

Modelos animales de adicción a las drogas

Animal Models of Drug Addiction

MARÍA PILAR GARCÍA PARDO*,**; CONCEPCIÓN ROGER SÁNCHEZ*; JOSÉ ENRIQUE DE LA RUBIA ORTÍ**;
MARÍA ASUNCIÓN AGUILAR CALPE*.

*Universidad de Valencia. Facultad de Psicología. Avenida Blasco Ibáñez, 21. 46010. Valencia.

**Universidad Europea de Valencia. c/ General Elio, 8, 46010. Valencia.

Resumen

El desarrollo de modelos animales de refuerzo y adicción a las drogas es imprescindible para el avance en el conocimiento de las bases biológicas de este trastorno y la identificación de nuevas dianas terapéuticas. En función del componente del refuerzo que deseamos estudiar podemos servirnos de un tipo de modelos animales u otros. Podemos utilizar modelos de refuerzo basados en el efecto hedónico primario que produce el consumo de la sustancia adictiva, como los modelos de autoadministración (AA) y autoestimulación eléctrica intracraneal (AEIC), o modelos basados en el componente relacionado con el aprendizaje asociativo y la capacidad cognitiva de realizar predicciones sobre la obtención del refuerzo en el futuro, como el modelo de condicionamiento de preferencia de lugar (CPL). En los últimos años los modelos han incorporado modificaciones metodológicas para incluir el estudio de los procesos de extinción, reinstauración y reconsolidación o para modelar aspectos concretos de la conducta adictiva como puede ser la motivación para consumir la droga, el consumo compulsivo o la búsqueda de la droga bajo situaciones de castigo. Otros modelos interrelacionan diferentes componentes del refuerzo o modelan la motivación voluntaria por consumir (modelos de “two-bottle choice” o “drinking in the dark”). En definitiva, las innovaciones en estos modelos contribuyen al avance en el conocimiento científico de los diferentes factores que llevan a tomar una droga y a desarrollar un consumo compulsivo, ofreciendo una vía para identificar futuros tratamientos para la adicción.

Palabras clave: Refuerzo; Adicción; Modelos animales; Drogas de abuso.

Abstract

The development of animal models of drug reward and addiction is an essential factor for progress in understanding the biological basis of this disorder and for the identification of new therapeutic targets. Depending on the component of reward to be studied, one type of animal model or another may be used. There are models of reinforcement based on the primary hedonic effect produced by the consumption of the addictive substance, such as the self-administration (SA) and intracranial self-stimulation (ICSS) paradigms, and there are models based on the component of reward related to associative learning and cognitive ability to make predictions about obtaining reward in the future, such as the conditioned place preference (CPP) paradigm. In recent years these models have incorporated methodological modifications to study extinction, reinstatement and reconsolidation processes, or to model specific aspects of addictive behavior such as motivation to consume drugs, compulsive consumption or drug seeking under punishment situations. There are also models that link different reinforcement components or model voluntary motivation to consume (two-bottle choice, or drinking in the dark tests). In short, innovations in these models allow progress in scientific knowledge regarding the different aspects that lead individuals to consume a drug and develop compulsive consumption, providing a target for future treatments of addiction.

Keywords: Reward; Addiction; Animal models; Drugs of abuse.

Recibido: Agosto 2016; Aceptado: Octubre 2016

Enviar correspondencia a:

María Asunción Aguilar Calpe. Universidad de Valencia. Facultad de Psicología. Avenida Blasco Ibáñez, 21. 46010. Valencia.
E-mail: asuncion.aguilar@uv.es

1. Introducción

Estudiar el valor hedónico o placentero que produce una droga es una cuestión imprescindible para la comprensión de los mecanismos que provocan el desarrollo de la drogadicción. Sin embargo, es una cuestión compleja y para ello, necesitamos emplear modelos animales que nos permitan estudiar los componentes implicados e identificar nuevas dianas terapéuticas (Koob, Arends y Le Moal, 2014). El uso de estos modelos animales tiene la ventaja de permitir un elevado control de variables experimentales, tales como la edad en que los animales son expuestos a la droga, la dosis, la duración o el tiempo de exposición entre otras.

Una droga por sí misma provoca refuerzo lo que puede llevar a desarrollar abuso de la sustancia, dependencia o adicción en las personas vulnerables. La adicción a las drogas es un trastorno neuropsiquiátrico caracterizado por la pérdida de control en la conducta de búsqueda y toma de una droga, la aparición de un estado emocional negativo y de un intenso deseo por la droga cuando cesa su consumo y una elevada propensión a la recaída, incluso tras largos periodos de abstinencia. De acuerdo con Koob y Volkow (2016), la adicción a las drogas representa una profunda alteración de los circuitos motivacionales del cerebro que es causada por una combinación de varios factores. En primer lugar, existe un déficit del refuerzo y un incremento de la reactividad al estrés debidos a la desensibilización del sistema cerebral de recompensa y a la activación excesiva de los sistemas de estrés. En segundo lugar, se produce una exagerada “saliencia” incentiva de los estímulos o contextos asociados con la droga y se establecen rígidos hábitos estímulo-respuesta por los que el sujeto no puede evitar la conducta de búsqueda y consumo en presencia de la droga o de las señales que marcan su disponibilidad. Estos cambios se han relacionado con una transición desde el estriado ventral al dorsal en el control de la conducta de consumo de la droga. En tercer lugar, existe un deterioro de las funciones ejecutivas como la toma de decisiones, el control inhibitorio y la autoregulación (Romero-Martínez y Moya-Albiol, 2015), debido a la alteración de la corteza prefrontal, lo que produce la falta de control y la incapacidad de inhibir la conducta de consumo a pesar de las consecuencias negativas que acarrea. Por tanto, en algunas personas vulnerables se produce una transición desde el consumo inicial controlado de una droga con una finalidad recreativa a un consumo compulsivo. De esta forma, la presencia de un estímulo asociado a la droga desencadena el impulso de consumir y este hábito que el sujeto no puede controlar (y no tanto el valor reforzante de la droga, esencial en el consumo recreativo) es una de las principales causas de la persistencia del consumo y la recaída (Everitt, 2014; Everitt y Robbins, 2013).

Precisamente, para el estudio de estos procesos y sus diferentes fases (como pueden ser la adquisición, extinción

o reinstauración de una conducta motivada) es para lo que nos servimos de modelos animales. Así, muchos de los componentes de la conducta adictiva se pueden estudiar en animales de experimentación (por ejemplo, el valor reforzante primario de las drogas, los aspectos cognitivos como el procesamiento de asociaciones droga-contexto, los fenómenos de sensibilización o tolerancia a diferentes efectos de la sustancia, etc.), sin embargo, es necesario enfatizar que el trastorno adictivo (o trastornos por el uso de drogas, según los criterios del DSM-5) es imposible de modelar en animales. Por ello, los paradigmas que se explican a lo largo de la presente revisión modelan aspectos concretos de la adicción.

Entre los principales modelos animales utilizados para estudiar el refuerzo producido por las drogas y las conductas adictivas destacan principalmente el paradigma de autoadministración (AA), el condicionamiento de preferencia de lugar (CPL) o la autoestimulación eléctrica intracraneal (AEIC); no obstante otros modelos también ofrecen información relevante y son, por lo tanto, ampliamente utilizados. En las siguientes secciones se detallarán cada uno de ellos.

2. Refuerzo y adicción

Para comprender los mecanismos neurobiológicos implicados en la adicción a través de los modelos animales, necesitamos estudiar el elemento inicial del proceso adictivo, el efecto reforzante inducido por la droga. Este es el elemento que lleva a algunos consumidores a desarrollar la pérdida de control sobre el consumo de la droga, ya que sólo aquellas sustancias que son capaces de producir refuerzo pueden incrementar la probabilidad de que la conducta de consumo de la droga se repita en un futuro, provocando en personas vulnerables la aparición progresiva de los síntomas que caracterizan la adicción. Es necesario remarcar que la pérdida de control sobre el consumo sólo sucede en individuos “vulnerables” que se exponen a la droga, desencadenando el trastorno adictivo. Obviamente, no todos los individuos que consumen una droga y experimentan refuerzo se vuelven adictos a ella, un ejemplo evidente es el alcohol. En este sentido, estudios en humanos y animales experimentales indican que la impulsividad es un rasgo de vulnerabilidad predictor del abuso y la adicción a psicoestimulantes (Everitt, 2014). El ambiente o entorno social, la etapa de desarrollo vital y los factores genéticos también modulan la vulnerabilidad a la adicción (Volkow, Koob y McLellan, 2016).

Desde la psicología del aprendizaje, el refuerzo se define como el proceso responsable de fortalecer una respuesta, aumentando su tasa o probabilidad de aparición. Este fortalecimiento se debe a que dicha respuesta es seguida de forma contingente por un estímulo o acontecimiento denominado reforzador. En el caso del refuerzo positivo,

se presenta el reforzador (por ejemplo, comida) cuando el sujeto realiza la respuesta, mientras que en el caso del refuerzo negativo se hace desaparecer al reforzador (que tiene un carácter aversivo, por ejemplo un estímulo doloroso) cuando el sujeto realiza la respuesta. Por tanto, el refuerzo sería la situación o procedimiento experimental en que se presenta o hace desaparecer un reforzador si se emite una respuesta o conducta determinada, mientras que reforzador se refiere al estímulo apetitivo o aversivo que aparece o desaparece cuando se ejecuta una conducta operante y que tiene como resultado el incremento en la probabilidad de aparición o aprendizaje de dicha conducta (Skinner, 1938; Thorndike, 1932). Por otra parte, se puede distinguir entre reforzadores primarios, aquellos que tienen un valor motivacional positivo o negativo por sí mismos (por ejemplo estímulos necesarios para la supervivencia como la comida y bebida o la evitación del dolor o de un predador) y reforzadores condicionados, aquellos que tienen un carácter inicialmente neutro pero que adquieren un valor motivacional por la asociación con el reforzador primario.

Las drogas se consideran reforzadores primarios ya que son capaces de activar el sistema cerebral de recompensa. El sustrato anatómico principal de este sistema es la vía mesolímbica que se origina en el área tegmental ventral (ATV) y se proyecta hacia el núcleo accumbens (NA) y diferentes lugares corticales que incluyen la corteza cingulada anterior (CCA), y la corteza orbitofrontal y prefrontal (Berridge y Kringelbach, 2015; Carlezon y Thomas, 2009; Dalley y Everitt, 2009; Wise, 2008). En estas áreas se libera el principal neurotransmisor relacionado con el refuerzo y el placer, la dopamina (Lammel, Lim y Malenka, 2014) pero también otros neurotransmisores como por ejemplo la serotonina (Müller y Homberg, 2015). Como comentábamos anteriormente, el refuerzo tiene diferentes componentes, como la experiencia subjetiva de placer o un componente relacionado con el aprendizaje o la capacidad de generar representaciones cognitivas con predicciones de adjudicación del refuerzo en el futuro. De ahí que cada uno de los modelos animales se centren en un aspecto diferente; por ejemplo, el modelo de AA intravenosa o el de AEIC reflejan el efecto hedónico o reforzante primario de la droga mientras que el CPL enfatiza el aspecto relacionado con el aprendizaje de tal refuerzo (Berridge y Kringelbach, 2008).

El uso de modelos animales no sólo permite evaluar los efectos reforzantes que provocan las drogas sino que, en los últimos años, han sido rediseñados para estudiar los procesos de extinción, reinstauración y reconsolidación y para reflejar con mayor precisión las características conductuales de la adicción. El paradigma de extinción-reinstauración permite estudiar el proceso de extinción (mediante sesiones de entrenamiento en que se expone al animal a las mismas condiciones que en la fase de

adquisición pero donde la sustancia reforzante no está presente) y modelar la recaída en la búsqueda de drogas, el principal problema clínico en el tratamiento de la adicción (Ghitza, 2015). Del mismo modo, se ha propuesto que la manipulación de las memorias asociadas a la droga podría ser un método efectivo para borrar estas memorias y prevenir la recaída. El recuerdo de los efectos que producen las drogas o de los aprendizajes asociativos entre sus propiedades reforzantes y las claves ambientales asociadas a su consumo mantienen el consumo de drogas y precipitan el deseo por consumir y la recaída (Yan et al., 2014). Está ampliamente demostrado que la memoria, tras ser recuperada y volverse accesible, se somete a una etapa transitoria lábil y debe consolidarse de nuevo con el fin de persistir, un proceso que se conoce como reconsolidación (Alberini, 2011; Inda, Muravieva y Alberini, 2011; Lee, 2010; Muravieva y Alberini, 2011). La actualización de los recuerdos relacionados con las drogas es una parte importante de su posterior reconsolidación y se ha relacionado con la persistencia de la drogadicción (Sorg, 2012; Taylor, Olausson, Quinn y Torregrossa, 2009). Por todo ello, desestabilizar el recuerdo de los aprendizajes relacionados con las drogas mediante procedimientos conductuales o farmacológicos puede ser un medio de promover la abstinencia y prevenir la recaída (Everitt, 2014).

Asimismo, los modelos animales han permitido incrementar el conocimiento de los procesos neurobiológicos que subyacen al desarrollo de la dependencia y la adicción (Koob et al., 2014; Volkow et al., 2016). De este modo, cada vez son más habituales los estudios que evalúan el efecto de diferentes lesiones en áreas cerebrales concretas o de fármacos con efectos específicos sobre distintos sistemas de neurotransmisión sobre las propiedades reforzantes de las drogas observadas en estos modelos. Por poner un ejemplo, en nuestro laboratorio hemos demostrado el papel esencial de los receptores NMDA del glutamato en los efectos reforzantes condicionados de diferentes drogas como la morfina, la cocaína o el éxtasis (Do Couto, Aguilar, Rodríguez-Arias y Miñarro, 2005; García-Pardo, Escobar-Valero, Rodríguez-Arias, Miñarro y Aguilar, 2015a; Maldonado, Cauli, Rodríguez-Arias, Aguilar y Miñarro, 2003). Algunos estudios incluso evalúan los efectos de la administración de fármacos en áreas cerebrales concretas sobre el refuerzo inducido por la administración crónica de la droga, lo que permite conocer la implicación de un determinado sistema de neurotransmisión en un área cerebral concreta en las propiedades reforzantes de dicha droga y/o en su capacidad de inducir dependencia. La descripción de los avances en la neurobiología de la adicción a las drogas obtenidos utilizando estos modelos está fuera del alcance de la presente revisión. A este respecto se recomienda la aportación realizada recientemente por Koob y Volkow (2016).

3. Modelos animales de refuerzo

3.1. Modelos de autoadministración

En general, todas las sustancias con un alto potencial adictivo para los humanos son autoadministradas voluntariamente por los animales, aunque ha sido difícil demostrarlo con algunas drogas. Además, esta relación es tan fuerte que se considera que los modelos de AA tienen un alto poder predictivo, existiendo diferentes clasificaciones de estos modelos. Por una parte, se hallan aquellos paradigmas en los que el animal debe ejecutar una conducta operante, como presionar una palanca, para recibir una dosis de la sustancia, habitualmente de forma oral o intravenosa. Por otra parte, existen los paradigmas en los que el animal tiene acceso libre a la sustancia y puede consumirla fácilmente por vía oral (Teruel, 2008).

3.1.1. Modelos de aprendizaje operante.

Este apartado incluye tanto la AA intravenosa como la oral, ya que el modelo de aprendizaje es similar, independientemente de la vía por la que se recibe la sustancia.

El paradigma de AA intravenosa es el procedimiento más importante y más comúnmente usado en animales, principalmente en roedores, para evaluar el valor intrínseco reforzante primario de las drogas (Moser, Wolinsky, Duxon y Porsolt, 2011; Yahyavi-Firouz-Abadi y See, 2009). En este paradigma los animales son entrenados para conseguir la droga realizando una respuesta operante, por ejemplo la presión de una palanca o la introducción del hocico en un orificio. Así, cuando el animal responde, su conducta es reforzada con la inyección de la droga y como consecuencia adquiere la nueva respuesta operante, aprendiendo que la conducta en cuestión está asociada con la obtención del reforzador (Yahyavi-Firouz-Abadi y See, 2009). La mayoría de los procedimientos de AA utilizan un programa de razón fija (FR) por el que el animal debe de realizar un número fijo de respuestas para recibir la infusión de la droga (Moser et al., 2011) aunque otros estudios utilizan un programa de respuesta variable.

Existen diferentes factores tanto farmacológicos como ambientales a tener en cuenta cuando utilizamos el paradigma de AA, tales como la dosis de la sustancia administrada, la velocidad de infusión de la droga, el sexo del animal o el período de desarrollo evolutivo del mismo. Sin embargo, existen otros factores como la duración de la sesión de AA o la exigencia de la respuesta para la obtención de la misma que han demostrado ser más determinantes (Moser et al., 2011).

3.1.1.1. Ventajas e inconvenientes de la AA. La popularidad de su uso radica en que este modelo cuenta con una excelente validez predictiva, ya que existe una gran similitud entre los resultados obtenidos con dicho modelo en animales y las conductas adictivas humanas (Koob et al., 2014; Mead, 2014; Schenk, 2009; Soria, Barbano, Maldona-

do y Valverde, 2008). Es decir, comparado con otros modelos de adicción, el paradigma de AA está muy relacionado con el abuso en humanos en cuanto a la forma de administración de la sustancia y a la respuesta conductual que se genera para conseguir la administración de la misma (O'Connor, Chapman, Butler y Mead, 2011). Además, ya que dicho paradigma mide el comportamiento del animal en la búsqueda de la droga, esta técnica puede ser utilizada para estudiar los mecanismos neurobiológicos implicados en este proceso (Fuchs, Feltenstein y See, 2006).

Otra ventaja importante con la que cuenta dicho paradigma es que permite evaluar la motivación para la búsqueda de la droga utilizando un programa de reforzamiento progresivo donde el animal ha de realizar progresivamente un mayor número de respuestas para conseguirla (Richardson y Roberts, 1996). Por tanto, a medida que avanza la sesión de AA, la obtención del siguiente reforzador requiere un mayor esfuerzo por parte del animal. El número máximo de respuestas operantes que el animal es capaz de realizar para obtener un reforzador se denomina "breaking point" y valora hasta qué punto está motivado para conseguir la droga.

A pesar de que la AA intravenosa es el paradigma más utilizado, también cuenta con algunos inconvenientes. El principal es la complejidad de la técnica, ya que para poder medir el efecto reforzante es necesario implantar un catéter intravenoso mediante una operación quirúrgica (Graf et al., 2011). Una solución a este hándicap es utilizar un tipo de paradigma de AA alternativo, como la AA oral, donde el animal consume libremente la sustancia de abuso oralmente siguiendo el mismo procedimiento descrito para la AA intravenosa (Pautassi, Miranda-Morales y Nizhnikov Pautassi, 2015). La AA oral no es tan reforzante para los animales y tiene otras limitaciones como que el animal tiene que estar previamente familiarizado con la sustancia adictiva para beberla voluntariamente (por ello no se usa con ciertas drogas que los animales no suelen encontrar reforzantes por vía oral, como la cocaína). Otro inconveniente del modelo de AA es que para la utilización correcta de dicha técnica es necesario entrenar a los animales para que aprendan a adquirir la conducta operante. Dicho inconveniente es más acusado con drogas cuyo poder reforzante inicial no es excesivamente elevado, como puede ser la 3,4-metilendioximetanfetamina (MDMA o éxtasis) (Trigo, Panayi, Soria, Maldonado y Robledo, 2006; Schenk, 2009), por lo que en estos casos el animal es previamente entrenado con una sustancia más reforzante como la cocaína (Schenk, 2009) o se administra una dosis priming previa (Trigo et al., 2006). Incluso en algunos casos, se utiliza un patrón de restricción alimentaria antes de la fase de adquisición de la AA (Soria et al., 2005).

3.1.1.2. Procedimientos de extinción, reinstauración y reconsolidación de la AA. Los estudios de AA permiten estudiar diferentes procesos como la adquisición, mante-

nimiento, extinción y reinstauración de la respuesta operante. Para ello se usa un procedimiento dividido en varias fases. La fase de adquisición es definida como el período de tiempo necesario para alcanzar una tasa estable de AA de la droga (Soria et al., 2005). Esta fase es seguida por la de mantenimiento, que puede durar días o semanas. La extinción hace referencia a un descenso progresivo en la respuesta operante asociada a la droga cuando esta sustancia no está presente (Epstein, Preston, Stewart y Shaham, 2006; Shaham, Shalev, Lu, de Wit y Stewart, 2003; Stewart, 2000). Después de la extinción, se da la fase de reinstauración de la conducta donde se mide la capacidad de ciertos estímulos (farmacológicos, físicos o ambientales) llamados “primers” para restablecer de nuevo la respuesta operante aprendida inicialmente (Soria et al., 2008). Actualmente, el modelo de extinción-reinstauración en AA es muy popular para modelar la recaída en la búsqueda de drogas (Bosert, Marchant, Calu y Shaham, 2013; Epstein et al., 2006; Shaham et al., 2003; Sinha et al., 2011; Soria et al., 2008; Steketee y Kalivas, 2011; Yahyavi-Firouz-Abadi y See, 2009; Yan y Nabeshima, 2009). Este paradigma se ha utilizado con diferentes tipos de drogas, incluyendo la MDMA y la cocaína (Colussi-Mas, Wise, Howard y Schenk Colussi-Mas, 2010; Schenk, Gittings y Colussi-Mas, 2011; Schenk, Hely, Gittings, Lake y Daniela, 2008; Trigo, Orejarena, Maldonado y Robledo, 2009). No obstante, es importante señalar que aunque el modelo de extinción ha producido muchísima investigación no es el más relevante clínicamente. Los paradigmas que implican una abstinencia más prolongada (bien forzada, impuesta por castigo o elegida) son más útiles de cara a su validez ecológica.

Recientemente, algunos estudios han evaluado los efectos de desestabilizar el recuerdo de lo que los animales han aprendido durante la adquisición de la AA mediante procedimientos conductuales (extinción) o farmacológicos. En estos estudios, tras conseguir una adquisición estable de la AA, se reactiva la memoria (exponiendo a los animales a la caja de AA durante un breve intervalo de tiempo) y poco tiempo después (de minutos a un par de horas), los animales realizan sesiones de extinción o reciben una inyección de un fármaco amnésico. Ambos tratamientos reducen de forma rápida y efectiva la búsqueda de drogas (acelerando la extinción de la respuesta de AA) y bloquean la reinstauración (Hellemans, Everitt y Lee, 2006; Lee, Milton y Everitt, 2006; Lee, Platt, Rowlett, Adewale y Speakman, 2005; Sánchez, Quinn, Torregrossa y Taylor, 2010; Yan et al., 2014; Yan, Kong, Wu, Newman y Xu, 2013).

3.1.1.3. Variaciones del modelo de AA. En la última década se han desarrollado diferentes variaciones del modelo de AA para estudiar las principales características de la adicción, manipulando el tipo de reforzador o el tiempo de espera para obtenerlo, la búsqueda de la droga bajo situaciones de castigo o el desarrollo de modelos de búsqueda

compulsiva de la droga. En relación a estas variaciones cabe citar los experimentos que permiten al animal la elección entre droga y reforzador natural estudiando el refuerzo alternativo que provoca el azúcar y las comidas dulces (Ahmed, 2014; Ahmed, Guillem y Vandaele, 2013). Lenoir, Cantin, Vanhille, Serre y Ahmed (2013) mostraron que, después de un período de entrenamiento en AA tanto con cocaína como con agua edulcorada con sacarosa, la mayoría de ratas optaban por dejar la cocaína y buscar la recompensa alternativa. Estos experimentos demuestran que el azúcar y la comida dulce pueden, no solo sustituir a las drogas, sino también ser incluso más atractivas y reforzantes (Ahmed et al., 2013).

Otra variación de la AA es el modelo de acceso extendido en AA. Este es un modelo de condicionamiento operante de consumo excesivo de drogas que proporciona una manera de estudiar por qué algunos animales realizan una transición desde un consumo inicial escaso/moderado a un consumo abusivo o excesivo (Edwards y Koob, 2013). Mientras que los animales con acceso a la droga por un tiempo limitado (por ejemplo, 1 o 2 horas todos los días) muestran una respuesta estable en el consumo a lo largo del tiempo, los animales con un acceso extendido a la droga (por ejemplo, 6 horas por día) muestran una escalada en la conducta de AA (Koob et al., 2014). Este fenómeno se ha observado con el uso de diferentes drogas, incluyendo la cocaína (Roberts, Morgan y Liu, 2007) y heroína (Lenoir, Cantin, Vanhille, Serre y Ahmed, 2013). La escalada de la AA representa un modelo más completo de adicción, ya que los animales sometidos a un acceso prolongado a las sustancias de abuso presentan varios síntomas relacionados con los criterios para la dependencia de sustancias en los seres humanos, tales como la aparición de un consumo incontrolable de drogas incluso a pesar de las consecuencias negativas que induce, comportamientos de búsqueda compulsiva de la misma, y el aumento de la vulnerabilidad a la recaída o reinstauración de la conducta tras la exposición a diferentes estímulos. Del mismo modo, cuando los animales vuelven a someterse a la prueba después un período de abstinencia tras una administración crónica de la droga, muestran una mayor respuesta en un programa de razón progresiva, lo que sugiere un aumento en el valor de la recompensa o la eficacia de la droga cuando los sujetos son dependientes (Koob et al., 2014). Además, la búsqueda de cocaína se intensifica después de la retirada del acceso extendido a la misma en el paradigma de la AA. Este efecto se relaciona con el fenómeno denominado «incubación del deseo a la cocaína», en el cual la búsqueda de la cocaína inducida por la reexposición a las claves asociadas a la droga aumenta progresivamente durante los dos primeros meses de abstinencia de la cocaína (Lu, Grimm, Dempsey y Shaham, 2004).

Otros investigadores han usado el modelo de AA para modelar las principales características de la adicción en

humanos, basándose en los criterios del DSM-IV/5. Típicamente, en estos experimentos las sesiones diarias de AA están compuestas por períodos de acceso a la droga (que se indican a los animales con una luz encima de la palanca o agujero activos y durante los cuales la respuesta operante va acompañada por la presentación del refuerzo) y períodos sin droga (en los que toda la caja de AA está iluminada y las respuestas operantes no tienen ninguna consecuencia reforzante para el animal). Se evalúan tres comportamientos relacionados con criterios de adicción en humanos, como son la pérdida de control o persistencia en la búsqueda de la droga (mediante el recuento de respuestas en palanca/agujero activos en los períodos en los que el refuerzo no está disponible), la alta motivación por la droga (utilizando un programa de refuerzo progresivo donde la aparición del refuerzo requiere cada vez la presencia de un mayor número de respuestas operantes por parte del animal) y el mantenimiento en el consumo a pesar de las consecuencias negativas derivadas del mismo (realización de la respuesta operante a pesar de existir una asociación entre el refuerzo y un shock eléctrico en las patas del animal) (Deroche-Gamonet y Piazza, 2014). Este tipo de estudios permite estudiar más a fondo la transición patológica a la adicción que ocurre en algunos consumidores de drogas como resultado de la interacción entre la vulnerabilidad individual (relacionada con variables comportamentales y de personalidad), el grado de exposición al fármaco y la pérdida de control (Belin, Balado, Piazza y Deroche-Gamonet, 2009; Belin y Deroche-Gamonet, 2012; Deroche-Gamonet, Belin y Piazza Deroche-Gamonet, 2004; Deroche-Gamonet y Piazza, 2014; Piazza y Deroche-Gamonet, 2013).

Otra variante de los modelos de AA operante son los programas de reforzamiento de segundo orden, más conocidos por su término en inglés "second-order schedules". Este tipo de programas fue introducido y desarrollado en una impresionante serie de experimentos llevados a cabo por Bergman, Goldberg, Katz y sus colaboradores a principios de 1970 (Goldberg y Gardner, 1981; Goldberg y Tang, 1977; Spear y Katz, 1991), convirtiéndose hoy en día en un paradigma de referencia en estudios con animales para evaluar el refuerzo (Everitt y Robbins, 2000; Giuliano et al., 2015; Giuliano, Robbins, Nathan, Bullmore y Everitt, 2012; Giuliano, Robbins, Wille, Bullmore y Everitt, 2013).

Se trata de un paradigma de AA operante donde, como su propio nombre indica, los animales (generalmente ratas) son entrenados para ejecutar una conducta operante para conseguir el reforzador (como puede ser comida o cualquier tipo de droga) bajo un programa de reforzamiento continuo. Durante este período cada infusión de droga autoadministrada es asociada con un estímulo (como una luz o un sonido) que será contingentemente presentado en las sesiones de entrenamiento (convirtiéndose

en estímulo condicionado). Cuando los animales han adquirido programas estables de AA, se introduce el paradigma de segundo orden con un ratio fijo de respuesta, así cada respuesta del animal provoca la presentación del estímulo condicionado y la infusión de la droga hasta ir ampliando el ratio de respuestas y de intervalos (Everitt y Robbins, 2000). Por tanto, los protocolos de segundo orden son más complejos, ya que incluyen a la vez dos programas diferentes: uno de los programas es de intervalo fijo (FI) y el otro de razón fija (FR). Por ejemplo, en un programa de FI5min-(FR1:S), la primera respuesta tras la finalización del intervalo de 5 min obtiene el reforzador, mientras que en un FI5min-(FR5:S) se requerirán 5 respuestas antes de poder conseguir el reforzador.

Esencialmente, bajo el programa de reforzamiento de segundo orden, el reforzador es presentado de acuerdo con un programa en el cual una secuencia de respuesta (más o menos extendida) es reforzada intermitentemente. La terminación de cada programa de razón fija es acompañada por la respuesta contingente de la presentación del estímulo condicionado. Así, por ejemplo, un típico programa de reforzamiento de segundo orden sería el siguiente: programa de intervalo fijo 60 minutos, con patrón de respuesta 30:S (FI60min-FR30:S), indicando que el estímulo condicionado es presentado después de cada 30 respuestas, mientras que el animal debe realizar otras 30 respuestas después de la terminación del intervalo fijo de 60 minutos para que le sea entregado el estímulo condicionado junto con el reforzador, por ejemplo, una infusión intravenosa de heroína o cocaína o el acceso a comida, en función de los objetivos del estudio (Everitt y Robbins, 2000; Giuliano et al., 2012; Giuliano et al., 2015; Giuliano et al., 2013).

Por tanto, en un programa de reforzamiento de segundo orden la conducta especificada por un programa de contingencias se trata como una respuesta única que es reforzada de acuerdo con un programa determinado. Así, la realización de un determinado número de conductas por parte del animal conlleva la presentación de un estímulo previamente emparejado con la infusión de la sustancia reforzante. Para que los animales puedan obtener la droga han de realizar un número de respuestas también prefijadas para conseguir que aparezca el estímulo condicionado. En este paradigma se observan largas secuencias de conducta antes de que ninguna droga sea administrada lo que se entiende como una medida de la fuerza de los estímulos condicionados para inducir la búsqueda de la sustancia (Teruel, 2008) o, dicho de otro modo, una medida del esfuerzo que está dispuesto a realizar el animal para recibir la droga (motivación). De esta manera, este paradigma es un modelo muy predictivo de la conducta generada por los humanos donde la fase apetitiva de la conducta de consumo (obtención y preparación de la droga) precede al acto de la toma de la droga.

3.1.2. Modelos de consumo libre.

En este apartado no vamos a realizar una explicación exhaustiva de los modelos de consumo libre sino que vamos a desarrollar dos modelos destacados, el de doble elección de botella y el denominado “bebiendo en la oscuridad”. Estos modelos se diferencian de los anteriores en que la sustancia es fácilmente accesible y por tanto tienen un componente de memoria/aprendizaje mucho menor. Asimismo, puesto que el acceso a la sustancia requiere muy poco esfuerzo por parte del animal, es más difícil evaluar en estos modelos el componente motivacional (es decir, cuánto esfuerzo o número de conductas o respuestas está dispuesto a realizar el animal para consumir la droga).

A. Consumo voluntario: sistema de dos botellas (“Two-bottle choice”). Dentro de los modelos animales de refuerzo utilizados para evaluar la preferencia que lleva a un sujeto a consumir encontramos el paradigma de consumo voluntario: sistema de dos botellas, más conocido por su término en inglés “two-bottle choice”. Existen diferentes modalidades o variedades dentro de dicho procedimiento pero el objetivo principal del mismo es medir la preferencia del animal por la sustancia de abuso (normalmente alcohol) y su consumo oral frente a otra sustancia no adictiva (como el agua) (Bahí, 2012, 2013a, 2013b). Para medir esta preferencia los animales son expuestos a ambas sustancias durante días, ofreciéndoseles la posibilidad de beber únicamente agua, únicamente alcohol o ambas sustancias al mismo tiempo.

En el procedimiento más comúnmente utilizado los animales tienen acceso a dos biberones de agua, y posteriormente uno de ellos se sustituye por una solución de alcohol a un determinado % v/v que se va incrementando de manera progresiva (cada 3-4 días) hasta alcanzar la concentración deseada (normalmente entre 8-10%), por tanto, los animales tienen exposición permanente al alcohol sin períodos de abstinencia. En nuestro laboratorio seguimos el protocolo utilizado por el grupo del profesor Everitt de la Universidad de Cambridge en el que el acceso al alcohol se lleva a cabo en días alternos. En este concreto, los animales reciben tres sesiones de 24 horas con un libre acceso a ambas botellas (una de alcohol y otra de agua) por semana (típicamente lunes, miércoles y viernes), con 24 y 48 horas de abstinencia durante los días entre semana y los fines de semana respectivamente, recibiendo en los períodos de abstinencia dos botellas de agua (y ninguna de alcohol). Para contrarrestar la variable del aprendizaje de lugar se alterna la colocación de las botellas en cada sesión de exposición al alcohol (Barak, Carnicella, Yowell y Ron, 2011; Carnicella, Amamoto y Ron, 2009; Giuliano et al., 2015). Para determinar su preferencia por la sustancia de abuso, el volumen de alcohol y el de agua son cuantificados cada día. Igualmente, las estimaciones de la evaporación que puedan existir en las botellas se calculan a diario

colocando dos botellas en una jaula vacía, una que contiene agua y otra que contiene alcohol (Giuliano et al., 2015).

B.- Bebiendo en la oscuridad (“Drinking in the dark”). Originalmente este paradigma fue descrito por Rhodes, Best, Belknap, Finn y Crabbe (2005). La variación más común de este modelo utiliza ratones aislados a los que se les reemplaza la botella de agua en su jaula por una botella que contiene etanol en diferentes porcentajes en función del objeto de estudio. Este acceso a la sustancia de abuso comienza dentro del ciclo de oscuridad para los animales (de ahí su nombre) y suele ser un período comprendido entre 2-4 horas, es decir, en forma de atracón, simulando al patrón de consumo de alcohol más común entre los adolescentes en fin de semana, el conocido “botellón”. Utilizando dicho procedimiento, normalmente los animales pueden alcanzar altas concentraciones de etanol en sangre, por lo que es un modelo muy interesante para estudiar la adicción al alcohol (Thiele y Navarro, 2014).

La idea fundamental de este paradigma es que la sustancia sea consumida en un ciclo de oscuridad en el cual los niveles de ingesta son mayores. Los animales tienen que elegir entre consumir alcohol o evitar dicho consumo libremente sin el sometimiento a ninguna inyección, minimizándose de esta forma diferentes condiciones de estrés a las que está sometido el animal en otros modelos de consumo de alcohol en atracón. Otra ventaja de dicho paradigma es que no requiere un entrenamiento previo por parte de los animales, ni la inclusión previa de otro tipo de componentes, por ejemplo, sustancias dulces para aumentar la motivación del animal a consumir etanol. De todo ello se deriva que el modelo de “bebiendo en la oscuridad” sea ampliamente usado y muy productivo para el estudio de los factores neurobiológicos y genéticos implicados en el consumo de alcohol.

3.2. Condicionamiento de preferencia de lugar (CPL)

El CPL es un paradigma que evalúa el efecto condicionado reforzante de las sustancias de abuso, ya que los estímulos contextuales (como el color o la textura del suelo del compartimento donde se recibe la droga) pueden adquirir propiedades apetitivas cuando se asocian con el estímulo reforzante primario, en este caso la sustancia de abuso (Aguilar, Rodríguez-Arias y Miñarro, 2009; Bardo y Bevins, 2000; Tzschentke, 1998, 2007). Para lograr este objetivo, los investigadores se sirven de una caja con dos o tres compartimentos claramente diferenciados en cuanto a los estímulos que los componen existiendo diferentes modelos de cajas. Por ejemplo, en nuestro laboratorio (García-Pardo et al., 2014, 2015a, 2015 b; Roger-Sánchez, Rodríguez-Arias, Miñarro y Aguilar, 2013a, 2013b) utilizamos dos compartimentos con diferente color y textura. Uno de ellos de color blanco y con suelo rugoso y otro de color negro y con suelo liso, separados por una plataforma central neutra. Así,

los animales reciben la droga en un contexto ambiental con unas características determinadas, con el objetivo de evaluar más tarde si han aprendido la asociación entre las claves ambientales del lugar donde recibió la droga y el efecto reforzante que esta produce. Igualmente, mediante dicho paradigma se puede evaluar el proceso contrario, el condicionamiento de aversión de lugar (CAL) que se ha observado con dosis altas o la abstinencia de algunas drogas. Por ejemplo, los animales dependientes de opiáceos desarrollan CAL por el compartimento asociado con la administración de un antagonista opioide como la naloxona o la naltrexona (García-Carmona, Baroja-Mazo, Milanés y Laorden, 2015; Maldonado, Cauli, Rodríguez-Arias, Aguilar y Miñarro, 2003).

Al contrario que otros paradigmas más complejos como los descritos anteriormente, el CPL se caracteriza por contar con una gran simplicidad metodológica, lo que hace muy frecuente su uso junto con el hecho que bajo las condiciones apropiadas, el CPL puede ser sensible a una amplia gama de sustancias (Aguilar et al., 2009; Aguilar, Roger-Sánchez, Rodríguez-Arias y Miñarro, 2015; Tzschentke, 1998, 2007). Así, en nuestro laboratorio hemos demostrado CPL con diferentes tipos de drogas como pueden ser la cocaína (Montagud-Romero et al., 2015), la MDMA (Daza-Losada et al., 2007; Daza-Losada, Miñarro, Aguilar, Valverde y Rodríguez-Arias, 2011; Daza-Losada, Rodríguez-Arias, Aguilar y Miñarro, 2009; Do Couto et al., 2011; 2012; García-Pardo et al., 2014, 2015a, 2015b; Roger-Sánchez et al., 2013a, 2013b; Roger-Sánchez, Aguilar, Manzanedo, Miñarro y Rodríguez-Arias, 2013c; Vidal-Infer et al., 2012), los opioides (Manzanedo, Aguilar, Rodríguez-Arias y Miñarro, 2001b; Manzanedo, Aguilar, Rodríguez-Arias, Navarro y Miñarro, 2004; Manzanedo, Serrano, Aguilar, Rodríguez-Arias y Miñarro, 2001a), el alcohol (Roger-Sánchez, Aguilar, Rodríguez-Arias, Aragón y Miñarro, 2012) y la nicotina (Navarrete et al., 2013).

Generalmente, el paradigma de CPL consiste en tres fases: Una primera fase conocida como “pre-condicionamiento” que sirve para confirmar que no existe ninguna preferencia innata del animal hacia alguno de los compartimentos. En la segunda fase, llamada adquisición o condicionamiento donde se lleva a cabo la asociación entre efecto reforzante de la droga con las claves ambientales a través de la administración de la sustancia en uno de los compartimentos y, la administración de un vehículo en otro compartimento con un ambiente distintivo. Este emparejamiento se repite durante varias sesiones separadas por un intervalo de tiempo que será diferente en función de las características de la droga con la que se trabaje. Por ejemplo, con los protocolos que manejamos en nuestro laboratorio, en el caso de la cocaína el intervalo de tiempo entre la inyección de droga y la inyección de salino es de 4 horas repitiéndose tal proceso durante 4 días. En el caso de la MDMA, el intervalo de tiempo es de 24h alternando

durante 8 días en los que el animal recibe la droga o el vehículo. En la última fase, llamada “post-condicionamiento” se evalúa la existencia del condicionamiento, ya que si el animal ha realizado una asociación entre el valor reforzante de la droga y los estímulos ambientales pasará más tiempo en el compartimento donde recibió la sustancia y por lo tanto, se considerará que el animal ha adquirido CPL (Aguilar et al., 2009; Parker y McDonald, 2000; Wang, Luo, Ge, Fu y Han, 2002; Wang, Luo, Zhang y Han, 2000).

Por otra parte, cabe destacar que con el procedimiento de CPL también se puede evaluar otros procesos como la extinción de la conducta motivada y su reinstauración (Aguilar et al., 2009; García-Pardo et al., 2014, 2015a, 2015b). Con este objetivo, los animales tras la adquisición del CPL son sometidos a un proceso de extinción, definido por una disminución en la frecuencia o en la intensidad de la respuesta aprendida tras la eliminación del estímulo incondicionado (en este caso la droga) que reforzó el aprendizaje (Pavlov, 1927). En este caso, se expone al animal de forma continuada al estímulo condicionado (compartimento asociado a la droga) sin la presencia del estímulo incondicionado (la droga) de forma que se debilita la asociación entre el valor reforzante y las claves ambientales, desapareciendo finalmente la preferencia condicionada. Existen variaciones al proceso de extinción, por ejemplo la extinción forzosa (confinamiento en el compartimento asociado a la droga tras la administración de vehículo) o espontánea (libre deambulación por ambos compartimentos sin ningún tratamiento) pero en cualquier caso el objetivo último es producir el decremento del CPL originalmente inducido por la droga (Yahyavi-Firouz-Abadi y See, 2009). Un detalle importante es que el período requerido para que la preferencia sea extinguida está marcado por diferentes factores como las propiedades motivacionales de la droga (Pulvirenti, 2003), la exposición previa a drogas (Daza-Losada et al., 2009; Do Couto et al., 2011), la dosis con la que se produjo la adquisición (García-Pardo et al., 2015a) o la exposición a eventos aversivos en la fase de adquisición o incluso antes de la misma, como puede ser el estrés agudo (García-Pardo et al., 2014) o repetido (García-Pardo et al., 2015b).

El paradigma de CPL es útil también para estudiar la reinstauración inducida por la re-exposición a las drogas o al estrés. La reinstauración se refiere a la recuperación de la respuesta aprendida o condicionada y supone un nuevo aprendizaje de la asociación entre el efecto reforzante de la sustancia y las claves ambientales después de la extinción (Aguilar et al., 2009; Do Couto et al., 2006; Do Couto, Aguilar, Lluç, Rodríguez-Arias y Miñarro, 2009; García-Pardo et al., 2014, 2015a, 2015b). La reinstauración puede estar inducida por diferentes factores bien farmacológicos, físicos o sociales, como por ejemplo la re-exposición a una dosis baja de la droga con la que se adquirió el condicionamiento, conocida como dosis priming (Cruz, Marín y

Planeta, 2008; Daza-Losada et al., 2007), o la exposición a una situación estresante como un shock eléctrico en las patas (Bossert, Marchant, Calu y Shaham, 2013) o como la derrota en un encuentro agonístico (García-Pardo et al., 2014; 2015b; Shaham et al., 2003; Shalev, Grimm y Shaham, 2002; Tzschentke, 2007).

Existen diferentes variaciones del paradigma de CPL en función de los objetivos de investigación. Por ejemplo, de forma similar a los procedimientos de AA de acceso extendido, se puede incrementar el número de sesiones de condicionamiento para evaluar si aumenta la vulnerabilidad a desarrollar síntomas relacionados con la adicción o a la susceptibilidad a la recaída (Rodríguez-Arias, Castillo, Daza-Losada, Aguilar y Miñarro, 2009). En este estudio de nuestro laboratorio observamos que existe una relación en forma de U invertida entre el número de sesiones de condicionamiento y la vulnerabilidad a la reinstauración. En concreto, los ratones expuestos a 12 sesiones de condicionamiento con 25 mg/kg de cocaína, presentaban una mayor vulnerabilidad a la reinstauración inducida por una dosis priming de cocaína, en comparación con animales expuestos a un número mayor o menor de sesiones de condicionamiento. Asimismo, en otros estudios aún sin publicar hemos visto que estos animales con un condicionamiento prolongado exhiben comportamientos similares a los observados en cocainómanos, tales como la continuidad en el consumo de la droga a pesar de las consecuencias adversas o la búsqueda de la misma cuando esta no se encuentra disponible (Aguilar et al., en preparación).

Finalmente, el paradigma de CPL también puede utilizarse para estudiar los efectos de determinadas manipulaciones farmacológicas y conductuales del proceso de reconsolidación. Como hemos comentado anteriormente, el recuerdo de los efectos que producen las drogas y las señales asociadas con su consumo precipitan tanto el deseo por consumir como la recaída. En estos estudios, los animales adquieren el CPL de forma habitual, después se reactivan las memorias de la droga (exponiendo a los animales al compartimento asociado a la droga durante el condicionamiento por un breve período de tiempo) y tras un breve intervalo (de 10 min a 2 horas) se les somete a sesiones de extinción del CPL o a algún tratamiento amnésico. Estas manipulaciones producen una rápida extinción de la respuesta condicionada y previenen la aparición de la reinstauración del CPL tras la exposición a un priming de droga (Liu et al., 2015; Lv, Sun, Cui y Han, 2015; Miller y Marshall, 2005; Slaker et al., 2015).

3.3. Autoestimulación eléctrica intracraneal (AEIC)

El modelo de AEIC está relacionado con los experimentos clásicos diseñados por Olds y Milner en el año 1954, que permitieron el descubrimiento del sistema de refuerzo cerebral.

Utilizando este tipo de paradigma, los animales realizan una respuesta operante que les permite autoadministrarse cortos pulsos eléctricos en diferentes áreas cerebrales relacionadas con el refuerzo (Koob et al., 2014; Negus y Miller, 2014), ya que generalmente los electrodos están colocados en el haz prosencefálico medial a nivel del hipotálamo lateral o en el núcleo accumbens, áreas pertenecientes al sistema de recompensa cerebral. Se manipula la frecuencia o la amplitud de la estimulación de estas estructuras para generar una amplia gama de tasa de respuesta (Negus y Miller, 2014). Se sabe que la administración aguda de drogas disminuye el umbral de AEIC de forma que el animal necesita menor estimulación para percibir la sensación reforzante, mientras que la abstinencia los aumenta (Koob et al., 2014; Negus y Miller, 2014). Esto significa que si una droga disminuye el umbral de AEIC es porque se trata de una droga con un alto poder reforzante, pues los animales no necesitan tanta estimulación para sentir el refuerzo. Así, a menor umbral de AEIC, mayor poder reforzante de la droga.

Se trata de un procedimiento complejo ya que la implantación de electrodos en el cerebro del animal se realiza mediante cirugía estereotáxica y es necesario manipular la intensidad de la estimulación para identificar los valores adecuados en cada animal. En este paradigma se ha demostrado una selectividad para promover la liberación de dopamina respecto a la de serotonina, lo que influye en la expresión de los efectos obtenidos. Esto es lo que se observa por ejemplo en el caso de la MDMA, una sustancia de abuso no selectiva para la dopamina que produce efectos mixtos: por una parte disminuye el umbral de AEIC pero también disminuye la tasa máxima de respuesta lo que se puede interpretar como una reducción en la capacidad de inducir abuso que tiene esta droga en comparación a drogas que inducen una mayor liberación de dopamina como la cocaína o la metanfetamina (Bauer, Banks, Blough y Negus, 2013).

4. Conclusión

Como se ha discutido a lo largo de esta revisión, los modelos animales de adicción a las drogas proporcionan una herramienta muy útil a la hora de estudiar los procesos neurobiológicos y conductuales implicados en la adicción contribuyendo a la identificación de nuevas dianas terapéuticas para el tratamiento de esta enfermedad. Dentro de este objetivo, cada uno de los modelos animales usados centra su foco de atención en un componente distinto del refuerzo (por ejemplo la motivación o el aprendizaje).

Entre los principales modelos animales utilizados para evaluar los efectos reforzantes de las drogas destacan el CPL, la AA y la AEIC aunque hemos visto que dependiendo de los objetivos que persigamos, las sustancias de abuso utiliza-

das o los parámetros de la adicción que estemos estudiando, otros modelos animales pueden ser también muy útiles. Así, por ejemplo para la investigación con alcohol es muy relevante la utilización del paradigma “two-bottle choice” o el paradigma “drinking in the dark”. Por otra parte, si lo que buscamos es estudiar la motivación de un animal para conseguir la droga (similar a lo que ocurre en humanos) los programas de AA de razón progresiva o de segundo orden pueden ofrecernos resultados más relevantes. Por último, si nos interesa el papel que ejercen los estímulos condicionados a las drogas en el mantenimiento de la conducta adictiva el paradigma de CPL puede ser el más adecuado.

Sin embargo, como se ha comentado anteriormente todos los paradigmas que emplean animales cuentan con una serie de limitaciones y aunque intentan modelar de la mejor forma posible los diferentes aspectos de la adicción a las drogas, los resultados que se obtienen no se pueden extrapolar directamente a humanos. Aunque existen grandes similitudes desde el punto de vista comportamental, farmacológico y neurobiológico es evidente que la correlación no siempre es perfecta. Aún así, hasta la fecha, se han llevado a cabo importantes investigaciones utilizando estos paradigmas y se ha producido un gran avance en el ámbito de la drogadicción. El objetivo actual debe ser avanzar en el perfeccionamiento de los diferentes modelos animales para incrementar su validez aparente y predictiva.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido posible gracias a las siguientes entidades: Ministerio de Economía y Competitividad (MINECO), Dirección General de Investigación, PSI2011-24762 and PSI2014-51847-R, Instituto de Salud Carlos III, Red de Trastornos Adictivos (RTA) RD12/0028/0005 and Unión Europea, Fondos FEDER “una manera de hacer Europa”. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad Delegación del Gobierno para el Plan Nacional Sobre Drogas, Proyectos de Investigación sobre Drogodependencias, 2014I007. Generalitat Valenciana, Consellería de Educación, PROMETEOII/2014/063 and VALi+d for MP G-P.

Conflictos de intereses

No existen conflictos de interés por parte de los autores.

Referencias

- Aguilar, M.A., Rodríguez-Arias, M. y Miñarro, J. (2009). Neurobiological mechanisms of the reinstatement of drug-conditioned place preference. *Brain Research Reviews*, 59, 253-277. doi:10.1016/j.brainresrev.2008.08.002.
- Aguilar, M.A., Roger-Sánchez, C., Rodríguez-Arias, M. y Miñarro, J. (2015). Cocaine enhances the conditioned rewarding effects of MDMA in adolescent mice. *Brain Research Bulletin*, 113, 27-33. doi:10.1016/j.brainresbull.2015.02.005.
- Ahmed, S.H. (2014). A redescription of data does not count as a general theory. *Psychopharmacology*, 231, 3909. doi:10.1007/s00213-014-3622-2.
- Ahmed, S.H., Guillem, K. y Vandaele, Y. (2013). Sugar addiction: pushing the drug-sugar analogy to the limit. *Current Opinion in Clinical Nutrition y Metabolic Care*, 16, 434-439. doi:10.1097/MCO.0b013e328361c8b8.
- Alberini, C.M. (2011). The role of reconsolidation and the dynamic process of long-term memory formation and storage. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 5, 12. doi:10.3389/fnbeh.2011.00012.
- Bahi, A. (2012). The selective metabotropic glutamate receptor 7 allosteric agonist AMN082 prevents reinstatement of extinguished ethanol-induced conditioned place preference in mice. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 101, 193-200. doi:10.3389/fnbeh.2011.00012.
- Bahi, A. (2013a). Increased anxiety, voluntary alcohol consumption and ethanol-induced place preference in mice following chronic psychosocial stress. *Stress*, 16, 441-451. doi:10.3109/10253890.2012.754419.
- Bahi, A. (2013b). Viral-mediated knockdown of mGluR7 in the nucleus accumbens mediates excessive alcohol drinking and increased ethanol-elicited conditioned place preference in rats. *Neuropsychopharmacology*, 38, 2109-2119. doi:10.1038/npp.2012.122.
- Barak, S., Carnicella, S., Yowell, Q.V. y Ron, D. (2011). Glial cell line-derived neurotrophic factor reverses alcohol-induced allostasis of the mesolimbic dopaminergic system: implications for alcohol reward and seeking. *The Journal of Neuroscience*, 31, 9885-9894. doi:10.1523/JNEUROSCI.1750-11.2011.
- Bardo, M.T. y Bevins, R.A. (2000). Conditioned place preference: what does it add to our preclinical understanding of drug reward? *Psychopharmacology*, 153, 31-43.
- Bauer, C.T., Banks, M.L., Blough, B.E. y Negus, S.S. (2013). Rate-dependent effects of monoamine releasers on intracranial self-stimulation in rats: implications for abuse liability assessment. *Behavioural Pharmacology*, 24, 448. doi:10.1097/FBP.0b013e328363d1a4.
- Belin, D. y Deroche-Gamonet, V. (2012). Responses to novelty and vulnerability to cocaine addiction: contribution of a multi-symptomatic animal model. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2, a011940. doi:10.1101/cshperspect.a011940.
- Belin, D., Balado, E., Piazza, P.V. y Deroche-Gamonet, V. (2009). Pattern of intake and drug craving predict the development of cocaine addiction-like behavior in rats. *Biological Psychiatry*, 65, 863-868. doi:10.1016/j.biopsych.2008.05.031.
- Berridge, K.C. y Kringelbach, M.L. (2008). Affective neuroscience of pleasure: reward in humans and animals.

- Psychopharmacology*, 199, 457-480. doi:10.1007/s00213-008-1099-6.
- Berridge, K.C. y Kringelbach, M.L. (2015). Pleasure systems in the brain. *Neuron*, 86, 646-664. doi:10.1016/j.neuron.2015.02.018.
- Bossert J.M., Marchant N.J., Calu D.J. y Shaham Y. (2013). The reinstatement model of drug relapse: recent neurobiological findings, emerging research topics, and translational research. *Psychopharmacology*, 229, 453-476. doi:10.1007/s00213-013-3120-y.
- Carlezon, W.A. y Thomas, M.J. (2009). Biological substrates of reward and aversion: a nucleus accumbens activity hypothesis. *Neuropharmacology*, 56, 122-132. doi:10.1016/j.neuropharm.2008.06.075.
- Carnicella, S., Amamoto, R. y Ron, D. (2009). Excessive alcohol consumption is blocked by glial cell line-derived neurotrophic factor. *Alcohol*, 43, 35-43. doi:10.1016/j.alcohol.2008.12.001.
- Colussi-Mas, J., Wise, R.J., Howard, A. y Schenk, S. (2010). Drug seeking in response to a priming injection of MDMA in rats: relationship to initial sensitivity to self-administered MDMA and dorsal striatal dopamine. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 13, 1315-1327. doi:10.1017/S1461145710000283.
- Cruz, F.C., Marin, M.T. y Planeta, C.D.S. (2008). The reinstatement of amphetamine-induced place preference is long-lasting and related to decreased expression of AMPA receptors in the nucleus accumbens. *Neuroscience*, 151, 313-319. doi:10.1016/j.neuroscience.2007.10.019.
- Dalley, J.W. y Everitt, B.J. (2009). Dopamine receptors in the learning, memory and drug reward circuitry. *Seminars in Cell y Developmental Biology*, 20, 403-410. doi:10.1016/j.semcdb.2009.01.002.
- Daza-Losada, M., Do Couto, B.R., Manzanedo, C., Aguilar, M.A., Rodríguez-Arias, M., y Miñarro, J. (2007). Rewarding effects and reinstatement of MDMA-induced CPP in adolescent mice. *Neuropsychopharmacology*, 32, 1750-1759. doi:10.1038/sj.npp.1301309
- Daza-Losada, M., Miñarro, J., Aguilar, M.A., Valverde, O. y Rodríguez-Arias, M. (2011). Acute blockade of CB1 receptor leads to reinstatement of MDMA-induced conditioned place preference. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 100, 33-39. doi:10.1016/j.pbb.2011.07.011.
- Daza-Losada, M., Rodríguez-Arias, M., Aguilar, M.A. y Miñarro, J. (2009). Acquisition and reinstatement of MDMA-induced conditioned place preference in mice pre-treated with MDMA or cocaine during adolescence. *Addiction Biology*, 14, 447-456. doi:10.1111/j.1369-1600.2009.00173.x.
- Deroche-Gamonet, V. y Piazza, P.V. (2014). Psychobiology of cocaine addiction: Contribution of a multi-symptomatic animal model of loss of control. *Neuropharmacology*, 76, 437-449. doi:10.1016/j.neuropharm.2013.07.014.
- Deroche-Gamonet, V., Belin, D. y Piazza, P.V. (2004). Evidence for addiction-like behavior in the rat. *Science*, 305, 1014-1017. doi:10.1126/science.1099020
- Do Couto, B.R., Aguilar, M.A., Lluch, J., Rodríguez-Arias, M. y Miñarro, J. (2009). Social experiences affect reinstatement of cocaine-induced place preference in mice. *Psychopharmacology*, 207, 485-498. doi:10.1007/s00213-009-1678-1.
- Do Couto, B., Aguilar, M.A., Manzanedo, C., Rodríguez-Arias, M., Armario, A. y Minarro, J. (2006). Social stress is as effective as physical stress in reinstating morphine-induced place preference in mice. *Psychopharmacology*, 185, 459-470. doi:10.1007/s00213-006-0345-z.
- Do Couto, B.R., Aguilar, M.A., Rodríguez-Arias, M. y Miñarro, J. (2005). Cross-reinstatement by cocaine and amphetamine of morphine-induced place preference in mice. *Behavioural Pharmacology*, 16, 253-259.
- Do Couto, B.R., Rodríguez-Arias, M., Fuentes, S., Gagliano, H., Armario, A., Miñarro, J. y Aguilar, M.A. (2011). Adolescent pre-exposure to ethanol or MDMA prolongs the conditioned rewarding effects of MDMA. *Physiology y Behavior*, 103, 585-593. doi:10.1016/j.physbeh.2011.02.012.
- Do Couto, B., Daza-Losada, M., Rodríguez-Arias, M., Nadal, R., Guerri, C., Summavielle, T.,... Aguilar, M.A. (2012). Adolescent pre-exposure to ethanol and 3, 4-methylenedioxymethylamphetamine (MDMA) increases conditioned rewarding effects of MDMA and drug-induced reinstatement. *Addiction Biology*, 17, 588-600. doi:10.1111/j.1369-1600.2011.00382.x.
- Edwards, S. y Koob, G.F. (2013). Escalation of drug self-administration as a hallmark of persistent addiction liability. *Behavioural Pharmacology*, 24, 356-362. doi:10.1097/FBP.0b013e3283644d15.
- Epstein, D.H., Preston, K.L., Stewart, J. y Shaham, Y. (2006). Toward a model of drug relapse: an assessment of the validity of the reinstatement procedure. *Psychopharmacology*, 189, 1-16. doi:10.1007/s00213-006-0529-6.
- Everitt, B.J. y Robbins, T.W. (2000). Second-order schedules of drug reinforcement in rats and monkeys: measurement of reinforcing efficacy and drug-seeking behaviour. *Psychopharmacology*, 153, 17-30. doi:10.1007/s002130000566.
- Everitt, B.J. y Robbins, T. W. (2013). From the ventral to the dorsal striatum: devolving views of their roles in drug addiction. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 37, 1946-1954. doi:10.1016/j.neubiorev.2013.02.010.
- Everitt, B.J. (2014). Neural and psychological mechanisms underlying compulsive drug seeking habits and drug memories—indications for novel treatments of addiction. *European Journal of Neuroscience*, 40, 2163-2182. doi:10.1111/ejn.12644.
- Fuchs, R.A., Feltenstein, M.W. y See, R.E. (2006). The role of the basolateral amygdala in stimulus-reward

- memory and extinction memory consolidation and in subsequent conditioned cued reinstatement of cocaine seeking. *European Journal of Neuroscience*, *23*, 2809-2813. doi:10.1111/j.1460-9568.2006.04806.x.
- García-Carmona, J.A., Baroja-Mazo, A., Milanés, M.V. y Laorden, M.L. (2015). Sex Differences between CRF1 Receptor Deficient Mice following Naloxone-Precipitated Morphine Withdrawal in a Conditioned Place Aversion Paradigm: Implication of HPA Axis. *PLoS ONE*, *10*, e0121125. doi:10.1371/journal.pone.0121125.
- García-Pardo, M.P., Blanco-Gandía, M.C., Valiente-Lluch, M., Rodríguez-Arias, M., Miñarro, J. y Aguilar, M.A. (2015b). Long-term effects of repeated social stress on the conditioned place preference induced by MDMA in mice. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *63*, 98-109. doi:10.1016/j.pnpbp.2015.06.006.
- García-Pardo, M.P., Escobar-Valero, C., Rodríguez-Arias, M., Miñarro, J. y Aguilar, M.A. (2015a). Involvement of NMDA glutamate receptors in the acquisition and reinstatement of the conditioned place preference induced by MDMA. *Behavioural Pharmacology*, *26*, 411-417. doi:10.1097/FBP.0000000000000138.
- García-Pardo, M.P., Rodríguez-Arias, M., Maldonado, C., Manzanedo, C., Miñarro, J. y Aguilar, M.A. (2014). Effects of acute social stress on the conditioned place preference induced by MDMA in adolescent and adult mice. *Behavioural Pharmacology*, *25*, 532-546. doi:10.1097/FBP.0000000000000065.
- Ghitza U.E. (2015). Needed Relapse-Prevention Research on Novel Framework (ASPIRE Model) for Substance Use Disorders Treatment. *Frontiers in Psychiatry*, *6*, 37. doi:10.3389/fpsy.2015.00037.
- Giuliano, C., Goodlett, C.R., Economidou, D., García-Pardo, M.P., Belin, D., Robbins, T.W.,... Everitt, B.J. (2015). The novel μ -opioid receptor antagonist gsk1521498 decreases both alcohol seeking and drinking: evidence from a new preclinical model of alcohol seeking. *Neuropsychopharmacology*, *40*, 2981-2992. doi:10.1038/npp.2015.152.
- Giuliano, C., Robbins, T.W., Nathan, P.J., Bullmore, E.T. y Everitt, B.J. (2012). Inhibition of opioid transmission at the μ -opioid receptor prevents both food seeking and binge-like eating. *Neuropsychopharmacology*, *37*, 2643-2652. doi:10.1038/npp.2012.128.
- Giuliano, C., Robbins, T.W., Wille, D.R., Bullmore, E.T. y Everitt, B.J. (2013). Attenuation of cocaine and heroin seeking by μ -opioid receptor antagonism. *Psychopharmacology*, *227*, 137-147. doi:10.1007/s00213-012-2949-9.
- Goldberg, S.R. y Gardner, M.L. (1981). Second-order schedules: extended sequences of behavior controlled by brief environmental stimuli associated with drug self-administration. *NIDA Research Monographs*, *37*, 241-270.
- Goldberg, S.R. y Tang, A.H. (1977). Behavior maintained under second-order schedules of intravenous morphine injection in squirrel and rhesus monkeys. *Psychopharmacology*, *51*, 235-242.
- Graf, E.N., Hoks, M.A., Baumgardner, J., Sierra, J., Vranjkovic, O., Bohr, C.,... Mantsch, J.R. (2011). Adrenal activity during repeated long-access cocaine self-administration is required for later CRF-induced and CRF-dependent stressor-induced reinstatement in rats. *Neuropsychopharmacology*, *36*, 1444-1454. doi:10.1038/npp.2011.28.
- Hellemans, K.G., Everitt, B.J. y Lee, J.L. (2006). Disrupting reconsolidation of conditioned withdrawal memories in the basolateral amygdala reduces suppression of heroin seeking in rats. *The Journal of Neuroscience*, *26*, 12694-12699. doi:10.1523/JNEUROSCI.3101-06.2006.
- Inda, M.C., Muravieva, E.V. y Alberini, C.M. (2011). Memory retrieval and the passage of time: from reconsolidation and strengthening to extinction. *The Journal of Neuroscience*, *31*, 1635-1643. doi:10.1523/JNEUROSCI.4736-10.2011.
- Koob, G.F., Arends, M.A. y Le Moal, M. (2014). *Drugs, Addiction, and the Brain*. Academic Press, NY.
- Koob, G.F. y Volkow, N.D. (2016). Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *Lancet Psychiatry*, *3*, 760-773. doi:10.1016/S2215-0366(16)00104-8.
- Lammel, S., Lim, B.K. y Malenka, R.C. (2014). Reward and aversion in a heterogeneous midbrain dopamine system. *Neuropharmacology*, *76*, 351-359. doi:10.1016/j.neuropharm.2013.03.019.
- Lee, B., Platt, D.M., Rowlett, J.K., Adewale, A.S. y Spearman, R.D. (2005). Attenuation of behavioral effects of cocaine by the metabotropic glutamate receptor 5 antagonist 2-methyl-6-(phenylethynyl)-pyridine in squirrel monkeys: comparison with dizocilpine. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, *312*, 1232-1240. doi:10.1124/jpet.104.078733
- Lee, J.L. (2010). Memory reconsolidation mediates the updating of hippocampal memory content. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *4*, 168. doi: 10.3389/fnbeh.2010.00168.
- Lee, J.L., Milton, A.L. y Everitt, B.J. (2006). Cue-induced cocaine seeking and relapse are reduced by disruption of drug memory reconsolidation. *The Journal of Neuroscience*, *26*, 5881-5887. doi:10.1523/JNEUROSCI.0323-06.2006
- Lenoir, M., Cantin, L., Vanhille, N., Serre, F. y Ahmed, S.H. (2013). Extended heroin access increases heroin choices over a potent nondrug alternative. *Neuropsychopharmacology*, *38*, 1209-1220. doi:10.1038/npp.2013.17.
- Liu, X., Ma, L., Li, H.H., Huang, B., Li, Y.X., Tao, Y.Z. y Ma, L. (2015). β -Arrestin-biased signaling mediates memory reconsolidation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *112*, 4483-4488. doi:10.1073/pnas.1421758112.
- Lu, L., Grimm, J.W., Dempsey, J. y Shaham, Y. (2004). Cocaine seeking over extended withdrawal periods in rats: different time courses of responding induced by cocaine

- ne cues versus cocaine priming over the first 6 months. *Psychopharmacology*, 176, 101-108. doi:10.1007/s00213-004-1860-4.
- Lv, X. F., Sun, L.L., Cui, C.L. y Han, J.S. (2015). NAc shell Arc/Arg3.1 protein mediates reconsolidation of morphine CPP by increased GluR1 cell surface expression: activation of ERK-coupled CREB is required. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 18, pyv030. doi:10.1093/ijnp/pyv030.
- Maldonado C, Cauli O, Rodríguez-Arias M, Aguilar M.A. y Miñarro J. (2003). Memantine presents different effects from MK-801 in motivational and physical signs of morphine withdrawal. *Behavioural Brain Research*, 144, 25-35.
- Manzanedo, C., Aguilar, M.A., Rodríguez-Arias, M. y Miñarro, J. (2001 b). Effects of dopamine antagonists with different receptor blockade profiles on morphine-induced place preference in male mice. *Behavioural Brain Research*, 121, 189-197.
- Manzanedo, C., Aguilar, M.A., Rodríguez-Arias, M., Navarro, M. y Miñarro, J. (2004). 7-Nitroindazole blocks conditioned place preference but not hyperactivity induced by morphine. *Behavioural Brain Research*, 150, 73-82. doi:0.1016/S0166-4328(03)00225-0
- Manzanedo, C., Serrano, A., Aguilar, M.A., Rodríguez-Arias, M. y Miñarro, J. (2001 a). Effects of CGS 10746B on hyperactivity and place preference induced by morphine. *Behavioural Brain Research*, 126, 23-32.
- Mead, A.N. (2014). Appropriate experimental approaches for predicting abuse potential and addictive qualities in preclinical drug discovery. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 9, 1281-1291. doi:10.1517/17460441.2014.956077.
- Miller, C.A. y Marshall, J.F. (2005). Molecular substrates for retrieval and reconsolidation of cocaine-associated contextual memory. *Neuron*, 47, 873-884. doi:10.1016/j.neuron.2005.08.006
- Montagud-Romero, S., Aguilar, M.A., Maldonado, C., Manzanedo, C., Miñarro, J. y Rodríguez-Arias, M. (2015). Acute social defeat stress increases the conditioned rewarding effects of cocaine in adult but not in adolescent mice. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 135, 1-12. doi:10.1016/j.pbb.2015.05.008.
- Moser, P., Wolinsky, T., Duxon, M. y Porsolt, R.D. (2011). How good are current approaches to nonclinical evaluation of abuse and dependence? *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 336, 588-595. doi: 10.1124/jpet.110.169979.
- Müller, C.P. y Homberg, J.R. (2015). The role of serotonin in drug use and addiction. *Behavioural Brain Research*, 277, 146-192. doi:10.1016/j.bbr.2014.04.007.
- Navarrete, F., Rodríguez-Arias, M., Martín-García, E., Navarro, D., García-Gutiérrez, M. S., Aguilar, M.A.,... Manzanedo, J. (2013). Role of CB2 cannabinoid receptors in the rewarding, reinforcing, and physical effects of nicotine. *Neuropsychopharmacology*, 38, 2515-2524. doi:10.1038/npp.2013.157.
- Negus, S.S. y Miller, L.L. (2014). Intracranial self-stimulation to evaluate abuse potential of drugs. *Pharmacological Reviews*, 66, 869-917. doi:10.1124/pr.112.007419.
- O'Connor, E.C., Chapman, K., Butler, P. y Mead, A.N. (2011). The predictive validity of the rat self-administration model for abuse liability. *Neuroscience y Biobehavioral Reviews*, 35, 912-938. doi:10.1016/j.neubiorev.2010.10.012.
- Olds, J. y Milner, P. (1954). Positive reinforcement produced by Electrical stimulation of septal area and other regions of the rat brain. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 47, 419-427.
- Parker, L.A. y Mcdonald, R.V. (2000). Reinstatement of both a conditioned place preference and a conditioned place aversion with drug primes. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 66, 559-561.
- Pautassi, R.M., Miranda-Morales, R.S. y Nizhnikov, M. (2015). Operant self-administration of ethanol in infant rats. *Physiology y Behavior*, 148, 87-99. doi:10.1016/j.physbeh.2014.08.002.
- Pavlov, I. (1927). Conditioned reflexes. London: Oxford University Press.
- Piazza, P. V. y Deroche-Gamonet, V. (2013). A multistep general theory of transition to addiction. *Psychopharmacology*, 229, 387-413. doi:10.1007/s00213-013-3224-4.
- Pulvirenti, L. (2003). Glutamate neurotransmission in the course of cocaine addiction. In: Herman BH, ed. *Glutamate and Addiction*, pp. 171-181. Totowa, NJ: Humana Press.
- Rhodes, J. S., Best, K., Belknap, J.K., Finn, D.A. y Crabbe, J.C. (2005). Evaluation of a simple model of ethanol drinking to intoxication in C57BL/6J mice. *Physiology y Behavior*, 84, 53-63. doi:10.1016/j.physbeh.2004.10.007.
- Richardson, N.R. y Roberts, D.C. (1996). Progressive ratio schedules in drug self-administration studies in rats: a method to evaluate reinforcing efficacy. *Journal of Neuroscience Methods*, 66, 1-11.
- Roberts, D.C., Morgan, D. y Liu, Y. (2007). How to make a rat addicted to cocaine. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 31, 1614-1624. doi:10.1016/j.pnpbp.2007.08.028.
- Rodríguez-Arias, M., Castillo, A., Daza-Losada, M., Aguilar, M.A. y Miñarro, J. (2009). Effects of extended cocaine conditioning in the reinstatement of place preference. *Physiology y Behavior*, 96, 620-630. doi:10.1016/j.physbeh.2008.12.011.
- Roger-Sánchez, C., A Aguilar, M., Manzanedo, C., Miñarro, J. y Rodríguez-Arias, M. (2013c). Neurochemical substrates of MDMA reward: effects of the inhibition of serotonin reuptake on the acquisition and reinstatement of MDMA-induced CPP. *Current Pharmaceutical Design*, 19, 7050-7064. doi:10.2174/138161281940131209143632.

- Roger-Sánchez, C., Aguilar, M. A., Rodríguez-Arias, M., Aragon, C.M. y Miñarro, J. (2012). Age-and sex-related differences in the acquisition and reinstatement of ethanol CPP in mice. *Neurotoxicology and Teratology*, *34*, 108-115. doi:10.1016/j.ntt.2011.07.011.
- Roger-Sánchez, C., Rodríguez-Arias, M., Miñarro, J. y Aguilar, M.A. (2013a). Effects of risperidone on the acquisition and reinstatement of the conditioned place preference induced by MDMA. *Brain Research Bulletin*, *98*, 36-43. doi:10.1016/j.brainresbull.2013.07.009.
- Roger-Sánchez, C., Rodríguez-Arias, M., Miñarro, J. y Aguilar, M.A. (2013b). Involvement of 5-hydroxytryptamine 5-HT 3 serotonergic receptors in the acquisition and reinstatement of the conditioned place preference induced by MDMA. *European Journal of Pharmacology*, *714*, 132-141. doi:10.1016/j.ejphar.2013.06.005.
- Romero-Martínez, A. y Moya-Albiol, L. (2015). Neuropsychological impairments associated with the relation between cocaine abuse and violence: neurological facilitation mechanisms. *Adicciones*, *27*, 64-74.
- Sanchez, H., Quinn, J.J., Torregrossa, M.M. y Taylor, J.R. (2010). Reconsolidation of a cocaine-associated stimulus requires amygdalar protein kinase A. *The Journal of Neuroscience*, *30*, 4401-4407. doi:10.1523/JNEUROSCI.3149-09.2010.
- Schenk, S. (2009). MDMA self-administration in laboratory animals: a summary of the literature and proposal for future research. *Neuropsychobiology*, *60*, 130-136. doi:10.1159/000253549.
- Schenk, S., Gittings, D. y Colussi-Mas, J. (2011). Dopaminergic mechanisms of reinstatement of MDMA-seeking behaviour in rats. *British Journal of Pharmacology*, *162*, 1770-1780. doi:10.1111/j.1476-5381.2010.01193.x.
- Schenk, S., Hely, L., Gittings, D., Lake, B. y Daniela, E. (2008). Effects of priming injections of MDMA and cocaine on reinstatement of MDMA-and cocaine-seeking in rats. *Drug and Alcohol Dependence*, *96*, 249-255. doi:10.1016/j.drugalcdep.2008.03.014.
- Shaham, Y., Shalev, U., Lu, L., de Wit, H. y Stewart, J. (2003). The reinstatement model of drug relapse: history, methodology and major findings. *Psychopharmacology*, *168*, 3-20. doi:10.1007/s00213-002-1224-x
- Shalev, U., Grimm, J.W. y Shaham, Y. (2002). Neurobiology of relapse to heroin and cocaine seeking: a review. *Pharmacological Reviews*, *54*, 1-42.
- Sinha, R., Fox, H. C., Hong, K.I.A., Hansen, J., Tuit, K. y Kreek, M.J. (2011). Effects of adrenal sensitivity, stress-and cue-induced craving, and anxiety on subsequent alcohol relapse and treatment outcomes. *Archives of General Psychiatry*, *68*, 942-952. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.49.
- Skinner, B.F. (1938). *The behavior of organisms: an experimental analysis*. Appleton-Century, Oxford, England.
- Slaker, M., Churchill, L., Todd, R.P., Blacktop, J.M., Zuloaga, D.G., Raber, J.,... Sorg, B. A. (2015). Removal of perineuronal nets in the medial prefrontal cortex impairs the acquisition and reconsolidation of a cocaine-induced conditioned place preference memory. *The Journal of Neuroscience*, *35*, 4190-4202. doi:10.1523/JNEUROSCI.3592-14.2015.
- Sorg, B.A. (2012). Reconsolidation of drug memories. *Neuroscience y Biobehavioral Reviews*, *36*, 1400-1417. doi:10.1016/j.neubiorev.2012.02.004.
- Soria, G., Barbano, M.F., Maldonado, R. y Valverde, O. (2008). A reliable method to study cue-, priming-, and stress-induced reinstatement of cocaine self-administration in mice. *Psychopharmacology*, *199*, 593-603. doi:10.1007/s00213-008-1184-x.
- Soria, G., Mendizábal, V., Touriño, C., Robledo, P., Lédent, C., Parmentier, M.,... Valverde, O. (2005). Lack of CB1 cannabinoid receptor impairs cocaine self-administration. *Neuropsychopharmacology*, *30*, 1670-1680. doi:10.1038/sj.npp.1300707.
- Spear, D.J. y Katz, J.L. (1991). Cocaine and food as reinforcers: Effects of reinforce magnitude and response requirement under second-order fixed-ratio and progressive-ratio schedules. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, *56*, 261-275.
- Steketee, J.D. y Kalivas, P.W. (2011). Drug wanting: behavioral sensitization and relapse to drug-seeking behavior. *Pharmacological Reviews*, *63*, 348-365. doi:10.1124/pr.109.001933.
- Stewart, J. (2000). Pathways to relapse: the neurobiology of drug-and stress-induced relapse to drug-taking. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, *25*, 125-136.
- Taylor, J.R., Olausson, P., Quinn, J.J. y Torregrossa, M.M. (2009). Targeting extinction and reconsolidation mechanisms to combat the impact of drug cues on addiction. *Neuropharmacology*, *56*, 186-195. doi:10.1016/j.neuropharm.2008.07.027.
- Teruel, A.F. (2008). *Farmacología de la conducta* (Vol. 37). Universidad Autònoma de Barcelona.
- Thiele, T.E. y Navarro, M. (2014). "Drinking in the dark" (DID) procedures: A model of binge-like ethanol drinking in non-dependent mice. *Alcohol*, *48*, 235-241. doi:10.1016/j.alcohol.2013.08.005.
- Thorndike, E.L. (1932). Reward and punishment in animal learning. *Comparative Psychology Monographs*, *8*, 39.
- Trigo, J.M., Orejarena, M.J., Maldonado, R. y Robledo, P. (2009). MDMA reinstates cocaine-seeking behaviour in mice. *European Neuropsychopharmacology*, *19*, 391-397. doi:10.1016/j.euroneuro.2008.12.010.
- Trigo, J.M., Panayi, F., Soria, G., Maldonado, R. y Robledo, P. (2006). A reliable model of intravenous MDMA self-administration in naive mice. *Psychopharmacology*, *184*, 212-220. doi:10.1007/s00213-005-0229-7.
- Tzschentke TM. (2007). Measuring reward with the conditioned place preference (CPP) paradigm: update of the last decade. *Addiction Biology*, *12*, 227-462. doi:10.1111/j.1369-1600.2007.00070.x.

- Tzschentke, T.M. (1998). Measuring reward with the conditioned place preference paradigm: a comprehensive review of drug effects, recent progress and new issues. *Progress in Neurobiology*, *56*, 613-672.
- Vidal-Infer, A., Roger-Sánchez, C., Daza-Losada, M., Aguilar, M.A., Miñarro, J. y Rodríguez-Arias, M. (2012). Role of the dopaminergic system in the acquisition, expression and reinstatement of MDMA-induced conditioned place preference in adolescent mice. *Plos One*, *7*, e43107. doi:10.1371/journal.pone.0043107.
- Volkow, N.D., Koob, G.F. y McLellan, A.T. (2016). Neurobiologic advances from the brain disease model of addiction. *New England Journal of Medicine*, *374*, 363-371. doi:10.1056/NEJMr1511480.
- Wang, B., Luo, F., Ge, X. C., Fu, A.H. y Han, J.S. (2002). Effects of lesions of various brain areas on drug priming or footshock-induced reactivation of extinguished conditioned place preference. *Brain Research*, *950*, 1-9.
- Wang, B., Luo, F., Zhang, W.T. y Han, J.S. (2000). Stress or drug priming induces reinstatement of extinguished conditioned place preference. *NeuroReport*, *11*, 2781-2784.
- Wise, R.A. (2008). Dopamine and reward: the anhedonia hypothesis 30 years on. *Neurotoxicity Research*, *14*, 169-183. doi:10.1007/BF03033808.
- Yahyavi-Firouz-Abadi, N. y See, R.E. (2009). Anti-relapse medications: preclinical models for drug addiction treatment. *Pharmacology y Therapeutics*, *124*, 235-247. doi:10.1016/j.pharmthera.2009.06.014.
- Yan, W.S., Li, Y.H., Xiao, L., Zhu, N., Bechara, A. y Sui, N. (2014). Working memory and affective decision-making in addiction: a neurocognitive comparison between heroin addicts, pathological gamblers and healthy controls. *Drug and Alcohol Dependence*, *134*, 194-200. doi:10.1016/j.drugalcdep.2013.09.027.
- Yan, Y. y Nabeshima, T. (2009). Mouse model of relapse to the abuse of drugs: procedural considerations and characterizations. *Behavioural Brain Research*, *196*, 1-10. doi:10.1016/j.bbr.2008.08.017.
- Yan, Y., Kong, H., Wu, E.J., Newman, A.H. y Xu, M. (2013). Dopamine D3 receptors regulate reconsolidation of cocaine memory. *Neuroscience*, *241*, 32-40. doi:10.1016/j.neuroscience.2013.03.005.