



## FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

# NEUROBIOLOGIA DE LA ADICCIÓN A DROGAS DE ABUSO

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2020

**Autor:** Sergio Bernat Silvestre  
**Modalidad:** Revisión bibliográfica  
**Tutor/es:** María de la Cruz Pellín Mira  
Javier Esteban Mozo

## **AGRADECIMIENTOS**

Muy agradecido a María de la Cruz Pellín Mira y Javier Esteban Mozo. Por todo lo que he aprendido de ellos, por estar siempre atentos y preocuparse, por su exigencia, por su gran paciencia y por todas esas horas extraacadémicas, que han sido muchas, depositadas en mí. Ha sido un tema complicado a la par que interesante.

Un placer encontrarte a docentes como ellos.



## ÍNDICE

• Índice de figuras.....	4
• Índice de tablas.....	4
• Índice de anexos.....	4
• Abreviaturas.....	4
• Abstract.....	6
1. Antecedentes.....	7
1.1. Definición de droga y trastornos por consumo de sustancias.....	7
1.2. Mecanismos de acción específicos de las drogas.....	10
1.3. Cableado de los circuitos de la recompensa.....	13
2. Objetivos.....	18
3. Materiales y métodos.....	18
3.1. Diseño.....	18
3.2. Tratamiento de la información.....	18
3.3. Criterios de selección.....	19
3.4. Estrategia de búsqueda.....	19
4. Resultados y discusión.....	21
Mecanismo de la adicción.....	23
4.1. El papel del glutamato en la adicción.....	27
4.2. Etapas del ciclo de la adicción.....	28
4.2.1. Mecanismos neurobiológicos de la etapa de intoxicación.....	31
4.2.2. Mecanismos neurobiológicos de la etapa de abstinencia.....	33
4.2.3. Mecanismos neurobiológicos de la etapa de anticipación.....	35
5. Conclusiones.....	37
6. Bibliografía.....	38
7. Anexos.....	41

- **ÍNDICE DE FIGURAS**

**Figura 1:** Esquema de los circuitos de la recompensa cerebral implicados en la adicción.

**Figura 2:** Ecuación de búsqueda 5.

**Figura 3:** Identificación y selección de estudios.

**Figura 4:** Circuitos definidos neuroquímicamente que participan en el mecanismo de la adicción.

- **ÍNDICE DE TABLAS**

**Tabla 1:** Búsqueda bibliográfica y número de veces que aparecen los términos clave en título y abstract según Abstract Sifter.

- **ÍNDICE DE ANEXOS**

**Anexo 1:** Agrupación de las variables que influyen en el estado de adicción.

**Anexo 2:** Cuadro comparativo con los criterios del DSM-IV y DSM-5 para el trastorno por consumo de sustancias.

**Anexo 3:** Términos neurobiológicos y neuropsicológicos.

- **ABREVIATURAS**

**Ach:** Acetilcolina

**ACC:** Córtex del cíngulo anterior

**ACTH:** Hormona Adrenocorticotropa

**AMPc:** Adenosín Monofosfato Cíclico

**APA:** American Psychiatric Association

**CRF:** Factor Liberador de Corticotropina

**DA:** Dopamina

**DAT:** Transportador de Dopamina

**DSM-IV:** 4ª edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales

**DSM-IV TR:** 4ª edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales traducido al español

**DSM-5:** 5ª edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos

Mentales

**ECS:** Sistema Cannabinoide Endógeno

**Eje HHA:** Eje Hipotalámico-Hipofisario-Adrenal

**EtOH:** Alcohol

**GABA:** Ácido  $\gamma$ -aminobutírico

**MOR:** Receptor Opiode  $\mu$

**MSN:** Neuronas Espinosas Medianas

**NAc:** Núcleo Accumbens

**nAChR:** Receptores de Acetilcolina de Tipo Nicotínico Específicos

**NIDA:** National Institute on Drug Abuse

**NT:** Neurotransmisor

**OFC:** Corteza Orbitofrontal

**OMS:** Organización Mundial de la Salud

**PFC:** Corteza Prefrontal

**RAE:** Real Academia Española

**Receptor AMPA:** Receptor del Ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico

**Receptor DA D<sub>1</sub>:** Receptor Dopaminérgico Tipo 1

**Receptor DA D<sub>2</sub>:** Receptor Dopaminérgico Tipo 2

**Receptor DA D<sub>3</sub>:** Receptor Dopaminérgico Tipo 3

**Receptor NMDA:** Receptor de N-metil-D-aspartato

**THC:** Tetrahidrocannabinol

**VTA:** Área Tegmental Ventral

**5-HT:** Serotonina

- **ABSTRACT**

Actualmente, el término más aceptado para referirse a la adicción, desde una perspectiva diagnóstica, es el que utiliza el DSM-5, trastorno por consumo de sustancias, que abarca un rango desde leve, moderado a severo, dependiendo de cuántos de los 11 criterios descritos en el DSM-5 cumple el individuo.

Existen una serie de variables que influyen simultáneamente en la probabilidad de que un individuo pueda llegar a abusar de las drogas, agrupándose en tres categorías<sup>6</sup>: factores que dependen del agente (droga), factores del hospedador (consumidor) y factores ambientales.

A pesar de que cada droga tiene un mecanismo de acción distinto, todas las drogas convergen en unas vías neuronales y moleculares comunes, la vía dopaminérgica mesolímbica, provocando la liberación de dopamina en el núcleo accumbens. La vía dopaminérgica mesolímbica, cuya conexión principal es el área tegmental ventral-núcleo accumbens, también interactúa con otras regiones límbicas, como la amígdala, hipotálamo, hipocampo y corteza prefrontal. Implicando a otros neurotransmisores aparte de la dopamina, como son el GABA, glutamato, acetilcolina, serotonina y noradrenalina, entre otros.

Aunque no está claro qué determina exactamente el paso del uso ocasional de drogas a la adicción, sí existe una asociación con diferentes neuroadaptaciones en varios circuitos cerebrales relacionados con el condicionamiento, la sensibilidad a la recompensa, la motivación de incentivos, el autocontrol, el estado de ánimo y la interocepción.

En los últimos años de investigación se ha descubierto el papel clave que tiene el glutamato en la adicción, desarrollando varias teorías e hipótesis con el fin de explicar anomalías conductuales que se producen en el ciclo de adicción, como el deseo y la recaída.

El mecanismo de adicción propuesto implica asignar las etapas del ciclo de adicción a tres dominios funcionales: la etapa de intoxicación, involucra principalmente a los ganglios basales; la etapa de abstinencia, involucrada la amígdala extendida; y la etapa de anticipación que involucra a la PFC.

## 1. ANTECEDENTES

### 1.1. Definición de droga y trastornos por consumo de sustancias

Según el diccionario de la RAE, una droga es una sustancia o preparado medicamentoso de efecto estimulante, deprimente, narcótico o alucinógeno. A su vez, cataloga tres tipos de droga<sup>1</sup>:

- Droga blanda: droga que no es adictiva o lo es en bajo grado.
- Droga de diseño: droga obtenida mediante ligeras modificaciones químicas a partir de otra para obtener especiales efectos psicotrópicos.
- Droga dura: droga que es fuertemente adictiva.

Mientras que la definición de adicción para la RAE, es<sup>23</sup>:

1. Dependencia de sustancias o actividades nocivas para la salud o el equilibrio psíquico.
2. Afición extrema a algo.

La OMS define la droga como toda sustancia que, al ser introducida en el organismo por cualquier vía de administración, produce de algún modo una alteración del natural funcionamiento del sistema nervioso central del individuo y además es susceptible de crear dependencia, ya sea psicológica, física o ambas<sup>2</sup>.

Por otra parte, National Institute on Drug Abuse (NIDA) define la drogadicción como una enfermedad crónica caracterizada por la búsqueda y el uso compulsivo e incontrolable de una droga, a pesar de las consecuencias adversas<sup>3</sup>.

El uso reiterado e indebido de estas sustancias tóxicas puede conducir a un abuso y adicción de las mismas.

Durante más de los últimos 40 años, diversas organizaciones han ido definiendo y redefiniendo los términos abuso y adicción sin llegar a un acuerdo concreto, puesto que son síndromes del comportamiento globales que se extienden a lo largo de una escala que abarca desde el consumo mínimo hasta el abuso y el

consumo adictivo. Son estados biológicos que no se diagnostican con exactitud en la clínica, al contrario de lo que ocurre con la tolerancia y dependencia física. Así pues, la definición de abuso y adicción son hasta cierto punto arbitrarias, con los métodos diagnósticos de que se dispone actualmente.

A continuación, se exponen diferentes puntos de vista del concepto de adicción, siendo el más aceptado actualmente el publicado por la American Psychiatric Association (APA) en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5)<sup>4</sup>, con fecha de publicación 2013 y en España en el 2014. El DSM-5 se refiere a la adicción, desde una perspectiva diagnóstica, como trastorno por consumo de sustancias. El DSM-5 recoge dentro del trastorno por consumo de sustancias lo que anteriormente en el DSM-IV se conceptualizaba como dos trastornos separados y jerárquicos (abuso de sustancias y dependencia de sustancias)<sup>5</sup>, en un rango de leve, moderado y severo. Este trastorno abarca 11 criterios y dependiendo de cuántos de los ítems establecidos se cumplan así se define la gravedad del trastorno.

En el DSM-IV TR, la APA se refería a la adicción como *dependencia de sustancias* definiéndola como un conjunto de síntomas que indican que el individuo sigue consumiendo la sustancia a pesar de problemas importantes relacionados con su consumo. La lista de alteraciones incluye la aparición de síntomas de tolerancia y abstinencia, pero ninguna de las dos es necesaria ni suficiente para establecer el diagnóstico de dependencia. Para clasificar una situación como dependencia de sustancias, se necesitaba la presencia de tres o más de los 7 criterios que definían lo que es un patrón patológico relacionado con el consumo de sustancias durante un periodo de 12 meses. Mientras que para el diagnóstico de *abuso* era necesario que estuvieran presentes sólo uno o dos criterios.

Aunque la OMS considera la adicción como una enfermedad crónica, hay cierta polémica ya que no hay un consenso en que la adicción cumpla los requisitos para ser considerada una enfermedad por el componente voluntario que existe para su comienzo.



Para buscar el origen de la dependencia de sustancias tóxicas, existen muchas variables que influyen simultáneamente en la probabilidad de que un individuo pueda llegar a abusar de las drogas o se haga adicto a ellas. Todas estas variables se agrupan en tres categorías: agente (droga), hospedador (consumidor) y ambiente<sup>6</sup>.

- Factores que dependen del agente (droga). Cada tipo de droga tiene una forma diferente de producir placer en el consumidor. Aquellas drogas que lo produzcan con una mayor intensidad y seguridad, son las que tienen mayor probabilidad de que su consumo se repita.

- Factores del hospedador (consumidor): por lo general, los efectos de las drogas varían según el individuo. El polimorfismo de los genes codificadores de las enzimas que participan en absorción, metabolismo y eliminación, y en las reacciones mediadas por el receptor puede contribuir a los grados diferentes de refuerzo o euforia que se observan entre individuos.

- Factores ambientales: el conjunto de reglas que deben seguir las personas de una comunidad para tener una mejor convivencia o, dicho de otra forma, las normas sociales, junto a la presión que puedan ejercer amigos y/o compañeros, pueden ser determinantes en el inicio y posterior adicción a dichas sustancias.

La relación de estas variables está descrita en el Anexo 1.

Dado que el DSM es una referencia en Psiquiatría, en la actualidad, los criterios seguidos por una parte importante de profesionales relacionados con la salud son los del DSM-5, eliminando los términos abuso y dependencia del DSM-IV y quedando solo el término trastorno por consumo de sustancias para referirse a la adicción.

Así pues, el diagnóstico se hace cuando la persona cumple 2 o más criterios de una relación de 11 ítems a lo largo de un periodo de tiempo de 12 meses, apareciendo los siguientes niveles de severidad en función del número de criterios diagnósticos: leve (cumple 2 o 3 criterios), moderado (cumple 4 o 5 criterios) o severo (cumple 6 o más criterios). Se ha sugerido que la categoría

leve equivale al abuso del DSM-IV, y las de moderado y severo a las de dependencia del DSM-IV.

Los 11 criterios que aparecen en el último Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales recogen los criterios de abuso y dependencia de la anterior edición con las siguientes excepciones:

- Se elimina el criterio “tener problemas legales”, y
- Se añade el ítem de craving, que significa deseo de consumo.

En el Anexo 2 se expone un cuadro comparativo entre los criterios del DSM-IV y DSM-5. Cabe destacar que la tabla tenía una errata en el criterio “deja de hacer otras actividades debido al consumo”, puesto que tenía que estar marcada como criterio para el diagnóstico del trastorno por consumo de sustancias, y no lo estaba.

## **1.2. Mecanismos de acción específicos de las drogas**

Las drogas de abuso son sustancias químicas muy diversas, en consecuencia, cada droga se une a una diana proteica, fundamentalmente, inicial distinta en el cerebro y la periferia, provocando una combinación distinta de efectos conductuales y fisiológicos en la administración aguda. Sin embargo, a pesar de tener diferentes mecanismos de acción y, por ende, efectos farmacológicos, todas las drogas causan ciertos efectos comunes después de la exposición aguda y crónica, así todas tienen efectos gratificantes, promoviendo su ingesta repetida, y además pueden conducir en individuos vulnerables, a la adicción, provocando una pérdida de control sobre el consumo. También, producen síntomas emocionales negativos similares tras la abstinencia, un período prolongado de sensibilización y aprendizaje asociativo hacia señales ambientales relacionadas con el consumo, así mismo pueden inducir tolerancia cruzada y sensibilización cruzada entre sí con respecto a sus efectos de activación<sup>8,10,11</sup>.

Por lo que la pregunta que surge es si existen vías neuronales y moleculares comunes a estas acciones gratificantes y adictivas compartidas de las drogas de abuso, a pesar de tener diferentes mecanismos de acción.

Con el paso de los años, se han ido dilucidando estas vías neuronales y moleculares comunes. En un principio, la mayoría de los estudios se centraban en un circuito común en el sistema límbico del cerebro, la vía de dopamina mesolímbica, en la que se incluían neuronas dopaminérgicas en el área tegmental ventral (VTA) del mesencéfalo y que proyectaban hacia las neuronas del prosencéfalo límbico, especialmente el núcleo accumbens (NAc). Esta vía VTA-NAc sigue siendo a día de hoy una de las más importantes para los efectos gratificantes agudos de todas las drogas, puesto que como se ha demostrado a lo largo de los años con diferentes estudios, independientemente de sus mecanismos de acción distintos, todas las drogas convergen en el VTA y NAc con efectos funcionales comunes, liberando dopamina en el núcleo accumbens<sup>8,9,10,11</sup>.

Posteriormente, una serie de estudios establecieron que existen otros tipos de neurotransmisores, además de la dopamina, implicados en el mecanismo de adicción de las drogas como son el glutamato, ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA), acetilcolina, serotonina y noradrenalina, entre otros; además de otras regiones límbicas adicionales que interactúan con el VTA y el NAc y también son esenciales para la recompensa aguda por drogas y los cambios crónicos en la recompensa asociada con la adicción. Entre algunas de estas regiones, se incluyen la amígdala, el hipotálamo, el hipocampo y la corteza prefrontal. Algunas de estas áreas están involucradas en el control de la función ejecutiva de nuestro organismo y forman parte de los sistemas de memoria tradicionales del cerebro, de ahí a que uno de los aspectos importantes de la adicción es que las drogas involucran poderosos recuerdos emocionales<sup>7,8,9,10,11,12</sup>.

Los mecanismos de acción de las drogas son:

### **Opioides**

Los opioides, como la morfina, la heroína o el fentanilo, son potentes agonistas del receptor opioide  $\mu$  (MOR). La estimulación de estos receptores en el VTA aumenta la liberación de dopamina (DA) estriatal<sup>8</sup>.  $MOR \rightarrow GABA< \rightarrow DA>$

## **Alcohol**

A diferencia de la mayoría de las drogas adictivas que se dirigen a receptores y transportadores específicos, el alcohol (EtOH) afecta a una amplia gama de objetivos e indirectamente aumenta la DA en el NAc<sup>8</sup>.

*EtOH* → *NMDA*<, *DA*>, *GABA*>, *MOR*>, *ECS*>

## **Nicotina**

La interacción de la nicotina con los receptores de acetilcolina de tipo nicotínico específicos (nAChR), es decir,  $\alpha 4 \beta 2$ , conduce a la liberación directa de dopamina en el NAc al aumentar la actividad neuronal en las neuronas de DA del VTA o de forma indirecta activando neuronas moduladoras, como GABA o glutamato, en el VTA<sup>8</sup>. *nAChRs* → *DA*>

## **Estimulantes**

La cocaína y el metilfenidato bloquean el transportador de dopamina (DAT) que inhibe la recaptación de DA, aumentando así la DA en el NAc<sup>8</sup>. La cocaína también interfiere en la recaptación de neurotransmisores (dopamina, epinefrina, noradrenalina y serotonina).

Los efectos farmacológicos de las anfetaminas son complejos, si bien el mecanismo primario de acción es, predominantemente, sobre las neuronas dopaminérgicas en las que produce una liberación de DA y, en menor medida, actuando sobre las neuronas serotoninérgicas y noradrenérgicas produciendo la liberación de serotonina (5-HT) y norepinefrina (NE) desde la terminal presináptica, ejerciendo su acción, fundamentalmente, mediante la interacción con la molécula transportadora de neurotransmisores. *Estimulantes* → *DA*>, *5-HT*>, *NE*>

## **Cannabis**

La activación por tetrahidrocannabinol (THC) de los receptores CB1 regula la liberación presináptica tanto de GABA como de glutamato, influyendo en los estados de actividad del sistema DA mesolímbico<sup>8</sup>. *THC* → *Glu/GABA* → *DA*>

## **Alucinógenos clásicos**

Los efectos psicotrópicos se atribuyen a su acción agonista parcial 5-HT<sub>2A</sub>. A dosis recreativas tiene acción sobre: 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2D</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>5A</sub>, 5-HT<sub>5B</sub> y 5-HT<sub>6</sub>.

El LSD y las lisergamidas son también agonistas de los receptores D<sub>1</sub> y D<sub>2</sub> de dopamina. En modelos animales, el LSD y las lisergamidas modulan los efectos mediados por el receptor NMDA.

## **Inhalantes**

Los inhalantes (que no sean nitritos) tienen una amplia gama de efectos sobre la liberación y los receptores de neurotransmisores, con algunas acciones similares a las de las benzodiazepinas, el alcohol y los barbitúricos y se ha demostrado que mejoran la liberación de DA estriatal y tienen efectos de refuerzo directos<sup>8</sup>.

*Inhalantes: NMDA<, nACh<, 5-HT<sub>3</sub>>, Gly>, GABA<sub>A</sub>>, DA>*

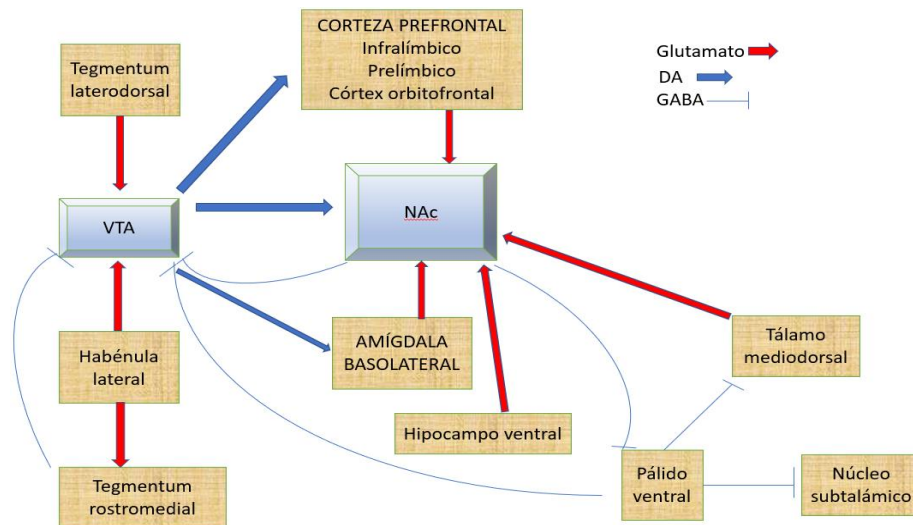
### **1.3. Cableado de los circuitos de la recompensa**

El sistema mesolímbico es una de las vías dopaminérgicas en el cerebro. Su ruta empieza en el VTA y se proyecta, mediante las neuronas de DA del VTA, hacia diferentes regiones cerebrales como el NAc (centro del circuito de la recompensa), la amígdala, el hipocampo y regiones de la corteza prefrontal<sup>8,9,11</sup>.

Está asociado con la modulación de las respuestas de la conducta frente a estímulos de gratificación emocional y motivacional, por lo que se considera como el mecanismo cerebral que media la recompensa por drogas, entre otros.

Esta parte del trabajo se centra en los conocimientos sobre la organización y función de los componentes más importantes de este circuito, así como una visión global de las conexiones básicas entre las regiones del cerebro implicadas en comportamientos relacionados con las drogas (Figura 1).

**Figura 1.** Esquema de los circuitos de la recompensa cerebral implicados en la adicción<sup>14</sup>



Circuitos de recompensa del cerebro. Las aferencias para los diferentes NT están indicadas en diferentes colores.

### Área tegmental ventral (VTA)

La adicción subyacente a los circuitos de recompensa implica al área tegmental ventral, una región cerebral heterogénea compuesta principalmente por neuronas dopaminérgicas (entre el 60 y 65%), neuronas GABAérgicas (entre el 30 y 35%) y, en menor proporción, por neuronas glutamatérgicas (entre el 2 y 3%, aproximadamente)<sup>13,14</sup>.

La gran mayoría de los estudios hechos hasta la fecha se habían centrado principalmente en las neuronas dopaminérgicas del VTA, ya que se sabía que la estimulación de estas neuronas y la consiguiente liberación de dopamina en los sitios de proyección, especialmente en el NAc, producen recompensa<sup>9,10</sup>.

Con el paso de los años, se ha ido descubriendo que las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral no son tan homogéneas como inicialmente se pensaba, habiendo una diversidad significativa con respecto a su conectividad (aferente o eferente), su co-liberación de GABA o glutamato (o ambos), y los receptores presinápticos expresados en sus terminales que modulan la liberación de DA en presencia de otros neurotransmisores como son

el GABA o la acetilcolina (ACh). Además de la diferencia de sensibilidad que tienen frente a estímulos gratificantes y aversivos, como también diferentes características citoarquitectónicas, neuroquímicas y electrofisiológicas<sup>8,11</sup>.

La activación de las neuronas de DA del VTA puede ser por disparo tónico o fásico.

La activación tónica (1-8Hz) estimula los receptores DA D<sub>2</sub> de alta afinidad mientras que la activación fásica (500ms; 15 Hz) activa los receptores de DA D<sub>1</sub> de baja afinidad. También existen los receptores DA D<sub>3</sub>, de alta afinidad<sup>8,11</sup>.

La activación de los receptores de estas neuronas, ya sea por un disparo tónico o fásico, se traduce en un aumento de la liberación de dopamina en el NAc<sup>7,8,11</sup>.

En cuanto a las neuronas GABAérgicas del área tegmental ventral, después de una serie de investigaciones más recientes se descubrió el papel fundamental de éstas para el procesamiento de la recompensa, donde la activación de estas neuronas producía aversión en tiempo real, mientras que su inhibición, preferencia hacia la toma de drogas<sup>14</sup>.

### **Núcleo accumbens (NAc)**

Como se ha mencionado anteriormente, una de las proyecciones más importantes de las neuronas dopaminérgicas en el VTA relacionadas con la recompensa están en el núcleo accumbens. En esta zona, la dopamina ejerce su función a través de la activación de receptores dopaminérgicos ubicados en las neuronas espinosas medianas (MSN), siendo éstas el tipo celular predominante (95%) en el NAc<sup>14</sup>.

Las neuronas espinosas medianas son neuronas de proyección GABAérgica, habiendo dos tipos definidos por su expresión de receptores dopaminérgicos D<sub>1</sub> o D<sub>2</sub>, siendo objeto de gran interés para la investigación por su papel en el comportamiento adictivo<sup>14</sup>.

Además de la heterogeneidad celular, también hay heterogeneidad regional entre las subregiones de núcleo y cubierta del NAc. Las neuronas espinosas medianas en el núcleo del NAc, parecen ser determinantes para asignar valor motivacional a estímulos discretos asociados con la recompensa o aversión, y

actualizar estos valores a medida que cambian las circunstancias, mientras que las MSN en la cubierta del NAc impulsan las respuestas de comportamiento a la exposición repetida a experiencias gratificantes, como la administración crónica de drogas de abuso<sup>14,15</sup>.

Al igual que las neuronas dopaminérgicas del VTA modulan las neuronas espinosas medianas del NAc, también reciben una gran cantidad de entrada glutamatérgica de diferentes regiones límbicas y corticales, como son la corteza prefrontal, el hipocampo ventral y la amígdala basolateral<sup>16</sup>.

### **Corteza prefrontal (PFC)**

La corteza prefrontal está implicada en el control ejecutivo de nuestro organismo, dando capacidad al cerebro para inhibir comportamientos desadaptativos y respuestas prepotentes inducidas por las drogas. Dicho de otra forma, es un mecanismo de autocontrol que permite evitar comportamientos riesgosos/autodestructivos y resistir a la tentación de la toma de drogas.

Hay evidencia de que, con la ingesta de drogas, se produce un déficit de autocontrol por la disminución del rendimiento de los circuitos de la PFC secundarios: adaptaciones en las redes estriatales y daño directo en la PFC<sup>8</sup>. Esto se traduce en un aumento de la vulnerabilidad a la adicción.

La PFC está formada por un conjunto de subregiones, de las cuales, la subregión infralímbica, prelímbica y el cortex orbitofrontal tienen proyecciones glutamatérgicas que interactúan con las subregiones del NAc. De forma que la PFC infralímbica proyecta con la cubierta del NAc, mientras que la PFC prelímbica, con el núcleo<sup>14</sup>.

### **Hipocampo ventral**

El hipocampo ventral es una región con proyecciones glutamatérgicas hacia la corteza del núcleo accumbens.

El hipocampo tiene un papel importante en la formación de nuevos recuerdos de los acontecimientos experimentados, por lo que la conexión entre ambos



proporciona información emocional contextual relevante para influir en el comportamiento dirigido a objetivos.

Se cree que es el sitio donde se integra la información espacial/contextual aportada por el hipocampo dorsal con la información emocional aportada por la amígdala y el locus cerúleo<sup>14</sup>. El hipocampo es una zona importante para la recompensa, está implicado en el comportamiento de búsqueda de drogas inducida por señales.

### **Amígdala**

La amígdala forma parte del sistema límbico, teniendo un papel fundamental en el procesamiento y almacenamiento de reacciones emocionales.

La amígdala basolateral conecta tanto con el VTA como con el NAc. Recibe información del primero mediante proyecciones dopaminérgicas y envía información al NAc en forma de proyecciones glutamatérgicas<sup>14</sup>.

Está implicado en la búsqueda de recompensas del individuo, impulsando la recompensa y el refuerzo positivo. Traduciéndose en una estimulación gratificante para el consumidor.

### **Tálamo**

El núcleo paraventricular, una subregión del tálamo, conecta con el NAc mediante proyecciones glutamatérgicas estimulando la aversión conductual<sup>14</sup>, dicho de otra forma, se trata de una estimulación aversiva; a diferencia de las anteriores regiones con proyecciones glutamatérgicas hacia el NAc donde la estimulación es gratificante.

## **2. OBJETIVOS**

Los objetivos de este trabajo son:

- Desarrollar una estrategia de búsqueda bibliográfica.
- Realizar un cribado de la literatura disponible utilizando la herramienta Abstract Sifter.
- Describir las influencias dopaminérgicas y no dopaminérgicas en el desarrollo de la adicción.
- Revisar los mecanismos de adicción con las diversas neuroadaptaciones que se dan en los diferentes circuitos cerebrales implicados.

## **3. MATERIALES Y MÉTODOS**

### **3.1. Diseño**

Para dar respuesta a los objetivos planteados en este trabajo, se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica sistemática con artículos científicos del ámbito de ciencias de la salud.

### **3.2. Tratamiento de la información**

Una vez identificados los objetivos y el tema de estudio, se procedió a hacer una búsqueda bibliográfica.

La búsqueda bibliográfica se realizó mediante la herramienta Abstract Sifter<sup>26</sup>, una aplicación basada en Microsoft Excel que mejora la eficiencia de búsqueda en PubMed. Con esta herramienta se pretende hacer que la búsqueda sea más efectiva ahorrando tiempo y recursos.

Cabe destacar que esta herramienta incluye una función de cribado en la que se pueden poner hasta tres términos, cada uno en una columna diferente con su respectivo número de conteo total que suma las veces que aparece tanto en el título del artículo como en el abstract. Pueden ordenarse por número de conteo tanto de cualquiera de los términos que se hayan puesto en las columnas de cribado, como por el número total de conteo que suman los términos de estas

columnas, por fecha de publicación. En este caso fueron ordenados por fecha de publicación de más reciente a más antiguo.

Se empleó la página web de Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS)<sup>27</sup> para obtener la terminología común de las palabras clave con las que se quería realizar la búsqueda.

Los descriptores que se utilizaron para la búsqueda bibliográfica son: “neurobiology”, “reward”, “addiction”, “glutamate”, “drug”, “dopamine” y “Substance-Related disorders”.

### **3.3. Criterios de selección**

Con el propósito de obtener la información adecuada para la realización del trabajo se seleccionaron aquellos estudios que cumplieran con los siguientes criterios:

- Contener información acerca de cualquier objetivo descrito en el trabajo.
- Tener disponible el texto entero.
- Estudios con un número de conteo total de términos de cribado mayor o igual a 7, para las ecuaciones de búsqueda 1, 2 y 5. En el caso de las ecuaciones de búsqueda 3 y 4, se tuvieron en cuenta solo aquellos estudios con 3 años de antigüedad como máximo.

Por último, se analizaron las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados con el fin de rescatar otros estudios de interés.

### **3.4. Estrategia de búsqueda**

En diciembre de 2019 se realizaron un total de 5 búsquedas con diferentes descriptores y términos de cribado:

- Ecuación de búsqueda 1:
  - Descriptores: (neurobiology) AND (reward) AND (addiction)
  - Términos de cribado: reward, accumbens, VTA.
- Ecuación de búsqueda 2:

- Descriptores: (glutamate) AND (drug) AND (reward) AND (addiction)
  - Términos de cribado: glutamate, reward, addiction.
- Ecuación de búsqueda 3:
- Descriptores: (dopamine) AND (reward) AND (drug) AND (addiction)
  - Términos de cribado: dopamine, reward, addiction.
- Ecuación de búsqueda 4:
- Descriptores: (Substance-Related disorders) AND (reward) AND (dopamine)
  - Términos de cribado: drug, dopamine, reward.
- Ecuación de búsqueda 5
- Descriptores: (Substance-Related disorders) AND (reward) AND (glutamate)
  - Términos de cribado: drug, dopamine, reward.

En el Figura 2 se adjunta una captura de pantalla de la ecuación de búsqueda 5 realizada con el Abstract Sifter.

**Figura 2.** Ecuación de búsqueda 5.

The screenshot displays the Abstract Sifter interface. On the left, a table shows search results for the query '(GABA) AND (reward) AND (drug) AND (addiction)'. The table has columns for PMID, gaba, reward, addiction, Total, Yr, and Title. The results are as follows:

PMID	gaba	reward	addiction	Total	Yr	Title
31836662	3	7	2	12	2019	Pr...
31619451	1	2	1	4	2019	Syr...
31443523	3	1	3	7	2019	α-C...
31381938	2	1	2	5	2019	See...
31291213	14	1	1	16	2019	Co...
31196673	1	9	1	10	2019	Pa...
31109961	3	1	3	7	2019	Syr...
30879119	13	7	1	21	2019	Lat...
30857785	1	1	3	5	2019	Eni...
30470289	1	4	2	7	2018	Eff...
30459646	5	4	2	11	2018	A F...
30393861	7	1	0	8	2019	Rej...
30258113	3	2	0	5	2019	Perineuronal nets in the lateral hypothalamus area regulate cue-induced reinstatement of cocaine-seeking behavior.
30214041	1	5	3	9	2019	Neuroimaging of reward mechanisms in Gambling disorder: an integrative review.
30172845	0	1	2	3	2018	Gut microbiome correlates with altered striatal dopamine receptor expression in a model of compulsive alcohol seeking.
30061709	2	14	4	20	2018	GABRA2 rs279858-linked variants are associated with disrupted structural connectome of reward circuits in heroin abusers.
29969666	2	5	1	8	2018	Serotonin-1A receptor dependent modulation of pain and reward for improving therapy of chronic pain.
29930131	4	4	3	11	2018	A molecular mechanism for choosing alcohol over an alternative reward.
29903580	12	1	2	15	2018	An Emerging Circuit Pharmacology of GABAA Receptors.

On the right, a 'PubMed query' dialog box is open, showing the query '(GABA) AND (reward) AND (drug) AND (addiction)' and a 'Submit' button. Below the query box, it says 'When this form goes away, your query is done.'

Captura de pantalla de la ecuación de búsqueda 5. Tomada del Abstract Sifter.

#### 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La búsqueda bibliográfica produjo 4326 estudios (Figura 3). De ellos, la lectura de títulos y el cribado de Abstract Sifter redujo el número de estudios a 828. Los términos *drug*, *dopamine*, *addiction*, *reward* y *glutamate* aparecieron en título y abstract con valores máximos del número de veces en el rango 13 - 25 (Tabla 1). De ellos, tras la lectura del abstract, se seleccionaron 93 estudios y tras la lectura del texto completo se decidió incluir en la presente memoria la información extraída de 10 estudios (Figura 3).

**Tabla 1.** Búsqueda bibliográfica y número de veces que aparecen los términos clave en título y abstract según Abstract Sifter.

Búsqueda	Nº Estudios	Nº máx de términos en cribado <sup>a</sup>			
		<i>Dopamine</i>	<i>Reward</i>	<i>Addiction</i>	<i>Total</i>
Ec 1	600	<i>Dopamine</i>	<i>Reward</i>	<i>Addiction</i>	<i>Total</i>
		23	17	21	30
Ec 2	368	<i>Glutamate</i>	<i>Reward</i>	<i>Addiction</i>	<i>Total</i>
		17	13	10	26
Ec 3	1604	<i>Dopamine</i>	<i>Reward</i>	<i>Addiction</i>	<i>Total</i>
		22	16	10	27
Ec 4	1469	<i>Drug</i>	<i>Dopamine</i>	<i>Reward</i>	<i>Total</i>
		25	24	17	45
Ec 5	285	<i>Drug</i>	<i>Dopamine</i>	<i>Reward</i>	<i>Total</i>
		20	18	13	38

Número de veces que aparece el término seleccionado en título y abstract

Tras revisar las referencias bibliográficas de los 10 estudios, se añadieron 8 artículos, quedando un total de 18 estudios para hacer la revisión (Figura 3). Este hecho podría suponer un sesgo parcial, ya que no todos los estudios incluidos en la revisión se han extraído de las ecuaciones de búsqueda, pero al invertir tanto tiempo en estos estudios, era inviable volver a empezar con las cadenas de búsqueda. Se consideró pertinente añadirlos ya que aportaron información relevante para complementar la información de los 10 estudios seleccionados a través de las ecuaciones de búsqueda realizadas.

**Figura 3.** Identificación y selección de estudios.

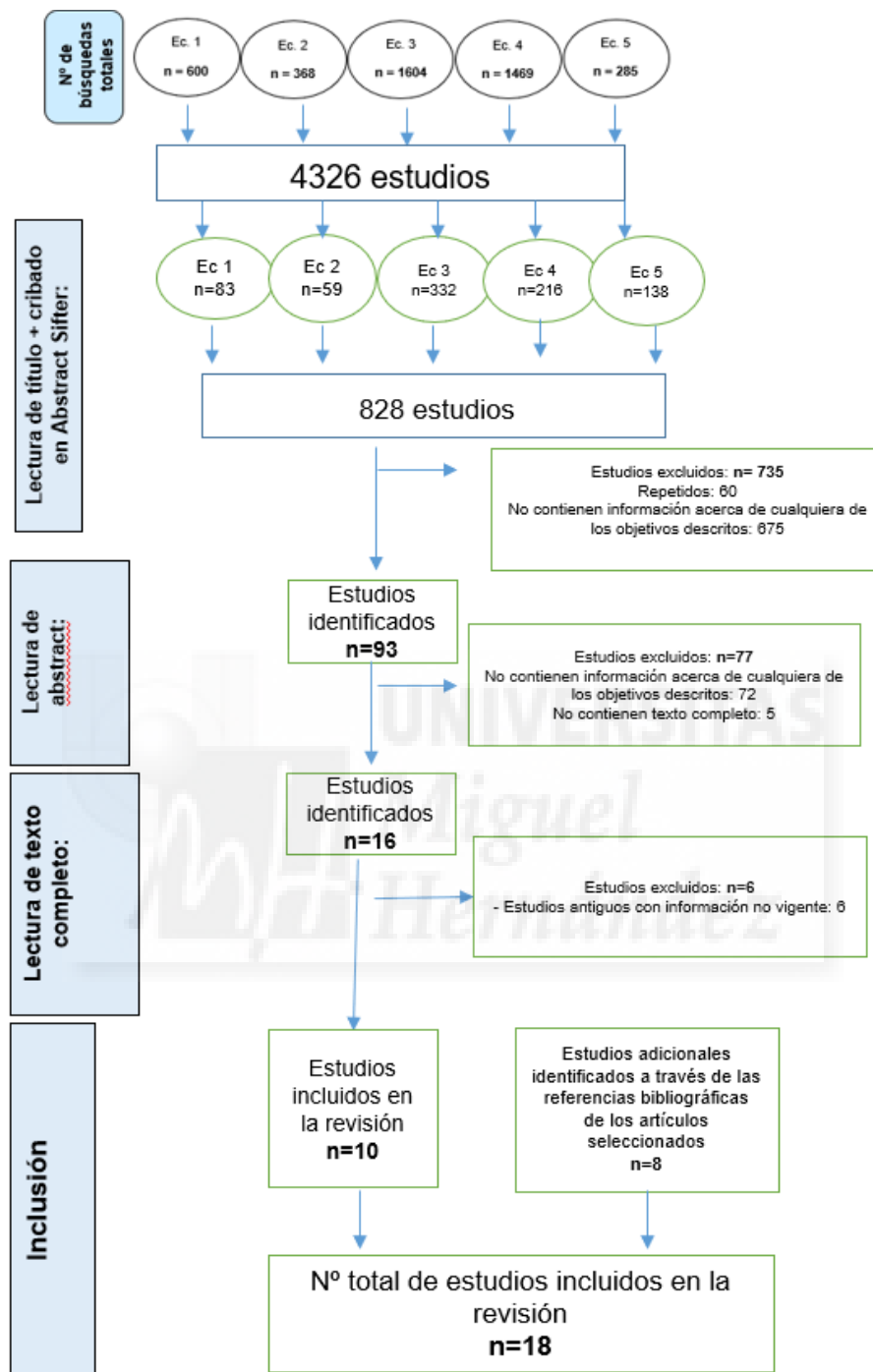


Diagrama de flujo del proceso de identificación y selección de los artículos científicos utilizados para la revisión sistemática. Para el cribado en Abstract Sifter se tomaron aquellos estudios cuyo nº de conteo total era mayor o igual a 7 (ecuaciones 1,2 y 5). Para las ecuaciones 3 y 4 se tomaron en cuenta aquellos estudios con 3 años de antigüedad como máximo.

## MECANISMO DE LA ADICCIÓN

La dopamina se encuentra en el centro de la recompensa por uso de drogas. Todas las drogas, cada una con su mecanismo de acción sobre objetivos moleculares diferentes, aumentan la dopamina, ya sea a través de efectos directos o indirectos sobre las neuronas dopaminérgicas en el área tegmental ventral con la consiguiente liberación de dopamina en el núcleo accumbens<sup>8,9,10,11</sup>.

A su vez, dependiendo de los efectos farmacológicos de la droga, involucrará a unos neurotransmisores u otros.

La importancia de los neurotransmisores no dopaminérgicos en el procesamiento de las recompensas no se ha investigado tan extensamente como la dopamina, pero no se deben subestimar, ya que el uso repetido de drogas induce neuroadaptaciones en diferentes sistemas de neurotransmisores, como son<sup>8,9,12</sup>:

- El sistema glutamatérgico, que mejora la excitabilidad neuronal y modula la neuroplasticidad.
- El sistema GABAérgico, que inhibe la transmisión del potencial de acción.
- Y los sistemas opioide, endocannabinoide, colinérgico, serotoninérgico y noradrenérgico, que modulan los circuitos afectivos, hedónicos y aversivos en el cerebro.

Respecto a las neuronas dopaminérgicas, las del cerebro medio y sus proyecciones en el núcleo accumbens y el cuerpo estriado dorsal junto con sus salidas GABAérgicas están implicadas tanto en motivar y mantener comportamientos reforzados hacia las drogas, como también en evitar estímulos o estados aversivos.

Por una parte, las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral proyectan hacia el núcleo accumbens, centro del circuito de la recompensa, así como también tienen proyecciones hacia la amígdala y el hipocampo, que median las asociaciones emocionales y de memoria, y hacia algunas regiones

de la corteza prefrontal, que median la atribución de relevancia y la autorregulación, todas las cuales participan en el refuerzo que conducen al consumo crónico de drogas.

Por otra parte, las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra se proyectan hacia el cuerpo estriado dorsal y traducen las señales de recompensa recurrentes en acciones habituales que se vuelven cada vez más insensibles a los valores objetivos reales y se seleccionan en función de la experiencia previa con el refuerzo asociado con esa acción.

Aunque no está claro qué determina exactamente el paso del uso ocasional de drogas a la adicción, sí existe una asociación con diferentes neuroadaptaciones en varios circuitos cerebrales relacionados con el condicionamiento, la sensibilidad a la recompensa, la motivación de incentivos, el autocontrol, el estado de ánimo y la interocepción<sup>8</sup>.

### **Condicionamiento:**

Existen principalmente dos tipos de receptores dopaminérgicos, el receptor D<sub>1</sub> o de baja afinidad, activado por disparo fásico; y el receptor D<sub>2</sub> o de alta afinidad, activado por disparo tónico. La activación tanto de un receptor como del otro, producen un aumento de dopamina en el NAc. La diferencia en el resultado entre la activación de un receptor u otro yace en la cantidad de DA que se libera.

La activación de las neuronas de DA del VTA mediante un disparo tónico, desencadena la activación de los receptores D<sub>2</sub> de las MSN del NAc y la liberación de una cantidad determinada de DA.

Si, por el contrario, la activación se produce por un disparo fásico, en respuesta a un estímulo mayor e inesperado, como son las drogas, se produce una activación de los receptores D<sub>1</sub> de baja afinidad de las MSN del NAc y, por consiguiente, también se activan los receptores D<sub>2</sub>, con el resultado de una liberación mayor de DA en el NAc.

A medida que se desarrolla la adicción, aumenta el número de estímulos vinculados experimentalmente a la droga, de modo que aumenta la probabilidad de estar expuesto a una señal predictiva de droga. Esto se traduce en un



aumento de la activación de los receptores  $D_1$  frente a la disminución de la activación de los  $D_2$ , produciendo un desequilibrio en la señalización de ambos receptores y un aumento de la liberación de DA en el NAc. Este aumento hace que el sujeto dirija la atención a la señal generando motivación por volver a consumir la droga.

Así pues, el desequilibrio en la señalización de los receptores  $D_1$  frente a los  $D_2$ , aumenta los valores de refuerzo de las drogas y disminuye la capacidad de control del comportamiento, impulsando el consumo impulsivo y compulsivo de drogas.

### **Sensibilidad a la recompensa y motivación**

Con el tiempo, el uso repetido de drogas conlleva a una disminución de la actividad del circuito de la recompensa y a una menor sensibilización frente a reforzadores negativos.

La actividad y sensibilidad del circuito de la recompensa frente a recompensas farmacológicas (drogas) como no farmacológicas (dinero, sexo, etc.) disminuye, de modo que actividades que antes producían placer e interés ahora ya no hacen. Además, la dosis que antes se necesitaba para generar cierto placer, ahora aumenta, necesitando una mayor dosis para producir la misma sensación de placer.

Estudios de imágenes cerebrales en adictos han revelado que la reactividad frente a reforzadores negativos ha disminuido en la región prefrontal y estriatal<sup>17</sup>. Esta disminución de sensibilidad a los reforzadores negativos podría afectar a la capacidad de la persona adicta de sentirse disuadida por los resultados negativos que conlleva tomar drogas.

### **Autocontrol/autorregulación**

El autocontrol sirve para evitar que el individuo adopte comportamientos autodestructivos y resistir a la tentación de la toma de drogas.

El desarrollo de los poderosos antojos anteriormente descritos, junto a un déficit del autocontrol, conlleva a que el individuo sea más propenso a ser adicto.

Este déficit de autocontrol implica principalmente a la corteza prefrontal, puesto que esta es la que se encarga de la función ejecutiva.

Estudios de imágenes clínicas han mostrado que la disminución en la activación de los receptores D<sub>2</sub> en el NAc se asocia con una disminución de la actividad metabólica basal en tres regiones: corteza orbitofrontal (siendo una de sus principales funciones el control inhibitorio), corteza cingular anterior (regulación de las emociones) y corteza prefrontal dorsolateral (toma de decisiones)<sup>18</sup>.

Un menor rendimiento en estas regiones podría estar asociado con una pérdida significativa del control sobre la ingesta de drogas, promoviendo la ingesta compulsiva y/o impulsiva de drogas característica del adicto.

### **Estado de ánimo negativo y reactividad al estrés**

En el proceso de adicción llega un momento donde el individuo pasa de ingerir drogas para obtener la recompensa por su valor de refuerzo positivo (sensación agradable), a hacerlo para evitar el refuerzo negativo (sensaciones desagradables como el estrés y angustia).

Con el paso del tiempo, el uso de drogas conlleva a una liberación de DA por debajo de lo normal en respuesta a cualquier recompensa. Sumado a una mayor sensibilidad del sistema de estrés del cerebro (mediado por la amígdala, el hipotálamo y la habénula), conlleva a la aparición de sensaciones desagradables o estados emocionales negativos que promueven la búsqueda de droga.

La mayor sensibilidad del sistema de estrés en adictos se debe a que el uso de drogas activa el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (eje HHA) a través del factor liberador de corticotropina (CRF), estimulando la liberación de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) y cortisol<sup>8,11</sup>. El eje HHA influye en los circuitos de la recompensa y en la adquisición del comportamiento de búsqueda de drogas.

La aparición de estados emocionales negativos es un factor común en la abstinencia aguda y prolongada de todas las drogas.

## **Conciencia interoceptiva**

La interocepción tiene un papel muy importante en la transición de comportamientos flexibles que tiene una persona sana hacia señales/estímulos, a comportamientos compulsivos que tiene un adicto.

Implica principalmente a la habénula anterior, que transmite la información a tres regiones límbicas: corteza cingular anterior, estriado ventral y PFC ventral.

Esta conexión permite integrar la información autonómica y visceral con la información emotiva y motivadora, permitiendo la conciencia de los impulsos internos.

### **4.1. El papel del glutamato en la adicción**

Desde los inicios de la investigación sobre la adicción a drogas de abuso, la neurociencia se ha centrado principalmente en mecanismos que involucran a la dopamina y opioides endógenos. Más recientemente se ha considerado el papel fundamental que cumple el glutamato en los procesos subyacentes al desarrollo y mantenimiento de la adicción<sup>9,12</sup>. Entre estos procesos se encuentran la sensibilización, el aprendizaje por refuerzo, ansia y recaída<sup>9</sup>.

El sistema de dopamina mesocorticolímbico está intrínsecamente conectado con estructuras glutamatérgicas. La región del cuerpo celular del VTA y la región terminal del NAc reciben información mediante proyecciones glutamatérgicas provenientes del PFC, amígdala e hipocampo, entre otros<sup>9</sup>.

Cuando el VTA recibe un aporte glutamatérgico, se activan las células dopaminérgicas con la consiguiente liberación de DA en el NAc. En el NAc, el aporte glutamatérgico también activa las células dopaminérgicas, liberando DA. Esta liberación de DA podría estar mediada principalmente por los receptores AMPA (en lugar de los receptores NMDA)<sup>9</sup>.

Estudios de imágenes en adictos han demostrado que el deseo de consumir se ha asociado con una mayor actividad en la amígdala, las áreas corticales prefrontales y orbitofrontales dando como resultado una mayor transmisión

glutamatérgica en el NAc y el restablecimiento del comportamiento de búsqueda de drogas<sup>19</sup>.

### **Teoría glutamatérgica de la adicción**

Si bien la gran liberación de DA en el NAc es una característica común en todas las drogas y puede explicar los efectos de refuerzo agudos de éstas, no puede explicar las anomalías conductuales duraderas que se producen en el ciclo de la adicción, como son el deseo y la recaída, que aparecen después de que la droga haya sido totalmente eliminada y los niveles de DA volvieren a la normalidad<sup>12</sup>.

El enfoque de esta teoría se centra en la búsqueda de neuroplasticidad en las transmisiones glutamatérgicas del sistema mesocorticolímbico.

Así pues, propone la existencia de neuroplasticidad debida a un desequilibrio entre el glutamato sináptico y no sináptico en las conexiones que se dan entre la corteza prefrontal y el núcleo accumbens, provocando en el individuo una menor capacidad para inhibir el comportamiento de búsqueda de drogas y una mayor vulnerabilidad a la recaída<sup>12</sup>. Se necesitan más evidencias experimentales sólidas para confirmar esta relación causal.

### **4.2. Etapas del ciclo de la adicción**

La adicción a las drogas, o trastorno por consumo de sustancias, tal como lo nombra el DSM-5, puede definirse como un trastorno crónico recurrente, caracterizado por la obligación de buscar y tomar la droga, la pérdida de control en la ingesta limitante y la aparición de un estado emocional negativo (como, por ejemplo, ansiedad, disforia, irritabilidad) cuando se accede a la droga.

El trastorno por consumo de sustancias representa una desregulación de los circuitos motivacionales que es causada por una combinación de la preponderancia exagerada de incentivos y formación de hábitos, déficit de recompensa, exceso de estrés, y una función ejecutiva comprometida<sup>8,11</sup>.

Aunque la investigación inicial de la adicción con modelos animales se centró en los efectos agudos y gratificantes de las drogas, con el paso de los años, la

investigación se ha ido desplazando hacia estudios de imágenes en humanos para dilucidar los cambios cerebrales inducidos por la administración crónica de drogas y así poder comprender los cambios a nivel celular, molecular y de neurocircuito que median la transición del uso ocasional y controlado de drogas a la pérdida de control y adicción crónica.

Para poder comprender el mecanismo de adicción, en este trabajo se conceptualizan las etapas del ciclo de adicción en tres dominios funcionales, que involucran los mecanismos neurobiológicos implicados y con un enfoque en los circuitos cerebrales específicos, cambios moleculares y neuroquímicos en esos circuitos durante la transición de la toma de drogas a la adicción, y la forma en que esos cambios persisten incluso tiempo después de dejar de consumir<sup>11</sup>.

Los efectos gratificantes de las drogas, el desarrollo de incentivos y el desarrollo de búsqueda de drogas se conceptualizan en la etapa de intoxicación; los estímulos previamente neutros se asocian con la disponibilidad de drogas, aumentando la importancia de los incentivos y promoviendo la formación de hábitos que fomentan la búsqueda excesiva de drogas a través de aumentos en la neurotransmisión de dopamina y glutamato. Esta etapa implica cambios en los ganglios basales de dopamina y péptidos opioides. Además, se desencadena respuestas del proceso aversivo que disminuyen la función de recompensa y aumentan la actividad del sistema de estrés cerebral a través del factor liberador de corticotropina y la dinorfina.

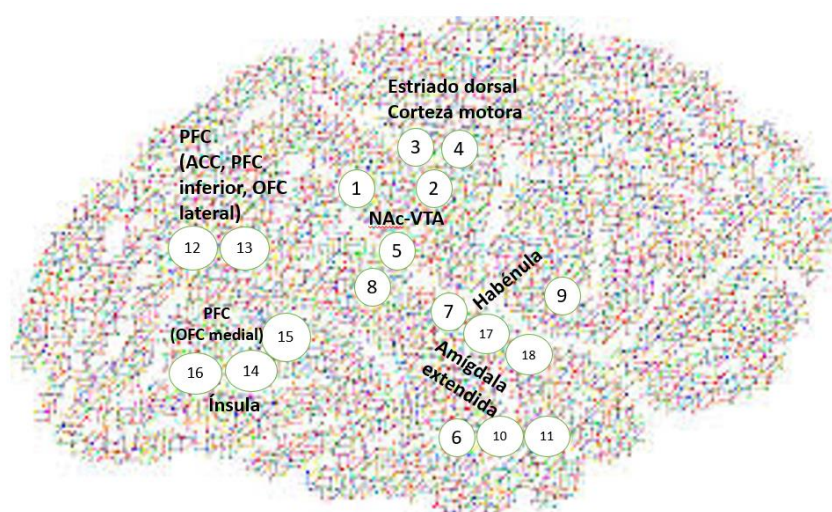
El segundo neurocircuito principal del mecanismo de adicción es la etapa de abstinencia/afección negativa, impulsada por la amígdala extendida. En esta etapa se producen aumentos en los estados emocionales negativos y respuestas disfóricas y de estrés impulsadas por una disminución en la función de dopamina del sistema de recompensa y un aumento de los neurotransmisores de estrés cerebral, como son el factor liberador de corticotropina y la dinorfina.

Y, por último, la etapa de anticipación, impulsada por la corteza prefrontal, en la que el deseo y las deficiencias en la función ejecutiva implican la desregulación de las proyecciones que van desde la corteza prefrontal y la ínsula hasta los ganglios basales y la amígdala extendida. El aumento de la importancia de los

incentivos inducidos por señales relacionadas con drogas puede actuar en un contexto de baja función del sistema de recompensa que, junto a una función elevada del sistema de estrés, forman una combinación de procesos de refuerzos positivos y negativos que impulsan la búsqueda patológica de drogas, incluso mucho tiempo después de haber dejado de consumir drogas.

De modo que la adicción puede conceptualizarse como un ciclo recurrente de tres etapas: intoxicación, abstinencia y anticipación. Estos tres neurocircuitos principales a su vez están formados por 18 circuitos definidos neuroquímicamente en los cuales se producen una serie de cambios neuroplásticos en la recompensa cerebral, el estrés y los sistemas de funciones ejecutivas. Los fenómenos de estudio de esta revisión forman un conglomerado de datos de diferentes disciplinas para crear un fenotipo de adicción neuropsicofarmacológico. Algunos de los fenómenos de estudio que se recogen son genéticos, epigenéticos, celulares, construcciones psicológicas (refuerzo positivo y negativo), síntomas descritos por la psiquiatría (ansia, disforia, etc.) y etapas del ciclo de adicción, entre otros. (Figura 4).

**Figura 4.** Circuitos definidos neuroquímicamente que participan en el mecanismo de la adicción.



Representación gráfica de 16 de los 18 circuitos cerebrales en los que se producen las diferentes neuroadaptaciones características de cada una de las etapas del mecanismo de la adicción.

En el Anexo 3 se recoge un listado de términos neurobiológicos y psicobiológicos que se emplearán a continuación, para una mejora de su comprensión.

#### **4.2.1 Mecanismos neurobiológicos de la etapa de intoxicación**

En esta etapa están involucrados 4 circuitos, que corresponden a:

Circuito 1: en el área tegmental ventral con el glutamato como neurotransmisor.

Circuito 2: en el área tegmental ventral con el GABA como neurotransmisor.

Circuito 3: en el cuerpo estriado dorsal con la dopamina de neurotransmisor.

Circuito 4: en el cuerpo estriado dorsal con el glutamato como neurotransmisor.

La administración de altas dosis de droga libera dopamina y péptidos opioides en el cuerpo estriado ventral. La rápida y abrupta liberación de DA es la que se asocia con la sensación de subidón.

Estos disparos de dopamina fásicos que desencadena la administración de una droga, activan tanto los receptores dopaminérgicos D<sub>2</sub> como los D<sub>1</sub>.

Así pues, un circuito equilibrado tiene un control inhibitorio, una toma de decisiones adecuados y un funcionamiento normal de los circuitos de recompensa, motivación, estrés y memoria. Éstos a su vez interaccionan con los circuitos que están involucrados en la regulación del estado de ánimo, la reactividad al estrés (que involucra a la amígdala, el hipotálamo y la habénula) y la propiocepción (involucra a la ínsula y la corteza cingular anterior, contribuyendo a la conciencia de los estados emocionales negativos). Las drogas modifican los circuitos involucrados en la motivación, función ejecutiva y estrés mediante neuroadaptaciones en los neurotransmisores que conforman estos circuitos. Los neurotransmisores que sufren estas neuroadaptaciones son: dopamina, GABA, noradrenalina, glutamato, dinorfina, neuropéptido Y, endocannabinoides y el factor liberador de corticotropina.

En esta etapa se ven aumentados los niveles de dopamina, péptidos opioides, serotonina, GABA y acetilcolina.

### **Preponderancia de incentivos**

Las drogas tienen un profundo efecto en la respuesta a estímulos previamente neutrales con los cuales las drogas se emparejan. Este fenómeno recibe el nombre de refuerzo condicionado.

El refuerzo condicionado junto con la preponderancia de incentivos proporciona las bases para la búsqueda de drogas inducida por señales y posiblemente, la transición a la búsqueda compulsiva de drogas como hábito.

Se han realizado estudios en primates<sup>20</sup> en los que se descubrió, que ante las primeras administraciones de droga en los sujetos de estudio en la que obtenían una nueva recompensa, se activaban las células dopaminérgicas del mesencéfalo a través de la activación de los receptores D<sub>1</sub>. Mientras que después de una administración repetida de droga, con el tiempo, estas células dejaban de activarse ante la entrega predecible de recompensa. Las células dopaminérgicas pasaron a activarse solo ante estímulos que eran predictivos de la recompensa.

La activación fásica de las neuronas impulsada por la toma de drogas, que es la frecuencia de activación de las neuronas de dopamina asociadas con estímulos gratificantes, puede crear neuroadaptaciones en los circuitos de los ganglios basales. Con la activación del cuerpo estriado ventral (el NAc fundamentalmente) y, después de una serie de sucesos que involucran al cuerpo estriado dorsal (el pallidum, sobre todo), se produce la formación de hábitos.

En el circuito 4 se produce una neuroadaptación clave que implica a los receptores NMDA y AMPA de las proyecciones glutamatérgicas que se extienden desde la amígdala y corteza prefrontal hasta el VTA y NAc. Estos cambios sinápticos podrían explicar el deseo y uso compulsivo de drogas en individuos con adicción que están expuestos a señales o ambientes estresantes que incitan a su consumición.



Paralelamente, la deficiencia en las funciones ejecutivas, mediado por la corteza prefrontal, podría deberse a cambios en la activación tónica de células dopaminérgicas, dando como resultado unos niveles de dopamina más bajos en las proyecciones dopaminérgicas que se dirigen hacia la corteza prefrontal. Este mecanismo implica a los receptores D<sub>2</sub> dopaminérgicos, cuya activación no es necesaria para la obtención de recompensa.

Cabe recordar que los receptores D<sub>1</sub>, cuya activación provoca picos de liberación de DA, están involucrados en los efectos gratificantes producidos por la droga. Y, los receptores D<sub>3</sub>, localizados principalmente en el NAc, se asocian con el comportamiento de búsqueda de drogas.

Los cambios neuroplásticos anteriormente descritos, son cambios debidos a adaptaciones celulares y moleculares.

Otras neuroadaptaciones importantes que ocurren a nivel de la transcripción genética y mecanismos de transducción de señales, en el NAc, son: el aumento de la formación de AMPc, la actividad de la proteína quinasa A dependiente de AMPc, y la fosforilación de la proteína dependiente de la proteína quinasa A. Éstas, podrían contribuir al comportamiento compulsivo de búsqueda de drogas, y al establecimiento y mantenimiento del estado adicto.

#### **4.2.2. Mecanismos neurobiológicos de la etapa de abstinencia**

Ante la retirada aguda y prolongada después del uso crónico de drogas, se produce un aumento de los estados emocionales negativos, de las respuestas disfóricas y del estrés. Manifestándose, por ejemplo, en forma de irritabilidad, malestar general y pérdida de motivación del individuo frente a la obtención de recompensas naturales.

Esta etapa se caracteriza por la disminución en la sensibilidad de los circuitos de recompensa cerebral por recompensas naturales debido a una serie de neuroadaptaciones que se producen por la activación crónica del sistema de recompensa durante el periodo de uso crónico de drogas. Entre estas neuroadaptaciones se encuentra la disminución de la transmisión dopaminérgica y serotoninérgica en el NAc durante la retirada de la droga, aumentos en la

capacidad de respuesta del receptor opioide  $\mu$  durante la abstinencia de opioides, disminuciones en las transmisiones GABAérgicas, aumentos en la transmisión glutamatérgica de NMDA en el núcleo accumbens y cambios en la función del receptor nicotínico en el NAc y el VTA implicando subtipos de receptores nicotínicos como el  $\alpha 4\beta 2$ <sup>22</sup>.

Por otra parte, aumenta la sensibilidad del sistema de estrés cerebral debido a que el uso de drogas activa el eje HHA, a través de la liberación del CRF, estimulando la liberación de ACTH y cortisol durante el periodo de abstinencia aguda<sup>8, 11</sup>. De modo que, a medida que se desarrolla el periodo de abstinencia, se van reclutando neurotransmisores de sistemas de estrés cerebral como el CRF en el núcleo central de la amígdala (*circuito 6*), la noradrenalina en el núcleo del lecho de la estría terminal (*circuito 7*) y la dinorfina en la corteza del NAc (*circuito 8*), provocando el aumento de los estados emocionales negativos anteriormente descritos desde el momento en que se deja de consumir y permaneciendo durante el periodo de abstinencia prolongada.

La habénula también desempeña un papel clave en esta etapa ya que se descubrió que, los receptores nicotínicos de acetilcolina  $\alpha 5$  y  $\alpha 2$  localizados en esta zona, parecen estar involucrados en la modulación de las respuestas aversivas a grandes dosis de nicotina y la abstinencia a ésta, respectivamente (*circuito 9*).

Así pues, se creó el concepto de circuitos anti-recompensa, que son neuroadaptaciones que se producen durante el uso crónico de drogas y producen estados aversivos, como el estrés. Los efectos aversivos producidos por estos circuitos se manifiestan una vez que la droga ha sido eliminada del organismo durante la abstinencia aguda y prolongada.

La combinación de una disminución en la función de la recompensa junto con el aumento de los estados emocionales negativos en los circuitos del cuerpo estriado ventral, la amígdala y la habénula, podrían ser un potente desencadenante para un comportamiento compulsivo de búsqueda de drogas. La disminución de la función de la recompensa podría estar causada por la hiperactivación de la habénula o del sistema de dinorfina en el cuerpo estriado

ventral con la consiguiente disminución de la activación de las neuronas dopaminérgicas. Mientras que el aumento de los estados emocionales negativos podría deberse a la acumulación del factor liberador de corticotropina en la amígdala u otros sistemas de estrés extrahipotalámico.

Los sistemas antiestrés endógenos, encargados de neutralizar los sistemas de estrés cerebral, también parecen tener un papel importante en esta etapa, puesto que neuroadaptaciones en estos sistemas pueden cambiar la capacidad de respuesta del cerebro frente al estrés, contribuyendo a una mayor reactividad al estrés durante la adicción. Los NT involucrados en estos sistemas de antiestrés endógenos son el neuropéptido Y en el núcleo central de la amígdala (*circuito 10*), la nociceptina y los endocannabinoides también en el núcleo central de la amígdala (*circuito 11*).

Estos circuitos de estrés podrían contribuir a la recaída crónica en el consumo de drogas, incluso mucho después de que el individuo dejara de consumir.

A modo de resumen, en esta etapa se produce un incremento de los valores de dinorfina, CRF, sustancia P y noradrenalina. Y, por el contrario, una bajada en los valores de neuropéptido Y, nociceptina, endocannabinoides, serotonina y dopamina.

#### **4.2.3. Mecanismos neurobiológicos de la etapa de anticipación**

Esta etapa se produce cuando el individuo recae en el consumo de drogas tiempo después de haber pasado la etapa de abstinencia. Las investigaciones que se han hecho al respecto han intentado dilucidar los mecanismos neurobiológicos que podrían estar implicados en la recaída del consumo con el fin de poder encontrar un tratamiento y así poder evitarlo. En esta etapa se producen neuroadaptaciones en 7 circuitos diferentes.

Una vez el individuo ha superado la etapa de abstinencia, vuelve a tener el impulso de volver a consumir. Esto, junto al estrés posterior al consumo de drogas, y a las deficiencias en la función ejecutiva, que es responsabilidad de la corteza prefrontal, se restablece el comportamiento compulsivo de búsqueda de drogas.

En ensayos en ratas<sup>22</sup> se observó que el impulso de volver a consumir y la prominencia de incentivos, se debía a que la PFC envía proyecciones glutamatérgicas hacia las neuronas dopaminérgicas mesocorticales del VTA, estimulándolas y provocando la liberación de dopamina. A su vez, estas proyecciones glutamatérgicas de la PFC modulan el control del circuito córtico-estriado-tálamo-cortical, que está implicado en la preocupación pudiendo inducir a su vez trastornos de ansiedad.

También implica proyecciones glutamatérgicas desde la corteza prefrontal, amígdala basolateral y el subículo ventral hacia el NAc, con la consiguiente modulación de los niveles de dopamina en la amígdala basolateral y el cuerpo estriado dorsal (*circuito 14 y 15*).

Por otra parte, al igual que pasaba en la etapa de abstinencia, aumentan los estados emocionales negativos del individuo, como el estrés, después de consumir drogas. Esto podría explicarse por el aumento del CRF y noradrenalina tanto en la amígdala extendida como en el VTA (*circuito 16 y 17*).

Paralelamente, se cree que la actividad GABAérgica de la corteza prefrontal también podría estar implicada en esta etapa ya que ésta podría estar inhibida y por lo tanto no podría ejercer su efecto inhibitor (*circuito 13*).

Aunque la PFC cumple un papel fundamental en esta etapa de la adicción, también existen otras estructuras cerebrales importantes implicadas, como la ínsula. Esta estructura cerebral tiene una función interoceptiva y, estudios de imágenes realizados han demostrado que, durante el ansia de consumir droga, se produce una activación diferencial en esta región del cerebro, involucrando a su vez la activación del factor liberador de corticotropina. Se ha sugerido la reactividad de esta zona cerebral como biomarcador para predecir la recaída. (*circuito 18*).

A modo de resumen, esta etapa está impulsada principalmente por la PFC, encargada de llevar a cabo las funciones ejecutivas y, por la ínsula, encargada de las funciones interoceptivas. El deseo del individuo por consumir droga, mediada por el glutamato, junto con las deficiencias en la función ejecutiva,

implican la desregulación de las proyecciones que van desde la PFC y la ínsula hasta los ganglios basales y la amígdala. Esto implica a su vez un desajuste en la toma de decisiones, la autorregulación, el control inhibitorio y la memoria de trabajo del individuo induciendo a un comportamiento compulsivo de búsqueda de drogas, incluso mucho tiempo después de haber dejado de consumir. En esta etapa, se ven incrementados los niveles de dopamina, orexina, glutamato, serotonina y CRF.

## **5. CONCLUSIONES**

- Las cadenas de búsqueda han permitido identificar artículos relevantes respecto a la neurobiología de la adicción a drogas de abuso.
- El ordenar ítems de la búsqueda bibliográfica según el número de veces que aparecen los términos clave utilizando Abstract Sifter permitió encontrar artículos relevantes en PubMed para la elaboración de la revisión sistemática.
- Aunque la dopamina es el foco clave implicado en la adicción, se ha visto la relevancia de influencias no dopaminérgicas, como el glutamato y sus receptores, así como el GABA y sus receptores.
- Los avances en investigación han permitido elaborar un modelo de mecanismo de la adicción que consta de un ciclo de 3 etapas: 1) la etapa de intoxicación, que involucra principalmente a los ganglios basales; 2) la etapa de abstinencia, que involucra a la amígdala; y 3) la etapa de anticipación que involucra a la corteza prefrontal.

## **6. BIBLIOGRAFÍA**

- 1.** ASALE R-, RAE. droga | Diccionario de la lengua española [Internet]. «Diccionario de la lengua española» - Edición del Tricentenario. [citado 8 de enero de 2020]. Disponible en: <https://dle.rae.es/droga>
- 2.** Drogas [Internet]. [citado 10 de enero de 2020]. Disponible en: <https://www.infodrogas.org/drogas?showall=1>
- 3.** Abuse NI on D. National Institute on Drug Abuse (NIDA) [Internet]. [citado 12 de enero de 2020]. Disponible en: <https://www.drugabuse.gov/>
- 4.** American Psychiatric Association (2013). Diagnostic and statistical manual for mental disorders, 5th edition, DSM-5. Washington, D.F: American Psychiatric Publishing
- 5.** American Psychiatric Association (2000). Diagnostic and statistical manual for mental disorders, 4th edition, Revised Text. Washington, D. F: Autor (trad. cast.: Barcelona, Masson, 2001)
- 6.** Goodman & Gilman: Las Bases Farmacológicas De La Terapéutica, 13e, McGraw-Hill Medical [citado 5 de abril de 2020].
- 7.** Morales M, Margolis EB. Ventral tegmental area: cellular heterogeneity, connectivity and behaviour. *Nat Rev Neurosci.* 2017;18(2):73-85.
- 8.** Volkow ND, Michaelides M, Baler R. The Neuroscience of Drug Reward and Addiction. *Physiol Rev.* 01 de 2019;99(4):2115-40.
- 9.** Tzschentke TM, Schmidt WJ. Glutamatergic mechanisms in addiction. *Mol Psychiatry.* abril de 2003;8(4):373-82.
- 10.** Nestler EJ. Is there a common molecular pathway for addiction. *Nat Neurosci* 2005; 8:1445-9.
- 11.** Koob GF, Volkow ND. Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *Lancet Psychiatry.* agosto de 2016;3(8):760-73.
- 12.** Márquez J, Campos-Sandoval JA, Peñalver A, Matés JM, Segura JA, Blanco E, et al. Glutamate and Brain Glutaminases in Drug Addiction. *Neurochem Res.* 1 de marzo de 2017;42(3):846-57.
- 13.** Nair-Roberts RG, Chatelain-Badie SD, Benson E, White-Cooper H, Bolam JP, Ungless MA. Stereological estimates of dopaminergic, GABAergic and glutamatergic neurons in the ventral tegmental area, substantia nigra and

- retrosubthalamic field in the rat. *Neuroscience* 2008;152(4):1024-1031.
- 14.** Cooper S, Robison AJ, Mazei-Robison MS. Reward Circuitry in Addiction. *Neurotherapeutics* 2017;14(3):687-697.
- 15.** Sadoris MP, Sugam JA, Cacciapaglia F, Carelli RM. Rapid dopamine dynamics in the accumbens core and shell: learning and action. *Front Biosci (Elite Ed)*. 1 de enero de 2013;5:273-88.
- 16.** Sesack SR, Grace AA. Cortico-Basal Ganglia reward network: microcircuitry. *Neuropsychopharmacology*. enero de 2010;35(1):27-47.
- 17.** Blair MA, Stewart JL, May AC, Reske M, Tapert SF, Paulus MP. Blunted Frontostriatal Blood Oxygen Level-Dependent Signals Predict Stimulant and Marijuana Use. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2018;3(11):947-58.
- 18.** Volkow ND, Wang G-J, Tomasi D, Baler RD. Unbalanced neuronal circuits in addiction. *Current Opinion in Neurobiology*. 1 de agosto de 2013;23(4):639-48.
- 19.** Kilts CD, Schweitzer JB, Quinn CK, Gross RE, Faber TL, Muhammad F *et al*. Actividad neuronal relacionada con el ansia de drogas en la adicción a la cocaína. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58 : 334–341.
- 20.** Schultz W, Dayan P, Montague PR. A neural substrate of prediction and reward. *Science*. 14 de marzo de 1997;275(5306):1593-9.
- 21.** Tolu S, Eddine R, Marti F, David V, Graupner M, Pons S, *et al*. Co-activation of VTA DA and GABA neurons mediates nicotine reinforcement. *Mol Psychiatry*. marzo de 2013;18(3):382-93.
- 22.** Geisler S, Wise RA. Functional implications of glutamatergic projections to the ventral tegmental area. *Rev Neurosci*. 2008;19(4-5):227-44.
- 23.** ASALE R-, RAE. adicción | Diccionario de la lengua española [Internet]. «Diccionario de la lengua española» - Edición del Tricentenario. [citado 5 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://dle.rae.es/adicción>
- 24.** Heikkinen AE, Möykkynen TP, Korpi ER. Long-lasting modulation of glutamatergic transmission in VTA dopamine neurons after a single dose of benzodiazepine agonists. *Neuropsychopharmacology*. enero de 2009;34(2):290-8.

- 25.** Tan KR, Brown M, Labouèbe G, Yvon C, Creton C, Fritschy J-M, et al. Neural bases for addictive properties of benzodiazepines. *Nature*. 11 de febrero de 2010;463(7282):769-74.
- 26.** Baker N, Knudsen T, Williams A. Abstract Sifter: a comprehensive front-end system to PubMed. *F1000Res*. 2017;6.
- 27.** DeCS Server - Main Menu [Internet]. [citado 3 de enero de 2020]. Disponible en: [http://decs.bvs.br/cgi-bin/wxis1660.exe/decserver/?IsisScript=../cgi-bin/decserver/decserver.xis&interface\\_language=e&previous\\_page=homepage&previous\\_task=NULL&task=start](http://decs.bvs.br/cgi-bin/wxis1660.exe/decserver/?IsisScript=../cgi-bin/decserver/decserver.xis&interface_language=e&previous_page=homepage&previous_task=NULL&task=start)





## 7. ANEXOS

### Anexo 1. Agrupación de las variables que influyen en el estado de adicción.

<b>Agente (droga)</b>
Disponibilidad
Costo
Pureza y potencia
Modo de administración
Masticación (absorción por las mucosas de la boca)
Gastrointestinal
Intranasal
Subcutánea e intramuscular
Intravenosa
Inhalación
Rapidez de inicio y terminación de los efectos (farmacocinética: combinación de agente y hospedador)
<b>Hospedador (consumidor)</b>
Herencia
Tolerancia innata
Rapidez para que ocurra tolerancia adquirida
Probabilidad de interpretar la intoxicación como placer
Metabolismo de la droga (se cuenta con datos relativos a nicotina y alcohol)
Síntomas psiquiátricos
Experiencias y expectativas
Proclividad al comportamiento peligroso
<b>Ambiente</b>
Entorno social
Actitudes comunitarias
Influencia de los compañeros, modelos de papel social
Disponibilidad de otros reforzadores (fuentes de placer o recreación)
Uso u oportunidades educativas
Estímulos condicionados: los “estímulos” ambientales se vinculan con las drogas después de consumo repetido en el mismo entorno

En el Anexo vienen indicadas las variables simultáneas múltiples que alteran el inicio y la continuación del abuso y la adicción a drogas. Tomado del libro “Goodman and Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica”, undécima edición.

**Anexo 2.** Cuadro comparativo con los criterios del DSM-IV y DSM-5 para el trastorno por consumo de sustancias.

	DSM-IV Abuso <sup>a</sup> (≥ 1 criterio)	DSM-IV Dependencia <sup>b</sup> (≥ 3 criterios)	DSM-5 Trastorno por consumo de sustancias <sup>c</sup> (≥ 2 criterios)
Uso peligroso	X		X
Problemas sociales/interpersonales relacionados con el consumo	X		X
Incumplimiento de los principales roles por su consumo	X		X
Problemas legales	X		
Síndrome de abstinencia <sup>d</sup>		X	X
Tolerancia		X	X
Usa mayor cantidad/más tiempo		X	X
Intentos repetidos de dejarlo/controlar el consumo		X	X
Mucho más tiempo del que pensaba		X	X
Problemas físicos/psicológicos relacionados con el consumo		X	X
Deja de hacer otras actividades debido al consumo		X	x
<i>Craving</i>			X

<sup>a</sup>Uno o más criterios de abuso dentro de un periodo de 12 meses y sin diagnóstico de dependencia. Aplicable a todas las sustancias excepto a la nicotina.

<sup>b</sup>Tres o más criterios de dependencia dentro de un periodo de 12 meses.

<sup>c</sup>Dos o más criterios del trastorno por consumo de sustancias en un periodo de 12 meses.

<sup>d</sup>El síndrome de abstinencia no está incluido para el cannabis, inhalantes y trastornos alucinógenos del DSM-IV. El síndrome de abstinencia del cannabis se ha añadido en el DSM-5.

Adaptado de Hasin *et al.* (2013, p. 836).

En esta tabla se muestra tanto el cambio de terminología para referirse a la adicción como también el cambio de criterios que se ha producido del DSM-IV al DSM-5 para el diagnóstico del trastorno por consumo de sustancias.

### Anexo 3. Términos neurobiológicos y neuropsicológicos

Función ejecutiva	Concepto propio del campo de la neuropsicología que engloba un amplio abanico de habilidades cognitivas dirigidas al logro de una meta y orientadas al futuro. Dentro de las funciones ejecutivas existen diferentes procesos que convergen en su concepto general, entre ellas podemos encontrar las básicas como la inhibición de la conducta, la flexibilidad cognitiva y la memoria de trabajo; y las que derivan de ellas, como la planificación y la organización.
Inhibición de la conducta	Se refiere a la interrupción de alguna respuesta o secuencia de conductas, que anteriormente han sido automatizadas o aprendidas para resolver alguna tarea o acción.
Flexibilidad cognitiva	Es la capacidad mental para cambiar de pensamiento alrededor de dos conceptos diferentes, y pensar en múltiples conceptos simultáneamente.
Memoria de trabajo	Es un constructo teórico relacionado con la psicología cognitiva que se refiere a las estructuras y procesos usados para el almacenamiento temporal de información (memoria a corto plazo) y la elaboración de la información. Con ello, a diferencia de la memoria a corto plazo, se retoma teóricamente que la memoria no es un mero “cajón de recuerdos”, sino que es un proceso activo vinculado al procesamiento de la información.
Refuerzo positivo y negativo	<p>Los refuerzos son estímulos que aumentan o reducen la probabilidad de que una determinada conducta sea rechazada o se vuelva a concretar en el futuro.</p> <p>a) Refuerzo positivo: es aquel que favorece la reiteración de la conducta a partir de la concesión de un premio (estimulador) o de algún tipo de gratificación.</p> <p>b) Refuerzo negativo: es aquel que implica la eliminación de un estímulo negativo para evitar la repetición de la conducta.</p>
Reforzadores	a) Incondicionados/reforzadores primarios/no aprendidos. Son estímulos que refuerzan sin

	<p>necesidad de haber sido previamente condicionados (por ejemplo, la comida y el agua).</p> <p>b) Condicionados/secundarios/aprendidos.</p> <p>Inicialmente no son reforzadores, sino neutros. Ha sido necesario un proceso de condicionamiento (emparejamiento o asociación con otros reforzadores) para su establecimiento como reforzador de conducta.</p>
Recompensa	Cualquier evento que aumenta la probabilidad de una respuesta con un componente hedónico positivo.
Impulsividad	Predisposición hacia reacciones rápidas y no planificadas a estímulos internos y externos sin tener en cuenta las consecuencias negativas de estas reacciones para sí mismos o para otros.
Compulsividad	<p>Acciones repetidas y perseverantes que son excesivas e inapropiadas.</p> <p>En este contexto, los individuos pasan de la impulsividad a la compulsividad. Sin embargo, pueden coexistir y con frecuencia lo hacen en las diferentes etapas del ciclo de adicción.</p>
Prominencia de incentivos	Motivación para recompensas derivadas tanto del estado fisiológico de uno como de asociaciones previamente aprendidas sobre una señal de recompensa mediada por el sistema de dopamina mesocorticolímbico.
Neuroadaptaciones	Son aquellas en las que el elemento de respuesta celular primario a la droga, se adapta para neutralizar los efectos de ésta, produciendo la respuesta de abstinencia.

Esta tabla contiene definiciones de términos empleados en diferentes disciplinas para una mayor comprensión de la adicción desde una perspectiva neuropsicofarmacológica.