

## Avances en la clínica de las adicciones: el rol del aprendizaje y la dopamina

Juan Manuel Pérez F, Grisel Orellana V.

### *Update in the clinic of addictions: learning and dopamine*

*There are two parallel explanatory models for addictions. One is the homeostatic model, that explains tolerance and the abstinence syndrome. Tolerance and abstinence are reversible phenomena that mask sensitization. These appear more commonly with the continued use of drugs, and are based in the up-regulation of cyclic AMP. The other is the plasticity model, that explains sensitization and compulsive use of drugs or addiction. Addiction is probably irreversible, underlies tolerance, appears more frequently with intermittent use of drugs, and is based in learning and memory mechanisms. Both are boldly linked to environmental and behavioral elements. In the plasticity model, dopamine (DA) has an outstanding role. Its phasic discharge is a temporal reward prediction error marker. It is the prediction error that generates learning. All the addictive drugs provoke a very strong increase of phasic DA discharge in some cerebral nuclei by direct or indirect paths. This increase is interpreted by cerebral circuits as prediction errors that generate learning behaviors. Pavlovian and operating type learning is involved. It is clinically observed as the prominence of environmental cues that are related to drug consumption, and the appearance of behaviors directed to the search and use of drugs, that are mainly involuntary and triggered by these cues. Pleasure (primary reinforcement) plays a role in this model, only in the initial stages of addiction. Understanding this double parallel model allows to design therapeutic interventions directed towards a conscious control of involuntary, environmental and affective cues that trigger drug search and use (Rev Méd Chile 2007; 135: 384-91).*

**(Key words:** Dopamine; Drug addiction; Learning; Substance addiction)

Recibido el 12 de julio, 2005. Aceptado el 29 de junio, 2006.

Departamento de Psiquiatría Sur, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

La cronicidad de las adicciones, que desafían el control del individuo a pesar de los innumerables problemas que le acarrea<sup>1,2</sup>, requiere un sustrato neurobiológico que supere la idea de simple voluntad (o mala voluntad) de quien la sufre. La adicción ha sido considerada como una enfermedad cerebral, idea no exenta de problemas y detractores<sup>3</sup>. Si así fuera, sería una enferme-

dad muy particular, ya que no siendo un proceso degenerativo ni inflamatorio, sin duda que el cerebro de un adicto es diferente al cerebro de un no adicto<sup>4</sup>. El conocimiento de sus bases neurobiológicas debería permitir un mejor abordaje clínico y terapéutico, pero el enorme incremento de la investigación<sup>5,6</sup> no siempre ha estado a disposición de los clínicos.

Entregaremos una síntesis del estado actual del conocimiento en neurociencias sobre la adicción, centrado en el fenómeno del aprendizaje y el rol que juega la dopamina (DA). Otras perspectivas han enfatizado las adaptaciones homeostáticas a la administración de drogas, proponiendo como mo-

Correspondencia a: Grisel Orellana V. Departamento de Psiquiatría Sur, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Gran Avenida 3100. Santiago, Chile. Fono: 5510044. Fax: 5517906. E mail: gorellana@med.uchile.cl

delo un cambio en la percepción del placer<sup>7-10</sup>. En cambio, sugerimos que la línea de trabajo en aprendizaje puede aportar una base más sólida a la explicación de fenómenos básicos de la adicción, validando formas de rehabilitación psicosocial.

*Dos fenómenos, dos modelos.* Hasta hace unos años, tolerancia y síndrome de abstinencia fundamentaban el diagnóstico de dependencia y la gravedad del consumo de sustancias adictivas. Sin embargo, la abstinencia es pasajera y tiene tratamientos efectivos, y la tolerancia es un fenómeno reversible. Por lo demás, hay sustancias que no tienen un claro síndrome de abstinencia, o bien es muy ligero y pasa más o menos desapercibido y, en cambio, producen una intensa adicción, como la cocaína y la nicotina. Por el contrario, la compulsión a consumir tiende a permanecer por muchos años provocando un significativo deterioro en la vida de un sujeto, no existiendo tratamientos completamente efectivos. Esta es genuinamente la adicción, que genera un real problema en los individuos, sus familias y la sociedad<sup>4</sup>. Es frecuente que se confundan tolerancia-abstinencia y adicción, debido a que las drogas de abuso tienden a provocar ambas, pero mostraremos que son críticamente diferentes en su clínica, conducta y neurobiología<sup>6</sup>.

La tolerancia es la falta de respuesta a una misma dosis de sustancia, luego de un período regular de consumo o, lo que es igual, es la necesidad de mayores dosis para obtener el mismo resultado. En cambio, existe sensibilización cuando una misma dosis genera una respuesta aumentada, o bien, menores dosis tienen iguales efectos. Que ocurra uno u otro fenómeno depende, al menos parcialmente, del patrón de administración de la droga. En ratas, las dosis continuas o casi continuas generan tolerancia, en cambio las dosis intermiten-

tes o espaciadas generan sensibilización ante una dosis de prueba. Estos dos fenómenos coexisten, pero la sensibilización, a diferencia de la tolerancia, tiende a permanecer por largo tiempo<sup>10</sup>.

Tolerancia y abstinencia están vinculadas a fenómenos homeostáticos de neuroadaptación, con aumento del AMP cíclico<sup>11,12</sup>. La exposición aguda a opiáceos, por ejemplo, inhibe las vías intraneuronales de AMPc, pero la exposición crónica provoca un aumento compensatorio de esta molécula y de otros componentes de esta vía bioquímica. Dicho aumento representa una forma de adaptación fisiológica. Al discontinuar los opiáceos, esta adaptación queda sin contrapeso y contribuye a la aparición de los síntomas de abstinencia<sup>11</sup>. Hay suficiente evidencia de que este mecanismo está presente al menos en el *locus coeruleus*, que es el núcleo noradrenérgico cerebral más importante, y sería la base del efecto de tolerancia y abstinencia del alcohol<sup>12</sup>.

Dado que tanto la tolerancia como la abstinencia, vinculadas a estos fenómenos de neuroadaptación, tienden a desaparecer en breves períodos de tiempo, la sensibilización, mucho más persistente y vinculada a fenómenos plásticos de aprendizaje y memoria, es decir, a redes neuronales que almacenan memoria, podría ser un mejor modelo para explicar la adicción<sup>10,13,14</sup>. Por otra parte, tolerancia y sensibilización comparten la particularidad de ser influenciadas notablemente tanto por el régimen de tareas como por claves ambientales, como luces y sonidos<sup>5,15-17</sup>.

Estas diferencias permiten postular un correlato clínico-conductual-neurobiológico para cada grupo de fenómenos (Tabla 1).

*Búsqueda de un modelo neurobiológico de la adicción.* Dados los efectos placenteros que provocan las sustancias adictivas (al menos al inicio del

**Tabla 1. Cambios neurobiológicos y conductuales provocados por drogas**

Cambios homeostáticos	Cambios plásticos
Tolerancia	Sensibilización
Síndrome de abstinencia	Adicción
Reversible	¿Irreversible?
Enmascara la sensibilización	Subyace a la tolerancia
Ocurre más con administración continua	Ocurre más con administración intermitente
Depende del contexto	Depende del contexto
Se relaciona con mecanismos neurobiológicos homeostáticos	Se relaciona con mecanismos neurobiológicos de aprendizaje y memoria

consumo), el placer parecía el elemento nuclear en su mantención: los adictos consumirían porque "les gusta" consumir (refuerzo positivo). El descubrimiento de que los bloqueadores de receptores de DA (como el haloperidol) podían suprimir el refuerzo por estimulantes, llevó a considerar a la DA como una especie de mediador del placer (un "estimulante" interno). Este rol hoy ha sido completamente descartado<sup>17,18</sup>, en primer lugar porque no es el placer el que lleva a los sujetos a persistir en la búsqueda de las drogas adictivas. Los usuarios presentan clara tolerancia a este fenómeno y sus respuestas son en realidad provocadas por el "deseo" de consumir y no por el "placer" de consumir<sup>19,20</sup>. Usuarios de pasta base de cocaína sienten el intenso deseo de consumirla, a pesar de que no les produce prácticamente ningún placer<sup>20</sup>. La ansiedad por consumir tampoco responde a la necesidad de evitar el síndrome de abstinencia, dado que bastaría con esperar a que éste desapareciera en un contexto protegido para que el sujeto no siguiera utilizando drogas. Cualquier clínico sabe que esto no es así.

Una observación muy importante es que las señales ambientales (o claves) relacionadas con el consumo, por ejemplo, la posesión de dinero, la hora del día, el bar habitual o, en animales, la jaula de experimentación, gatillan una respuesta condicionada (pavloviana) tanto de ansiedad por consumir como de conductas de búsqueda<sup>20,21</sup>. El deseo, más o menos consciente<sup>19</sup>, y la conducta de búsqueda, preparación y consumo<sup>10,22,23</sup> son elementos que se entrelazan para provocar la recaída, y motivan la investigación contemporánea.

Pero el clásico condicionamiento pavloviano por sí solo no es capaz de provocar una respuesta motora suficiente. Para eso, el animal tiene que haber realizado previamente un condicionamiento operante, es decir, operar sobre el ambiente y recibir una recompensa. Pero si se asocia una clave ambiental al condicionamiento operante, esta señal entonces sí cobra relevancia. Adquirida la ventaja de la acción instrumental óptima (hábito) por condicionamiento operante, el único control del acto pasa a ser la predicción pavloviana (estímulo condicionado) asociada con éste. Es decir, el sistema motivacional pavloviano toma finalmente el control (transición instrumental-pavloviana)<sup>24</sup>. Más que las señales discretas (sonidos, luces), es el ambiente global el que ejerce este control sobre el desencadenamiento del hábito sensibilizado en ratas habituadas a los estimu-

lantes<sup>25</sup>. Las señales ambientales condicionadas provocan recaídas, incluso en individuos fuertemente motivados para dejar el consumo<sup>22</sup>, revelando la importancia de los mecanismos de memoria y aprendizaje en las adicciones. De modo que la investigación se ha dirigido a clarificar las relaciones entre las conductas adictivas y esos mecanismos.

*¿Por qué la dopamina?* Desde que Olds y Milner<sup>26</sup> advirtieron que las ratas se autoadministraban golpes eléctricos en el hipotálamo de manera compulsiva, se ha intentado delimitar las regiones cerebrales y los mecanismos a través de los cuales "los placeres corrientes de la vida establecen hábitos que terminan por dominar la conducta de los animales superiores"<sup>27</sup>. En decenas de investigaciones posteriores, las drogas adictivas han demostrado ser recompensantes (provocan un incremento en la tasa de ciertas respuestas) favoreciendo la formación de hábitos. Todas las drogas adictivas (opioides, etanol, cannabis, nicotina, cocaína y anfetamina), aunque por mecanismos distintos, son capaces de provocar un aumento considerable de la DA al ser inyectadas intracranalmente en el núcleo *accumbens* (NAc)<sup>28</sup>, y el bloqueo de la neurotransmisión DA en este núcleo disminuye o suprime los efectos recompensantes de las drogas adictivas<sup>29</sup> de modo que este neurotransmisor acaparó la investigación<sup>30</sup>.

A diferencia de neurotransmisores excitatorios, como el glutamato (GLU), que conectan una neurona presináptica con sólo una o unas pocas neuronas postsinápticas, la DA se origina en dos núcleos cerebrales, el área ventro tegmental (AVT) y la sustancia nigra (SN), distribuyéndose ampliamente en el cerebro, principalmente en el NAc (que constituye la porción ventral del cuerpo estriado) y en la corteza orbitofrontal. Como el NAc también es densamente inervado por neuronas corticales glutamatergicas (GLU) y cada sinapsis GLU está rodeada de múltiples sinapsis DA, el NAc sería un importante lugar de integración de impulsos nerviosos, tanto de áreas de funciones cognitivas y perceptuales, como emocionales y fisiológicas<sup>10,21,31</sup> (Figura 1).

En los mamíferos, la DA siempre descarga en forma tónica, pero ante una recompensa inesperada las neuronas, DA tienen una enorme descarga fásica. Sin embargo, esta descarga desaparece rápidamente si la recompensa se repite, y empieza a aparecer ante eventos ambientales (señales) que en cambio predicen consistentemente la futura

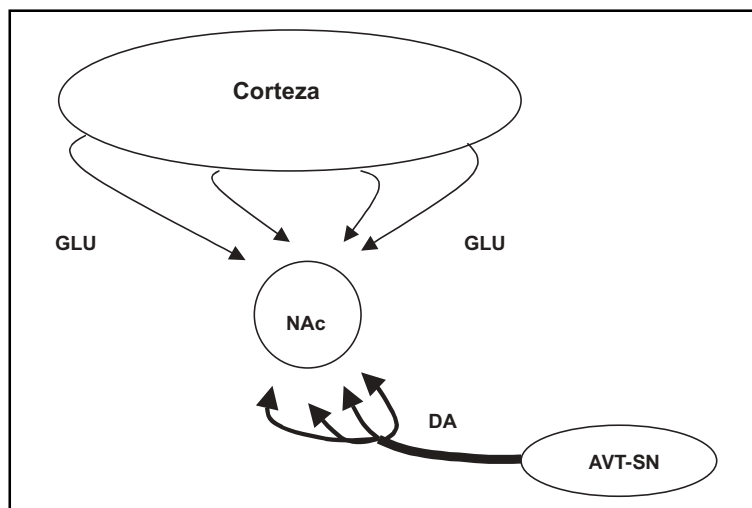


Figura 1. Conexiones dopamina-glutamato en el estriado. El núcleo accumbens (NAc) recibe aferencias de casi toda la corteza cerebral, la mayoría como conexiones glutamatérgicas. Estas conexiones son de tipo neurona a neurona. El área ventro tegmental y la sustancia nigra (AVT-SN) envían conexiones dopaminérgicas (DA) a gran parte del encéfalo, en especial al NAc y a la corteza órbito-frontal, pero estas conexiones son divergentes: desde un núcleo con unas pocas neuronas hacia una enorme diversidad de blancos. En el NAc existe una importante integración de estas vías glutamatérgicas y dopaminérgicas.

aparición de dicha recompensa<sup>32-35</sup>, trasladándose hacia señales cada vez más precoces y distantes de la recompensa final<sup>36</sup> (Figura 2).

Esta descarga fásica DA es capaz de modular las sinapsis GLU a través de un mecanismo de “potenciación a largo plazo” (PLP) (potenciación de ciertas sinapsis seleccionadas en desmedro de otras, facilitando la neurotransmisión en esos circuitos), siempre que las descargas DA y GLU ocurran con suficiente simultaneidad dentro de una ventana temporal<sup>37</sup> y utiliza una vía común intracelular<sup>38</sup>. La PLP ha constituido un modelo para la memoria en el hipocampo<sup>39</sup>, se postula en las vías córtico-estriatales<sup>14,40</sup> y ya ha sido establecida en el núcleo VTA<sup>41</sup>. En suma, la descarga fásica DA selecciona aquellas vías neurales GLU que están activas y que traen información ambiental (señales), consolidando respuestas conductuales<sup>42</sup>, y constituyendo un elemento crítico en la adaptación animal que aprende así a “leer” correctamente señales ambientales que lo guían a la futura recompensa<sup>36</sup>. Una vez que la señal ambiental que predice correctamente la aparición de recompensa se consolida en el aprendizaje, la descarga DA desaparece. Ya no es más necesaria.

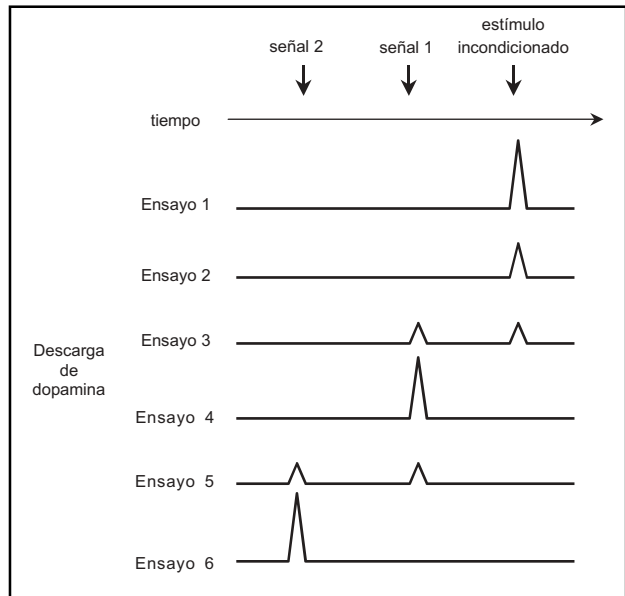
Pero si la recompensa varía (desaparece, se retrasa o se adelanta)<sup>33,35</sup>, una nueva descarga DA señala este cambio. La fase DA no marca por lo tanto la aparición de recompensa, sino que señala cambios inesperados en la estructura temporal de las secuencias<sup>36</sup>. La señal fásica de DA lo que marca es un error

en la predicción del tiempo de las secuencias<sup>35,42</sup>. Es este error predictivo el que genera aprendizaje<sup>34</sup>.

*Aprendizaje y adicción.* Las drogas adictivas ingresan a esta dinámica forzando mecanismos normales de memoria y aprendizaje<sup>14</sup>. La gran disponibilidad de DA gracias a la presencia de una droga, que provoca un alza en la concentración de DA en el NAc entre 4 y 5 veces mayor que en situación de reposo (un estímulo normal como comida o sexo, sólo provoca un alza de 1,5 a 2 veces en la concentración de DA<sup>27</sup>), obliga a la consolidación de vías neurales a través de mecanismos como la PLP, forzando un aprendizaje que de otra manera no habría ocurrido<sup>10,42,43</sup>. Una vez consolidado el aprendizaje clásico de señales ambientales asociadas a drogas, la transición instrumental-clásica desencadena conductas automáticas de búsqueda y consumo.

En suma, lo que se consolida no es un aumento de la recompensa, sino la prominencia del incentivo y la importancia que adquieren las señales ambientales relacionadas con drogas, que de otra forma pasarían desapercibidas. Berridge y Robinson<sup>19</sup> han sugerido que la “recompensa” o “premio” es un fenómeno complejo con componentes de: 1) aprendizaje (que incluye un conocimiento implícito y explícito producido por asociaciones y cogniciones); 2) afecto o emoción (“placer” o “gusto”, tanto implícito como consciente) y 3) motivación (“deseo”, tanto implícito

Figura 2. Descarga fásica de DA ante la presencia de un estímulo incondicionado (como un chorro de jugo de frutas), que a través de ensayos repetidos se traslada hacia señales ambientales tempranas (como una luz, un sonido o un patrón visual) siempre que cumplan con la condición de predecir certeramente la ocurrencia de la recompensa final. Elaborado a partir de Schulz, 1998, y Schulz, 2002.



como consciente). “Placer” y “deseo” son separables en forma experimental y clínica. Por lo general, se tiende a pensar que deseamos cosas que nos gustan, pero esto no es siempre así. Un estímulo puede tener poca o ninguna importancia afectiva (no nos “gusta”), y sin embargo provocar una fuerte conducta motivacional (se “desea”). Esto es frecuente en pacientes adictos. El aprendizaje logra “generar” un incentivo prominente a partir de señales que son neutras, transformándose estas señales en “imanes motivacionales”<sup>19</sup>. Los adictos muestran nítidos sesgos atencionales asociados a señales ambientales relacionadas con el consumo de alcohol<sup>44</sup> y recuerdos selectivos de estas mismas señales<sup>45</sup>, las que gatillan apetencia y conductas de búsqueda de alcohol. Por ejemplo, típicamente los adictos a alcohol sienten una poderosa apetencia al pasar frente a su bar favorito o al ver un amigo con el cual suelen beber.

En los seres humanos, esta transición instrumental-clásica se expresa en que las claves ambientales asociadas a drogas generan un intenso deseo de consumo, pero simultáneamente provocan conductas automáticas escasamente conscientes y difícilmente controlables de búsqueda y consumo de drogas<sup>46</sup>. Finalmente, los “imanes motivacionales”, por ejemplo la visión del bar real o imaginada, se constituyen en elementos relevantes en la conservación de las conductas adictivas.

*Consecuencias clínicas y terapéuticas.* Una medicación adecuada para un adicto enfrenta el singular desafío de ser capaz de revertir un proceso plástico de aprendizaje y sensibilización. No debe sorprender, por lo tanto, que las evaluaciones que se han hecho de las terapias medicamentosas tengan resultados pobres o modestos<sup>47-49</sup> o extremadamente variables<sup>50</sup> o sólo durante tiempos muy breves<sup>51</sup>. Para revertir un fenómeno de plasticidad sináptica asociado a drogas específicas, un medicamento debería interferir sobre mecanismos que son normales, teniendo consecuencias poco deseables en un ser humano. Además, la mayoría de los adictos son en realidad poliadictos, por lo que no es seguro si un solo medicamento puede interferir en los fenómenos plásticos provocados por diferentes drogas. Muchos medicamentos usados en el tratamiento de adictos, tienen efectos que pudieran ser opuestos al resultado buscado. Por ejemplo, los antidepresivos, al aumentar la disponibilidad de neurotransmisores catecolaminérgicos, podrían en realidad promover la búsqueda de drogas. Hay registros en este sentido. Tratamientos con desipramina han provocado sensibilización de la neurotransmisión dopaminérgica, que es un efecto más bien indeseable. Lo mismo ha ocurrido con el bupropión, que se ha utilizado en el tratamiento de la adicción a nicotina y es un inhibidor de la recaptación de DA<sup>17,48</sup>. Durante un tiempo, se utilizó incluso la

bromocriptina, un agonista dopaminérgico D2, en el entendido que había que compensar una depleción de DA, pero la bromocriptina provoca una potente conducta de búsqueda de droga en ratas y probablemente en seres humanos<sup>30</sup>.

Razonablemente, la mayor esperanza está en mejorar las técnicas psicoterapéuticas con las que se afronta una condición crónica<sup>52</sup>.

La terapia de desensibilización y extinción de la respuesta, que partían de una presunción correcta sobre la relación de la adicción y el condicionamiento de tipo pavloviano, fue más bien decepcionante. Los pacientes no conseguían resultados y esto contribuyó a un cierto abandono de los estudios relacionados con el aprendizaje y drogas<sup>53</sup>.

En trabajos de rehabilitación de alcohólicos, las situaciones estresantes o eventos vitales negativos, contrariamente a lo esperado, no parecen tener relación con las recaídas<sup>54</sup>. Lo que sí guarda relación con las recaídas son las variables cognitivo/motivacionales, básicamente la idea de enfermedad incontrolable ante la que no se puede hacer nada, los estados afectivos negativos (rabia, tristeza) y el intenso deseo de consumir gatillado por señales ambientales, aunque la variable más fuertemente correlacionada con la recaída es la presencia o ausencia de estrategias de afrontamiento ante situaciones de riesgo de consumo o estímulos ambientales<sup>54-58</sup>. Resultados moderadamente exitosos en rehabilitación están vinculados a la autoeficacia<sup>59</sup> y al manejo de técnicas que les permiten a los pacientes afrontar de un modo exitoso el surgimiento (¡inextinguible?) de la apetencia y la compulsión ante estímulos ambientales<sup>46,55,60</sup>. Esto indica que la terapia debiera enfocarse en estos objetivos más que en un objetivo tal vez irreal, como el de extinguir la respuesta condicionada.

En estudios de evaluación de resultados a un año del tratamiento de adictos a cocaína<sup>61</sup>, las técnicas que demostraron mayor efectividad tienen su foco de intervención en la recaída misma y en métodos concretos de afrontamiento ante situaciones de riesgo de recaída, a diferencia de otros métodos que buscan una transformación global del individuo, que obtuvie-

ron resultados menos impactantes. Sin embargo, otros estudios de tratamiento de pacientes alcohólicos no han encontrado una diferencia absoluta en los métodos terapéuticos, porque todos finalmente parecen llevar al aumento de las habilidades de afrontamiento (*coping skills*), que se considera el más importante factor mediador del resultado<sup>55</sup>. Muchos estudios señalan que es la confianza en la propia capacidad de control la que está asociada significativamente con la abstinencia o con el consumo moderado<sup>59,62</sup>. Otras estrategias exitosas de afrontamiento son, por ejemplo, un pensamiento positivo ("Me siento bien sin consumir"), o uno negativo ("Si consumo voy a perder mi familia"), la evitación, la distracción y la búsqueda de apoyo social<sup>63</sup>.

Estas estrategias se enfrentan permanentemente a situaciones de riesgo por la presencia de estímulos ambientales o internos (estados afectivos negativos) que gatillan el ansia y la búsqueda y consumo. Dado que estas respuestas están profundamente ancladas en mecanismos neurales relacionados con un aprendizaje forzado, que no es claro que puedan ser exitosamente extinguidos, es razonable esperar que sólo con un esfuerzo consciente constante<sup>64</sup> y un entrenamiento correcto puedan ser afrontadas adecuadamente, pero por esto mismo es igualmente razonable que el adicto vuelva a "recaer" una y otra vez<sup>65</sup>.

Considerar los mecanismos de la adicción como cambios plásticos en memoria y aprendizaje fundamenta el desarrollo de técnicas de rehabilitación, permitiendo a los adictos afrontar de un mejor modo las exigencias de su vida cotidiana. Estas técnicas no parecen requerir el apoyo de medicamentos y se basan en el control consciente del consumo. Sin embargo, no se puede olvidar que la adicción es un fenómeno crónico<sup>52</sup> y que una terapia de rehabilitación, más que apagar un interruptor de la luz, se parece al control de un flujo constante con oscilaciones permanentes que en algún momento adquiere una estabilidad<sup>54</sup>. Los clínicos tienen un largo camino con los pacientes y sus familias, que les permita modificar y controlar sus conductas en forma progresiva, aunque no lineal.

#### REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. *Clasificación Internacional de Enfermedades*, 10ª revisión.

Washington, DC, 1995.

2. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. APA Press. Washington D.C. ed. 4. 1994.

3. CHICK J. Alcohol dependence an illness with a treatment? *Addiction* 1992; 88: 1481-92.
4. LESCHNER AI. Addiction is a brain disease, and it matters. *Science* 1997; 278: 45-7.
5. WISE RA. Addiction becomes a brain disease. *Neuron* 2001; 26: 27-33.
6. NESTLER EJ. Historical review: molecular and cellular mechanisms of opiate and cocaine addiction. *Trends Pharmacol Sci* 2004; 25: 210-18.
7. KOOB GF, BLOOM FE. Cellular and molecular mechanisms of drug dependence. *Science* 1988; 242: 715-23.
8. KOOB GF, LE MOAL M. Drug abuse: hedonic homeostatic dysregulation. *Science* 1997; 278: 52-8.
9. AHMED SH, KOOB GF. Transition from moderate to excessive drug intake: change in hedonic set point. *Science* 1998; 282: 298-300.
10. BERKE JD, HYMAN SE. Addiction, dopamine, and the molecular mechanisms of memory. *Neuron* 2000; 25: 515-32.
11. NESTLER EJ. Under siege: the brain on opiates. *Neuron* 1996; 16: 897-900.
12. NESTLER EJ, AGHAJANIAN GK. Molecular and cellular basis of addiction. *Science* 1997; 278: 58-63.
13. HYMAN S, NESTLER E. Initiation and adaptation: a paradigm for understanding psychotropic drug action. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 151-62.
14. HYMAN SE, MALENKA RC. Addiction and the brain: the neurobiology of compulsion and its persistence. *Nat Rev Neurosci* 2001; 2: 695-703.
15. WENGER JR, TIFFANY TM, BOMBARDIER C, NICHOLLS K, WOODS SC. Ethanol tolerance in the rat is learned. *Science* 1981; 213: 575-7.
16. KALANT H. Mecanismos y consecuencias de la tolerancia al alcohol. En: *Alcoholismo*. Ministerio de Salud. AIEPA. Santiago. 1981.
17. ROBINSON TE, BERRIDGE KC. The psychology and neurobiology of addiction: an incentive-sensitization view. *Addiction* 2000; 95(suppl. 2): S91-S117.
18. WICKELGREN I. Getting the brain's attention. *Science* 1997; 278: 35-7.
19. BERRIDGE KC, ROBINSON TE. Parsing Reward. *Trends Neurosci* 2003; 26: 507-13.
20. PÉREZ J. Clínica de la adicción a pasta base de cocaína. *Rev Chil Neuro-Psiquiat* 2003; 57: 55-63.
21. KELLEY AE, SMITH-ROE SL, HOLAHAN MR. Response-reinforcement learning is dependent on N-metil-D-aspartate receptor activation in the nucleus accumbens core. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 12174-9.
22. TIFFANY ST. A cognitive model of drug urges and drug-use behavior: role of automatic and non-automatic processes. *Psychol Rev* 1990; 97: 147-68.
23. TIFFANY ST. Cognitive processing model of alcohol craving and compulsive alcohol use. *Addiction* 2000; 95: S145-S154.
24. DAYAN P, BALLEINE BW. Reward, motivation, and reinforcement learning. *Neuron* 2002; 36: 285-98.
25. CROMBAG HS, BADIANI A, MAREN S, ROBINSON TE. The role of contextual versus discrete drug-associated cues in promoting the induction of psychomotor sensitization to intravenous amphetamine. *Behav Brain Res* 2000; 116: 1-22.
26. OLDS J, MILNER PM. Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *J Comp Physiol Psychol* 1954; 47: 419-27.
27. WISE RA. Brain reward circuitry: insights from unsensed incentives. *Neuron* 2002; 36: 229-40.
28. DI CHIARA GG, IMPERATO A. Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 5274-8.
29. WISE RA. Addictive drugs and brain stimulation reward. *Annu Rev Neurosci* 1996; 19: 319-40.
30. SELF DW, NESTLER EJ. Molecular mechanisms of drug reinforcement and addiction. *Annu Rev Neurosci* 1995; 18: 463-95.
31. CEPEDA C, BUCHWALD NA, LEVINE MS. Neuromodulatory actions of dopamine in the neostriatum are dependent upon the excitatory amino acid receptor subtypes activated. *Proc Acad Sci USA* 1993; 90: 9576-80.
32. SCHULZ W, DAYAN P, MONTAGUE PR. A neural substrate of prediction and reward. *Science* 1997; 275: 1593-9.
33. SCHULZ W. Predictive reward signal of dopamine neurons. *J Neurophysiol* 1998; 80: 1-27.
34. WAELTI P, DICKINSON A, SCHULZ W. Dopamine responses comply with basic assumptions of formal learning theory. *Nature* 2001; 412: 43-8.
35. SCHULZ W. Getting formal with dopamine and reward. *Neuron* 2002; 36: 241-63.
36. MONTAGUE PR, BERNIS GS. Neural economics and the biological substrates of valuation. *Neuron* 2002; 36: 265-84.
37. FREY U, MORRIS RG. Synaptic tagging and long-term-potential. *Nature* 1997; 385: 533-6.
38. VALJENT E, PASCOLI V, SVENNINGSSON P, PAUL S ET AL. Regulation of a protein phosphatase cascade allows convergent dopamine and glutamate sig-

- nals to activate ERK in the striatum. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 491-6.
39. MALENKA RC, NICOLL RA. Long-term potentiation, a decade of progress? *Science* 1999; 285: 1870-4.
  40. CHARPIER S, DENIAU JM. *In vivo* activity-dependent plasticity at cortico-striatal connections: Evidence for physiological long-term potentiation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 7036-40.
  41. KAUER J. Learning mechanisms in addiction: synaptic plasticity in the ventral tegmental area as a result of exposure to drugs of abuse. *Annu Rev Physiol* 2004; 66: 447-75.
  42. REDISH AD. Addiction as a computational process gone awry. *Science* 2004; 306: 1944-47.
  43. SPANAGEL R, WEISS F. The dopamine hypothesis of reward: past and current status. *Trends Neurosci* 1999; 22: 521-7.
  44. TOWNSHEND JM, DUKA T. Attentional bias associated with alcohol cues: differences between heavy and occasional drinkers. *Psychopharmacology* 2001; 157: 67-74.
  45. FRANKEN IGH, ROSSO M, VAN HONK J. Selective memory for alcohol cues in alcoholics and its relation to craving. *Cogn Ther Research* 2003; 27: 481-8.
  46. FLANNERY BA, POOLE SA, GALLOP RJ, VOLPICELLI JR. Alcohol craving predicts drinking during treatment: an analysis of three assessment instruments. *J Stud Alcohol* 2003; 64: 120-6.
  47. LEVIN FR, BISAGA A, KLEBER HD. Los tratamientos farmacológicos para el abuso de sustancias: presentes y prometedores. *Psiquiatría y Salud Integral* 2002; 2: 35-45.
  48. KRANZLER HR, AMIN H, MODESTO-LOWE V, ONCKEN C. Pharmacologic treatments for drug and alcohol dependence. *The Psychiatric Clinics of North America* 1999; 22: 401-23.
  49. MASON BJ. Treatment of alcohol-dependent outpatients with acamprosato: a clinical review. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (suppl 20): 42-8.
  50. NARANJO CA, KNOKE DM. The role of selective serotonin reuptake inhibitors in reducing alcohol consumption. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(suppl 20): 18-24.
  51. VOLPICELLI JR. Alcohol abuse and alcoholism: an overview. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (suppl 20): 4-17.
  52. O'BRIEN CP, McLELLAN AT. Myths about the treatment of addiction. *Lancet* 1996; 347: 237-40.
  53. DRUMMOND DC, COOPER T, GLAUTIER S. Conditioned learning in alcohol dependence: implications for cue exposure treatment. *Br J Addiction* 1990; 85: 725-43.
  54. MILLER WR. What is a relapse? Fifty ways to leave the wagon. *Addiction* 1996; 91(Supplement): S.
  55. LITT MD, KADDEN RM, COONEY NL, KABELA E. Coping skills and treatment outcomes in cognitive-behavioral and interactional group therapy for alcoholism. *J Cons Clin Psychol* 2003; 71: 118-28.
  56. MCKAY JR. Studies of factors in relapse to alcohol, drug and nicotine use: a critical review of methodologies and findings. *J Stud Alcohol* 1999; 60: 566-76.
  57. LONGGABAUGH R, RUBIN A, STOUT RL, ZYWIAK WH, LOWMAN C. The reliability of Marlatt's taxonomy for classifying relapses. *Addiction* 1996; 91(Supplement): S73-S88.
  58. MARLATT GA. Taxonomy of high-risk situations for alcohol relapse: evolution and development of a cognitive-behavioral model. *Addiction* 1996; 91(Supplement): S37-S49.
  59. ROLLNICK S, HEATHER N. The application of Bandura's self-efficacy theory to abstinence-oriented alcoholism treatment. *Addictive Behaviors* 1982; 7: 243-50.
  60. HEATHER N, STALLARD A, TEBBUTT J. Importance of substance abuse cues in relapse among heroin users: comparison of two methods of investigation. *Addictive Behaviors* 1991; 16: 41-9.
  61. CRITS-CHRISTOPH P, SIQUELAND L, BLAINE J ET AL. Psychosocial treatments for cocaine dependence: National Institute on Drug Abuse Collaborative Cocaine Treatment Stud. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 493-502.
  62. SITHARTHAN T, JOB RF, KAVANAGH DJ, SITHARTAN G, HOUGH M. Development of a controlled drinking self efficacy scale and appraising its relation to alcohol dependence. *Journal of Clinical Psychology* 2003; 59: 351-62.
  63. LITMAN GK, STAPLETON J, OPPENHEIM AN, PELEG, M. An instrument for measuring coping behaviors in hospitalised alcoholics: implications for relapse prevention treatment. *Br J Addiction* 1983; 78: 269-76.
  64. BERNHEIM BD, RANGEL A. Addiction and cue-triggered decision processes. *Am Econ Review* 2004; 94: 1558-90.
  65. MILLER WR, WESTERBERG VS, HARRIS RJ, TONIGAN JS. What predicts relapse? Prospective testing of antecedent models. *Addiction* 1996; 91(Supplement): S155-S171.