; G. Koob & Moal, 2001).

Los cambios neuroquímicos inducidos por la exposición crónica a drogas en los sistemas implicados en el refuerzo agudo son llamados neuroadaptaciones intrasistema. Estas neuroadaptaciones intrasistema pueden ser definidas como aquellas en las que la respuesta celular primaria a la droga se adapta para neutralizar su efecto; la persistencia de los efectos opuestos luego de la droga desaparecen y producen la respuesta de abstinencia (G. Koob & Bloom, 1988). Cambios de ese tipo incluyen la disminución en la transmisión dopaminérgica y serotoninérgica en el NAc durante la abstinencia a drogas, como ha sido demostrado con la técnica de microdialisis *in vivo* en ratas (Niego, Kofman, Weiss, & Geliebter, 2007; Weiss, Markou, Lorang, & Koob, 1992). Otros cambios que se han observado incluyen aumento en la respuesta de los receptores μ -opoides durante la abstinencia a opioides (Minkowski, Epstein, Frost, & Gorelick, 2012; Stinus, Le Moal, & Koob, 1990), disminución en la transmisión GABAérgica e incremento en la transmisión glutamatérgica del NMDA en el NAc (Dahchour *et al.*, 1998; Davidson, Shanley, & Wilce, 1995).

Abstinencia a largo plazo: recaída en el proceso adictivo

Este estadio involucra la desregulación del control ejecutivo vía la desregulación de los circuitos de la CPF (G. F. Koob & Volkow, 2010). Debido a la activación del sistema dopaminérgico mesocorticolímbico, que media la capacidad de respuesta a los efectos de

las drogas de abuso así como a los refuerzos naturales, los cambios que se producen dentro de las estructuras que reciben DA después de la exposición crónica a drogas pueden mediar elementos del deseo y la búsqueda de la droga, que se asocian con la aparición de la recaída (Feltenstein & See, 2009). En particular, el NAc es una estructura que recibe aferencias no solo del VTA, sino también de la PFC, la amígdala y el hipocampo, y tiene un rol crítico en mediar la búsqueda del refuerzo (Feltenstein & See, 2009; Mogenson, Jones, & Yim, 1980) (ver Figura 2).

El NAc está compuesto por dos subcompartimentos, el área central (*core*) y la cáscara (*shell*), donde se originan las proyecciones GABAérgicas que proyectan al pallidum ventral, lo que a su vez proyecta nuevamente al NAc y al VTA, así como también al núcleo subtalámico y el núcleo dorsomedial del tálamo. Las consecuencias celulares de la exposición a las drogas difieren en los subcompartimentos del NAc, y por consiguiente estas subregiones pueden mediar diferentes elementos del proceso adictivo (Peters, LaLumiere, & Kalivas, 2008). En ausencia de la exposición al fármaco, el NAc *Core* está asociado con conductas instrumentales y está conectado funcionalmente con los sistemas de eferentes motores, mientras que el NAc *Shell* juega un papel en la modulación emocional y la motivación apetitiva (Kelley, 2004; Sesack & Grace, 2010).

La búsqueda compulsiva de la droga que caracteriza a la adicción se asocia con las áreas cerebrales implicadas en el estrés, incluyendo la amígdala extendida (compuesta por la amígdala central —CeC—, el núcleo del lecho de la estría terminallis —BNST— y el NAc *Shell*), y el eje hipotálamo-pituitario-adrenal —HPA— (compuesto por el núcleo paraventricular del hipotálamo, los lóbulos anteriores de la glándula pituitaria y la glándula adrenal). La amígdala extendida y el eje HPA secretan neuropéptidos y hormonas del estrés, principalmente CRF, orexina, dinorfina y vasopresina (Koob, 2009a). La acción de

estas moléculas afecta a la fisiología de las estructuras asociadas con los sistemas de antirecompensa, y se activan durante y después de la cesación del consumo de drogas (Koob & Le Moal, 2006). En particular, la CRF se libera en el VTA en respuesta al estrés (G. F. Koob, 2009b; Sarnyai, Shaham, & Heinrichs, 2001). La liberación de CRF en las neuronas dopaminérgicas del VTA ejerce una serie de efectos celulares, incluidos un aumento de la excitabilidad y una mejora en las corrientes sinápticas mediadas por el receptor NMDA (Borgland, Ungless, & Bonci, 2010). Los modelos preclínicos de estrés han demostrado la liberación de CRF en el VTA y el consiguiente aumento de la liberación de DA. Estos efectos, así como el restablecimiento de la búsqueda de droga inducida por el estrés, son bloqueados por la administración de un antagonistas de los receptores de CRF en el VTA (Borgland *et al.*, 2010).

A partir del recorrido que hemos realizado, podemos concluir que hoy en día contamos con un vasto conocimiento sobre las bases neuroquímicas implicadas en las distintas fases del proceso adictivo. A pesar de haber puesto el foco en el nivel biológico, es necesario tener en cuenta que no solo es la sustancia la que produce estas modificaciones, sino que también existe una serie de factores psicológicos y sociales que modulan estos mecanismos. No debemos dejar de lado que las patologías mentales, como la adicción, debe ser abordadas teniendo en cuenta los aspectos biológicos, psicológicos y sociales para evitar caer en reduccionismos.

Referencias bibliográficas

- Borgland, S. L., Ungless, M. A., & Bonci, A. (2010). Convergent actions of orexin/hypocretin and CRF on dopamine neurons: Emerging players in addiction. *Brain Research, 1314*, 139-144. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.10.068>
- Carlezon, W. A., Haile, C. N., Coppersmith, R., Hayashi, Y., Malinow, R., Neve, R. L., & Nestler, E. J. (2000). Distinct Sites of Opiate Reward and Aversion within the Midbrain Identified Using a Herpes Simplex Virus Vector Expressing GluR1. *The Journal of Neuroscience, 20*(5), RC62-RC62. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.20-05-j0002.2000>
- Covey, D. P., Roitman, M. F., & Garris, P. A. (2014). Illicit dopamine transients: reconciling actions of abused drugs. *Trends in neurosciences, 37*(4), 200-210. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2014.02.002>
- Dahchour, A., De Witte, P., Bolo, N., Nédélec, J.-F., Muzet, M., Durbin, P., & Macher, J.-P. (1998). Central effects of acamprosate: Part 1. Acamprosate blocks the glutamate increase in the nucleus accumbens microdialysate in ethanol withdrawn rats. *Psychiatry Research: Neuroimaging, 82*(2), 107-114. [https://doi.org/10.1016/S0925-4927\(98\)00016-X](https://doi.org/10.1016/S0925-4927(98)00016-X)
- Davidson, M., Shanley, B., & Wilce, P. (1995). Increased NMDA-induced excitability during ethanol withdrawal: a behavioural and histological study. *Brain Research, 674*(1), 91-96. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(94\)01440-S](https://doi.org/10.1016/0006-8993(94)01440-S)
- Dougherty, G. G., & Ellinwood, E. H. (1981). Chronic d-amphetamine in nucleus accumbens: Lack of tolerance or reverse tolerance of locomotor activity. *Life Sciences, 28*(20), 2295-2298. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(81\)90582-8](https://doi.org/10.1016/0024-3205(81)90582-8)

- Everitt, B. J., & Wolf, M. E. (2002). Psychomotor Stimulant Addiction: A Neural Systems Perspective. *The Journal of Neuroscience*, 22(9), 3312-3320.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-09-03312.2002>
- Feltenstein, M. W., & See, R. E. (2009). The neurocircuitry of addiction: an overview. *British Journal of Pharmacology*, 154(2), 261-274.
<https://doi.org/10.1038/bjp.2008.51>
- Goldstein, R. Z., & Volkow, N. D. (2002, octubre 1). Drug addiction and its underlying neurobiological basis: Neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *American Journal of Psychiatry*.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.10.1642>
- Heatherton, T., & Tice, D. (1994). *Losing control: How and why people fail at self-regulation*. San Diego, CA: Academic Press.
- Hyman, S. E., & Malenka, R. C. (2001). Addiction and the brain: The neurobiology of compulsion and its persistence. *Nature Reviews Neuroscience*, 2(10), 695-703.
<https://doi.org/10.1038/35094560>
- Hyman, S. E., Malenka, R. C., & Nestler, E. J. (2006). NEURAL MECHANISMS OF ADDICTION: The Role of Reward-Related Learning and Memory. *Annual Review of Neuroscience*, 29(1), 565-598.
<https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.29.051605.113009>
- Kalivas, P.W., Volkow, N., & Seamans, J. (2005). Unmanageable Motivation in Addiction: A Pathology in Prefrontal-Accumbens Glutamate Transmission. *Neuron*, 45(5), 647-650. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2005.02.005>
- Kalivas, Peter W., & Stewart, J. (1991). Dopamine transmission in the initiation and expression of drug- and stress-induced sensitization of motor activity. *Brain*

- Research Reviews*, 16(3), 223-244. [https://doi.org/10.1016/0165-0173\(91\)90007-U](https://doi.org/10.1016/0165-0173(91)90007-U)
- Kelley, A. E. (2004). Ventral striatal control of appetitive motivation: role in ingestive behavior and reward-related learning. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 27(8), 765-776. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2003.11.015>
- Koob, G., & Bloom, F. (1988). Cellular and molecular mechanisms of drug dependence. *Science*, 242(4879), 715-723. <https://doi.org/10.1126/science.2903550>
- Koob, G. F. (2005). The neurocircuitry of addiction: Implications for treatment. *Clinical Neuroscience Research*, 5(2-4), 89-101. <https://doi.org/10.1016/j.cnr.2005.08.005>
- Koob, G. F. (2009a). Brain stress systems in the amygdala and addiction. *Brain research*, 1293, 61-75. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.03.038>
- Koob, G. F. (2009b). Neurobiological substrates for the dark side of compulsivity in addiction. *Neuropharmacology*, 56 Suppl 1, 18-31. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2008.07.043>
- Koob, G. F., & Le Moal, M. (1997). Drug abuse: Hedonic homeostatic dysregulation. *Science*, 278(5335), 52-58. <https://doi.org/10.1126/science.278.5335.52>
- Koob, G. F., & Le Moal, M. (2006). *Neurobiology of Addiction*. Elsevier/academic press.
- Koob, G. F., & Le Moal, M. (2008). Addiction and the brain antireward system. *Annual review of psychology*, 59, 29-53. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.59.103006.093548>
- Koob, G. F., & Volkow, N. D. (2010). Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology*. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.110>
- Koob, G., & Moal, M. Le. (2001). Drug Addiction, Dysregulation of Reward, and Allostasis. *Neuropsychopharmacology*, 24(2), 97-129. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(00\)00195-0](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(00)00195-0)

- Minkowski, C. P., Epstein, D., Frost, J. J., & Gorelick, D. A. (2012). Differential response to IV carfentanil in chronic cocaine users and healthy controls. *Addiction Biology*, 17(1), 149-155. <https://doi.org/10.1111/j.1369-1600.2010.00256.x>
- Mitchell, J. M., O'Neil, J. P., Janabi, M., Marks, S. M., Jagust, W. J., & Fields, H. L. (2012). Alcohol consumption induces endogenous opioid release in the human orbitofrontal cortex and nucleus accumbens. *Science Translational Medicine*, 4(116), 1-9. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3002902>
- Mogenson, G., Jones, D., & Yim, C. (1980). From motivation to action: Functional interface between the limbic system and the motor system. *Progress in Neurobiology*, 14(2-3), 69-97. [https://doi.org/10.1016/0301-0082\(80\)90018-0](https://doi.org/10.1016/0301-0082(80)90018-0)
- Nestler, E. J., & Aghajanian, G. K. (1997). Molecular and cellular basis of addiction. *Science (New York, N.Y.)*, 278(5335), 58-63. <https://doi.org/10.1126/science.278.5335.58>
- Niego, S. H., Kofman, M. D., Weiss, J. J., & Geliebter, A. (2007, mayo). Binge eating in the bariatric surgery population: A review of the literature. *International Journal of Eating Disorders*. <https://doi.org/10.1002/eat.20376>
- Peters, J., LaLumiere, R. T., & Kalivas, P. W. (2008). Infralimbic Prefrontal Cortex Is Responsible for Inhibiting Cocaine Seeking in Extinguished Rats. *Journal of Neuroscience*, 28(23), 6046-6053. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1045-08.2008>
- Sarnyai, Z., Shaham, Y., & Heinrichs, S. C. (2001). The role of corticotropin-releasing factor in drug addiction. *Pharmacological reviews*, 53(2), 209-243. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11356984>
- Sesack, S. R., & Grace, A. A. (2010). Cortico-Basal Ganglia Reward Network:

- Microcircuitry. *Neuropsychopharmacology*, 35(1), 27-47.
<https://doi.org/10.1038/npp.2009.93>
- 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(3), 767-773. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(90\)90106-E](https://doi.org/10.1016/0306-4522(90)90106-E)
- Vezina, P., Kalivas, P. W., & Stewart, J. (1987). Sensitization occurs to the locomotor effects of morphine and the specific μ opioid receptor agonist, DAGO, administered repeatedly to the ventral tegmental area but not to the nucleus accumbens. *Brain Research*, 417(1), 51-58. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(87\)90178-8](https://doi.org/10.1016/0006-8993(87)90178-8)
- Volkow, N. D. (2000). Addiction, a Disease of Compulsion and Drive: Involvement of the Orbitofrontal Cortex. *Cerebral Cortex*, 10(3), 318-325.
<https://doi.org/10.1093/cercor/10.3.318>
- Volkow, Nora D., Wang, G. J., Telang, F., Fowler, J. S., Logan, J., Jayne, M., Ma, Y, Pradhan, K., & Wong, C. (2007). Profound decreases in dopamine release in striatum in detoxified alcoholics: Possible orbitofrontal involvement. *Journal of Neuroscience*, 27(46), 12700-12706. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3371-07.2007>
- Weiss, F., Markou, A., Lorang, M. T., & Koob, G. F. (1992). Basal extracellular dopamine levels in the nucleus accumbens are decreased during cocaine withdrawal after unlimited-access self-administration. *Brain Research*, 593(2), 314-318.
[https://doi.org/10.1016/0006-8993\(92\)91327-B](https://doi.org/10.1016/0006-8993(92)91327-B)
- Weissenborn, R., Robbins, T. W., & Everitt, B. J. (1997). Effects of medial prefrontal or anterior cingulate cortex lesions on responding for cocaine under fixed-ratio and second-order schedules of reinforcement in rats. *Psychopharmacology*, 134(3), 242-

257. <https://doi.org/10.1007/s002130050447>

Zweifel, L. S., Parker, J. G., Lobb, C. J., Rainwater, A., Wall, V. Z., Fadok, J. P., Darvas, M., Kim, M. J., Mizumori, S. J. Y., Paladini, C. A., Phillips, P. E. M., & Palmiter, R. D. (2009). Disruption of NMDAR-dependent burst firing by dopamine neurons provides selective assessment of phasic dopamine-dependent behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(18), 7281-7288. <https://doi.org/10.1073/pnas.0813415106>

1. Figuras

Figura 1

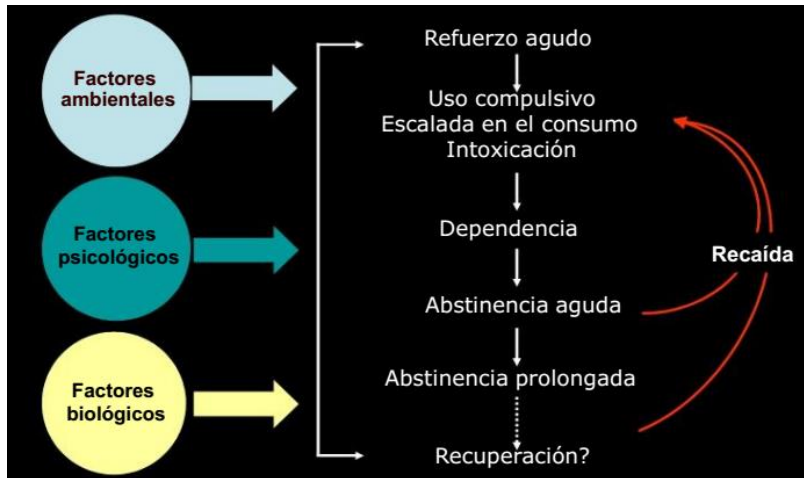


Figura 1. Fases del proceso adictivo y los factores que influyen en estas (Adaptado de Koob y Le Moal, 2006).

Figura 2

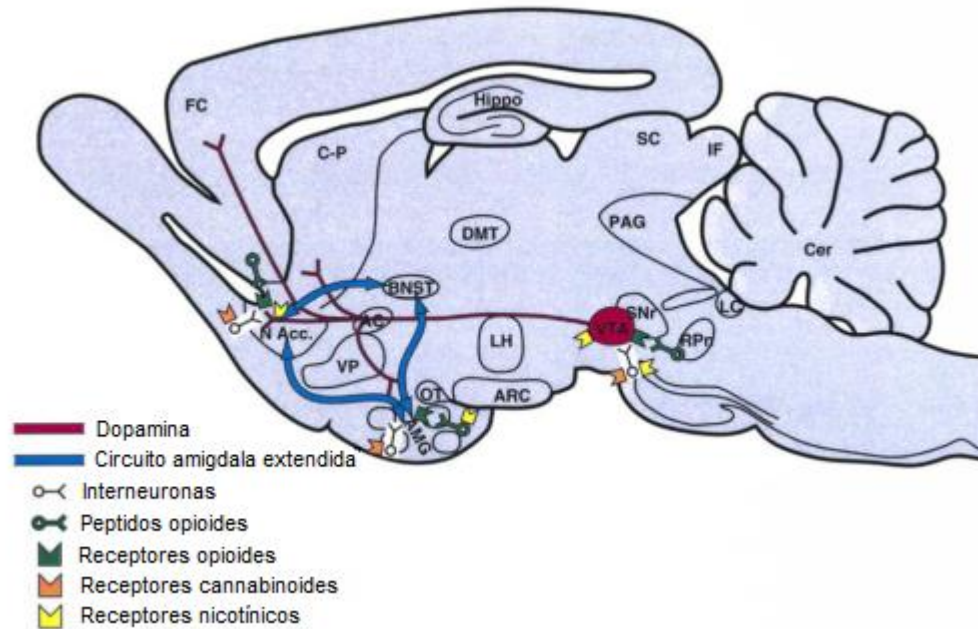


Figura 2: Circuitos neuroquímicos implicados en el refuerzo. Las flechas azules representan las interacciones dentro de la amígdala extendida. Se ha hipotetizado que este sistema tiene un rol clave en el efecto reforzante de los psicoestimulantes. AC, comisura anterior; AMG, amígdala; ARC, núcleo arcuato; BNST, núcleo del lecho de la estra terminalis; Cer, cerebelo; CPu, caudado putamen; DMT, tálamo dorsomedial; FC, corteza frontal; Hippo, hipocampo; IF, colliculus inferior; LC, locus coeruleus; LH, hipotálamo lateral; N Acc., núcleos accumbens; OT, tracto olfactorio; PAG, sustancia gris periaqueductal; RPN, núcleo pontino reticular; SC, colículo superior; SN, substantia nigra pars reticulata; VP, pálido ventral; VTA, área tegmental ventral.(adaptado de Koob, 2005)