



UNIVERSIDAD DE SEVILLA



FACULTAD DE FARMACIA



# SISTEMA DE RECOMPENSA DEL CEREBRO Y NEURONAS DEL PLACER

GONZALO MANTERO SUÁREZ



UNIVERSIDAD DE SEVILLA



FACULTAD DE FARMACIA

# TRABAJO FIN DE GRADO

GRADO EN FARMACIA

TÍTULO: SISTEMA DE RECOMPENSA DEL CEREBRO Y NEURONAS DEL PLACER

NOMBRE: GONZALO MANTERO SUÁREZ

LUGAR Y FECHA DE PRESENTACIÓN: FACULTAD DE FARMACIA, 2-6 JULIO 2018

DEPARTAMENTO DE FISIOLÓGÍA

TUTORA: MARÍA JOSÉ PERAL RUBIO

TIPOLOGÍA DEL PROYECTO: BIBLIOGRÁFICO

## **RESUMEN**

El sistema de recompensa del cerebro es el encargado de mediar la sensación de placer en el organismo. Este sistema se activa frente a estímulos o acciones que generan placer en el individuo. Principalmente, este sistema tiene una función adaptativa, ya que genera placer en el individuo cuando este realiza actividades relacionadas con la supervivencia, tales como comer alimentos deliciosos o mantener relaciones sexuales; aunque también actúa frente a otras acciones gratificantes como jugar a videojuegos, ir de compras o hacer deporte. En muchos casos se activa incluso al pensar en la recompensa que se pretende obtener.

La motivación está muy relacionada con el sistema de recompensa, ya que se encarga de dirigir el comportamiento hacia el cumplimiento de objetivos y la obtención de recompensas. De esta forma, el individuo realizará unas u otras acciones según le acerquen o alejen a dicha recompensa.

Este sistema está compuesto de diversas áreas y estructuras conectadas, entre las cuales destacan fundamentalmente el área ventral tegmental y el núcleo accumbens. El neurotransmisor fundamental que actúa en este sistema es la dopamina, aunque también actúan otros como el GABA y el glutamato. Las neuronas dopaminérgicas son las consideradas como neuronas del placer, y tienen diferentes patrones de disparo, mediante los cuales se obtiene la sensación de recompensa.

El sistema de recompensa también influye sobre la memoria y el aprendizaje, ya que el individuo recuerda y repite las acciones que le generan placer, y evita aquellas que le producen una sensación desagradable.

Además diversas alteraciones en el sistema de recompensa han sido relacionadas con enfermedades tales como la depresión, la esquizofrenia y el trastorno bipolar, así como también con la adicción a diversas drogas, alcohol y juegos monetarios.

**Palabras clave:** recompensa, motivación, placer, dopamina

## **ÍNDICE**

1. Introducción
2. Objetivos de la revisión
3. Metodología
4. Resultados y discusión
  - 4.1. Descubrimiento del Sistema de Recompensa
  - 4.2. La conducta motivada
  - 4.3. El Sistema de Recompensa
  - 4.4. La recompensa o el castigo en el comportamiento, el aprendizaje y la memoria.
  - 4.5. El Sistema de Recompensa en la adicción a drogas
  - 4.6. El Sistema de Recompensa en desórdenes mentales
5. Conclusiones
6. Bibliografía

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

AAAD: L-aminoácido decarboxilasa

DAT: Transportador de dopamina

LDTg: Tegmento latero-dorsal

NAC: Núcleo Accumbens

OFC: Corteza Orbitofrontal

PFC: Corteza Prefrontal

PPTg: Tegmento pedúnculo pontino

TH: Tirosina hidroxilasa

vSub: Subículo Ventral

VTA: Área Ventral Tegmental

## **1.- INTRODUCCIÓN**

El sistema de recompensa está formado un conjunto de estructuras en el cerebro, las cuales son responsables de generar la sensación subjetiva de placer y la obtención de la recompensa. Este sistema tiene el objetivo de conseguir que el individuo quiera repetir una serie de comportamientos para asegurar la supervivencia. Gracias a la sensación placentera que recibimos al realizar acciones tales como mantener relaciones sexuales o comer algo delicioso, buscamos repetirlas y así conseguimos asegurar la supervivencia mediante la reproducción y el consumo de alimentos (Valenzuela, 2016).

Además de activarse ante comportamientos básicos, el sistema de recompensa también actúa en otras acciones que nos hacen sentir bien y nos aportan placer, como es el caso de los videojuegos, los deportes de riesgo o el consumo de ciertas drogas (este sistema está muy ligado a las adicciones, ya que generan placer sobre la persona adicta) (Valenzuela, 2016).

El principal neurotransmisor que actúa en este sistema es la dopamina (aunque también participan otros). El sistema de recompensa también recibe el nombre de sistema mesolímbico dopaminérgico, ya que conecta el mesencéfalo con el sistema límbico, comenzando desde el área ventral tegmental y finalizando en el núcleo accumbens, conectándose con otras estructuras tales como la corteza prefrontal, el hipocampo y la amígdala. Además de las neuronas dopaminérgicas, se pueden observar también neuronas GABAérgicas y glutamatérgicas, que liberan GABA y glutamato respectivamente (Nair-Roberts et al, 2008).

Por tanto, el sistema de recompensa no se encuentra ubicado en una única zona cerebral, sino que está formado por un conjunto de estructuras situadas en diferentes zonas del cerebro e interconectadas entre sí. Las dos estructuras más importantes son el Área Ventral Tegmental (VTA) y el Núcleo Accumbens (NAc), pero participan otras como el hipotálamo, el hipocampo, la amígdala, la corteza prefrontal, el pálido ventral y la glándula pituitaria (Hikosaka et al, 2008) (Figura 1).

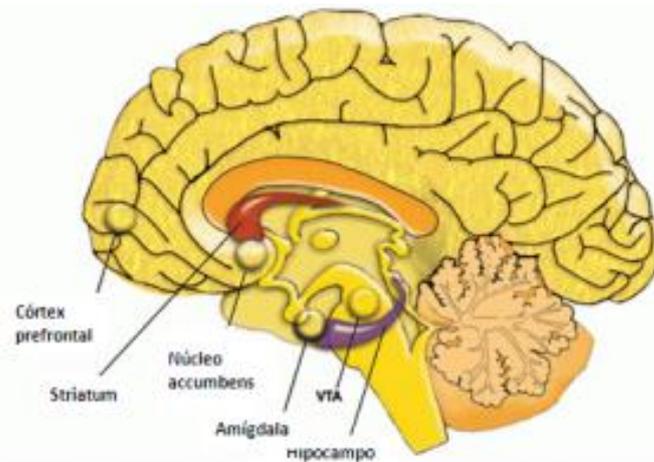


Figura 1: Esquema general de las áreas del sistema de recompensa. Tomado de Braidot, 2017.

El Área Ventral Tegmental (VTA) es un núcleo semicircular que se encuentra a lo largo de la línea media en el mesencéfalo, alberga una población heterogénea de neuronas que contienen múltiples neurotransmisores, entre ellos la dopamina (Oades y Halliday, 1987). El Sistema dopaminérgico del área ventral tegmental ha sido implicado en recompensa de estimulación cerebral, recompensa de alimento, estimulación psicomotora, aprendizaje y formación de memoria (Popescu et al, 2016) y comportamiento dirigido a objetivos (Grace et al, 2007).

Otra zona importante en el sistema de recompensa es el cuerpo estriado. Diversos estudios demuestran que la exposición a estímulos primarios tales como gustos o sonidos agradables, o secundarios como juegos monetarios genera un aumento de la actividad estriatal (Blood y Zatorre, 2001). El cuerpo estriado está compuesto por el estriado dorsal y el estriado ventral. El Estriado Dorsal está formado por la zona dorsal del núcleo caudado y por el núcleo lenticular (que a su vez incluye al globo pálido y a la zona dorsal del putamen). El Estriado Ventral está compuesto fundamentalmente por el bulbo olfatorio y tres núcleos: el núcleo accumbens y la zona ventral de los núcleos caudado y putamen. Entre ellos, el que tiene mayor importancia dentro del sistema de recompensa es el núcleo accumbens (Haber y McFarland, 1999).

El Núcleo Accumbens (NAc) es un núcleo cerebral subcortical, más específicamente se sitúa en la zona donde se encuentran el núcleo caudado, el putamen y el septum. Es uno de los núcleos que configuran los ganglios basales (Salamone et al, 2003).

La observación anatómica del núcleo accumbens nos indica que su función es la de integración límbicomotora. En el núcleo accumbens se distinguen dos zonas (Fernández-Espejo, 2000):

- Corteza o caparazón: presenta conexiones de carácter límbico. Recibe entradas glutamatérgicas del hipocampo y la amígdala, así como dopaminérgicas del área ventral tegmental.
- Centro: presenta conexiones de carácter motor. Recibe aferencias glutamatérgicas de la corteza motora y dopaminérgicas de la sustancia negra, y presenta conexiones GABAérgicas de salida con el pálido ventral.

El proceso de integración límbicomotora se da en la corteza o caparazón, que modifica patrones de actividad motora del centro, a través de la corteza prefrontal, que actúa como enlace entre las dos zonas (O'Donnell y Grace, 1993).

El núcleo accumbens recibe proyecciones del hipotálamo lateral, corteza prefrontal, hipocampo, tronco encefálico, amígdala y área ventral tegmental (Friedman et al, 2002).

El hipotálamo es el componente fundamental del sistema límbico, que es todo el circuito neuronal que controla el comportamiento emocional y los impulsos de las motivaciones. El hipotálamo tiene una posición clave dentro del sistema límbico y a su alrededor se encuentran otras estructuras subcorticales pertenecientes a este sistema, entre ellas los núcleos septales, el área paraolfatoria, los núcleos anteriores del tálamo, ciertas porciones de los ganglios basales, el hipocampo y la amígdala (Hall, 2011) (Figura 2).

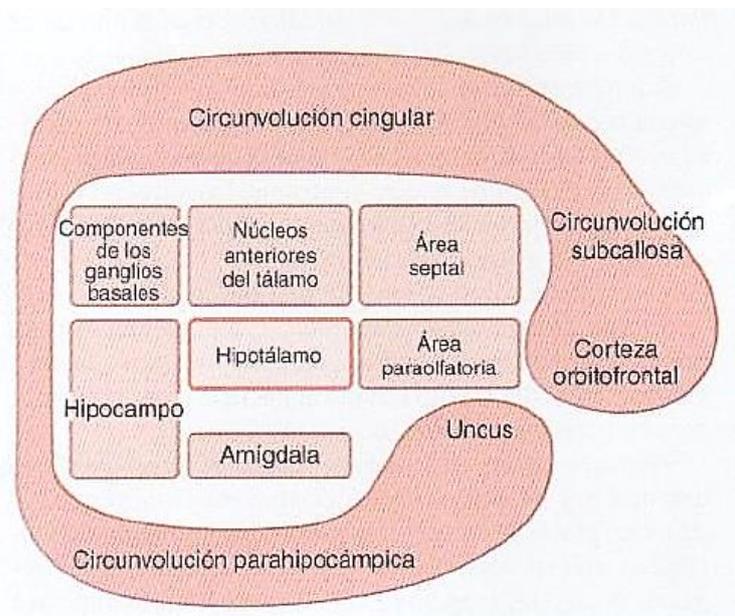


Figura 2: Sistema límbico. Se muestra la posición del hipotálamo en el mismo. Tomada de Hall, 2011.

El hipotálamo lateral es la parte del hipotálamo que principalmente participa del sistema de la recompensa y de la motivación. Los estudios mostraron su importancia en la motivación de acciones básicas como el apareamiento, la comida o la bebida. Además hay evidencias de que lesiones en el hipotálamo lateral producen pérdida de estos comportamientos lo que refleja la importancia de esta zona en la supervivencia (Tyree y de Lecea, 2017).

El hipocampo es una región alargada de la corteza cerebral que se dobla hacia dentro para formar la cara ventral de gran parte del ventrículo lateral. Constituye una región más por la cual las señales sensitivas recibidas tienen la capacidad de poner en marcha reacciones conductuales con diversos propósitos. La estimulación de distintas partes del hipocampo puede dar lugar a casi cualquiera de los diferentes patrones de comportamiento, como el placer, la ira, la pasividad o el impulso sexual excesivo. Además, el hipocampo tiene funciones en el aprendizaje y la memoria. Estudios demuestran que la extirpación del hipocampo provoca la pérdida de memoria a largo plazo. Es un mecanismo neuronal crítico para la toma de decisiones ya que determina la trascendencia de las señales sensitivas recibidas. Si su actividad indica que una información neuronal tiene importancia, es probable que su contenido se memorice. De esta forma, la persona se habitúa a los estímulos indiferentes pero aprende rápidamente cualquier experiencia sensitiva que genere placer o dolor. Se ha propuesto que el mecanismo que motiva este proceso es que el hipocampo participa de la traducción de la memoria a corto plazo en memoria a largo plazo (Hall, 2011).

La amígdala es una estructura límbica constituida por múltiples núcleos pequeños y situados por debajo de la corteza cerebral en el polo anteromedial de cada lóbulo temporal. La estimulación de diversos grupos amigdalinos es capaz de dar patrones de cólera, huida, castigo, dolor intenso y miedo. La activación de otros núcleos genera reacciones de recompensa y placer. La excitación de otras zonas de la amígdala puede provocar diversas actividades sexuales como erección, movimientos de cópula, eyaculación, ovulación, actividad uterina y parto prematuro. La extirpación de la amígdala en animales genera pérdida de temor (se vuelve manso), curiosidad por todo, olvido con rapidez, tendencia a llevarse cualquier cosa a la boca e impulso sexual muy fuerte (Hall, 2011).

La amígdala desempeña una función clave en la codificación emocional de los estímulos ambientales y en el procesamiento de la recompensa, mediante interacciones con el estriado ventral para asociaciones estímulo-recompensa. Estas conexiones terminan más particularmente en el núcleo accumbens, pero se extienden a lo largo de gran parte del estriado ventral (Ramirez y Savage, 2007).

Aunque se ha considerado a la amígdala implicada de forma prominente en el aprendizaje del miedo en determinados estudios, otros estudios sobre la amígdala y el procesamiento de recompensas muestran una activación de la misma (McClure et al, 2004), sobre todo en contextos que implican un castigo potencial (Zald, 2003). Al controlar su excitación, la comparación de la respuesta de la amígdala en estímulos gratificantes versus castigadores no revela diferencias significativas. Por ello, los investigadores han determinado que la señal de la amígdala responde más a la estimulación de la misma, que al valor positivo (gratificante) o negativo (castigador) de dicha estimulación (Anderson et al, 2003).

En general, parece que la amígdala es un área encargada de aportar conocimiento para el comportamiento, que opera a un nivel semiconsciente. También parece remitir al sistema límbico cuál es el estado actual de la persona en relación con el medio que lo rodea y con sus pensamientos. A partir de esta información, la amígdala prepara la respuesta de comportamiento adecuada de esa persona para cada ocasión (Hall, 2011).

La corteza prefrontal (PFC) también participa del sistema de recompensa. Aunque las neuronas presentes a lo largo de la corteza cerebral disparan en respuesta a estímulos gratificantes, las principales áreas corticales asociadas con la recompensa son la corteza cingulada anterior y la corteza orbitofrontal, aunque de las dos la que tiene mayor importancia en este sistema es la corteza orbitofrontal (Padoa-Schioppa y Assad, 2006). Diversos estudios indican que la corteza orbitofrontal (OFC) se activa frente a recompensas sensoriales y abstractas (Ej: dinero). También se activa frente a los castigos, generando la inhibición de diversas respuestas motoras. Las recompensas suelen activar regiones centrales de la corteza orbitofrontal, y los castigos activan regiones más laterales (Haber y Knutson, 2010).

El pálido ventral es una estructura que se encuentra dentro del globo pálido, y recibe eferencias del estriado ventral. Proyecta fibras mielínicas a los núcleos dorsal y dorso-medial del tálamo. El pálido ventral participa durante el aprendizaje y los comportamientos de recompensa-incentivo. Es un área muy estudiada en relación a las conductas adictivas, al igual que el estriado ventral (Smith y Berridge, 2007).

La glándula pituitaria o hipófisis es una glándula endocrina encargada del control de las funciones de otras glándulas. El hipotálamo se encuentra justo encima de la hipófisis y determina que hormonas libera esta. Esta glándula tiene la capacidad de provocar la liberación de beta-endorfinas y oxitocina, que generan alivio del dolor y regula las emociones (Hall, 2011).

Estudios recientes han revelado nuevas evidencias sobre el funcionamiento del sistema de recompensa y de las neuronas implicadas en el mismo. Por ello, se ha realizado esta revisión bibliográfica, que pretende cumplir una serie de objetivos que se exponen a continuación.

## **2.- OBJETIVOS**

El objetivo principal de esta revisión bibliográfica es conocer los últimos avances en el funcionamiento del sistema de recompensa. Para ello nos proponemos:

- Recopilar información sobre las diferentes regiones cerebrales del sistema de recompensa y cómo trabajan juntas para evaluar los estímulos ambientales y transformar esa información en acciones.
- Entender la función de la motivación en el sistema de recompensa.
- Identificar cuáles son las neuronas del placer y los mecanismos mediante los cuales dichas neuronas logran la sensación de placer o recompensa.
- Comprender la función del sistema de recompensa en el aprendizaje y la memoria.
- Mostrar las posibles relaciones entre el sistema de recompensa y diversas enfermedades o desórdenes de la conducta, así como su relación con diversas adicciones.

## **3.- METODOLOGIA**

Para este trabajo se han consultado diversas fuentes bibliográficas: libros de texto de Fisiología y Anatomía humana, Artículos científicos y Páginas Webs.

Respecto a los artículos científicos se han utilizado principalmente artículos originales, donde se describieron por primera vez los mecanismos, las áreas y vías implicadas, y la función de las mismas, pero también revisiones publicadas en los últimos 5-10 años. La búsqueda de artículos se ha realizado a través de la Biblioteca Nacional de Medicina de Estados Unidos llamada NCBI (The National Center for Biotechnology Information) en la base de datos PubMed (permite la búsqueda de libre acceso de resúmenes de artículos de investigación biomédica) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pumed>).

Las palabras clave, o combinaciones de estas, que se han utilizado, en inglés son: “reward”, “pleasure”, “motivation”, “behavior”, “hypothalamus”, “dopamine”, “nucleus accumbens”, “ventral tegmental area”, “learning”, “drugs”, “addiction”, “anhedonia”.

#### **4.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

##### **4.1.- DESCUBRIMIENTO DEL SISTEMA DE RECOMPENSA**

En 1954, James Olds y Peter Milner realizaron un estudio sobre el control del sueño-vigilia y su relación con el área reticular del mesencéfalo. Para ello intentaron estimular dicha zona en el cerebro de una rata mediante unos electrodos, pero accidentalmente se equivocaron y colocaron los electrodos en el septum. La rata se colocó en una caja, y se le dio a cada esquina de la caja una letra (A, B, C y D). Cuando la rata se acercaba a la esquina A, se le estimulaba mediante un choque eléctrico. Al cabo de varios choques eléctricos, la rata volvía muy frecuentemente a esta misma esquina buscando una nueva estimulación. Además comprobaron que si la estimulación se realizaba al acercarse a otra esquina, el resultado era el mismo, la rata se acercaba a esta nueva esquina (Olds y Milner, 1954).

Olds continuó investigando, y diseñó una caja en cuyo interior había una palanca. Dicha palanca se conectaba mediante un electrodo al septum de la rata, y cuando era presionada se generaba la estimulación de esta zona (Figura 3). El resultado fue que la rata llegaba a presionar unas 7000 veces la palanca buscando la autoestimulación. En experimentos posteriores se descubrió que las ratas preferían estimularse antes que realizar otras actividades tales como comer, beber, aparearse o cuidar de las crías. No paraban de presionar la palanca hasta que desfallecían exhaustas (Olds 1958).

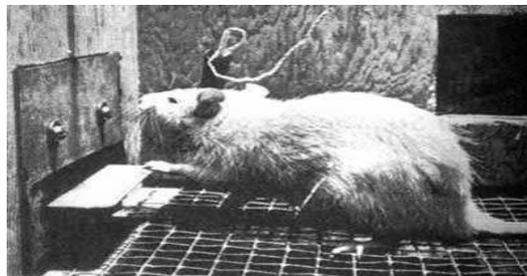


Figura 3: Imagen del experimento original de Olds y Milner, 1958.

Posteriormente, se realizaron estudios experimentales en monos de una forma similar a los descritos en ratas para la búsqueda de las zonas cerebrales que participaban de los mecanismos de recompensa y castigo. Mediante una palanca, los monos eran capaces de autoestimularse. Al igual que en ratas, los monos apretaron la palanca una y otra vez, a veces hasta cientos o incluso miles de veces por hora. Además cuando se les daba la oportunidad de elegir entre estimular el centro de recompensa o comer un alimento delicioso, se decantaron por la estimulación eléctrica. Cuando la estimulación se realizaba sobre los “centros del castigo” aparecían miedo, terror, desagrado, dolor y hasta enfermedad, y el animal aprendía de forma rápida a desconectar esta palanca (Hall, 2011).

Tras estos estudios con animales, se comenzó a experimentar también con humanos. En 1972, el doctor Robert Galbraith Heath realizó un estudio por el cual pretendió la iniciación de conducta heterosexual en un hombre homosexual. Para ello, se implantaron electrodos en un paciente psiquiátrico homosexual de la misma forma que se había realizado anteriormente en ratas y monos. El objetivo era lograr una asociación del placer con imágenes eróticas de mujeres que se le mostraban al paciente durante la estimulación eléctrica de la región septal, buscando provocar la aparición de conducta heterosexual en el paciente. Durante el experimento se logró obtener una conducta heterosexual en el paciente mediante la estimulación, pero al finalizar dicho estudio no se pudo observar la permanencia en el tiempo de la conducta por falta de seguimiento a largo plazo del paciente después del estudio (Figura 4) (Moan y Heath, 1972).



Figura 4: Imagen del experimento original de Moan y Heath, 1972.

En resumen, el “centro de la recompensa” del cerebro fue descubierto por casualidad en 1954 por Olds y Milner, que demostraron que las ratas buscaban la autoestimulación eléctrica de una zona cerebral determinada. Posteriormente, se realizaron experimentos en monos y humanos que demostraron la asociación entre dichas zonas con la sensación de placer. Todo ello condujo a la idea de que hay un circuito de recompensa identificable anatómicamente.

#### **4.2.- LA CONDUCTA MOTIVADA**

La motivación cumple un papel imprescindible en el sistema de recompensa. Antes de disfrutar de la recompensa, el individuo debe sentirse motivado a realizar acciones que tienen como finalidad la obtención de la misma.

##### **¿Qué es la motivación?**

La motivación es un proceso interno que mueve a la persona a realizar unas u otras conductas según los deseos o necesidades que tenga. Es la causa que genera el comportamiento tanto el inicio de una actividad como en el cambio de la misma. Está muy estrechamente ligada a la supervivencia, ya que tiene un papel fundamental en la toma de decisiones, y nos ayuda a adaptarnos y responder al entorno. El fin último de la motivación está en la obtención de una recompensa, y el individuo tomará unas u otras decisiones según le acerquen o le alejen a la recompensa que desea obtener y hacia la cual se siente motivado. La motivación se encuentra presente en las elecciones que toma el individuo diariamente respecto a la comida, el trabajo, la preferencia sexual, etc. La motivación por tanto se puede definir como la activación y dirección del comportamiento de un animal hacia una recompensa u objetivo determinado, dándole al animal la energía y el impulso necesarios para superar los costes físicos involucrados (escalar, pelear, cazar) así como dirigir la concentración del animal hacia la actividad que es realmente relevante sobre otras actividades posibles (alimentación, bebida). La motivación que mueve al individuo hacia la obtención de una recompensa será mayor cuanto mayor sea la necesidad del organismo. La iniciación de una conducta determinada para cubrir una necesidad recibe el nombre de conducta motivada, y podemos inferir cuanta motivación tiene un individuo a partir de la cantidad de trabajo que realiza para alcanzar su objetivo (Tyree y de Lecea, 2017).

### ¿Qué zonas del cerebro están implicadas en la conducta motivada?

Nuestro cerebro contiene múltiples áreas implicadas en la conducta motivada hacia comportamientos básicos tales como las relaciones sexuales, la ingestión de alimentos o la ingestión de líquidos; pero el más importantes es el hipotálamo y sus extensiones al tallo cerebral (Swanson, 2000). El hipotálamo se proyecta de forma amplia a estructuras límbicas del cerebro y a generadores de patrones motores del tallo cerebral (Kelley, 2004).

Estudios diversos han demostrado que el hipotálamo se activa generando motivación en sujetos sanos frente a diversos estímulos tales como imágenes de contenido sexual (Mouras et al, 2003) y estímulos relacionados con alimentos (Cornier et al, 2007). Además, el hipotálamo muestra una activación mayor frente a alimentos hipercalóricos que frente a alimentos hipocalóricos, lo que sugiere que está involucrado también en la determinación de la relevancia de los diferentes estímulos (Killgore et al, 2003).

Los estímulos evolutivamente relevantes (tales como los alimentos, la bebida o las relaciones sexuales) son más capaces que otros tipos de estímulos de generar una conducta motivada. El hipotálamo reacciona rápidamente a este tipo de estímulos, generando un aumento de la atención y de la motivación (Nager et al, 2011).

El hipotálamo está conectado a diversas zonas del tallo cerebral, entre ellas el locus coeruleus (Gao y Horvath, 2007), cuya actividad noradrenérgica media la positividad con la que el individuo afronta las acciones (Nieuwenhuis et al, 2005). Esta podría ser la vía por la que el hipotálamo genera un mayor o menor aumento de la atención y la positividad frente a los diversos estímulos (Nager et al, 2011).

Además, el hipotálamo está involucrado en la regulación de la ingesta de energía y el comportamiento alimentario (Kelley, 2004). Las lesiones de esta zona pueden generar por tanto hiper o hipofagia. Diversos estudios sugieren que el hipotálamo ventromedial actúa en la saciedad, y el hipotálamo lateral cumple una función secundaria como centro del hambre. Recientemente se ha demostrado también que la respuesta del hipotálamo frente a alimentos hipercalóricos se redujo enormemente después de que los pacientes fueran sobrealimentados (Cornier et al, 2007).

Estudios recientes muestran que otra región implicada en la motivación es el área ventral tegmental. Teniendo en cuenta que las dos facetas más importantes del comportamiento orientado a objetivos son la iniciación y dirección de la conducta, algunos investigadores opinan que el hipotálamo lateral desencadena el componente de inicio o impulso de la

motivación, y el área ventral tegmental desempeña el papel de dirigir dicha motivación hacia los objetivos dentro del entorno del individuo, cambiando el enfoque de la motivación a medida que cambian las recompensas dentro del entorno. La activación del hipotálamo lateral generaría un aumento en la energía del individuo para alcanzar un comportamiento, y el área ventral tegmental dirige esa energía a un determinado objetivo (Tyree y De Lecea, 2017).

### **4.3.- SISTEMA DE RECOMPENSA**

Tras los experimentos que realizaron Olds y Milner (1954) en ratas, se realizaron diversos estudios para relacionar la estimulación que se producía en las ratas con las vías del cerebro responsables de inducir la recompensa. El resultado de dichos estudios fue que la mayoría de las regiones que originaban la autoestimulación se disponían en la trayectoria de los axones dopaminérgicos que se originan en el área tegmental ventral (VTA) y se proyectan hacia el núcleo accumbens y la corteza prefrontal, lo que corresponde al sistema dopaminérgico mesolímbico (Figura 5) (Bear et al, 2008).

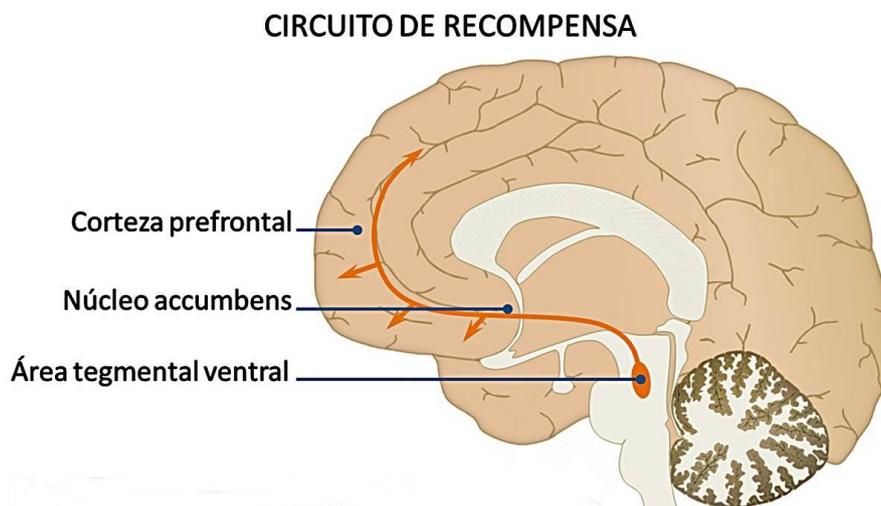


Figura 5: Vía dopaminérgica mesocorticolímbica. Tomada de Bear et al, 2008.

Otros estudios apoyaron esta teoría. La utilización de fármacos bloqueadores de los receptores dopaminérgicos, reducen la autoestimulación, por lo que los animales se autoestimulan para conseguir la liberación de dopamina en el cerebro. Estos estudios consistían en que una rata hambrienta presionara una palanca para recibir una porción de alimento, y esta respuesta se atenuaba en gran medida mediante antagonistas del receptor de dopamina. Por otro lado, se

descubrió también que los animales presionaban la palanca para recibir una inyección de anfetaminas, que genera un aumento de la liberación de dopamina a nivel cerebral. Este incremento de dopamina a nivel estriatal puede relacionarse con una experiencia afectiva positiva y estimulante (Drevets et al, 2001). El consumo de alcohol y de cocaína también aumenta la liberación de dopamina (Cox et al, 2009). Además, acciones tales como jugar a videojuegos y apostar también aumentan la liberación de dopamina (Zald et al, 2004).

### ¿Qué es el “sistema de recompensa”?

El sistema de recompensa es el conjunto de vías neuronales que permiten el flujo de información entre las estructuras involucradas en el procesamiento de las recompensas. Las neuronas dopaminérgicas del área ventral tegmental modulan el flujo de información a través de proyecciones al núcleo accumbens, la amígdala, el hipocampo, la corteza prefrontal y el pálido ventral. Cada uno de estos sistemas tiene proyecciones superpuestas al Núcleo Accumbens, donde todo se integra bajo la influencia moduladora de la dopamina (Figura 6) (Grace et al, 2007).

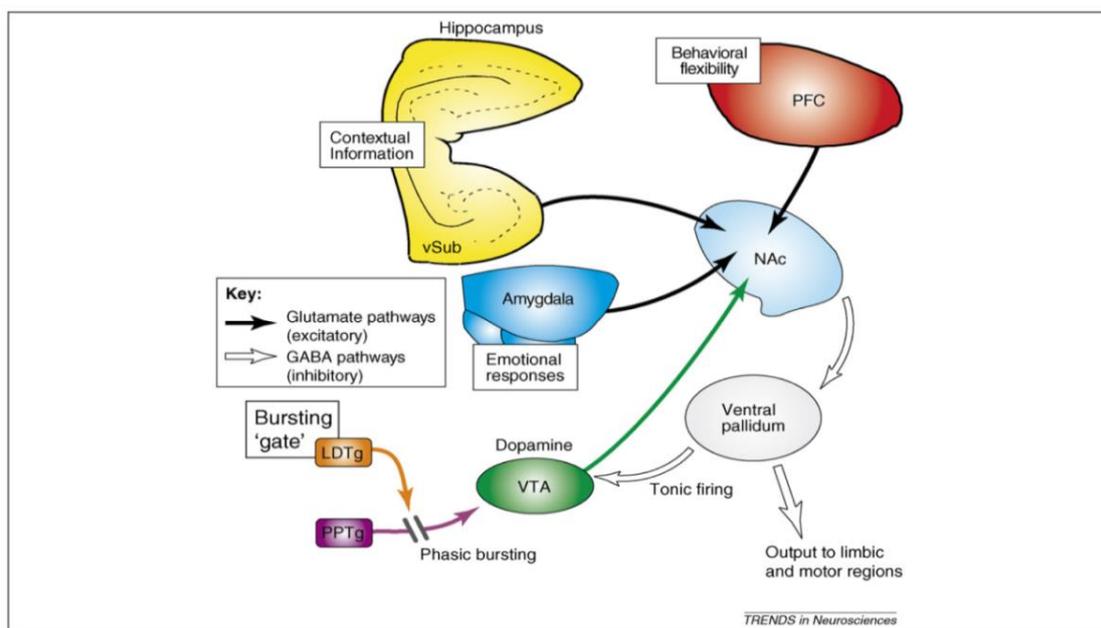


Figura 6: Esquema del sistema de recompensa e interconexión entre las diferentes zonas.

Tomada de Grace et al, 2007.

El área tegmental ventral libera dopamina durante la expectativa y el logro de la recompensa. Los axones de las neuronas dopaminérgicas presentes en esta zona han sido estudiados recientemente. Estos estudios muestran que dichas neuronas tienen una gran diversidad anatómica. Presentan ramificaciones que les permiten canalizar la información simultáneamente a múltiples áreas implicadas del sistema de recompensa. Por tanto las neuronas dopaminérgicas del área ventral tegmental se diferencian entre sí en función de las ramificaciones que presenten y de la longitud de las mismas (Aransay et al, 2015).

### ¿Cuáles son las neuronas del placer?

Dentro de estas áreas implicadas en la recompensa podemos encontrar principalmente neuronas dopaminérgicas, GABAérgicas y glutamatérgicas. Las neuronas dopaminérgicas (del sistema dopaminérgico mesocorticolímbico) son las más importantes y las que se encargan fundamentalmente de mediar la recompensa en estos centros, por lo que son las que podría considerarse como las neuronas del placer (Nair-Roberts et al, 2008).

Las neuronas dopaminérgicas del VTA expresan la enzima Tirosina hidroxilasa (TH), que convierte el aminoácido tirosina en L-3,4-dihidroxifenilalanina (L-Dopa), que a su vez se convierte en dopamina vía aromática L-aminoácido decarboxilasa (AAAD) y pasa a almacenarse en vesículas por el transportador vesicular monoamina (Lovenberg et al, 1962; Yelin y Schuldiner, 1995).

Las neuronas dopaminérgicas tienen tres patrones de actividad (Grace et al, 1983):

- Estado hiperpolarizado e inactivo.
- Tónico: Patrón de disparo lento (2-10 Hz), irregular, de una sola espiga. Genera una liberación lenta y tónica de dopamina mediante la activación espontánea de las neuronas dopaminérgicas. Mantiene la liberación tónica de dopamina en el espacio extrasináptico.
- Fásico: Modo de ráfaga. Genera una liberación rápida, fásica y de gran amplitud de dopamina que es impulsada por el estallido explosivo de las neuronas dopaminérgicas.

La activación de un solo pico (tónica) se debe a un potencial de marcapasos intrínseco, similar a la forma en la que el marcapasos del corazón mantiene la actividad de este órgano (Grace y Bunney, 1984). La actividad fásica es la más importante, depende de entradas aferentes (Grace y Bunney, 1984), y se creía que era la señal funcionalmente relevante para indicar la recompensa y modular el comportamiento dirigido al cumplimiento de objetivos (Berridge et al. 1998). En estudios posteriores, se determinó que el patrón de actividad fásico genera la



La transición de disparos irregulares de una sola espiga (tónicos) a un patrón de disparo de estallido o ráfaga (fásico) es lo que se ha asociado con las señales de recompensa (Schultz, 1998). El estallido fásico de las neuronas dopaminérgicas ocurre en respuesta a estímulos gratificantes primarios o condicionados. Dicho estallido depende de un aminoácido excitador que es el glutamato. El glutamato por si solo es incapaz de mediar el disparo de ráfaga. Los estudios sugieren la presencia de una “puerta” aferente permisiva que permite que las neuronas dopaminérgicas respondan al glutamato e inicien el disparo de ráfaga (Chergui et al, 1994). Estudios han demostrado que esta entrada activa o “puerta” es el tegmento latero-dorsal (LDTg) (situado en el tallo cerebral). El neurotransmisor que actúa en este mecanismo es desconocido (Lodge y Grace, 2006).

La entrada del tegmento latero-dorsal por tanto proporciona la “puerta” permisiva que hace que las neuronas dopaminérgicas respondan a la entrada de glutamato. Esta entrada glutamatérgica puede venir de la corteza prefrontal (PFC), el tegmento pedúnculo pontino (PPTg) y el Área hipotalámica preóptica-rostral lateral (Geisler y Zahm, 2005), entre las cuales la principal es el tegmento pedúnculo pontino (es una estructura presente en el tallo cerebral), que es una región glutamatérgica-colinérgica impulsada por aferentes límbicos, incluyendo la corteza prefrontal y la amígdala extendida. El tegmento pedúnculo pontino se activa ante estímulos auditivos, visuales y somatosensoriales (Mena-Segovia et al, 2004). Se ha demostrado que el tegmento pedúnculo pontino regula directamente el disparo de ráfaga en el área ventral tegmental (Lokwan et al, 1999).

Solo las neuronas que no están bajo la hiperpolarización mediada por GABA son capaces de entrar en un modo de disparo de ráfaga en respuesta a una entrada glutamatérgica (Floresco et al, 2003).

En resumen, las neuronas dopaminérgicas del área ventral tegmental se encuentran inhibidas normalmente por GABA. Esta inhibición se inactiva mediante el Subículo ventral del hipocampo permitiendo la actividad tónica de las neuronas dopaminérgicas, que genera niveles basales de dopamina. Para que se produzca el paso a actividad fásica se necesita de dos estructuras que son el tegmento lateral-dorsal, que permite la utilización del glutamato por las neuronas dopaminérgicas, y el tegmento pedúnculo pontino, que genera el glutamato. La recompensa se genera en el paso de la actividad dopaminérgica tónica a fásica (Figura 8).

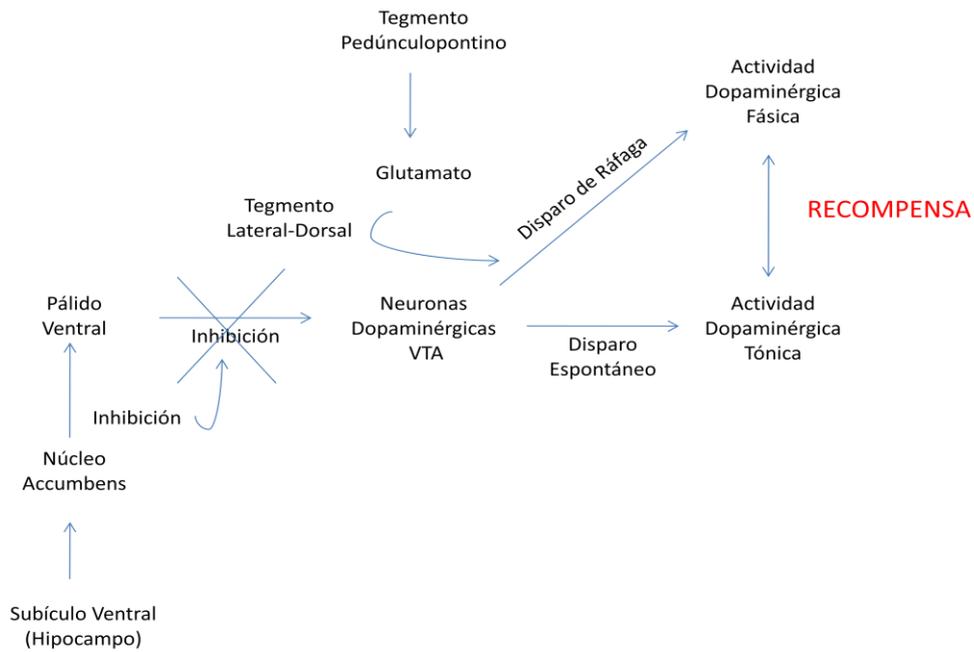


Figura 8: Resumen del proceso de recompensa en neuronas dopaminérgicas.

### ¿Cómo llega la dopamina generada hasta el núcleo accumbens?

La entrada de la dopamina al núcleo accumbens exhibe una compartimentación funcional (Figura 9):

- Liberación de dopamina fásica: Tras una estimulación destacada, las neuronas dopaminérgicas emiten un disparo fásico. Esto conduce a una liberación masiva de dopamina en la hendidura sináptica del núcleo accumbens. Los niveles de dopamina dentro de la hendidura sináptica alcanzan concentraciones considerablemente altas (rango micromolar) (Garris y Wightman, 1994), que deben saturar los receptores D2 postsinápticos. La mayor parte de la dopamina liberada se elimina rápidamente de este compartimento limitado espacialmente mediante la recaptación en el terminal por el transportador de dopamina (DAT) antes de que pueda salir de la hendidura sináptica (Sesack et al, 1994).
- Liberación de dopamina tónica: Por el contrario, la actividad tónica lenta de pico único de las neuronas del área ventral tegmental es responsable de la dopamina tónica de bajo nivel (rango nanomolar) presente en el espacio extracelular del núcleo accumbens. La dopamina de este compartimento no se ve afectada por el DAT.

Aunque los niveles tónicos de dopamina son solo el 0,01% de los estimados en la hendidura sináptica, todavía tiene una concentración suficiente para estimular los receptores D2 presinápticos altamente sensibles presentes en los terminales aferentes (Floresco et al, 2003).

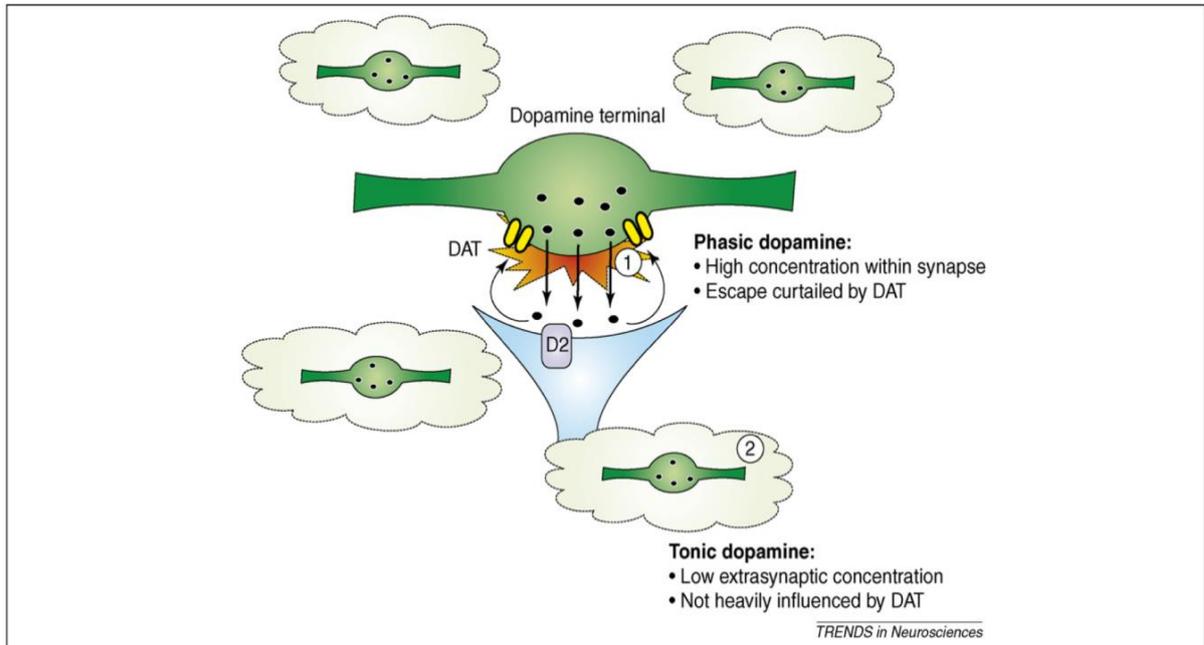


Figura 9: Esquema del terminal dopaminérgico tras liberaciones tónicas o fásicas de dopamina.

Tomada de Grace et al, 2007.

La dopamina fásica de acción rápida modula la actividad solo de un subgrupo de neuronas en el núcleo accumbens. Este modo de señalización de dopamina podría tener un papel importante durante las etapas iniciales del aprendizaje asociativo relacionado con la recompensa (Parkinson et al, 2002).

Por el contrario, los niveles tónicos de dopamina, regulados por la población general de neuronas dopaminérgicas, se distribuyen más espacialmente, modulando la actividad de un gran número de neuronas en el cuerpo estriado ventral, además de modular las entradas glutamatérgicas presinápticas de diferentes regiones límbicas y corticales (Floresco et al, 2001).

Se cree que las interacciones entre estos estados de dopamina tónicos y fásicos regulan la selección de la respuesta en situaciones ambiguas para guiar más eficazmente el comportamiento dirigido a objetivos (Bratcher et al 2005).

### ¿Ante qué tipos de estímulos responde el sistema de recompensa?

Como se ha comentado anteriormente, en el sistema de recompensa del cerebro participan las neuronas dopaminérgicas (DA) que se originan en el mesencéfalo y se proyectan a las regiones del cerebro como la corteza prefrontal, el núcleo accumbens y el caudado. La sensación de recompensa que se genera al realizar diversas acciones se asocia con aumentos en los niveles extracelulares de dopamina en estas regiones (Hernandez y Hoebel, 1988). Las alteraciones en la neurotransmisión dopaminérgica en estas zonas disminuyen los efectos gratificantes de los estímulos no condicionados (estímulos que generan una recompensa por si mismos) (McGregor y Roberts, 1993).

Sin embargo, además de los estímulos no condicionados, los estímulos asociados a la recompensa o estímulos condicionados (estímulos que asociamos a diversas actividades que nos generan una recompensa, por ejemplo un timbre que indica la hora de comer) también generan un aumento de la dopamina. Por tanto, parece que un componente del aprendizaje relacionado con la recompensa consiste en la adquisición por estímulos condicionados de la capacidad de producir actividad que conduce a la liberación de dopamina y sus consecuencias postsinápticas en las regiones del cerebro anterior inervadas por aferencias dopaminérgicas (Bassareo et al, 2007).

### ¿De qué factores depende la recompensa?

La recompensa puede variar según diversos factores, como son la magnitud, la probabilidad, la incertidumbre, el retraso y el esfuerzo. La activación del núcleo accumbens aumenta proporcionalmente a la magnitud de la recompensa prevista (Cohen et al, 2009).

La probabilidad se refiere a la posibilidad de que ocurra una recompensa anticipada. Los individuos generalmente valoran las recompensas con alta probabilidad. La probabilidad suele estar relacionada con la incertidumbre, ya que una probabilidad moderada puede generar un estado de incertidumbre máximo, por ejemplo una probabilidad del 50% es poco informativa acerca de si un resultado dado ocurrirá o no (Cooper y Keutson, 2008).

El retraso se refiere a la cantidad de tiempo hasta que se puede obtener la recompensa esperada, y los individuos generalmente valoran menos las recompensas cuánto más largas sean las demoras. Estudios iniciales encontraron evidencias de que la activación del estriado ventral aumentó cuando las recompensas fueron inmediatas y disminuyó con el retraso de la recompensa (Kable y Glimcher, 2007). Un estudio posterior determinó que mientras la

activación del núcleo accumbens aumenta con la magnitud, la activación de la corteza prefrontal disminuye con el retraso de las recompensas (Ballard y Knutson, 2009).

El esfuerzo se refiere a cuánto debe trabajar un individuo para obtener la recompensa anticipada, y generalmente se valoran menos las recompensas que requieren un esfuerzo considerable. La activación del putamen es la que se ve afectada con el esfuerzo, cuánto más esfuerzo se requiere para lograr una recompensa, menor es la activación del putamen (Croxson et al, 2009).

La actividad de las neuronas dopaminérgicas depende también de la expectativa de recompensa. Estudios recientes muestran que estas neuronas envían una señal de error de predicción de recompensa que refleja la discrepancia entre el valor real de recompensa obtenido y el valor esperado (Cohen et al, 2012).

Eshel et al. (2015), realizaron una serie de experimentos con diversos métodos para investigar los mecanismos computacionales mediante los cuales las neuronas dopaminérgicas del área ventral tegmental calculan el error de predicción de recompensa. En dichos experimentos se estudiaron las neuronas dopaminérgicas mientras se inducían recompensas esperadas e inesperadas, y la investigación del papel de las neuronas GABAérgicas para la función normal de las neuronas dopaminérgicas (ambas neuronas del área ventral tegmental). Observaron que a medida que la recompensa que el animal recibe aumenta, también lo hace la respuesta neuronal dopaminérgica. También descubrieron que la estimulación de las neuronas GABAérgicas del área ventral tegmental resultó en la supresión de la respuesta de dopamina en el caso de recompensas esperadas. Los datos sugieren que dichas neuronas dopaminérgicas calculan el error de predicción de recompensa, y que las neuronas GABAérgicas desempeñan un papel importante en la modulación de la expectativa de respuestas de dopamina (Eshel et al, 2015).

Las neuronas dopaminérgicas disparan de forma fásica tras recompensas no esperadas. Esta respuesta se reduce cuando la recompensa está totalmente prevista. Además, la actividad se suprime cuando se omite una recompensa prevista. A partir de esto, se propuso la hipótesis de que las neuronas dopaminérgicas señalan las discrepancias entre las recompensas esperadas y las reales, es decir, calculan el error de predicción de recompensa, pero se desconoce cómo realizan este cálculo (Schultz, 2006).

Las neuronas GABAérgicas codifican la expectativa sobre las recompensas. La actividad de estas neuronas no está modulada por la entrega u omisión de recompensa. Estas neuronas

proporcionan una inhibición que contrarresta el impulso excitador de la recompensa cuando es esperada. Además, estas neuronas fueron excitadas por estímulos aversivos. Las neuronas GABAérgicas del área ventral tegmental producen sinapsis preferentemente sobre las dendritas de las neuronas dopaminérgicas, mientras que otras lo hacen sobre el soma. Se cree que la inhibición dendrítica es más débil que la somática. Respecto a estímulos aversivos, las neuronas dopaminérgicas identificadas mostraron cierta diversidad, en la mayoría de casos se produjo una inhibición de dichas neuronas, pero en algún caso se produjo excitación. Por el contrario, la mayoría de respuestas en neuronas GABAérgicas fueron excitadoras (Cohen et al, 2012).

### Últimos descubrimientos sobre el sistema de recompensa

Inicialmente se pensó que la actividad dopaminérgica en este circuito mediaba la experiencia de placer de un organismo en respuesta a estímulos gratificantes (Wise, 1980). Algunos autores están comenzando a abandonar esta perspectiva tras los últimos estudios, pasando a considerar al sistema dopaminérgico como el motor que facilita el comportamiento dirigido a objetivos para obtener recompensas, en oposición al mecanismo por el cual un organismo disfruta hedónicamente o consume una recompensa. Pruebas de ello también son algunos estudios anteriores. Por ejemplo, las lesiones de las sinapsis de dopamina en el cuerpo estriado ventral no afectan a la sensación de placer en ratas (Berridge y Robinson, 1998). Además los ratones con depleción de dopamina aun prefieren el agua con sacarosa sobre el agua regular, y también demuestran preferencia en el consumo de morfina (Cannon y Palmiter, 2003). Por el contrario, alterar el funcionamiento dopaminérgico tiene un fuerte efecto sobre la motivación de un individuo para buscar estímulos gratificantes (Salamone et al, 2007).

Algunas investigaciones más recientes indican que el circuito dopaminérgico de recompensa está principalmente implicado en la búsqueda motivacional y el deseo de recompensa, y no en la sensación de recompensa (Treadway, 2016). Dichos estudios proponen que los neuroquímicos implicados en las experiencias hedónicas placenteras son los opioides endógenos (Treadway y Zald, 2011).

#### **4.4.- LA RECOMPENSA O EL CASTIGO EN EL COMPORTAMIENTO, EL APRENDIZAJE Y**

##### **LA MEMORIA**

La gran mayoría de acciones que realizamos están relacionadas de una u otra forma con la recompensa o el castigo. Si la acción resulta gratificante, buscaremos seguir llevándola a cabo en el futuro, en cambio si la acción es desagradable pretenderemos evitarla. Por tanto los “centros de recompensa y castigo” constituyen uno de los mecanismos de control más importantes sobre nuestras actividades corporales, nuestros impulsos, nuestras aversiones o nuestras motivaciones. La recompensa es un componente central para impulsar el aprendizaje basado en incentivos, las respuestas apropiadas a los estímulos y el desarrollo de conductas motivadas (Haber y Knutson, 2010).

Diversos experimentos realizados en animales han demostrado que cuando una experiencia sensitiva no genera ni recompensa ni castigo sobre el individuo, apenas se recuerda. Tras experimentar un estímulo sensitivo, se produce la excitación de diversas zonas de la corteza cerebral. Si dicha experiencia sensitiva no genera sensación de recompensa o castigo, la repetición de la misma acaba conduciendo a la extinción casi total de la respuesta en la corteza cerebral, es decir, el animal queda habituado a este estímulo sensitivo y a partir de entonces lo ignora. Cuando un estímulo sensitivo sí genera una recompensa o castigo, en lugar de indiferencia, la respuesta de la corteza cerebral se va volviendo cada vez más intensa con la repetición del estímulo. En lugar de desvanecerse pasa a reforzarse. En conclusión, se generan huellas de memoria potentes para las sensaciones que sean gratificantes o desagradables, pero se adquiere una completa habituación frente a los estímulos sensitivos indiferentes. Los “centros de recompensa y castigo” por tanto, participan en la selección de la información que aprendemos, de la que normalmente se desecha más del 99% y se selecciona menos del 1% para retenerla (Hall, 2011).

La memoria tiene la capacidad de guiar las conductas motivadas, ya que puede afectar a la toma de decisiones mediante el recuerdo de experiencias anteriores y la forma en que se lograron o no los objetivos propuestos en el pasado. Por ello, la memoria tiene importancia en la toma de decisiones futuras por el individuo. Cuanto mayor sea el valor de la recompensa obtenida y la novedad de la misma, mayor será el recuerdo generado en la memoria. Dicha información sobre la recompensa obtenida se transmite por proyecciones dopaminérgicas desde el área ventral tegmental hasta el estriado y el hipocampo (Bromberg-Martin et al, 2010).

Estudios más recientes realizados en ratas mostraron que la mera estimulación de las neuronas dopaminérgicas del área ventral tegmental, provoca el aprendizaje del valor recompensante obtenido. Por tanto el disparo fásico de las neuronas dopaminérgicas es suficiente para que se genere este aprendizaje (Steinberg et al, 2013).

La actividad de las neuronas dopaminérgicas podría ser en realidad un punto crítico que genere la búsqueda de un determinado objetivo, y el inicio de conductas motivadas para lograrlo (Berridge, 2012), así como inculcar una emoción anticipada o disposición de búsqueda (Alcaro y Panksepp, 2011).

#### **4.5.- EL SISTEMA DE RECOMPENSA EN LA ADICCIÓN A DROGAS**

Los estudios de las adicciones han demostrado que la zona cerebral involucrada en los trastornos adictivos se localiza en la zona del cerebro donde se encuentra el circuito de recompensa cerebral. Las señales asociadas previamente con el consumo de la droga pueden hacer que el sistema dopaminérgico se vuelva activo y produzca la experiencia subjetiva del deseo. El proceso que despierta el deseo por la droga no sería consciente. La hipótesis dopaminérgica de la adicción propone que el sistema dopaminérgico mesolímbico (sistema de recompensa) desempeña un papel en el deseo de la droga. Las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral del mesencéfalo se proyectan al núcleo accumbens de los ganglios basales, hacia el sistema límbico, incluido el hipocampo, y hacia la corteza frontal. Estas regiones cerebrales pueden por tanto desempeñar un papel en la adicción, ya que el sistema mesolímbico dopaminérgico es considerado como el centro cerebral del placer y de la gratificación. Su estimulación es responsable de la farmacodependencia, en la cual el sujeto intenta encontrar el efecto euforizante (Cooper et al, 2007)

La drogadicción se caracteriza por el uso compulsivo de drogas de abuso, y se sugiere que se da la interrupción del sistema de dopamina en el núcleo accumbens (Volkow et al, 2004). Varios estudios han sugerido que las alteraciones a largo plazo en la plasticidad sináptica (capacidad que tiene el sistema nervioso de cambiar su estructura y su funcionamiento para recuperarse y reestructurarse) asociada a la dopamina podrían estar involucradas en la fisiopatología de la adicción a las drogas (Hyman et al, 2006).

Estudios sugieren que individuos que toman psicoestimulantes tienen una sobrerrepresentación de la influencia del subículo ventral en el núcleo accumbens y una interrupción en la capacidad de la corteza prefrontal para permitir la flexibilidad del

comportamiento. Esta condición podría encerrar al individuo en un estado perseverante de búsqueda de drogas del que no se puede escapar fácilmente (Grace et al, 2007).

#### **4.6.- EL SISTEMA DE RECOMPENSA EN DESORDENES MENTALES**

La desactivación del sistema de recompensa conduce a una menor motivación y cognición, así como a emociones (tales como la tristeza) y anhedonia (Nusslock y Alloy, 2017).

La anhedonia implica la disminución del placer en respuesta a estímulos que previamente se percibían como gratificantes. Diversos análisis sugieren que la anhedonia se refleja mediante una hiposensibilidad a la recompensa y disminución de la motivación. Genera una reducción en la activación del estriado ventral ante estímulos positivos y gratificantes (Wacker et al, 2009). Estudios recientes indican que la anhedonia se asocia con problemas de conectividad entre la corteza prefrontal y el núcleo accumbens durante el procesamiento de la recompensa (Young et al, 2017).

La disminución de la motivación y el afecto positivo se ha considerado durante mucho tiempo una característica central de la depresión (Meehl, 1975). La anhedonia es un síntoma principal de la depresión. Las personas con depresión sufren una reducción de la sensibilidad al placer (Kotov et al, 2010), y participan menos del comportamiento dirigido a objetivos (Forbes, 2009). Durante los juegos de azar o las tareas de recompensa monetaria, los adultos con depresión toman decisiones más conservadoras (Corwin et al, 1990), más lentas (Kaplan et al, 2006) y menos flexibles frente a posibles cambios (Cella et al, 2010). Además, gastan menos esfuerzo en recompensa en comparación con los controles (Yang et al, 2014).

Mientras que la depresión se caracteriza por una sensibilidad a la recompensa atenuada, el riesgo de trastorno bipolar (cambios de ánimo frecuentes pasando de episodios de euforia conocidos como manía, a episodios de tristeza conocidos como depresión bipolar) se asocia con hipersensibilidad a la recompensa y aumento de la motivación (Alloy et al, 2015). La hipersensibilidad a la recompensa puede conducir a un aumento excesivo de la motivación (por ejemplo trabajar un número de horas muy elevado en un trabajo determinado) durante actividades que implican metas, logros o recompensa (en el ejemplo para lograr una mejora laboral). En el extremo, este aumento excesivo de motivación se refleja en síntomas hipomaniacos, como son: estado de ánimo irritable, disminución de la necesidad de dormir, aumento de la activación psicomotora, confianza extrema y búsqueda de actividades

gratificantes sin atención a los posibles riesgos. Los síntomas hipomaniacos se asocian con una mayor capacidad de respuesta emocional y cognitiva a las recompensas (Johnson et al, 2005). La hipersensibilidad de recompensa se asocia con una mayor probabilidad de primera aparición de trastorno bipolar (Alloy et al, 2012), un tiempo más corto para recurrencias de episodios hipomaniacos (Alloy et al, 2008), un aumento de los síntomas maniacos entre individuos recuperados con trastorno bipolar (Meyer et al, 2001), y una mayor probabilidad de progresar a un trastorno más severo entre aquellos con un trastorno bipolar más leve (Alloy et al, 2012).

Específicamente, el riesgo de depresión se caracteriza por una menor motivación y una menor activación neural relacionada con la recompensa, mientras que el riesgo de hipomanía (trastorno bipolar) se asocia con motivación elevada y mayor activación neural relacionada con la recompensa. Lo que diferencia el trastorno bipolar de la depresión es el riesgo de manía, y uno de los principales factores de riesgo para la manía involucra una propensión a experimentar una motivación anormalmente elevada respecto a señales gratificantes (Nusslock y Alloy, 2017).

Otra enfermedad mental que guarda relación con el sistema de recompensa es la esquizofrenia (enfermedad mental grave que afecta al pensamiento, las emociones y la conducta). En la esquizofrenia se pueden observar síntomas negativos y positivos. Los síntomas negativos son anhedonia, disminución de la expresión afectiva, reducción de la motivación y reducción de experiencias placenteras (Strauss y Gold, 2012). Los síntomas positivos de la esquizofrenia son principalmente psicosis, alucinaciones y delirios. Existe una hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia, que argumenta que los síntomas negativos son el resultado de una liberación inapropiada que no responde de forma correcta a señales de recompensa significativas, mientras que los síntomas positivos serían resultado de una liberación de dopamina elevada frente a estímulos irrelevantes. Dichos estudios sugieren que los síntomas en la esquizofrenia pueden deberse sobre todo a deficiencias en la capacidad de evocar las recompensas pasadas y futuras, y no a un déficit en la sensación de placer al responder a una recompensa presente (Nusslock y Alloy, 2017).

También existe una perspectiva de adicción por hipersensibilidad a la recompensa, que aumenta la vulnerabilidad hacia conductas adictivas (Alloy et al, 2009). La hipersensibilidad a la recompensa genera un comportamiento de aproximación en situaciones que involucran estímulos potencialmente gratificantes, y las drogas de abuso tienen tales propiedades gratificantes. Esta perspectiva propone que la hipersensibilidad de recompensa podría

conducir a un mayor consumo de sustancias y poner a un individuo en riesgo de adicción (Franken y Muris, 2006). La hipersensibilidad a la recompensa también puede relacionarse con un mayor consumo de alcohol (Franken, 2002).

## **5.- CONCLUSIONES**

Tras la realización de esta revisión podemos sacar las siguientes conclusiones:

- El sistema de recompensa está compuesto por una gran cantidad de estructuras y áreas interconectadas entre sí para dar lugar finalmente a la obtención de la recompensa, pero las de mayor importancia son el núcleo accumbens y el área ventral tegmental.
- Tanto el núcleo accumbens como el área ventral tegmental presentan proyecciones a otras estructuras que componen el sistema de recompensa, principalmente al hipocampo, la corteza prefrontal y la amígdala.
- Las neuronas dopaminérgicas son las consideradas como neuronas del placer e implicadas en el sistema de recompensa. Sin embargo, hay controversia acerca de la función específica que cumple el sistema dopaminérgico en la recompensa y la motivación, ya que algunos autores proponen que aporta la sensación de recompensa pero otros que está más ligado a la motivación. Por ello, sería conveniente seguir realizando estudios al respecto para obtener nuevas evidencias.
- La motivación cumple una función principal en el sistema de recompensa como mecanismo inductor de la conducta hacia la obtención de objetivos.
- El sistema de recompensa también participa del aprendizaje y la memoria de las actividades y conductas que realizamos, ya que tendemos a repetir las actividades que nos generan placer y a evitar las que nos generan castigo.
- Las adicciones a ciertas drogas también están relacionadas con el sistema de recompensa, ya que la persona adicta busca el placer y el efecto euforizante que se genera sobre este sistema al consumirlas.
- Hay una relación evidente entre la alteración del sistema de recompensa y el desarrollo de ciertas enfermedades mentales, por lo que convendría realizar nuevas investigaciones para obtener nuevos datos de relevancia para el tratamiento de las mismas.

## **6.- BIBLIOGRAFIA**

Alcaro A, Panksepp J. The seeking mind: primal neuro-affective substrates for appetitive incentive states and their pathological dynamics in addictions and depression. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2011; 35:1805–1820.

Alloy LB, Abramsom LY, Walshaw PD, Cogswell A, Grandin LD, Hughes ME, Hogan ME. Behavioral approach system (BAS) and behavioral inhibition system (BIS) sensitivities and bipolar spectrum disorders: prospective prediction of bipolar mood episodes. *Bipolar Disord.* 2008; 10:310-322.

Alloy LB, Bender RE, Wagner CA, Whitehouse WG, Abramson LY, Hogan ME, Harmon-Jones E. Bipolar spectrum-substance use co-occurrence: behavioral approach system (BAS) sensitivity and impulsiveness as shared personality vulnerabilities. *J. Personal. Soc. Psychol.* 2009; 97:549-565.

Alloy LB, Bender RE, Whitehouse WG, Wagner CA, Liu RT, Grant DA, Abramson LY. High Behavioral Approach System (BAS) sensitivity, reward responsiveness, and goal-striving predict first onset of bipolar spectrum disorders: a prospective behavioral high-risk design. *J. Abnorm. Psychol.* 2012; 121:339-351.

Alloy LB, Nusslock R, Boland EM. The development and course of bipolar spectrum disorders: an integrated reward and circadian rhythm dysregulation model. *Annu. Rev. Clin. Psychol.* 2015; 11:213-250.

Alloy LB, Urosevic S, Abramson LY, Jager-Hyman S, Nusslock R, Whitehouse WG, Hogan M. Progression along the bipolar spectrum: a longitudinal study of predictors of conversion from bipolar spectrum conditions to bipolar I and II disorders. *J. Abnorm. Psychol.* 2012; 121:16-27.

Anderon AK, Christoff K, Stappen I, Panitz D, Ghahremani DG, Glover GH. Dissociated neural representations of intensity and valence in human olfaction. *Nat Neurosci.* 2003; 6:196-202.

Aransay A, Rodríguez-López C, García-Amado M, Clascá F, Prensa L. Long-range projections neurons of the mouse ventral tegmental area: a single-cell axon tracing analysis. *Front. Neuroanat.* 2015; 9:59

Ballard K, Knutson B. Dissociable neural representations of future reward magnitude and delay during temporal discounting. *Neuroimage.* 2009; 45:143-150.

Bassareo V, De Luca MA, Di Chiara G. Differential impact of pavlovian drug conditioned stimuli on in vivo dopamine transmission in the rat accumbens shell and core and in the prefrontal cortex. *Psychopharmacology*. 2007; 191:689-703.

Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. *Neurociencia. La exploración del cerebro*. 3ªEdición. Philadelphia. Wolters Kluwer Health. Lippincott Williams & Wilkins; 2008.

Berridge, KC. From prediction error to incentive salience: mesolimbic computation of reward motivation. *Eur. J. Neurosci*. 2012; 35:1124–1143.

Berridge KC, Robinson TE. What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Res. Brain Res. Rev*. 1998. 28: 309-369.

Blood AJ, Zatorre RJ. Intensely pleasurable responses to music correlate with activity in brain regions implicated in reward and emotion. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001; 98:11818-11823.

Braidot N. ¿Qué son los sistemas de recompensas del cerebro? Braidot. *Bussiness & Neuroscience*. 2017 [En línea]. [Consultado en Marzo de 2018]. Disponible en: <https://braidot.com/que-son-los-sistemas-de-recompensa-del-cerebro-2/>

Bratcher NA, Farmer-Dougan V, Dougan JB, Heidenreich BA, Garris PA. The role of dopamine in reinforcement: changes in reinforcement sensitivity induced by D1-type, D2-type, and nonselective dopamine receptor agonists. *J. Exp. Anal. Behav*. 2005; 84:371-399.

Bromberg-Martin, ES, Matsumoto, M, Hikosaka, O. Dopamine in motivational control: rewarding, aversive, and alerting. *Neuron*. 2010; 68:815–834.

Cannon CM, Palmiter RD. Reward without dopamine. *J. Neurosci*. 2003; 23:10827-10831.

Cella M, Dymond S, Cooper A. Impaired flexible decision-making in major depressive disorder. *J. Affect. Disord*. 2010; 124:207-210.

Chergui K, Akaoka H, Charlèty PJ, Saunier CF, Buda M, Chouvet G. Subthalamic nucleus modulates burst firing of nigral dopamine neurones via NMDA receptors. *Neuroreport*. 1994; 5: 1185-1188.

Cohen JY, Haesler S, Vong L, Lowell BB, Uchida N. Neuron-type-specific signals for reward and punishment in the ventral tegmental area. *Nature*. 2012; 482:85-88.

Cohen MX, Axmacher N, Lenartz D, Elger CE, Sturm V, Schlaepfer TE. Neuroelectric signatures of reward learning and decision-making in the human nucleus accumbens. *Neuropsychopharmacology*. 2009; 34:1649-1658.

Cooper JC, Knutson B. Valence and salience contribute to nucleus accumbens activation. *Neuroimage*. 2008; 39:538-547.

Cooper S, Robinson AJ, Mazei-Robinson MS. Reward Circuitry in Addiction. *Neurotherapeutics*. 2017; 14:687-697.

Cornier MA, Von Kaenel SS, Bessesen DH, Tregellas JR. Effects of overfeeding on the neuronal response to visual food cues. *Am J Clin Nutr*. 2007; 86:965–971.

Corwin J, Peselow E, Feenan K, Rotrosen J, Fieve R. Disorders of decision in affective disease: an effect of beta-adrenergic dysfunction? *Biol. Psychiatry*. 1990; 27:813-833.

Cox SM, Benkelfat C, Dagher A, Delaney JS, Durand F, McKenzie SA. Striatal dopamine responses to intranasal cocaine self-administration in humans. *Biol Psychiatry*. 2009; 65: 846-850.

Croxson PL, Walton ME, O'Reilly JX, Behrens TEJ, Rushworth MFS. Effort based cost-benefit valuation and the human brain. *J Neurosci*. 2009; 29:4531-4541.

Drevets WC, Gautier C, Price JC, Kupfer DJ, Kinahan PE, Grace AA. Amphetamine-induced dopamine release in human ventral striatum correlates with euphoria. *Biol Psychiatry*. 2001; 49: 81-96.

Eshel N, Bukwich M, Rao V, Hemmelder V, Tian J, Uchida N. Arithmetic and local circuitry underlying dopamine prediction errors. *Nature*. 2015; 525:243-246.

Fernández-Espejo E. ¿Cómo funciona el núcleo accumbens? *Rev Neurol*. 2000; 30:845-849.

Floresco SB, Blaha CD, Yang CR, Phillips AG. Modulation of hippocampal and amygdalar-evoked activity of nucleus accumbens neurons by dopamine: cellular mechanisms of input selection. *J. Neurosci*. 2001; 21:2851-2860.

Floresco SB, Todd CL, Grace AA. Glutamatergic afferents from the hippocampus to the nucleus accumbens regulate activity of ventral tegmental area dopamine neurons. *J. Neurosci*. 2001; 21:4915-4922.

Floresco SB, West AR, Ash B, Moore H, Grace AA. Afferent modulation of dopamine neuron firing differentially regulates tonic and phasic dopamine transmission. *Nat. Neurosci.* 2003; 6: 968-973.

Forbes EE. Where's the fun in that? Broadening the focus on reward function in depression. *Biol. Psychiatry.* 2009; 66:199-200.

Franken IHA. Behavioral approach system (BAS) sensitivity predicts alcohol craving. *Personal. Individ. Differ.* 2002; 32:349-355.

Franken IHA, Muris P. BIS/BAS personality characteristics and college students' substance use. *Personal. Individ. Differ.* 2006; 40:1497-1503.

Friedman DP, Aggleton JP, Saunders RC. Comparison of hippocampal, amígdala, and perirhinal projections to the nucleus accumbens: combined anterograde and retrograde tracing study in the Macaque brain. *J Comp Neurol.* 2002; 450:345-365.

Gao Q, Horvath TL. Neurobiology of feeding and energy expenditure. *Annu Rev Neurosci.* 2007; 30:367-398

Garris PA, Wightman RM. Different kinetics govern dopaminergic transmission in the amígdala, prefrontal cortex, and striatum: an in vivo voltammetric study. *J. Neurosci.* 1994; 14:442-450.

Geisler S, Zahm DS. Afferents of the ventral tegmental area in the rat-anatomical substratum for integrative functions. *J. Comp. Neurol.* 2005; 490:270-294.

Grace AA, Bunney BS. Intracellular and extracellular electrophysiology of nigral dopaminergic neurons-1. Identification and characterization. *Neuroscience.* 1983; 10: 301-315.

Grace AA, Bunney BS. The control of firing pattern in nigral dopamine neurons: single spike firing. *J. Neurosci.* 1984; 4:2866-2876.

Grace AA, Bunney BS. The control of firing pattern in nigral dopamine neurons: burst firing. *J. Neurosci.* 1984; 4:2877-2890.

Grace AA, Bunney BS. Opposing effects of striatonigral feedback pathways on midbrain dopamine cell activity. *Brain Res.* 1985; 333:271-284.

Grace AA, Stan BF, Goto Y, Lodge DJ. Regulation of firing of dopaminergic neurons and control of goal-directed behaviors. *Trends Neurosci.* 2007; 30: 220-227.

Haber SN, Knutson B. The reward circuit: linking primate anatomy and human imaging. *Neuropsychopharmacology*. 2010; 35 (1): 4-26.

Haber SN, McFarland NR. The concept of the ventral striatum in nonhuman primates. *Ann N Y Acad Sci*. 1999; 877:33-48.

Hall JE. Guyton & Hall. *Tratado de Fisiología Médica*. 12ª Edición. Jackson, Mississippi. Elsevier Saunders; 2011.

Hernandez L, Hoebel BG. Food reward and cocaine increase extracellular dopamine in the nucleus accumbens as measured by microdialysis. *Life Sciences*. 1988; 42:1705-1712.

Hikosaka O, Bromberg-Martin E, Hong S, Matsumoto M. New insights on the subcortical representation of reward. *Curr Opin Neurobiol*. 2008; 18:203-208.

Hyman SE, Malenka RC, Nestler EJ. Neural mechanisms of addiction: the role of reward-related learning and memory. *Annu. Rev. Neurosci*. 2006; 29:565-598.

Johnson SL, Ruggiero C, Carver CS. Cognitive, behavioral and affective responses to reward: links with hypomanic vulnerability. *J. Soc. Clin. Psychol*. 2005; 24:894-906.

Kable JW, Glimcher PW. The neural correlates of subjective value during intertemporal choice. *Nat Neurosci*. 2007; 10:1625-1633.

Kelley AE. Ventral striatal control of appetitive motivation: role in ingestive behavior and reward-related learning. *Neurosci Biobehav Rev*. 2004; 27:765-776.

Killgore WD, Young AD, Femia LA, Bogorodzki P, Rogowska J, Yurgelun-Todd DA. Cortical and limbic activation during viewing of high- versus low-calorie foods. *Neuroimage*. 2003; 19:1381-1394.

Kotov R, Gamez W, Schmidt F, Watson D. Linking “big” personality traits to anxiety, depressive, and substance use disorders: a meta-analysis. *Psychol. Bull*. 2010; 136:768-821.

Lisman JE, Grace AA. The hippocampal-VTA loop: controlling the entry of information into long-term memory. *Neuron*. 2005; 46, 703-713.

Lodge DJ, Grace AA. The hippocampus modulates dopamine neuron responsivity by regulating the intensity of phasic neuron activation. *Neuropsychopharmacology*. 2006; 31: 1356-1361.

Lodge DJ, Grace AA. The laterodorsal tegmentum is essential for burst firing of ventral tegmental area dopamine neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2006; 103:5167-5172.

Lokwan SJ, Overton PG, Berry MS, Clark D. Simulation of the pedunclopontine tegmental nucleus in the rat produced burst firing in A9 dopaminergic neurons. *Neuroscience.* 1999; 92:245-254.

Lovenberg W, Weissbach H, Udenfriend S. Aromatic L-amino acid decarboxylase. *J Biol Chem.* 1962; 237:89-93.

McClure SM, York MK, Montague PR. The neural substrates of reward processing in humans: the modern role of FMRI. *Neuroscientist.* 2004; 10: 260-268.

McGregor A, Roberts DCS. Effect of medial prefrontal cortex injections of SCH 23390 on intravenous cocaine self-administration under both a fixed and progressive ratio Schedule of reinforcement. *Behavioural Brain Research.* 1995; 67:75-80.

Meehl PE. Hedonic capacity: some conjectures. *Bull. Menn. Clin.* 1975; 39:295-307.

Mena-Segovia J, Bolam JP, Magill PJ. Pedunclopontine nucleus and basal ganglia: distant relatives or part of the same family? *Trends Neurosci.* 2004; 27:585-588.

Meyer B, Johnson SL, Winters R. Responsiveness to threat and incentive in bipolar disorder. Relations of the BIS/BAS scales with symptoms. *J. Psychopathol. Behav. Assess.* 2001; 23:133-143.

Moan CE, Heath RG. Septal stimulation for the initiation of heterosexual behavior in a homosexual male. *Journal of Behavioral Therapy and Experimental Psychiatry.* 1972; 3:23-30.

Mouras H, Stoleru S, Bittoun J, Glutron D, Pélégriani-Issac M, Paradis AL, Burnod Y. Brain processing of visual sexual stimuli in healthy men: a functional magnetic resonance imaging study. *Neuroimage.* 2003; 20:855– 869.

Nager W, Krauss JK, Heldmann M, Marco-Pallares J, Capelle H-H, Lütjens G, Bolat S, Dengler R, Münte TF. Human hypothalamus shows differential responses to basic motivational stimuli-An invasive electrophysiology study. *Neuroscience.* 2011; 189:330-336.

Nair-Roberts RG, Chatelain-Badie SD, Benson E, White-Cooper H, Bolam JP, Ungless MA. Stereological estimates of dopaminergic, GABAergic and glutamatergic neurons in the ventral

tegmental area, substantia nigra and retrorubral field in the rat. *Neuroscience*. 2008; 152:1024-1031.

Nieuwenhuis S, Ston-Jones G, Cohen JD. Decision making, the P3, and the locus coeruleus-norepinephrine system. *Psychol Bull*. 2005; 131:510-532.

Nusslock R, Alloy LB. Reward processing and mood-related symptoms: An RDoC and translational neuroscience perspective. *J. Affect Disord*. 2017; 216:3-16.

Oades RD, Halliday GM. Ventral tegmental (A10) system: neurobiology. 1. Anatomy and connectivity. *Brain Res. Rev*. 1987; 12:117-165.

O'Donnell P, Grace AA. Dopaminergic modulation of dye coupling between neurons in the core and Shell regions of the nucleus accumbens. *J Neurosci*. 1993; 13:3456-3471.

Olds J. Self-stimulation of the brain: its use to study local effects of hunger, sex, and drugs. *Science*. 1958; 127: 315-324.

Olds J, Milner P. Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *J Comp Physiol Psychol*. 1954; 47:419-427.

Padoa-Schioppa C, Assad JA. Neurons in the orbitofrontal cortex encode economic value. *Nature*. 2006; 441:223-226.

Parkinson JA, Dalley JW, Cardinal RN, Bamford A, Fehnert B, Lachenal G, Rudarakanchana N, Halkerston KM, Robbins TW, Everitt BJ. Nucleus accumbens dopamine depletion impairs both acquisition and performance of an appetitive Pavlovian approach behaviour: implications for mesoaccumbens dopamine function. *Behav. Brain Res*. 2002; 137:149-163.

Popescu AT, Zhou MR, Poo MM. Phasic dopamine release in the medial prefrontal cortex enhances stimulus discrimination. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A*. 2016; 113: E3169-E3176.

Ramirez DR, Savage LM. Differential involvement of the basolateral amígdala, orbitofrontal cortex, and nucleus accumbens core in acquisition and use of reward expectancies. *Behav Neurosci*. 2007; 121:896-906.

Salamone JD, Correa M, Farrar A, Mingote SM. Effort-related functions os nucleus accumbens dopamine and associated forebrain circuits. *Psychopharmacology*. 2007; 191:461-482.

Salamone JD, Correa M, Mingote SM, Weber SM. Nucleus accumbens dopamine and the regulation of effort in food-seeking behavior: Implications for studies of natural motivation,

psychiatry and drug abuse. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2003; 305 (1):1-8.

Schultz W. Predictive reward signal of dopamine neurons. *J. Neurophysiol.* 1998; 80:1-27.

Schultz W. Behavioral theories and the neurophysiology of reward. *Annu. Rev. Psychol.* 2006; 57:87-115.

Sesack SR, Aoki C, Pickel VM. Ultrastructural localization of D2 receptor-like immunoreactivity in midbrain dopamine neurons and their striatal targets. *J. Neurosci.* 1994; 14:88-106.

Smith KS, Berridge KC. Opioid limbic circuit for reward: interaction between hedonic hotspots of nucleus accumbens and ventral pallidum. *J Neurosci.* 2007; 27:1594-1605.

Steinberg EE, Keiflin R, Boivin JR, Witten IB, Deisseroth K, Janak PH. A causal link between prediction errors, dopamine neurons and learning. *Nat. Neurosci.* 2013; 16, 966–973.

Strauss GP, Gold JM. A new perspective on anhedonia in Schizophrenia. *Am. J. Psychiatry.* 2012; 169:364-379.

Swanson LW. Cerebral hemisphere regulation of motivated behavior. *Brain Res.* 2000; 886:113–164.

Treadway MT. The neurobiology of motivational deficits in depression – an update on candidate pathomechanisms. *Curr. Top. Behav. Neurosci.* 2016; 27:337-355.

Treadway MT, Zald DH. Reconsidering anhedonia in depression: lessons from translational neuroscience. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2011; 35:537-555.

Tyree SM, De Lecea L. Lateral Hypothalamic Control of the Ventral Tegmental Area: Reward Evaluation and the Driving of Motivated Behavior. *Front. Syst. Neurosci.* 2017; 11:50.

Valenzuela I. ¿Cómo funciona el sistema de recompensa del cerebro? *Vix*, revista digital. 2016 [En línea]. [Consultado en Abril de 2018]. Disponible en: <https://www.vix.com/es/btg/curiosidades/5190/como-funciona-el-sistema-de-recompensa-del-cerebro>

Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, Swanson JM. Dopamine in drug abuse and addiction: results from imaging studies and treatment implications. *Mol. Psychiatry.* 2004; 9:557-569.

Wacker J, Dillon DG, Pizzagalli DA. The role of the nucleus accumbens and rostral anterior cingulate cortex in anhedonia: integration of resting EEG, fMRI, and volumetric techniques. *NeuroImage*. 2009; 46:327-337.

Wise RA. Action of drugs of abuse on brain reward systems. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1980; 13:213-223.

Yang XH, Huang J, Zhu CY, Wang YF, Cheung EFC, Chan RCK, Xie GR. Motivational deficits in effort-based decision making in individuals with subsyndromal depression, first- episode and remitted depression patients. *Psychiatry Res.* 2014; 220:874-882.

Yelin R, Schuldiner S. The pharmacological profile of the vesicular monoamine transporter resembles that of multidrug transporters. *FEBS Lett.* 1995; 377:201-207.

Young CB, Chen T, Nusslock R, Keller J, Schatzberg AF, Menon V. Anhedonia and general distress show dissociable ventromedial prefrontal cortex connectivity in major depressive disorder. *Transl. Psychiatry.* 2017; (In press).

Zald DH. The human amígdala and the emotional evaluation of sensory stimuli. *Brain Res Rev.* 2003; 41:88-123.

Zald DH, Boileau I, El-Dearedy W, Gunn R, McGlone F, Dichter GS. Dopamine transmission in the human striatum during monetary reward tasks. *J Neurosci.* 2004; 24: 4105-4112.