



SECRETARÍA GENERAL
DE SANIDAD

DELEGACIÓN DEL
GOBIERNO PARA
EL PLAN NACIONAL
SOBRE DROGAS

ANEXO IV

MEMORIA CIENTÍFICA CONJUNTA DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

1ª ANUALIDAD 2ª ANUALIDAD FINAL

Número de expediente: 2007/II/061

Investigador Principal Proyecto/Coordinador: JORGE MANZANARES ROBLES

Investigador Principal Subproyecto: GABRIEL RUBIO VALLADOLID

Otros investigadores Proyecto:

Francisco Navarrete Rueda

José Manuel Pérez Ortiz

Teresa Femenia Cantó

Maria Salud García Gutiérrez

Otros investigadores Subproyecto:

Stephan Moratti

Pablo Campo Martínez Lage

Isabel Martínez Gras

Becaria: Cristina Saugar Lanchas

Título del proyecto: PATRONES DE IMPULSIVIDAD EN EL CONSUMO DE ALCOHOL Y COCAÍNA: MODELIZACIÓN ANIMAL, REGULACIÓN FARMACOLÓGICA Y CORRELATOS NEUROQUÍMICOS.

Título del subproyecto: PATRONES DE IMPULSIVIDAD Y DEPENDENCIA POR COCAÍNA Y ALCOHOL. PAPEL DE LOS MECANISMOS NEUROFISIOLÓGICOS DE SESGO ATENCIONAL.

Organismo proyecto: UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ DE ELCHE

Organismo subproyecto: AGENCIA LAÍN ENTRALGO

Centro proyecto: INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS DE ALICANTE

Centro subproyecto: CENTRO DE SALUD MENTAL DE RETIRO

Departamento proyecto: LABORATORIO NEUROPSICOFARMACOLOGÍA TRANSLACIONAL DE LAS ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS Y PSIQUIÁTRICAS.

Departamento subproyecto: SALUD MENTAL

Comunidad Autónoma proyecto: COMUNIDAD VALENCIANA

Comunidad Autónoma subproyecto: COMUNIDAD DE MADRID

Duración: 3 AÑOS

Fecha de inicio y de finalización: 8 OCTUBRE 2007 - 8 OCTUBRE 2010

Año convocatoria: 2007

Área temática: FISIOLOGÍA Y FARMACOLOGÍA (FFA)

Palabras clave: IMPULSIVIDAD, CONDUCTA, CANNABINOIDE, DEPENDENCIA, COCAÍNA, MAGNETOENCEFALOGRAFÍA

RESUMEN PROYECTO PRINCIPAL: (Objetivo, ámbito de estudio, sujetos de estudio, instrumentalización, resultados, conclusiones. Máximo 2000 palabras)

Durante los tres años de duración del presente proyecto se ha conseguido identificar en modelos animales patrones de impulsividad opuestos, lo cual ha servido de herramienta para evaluar el efecto de fármacos cannabinoides y anticonvulsivantes sobre la conducta impulsiva que acompaña a multitud de enfermedades psiquiátricas y tiene un papel importante en el abuso de sustancias adictivas. Los ratones DBA/2 mostraron claramente un perfil conductual contrario a los ratones A/J en diversas pruebas conductuales, caracterizándose por una mayor actividad motora (Fig. 1), mayor actividad exploratoria y búsqueda de la novedad (Fig. 2), mayor nivel de ansiedad basal (Fig. 3), déficit atencional (Fig. 4), alteraciones en los procesos de consolidación de la memoria (Fig. 5) y mayor nivel de impulsividad cognitiva y motora (Fig. 6). Por tanto, resulta evidente que el patrón de impulsividad que muestran los ratones DBA/2 es más elevado no sólo por el mayor rechazo a la demora (impulsividad cognitiva) y por el mayor número de respuestas inadecuadas durante la demora (impulsividad motora) en la tarea de refuerzo demorado, sino también por el resto de conductas que acompañan en mayor o menor grado a la conducta impulsiva.

Tras lograr la identificación de dos cepas de ratón con un grado opuesto de impulsividad, se realizaron estudios neuroquímicos para ver las diferencias en la expresión de determinados genes en regiones cerebrales que están implicadas en la regulación de la conducta impulsiva. De esta forma se observó que el receptor dopaminérgico D_2 está disminuido en la cepa con mayor nivel de impulsividad, estando de acuerdo con diversos estudios en los que se muestra la misma asociación alta impulsividad – menor expresión receptor D_2 (Wade, de Wit et al. 2000; Dalley, Fryer et al. 2007; Lee, London et al. 2009). Debido al creciente interés que despierta el estudio del sistema endocannabinoide y a su reciente asociación con la conducta impulsiva (Adriani, Caprioli et al. 2003; Adriani and Laviola 2004; Pattij, Janssen et al. 2007), también se estudiaron los dos receptores cannabinoides (CB_1 y CB_2) observando un perfil de expresión diferencial entre ambas cepas. Como ya se había relacionado al receptor CB_1 con impulsividad, se decidió explorar por primera vez el CB_2 haciendo una manipulación farmacológica a través de dos fármacos agonista y antagonista con elevada selectividad por el receptor: JWH133 y AM630, respectivamente. Este tratamiento se llevó a cabo en los ratones DBA/2 con el fin de averiguar si la manipulación farmacológica del receptor CB_2 tenía efectos sobre el alto nivel de impulsividad por el que se caracterizan, ya que esto podría tener un alto valor traslacional. La administración de JWH133 y AM630 no produjo efectos sobre la hiperactividad de los DBA/2 (Fig. 10) ni sobre su actividad exploratoria (Fig. 11), pero el antagonista consiguió disminuir el comportamiento de búsqueda de la novedad en el paradigma de "preferencia de objeto en el tablero con agujeros" (Fig. 11) lo cual supondría una disminución de la curiosidad del ratón. En este punto cabe destacar que esta prueba se relaciona con la vulnerabilidad al consumo de sustancias, siendo que un ratón más curioso tendría una mayor predisposición hacia el consumo (Butler and Montgomery 2004; Kelly, Robbins et al. 2006). En la prueba de inhibición prepulso, que evalúa procesos de modulación sensoriomotora relacionados con el nivel atencional, hubo un claro efecto opuesto entre ambos fármacos. El agonista mostró una tendencia hacia un empeoramiento del déficit atencional que sufren los ratones DBA/2 y por el contrario el antagonista mejoró notablemente el porcentaje de inhibición prepulso alcanzando significación estadística ($p < 0,05$) en los 3 prepulsos que se utilizan (Fig. 12). Por tanto, el fármaco antagonista AM630 no sólo disminuye la curiosidad de los DBA/2 (relacionada con una posible mayor vulnerabilidad por el consumo de sustancias) sino que también mejora sus problemas atencionales. Por último, se evaluaron los efectos de estos fármacos en la tarea de refuerzo demorado, siendo la prueba más utilizada y que mide de forma más directa el nivel de impulsividad, realizándose de manera similar en humanos y en animales. El fármaco antagonista no tuvo ningún efecto en este paradigma no habiendo diferencias con respecto al grupo control. Sin embargo, el agonista produjo una disminución del nivel de rechazo del refuerzo de mayor valor demorado, o en otras palabras, mantuvo un porcentaje de preferencia por la palanca demorada más elevado que fue más evidente durante la primera fase cuando el intervalo inter-demora era de 6 segundos. En la segunda fase se aumentó dicho intervalo a 12 segundos y de ahí el cambio abrupto que se produce en el grupo JWH133 entre las demoras de 30 y 42 segundos, que produce una pérdida del efecto del fármaco. Por otro lado, también se observó una disminución de la impulsividad motora que fue significativa en las 3 últimas demoras.

La manipulación farmacológica con los fármacos cannabinoides nos proporciona una muy novedosa y valiosa información sobre la implicación del receptor cannabinoide CB_2 en la regulación de conductas impulsivas, ya que su activación o bloqueo produce efectos moduladores diferenciales.

Con el fin de dar cabida a uno de los objetivos principales del proyecto: evaluar cómo afectan patrones de impulsividad opuestos en la vulnerabilidad por el consumo de sustancias como el alcohol o la cocaína, se realizó un experimento de condicionamiento de preferencia de lugar con ambas cepas de ratón (A/J y DBA/2) que como se ha expuesto se diferencian por su grado de impulsividad, siendo destacable a su vez el mayor nivel de curiosidad mostrado por los DBA/2. Esta prueba evalúa el sesgo atencional que se produce al consumir una sustancia adictiva, asociando el entorno donde se produce el consumo a una sensación placentera. En un aparato que consiste en dos compartimentos que se diferencian en los colores de las paredes y en la textura del suelo, se coloca a los animales para que se condicionen al espacio donde recibirán cocaína (20mg/Kg, vía intraperitoneal). En días alternos los animales reciben cocaína en un compartimento y suero salino en el otro durante 10 días, y en el día 11 se deja al animal que explore libremente ambos compartimentos en ausencia de administración. Conforme al grado de vulnerabilidad del animal, variará el porcentaje de permanencia en el lado donde ha recibido la droga. En la figura 14 se muestra el resultado en ambas cepas, teniendo que los ratones A/J no se llegan a condicionar (tienen un porcentaje de permanencia en el compartimento asociado a cocaína similar al asociado a salino) mientras que los DBA/2 claramente tienen una preferencia por el compartimento donde recibieron la cocaína. Este resultado nos indica que como se hipotetizaba, un patrón de impulsividad elevado se correlaciona con una mayor vulnerabilidad por el consumo. Una vez evaluado el grado de condicionamiento de los animales, se siguió con una fase de extinción y recaída sólo con los DBA/2 (ya que los A/J no puede extinguir un condicionamiento que no han expresado). La extinción se completó al cuarto día de cesar la administración y dejar libre acceso a los animales a ambos compartimentos, no habiendo diferencias significativas (Fig. 15). Al día siguiente se realizó la recaída administrando una dosis cebadora de cocaína (20 mg/Kg) y se observó cómo los DBA/2 recayeron mostrando incluso un nivel de preferencia mayor por el compartimento asociado a droga en comparación con el día 11 (Fig. 15). Por tanto, la conclusión a la que se llega es que el mayor nivel de impulsividad de los ratones DBA/2 está implicado en su mayor vulnerabilidad al condicionamiento y recaída por cocaína, mientras que el bajo nivel de impulsividad de los A/J produce que ni siquiera haya un condicionamiento por el compartimento asociado a droga.

Durante los últimos meses del proyecto la investigación se ha centrado en la evaluación de los efectos de fármacos anticonvulsivantes como la pregabalina y el topiramato sobre la conducta impulsiva de los ratones DBA/2. El topiramato es un fármaco ampliamente utilizado en el tratamiento de deshabituación a sustancias de abuso como el alcohol o la cocaína, y en un artículo publicado por nuestro grupo durante la realización de este proyecto (Rubio, Martínez-Gras et al. 2009) se descubre por primera vez que la utilidad del topiramato en tratamientos de deshabituación podría deberse a su efecto sobre una dimensión de la conducta impulsiva denominada control inhibitorio, haciendo que el individuo tenga mayor capacidad de retener su respuesta, y por tanto servir de freno ante el acercamiento a la sustancia. Por otro lado, ya hay varias publicaciones que destacan la eficacia de la pregabalina en las unidades de conductas adictivas (Martinotti, Di Nicola et al. 2008; Martinotti, Di Nicola et al. 2009) aunque se desconoce a qué se debe su efecto.

Para evaluar los efectos de la pregabalina y el topiramato sobre los diferentes componentes de la conducta impulsiva, se seleccionaron de la literatura y de estudios anteriores realizados por nuestro grupo, tres dosis de cada fármaco (Pregabalina 10, 20 y 40 mg/Kg / Topiramato 12,5, 25 y 50 mg/Kg) para llevar a cabo un estudio farmacológico completo utilizando diversos paradigmas conductuales. Por un lado se realizaron pruebas agudas en las que se administra el fármaco por vía oral 1 hora antes del inicio de la prueba, de esta forma se evaluaron los efectos sobre la actividad motora en el campo abierto (Fig 16), la búsqueda de la novedad en el tablero con agujeros (Fig. 17), el nivel de ansiedad en la caja clara-oscura (Fig. 18), la inhibición prepulso (Fig. 19) y la memoria en la prueba de reconocimiento de objetos (Fig. 20). Los resultados nos indican que 1) ni la pregabalina ni el topiramato afectan de forma muy notable el nivel de actividad motora (aunque hay una tendencia hacia un aumento que llega a ser significativa en alguna ocasión), 2) el topiramato produce una disminución de la curiosidad del ratón con las 3 dosis mientras que la pregabalina sólo con la primera, 3) la pregabalina tiene un patrón de efecto ansiolítico más marcado que el topiramato (que sólo produce un efecto ansiolítico con la dosis superior), 4) la pregabalina produce una mejora del déficit atencional de los DBA/2 sobre todo con la dosis intermedia de 20 mg/Kg y el topiramato muestra una tendencia hacia un empeoramiento, y 5) el topiramato produce una afectación cognitiva alterando procesos de consolidación de la memoria de forma dosis-dependiente, mientras que la pregabalina no afecta el recuerdo del ratón a ninguna dosis. Este conjunto de resultados nos informan sobre los beneficios que conlleva la administración de pregabalina sobre el topiramato en aspectos cognitivos como la ansiedad, atención o memoria. Por el contrario, el topiramato muestra un perfil de alteración cognitiva (atención y memoria) esperable ya que se han descrito ampliamente los efectos adversos que produce en humanos como la alteración del lenguaje, la sedación o la dificultad de concentración. Sin embargo, es destacable su efecto sobre la curiosidad que podría guardar relación con su eficacia en el tratamiento de dependencia al alcohol y/o cocaína.

También se evaluó la acción de estos fármacos en la tarea de refuerzo demorado administrándolos 1 hora antes del inicio de la prueba sólo durante la fase de demora. Se observó que ni la pregabalina ni el topiramato modulan el nivel de rechazo de la demora con respecto al grupo control (Fig. 21), aunque el topiramato sí fue capaz de disminuir de forma significativa el nivel de impulsividad motora (Fig 22). Debido a que se hipotetizaba que hubiera algún efecto sobre la impulsividad cognitiva (Fig. 21), se pensó en realizar un experimento donde se administrasen los fármacos con un patrón crónico dos veces al día, habiendo un pretratamiento de 7 días antes del inicio de la prueba de refuerzo demorado que tiene una duración aproximada de 20 días. Los resultados mostraron que el topiramato, administrado de forma prolongada, es capaz de disminuir el nivel de impulsividad cognitiva a una dosis de 50 mg/Kg, habiendo una tendencia similar con la dosis intermedia de 25 mg/Kg (Fig 23). Este patrón de administración produjo efectos opuestos sobre la impulsividad motora, desapareciendo la disminución que se producía de forma aguda con el topiramato y aumentando el número de respuestas inadecuadas con la pregabalina de forma dosis dependiente (Fig 24). Este empeoramiento de la impulsividad motora podría guardar relación con la desinhibición conductual que podría producir este fármaco dada su gran actividad ansiolítica.

Estos experimentos muestran por primera vez cómo afecta el tipo de administración de estos fármacos sobre las dos dimensiones de la conducta impulsiva que se evalúan, teniendo un efecto beneficioso con el topiramato sobre la impulsividad motora de forma aguda y sobre la impulsividad cognitiva de forma crónica. Se puede concluir que el topiramato es capaz de modular ambos aspectos dependiendo del tipo de administración, y que de ello se derivaría su eficacia y utilidad en el tratamiento de dependencia a sustancias como el alcohol y/o la cocaína. Por su parte, la pregabalina no parece tener un efecto modulador beneficioso en la tarea de refuerzo demorado, pero sin embargo es muy destacable su mejor perfil cognitivo, residiendo su efecto probablemente en la disminución de la ansiedad que acompaña a los trastornos por abuso de sustancias.

RESUMEN SUBPROYECTO: (Objetivo, ámbito de estudio, sujetos de estudio, instrumentalización, resultados, conclusiones. Máximo 2000 palabras)

Las teorías de la adicción basadas en el incentivo sostienen que los estímulos asociados a las drogas adquieren relevancia motivacional debido al condicionamiento. Debido a esta relevancia, dichos estímulos son capaces de dirigir la atención (provocar un sesgo atencional) y provocar una respuesta de búsqueda de la droga, así como la puesta en marcha de manifestaciones fisiológicas de deseo de consumir. La presencia de este tipo de sesgo atencional se considera una manifestación de conducta impulsiva, pero se desconoce qué tipo de impulsividad puede subyacer en dicho fenómeno y qué estructuras cerebrales pueden estar implicadas en el mismo. También existen pocos datos que permitan suponer el papel del sesgo atencional en la aparición de recaídas. En el presente proyecto se pretende demostrar que el sesgo atencional es un constructo relacionado con la impulsividad, y más concretamente con la dificultad en la inhibición conductual. Se intentará confirmar que dicho sesgo se asocia a polimorfismos genéticos relacionados con la falta de inhibición conductual. También se intentará confirmar que el sesgo atencional se debe a la activación de redes corticales frontoparietales, y que está asociado a un mayor peor pronóstico terapéutico. Para evaluar el sesgo atencional se utilizará la tarea de la prueba del punto junto a otras pruebas de impulsividad conductual (CPT, tarea de Stop y tarea de reforzamiento diferencial). Se realizarán polimorfismos genéticos de diferentes sistemas de neurotransmisión (dopaminérgica, serotoninérgica, gabaérgica, cannabinoide) y en un subgrupo de pacientes se llevará a cabo un estudio de magnetoencefalografía mientras realizan la tarea de la prueba del punto.

Los hallazgos obtenidos permitirán, junto a los resultados de los otros subproyectos, determinar los sustratos clínicos, genéticos y neurofisiológicos presentes en sujetos dependientes de cocaína. Estos resultados servirán para adecuar y mejorar las estrategias de intervención psicológicas y farmacológicas, con la finalidad de mejorar el pronóstico de estos pacientes.

PUBLICACIONES COMO CONSECUENCIA DE LA ACCIÓN: (Se adjuntarán tres separatas de cada uno de ellos)

Publicaciones:

Rubio, G, Martínez-Gras, I, Manzanares J. Modulation of impulsivity by topiramate: Implications for the treatment of alcohol dependence. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 29(6): 584-589 (2009).

Navarrete-Rueda, F., Pérez-Ortiz, J.M., Manzanares, J. CB2 cannabinoid receptor-mediated regulation of impulsive-like behavior in DBA/2 mice. *British Journal of Pharmacology* (enviado).

Comunicaciones a Congresos Internacionales:

Congreso del Colegio Europeo de Psicofarmacología (ECNP, Ámsterdam 2010): Attentional bias towards cocaine cues using a dot-probe detections task.. Rubio G, Chamorro J, Moratti S, Martínez-Gras I, Campo P, Ponce G.

Congreso del Colegio Europeo de Psicofarmacología (ECNP, Ámsterdam 2010): Clinical Variables related to attentional bias associated with alcohol cues. Trujillo F, Rubio G, Marín M, Moratti S, Martínez-Gras I, Ponce G

Comunicación oral en el Congreso Internacional de Psiquiatría Biológica de París. Navarrete F., Pérez-Ortiz, J.M., Manzanares J. Dopamine and cannabinoid receptors gene alterations and high impulsivity between two strains of mice. París 28 Junio – 2 Julio, Francia (2009).

Presentación póster en el Congreso Internacional de Psiquiatría Biológica de París. Pérez-Ortiz, J.M., Navarrete F., Manzanares J. Cannabinoid cb2 receptor mediated regulation of impulsive-like behaviors in mice. París 28 Junio – 2 Julio, Francia (2009).

Presentación póster en el Congreso Internacional de Psiquiatría Biológica de París (2009). Rubio G, Moratti S, Martínez-Gras I, Martínez-Lage P, Manzanares J. Attentional bias associated with cocaine cues: differences among cocaine dependents, occasional cocaine users and controls. París 28 Junio – 2 Julio, Francia (2009).

Presentación póster en el Congreso de la Sociedad de Neurociencia Americana. Navarrete, F., Pérez-Ortiz, J.M., Manzanares, J. Dopamine DrD₂ and cannabinoid CB₁ and CB₂ receptors gene differences and distinct patterns of impulsive-like behaviors in mice. Chicago 17-21 Octubre, EEUU (2009).

Presentación póster en el Congreso de la Sociedad de Neurociencia Americana. Pérez-Ortiz, J.M., Navarrete, F., Manzanares, J. Blockade of cannabinoid CB₂ receptors modulates impulsive-like behaviors in DBA/2 mice. Chicago 17-21 Octubre, EEUU (2009).

Presentación poster en el Congreso del Colegio Europeo de Neuropsicofarmacología premiado con un Travel Award. Navarrete, F., Pérez-Ortiz, J.M., Manzanares, J. Effects of pregabalin and topiramate on impulsivity and certain impulsive-related behaviors. Amsterdam 28 Agosto - 1 Septiembre, Holanda (2010)

MODIFICACIÓN DE LA METODOLOGÍA Y PLAN DE TRABAJO SOBRE LOS PROYECTADOS Y SU JUSTIFICACIÓN:

En el proyecto principal se ha modificado la metodología del paradigma para evaluar impulsividad, ya que se empezó con 2 cajas que funcionaban con agujeros (para que el animal introdujera su cabeza) y luego se pasó a utilizar 8 cajas (Panlab, Barcelona) que están equipadas con palancas y con un sistema informático automatizado que registra multitud de parámetros que no se podían manejar con las 2 cajas que se diseñaron en un principio. Esta modificación supuso poder tener mejores resultados (el ratón aprende mucho mejor y expresa más claramente su conducta impulsiva) y evaluar las dos principales dimensiones de la conducta impulsiva: 1) el rechazo a la demora que precede a un refuerzo de mayor valor (impulsividad cognitiva) y 2) la incapacidad de retener una respuesta aún cuando el resultado de ésta es nulo (impulsividad motora).

En el subproyecto no ha habido modificaciones ni en la metodología ni en el plan de trabajo.

OBJETIVOS PLANTEADOS: (Transcribir los del proyecto original)

PROYECTO PRINCIPAL

OBJETIVOS GENERALES

1. Estudiar la influencia de los patrones de impulsividad en el consumo de alcohol y cocaína en diferentes razas de ratón.
2. Identificar las alteraciones funcionales neuroquímicas asociadas a alto y bajo grado de conducta impulsiva.
3. Estudiar el papel de la administración de antiepilépticos atípicos como el topiramato y la pregabalina en los procesos de adquisición, extinción y recaídas por alcohol y cocaína en animales con alto y bajo grado de impulsividad.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Evaluar la impulsividad (test de preferencia por ambiente nuevo; introducción de la cabeza en tablero con agujeros; preferencia de objeto en tablero con agujeros; tarea de condicionamiento operante con refuerzo demorado) y el perfil cognitivo (evitación inhibitoria del descenso de la plataforma; inhibición prepulso) para seleccionar ratones con alto y bajo grado de impulsividad entre las razas C57, Swiss, DBA.
2. Identificar, mediante el uso de hibridación in situ y RT-PCR, alteraciones en la expresión de genes relacionados con la vulnerabilidad al estrés, consumo de sustancias e impulsividad (receptores dopaminérgicos, serotoninérgicos, opioides, cannabinoides, gabaérgicos y glutamatérgicos) en regiones cerebrales relacionadas con el refuerzo y la dependencia de alcohol y cocaína.
3. Evaluar, mediante el uso del condicionamiento de la preferencia de lugar los procesos de adquisición, extinción y recaídas en relación con el consumo de alcohol y cocaína en las 2 razas de ratón (con alto y bajo grado de impulsividad) seleccionadas en el objetivo 1 y 2.
4. Identificar los correlatos neuroquímicos (RT-PCR e hibridación in situ), descritos en objetivo 3) asociados a los distintos procesos (adquisición, extinción y recaídas).
5. Estudiar la modulación farmacológica con topiramato o pregabalina en pruebas de respuesta emocional, cognitiva, de conducta impulsiva y en los procesos de adquisición, extinción y recaídas por alcohol y cocaína y las modificaciones neuroquímicas que se producen en cada una de las fases.

SUBPROYECTO

1. El principal objetivo de nuestra investigación es determinar la relación existente entre el sesgo atencional y la impulsividad así como investigar qué tipo de impulsividad puede subyacer en dicho fenómeno.
2. El segundo objetivo sería el de determinar las estructuras cerebrales implicadas en el fenómeno del sesgo atencional mediante la utilización de magnetoencefalografía.
3. Por último se pretende constatar si la existencia del sesgo atencional determinada se relaciona con un mejor pronóstico en el tratamiento cognitivo conductual de la dependencia de la cocaína.
4. Estudiar la relación existente entre el sesgo atencional y los diferentes genotipos relacionados con la impulsividad y las conductas adictivas.

OBJETIVOS CONCRETOS ALCANZADOS: (Ordenar de igual forma que los planteados. En el caso de proyectos coordinados, el coordinador deberá describir además el desarrollo de la coordinación entre subproyectos en este año, y los resultados de dicha coordinación con relación a los objetivos globales del proyecto)

PROYECTO PRINCIPAL

La realización del proyecto ha permitido alcanzar varios objetivos que se plantearon al inicio. Entre ellos, el más importante sería la relación entre un patrón de impulsividad determinado y la mayor o menor vulnerabilidad por el consumo de drogas. De acuerdo a la hipótesis planteada, se ha puesto de manifiesto que los ratones con un patrón de impulsividad elevado presentan un condicionamiento de lugar y tras su extinción sufren una recaída, fenómeno que no ocurre en los ratones A/J que tienen un patrón opuesto. Asimismo, también se han obtenido resultados novedosos en relación a la implicación del receptor cannabinoide CB₂ en la modulación de conductas impulsivas, demostrando que el bloqueo del receptor es beneficioso en aspectos como la curiosidad o la atención. El bloqueo de receptores CB₂ produce una disminución de la impulsividad cognitiva y motora. Los estudios con fármacos anticonvulsivantes utilizados en unidades de conductas adictivas han puesto de manifiesto que el topiramato es capaz de modular la conducta impulsiva dependiendo de su patrón de administración y que la pregabalina tiene un perfil de acción más seguro y que se caracteriza sobre todo por su efecto ansiolítico.

SUBPROYECTO

Durante este último año (hasta septiembre de 2010) se han realizado las siguientes acciones:

1. Se han evaluado 80 pacientes dependientes de la cocaína (con y sin dependencia adicional de alcohol) y 80 controles. El 90% de los pacientes tienen el seguimiento finalizado (20 semanas). Hasta ahora, con esta muestra, se han evidenciado los siguientes resultados:
 - o Los dependientes de la cocaína tienen un claro sesgo atencional para las láminas de cocaína en la prueba del Dot. Los dependientes de cocaína + alcohol también tienen mayor sesgo atencional para las láminas de alcohol. Aunque los pacientes tenían un perfil impulsivo en las pruebas de neuropsicología (CPT, Tareas de Stop), sin embargo éstas no se correlacionaban de forma significativa con el sesgo atencional.
 - o Durante el seguimiento, el sesgo atencional se correlacionaba con la aparición de la recaída (a mayor sesgo atencional, antes aparecía el primer consumo de cocaína durante el seguimiento).
2. Con relación al estudio de magnetoencefalografía se han realizado hasta ahora los 20 registros de los pacientes y los 15 controles observándose que los dependientes de cocaína presentan un patrón de activación fronto-parietal directamente relacionado con el sesgo atencional evaluado mediante la tarea del Dot. Este patrón de activación no se observa en los controles.

COORDINACIÓN

La coordinación de un equipo de investigación clínica con otro de investigación en modelos animales ha posibilitado avanzar considerablemente en el tema de estudio. El equipo del Dr. Rubio ha identificado que los pacientes dependientes de cocaína un claro sesgo atencional que era mayor en el caso de dependientes de alcohol y cocaína. Este sesgo atencional se correlacionaba con una mayor frecuencia de recaídas y con un patrón de activación frontoparietal. La caracterización de estas características psicofisiológicas en ratones con distinto patrón de impulsividad se relaciona también con diferentes alteraciones cerebrales en la corteza prefrontal y en otras áreas relacionadas con la atención y la motivación. Los estudios en modelos animales han permitido identificar varias estrategias terapéuticas para controlar la impulsividad motora y la impulsividad cognitiva. Dos fármacos (topiramato y pregabalina) utilizados en el tratamiento de la epilepsia y en algunos tipos de adicciones de forma empírica han demostrado resultar eficaces en el tratamiento de diferentes aspectos de las conductas asociadas a un elevado patrón de impulsividad. Además, los estudios en los modelos animales han identificado al receptor cannabinoide CB₂ como una posible diana terapéutica para regular las conductas impulsivas y potencialmente interesante para controlar la dependencia a diferentes drogas de abuso.

APLICABILIDAD Y UTILIDAD PRACTICA DE LOS RESULTADOS EN EL ÁREA DE LAS DROGODEPENDENCIAS: (En caso de memoria final)

Los resultados obtenidos muestran hallazgos novedosos e importantes ya que a través de la modelización animal de patrones de impulsividad opuestos se observa como los ratones DBA/2 con un nivel de impulsividad elevado tienen una mayor vulnerabilidad al condicionamiento de lugar que se produce por la administración de cocaína. De esta forma, se puede concluir que un patrón de alta impulsividad se relaciona con una mayor predisposición hacia el consumo de sustancias de abuso y es un factor crítico en los fenómenos de dependencia. Por ello, las estrategias farmacoterapéuticas en el área de las drogodependencias deben ir en parte enfocadas hacia la modulación de la conducta impulsiva que se puede ver afectada incluso por el mismo consumo de la droga.

Los estudios de tipo farmacológico nos han aportado información valiosa sobre 1) la implicación del receptor cannabinoide CB₂ en la modulación de conductas impulsivas y 2) los efectos de fármacos anticonvulsivantes (pregabalina y topiramato) sobre la conducta impulsiva. De estos estudios se desprende que la utilidad de los fármacos pregabalina y topiramato en el campo de las drogodependencias reside en la modulación de diferentes aspectos de los que se compone la conducta impulsiva. De esta forma, se afianza la idea de que el topiramato es eficaz en los tratamientos de deshabitación por su perfil anti-impulsivo, aunque hay que destacar que éste depende en gran medida del patrón de administración. Y por otro lado, la pregabalina resulta eficaz probablemente por mejorar el nivel de ansiedad u otros aspectos cognitivos que puedan intervenir en el mantenimiento del consumo de la droga. Por otro lado, la novedosa información en relación al sistema endocannabinoide y el receptor CB₂ permite abrir una línea de investigación para estudiar más detalladamente la utilidad que se podría desprender de activar o bloquear el receptor en relación a la impulsividad.

Dos son las implicaciones prácticas del subproyecto clínico:

PRIMERA: Que el sesgo atencional determinado con nuestra metodología (es un prueba fácil y barata) es una prueba que sirve para determinar el riesgo de recaída de los pacientes. En principio no son muchos los trabajos que han evaluado este aspecto relacionado con el seguimiento, pero tras nuestros resultados se debe tener en cuenta esta variable en el diseño de programas de rehabilitación psicológica..

SEGUNDA: Los datos procedentes de la magnetoencefalografía indican que una parte importante de dicho sesgo procede de mecanismos atencionales corticales lo que implica que pueden ser modificados por técnicas cognitivo-conductuales ("disengagement").

En definitiva, nuestros resultados apoyan la continuación de estudios que tengan en cuenta la evaluación del sesgo atencional para desarrollar técnicas farmacológicas y psicoterapéuticas que disminuyan dicho factor y mejoren el pronóstico de la dependencia por cocaína.

PATENTES U OTROS RESULTADOS EXPLOTABLES COMERCIALMENTE QUE SEAN CONSECUENCIA DEL PROYECTO. (En caso de memoria final)

BIBLIOGRAFÍA RESUMEN

- Adriani, W., A. Caprioli, et al. (2003). "The spontaneously hypertensive-rat as an animal model of ADHD: evidence for impulsive and non-impulsive subpopulations." *Neurosci Biobehav Rev* 27(7): 639-51.
- Adriani, W. and G. Laviola (2004). "Windows of vulnerability to psychopathology and therapeutic strategy in the adolescent rodent model." *Behav Pharmacol* 15(5-6): 341-52.
- Butler, G. K. and A. M. Montgomery (2004). "Impulsivity, risk taking and recreational 'ecstasy' (MDMA) use." *Drug Alcohol Depend* 76(1): 55-62.
- Dalley, J. W., T. D. Fryer, et al. (2007). "Nucleus accumbens D2/3 receptors predict trait impulsivity and cocaine reinforcement." *Science* 315(5816): 1267-70.
- Kelly, T. H., G. Robbins, et al. (2006). "Individual differences in drug abuse vulnerability: d-amphetamine and sensation-seeking status." *Psychopharmacology (Berl)* 189(1): 17-25.
- Lee, B., E. D. London, et al. (2009). "Striatal Dopamine D2/D3 Receptor Availability Is Reduced in Methamphetamine Dependence and Is Linked to Impulsivity." *J Neurosci* 29(47): 14734-14740.
- Martinotti, G., M. Di Nicola, et al. (2009). "Pregabalin versus naltrexone in alcohol dependence: a randomised, double-blind, comparison trial." *J Psychopharmacol*.
- Martinotti, G., M. Di Nicola, et al. (2008). "Efficacy and safety of pregabalin in alcohol dependence." *Adv Ther* 25(6): 608-18.
- Pattij, T., M. C. Janssen, et al. (2007). "Effects of the cannabinoid CB1 receptor antagonist rimonabant on distinct measures of impulsive behavior in rats." *Psychopharmacology (Berl)* 193(1): 85-96.
- Rubio, G., I. Martinez-Gras, et al. (2009). "Modulation of impulsivity by topiramate: implications for the treatment of alcohol dependence." *J Clin Psychopharmacol* 29(6): 584-9.
- Wade, T. R., H. de Wit, et al. (2000). "Effects of dopaminergic drugs on delayed reward as a measure of impulsive behavior in rats." *Psychopharmacology (Berl)* 150(1): 90-101.

OTRAS CONSIDERACIONES QUE SE DESEE HACER CONSTAR.

En San Juan de Alicante a 10 de Septiembre de 2010



Vº Bº

SALVADOR VINIEGRA BOVER
 Vicerrector de Investigación y
 Desarrollo Tecnológico
 p.d. según R.R. 1069/09

FIRMA INVESTIGADOR
 PROYECTO PRINCIPAL



Fdo. Jorge Manzaneros Robles

FIRMA INVESTIGADOR
 SUBPROYECTO



Fdo. Gabriel Rubio Valladolid

Figura 1

Campo abierto

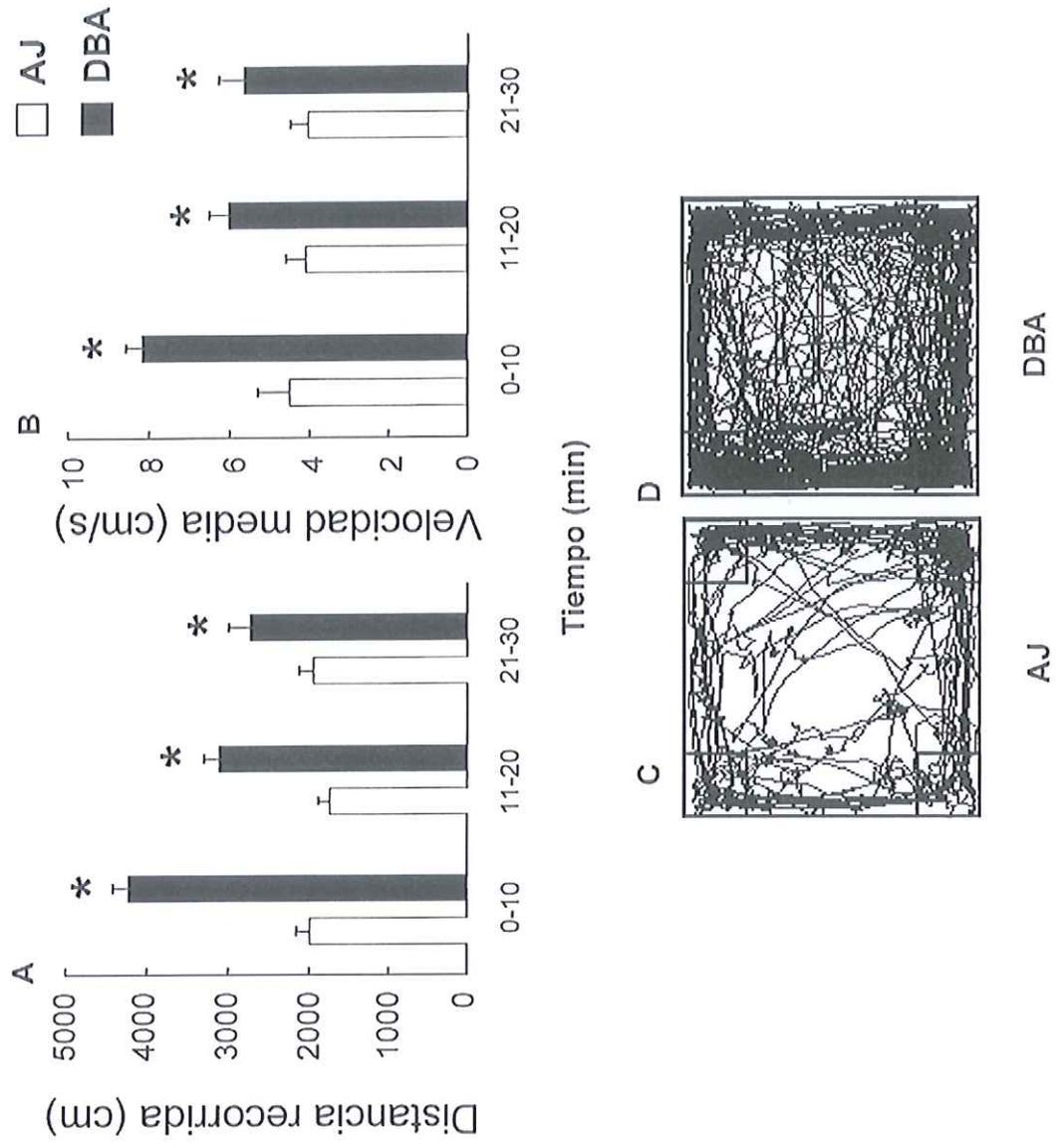


Figura 2

Tablero con agujeros

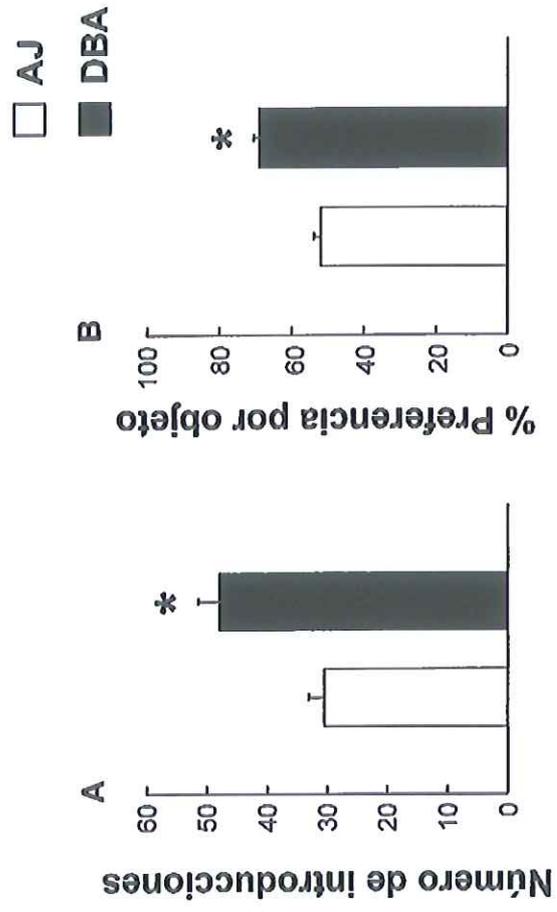


Figura 3

Caja clara-oscuro

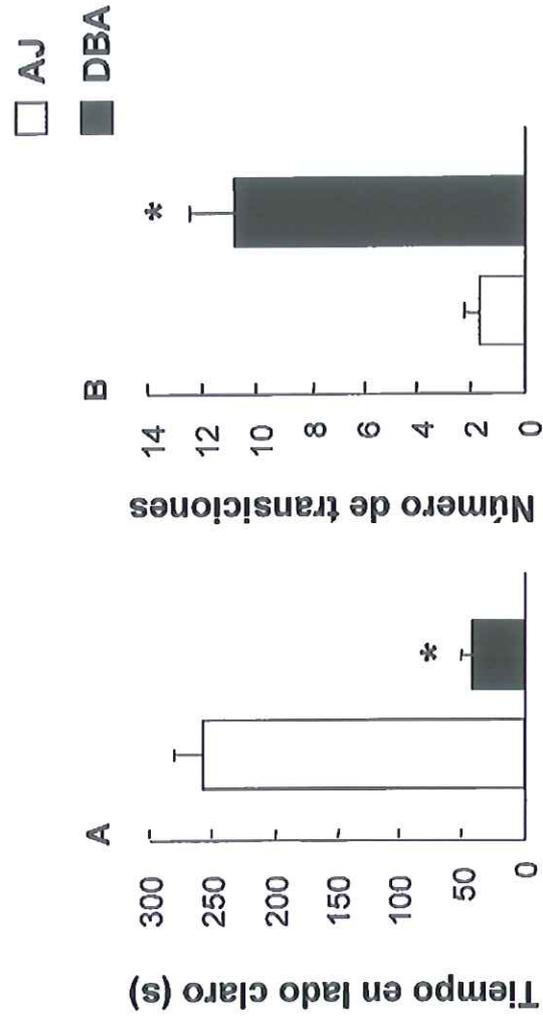


Figura 4

Inhibición prepulso

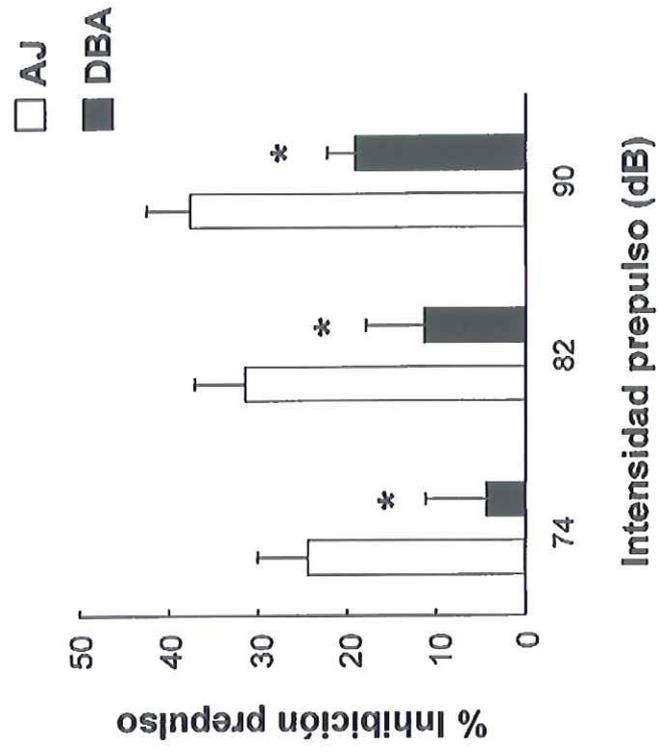


Figura 5

Evitación pasiva

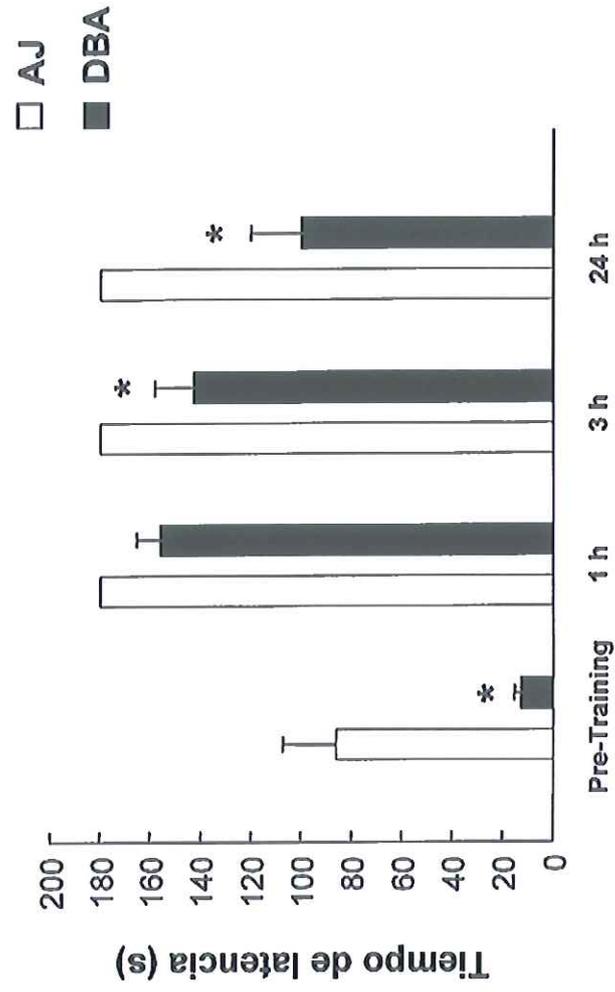


Figura 6

Refuerzo demorado

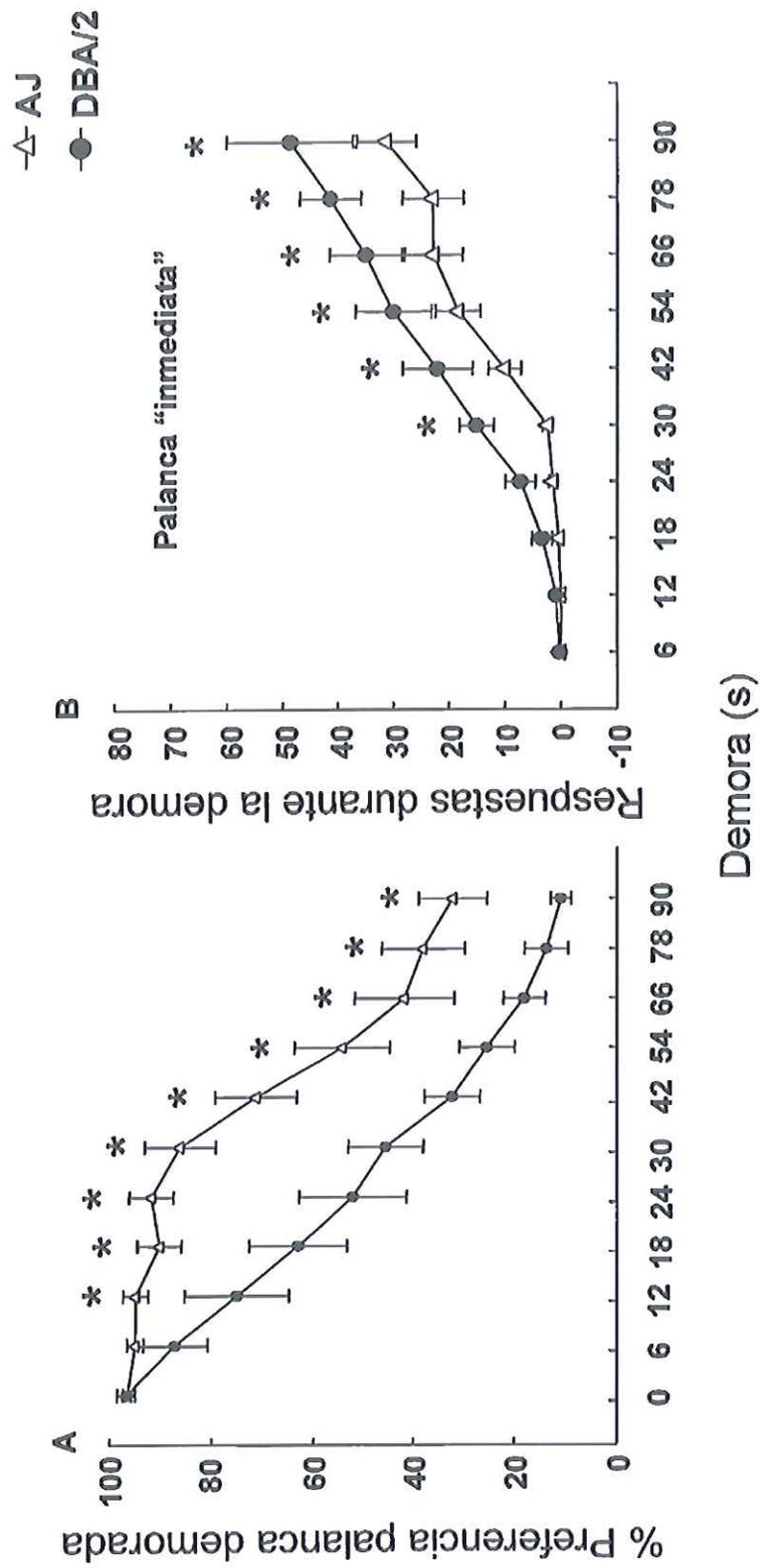


Figura 7

Expresión génica

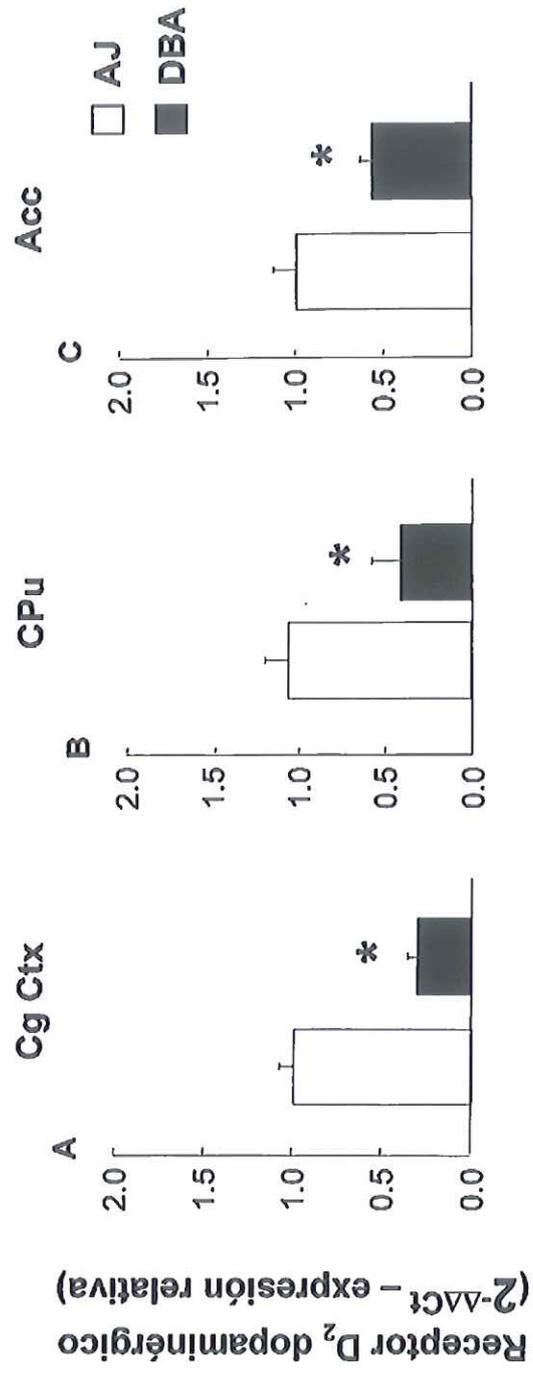


Figura 8

Expresión génica

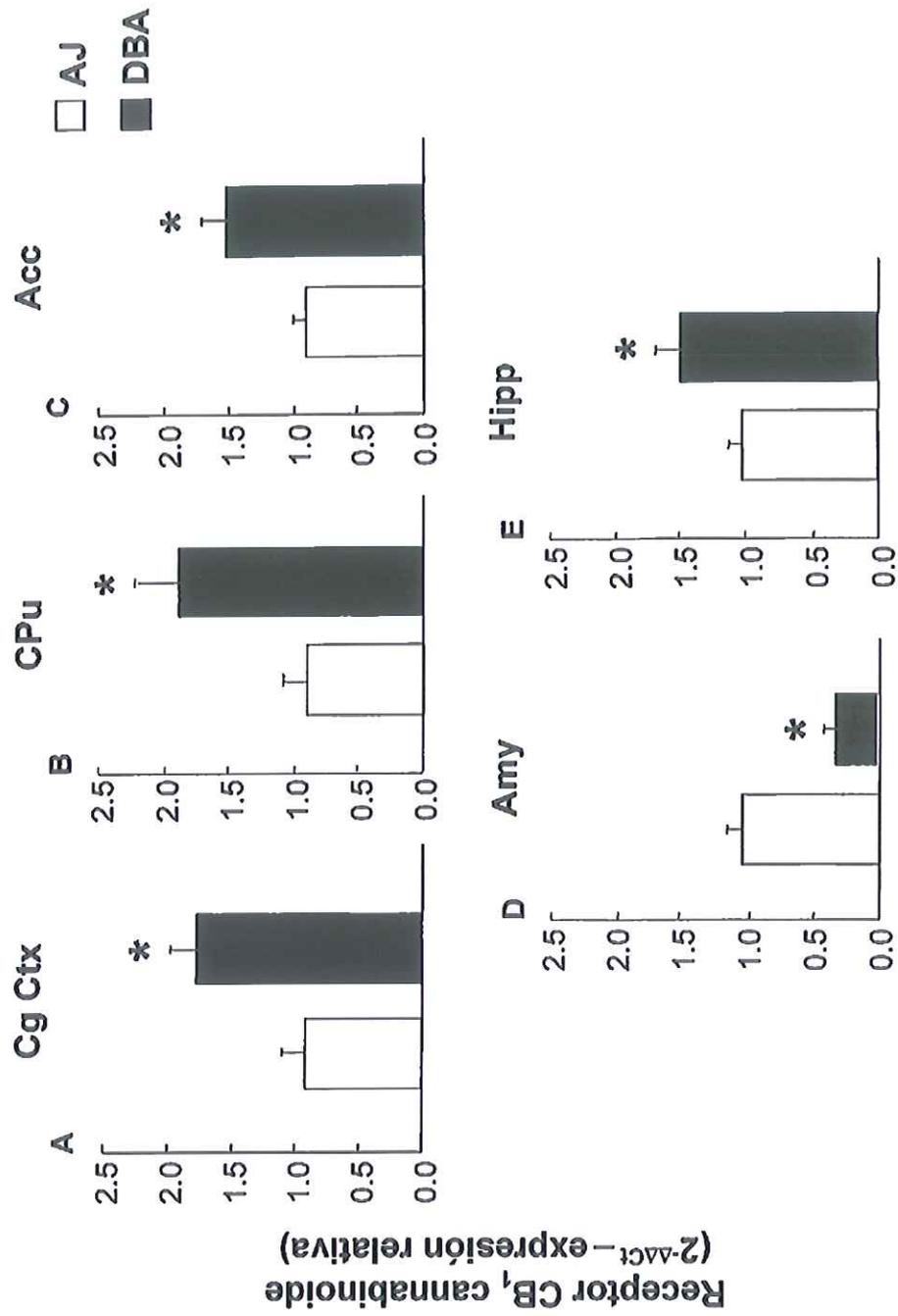


Figura 9

Expresión génica

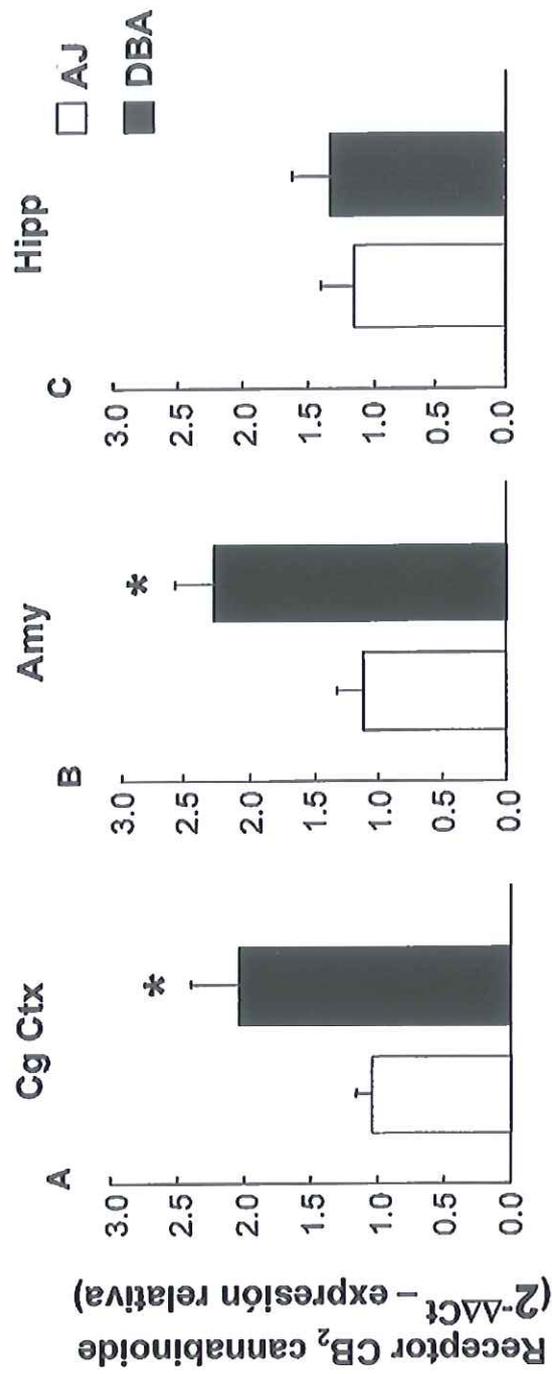


Figura 10

Campo abierto

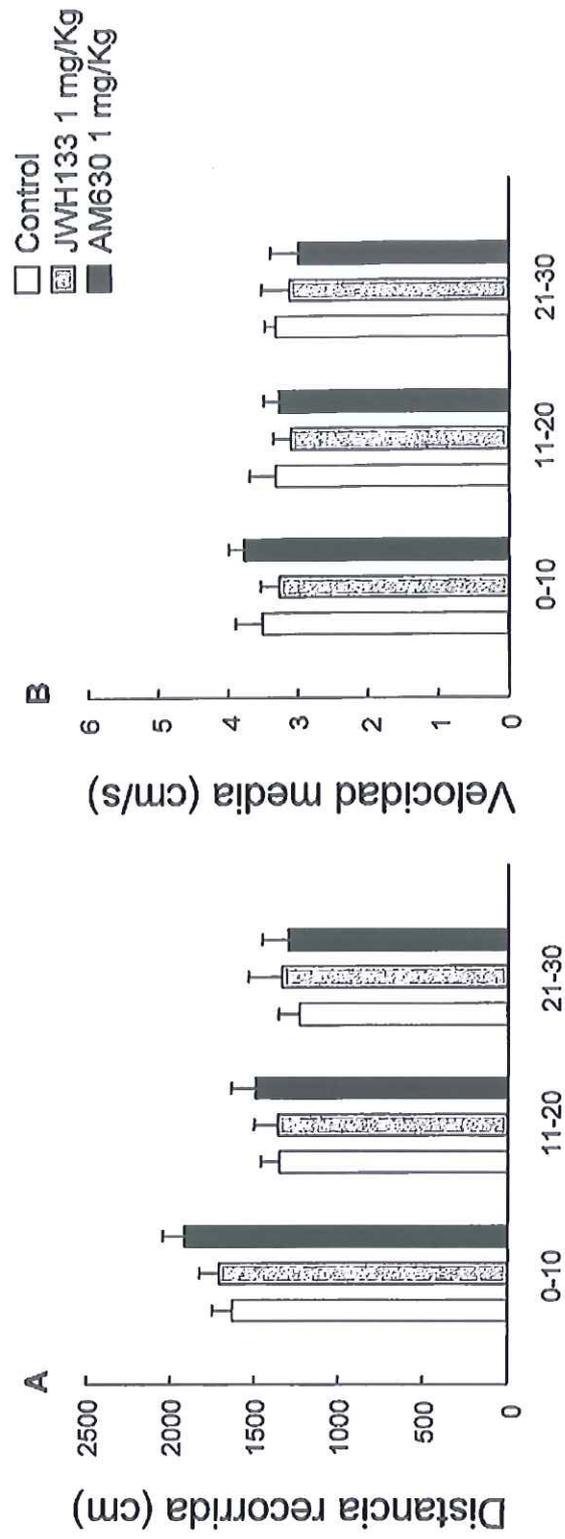


Figura 11

Tablero con agujeros

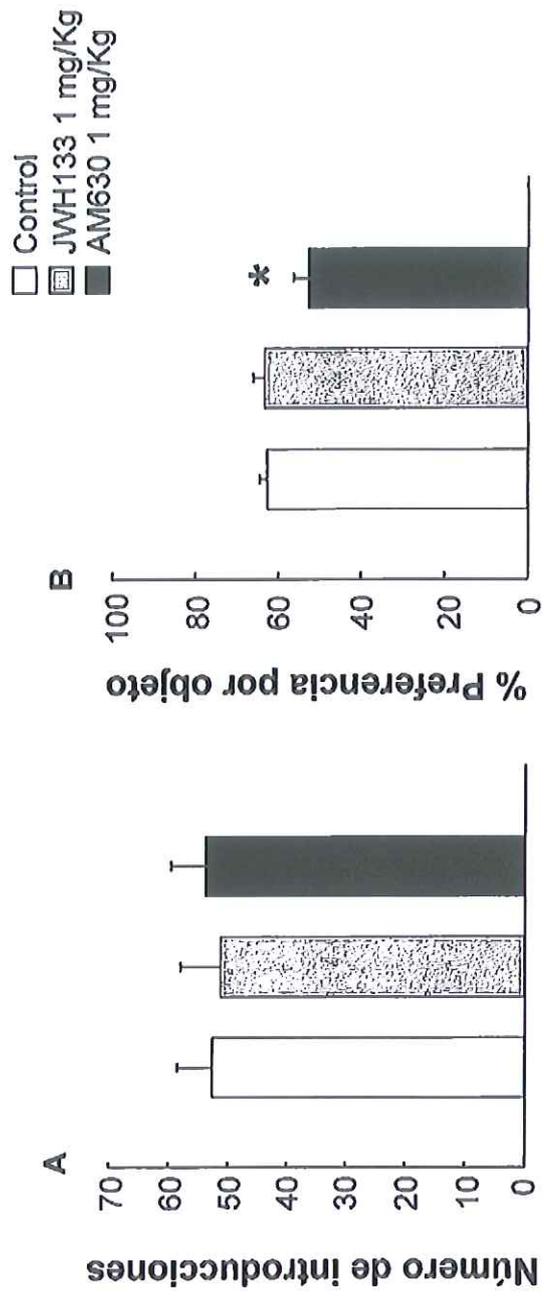


Figura 12

Inhibición prepulso

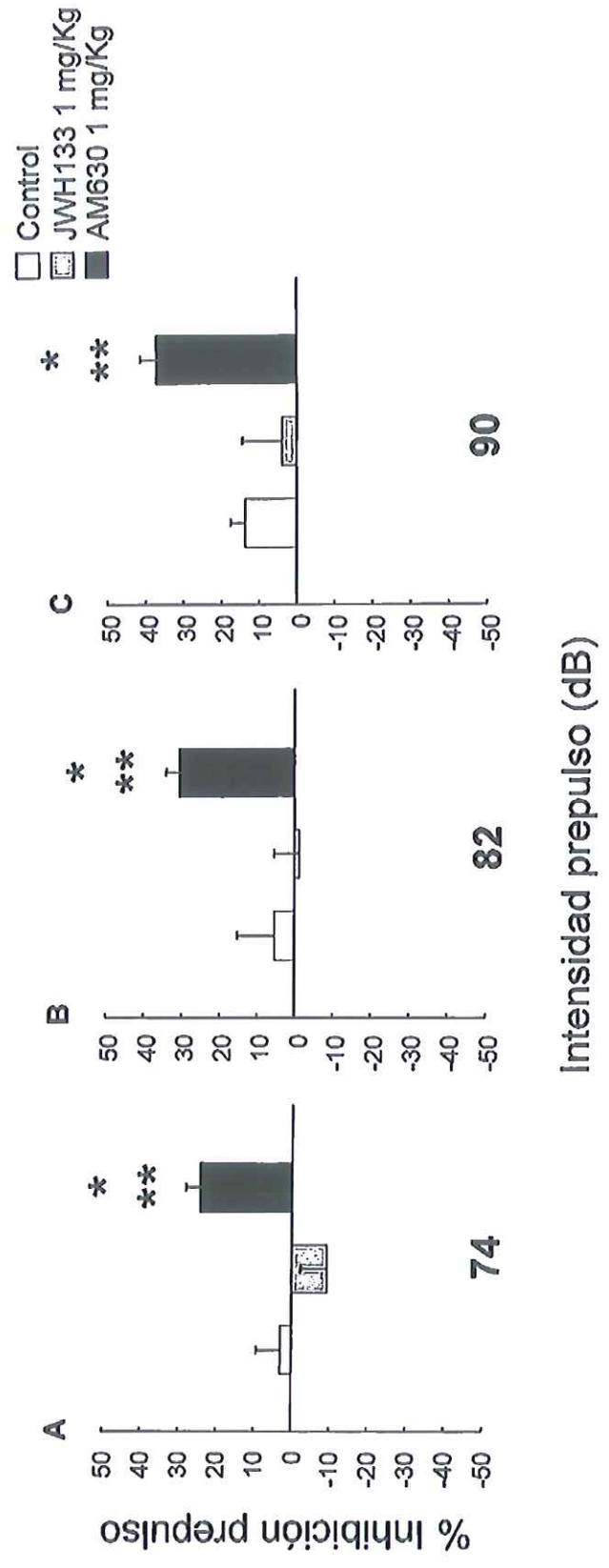


Figura 13

Refuerzo demorado

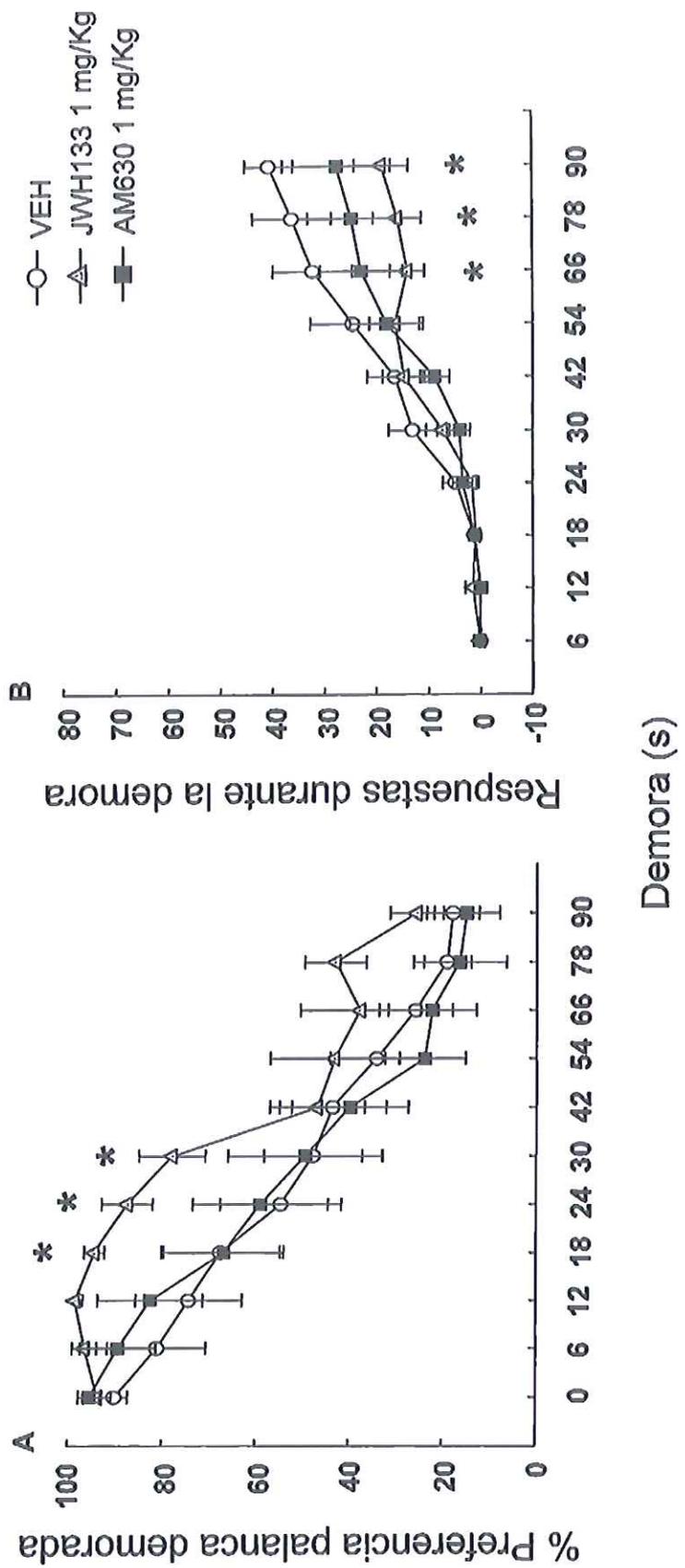


Figura 14

Preferencia de lugar

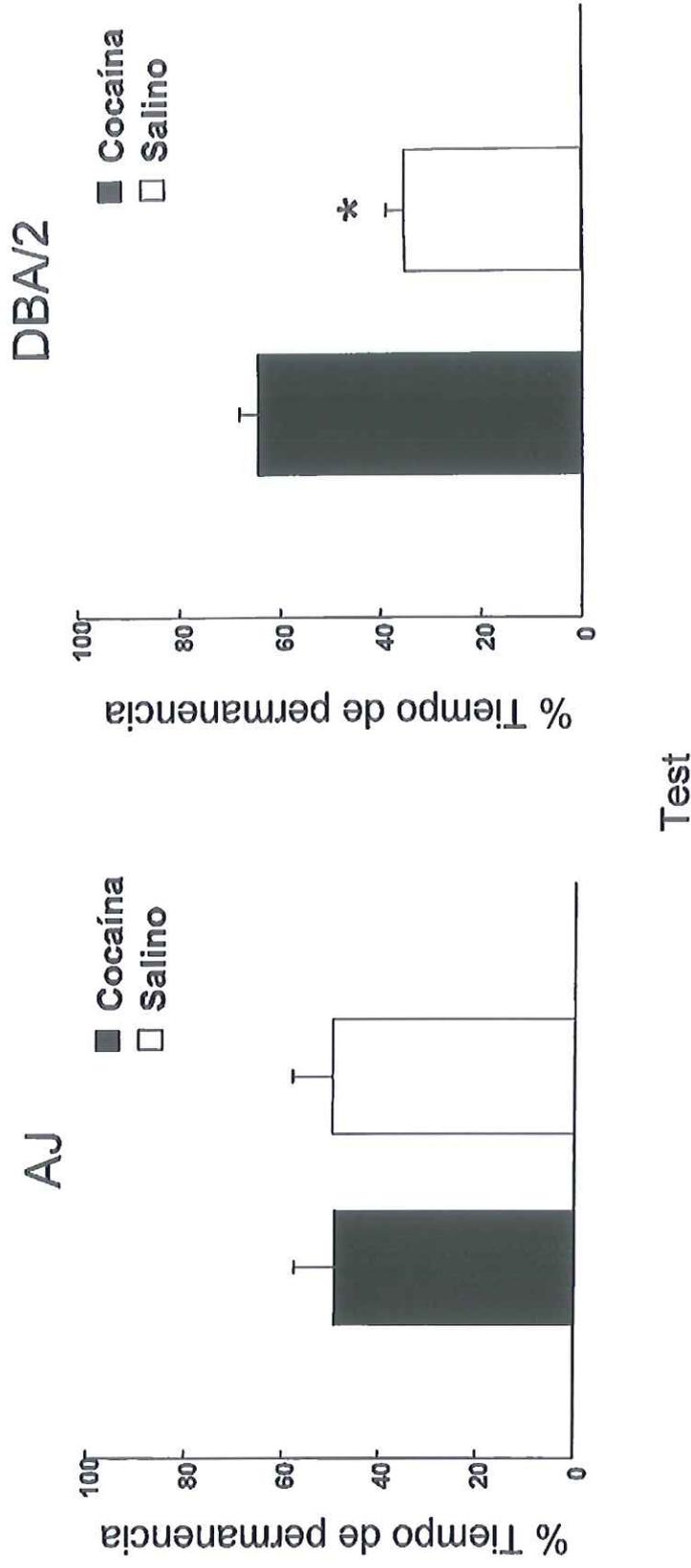


Figura 15

Preferencia de lugar

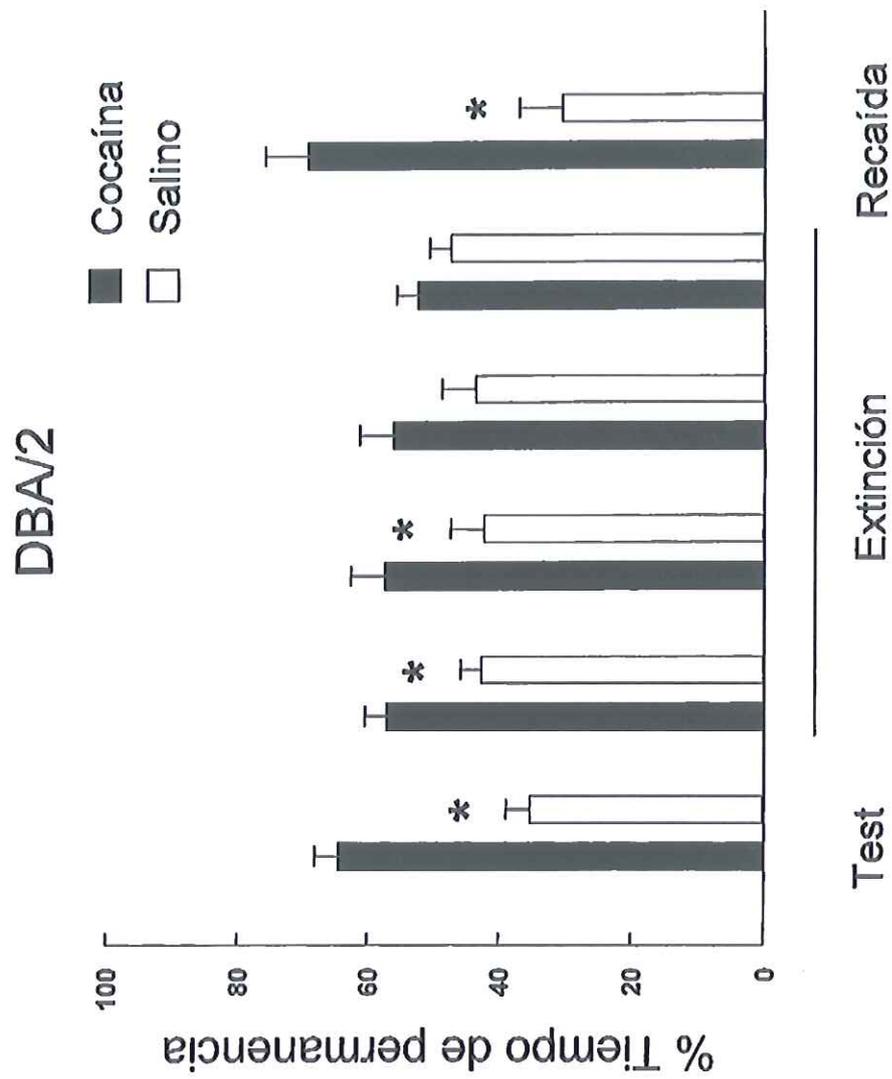


Figura 16

Campo abierto

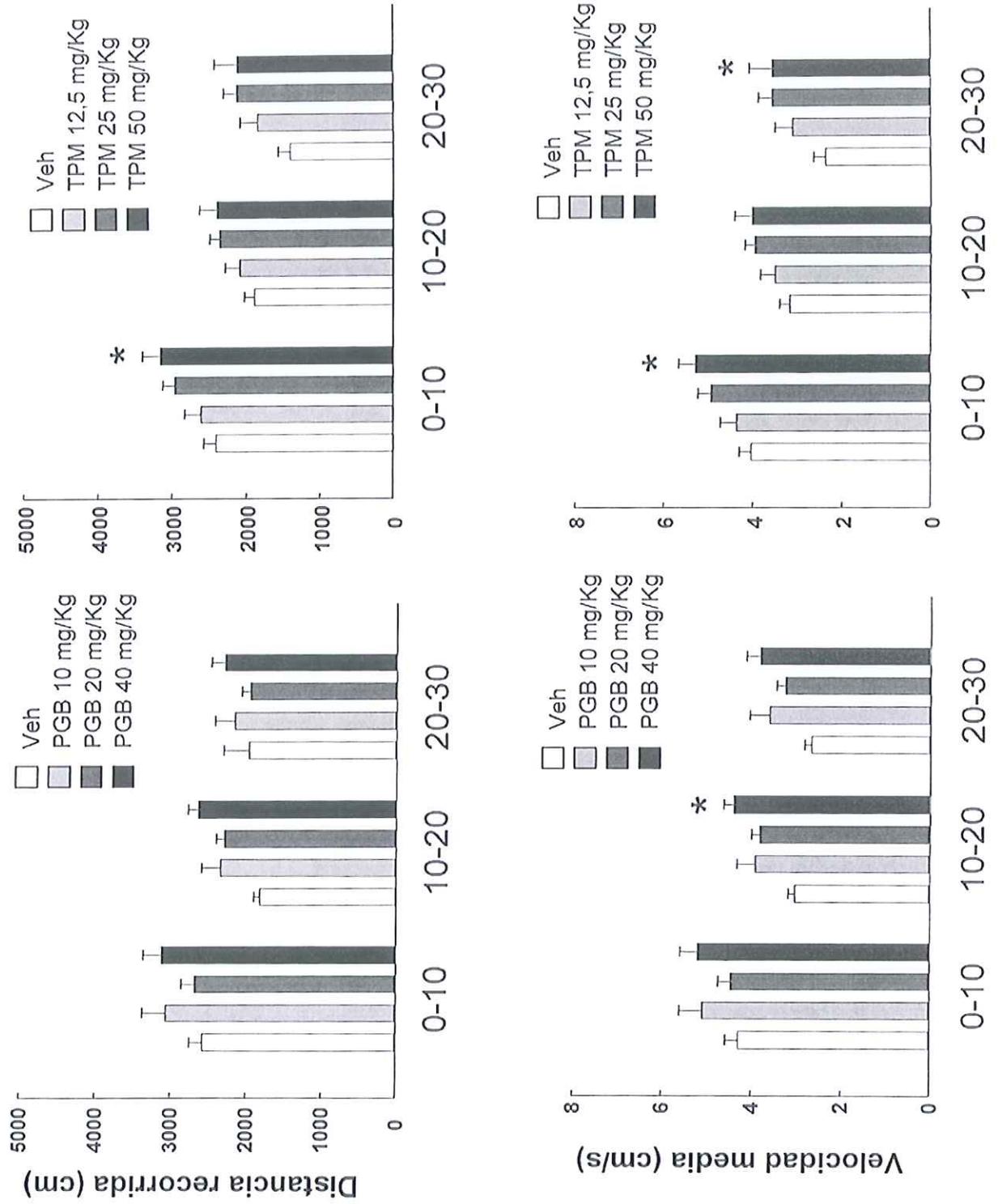


Figura 17

Tablero con agujeros

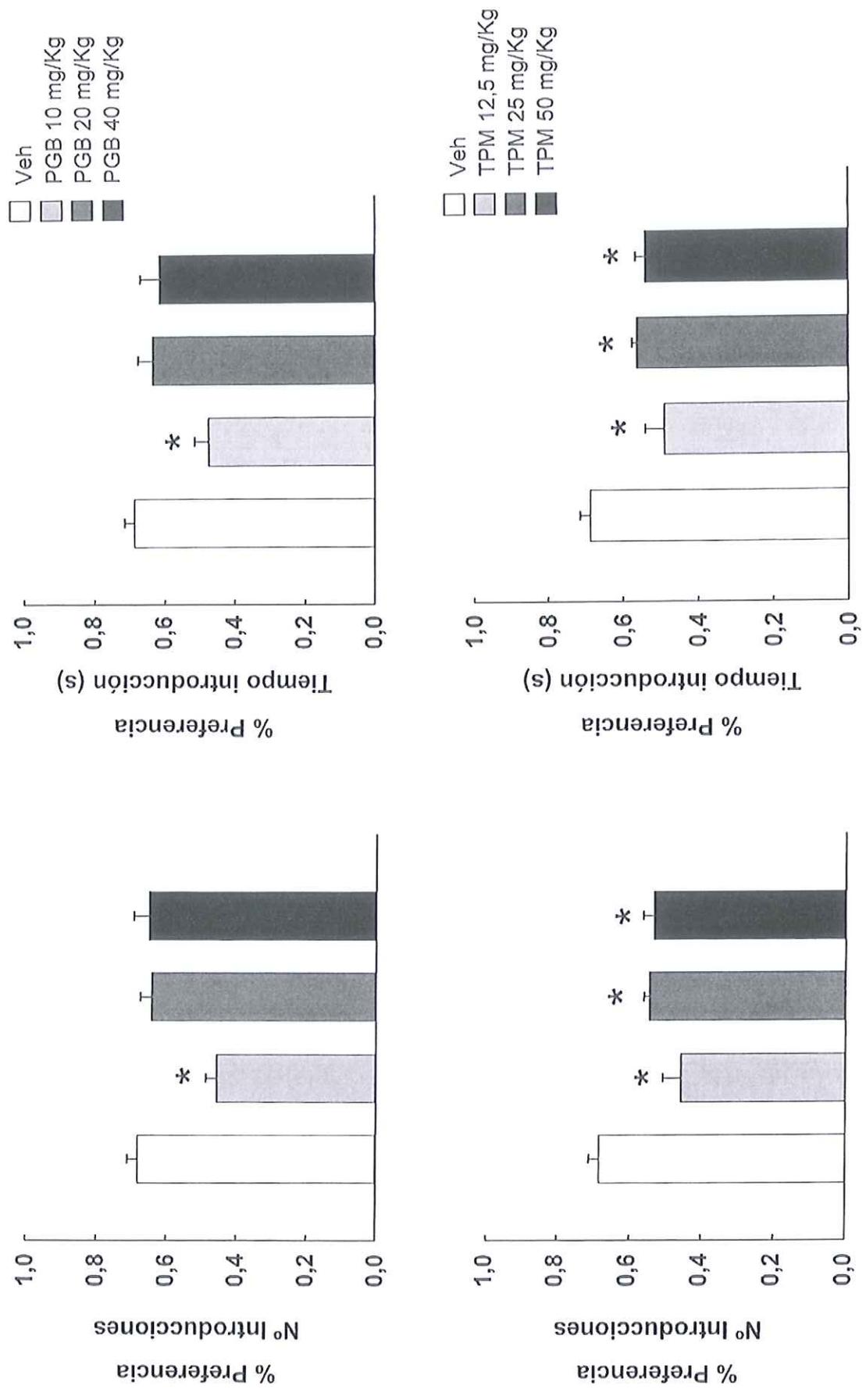
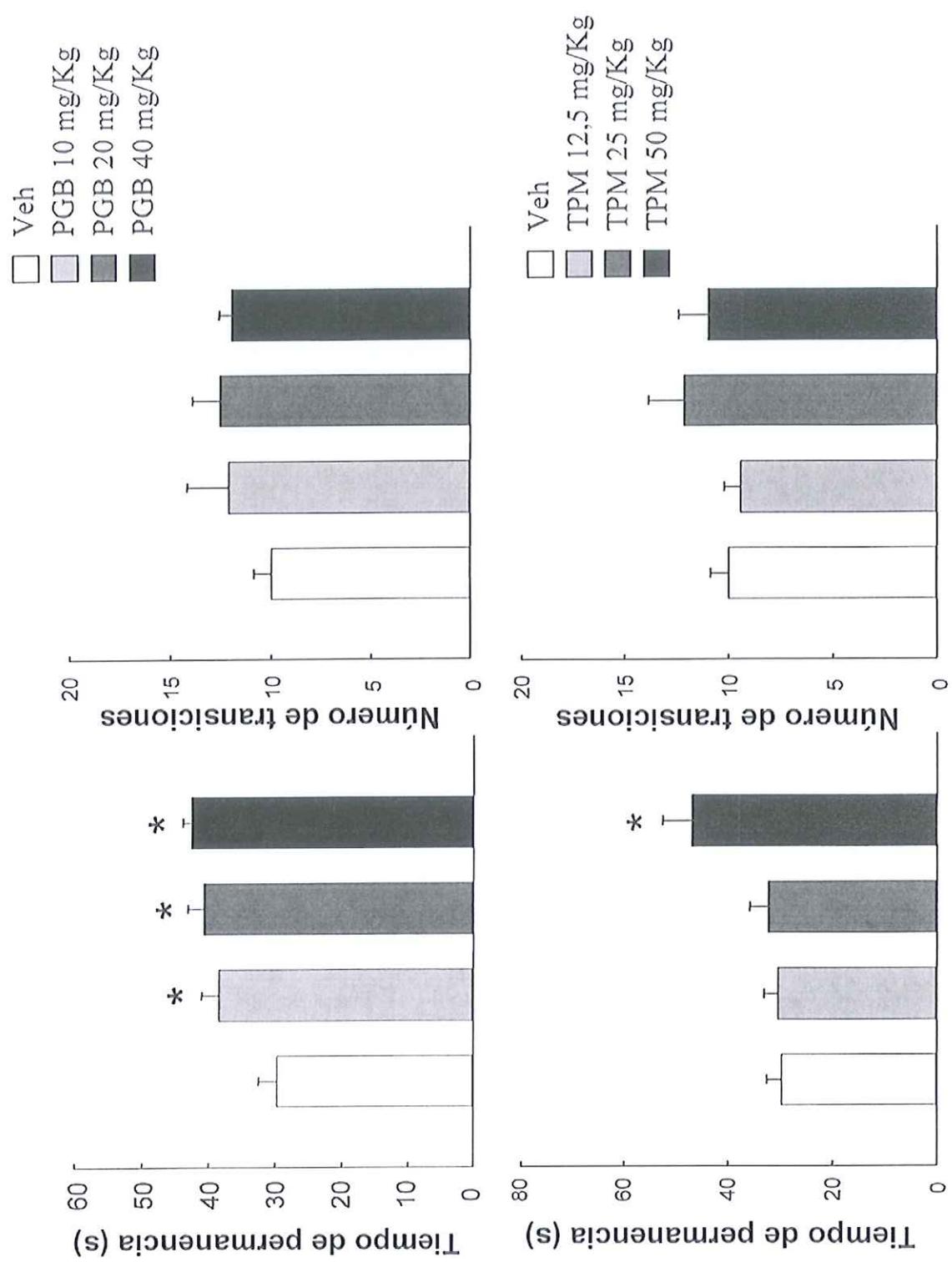


Figura 18

Caja clara-oscuro



Inhibición prepulso

Figura 19

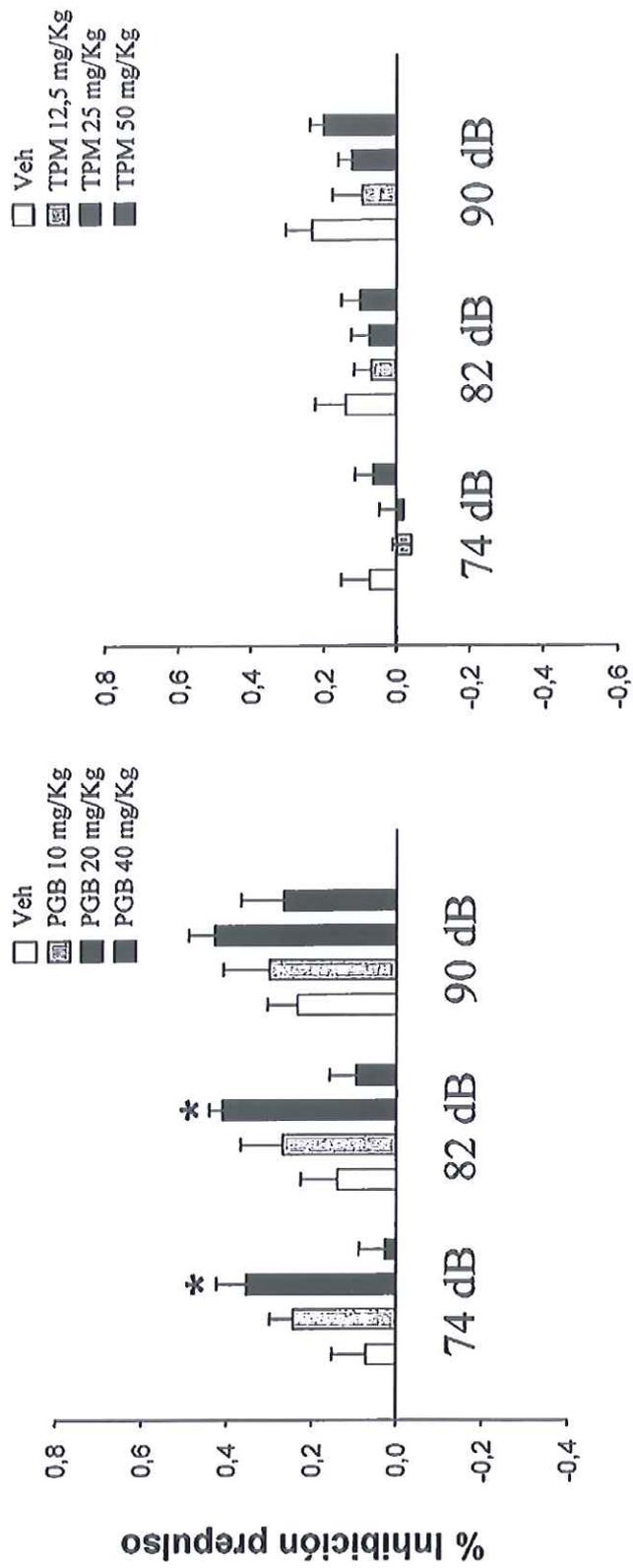
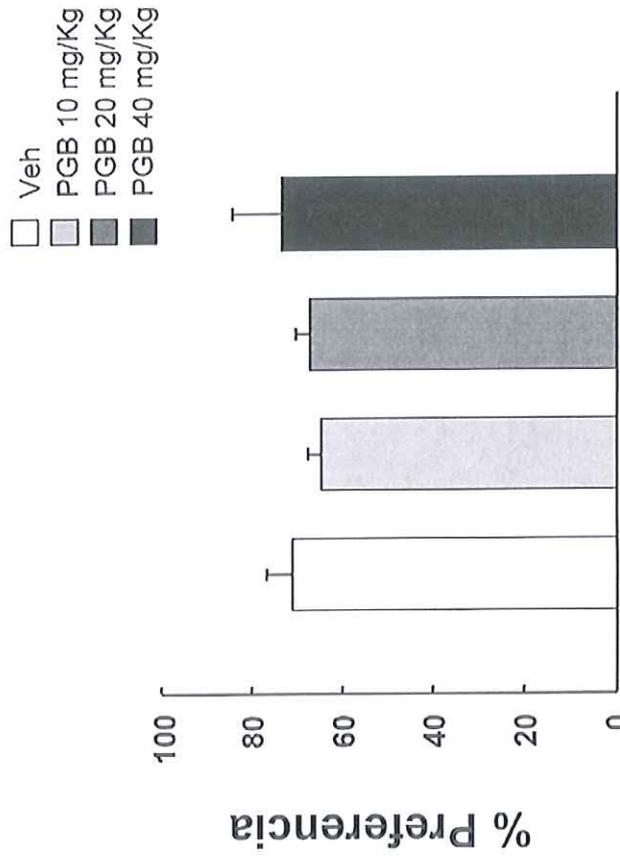
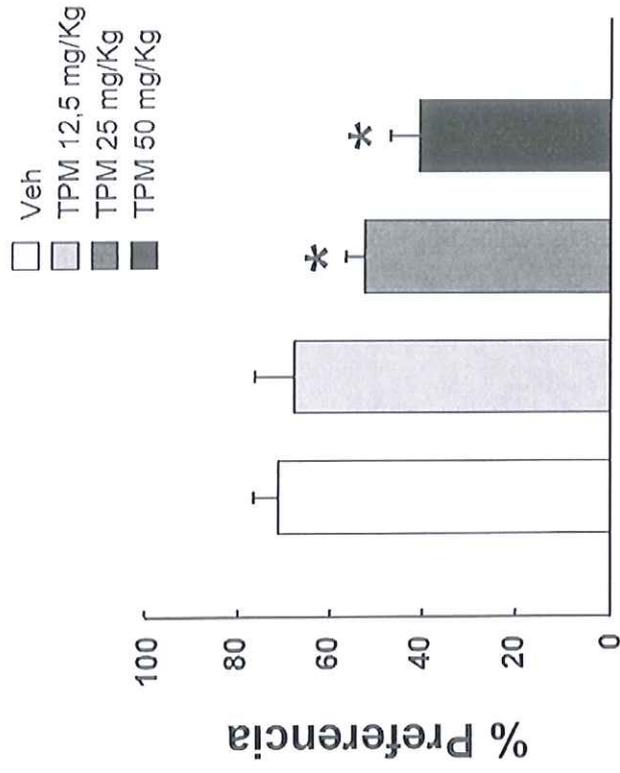


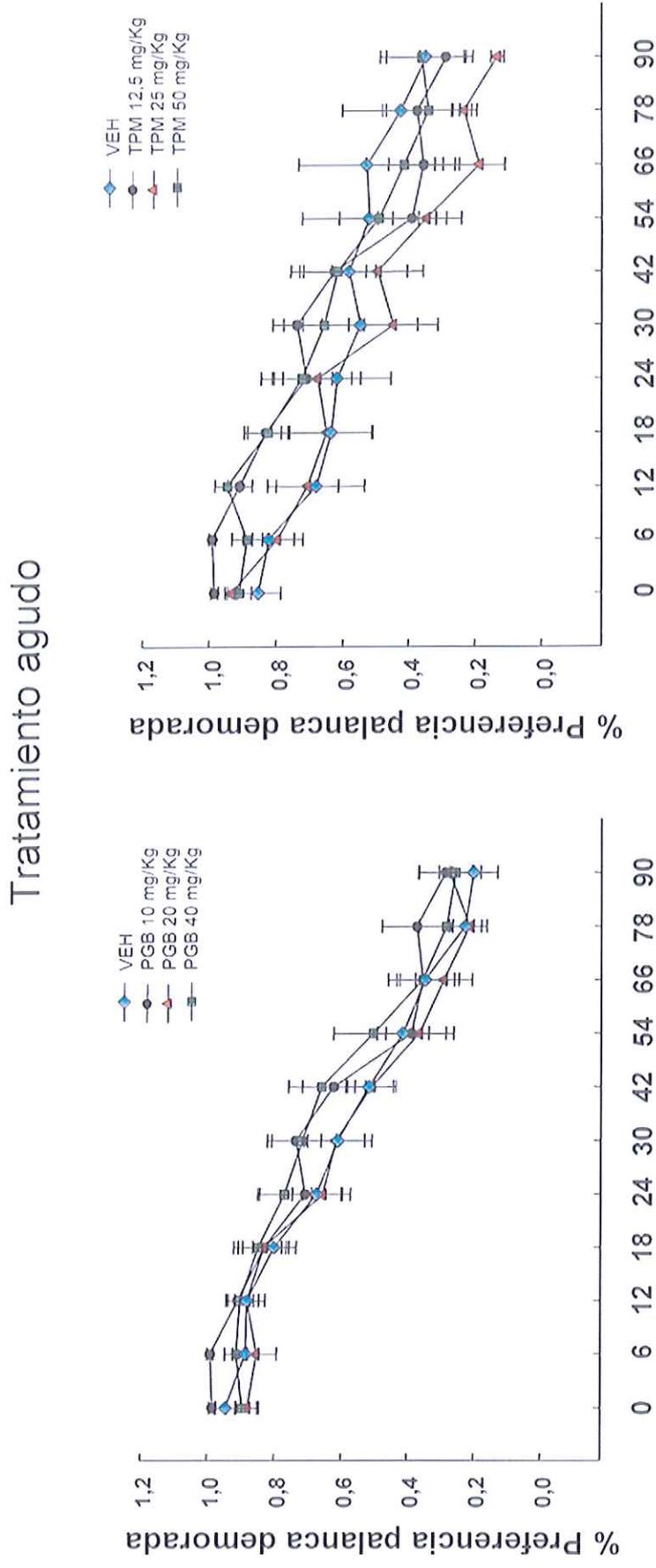
Figura 20

Reconocimiento de objetos



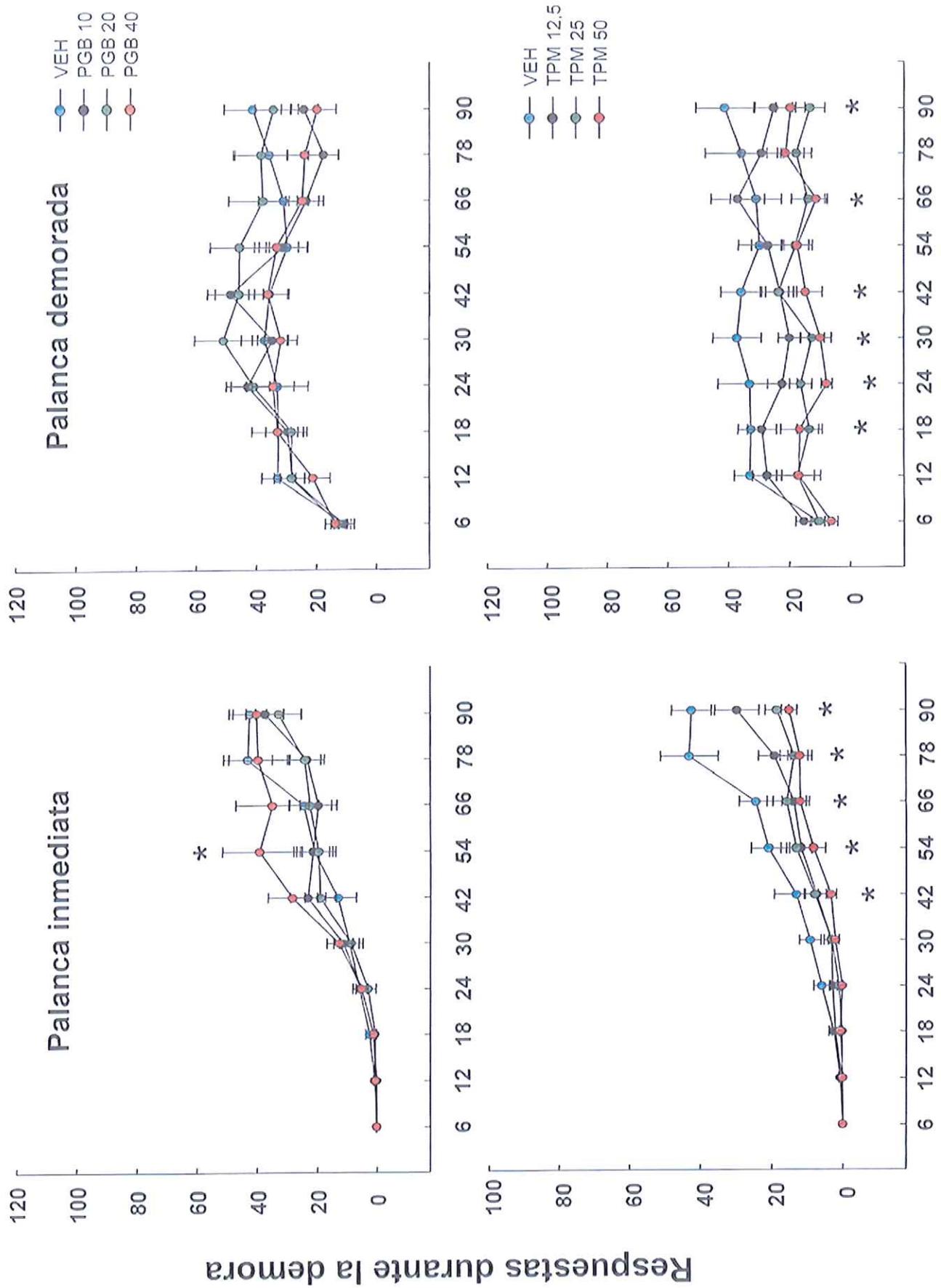
Impulsividad cognitiva

Figura 21



Impulsividad motora

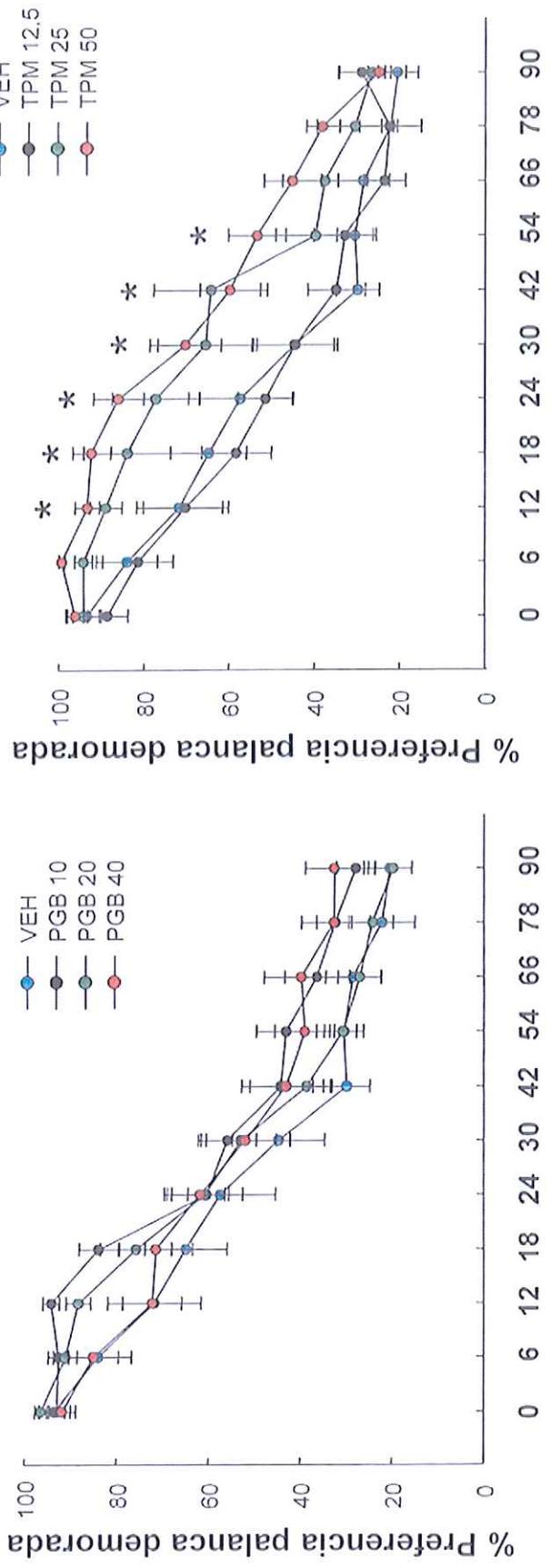
Figura 22



Impulsividad cognitiva

Figura 23

Tratamiento crónico



Impulsividad motora

Figura 24

