

SUSTRATO NEUROANATÓMICO DE LA ADICCIÓN A DROGAS: PAPEL DEL SISTEMA LÍMBICO

Fernando Rodríguez de Fonseca¹, Ignacio del Arco, Belén Ferrer,
Miguel Navarro

Unidad de Investigación. Fundación Hospital Carlos Haya de Málaga.

^[1] Dirección: Fernando Rodríguez de Fonseca.

Unidad de Investigación

Fundación Hospital Carlos Haya

Avenida Carlos Haya 82, 7ª Planta Pabellón A. 29010-Málaga

Tf.: 951030446 • Fax: 951030447

Email: frfonseca@hch.sas.junta-andalucia.es

La adicción a drogas es una enfermedad crónica, recidivante, que se caracteriza por la pérdida del control sobre el uso de una sustancia, que pasa a ocupar un lugar preferencial en la vida del individuo. Es una enfermedad en la que se alteran los mecanismos de control de la conducta, en especial, los que atañen al control motivacional y emocional. Este artículo pretende revisar el papel que juegan en la adicción las estructuras encefálicas que participan en la organización de las conductas motivadas, y que se agrupan bajo el nombre genérico de sistema límbico. Este sistema participa tanto en el procesamiento de los fenómenos agudos de recompensa que activan las drogas de abuso, como en las neuroadaptaciones asociadas a la administración crónica de dichas drogas y en los fenómenos de aprendizaje que conducen a la formación del hábito anómalo que caracteriza a los adictos.

EL SISTEMA LÍMBICO

El sistema límbico es un conjunto de elementos del sistema nervioso mal definido en sus límites anatómicos pero estrechamente relacionados desde el punto de vista estructural y funcional. El nombre deriva del lóbulo límbico, definido por Paul Broca como el conjunto de estructuras corticales que rodean al tronco cerebral (Limbus = borde). Estas estructuras eran consideradas filogenéticamente como la corteza más antigua. Los trabajos pioneros de James Papez y de Paul Maclean sirvieron para identificar los elementos principales de este sistema, así como para describir sus circuitos principales y atribuirles un papel fundamental en el procesamiento de la información emocional y motivacional (Broca, 1878; McLean, 1955; Papezz, 1937).

En el telencéfalo, el sistema límbico incluye a una serie de anillos corticales constituido por el córtex prefrontal medial, el córtex cingulado, el hipocampo y sus áreas corticales adyacentes. Este anillo rodea a una serie de estructuras subcorticales de la que destacan el complejo amigdalario ampliado (núcleos septales, shell del núcleo accumbens, núcleos de la amígdala) y el núcleo del lecho de la estría terminal. En el diencefalo los componentes principales son el epitálamo (habénula), la zona lateral hipotalámica y la denominada zona incerta. En el mesencéfalo, el sistema límbico incluye a varios núcleos localizados a lo largo del plano medial, destacando el área tegmental ventral, la sustancia gris central, el núcleo interpeduncular y los núcleos del rafe dorsal (Isaacson, RL; Nieuwenhuys et al, 1988).

El sistema límbico juega un papel fundamental en los procesos homeostáticos al regular los procesos emocionales y orquestar los comportamientos motivados (incluyendo la alimentación, la bebida, el comportamiento social o el reproductor). Para ello, trabaja en estrecha asociación funcional con el sistema endocrino y el sistema nervioso autónomo. De hecho, la dinámica funcional del sistema límbico está sujeta a la regulación periférica que ejercen las hormonas esteroideas, en especial los glucocorticoides, considerados como la piedra angular de las respuestas adaptativas generales del organismo. Las hormonas esteroideas actúan a través de receptores específicos, que están presentes llamativamente en células de elementos claves del sistema límbico, como el hipocampo o las neuronas monoaminérgicas mesencefálicas que proyectan a las estructuras límbicas del telencéfalo (Harfstrand et al., 1986; McLean, 1955; Piazza et al., 1989).

Por último, y para remarcar el carácter integrador de este sistema funcional, algunas de las estructuras límbicas son piezas claves en el procesamiento cognitivo, especialmente en lo que atañe a los procesos de memoria declarativa (episódica) e implícita (hábitos y condicionamientos) (Isaacson, 1982; Robbins and Everitt, 2002; Robinson and Berridge, 1993).

ESTRUCTURAS LÍMBICAS Y EFECTOS AGUDOS DE LAS DROGAS: EL SUSTRATO DEL REFUERZO POSITIVO.

El papel del sistema límbico en la adicción no puede entenderse sin el descubrimiento transcendental por Olds y Milner de los circuitos de recompensa en 1954. Mediante el paradigma de la autoestimulación eléctrica cerebral, se pudo establecer rápidamente un mapa de las regiones del cerebro que favorecían dicha autoestimulación (Gardner, 1997; Olds y Milner, 1954). Dichos estudios demostraron rápidamente que las drogas de abuso eran capaces de estimular los circuitos de recompensa cerebral, alterando los umbrales de excitación necesarios para sostener la conducta de autoestimulación.

Dicho circuito de recompensa cerebral incluye la mayor parte de las estructuras del sistema límbico, con una preferencia clara por aquellos situados en los extremos del haz prosencefálico medial, un fascículo de fibras de asociación que conecta estructuras mesencefálicas como el área del tegmento ventral (VTA), con estructuras telencefálicas como el núcleo accumbens, la amígdala o la corteza prefrontal medial. Estudios subsiguientes demostraron que los animales de experimentación se autoadministraban las drogas de abuso, precisamente en esas estructuras límbicas del sistema de recompensa, pero no en otras áreas cerebrales (Bozarth y Wise, 1981; Gardner, 1997).

Este sistema de recompensa se corresponde con el origen y los campos de proyección del sistema dopaminérgico mesotelencefálico, cuyos cuerpos neuronales se ubican en el área del tegmento ventral (VTA). De hecho, se pudo comprobar muy pronto, que los mecanismos de recompensa cerebral necesitaban la integridad funcional de este sistema dopaminérgico y de sus conexiones inmediatas. En los últimos 15 años se ha podido comprobar cómo todas las drogas de abuso incrementan la actividad eléctrica de las neuronas dopaminérgicas de la VTA (Gysling y Wang, 1983; Koob et al., 1993) e incrementan la liberación de dopamina

en sus campos de proyección, en especial en el denominado shell del núcleo accumbens (Pontieri et al., 1993). Un papel similar se ha establecido para otros sistemas ascendentes monoaminérgicos como el serotoninérgico que parte de los núcleos del rafe dorsal, y el noradrenérgico, que parte del locus cerúleo (Koob y Nestler, 1997). Ambos sistemas moduladores participan en los procesos que inician y mantienen la autoadministración de drogas, al modular el procesamiento de la señal de refuerzo, en especial a través de su función como reguladores de los procesos perceptivos y atencionales, respectivamente.

En general, el incremento en la actividad de las neuronas dopaminérgicas de la VTA se ha considerado como una señal de identificación, por parte del sistema límbico, de un proceso reforzador de la conducta en curso, sirviendo como marcador de relevancia en la categorización de los sucesos temporales que acontecen en un momento determinado en la vida del individuo (Robinson y Berridge, 1993; Schultz et al., 1997). Esta señal conjuga aspectos tanto de relevancia motivacional como contextual, sirviendo para la orientación hacia la conducta consumatoria. De hecho, estímulos recompensantes naturales (también llamados reforzadores) como la ingesta, la bebida, la conducta sexual o la interacción social activan esta señal dopaminérgica de un modo similar al que evocan las drogas de abuso (1993; Schultz et al., 1997).

Está claro que el sistema límbico contiene circuitos que no sólo codifican para la magnitud de la recompensa, sino también para su almacenamiento en archivos de memoria al permitir el establecimiento de asociaciones entre los estímulos externos e internos que acompañan a la aparición de un reforzador y la propia señal de recompensa que éste induce. Esta memoria es esencial para optimizar la consecución de una futura recompensa (anticipación) y para evitar castigos innecesarios (Robinson y Berridge, 1993; Schultz et al., 1997). Se ha podido comprobar que también sirve para detectar errores en dicha anticipación, sirviendo como sistema de predicción de premios futuros. Por tanto, en su conjunto, el sistema de recompensa es esencial para el aprendizaje asociativo (Robbins y Everitt, 2002). Todas estas funciones no pueden ser ejecutadas por las neuronas dopaminérgicas (Everitt et al., 1991). De hecho, son las estructuras a las que estas neuronas proyectan las que participan en el establecimiento de dichas asociaciones/anticipaciones. Podemos destacar los circuitos que configuran el sistema amigdalario ampliado, cuyas conexiones aferentes incluyen a la VTA, al hipotálamo lateral, a las cortezas olfatoria, entorrinal y frontal y a varios núcleos talámicos. El sistema amig-

dalar al recibir información de todos los sistemas sensoriales, se configura como esencial en el aprendizaje estímulo-respuesta, fundamental para establecer asociaciones que favorezcan la consecución de un reforzador en un contexto determinado (Everitt et al., 1991). Las conexiones eferentes de este circuito (Figura 1) incluyen al pálido ventral, el hipotálamo lateral y los núcleos límbicos del tronco encefálico, incluyendo la VTA. Esta vía de salida permite dar una respuesta adaptativa integral (comportamental, endocrina, autónoma) a la exposición a un reforzador natural o a una droga (Rodríguez de Fonseca y Navarro, 1998). El papel fundamental de esta salida integrada es ofrecer un marco homeostático estable que prime las conductas que sirven para obtener dichas recompensas. Por ello, la manipulación de la amígdala ampliada mediante lesiones o fármacos puede bloquear los efectos motivacionales de las drogas de abuso, suprimiendo el establecimiento de aprendizajes asociativos como los condicionamientos (Everitt et al., 1991).

Pese al exhaustivo conocimiento sobre el papel de las estructuras subcorticales en los efectos agudos de las drogas de abuso, el papel de los anillos corticales del sistema límbico se desconoce en gran medida. Tanto la corteza cingulada como la prefrontal proyectan masivamente al complejo amigdalario ampliado, especialmente al núcleo accumbens, que sirve de interfaz en el procesamiento de la señal de refuerzo activada por la autoadministración de una droga (Robbins y Everitt, 2002; Volkow et al., 2002). Los estudios realizados hasta la fecha utilizando resonancia magnética funcional demuestran que la exposición aguda a psicoestimulantes como la cocaína (Breiter et al., 1997) activa el córtex cingulado anterior, el hipocampo, el giro parahipocámpal y el córtex prefrontal lateral, mientras que se inhibe la actividad del córtex prefrontal medial. La activación del córtex cingulado y de córtex prefrontal lateral es coincidente no sólo con el curso temporal de la euforia inducida por el psicoestimulante sino con el incremento que se observa en la actividad de la VTA y de las neuronas del prosencéfalo basal. La exposición aguda a una droga parece activar el sistema límbico cortical a través de múltiples caminos paralelos en los que se integran las señales intero y exteroceptivas asociadas a la autoadministración de la droga con las memorias previas relacionadas con la experiencia en curso. Estas memorias pueden ser no declarativas como los hábitos y los condicionamientos, o explícitas relacionadas con las experiencias previas del individuo. Es de destacar el papel relevante que adquiere en esta primera fase del ciclo adictivo el córtex cingulado anterior (Peoples, 2001), que juega no sólo un papel fun-

damental en la atribución de significado emocional a las experiencias sensoriales (aversivas o positivas) en curso, sino también permite la anticipación de una recompensa o un castigo ante la presentación de estímulos asociados a la droga. Como veremos a continuación, este papel anticipatorio participa en la génesis de las recaídas, verdadera piedra angular en la terapéutica de la adicción.

Las estructuras límbicas corticales también participan en la generación del deseo compulsivo, el ansia por obtener la droga. Estudios en pacientes adictos a opiáceos o psicoestimulantes (Breiter et al., 1997; Daglish et al., 2001) han puesto de manifiesto la existencia de un complejo sistema de circuitos corticales que se reclutan durante la génesis del deseo compulsivo de droga. Estas estructuras incluyen el giro parahipocámpal, el córtex prefrontal, el córtex orbitofrontal y el córtex cingulado. Estas estructuras proyectan a la VTA a partir de circuitos de retroalimentación como el que partiendo del córtex prefrontal, pasando por la habénula lateral, proyecta a estas neuronas del mesencéfalo (Lisoprawski et al., 1980). Todas estas estructuras participan no sólo en la evaluación de la información contextual en la que se desata el deseo de consumir droga, sino en el establecimiento de conductas anticipatorias, el ajuste emocional y la atribución de relevancia motivacional y emocional a la búsqueda de la misma. Se consigue gracias a estos circuitos asociar el consumo a un contexto, sensibilizar el deseo como valor motivacional (atenuando el valor intrínseco del refuerzo producido por el consumo en sí mismo), y asegurar la búsqueda continua de la misma (Wolffgramm y Heyne, 1995).

ESTRUCTURAS LÍMBICAS Y ABSTINENCIA A LAS DROGAS: EL SUSTRATO DEL REFUERZO NEGATIVO.

A medida que este nuevo patrón de conducta se desarrolla, se va haciendo cada vez más evidente la presencia de un estado motivacional negativo (caracterizado por inquietud, irritabilidad, disforia y ansiedad) derivado de la búsqueda continua del elemento motivacional reforzador primario, la droga de abuso, que potencia aún más el ciclo adictivo (Koob y Le Moal, 1997). Este estado motivacional negativo puede verse reforzado por la capacidad de algunas drogas de inducir dependencia, lo que se manifiesta por la aparición de un síndrome de abstinencia cuando cesa abruptamente el consumo de la misma. Tanto el síndrome de abstinencia

como el desarrollo de un estado motivacional negativo se deben a la inducción de una serie compleja de neuroadaptaciones en el sistema límbico. Las neuroadaptaciones que conducen a la expresión del síndrome de abstinencia somática varían según la droga en estudio, reflejando la diferente expresión de sus dianas moleculares a lo largo de las estructuras anatómicas córtico-subcorticales que hemos descrito. Sin embargo, el estado motivacional negativo es común en todos los modelos de adicción a las diferentes drogas de abuso (Grassing et al, 1996; Rodríguez de Fonseca et al., 1997). Por ejemplo, durante la abstinencia a opiáceos, psicoestimulantes, etanol, nicotina o cannabinoides se ha podido constatar una profunda disminución en la actividad de las neuronas de la VTA, así como una gran alteración en los umbrales de recompensa medidos directamente en el circuito de refuerzo con el paradigma de autoestimulación eléctrica intracraneal, o en la liberación de dopamina (Epping-Jordan et al., 1998; Leith y Barret, 1976; Markou y Koob, 1991; Schaefer y Michael, 1986; Schulteiss et al., 1995; Weiss et al., 1992). Procesos neuroadaptativos similares se han observado en los circuitos serotoninérgicos ascendentes (Weiss et al, 1992) o peptidérgicos en los circuitos de salida amígdalo-fugales (CRF) (Rodríguez de Fonseca et al., 1997). Precisamente la salida hacia los sistemas efectores endocrinos (eje hipotálamo-hipófisis) o autónomos (núcleos del tronco encefálico) es responsable de gran parte de los síntomas somáticos de abstinencia a drogas de vida media corta (nicotina, opiáceos, etanol) que también contribuyen por su efecto negativo a la persistencia en el consumo.

La inducción en la secreción hormonal durante el ciclo adictivo, especialmente en el caso de los glucocorticoides, parece esencial en el establecimiento en las neuroadaptaciones que regulan la transición hacia el consumo compulsivo. Esto es debido a su capacidad de activar factores de transcripción que modifican el mapa de expresión de genes funcionales en las neuronas diana (Piazza y Le Moal, 1996). Tanto las neuronas de la VTA (señal de refuerzo positivo), como las neuronas del hipocampo (memoria de las experiencias emocionales) expresan receptores para estas hormonas esteroideas, lo que favorece la aparición de fenómenos plásticos en los circuitos límbicos. Las investigaciones realizadas en modelos animales han demostrado que los glucocorticoides son importantes en la activación de las neuronas dopaminérgicas de la VTA inducida por la droga, en los fenómenos de sensibilización comportamental inducida por las mismas, en la recaída tras un periodo libre de consumo y en la configuración de un fenotipo de vulnerabilidad a las drogas de

abuso (Goeders y Guerin, 1996; Piazza et al., 1989; Roberts et al., 1995; Shaham y Stewart, 1995; Thierry et al, 1976). En el caso de la vulnerabilidad, datos experimentales indican que las hormonas glucocorticoides son capaces de inducir dicho fenotipo cuando aparecen en edades tempranas de la vida (Maccari et al, 1991).

CONCLUSIONES

1. El sistema límbico participa activamente en el procesamiento de señales reforzadoras positivas y negativas asociadas al consumo de droga o al cese del mismo tras su toma crónica.

2. Se puede diferenciar, dentro de este sistema funcional, circuitos que juegan un papel preponderante en los diferentes elementos del procesamiento del refuerzo. Así, el circuito VTA-accumbens es esencial para procesar el refuerzo asociado a la administración de la droga, así como en la anticipación del mismo. El circuito septo-hipocampo-amígdalar da apoyo a la orientación de la conducta de búsqueda de droga en base al valor afectivo (emocional) que induce y a las experiencias previas. Constituye por ello la base anatómica de los condicionamientos. El circuito estriado ventral-pálido dorsal modula las respuestas motoras asociadas a las necesidades homeostáticas internas y sirve de estación de transición entre la fase inicial de conducta motivada hacia la droga y la fase final de establecimiento de hábitos automatizados propia de los consumidores crónicos. El sistema amígdalo-fugal controla las respuestas comportamentales, endocrinas y autónomas asociadas con el refuerzo positivo o el estado motivacional negativo inducido por la exposición crónica. Las cortezas orbitofrontal, prefrontal medial, cingulada y parahipocampal participan en los procesos perceptivos, atencionales y cognitivos (amnésicos) asociados con los diferentes estadios del ciclo adictivo.

3. En general, todas estas estructuras trabajan armoniosamente y sufren, debido a la presencia de la droga, un cambio gradual en su organización funcional que se resume en un desplazamiento en los puntos de ajuste de los procesos motivacionales (orientación de la conducta hacia el consumo compulsivo) y emocionales (desplazamiento desde sensaciones hedónicas positivas hacia una esfera de predominio afectivo negativo). La correcta comprensión de estas transiciones homeostáticas inducidas por la droga nos permitirá en un futuro no muy lejano conseguir no sólo comprender el proceso adictivo, sino establecer las bases correctas para su tratamiento y prevención.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bozarth MA, Wise RA. *Intracranial self-administration of morphine into the ventral tegmental area of rats*. Life Sci 1981; 28: 551-555.
- Breiter HC, Gollub RL, Weisskoff RM et al. *Acute effects of cocaine on human brain activity and emotion*. Neuron 1997; 19: 591-611.
- Broca P. *Anatomie comparée de circonvolutions cérébrales. Le grand lobe limbique et la scissure limbique dans la série des mammifères*. Rev Anthropol 1878; 1: 385-498.
- Daglish MRC, Weistein A, Malicia AL, Wilson S, Britten S, Brewer C, et al., *Changes in regional cerebral blood flow elicited by craving memories in abstinent opiate-dependent subjects*. Am J Psychiatry 2001; 158:1680-1686
- Epping-Jordan MP, Watkins SS, Koob GF, Markou A. *Dramatic decreases in brain reward function during nicotine withdrawal*. Nature 1998; 7: 76-79.
- Everitt BJ, Morris KA, O'Brien A, Robbins TW. *The basolateral amygdala-ventral striatal system and conditioned place preference: further evidence of limbic-striatal interactions underlying reward-related processes*. Neuroscience 1991; 42: 1-18.
- Gardner EL. Brain reward mechanisms. In: Lowinson JH, Ruiz P, Millman RB, Langrod JG, eds. *Substance Abuse: a Comprehensive Textbook*. 3rd Ed. Baltimore, Williams and Wilkins, 1997, 51-85.
- Goeders NE, Guerin GF. *Role of corticosterone in intravenous cocaine self-administration*. Neuroendocrinology 1996; 64: 337-348.
- Grasing K, Wang A, Schlussman S. *Behavioral measures of anxiety during opiate withdrawal*. Behav Brain Res 1996; 80:195-201.
- Gysling K, Wang RY. *Morphine-induced activation of A10 dopamine neurons in rat brain*. Brain Res 1983; 277: 119-127.
- Harfstrand A, Fuxe K, Cintra A, et al. *Glucocorticoid receptor immunoreactivity in monoaminergic neurons in rat brain*. Proc Nat Acad Sci USA 1986; 83: 9779-9783.
- Isaacson RL. *The Limbic System*. 2nd Ed. New York: Plenum Press, 1982. 1.
- Koob GF, LeMoal, M. *Drug abuse: hedonic homeostatic dysregulation*. Science 1997; 278, 52-58.
- Koob GF, Nestler EJ. *The neurobiology of drug addiction*. J Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences 1997; 9: 482-497.

- Koob GF, Robledo P, Markou A., Caine SB. *The mesocorticolimbic circuit in drug dependence and reward - A role for extended amygdala?* In: Kalivas PW, Barnes CD, eds. *Limbic Motor Circuits and Neuropsychiatry*. Boca Raton: CRC Press, 1993: 289-309.
- Leith NJ, Barret RJ. *Amphetamine and the reward system: evidence for tolerance and post-drug depression*. Psychopharmacologia 1976; 46: 19-25.
- Lisoprawski A, Herve D, Blanc G, Glowinski J, Tassin JP. *Selective activation of the mesocortico-frontal dopaminergic neurons by lesion of the habenula in the rat*. Brain Res 1980; 183: 229-234.
- Maccari S, Piazza PV, Deminiere JM, et al. *Life events-induced decrease of corticosteroid type-I receptors is associated with reduced corticosterone feedback and enhanced vulnerability to amphetamine self-administration*. Brain Research 1991; 547: 7-12.
- MacLean PD. *The limbic system ("visceral brain") and emotional behavior*. Arch Neurol Psychiatry 1955; 73: 130-134.
- Markou A, Koob GF. *Postcocaine anhedonia: An animal model of cocaine withdrawal*. Neuropsychopharmacology 1991; 4: 17-26.
- Nieuwenhuys R, Voogd J, van Huijzen Chr. *The Human Central Nervous System. A Synopsis and Atlas*. 3rd Ed. Berlin: Springer-Verlag, 1988.
- Olds J, Milner P. *Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain*. J Comparative Physiol Psychol 1954; 47: 419-427.
- Papez JW. *A proposed mechanism of emotion*. Arch Neurol Psychiatry 1937; 38: 725-743.
- Peoples LL. Will, *Anterior cingulate cortex and addiction*. Science, 2002; 296: 1623-1624
- Piazza PV, Deminiere JM, LeMoal M, Simon H. *Factors that predict individual vulnerability to amphetamine self-administration*. Science 1989; 245: 1511-1513.
- Piazza PV, LeMoal M. *Pathophysiological basis of vulnerability to drug abuse: role of an interaction between stress, glucocorticoids and dopaminergic neurons*. Ann Rev Pharmacol Toxicol 1996; 36: 359-378.
- Pontieri FE, Tanda G, Di Chiara G. *Intravenous cocaine, morphine and amphetamine preferentially increase extracellular dopamine in the "shell" as compared with the "core" of the rat nucleus accumbens*. Proc Natl Acad Sci USA 1995; 92: 12304-12308.

Robbins TW, Everitt BJ. *Limbic-striatal memory systems and drug addiction*. Neurobiology of Learning and Memory 2002; 78: 625-636.

Roberts AJ, Lessov CN, Phillips TJ. *Critical role for glucocorticoid receptors in stress- and ethanol-induced locomotor sensitization*. J Pharmacol Exp Ther 1995; 275: 790-797.

Robinson TE, Berridge KC. *The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction*. Brain Res Rev 1993; 18: 247-291.

Rodríguez de Fonseca F, Carrera MRA, Navarro M, Koob GF, Weiss F. *Activation of corticotropin-releasing factor in the limbic system during cannabinoid withdrawal*. Science, 1997; 276: 2050-2054.

Rodríguez de Fonseca F, Navarro M. *Role of the limbic system in dependence on drugs*. Ann Med 1998; 30:397-405

Schaefer GJ, Michael RP. *Changes in response rates and reinforcement thresholds for intracranial self-stimulation during morphine withdrawal*. Pharmacol Biochem Behav 1986; 25: 1263-1269.

Schulteis G, Markou A, Cole M, Koob GF. *Decreased brain reward produced by ethanol withdrawal*. Proc Natl Acad Sci USA 1995; 92: 5880-5884.

Schultz W, Dayan P, Montague PR. *A neural substrate for prediction and reward*. Science 1997; 275: 1593-1599.

Shaham Y, Stewart J. *Stress reinstates heroin-seeking in drug-free animals: an effect mimicking heroin, not withdrawal*. Psychopharmacology 1995; 119: 334-341.

Thierry AM, Tassin JP, Blanc G, Glowinski J. *Selective activation of the mesocortical dopamine system by stress*. Nature 1976; 263: 242-243.

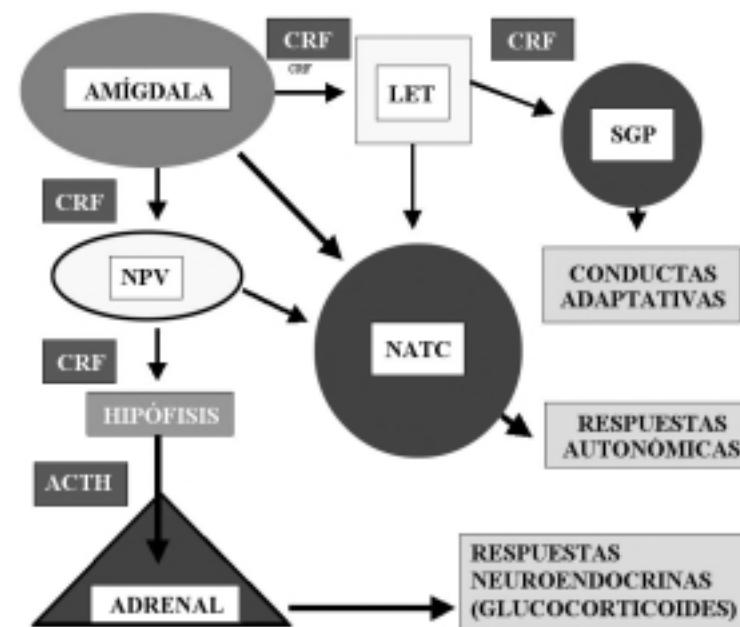
Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, Goldstein RZ. *Role of dopamine, the frontal cortex and memory circuits in drug addiction: insights from imaging studies*. Neurobiology of Learning and Memory 2002; 78:610-624.

Weiss F, Markou A, Lorang MT, et al. *Basal extracellular dopamine levels in the nucleus accumbens are decreased during cocaine withdrawal after unlimited-access self-administration*. Brain Res 1992; 593: 314-318.

Weiss F, Parsons LH, Schulteis G, et al. *Ethanol self-administration restores withdrawal-associated deficiencies in accumbal dopamine and serotonin release in dependent rats*. J Neurosci 1996; 16: 3474-3481.

Wolffgramm J, Heyne A. *From controlled drug intake to loss of control: the irreversible development of drug addiction in the rat*. Behav Brain Res 1995; 70: 77-94.

FIGURA 1



El sistema límbico orchestra, desde el núcleo central de la amígdala, un conjunto de respuestas coordinadas del sistema endocrino, del sistema nervioso autónomo y de conductas adaptativas que en su conjunto sirven para mantener la homeostasis. Este sistema se adapta progresivamente a los ciclos de exposición-dependencia-abstinencia que caracterizan la adicción a una droga, variando el repertorio de respuestas. Uno de los neurotransmisores que llamativamente sufren estas adaptaciones durante el ciclo adictivo es el neuropéptido factor de liberación de corticotropina (CRF). LET, núcleo del lecho de la estría terminal; NATC, núcleos autónomos del tronco encefálico; NPV, núcleo paraventricular del hipotálamo; SGP, sustancia gris periacueductal.