



UNIVERSIDAD DE JAÉN
Facultad de Humanidades y Ciencias de la Educación

Trabajo Fin de Grado

Cambios de respuesta ante la exposición prolongada a cocaína en ratas. Revisión sistemática.

Alumno/a: **María Ruiz Moreno**

Tutor/a: Prof. D. Antonio David Rodríguez
 Agüera

Dpto.: Psicología

Área: Psicobiología

Junio, 2019

Índice

1. Introducción.....	pág 4.
1.1 Conceptos relacionados con la drogadicción.....	pág 4.
1.2 De lo cognitivo al hábito.....	pág 5.
2. Objetivo.....	pág 7.
3. Métodos y procedimiento.....	pág 7.
3.1 Materiales.....	pág 8.
3.2 Auto-administración y devaluación.....	pág 8.
3.3 Análisis de datos.....	pág 10.
4. Resultados.....	pág 10.
5. Discusión.....	pág 11.
5.1 Implicación en drogodependencia en humanos.....	pág 13.
6. Conclusiones.....	pág 14.
7. Bibliografía.....	pág 15.
Anexos.....	pág 17.

Resumen

En el presente Trabajo de Fin de Grado (TFG) se va a llevar a cabo una revisión sobre el artículo “Extended cocaine-seeking produces a shift from goal-directed to habitual responding in rats” (Leong et al. 2016) en el cual se analizará el objetivo, las hipótesis, el procedimiento y los resultados obtenidos en el mismo. Asimismo, se discutirán los resultados en cuestión y se pondrán en relación con las adicciones en humanos.

Abstract

In the present End of Degree Project (TFG) a review will be carried out on the article "Extended cocaine-seeking produces a shift from goal-directed to habitual responding in rats" (Leong et al., 2016) in which the objective, the hypothesis, the procedure and the results obtained in it will be analyzed. Also, the results in question will be discussed and will be related to human addictions.

Palabras clave

Drogas, cognitivo, hábito y cerebro.

1. Introducción.

1.1 Conceptos relacionados con la drogadicción.

El término droga se puede definir como toda sustancia que, al introducirla en el organismo vivo, puede modificar una o varias funciones” (OMS, 1969). Esta definición es demasiado general dado que incluiría otras muchas sustancias como, por ejemplo, los fármacos de prescripción. Por ello, esta misma organización intentó delimitar las sustancias que producían dependencia y definió el término de droga de abuso como “aquella sustancia de uso no médico, con efectos psicoactivos (capaz de producir cambios en la percepción, el estado de ánimo, la conciencia y el comportamiento) y susceptible de ser auto-administrada” (OMS, 1982). Así se marca la diferencia entre droga y fármaco, ya que ésta es el propio individuo el que se la administra con un objetivo distinto al terapéutico.

Una de las características de las drogas de abuso es su capacidad para producir dependencia, proceso que a su vez determina la definición de drogadicción (RAE, 1975).

Por otro lado, existen autores (Koob et al., 2014) que definen la adicción como un trastorno crónico caracterizado por tres síntomas:

1. Compulsión a buscar y consumir la droga
2. Pérdida de control de un consumo limitado
3. Aparición de un estado emocional negativo (ansiedad, irritabilidad, disforia) cuando la droga no está disponible.

Con respecto a las bases neuronales de la drogadicción, uno de los sistemas por el que se mantienen las conductas adictivas es el sistema mesocorticolímbico dopaminérgico o también llamado “circuito de la recompensa” (Fernández-Espejo, 2002), el cual mantiene conexiones entre el cerebro medio y el cerebro anterior, innervando estructuras como el área tegmental ventral, la sustancia negra, el cuerpo estriado, la amígdala, el tálamo, el hipocampo, entre otras. En este sentido, este circuito sería el responsable de regular las sensaciones placenteras de los reforzadores naturales y artificiales tales como la comida, el sexo, las drogas, el juego, etc. (Nestler, 2005). El

sistema neuroquímico implicado en este circuito es la dopamina cuya función es la de “avisar” de la proximidad de una sensación placentera ante una conducta determinada (Fernández-Espejo, 2002). Así, en el caso de que un sujeto experimente esta sensación positiva, se incrementará la probabilidad de que esta conducta se repita y se convierta en un hábito entre su repertorio de conductas (Fernández-Espejo, 2002).

Asimismo, el consumo crónico de las drogas de abuso induce una hiperexcitabilidad en los circuitos dopaminérgicos de este sistema y, aunque el sujeto repita una y otra vez esa conducta para tratar de alcanzar las mismas sensaciones placenteras que tenía cuando se iniciaba en el consumo, ya no es posible obtenerlas (Fernández-Espejo, 2002). Esto parece ser el sustrato neurobiológico de la dependencia a la droga. De esta manera, la dependencia de sustancias se define como un conjunto de síntomas cognoscitivos, comportamentales y fisiológicos que indican que un individuo continúa consumiendo una sustancia a pesar de la aparición de problemas significativos relacionados con ella (DSM-IV, 1994). Al definir dependencia, surge la cuestión de definir conceptos relacionados con ella como son el síndrome de abstinencia, ansia por la droga (craving) y tolerancia.

Así, el síndrome de abstinencia es definido como el conjunto de signos y síntomas que aparecen al cesar bruscamente el consumo de una sustancia, y que desaparece al volverla a consumir (Gállico, 2007). Por su parte, el término ansia por la droga (craving) hace referencia al deseo extremadamente intenso e irrefrenable de auto-administrarse una sustancia (Gállico, 2007). Finalmente, tolerancia es definida como la necesidad progresiva de auto-administrarse cantidades crecientes de una sustancia para conseguir el efecto deseado (Gállico, 2007).

1.2 De lo cognitivo al hábito

El hecho de que se mantenga el consumo prolongado de las drogas de abuso, es decir, que se pase de un consumo ocasional al otro crónico, radica en la formación de hábitos (Belin y Everitt, 2008; Robbins et al., 2008). En este sentido, durante la adquisición inicial del consumo de drogas, el individuo se ve reforzado por las propiedades placenteras de la droga, por lo que su comportamiento estará impulsado por la relación acción-consecuencia. Sin embargo, a medida que este consumo se va

haciendo habitual, se pierde el control del comportamiento y la ingesta de drogas ya no depende de sus propiedades reforzantes, sino más bien la búsqueda y la toma de sustancias están dirigidas a un comportamiento autónomo y compulsivo en respuesta a los estímulos asociados con las drogas (Belin y Everitt, 2008; Robbins et al., 2008). Estas transiciones dependen de las interacciones entre los procesos de aprendizaje instrumental y pavloviano (Everitt y Robbins 2005). Además, se plantea la hipótesis de que el "cambio" del uso voluntario de drogas al uso habitual y progresivamente compulsivo de drogas representa una transición desde la cortical prefrontal al control del estriado sobre las conductas de búsqueda y consumo de drogas, así como una progresión desde la zona ventral a los dominios más dorsales del cuerpo estriado. (Everitt y Robbins 2005).

En este sentido, una de las hipótesis que han guiado la investigación durante la última década, ha sido que la adicción a las drogas se puede entender en términos del funcionamiento de los sistemas de aprendizaje y memoria del cerebro (Robbins y Everitt 1999; Everitt et al. 2001; Everitt y Robbins 2005). En particular, los medicamentos crónicamente auto-administrados pueden alterar en cierta medida estos sistemas de memoria y conducir al establecimiento de hábitos compulsivos de búsqueda de drogas (Everitt y Robbins 2005).

De acuerdo con estos planteamientos y refiriéndose al artículo a analizar en cuestión, para intentar comprobar estas hipótesis, se llevó a cabo un estudio con ratas cuyo objetivo era determinar si el acceso prolongado a cocaína, imitaba el desarrollo de la respuesta habitual en mayor medida. Esto quiere decir que el consumo prolongado de cocaína acaba convirtiéndose en una conducta habitual entre el repertorio de conductas del sujeto. Para ello se utilizó el modelo estándar de auto-administración en el que a los animales se les entrenaba en 2 horarios de acceso a la cocaína (acceso largo vs acceso corto) para posteriormente, manipular el valor percibido del efecto de la cocaína a través de emparejamientos con cloruro de litio (LiCl).

2. Objetivo

El objetivo del presente Trabajo de –fin de Grado (TFG) es estudiar el artículo “Extended cocaine-seeking produces a shift from goal-directed to habitual responding in rats” (Leong et al. 2016) para conocer el objetivo de dicha investigación y analizar sus resultados y conclusiones.

3. Métodos y procedimiento

La metodología del presente TFG se basa en el estudio y análisis del artículo “Extended cocaine-seeking produces a shift from goal-directed to habitual responding in rats” (Leong et al. 2016), realizando una búsqueda bibliográfica adicional de artículos relacionados con las drogas en las bases de datos Google Académico, PsycInfo, Dialnet, y un artículo de las propias referencias del artículo elegido. Dicha búsqueda bibliográfica se realizó con las siguientes palabras clave: drogas, cognición, hábito y cerebro sin ningún criterio de año de publicación aunque se seleccionaron artículos no más antiguos del 2000.

En cuanto a la búsqueda de artículos para la elaboración de los distintos apartados, se seleccionaron 4 artículos de las bases de datos antes mencionadas y uno de las referencias del artículo a analizar.

En cuanto al estudio del artículo a examinar, como se ha comentado en el apartado de introducción, el objetivo que se planteaba era determinar si la cocaína (refuerzo primario), y las señales asociadas a la cocaína (refuerzo secundario), podían devaluarse en ratas con diferentes historias de auto-administración. Para ello se utilizó el modelo operante de auto-administración de las adicciones (de Wit y Stewart, 1981; Shaham et al., 2003) que consiste en que las ratas se sometían a la auto-administración durante un periodo de días, seguido de un periodo de extinción. Este modelo se basa en entrenar a ratas para realizar una respuesta instrumental como puede ser presionar una palanca, para que haya una administración contingente del fármaco, convirtiéndose éste en un reforzador primario. Los estímulos ambientales se asocian con las propiedades hedónicas de los estímulos incondicionados convirtiéndose en reforzadores secundarios a través de asociaciones pavlovianas.

3.1 Materiales

Basándose en estos datos, el procedimiento del estudio consistió en la selección de un grupo de ratas (Sprague Dawley) macho con un peso de 275-300g. Las ratas se alojaron en un vivero con temperatura y humedad determinadas. Recibían una ingesta de alimentos de 15-30g diarios y agua a voluntad. Los procedimientos experimentales se llevaron a cabo de acuerdo con la “Guía para el cuidado y uso de ratas de laboratorio” (Instituto de Recursos de Animales de Laboratorio en Ciencias de la Vida, Consejo Nacional de Investigación, 2011) y aprobados por el IACUC de la Universidad Médica de Carolina del Sur. Antes de cualquier protocolo de comportamiento, todas las ratas se sometieron a cirugía mediante un protocolo quirúrgico estándar (como se describe en Leong et al., 2015). Después de la realización de la cirugía, las ratas recibieron 5 días de recuperación antes del inicio de la auto-administración de cocaína. Las pruebas de auto-administración de cocaína y devaluación se realizaron en cámaras de auto-administración (30 × 20 × 20 cm, Med Associates) cuyo contenido es dos palancas retráctiles, dos luces de estímulo, un altavoz y una luz. Todas las cámaras de auto-administración se alojaron en cubículos de atenuación de sonido con ventiladores de ambiente. Cada cámara estaba equipada con un tubo se extendió fuera del cubículo y se conectó a una jeringa de 10 ml, todo ello conectado a una bomba para suministrar las infusiones de medicamento.

La droga utilizada fue clorhidrato de cocaína (proporcionado por el Instituto Nacional sobre el Abuso de Drogas, Research Triangle Park, NC, EE. UU.) Disuelto en solución salina estéril al 0,9% y se administró a 0,2 mg de cocaína por 50 μ l de bolo. El cloruro de litio (0,6 M; LiCl; Sigma-Aldrich) se diluyó en solución salina y se inyectó a 5 ml / kg (i.p.).

3.2 Auto-administración y devaluación

Una vez recuperadas las ratas de la cirugía y pasada una semana desde ese momento, se procedió con la auto-administración de cocaína. El cronograma de autoadministración se compone de 21 días de auto-administración. Las ratas se dividieron en 2 grupos con diferente historia de auto-administración. Un grupo recibía una hora de acceso a la auto-administración de cocaína (acceso corto), mientras que el

otro grupo disponía de 6 horas (acceso prolongado). Los primeros 7 días, todas las ratas recibían sesiones diarias de 1 hora en un programa de refuerzo. A partir del octavo día, cada grupo recibió su condición de acceso durante 14 días. Durante ese tiempo de acceso disponible a la auto-administración, las presiones de palanca activas dieron como resultado una infusión de cocaína durante 2 segundos junto con la presentación durante 5 segundos de un conjunto de estímulos de luz y tono y un posterior tiempo de espera de 20 segundos. Las respuestas que ocurrieron durante el tiempo fuera y en la palanca inactiva se registraron en ausencia de consecuencia. Un día después de terminar con el periodo de auto-administración, se continuó con el procedimiento de la devaluación con cloruro de litio (LiCl). En la devaluación se combinó la auto-administración de cocaína con las inyecciones de LiCl siguiendo el protocolo de devaluación de Root y colegas (2009).

Durante los días de devaluación, se colocaron las ratas en una cámara nueva, con diferentes condiciones a la cámara de auto-administración en la que las ratas recibieron inyecciones de cocaína no contingentes de 30 minutos a través de un programa basado en la tasa de infusión de los primeros 30 minutos del último día de auto-administración. Esto se hizo para tener en cuenta las diferencias entre el comportamiento y el consumo de cocaína de los distintos grupos de auto-administración. De nuevo se realizó una división de los grupos para establecer un grupo control de cada uno de los 2 grupos anteriores. El grupo control recibía la inyección de LiCl 6 horas antes de la colocación en la cámara de devaluación. El grupo experimental, recibía las inyecciones de LiCl inmediatamente después de la auto-administración de cocaína. Posteriormente se colocaban en una cámara de retención durante 30 minutos. Después de cada día de devaluación, las ratas tenían un día de descanso. En total fueron 3 días de devaluación seguidos de un periodo de abstinencia de 7 días donde las ratas permanecían en sus jaulas. Después del séptimo día de abstinencia, se devolvieron las ratas a la cámara de auto-administración y se les realizaron 2 pruebas; la prueba Cue o prueba de sonda (día 1) y la prueba de la cocaína o postprobe (día 2) (Figura 1).

La prueba Cue consistía en que ante cada presión de palanca, se le presentaba al animal una señal de tono sin la infusión de cocaína. Del mismo modo, la prueba de cocaína consistía en que cada presión de palanca iba seguida de una infusión de cocaína sin la presentación de ninguna señal de tono. Las presas de palanca inactiva no tenían

ninguna consecuencia. Todas las ratas se probaron primero en señales porque no querían responder al reforzador primario (cocaína) para interferir con el secundario (señales).

3.3 Análisis de datos

Para tener en cuenta las diferencias entre la auto-administración inicial, y la auto-administración en los 2 grupos con diferentes horarios de acceso, los datos de las pruebas se midieron en respuestas por minuto y a continuación, se analizaron como un cambio porcentual con respecto a la tasa de respuestas por minuto en los últimos 3 días de auto-administración de cada rata, utilizando éste como tasa de referencia de respuesta.

Para determinar si los emparejamientos de LiCl tuvieron éxito en devaluar los estímulos incondicionados (cocaína), se realizaron comparaciones planificadas (pruebas t no pareadas) con la corrección de Welch para tener en cuenta la distribución estándar entre los sujetos pareados y no pareados con LiCl. Se utilizó un análisis de varianza 2×2 (ANOVA) posterior para evaluar los efectos principales del acceso a los pares de cocaína y LiCl en el porcentaje de cambio de respuestas por minuto durante ambas pruebas. Todos los datos se presentan como la media $\pm$ S.E.M. y α se fijó en $p < 0.05$.

4. Resultados

Entre los resultados obtenidos en tal estudio, destacamos 3 principales:

- **Las ratas de acceso prolongado a la cocaína muestran una escalada en la ingesta de cocaína con el tiempo.**

Un análisis de varianza (ANOVA) de medidas repetidas en dos direcciones reveló una interacción significativa entre el día por acceso indicando que las ratas que recibieron acceso prolongado a la cocaína mostraron una escalada sólida en las infusiones de cocaína, mientras que las ratas que recibieron un acceso corto a la cocaína no mostraron ninguna escalada (Figura 2A). Este análisis también mostró que los primeros 30 minutos de auto-administración, después del cambio a las sesiones de 6 horas, todas las ratas aumentaron la ingesta de cocaína durante días. Además, durante los primeros 30 minutos, las ratas de acceso prolongado, tomaron más cocaína que las

ratas de acceso corto (Figura 2B). Las comparaciones post-hoc de la ingesta dentro del grupo en relación con el día 1 de las sesiones de 6 horas revelan que las ratas de acceso prolongado tomaron más cocaína en los días 3, 5–14 de las sesiones de 6 horas, mientras que las ratas de acceso corto no mostraron una ingesta mayor en relación con el día 1 (Figura 2B). Una prueba t confirmó que las respuestas por minuto durante los últimos 3 días de autoadministración no difirió en las ratas asignadas a los grupos pareados LiCl-cocaína de los grupos no pareados en cualquiera de las condiciones de acceso.

- **El horario de acceso a la cocaína o el emparejamiento con LiCl, no afecta a la respuesta de los estímulos asociativos.**

Cuando las ratas se devolvieron al contexto de combinación de fármacos y se probaron en presencia de señales condicionadas, todas las ratas tuvieron un aumento en las respuestas por minuto en relación con la línea de base de autoadministración. Se produjo un cambio en las respuestas por minuto entre ratas emparejadas con LiCl y no emparejadas en la condición de acceso corto (Figura 3A). Sin embargo, en la condición de acceso prolongado (Figura 3B) no difirió en esta prueba. Además, la condición de acceso no interactuó con el emparejamiento de LiCl, ni hubo ningún efecto principal.

- **El emparejamiento de LiCl después del acceso largo, pero no del acceso corto a la cocaína, da como resultado la devaluación del reforzador primario.**

Cuando a las ratas se les administró cocaína contingente en el contexto de autoadministración después de la devaluación, los animales de acceso corto emparejados con LiCl tuvieron una tasa de respuesta más baja en relación con la línea de base en comparación con los animales de acceso corto no emparejados (Figura 3C), en contraste, en la condición de acceso prolongado, las ratas emparejadas con LiCl y no apareadas no se obtuvieron diferencias (Figura 3D). La cocaína combinada con LiCl fue suficiente para reducir la tasa de respuesta en la prueba de cocaína en animales que recibieron acceso corto, pero no en el acceso prolongado a la cocaína durante la autoadministración.

5. Discusión

El presente TFG muestra la revisión de un artículo donde se expone un estudio que se realizó con ratas para probar si se puede devaluar los reforzadores primarios (cocaína) y los reforzadores secundarios (señales asociadas a la cocaína) en ratas con diferentes historias de auto-administración.

De acuerdo con los resultados obtenidos, se confirma como se planteó en la hipótesis, que los animales con un acceso corto a la cocaína serían sensibles a la devaluación de esta con LiCl, lo que les llevaría a una reducción de la presión de palanca por el condicionamiento aversivo que se les impone. Sin embargo, esto no pasaría con los animales de acceso prolongado ya que durante la auto-administración aumentarían la respuesta habitual a la cocaína, lo que conllevaría que tuviesen una mayor insensibilidad a la devaluación de esta en comparación con los animales que tuvieron un acceso corto.

En cuanto a los resultados obtenidos, en primer lugar se ve un ascenso en el número de respuestas emitidas por las ratas de acceso prolongado al cambiar de 1 hora diaria de auto-administración, a las 6 horas que se les asignó después. En cambio, el grupo de acceso corto, continuó con el mismo comportamiento que la auto-administración previa, pudiendo ser debido a que estos animales seguían disponiendo del mismo tiempo y no les suponía un mayor cambio.

En lo referido a las pruebas Cue y de Cocaína, las ratas de acceso corto, tanto las emparejadas con LiCl como las que no, en la prueba Cue dieron más respuestas por minuto en relación con lo establecido en la línea base pero sin cambios significativos. En cuanto a la prueba de cocaína, las ratas emparejadas con LiCl, dieron una tasa de respuestas por debajo de la línea base establecida. Por tanto, aquí se puede concluir que el LiCl combinado con la cocaína fue suficiente para reducir las respuestas de palanca activa. Basándonos en lo que dice Belin y Everitt, 2008; Robbins et al., 2008., puede que la historia de auto-administración era relativamente baja como para propiciar la creación de un hábito. En el grupo de acceso prolongado, tanto la prueba Cue, como la de Cocaína, no obtuvieron resultados significativos en ninguno de sus grupos, emparejados o no con LiCl.

El hecho de que la devaluación no fuese efectiva en el grupo de acceso prolongado puede ser debido a que el consumo continuado de fármacos o drogas, hace que se pierda el control en la búsqueda y consumo de drogas y ésta ya no dependa de las propiedades de refuerzo de la droga, sino de realizarla de manera automática e independiente de la consecuencia que tenga (Robbins, Ersche, & Everitt, 2008).

El cambio del uso inicial al uso indebido de drogas se considera como un comportamiento dirigido a un consumo habitual y compulsivo de la droga (Dickinson & Balleine, 1994).

Un mayor entrenamiento en auto-administración, hace que las propiedades de refuerzo del fármaco asocien con diversos estímulos hasta el punto que dichos estímulos sean suficientes para evocar una respuesta (Leong et al. 2016).

5.1 Implicación en drogodependencia en humanos

Si comparamos este estudio con la adicción en humanos, se puede comprobar que un consumo prolongado hace que sea una conducta difícil de extinguir, debido a que esta conducta ya forma parte del repertorio de conductas del sujeto y por tanto se convertido en un hábito.

No se debe olvidar que el hecho de consumir y que este se mantenga con el tiempo tiene que ver con el circuito de la recompensa cuyo sustrato neurobiológico (dopamina), es el encargado de regular la sensación placentera de la droga y por consiguiente, el sujeto al experimentar esta sensación, hace que se incremente la probabilidad de añadirla a su repertorio de conductas.

Del mismo modo, la hiperexcitabilidad en los circuitos dopaminérgicos, hace que el sujeto repita la conducta para alcanzar la misma sensación placentera que le generaba cuando la consumía inicialmente. Esto explicaría los conceptos de ansia por consumir o craving que es propio deseo de consumir, abstinencia como el malestar cuando no se dispone de droga y finalmente, tolerancia a la necesidad de consumir dosis más altas para producir la misma sensación inicial al inicio del consumo.

El proceso de la drogadicción, aparte de la formación de hábitos y mecanismos de aprendizaje, conlleva cambios neuroadaptativos. Al principio del consumo, la conducta principalmente está controlada por la actividad del córtex prefrontal. A medida que el consumo aumenta, la conducta se va transfiriendo progresivamente a la actividad de los núcleos subcorticales. (Bases Neurobiológicas de la Adicción, s.f.).

El CPF mantiene conexiones bidireccionales con el estriado dorsal, a través de los circuitos cortico-estriado-corticales, que controlan la conducta automática o habitual. La alteración funcional del córtex prefrontal, debida en gran parte al desequilibrio entre los receptores D1 y D2, y a alteraciones funcionales en otros sistemas de neurotransmisión, como el glutamato y la serotonina, favorece el establecimiento de hábitos compulsivos de consumo. (Bases Neurobiológicas de la Adicción, s.f.).

Con el consumo crónico, los efectos dopaminérgicos de las sustancias adictivas se extienden desde el NAc (situado en la región ventral del estriado) hacia las regiones dorsales del estriado dorsal. (Bases Neurobiológicas de la Adicción, s.f.).

En pacientes adictos, las técnicas de neuroimagen funcional han permitido evidenciar diferencias en la liberación de DA en distintas regiones pero especialmente en las regiones límbicas. En esta situación, el consumo de la droga se mantiene de forma automática, a pesar de que el objetivo último de la conducta (la obtención de placer) se ha devaluado y la conducta ya no está bajo el control voluntario por parte del sujeto. (Figura 4). (Bases Neurobiológicas de la Adicción, s.f.).

6. Conclusiones

Basándonos en este estudio y sacando las conclusiones principales, se concluye;

1: El consumo prolongado de cocaína, o cualquier otra droga radica en la formación de hábitos, entendiéndose esto como un paso entre lo cognitivo, en el que el inicio del consumo es motivado por las propiedades reforzantes de la droga como puede

ser el placer que provoca consumirla, al hecho de que el consumo ya esté motivado por aliviar los síntomas negativos que se generan al no disponer de ella, convirtiéndose en un consumo autónomo y crónico asociado a los estímulos ambientales que la suscitan e interviniendo mecanismos de aprendizaje, lo que conlleva a la formación de un hábito.

2: Es posible crear un condicionamiento aversivo a la droga si no se ha producido mucho tiempo de exposición y por consiguiente, el consumo no se ha convertido en un hábito como se ha explicado anteriormente. Referido al estudio realizado con ratas, las ratas de corto acceso, redujeron su ingesta cuando obtenían una inyección de LiCl inmediatamente después del consumo de cocaína.

Un consumo prolongado de cocaína hace que sea insensible a la devaluación de esa conducta o que requiera de un umbral de devaluación mayor para que deje de producirse o se produzca en menor medida. El hecho de consumir puede llegar a ser tan habitual que las señales ambientales que estén asociadas a la droga o a la acción de consumir, sean capaces de elicitar esa necesidad y se produzca malestar si no se realiza. Como se ha comprobado con el estudio realizado, un acceso corto o una administración menor de cocaína asociada a un condicionamiento aversivo, hace que sea posible disminuirla o erradicarla con mayor facilidad. Sin embargo, esto no se comprobaba con las ratas que tenían un acceso prolongado ya que después de producir un condicionamiento aversivo al igual que en la otra condición de acceso, el consumo de cocaína no se veía afectado.

Se puede comparar este estudio con la adicción en humanos ya que el consumo prolongado hace que la conducta sea difícil de extinguir por la formación de hábitos, los procedimientos de aprendizaje y por los cambios neurobiológicos que produce conllevando al establecimiento de un consumo autónomo y compulsivo.

7. Bibliografía

- Belin D, Everitt BJ. Cocaine seeking habits depend upon dopamine-dependent serial connectivity linking the ventral with the dorsal striatum. *Neuron*. 2008; 57(3):432–441. [PubMed: 18255035]
- Dickinson A, Balleine B. Motivational control of goal-directed action. *Animal Learning & Behavior*. 1994; 22(1):1–18.

- Everitt, B. J., Belin, D., Economidou, D., Pelloux, Y., Dalley, J. W., & Robbins, T. W. (2008). Neural mechanisms underlying the vulnerability to develop compulsive drug-seeking habits and addiction. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 363(1507), 3125-3135.
- Everitt BJ, Robbins TW. Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion. *Nature neuroscience*. 2005; 8(11):1481–1489. [PubMed: 16251991]
- Fernández-Espejo, E. (2002). Bases neurobiológicas de la drogadicción. *Revista de neurología*, 34 (7), 659-664.
- Gállico, F. (2007). Drogas: Conceptos generales, epidemiología y valoración del consumo. *Barc Sn*.
- Haber, S. N., Fudge, J. L., & McFarland, N. R. (2000). Striatonigrostriatal pathways in primates form an ascending spiral from the shell to the dorsolateral striatum. *Journal of Neuroscience*, 20(6), 2369-2382.
- Honey., C. (2016). Del hábito a la adicción. *Estudian en ratones los mecanismos cerebrales que llevan a convertir la habituación en una conducta adictiva*. Recuperado el 2 de abril de 2019 de <https://www.investigacionyciencia.es/files/25874.pdf>
- Koob, G., Arends, M., Lemoal, M., & MA, L. M. (2014). Chapter 6, Alcohol. *Drugs, addiction, and the brain*, 175-218.
- Leong, K. C., Berini, C. R., Ghee, S. M., & Reichel, C. M. (2016). Extended cocaine-seeking produces a shift from goal-directed to habitual responding in rats. *Physiology & behavior*, 164, 330-335.
- Leong KC, Zhou L, Ghee SM, See RE, Reichel C. M. (2015). Oxytocin Decreases Cocaine Taking, Cocaine Seeking, and Locomotor Activity in Female Rats. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*.
- NeuroConsult (s.f.). *Bases Neurológicas de la Adicción*. Recuperado el 12 de junio de 2019 de http://www.neuroclassics.org/ncl/adic/adiccion.htm#Habitos_Adiccion
- Nestler, E. J. (2005). Is there a common molecular pathway for addiction?. *Nature neuroscience*, 8(11), 1445.
- Real Academia Española. (2001). *Diccionario de la lengua española* (22. ªed.). Consultado en <https://dle.rae.es/?id=DgIqVCc>
- Robbins TW, Ersche KD, Everitt BJ. Drug addiction and the memory systems of the brain. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2008; 1141(1):1–21. [PubMed: 18991949]
- Root DH, Fabbriatore AT, Barker DJ, Ma S, Pawlak AP, West MO. Evidence for habitual and goal-directed behavior following devaluation of cocaine: a multifaceted interpretation of relapse. *PLoS One*. 2009; 4(9):e7170. [PubMed: 19779607]

ANEXOS

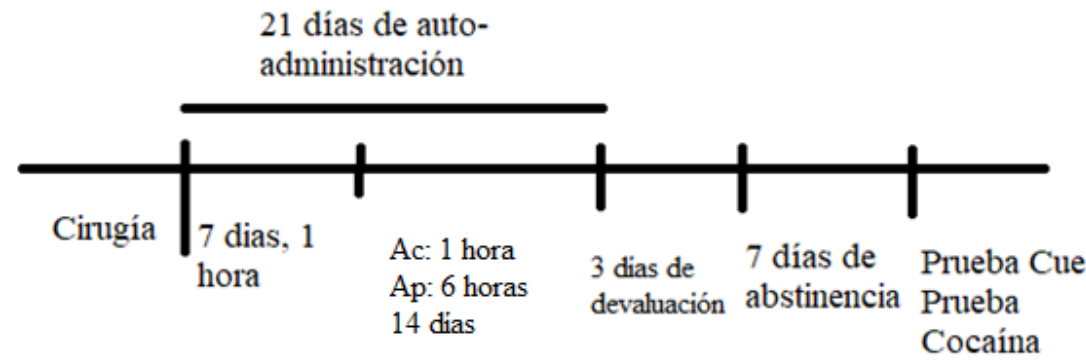


Figura 1

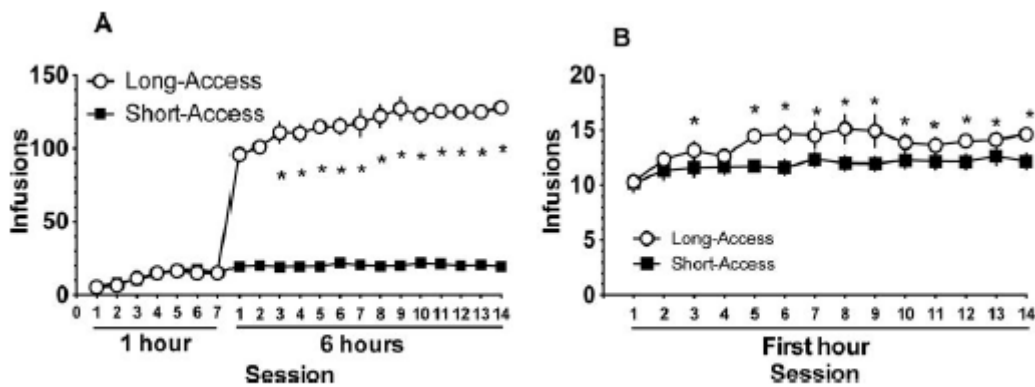


Figure 2.

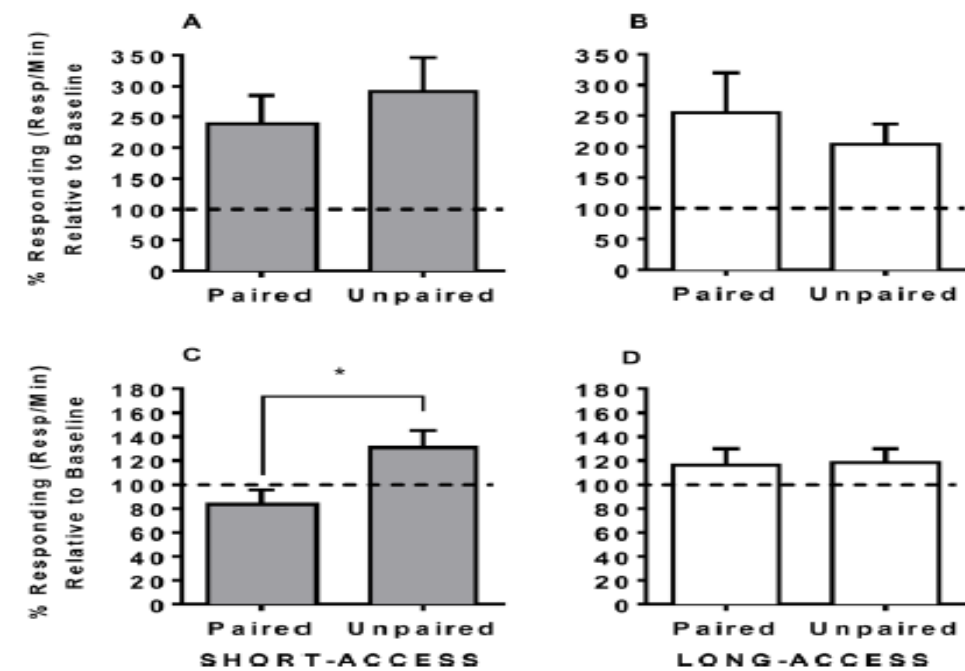


Figure 3.

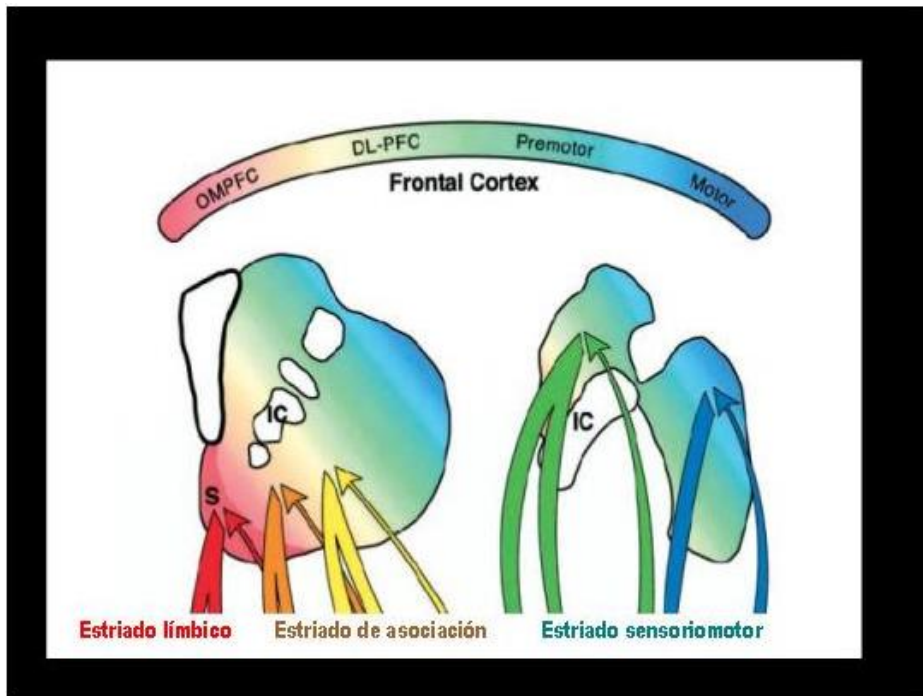


Figura 4